
8

Démarche du diagnostic étiologique génétique

La déficience intellectuelle (DI) est une affection fréquente (2 à 3 % de la population, véritable question de santé publique ; cf. chapitre « Prévalences des déficiences intellectuelles »), très hétérogène sur le plan clinique et étiologique (cf. chapitre « Étiologies environnementales et génétiques »). Parmi les multiples étiologies de DI, les causes génétiques représenteraient entre un quart et la moitié (Srouf et Shevell, 2014) des causes identifiées, et peuvent se décliner en : anomalies chromosomiques visibles sur un caryotype ; microréarrangements génomiques déséquilibrés variés identifiés par la technique de CGH-array ou analyse chromosomique sur puce à ADN (ACPA) ; anomalies monogéniques ; et autres anomalies génétiques non mendéliennes (dont phénomène d’empreinte parentale...). Chacune de ces anomalies génétiques ne représente qu’une très petite portion des étiologies, estimée pour chacune à moins de 1 %, à l’exception de la trisomie 21 et du syndrome de l’X fragile. Il en résulte que chaque cause génétique de DI est une maladie rare, voire très rare (pour certains gènes, quelques patients identifiés seulement dans le monde). Sur un plan pratique, l’implication d’un très grand nombre de gènes dans la DI (environ 450 à ce jour, et 600 si on considère les troubles du neuro-développement dans leur ensemble⁷⁷), et leur faible fréquence relative rendent le diagnostic étiologique difficile à établir, ce d’autant que la majorité de ces gènes sont responsables de DI non syndromiques (c’est-à-dire non reconnaissables cliniquement), qu’un petit nombre seulement est testé en diagnostic de routine, et enfin que de nouveaux gènes de DI sont encore à découvrir. Il en résulte une absence de diagnostic étiologique pour plus de 40 % des patients après des investigations appropriées.

77. Par ailleurs, hormis les cas particuliers des patients autistes dits de haut niveau ou du syndrome d’Asperger, les pathologies génétiques impliquées dans les troubles du spectre autistique recouvrent en grande partie celles de la DI. Ceci explique que l’exploration des patients atteints d’un autisme déficitaire fait partie de la pratique diagnostique quotidienne (et de recherche) des cliniciens.

Parmi les causes multiples de DI (cf. chapitre « Étiologies environnementales et génétiques »), on estimait jusque récemment que 25 % des causes étaient d'origine génétique, 25 % d'origine acquise, et 50 % de cause indéterminée ou multifactorielle. Ces proportions varient selon la sévérité de la DI : le taux d'étiologies indéterminées augmente lorsque la gravité de la DI est moindre, car les causes sont plus volontiers multifactorielles dans la DI légère. Ces chiffres restent imprécis, la plupart des études portant sur de petites séries, potentiellement biaisées, à l'exception de la grande enquête de Stevenson menée sur plus de 10 000 patients porteurs d'une DI (Stevenson et coll., 2003). Celle-ci mettait en évidence une cause génétique confirmée ou suspectée (syndromes) dans 28 % des cas, dont 11,2 % d'anomalies chromosomiques, 7,8 % d'anomalies dans un gène connu, et 1,4 % de syndromes présumés génétiques, dont le gène n'était pas identifié. La proportion de causes non connues était de 56 %. L'évolution des technologies de ces dernières années, en particulier les méthodes de CGH/ACPA (cf. plus bas), et plus récemment de séquençage haut débit (*Next Generation Sequencing*, NGS) ont fait reculer la fraction de DI de cause indéterminée au profit des causes génétiques, avec un nombre croissant de micro-remaniements divers et de nouveaux gènes impliqués.

Diagnostic étiologique

Définition

Bien définir le terme « diagnostic étiologique » permet d'éviter des confusions de langage liées à des pathologies fréquemment associées à la DI (par exemple : DI et autisme, DI et épilepsie), ou à des malformations (par exemple une malformation cérébrale) pour lesquelles il est parfois difficile de distinguer si l'une est la cause de l'autre ou s'il s'agit d'une association possiblement syndromique. Schaefer et Bodensteiner (1998) soulignent bien la différence entre un signe (par exemple une agénésie du corps calleux) et un diagnostic comprenant ce signe (par exemple le syndrome acro-calleux). Ils définissent ainsi le diagnostic « spécifique » comme « ce qui peut être traduit en information clinique utile pour la famille, comprenant des informations sur le pronostic, le risque de récurrence et les thérapeutiques disponibles les plus adaptées ». Van Karnebeek ajoute à cette définition le point suivant : « une littérature suffisante permettant de mettre en évidence une relation causale du désordre observé avec la déficience intellectuelle » (Van Karnebeek, 2005a). Enfin, les publications de Moeschler en 2006 et 2014 reprennent ces définitions, et incluent l'étiologie génétique (mutation ou

anomalie génomique) comme un élément essentiel de la définition du diagnostic étiologique.

Intérêt du diagnostic étiologique

Dans la littérature, il n'y a pas d'études systématiques permettant d'estimer le bénéfice d'une évaluation en génétique médicale pour le patient, ses parents ou sa famille. Une étude récente (Makela et coll., 2009) portant sur 20 familles avec et sans diagnostic étiologique vise à mettre en évidence les attentes des familles d'un diagnostic étiologique. Celles-ci sont les suivantes :

- validation de la réalité de la maladie, donnant ainsi une crédibilité aux difficultés rencontrées ;
- information sur celle-ci, favorisant sa prise en charge, et également l'espoir d'une guérison future ;
- possibilité d'obtenir des aides, en particulier pour la scolarité ;
- soutien sur le plan émotionnel par la rencontre ou la connaissance d'autres familles concernées par la même anomalie.

De manière intéressante, cette étude souligne deux postures très variables d'une famille à l'autre : le « besoin de savoir » et l'attitude par rapport au diagnostic prénatal. Elle illustre également les ambiguïtés de la définition ou de l'intérêt du diagnostic étiologique. Par exemple, pour certaines familles, le diagnostic d'autisme (qui n'est pas un diagnostic étiologique) est suffisant et même plus informatif que celui d'une anomalie génétique rare. Mais toutes les familles disent qu'elles auraient souhaité un diagnostic étiologique, si celui-ci était possible, au début des symptômes.

Malgré l'absence d'études systématiques permettant d'en évaluer le bénéfice, la littérature sur le sujet s'accorde à recommander une évaluation (« *comprehensive evaluation* ») dans le but d'établir l'étiologie de la DI pour tous les enfants avec DD (*developmental delay*)/DI, et plusieurs auteurs (Romano et coll., 2009 ; Shevell, 2011) énumèrent les « bénéfices potentiels » pour les patients, leurs parents et même pour les praticiens. La plupart des publications concernent l'évaluation chez l'enfant, et seules quelques-unes s'intéressent aux adultes (Taylor et coll., 2010).

Bénéfices pour les patients, leurs parents et les familles

Le diagnostic étiologique peut permettre les bénéfices suivants :

- répondre à la question du « pourquoi », et nommer la maladie, ce qui peut donner le sentiment d'avoir plus de prise sur elle. Les parents d'enfants avec

DI font souvent l'expérience d'un sentiment de perte de contrôle et le diagnostic étiologique peut contribuer à donner le sentiment de reprendre le contrôle de la situation (Moeschler et coll., 2014). Il peut parfois déculpabiliser les parents, car la cause est « extérieure » (cause génétique), même si ce point est ambigu pour les DI liées au chromosome X lorsque les mères sont conductrices, ou lorsqu'il s'agit d'une intoxication maternelle (syndrome d'alcoolisme fœtal...);

- préciser le pronostic et la trajectoire développementale, en particulier pour le jeune enfant. Il est cependant important de souligner qu'il peut exister une grande variabilité de celle-ci pour un même diagnostic étiologique ;

- mettre en place un suivi médical approprié, avec une surveillance adaptée et un dépistage systématique des complications associées connues. Même si la question d'un traitement curatif n'est pas aujourd'hui au premier plan dans la DI d'origine génétique (à quelques exceptions près comme la phénylcétonurie, l'hypothyroïdie congénitale...), cela ne signifie surtout pas qu'il n'y a rien à faire. Les exemples ci-dessous plaident également en faveur d'un diagnostic précoce :

- pour certaines pathologies métaboliques comme le groupe des déficits en créatine, des traitements substitutifs ont été proposés, permettant une amélioration de certains symptômes, surtout lorsque le traitement est précoce (Stockler-Ipsiroglu et coll., 2014 ; Jaggumantri et coll., 2015) ;

- sur d'autres maladies identifiées, des traitements ont prouvé leur efficacité sur certains symptômes. On peut citer sans être exhaustif le traitement de l'épilepsie et/ou des mouvements anormaux dans le déficit en GLUT1 (Klepper et Leienhecker, 2013 ; Leen et coll., 2013), ou le traitement par mélatonine des troubles du sommeil dans le syndrome de Smith-Magenis (et par extension dans d'autres syndromes)... ;

- par ailleurs, certains syndromes nécessitent une prise en charge médicale particulière (syndrome de Williams, micro-délétion 22q11...), et certaines prises en charge médico-sociales précoces ont considérablement amélioré le pronostic de certains syndromes, avant l'apparition de symptômes délétères (obésité morbide dans le syndrome de Prader-Willi...);

- accéder aux protocoles thérapeutiques ;

- adapter la prise en charge socio-éducative : envisager des aides et interventions appropriées, un planning éducatif, une guidance prédictive... ;

- aider au support familial : associations de patients et suivi social, lien entre les familles avec le même diagnostic... ;

- éviter de nouveaux examens inutiles et potentiellement invasifs ;

- préciser le conseil génétique et évaluer le risque de récurrence pour les parents : celui-ci n'est possible de façon fiable qu'en cas de certitude du

diagnostic étiologique. Mettre en évidence qu'une anomalie génétique est accidentelle permet habituellement de rassurer (même si on ne peut jamais exclure formellement un risque de mosaïque germinale, c'est-à-dire la possibilité que l'anomalie génétique soit présente dans les cellules germinales d'un des 2 parents). À l'inverse, montrer qu'il s'agit d'une anomalie transmise (par exemple liée au chromosome X) peut permettre au couple de prendre des décisions en ce qui concerne leurs choix procréatifs, en particulier celle de recourir ou non à un diagnostic prénatal (et le cas échéant à une interruption médicale de grossesse), ou alors à un diagnostic pré-implantatoire, ou à d'autres alternatives ;

- préciser le conseil génétique dans la famille élargie, en identifiant les personnes à risque de transmettre la maladie, pouvoir proposer un dépistage des transmetteurs (trices) en particulier dans la DILX (DI liée au chromosome X), puis potentiellement un conseil prénatal, et/ou un diagnostic prénatal (ou pré-implantatoire) aux couples à risque.

Récemment, Moeschler et coll. (2014) soulignent l'intérêt pour les patients d'être suivis dans des centres où un (des) clinicien(s) expert(s) et expérimenté(s) prend (prennent) en charge d'autres patients présentant la même pathologie. Même si l'évaluation d'une telle approche reste difficile, l'auteur considère que cette « touche curative » (« *healing touch* ») est un facteur favorisant le devenir psychosocial des patients et de leurs familles et contribue au bien-être global de la famille.

Enfin, à plus long terme, on peut espérer que l'accumulation des connaissances dans la physiopathologie de la DI, permettra d'identifier les voies de signalisation cellulaires altérées et d'envisager potentiellement des cibles thérapeutiques.

Bénéfices pour les praticiens

L'intérêt du diagnostic étiologique est moins bien établi pour les praticiens, si ce n'est l'acquisition progressive d'une certaine expérience sur des pathologies rares : connaissance d'autres patients avec des pathologies identiques, de leur devenir, des prises en charge possibles, des avancées de la recherche et des programmes de recherche en cours (études fondamentales et protocoles thérapeutiques). Par ailleurs, disposer pour le praticien d'éléments qu'il peut partager avec les parents, permet une collaboration indispensable pour avancer dans la description des symptômes et de l'histoire naturelle de ces affections mal connues à l'âge adulte. C'est bien avec ces objectifs que les Plans Maladies Rares mis en place en France depuis 2005, en lien avec les associations de patients, ont permis la labellisation de Centres de Référence Maladies Rares, dont deux dédiés aux DI de causes rares (Lyon et Paris),

puis la labellisation de filières de Santé Maladies Rares, dont la filière « DéfiScience », dédiée à la DI et aux troubles associés (en particulier les troubles moteurs dont le polyhandicap, et les troubles psychiatriques).

Examens para-cliniques disponibles pour un bilan étiologique, indications et discussion

Examens génétiques

Caryotype conventionnel

L'analyse des chromosomes par caryotype standard est un examen pan-génomique de faible sensibilité. Il permet de mettre en évidence des anomalies de nombre (trisomie 21, 13 ou 18 en particulier) et des anomalies de structure (translocations diverses), correspondant à des syndromes connus ou non. Son rendement diagnostique dans la DI (avec ou sans malformations associées) est autour de 9,5 % (de 5,4 % en milieu scolaire à 13,3 % en milieu institutionnel) et augmente avec la gravité de la DI (Van Karnebeek et coll., 2005a). Cet examen est abandonné en première intention, excepté en présence d'indications ciblées cliniquement identifiables (suspicion clinique de trisomie, ou de maladies associées à des cassures chromosomiques) et dans le cadre d'une enquête familiale (recherche de translocation). Cet examen a été remplacé par l'analyse chromosomique sur puce à ADN (ACPA), dont la rentabilité diagnostique est très supérieure (cf. infra).

Cytogénétique moléculaire ciblée sur lame et cytogénétique moléculaire ciblée quantitative

Les techniques de cytogénétique moléculaire ciblée sur lame ou FISH (*Fluorescent In Situ Hybridization*), apparues à la fin des années 1980, permettent d'identifier des remaniements génomiques de petite taille avec une résolution 20 à 40 fois supérieure à celle du caryotype standard. La technique de FISH ne permet pas une analyse pan-génomique, mais cible des loci spécifiques de certains syndromes (Williams, Di-George, Smith-Magenis...), ou plus largement de certains phénotypes particuliers, comme l'autisme pour lequel ont été décrites certaines microdélétions ou (plus rarement) microduplications (délétions 22q13 et 16p11.2, duplication 15q11...) récurrentes. La fréquence de ces remaniements interstitiels est de l'ordre de 2 à 3 %. Cette technique permet également d'étudier l'ensemble des régions subtélomériques qui sont le siège de nombreux remaniements. Des anomalies subtélomériques sont ainsi détectées chez 2,5 % à 5 % des patients avec DI présentant un caryotype

normal (De Vries et coll., 2003 et 2005 ; Ravnan et coll., 2006). Le pourcentage d'anomalies détectées serait variable selon la sévérité de la déficience intellectuelle : 1 % dans les DI légères, de l'ordre de 6 % dans les DI modérées à sévères, mais cette corrélation a été ensuite controversée.

En raison de la lourdeur technique de la FISH, la recherche de remaniements génomiques déséquilibrés dans la DI sans orientation clinique a glissé d'une approche morphologique à une approche quantitative *in vitro*, utilisant les techniques de génétique moléculaire quantitative. Cette technologie se prête à une analyse par séries et à une généralisation. La plus répandue est la MLPA (*Multiplex Ligation-dependant Polymerase Amplification*) (Slater et coll., 2003 ; Rooms et coll., 2005) qui permet de quantifier, en une seule expérimentation, le nombre de copies pour une quarantaine de loci. Des kits commercialisés permettent la recherche de micro-remaniements pour l'ensemble des subtélomères et pour un grand nombre de loci interstitiels, dont ceux présentant des microdélétions et microduplications les plus courantes. Une anomalie détectée par MLPA doit impérativement être confirmée par une seconde méthode : FISH (en général) ou *Polymerase Chain Reaction* (PCR) quantitative. Le rendement diagnostique pour les anomalies subtélomériques est comparable à celui de la technique de FISH. Celui des anomalies interstitielles est de l'ordre de 3 %. Les anomalies équilibrées ne sont pas mises en évidence.

Jusqu'en 2007, un caryotype standard et l'étude des régions subtélomériques selon les critères de de Vries étaient le « *gold standard* » des examens génétiques dans la DI. Mais l'ACPA et les techniques de génétique moléculaire quantitatives ont actuellement largement remplacé la technique de FISH pour la recherche de remaniements déséquilibrés (Miller et coll., 2010 ; Manning et Hudgins, 2010), même si seules les techniques de cytogénétique conventionnelle et de FISH permettent d'identifier un remaniement équilibré (translocation, inversion), ou de localiser la position d'un segment dupliqué.

Les indications de l'examen en FISH et/ou MLPA sont donc limitées à la confirmation d'une suspicion syndromique clinique (syndromes microdélétionnels cliniquement identifiables comme les syndromes de Williams, DiGeorge, Smith-Magenis...) ou des anomalies mises en évidence en ACPA.

Cytogénétique moléculaire pan-génomique (CGH-array et SNP-array) ou analyse chromosomique sur puce à ADN (ACPA)

Les techniques d'hybridation de masse sur un support solide (« puce à ADN ») apparues au début des années 2000, ont connu rapidement un

développement extraordinaire permettant la détection de remaniements génomiques et chromosomiques de façon pan-génomique, avec une résolution de très loin supérieure à celle du caryotype et de la technique de FISH. L'hybridation génomique comparative (CGH : *Comparative Genomic Hybridization*) sur matrice ordonnée (microréseau ou *array*), plus communément appelée CGH-*array* repose sur un principe simple : l'ADN d'un patient et celui d'un témoin, découpés en petits fragments puis marqués par deux fluorochromes distincts sont hybridés avec des fragments d'ADN normal, jouant le rôle de sonde, déposés en rangées sur un support solide. La mesure, à l'aide d'un scanner, du rapport des intensités de coloration fluorescente après hybridation permet de détecter délétions et duplications dans le génome du patient. La puissance de la technique vient de sa capacité à analyser un très grand nombre de loci en une seule manipulation (de Ravel et coll., 2007 ; Vermeesch et coll., 2007 ; Edlmann et Hirschhorn, 2009). Les sondes utilisées à l'origine étaient des BACs (identiques à celles utilisées pour la FISH). Les puces à ADN conçues à l'aide de BACs déposés sur le support, comptent habituellement de 3 000 à 5 000 sondes réparties sur le génome. Leur résolution est donc faible (10 fois celle d'un caryotype conventionnel) : l'écart moyen entre 2 sondes sur le génome est de l'ordre de 0,5 à 1 Mb, mais il peut varier considérablement selon la région du génome investiguée. Ces puces sont progressivement supplantées par des puces oligonucléotidiques, dont les sondes, synthétisées *in situ* sur la lame, ne dépassent pas quelques dizaines de nucléotides. Les puces oligonucléotidiques les plus courantes sont à haute densité : de 30 000 à 1 000 000 sondes, soit une résolution de 10 à 100 kb. Bien que très différentes dans leur conception (Zhang et coll., 2008), les SNP-*arrays* utilisent le même principe général d'hybridation massive en parallèle de fragments d'ADN humain sur des sondes oligonucléotidiques déposées en réseau sur un substrat (Hoyer et coll., 2007 ; Bruno et coll., 2009 ; McMullan et coll., 2009 ; Bernardini et coll., 2010). Les SNP (*Single Nucleotide Polymorphism*) représentent la plus importante source de variabilité dans le génome : 1 nucléotide sur 60 est l'objet d'un polymorphisme (soit près de 50 106 loci). La particularité des SNP-*arrays* est que chaque sonde est localisée au niveau d'un SNP. Elles étudient donc, non seulement le nombre de copies génomiques de l'ADN testé comme la CGH-*array*, mais également le génotype de chaque SNP étudié par la puce.

Deux technologies co-existent pour l'ACPA en puces SNP : la technologie Affymetrix® et la technologie Illumina®. Dans les deux cas, l'analyse du nombre de copies au niveau de chaque sonde repose sur la comparaison des intensités normalisées avec une référence qui est habituellement un set de résultats d'échantillons passés dans les mêmes conditions. Mais la détermination du génotype SNP est différente selon la technologie. Sur les puces

Affymetrix®, pour chaque SNP ciblé, la lame porte un jeu de sondes complémentaires de chacun des génotypes possibles du SNP, ce qui permet de le génotyper sur l'ADN du patient testé. Sur les puces Illumina®, pour chaque SNP ciblé, l'extrémité 3' de chaque sonde s'arrête juste avant le SNP lui-même. Une réaction de microséquençage, à l'aide de ddNTP marqués, permet ensuite d'identifier le génotype du SNP sur l'ADN testé. Les puces utilisées couramment, hybridées avec l'ADN fragmenté d'un patient, permettent de génotyper en parallèle de 10 000 à 5 000 000 SNP. Outre le génotypage (dont les données peuvent être exploitées pour des études de liaison génétique), les SNP-arrays permettent d'identifier des disomies uniparentales.

Ces 2 méthodes ont mis en évidence d'importantes variations quantitatives du génome chez des sujets normaux : selon la densité de sondes utilisées, plusieurs dizaines voire plusieurs centaines de fragments délétés ou dupliqués (Iafrate et coll., 2004 ; Redon et coll., 2006 ; Lee et coll., 2007), appelés CNV (*Copy Number Variation*) lorsque leur taille dépasse 1 kb et ne présentent aucun caractère de pathogénicité dans leur grande majorité. Douze pour cent du génome sont susceptibles d'être inclus dans un CNV. Ces CNV qui peuvent contenir des gènes, sont répertoriés dans des bases de données (*Database of Genomic Variation*⁷⁸).

On comprend dès lors la difficulté de l'interprétation d'un profil d'hybridation sur puce, (Kaminsky et coll., 2011) d'autant que les effets délétères des petits remaniements présentent souvent, comme les mutations des maladies mendéliennes monogéniques, une expression variable et, parfois, une pénétrance incomplète qui ne permet plus les raisonnements simples de la cytogénétique traditionnelle. Il existe des CNV récurrents associés à la DI moyenne, dont la pénétrance est incomplète (Vissers et coll., 2010b) et qui sont probablement des facteurs de prédisposition (microdélétions et microduplications 1q21.1, microduplication 3q29, microdélétion 12q14...), n'expliquant pas à eux seuls la pathologie, un 2^e évènement étant probablement nécessaire. Du fait de sa grande sensibilité et de son introduction récente en pratique clinique, certaines variations ne peuvent être interprétées, et sont considérées comme des variants « de signification inconnue » (VOUS : *variants of unknown significance*). Le caractère transmis par un parent sain ou *de novo* peut aider à l'interprétation. Des efforts sont faits pour harmoniser des bases de données facilitant l'interprétation. En effet, seule une collaboration internationale avec de larges *data sets* permettra d'interpréter l'impact fonctionnel des CNV rares de signification inconnue.

En résumé, les résultats d'ACPA peuvent être classés en 3 catégories :

78. <http://projects.tcag.ca/variation/>

- anomalie pathogène (large remaniement, syndrome connu et résultat en rapport, caractère *de novo*) ;
- variant considéré comme plutôt bénin (simple polymorphisme) ;
- variant de signification inconnue (VOUS).

Par principe, toute anomalie détectée sur une puce doit être confirmée par une seconde méthode (FISH, PCR quantitative...). En présence d'un CNV non répertorié, la comparaison des données obtenues chez l'enfant avec celles des parents est nécessaire. La base de données *Decipher* (Firth et coll., 2009) compile les données sur les micro-remaniements pathogènes⁷⁹.

La puissance d'analyse apportée par ces puces est importante (Stankiewicz et Beaudet, 2007 ; Zahir et Friedman, 2007 ; Lee et coll., 2007). Plusieurs dizaines d'études ont été publiées dans la déficience intellectuelle (Aradhya et coll., 2007 ; Fan et coll., 2007 ; Nowakowska et coll., 2008 ; Pickering et coll., 2008 ; Koolen et coll., 2009 ; Michelson et coll., 2011). Celles-ci varient en termes de critères de recrutement et de type de puces utilisées, avec des modifications de technologie dans les dernières publications. Selon une méta-analyse incluant 19 études et concernant 13 926 sujets atteints de DI avec malformations congénitales (Sagoo et coll., 2009), des remaniements génomiques expliquant la pathologie ont été retrouvés chez 6 à 35 % des patients (qui avaient tous un caryotype normal), avec une moyenne de 10 %. Une autre étude avec des puces SNP sur un recrutement identique (318 patients) met en évidence des anomalies significatives dans 22,6 % des cas, et recommande cet examen en première intention dans la DI avec anomalies congénitales (Gijsbers et coll., 2009). Dans la déficience intellectuelle isolée, une revue de 29 études montre un taux d'anomalies pathogènes de 19 % (Hochstenbach et coll., 2009). Des recommandations pour la réalisation de cet examen en première intention dans les indications de DD/DI isolés, de malformations congénitales et de troubles du spectre autistique sont émises en 2010 (Manning et Hudgins, 2010 ; Miller et coll., 2010), puisque cet examen est le test diagnostique le plus rentable. Et même si l'abandon du caryotype en première intention rend indétectable les translocations apparemment équilibrées qui, au sens strict, ne devraient pas s'associer à une perte de matériel chromosomique, il a été montré que près de la moitié des translocations de ce type comportent un réarrangement infra microscopique permettant leur détection par les puces.

Les techniques d'*array* utilisées sont habituellement de type « *whole genome* » (couvrant le génome entier) ou parfois ciblées sur des loci particuliers, comme

par exemple, les régions télomériques ou péri-centriques. Quelques équipes ont fabriqué des *arrays* spécifiques du chromosome X, permettant de rechercher des micro-réarrangements dans le cas des DILX syndromiques ou non (Whibley et coll., 2010).

Sur le plan éthique, outre l'interprétation des variants de signification inconnue, une des questions que pose cette technique pan-génomique, est la découverte fortuite de résultats non sollicités (« *unsolicited findings* »), c'est-à-dire des anomalies sans rapport avec l'indication initiale, comme, par exemple, des anomalies dans un gène de prédisposition au cancer ou à une cardiopathie grave (avec par exemple un risque de mort subite) chez un patient avec DI, voire ensuite chez un de ses parents et par extension chez d'autres membres de sa famille. De ce fait, la prescription de ces examens nécessite une collaboration étroite entre le prescripteur (*a fortiori* s'il n'est pas généticien), le généticien clinicien et le laboratoire, pour l'interprétation des résultats et le rendu aux familles, particulièrement lorsqu'un variant de signification inconnu est identifié, et plus encore en cas de résultat non sollicité. Les questions de l'information préalable sur ces possibilités et du consentement associé sont essentielles. En France, il n'y a pas de consensus sur la question « qui prescrit cet examen » et en théorie, n'importe quel médecin pourrait le prescrire. Néanmoins, il est du devoir du médecin de savoir interpréter l'examen qu'il prescrit. Moeschler et coll. (2014) préconisent que l'interprétation et le rendu pour conseil génétique soient faits par un généticien clinicien, ou un conseiller en génétique, en lien avec le laboratoire et la plate-forme de diagnostic.

Examens génétiques ciblés sur un seul gène

Ils sont utiles pour affirmer ou infirmer un diagnostic cliniquement suspecté. Ils sont également utiles dans le cadre d'un diagnostic syndromique cliniquement certain, en particulier pour le conseil génétique. Néanmoins, l'étude ciblée d'un seul gène (selon la méthode de Sanger) est actuellement discutée en raison du rapport coût/efficacité. En effet, il importe d'évaluer la probabilité de trouver ou non une mutation dans le gène considéré (conviction clinique), à mettre en perspective avec l'étude de panels de gènes.

Étude du gène *FRAXA* (syndrome de l'*X fragile*)

Le syndrome de l'*X fragile* est la cause la plus fréquente des DI héréditaires, affectant environ 1/5 000 garçons et 1/8 000 filles. Il est lié à l'expansion anormale de triplets CGG (> 200, appelé « mutation complète ») dans le gène *FRAXA*, sur le chromosome X. *FRAXA* est le gène responsable de DI le plus connu et le plus fréquent (bien que la prévalence de l'ensemble des

autres gènes du chromosome X impliqués dans la DI soit supérieure au syndrome de l'X fragile seul). Dans la population des personnes avec DI, le syndrome de l'X fragile (par mutation complète du gène *FRAXA*) est observé chez 2 à 3 % des garçons et 1 à 2 % des filles. En présence d'une histoire familiale ou d'un profil comportemental évocateurs, la probabilité de l'identifier est supérieure (jusqu'à environ 8 %) (de Vries et coll., 1999). En raison de cette fréquence, de la difficulté du diagnostic clinique (souvent très peu spécifique chez le jeune garçon, et encore plus chez la fille), mais surtout des conséquences en termes de conseil génétique et d'information familiale (tout patient muté a obligatoirement une mère conductrice), un test moléculaire pour la recherche d'une mutation complète doit être réalisé chez tous les patients (garçons et filles) ayant une déficience intellectuelle de cause inconnue, avec ou sans histoire familiale. La présence d'une microcéphalie ou d'un contexte polymalformatif rend néanmoins ce diagnostic peu probable.

Recherche d'altérations dans d'autres gènes de DI sur le chromosome X

Toutes les études de prévalence et d'incidence de la déficience intellectuelle montrent un excès de garçons d'environ 30 à 40 %. Parmi les garçons avec DI, 16 % seraient porteurs d'une mutation sur un gène du chromosome X (Stevenson et Schwartz, 2009). Celui-ci est en partie (mais pas seulement) lié au grand nombre de gènes du chromosome X responsables de DI, soit actuellement une centaine identifiée (Chiurrazzi et coll., 2007). Parmi ceux-ci, certains sont responsables de formes syndromiques, d'autres de formes non syndromiques, et quelques-uns indifféremment de formes syndromiques et non syndromiques. Certains auteurs pensent qu'une autre centaine de gènes responsables de DI resterait encore à identifier sur le chromosome X. De ce fait, la question d'analyser chez les garçons avec DI, l'ensemble des gènes de l'X connus pour être responsables de déficience intellectuelle se pose, *a fortiori* si l'arbre généalogique est en faveur d'une liaison à l'X (possible ou probable), et qu'aucune hypothèse clinique ne peut être posée en raison du caractère isolé de la DI. En effet, la question du conseil génétique et du risque de récurrence est particulièrement aiguë dans ces familles, où la mère et les femmes de la lignée maternelle peuvent être à risque d'être conductrices et de transmettre un gène responsable de DI. À l'inverse, lorsque le diagnostic est cliniquement suspecté (par exemple, le syndrome ATR-X, le syndrome de Coffin-Lowry...), une étude génétique ciblée peut directement être réalisée.

Pour réaliser cette étude des gènes de l'X, plusieurs alternatives sont envisagées dans la littérature :

- certaines équipes ont développé des panels de gènes ciblés sur le chromosome X, permettant leur étude simultanée. Ceux-ci ont une vraie valeur ajoutée pour le clinicien (et pour les familles). Le taux de diagnostics par ces panels des gènes de l'X peut être élevé : environ 15 % en cas de liaison à l'X incertaine, et jusqu'à 42 % si elle l'est (de Brouwer et coll., 2007) ;
- quelques laboratoires ont récemment proposé des ACPA haute densité sur le chromosome X pour mettre en évidence des CNV pathogènes dans des familles dont la DI est liée à l'X (syndromiques ou non). Les résultats sur 251 familles mettent en évidence des anomalies chez 10 % d'entre elles (Whibley et coll., 2010) ;
- comme dans les autres situations de DI, des technologies émergentes comme le séquençage complet de l'exome (WES, *Whole-Exome Sequencing*) ou du génome (*Whole-Genome Sequencing*, WGS) ont l'avantage, par rapport aux panels de gènes connus, de permettre d'identifier de nouveaux gènes responsables de DI sur l'X. Par exemple, l'étude de Tarpey et coll. (2009), menée chez 208 familles avec liaison probable à l'X, a permis d'identifier 9 nouveaux gènes impliqués dans la DI, et des variants pathogènes dans 35 familles (17 %). La récente étude de Hu et coll. (2016) sur 405 familles de DI liée à l'X non résolue met en évidence des gènes connus dans 80 familles, et identifie 7 nouveaux gènes de DI sur l'X.

Séquençage haut débit (*Next Generation Sequencing*, NGS)

- **Identification de nouveaux gènes**

Jusqu'à l'avènement des nouvelles techniques de séquençage haut débit, la majorité des gènes connus responsables de DI non syndromique était localisée sur le chromosome X (du fait de la possibilité de les identifier par des études de liaison sur de larges familles de DI liées à l'X ou DILX). Depuis l'apparition des nouvelles techniques de séquençage (*Next Generation Sequencing*, NGS), notamment le séquençage d'exome (WES), de très nombreux nouveaux gènes responsables de DI, avec ou sans autisme (Najmabadi et coll., 2011 ; de Ligt et coll., 2012 ; Rauch et coll., 2012 ; Athanasakis et coll., 2014 ; Sanders et coll., 2014), ont été identifiés, non seulement sur l'X, mais également sur les autosomes (jusqu'alors très peu nombreux). En particulier, il a été mis en évidence une forte fréquence de gènes dominants, par néo-mutations.

Les stratégies d'étude pour identifier de nouveaux gènes varient selon le mode de transmission envisagé :

- recherche de gènes récessifs dans des familles consanguines (Najmabadi et coll., 2011) ;

- recherche de gènes sur le chromosome X dans des familles pour lesquelles une liaison au chromosome X est suspectée, ainsi que chez celles incluses dans le cadre du consortium européen pour lesquelles aucun diagnostic n'avait été identifié jusqu'alors (Hu et coll., 2016) ;
- enfin, les études ont été nombreuses dans la DI sporadique sévère (de Ligt et coll., 2012) ou non (Rauch et coll., 2012), suite à la publication princeps d'exome en trio (Vissers et coll., 2010a), c'est-à-dire une approche qui repose sur le séquençage d'exome du trio (enfant DD/DI et ses 2 parents) pour tester l'hypothèse d'une mutation *de novo* responsable de la pathologie. Cette approche a montré que les mutations *de novo* peuvent compenser la perte d'allèles due à la réduction importante de fécondité dans les maladies neurodéveloppementales ou neuropsychiatriques, expliquant ainsi un paradoxe majeur dans la théorie de l'évolution génétique. Cette première étude (Vissers et coll., 2010a) a été réalisée en trio à partir de 10 individus avec déficience intellectuelle inexplicée. Parmi les différents gènes candidats *de novo* retrouvés (de 2 à 7 pour chaque individu), une mutation *de novo* est identifiée dans 9 gènes : 2 étaient déjà connus pour être responsables de DI (*RAB39P* et *SYNGAP1*), 4 sont considérés comme convaincants en raison de leur fonction (*DYNC1H1*, *YY1*, *DEAF1*, et *CIC*), et 3 sont peu probables pour les mêmes raisons (*BPIL3*, *PGA5* et *ZNF599*).

En 2013, une étude a fait le point sur le nombre de gènes connus dans la DI, dont ceux identifiés par séquençage d'exomes (Boycott et coll., 2013). Elle rapporte plus de 300 gènes impliqués dans la DI dont 100 localisés sur le chromosome X, 100 à 200 gènes récessifs et 30 à 50 gènes dominants (mutations *de novo*).

- **Utilisation en diagnostic**

a. Approches diagnostiques par NGS

Ces techniques de séquençage haut débit, initialement utilisées dans un cadre de recherche, ont été mises en place dans plusieurs pays pour le diagnostic de DD/DI. Deux (voire trois) approches principales peuvent être envisagées :

- soit par des panels de gènes connus de DI, fabriqués « sur mesure » ;
- soit par la technique de séquençage d'exome entier (WES) ;
- une troisième approche dite « exome clinique » repose sur un kit commercialisé comprenant plus de 4 000 gènes.

Le séquençage de génome entier (WGS) est encore réservé à la recherche, même si les publications pour le diagnostic de la DI se multiplient.

L'efficacité de ces techniques de NGS dans le diagnostic de la DI n'est plus à démontrer. Les travaux de WES chez des patients avec DI ont permis d'identifier des altérations pathogènes pour 10 à 17 %, voire 31 % des patients étudiés avec DI (Najmabadi et coll., 2011 ; de Ligt et coll., 2012 ; Rauch et coll., 2012). En France (Strasbourg), l'étude ciblée d'un panel de 220 gènes impliqués dans la DI, chez 106 patients très sélectionnés (DI sévère, majorité de garçons et de formes familiales), a permis d'établir un diagnostic dans environ 25 % des cas (Redin et coll., 2014). Chaque panel diffère par la nature et le nombre de gènes inclus, les méthodes utilisées et le pourcentage de diagnostics de certitude. Le NGS reposant sur un panel de 250 à 400 gènes de DI est en cours de mise en place dans plusieurs laboratoires français. Cette approche va donc devenir un outil majeur pour le diagnostic des DI en France (comme il l'est déjà dans certains pays), et va fondamentalement modifier l'approche du diagnostic étiologique chez les patients avec DI.

La littérature ne tranche pas pour recommander l'une ou l'autre approche (exome *versus* panel de gènes), chacune ayant des avantages et des inconvénients (tableau 8.I). Par ailleurs, ces techniques vont certainement encore évoluer rapidement avec une meilleure couverture et une baisse des coûts (en particulier du WES et du WGS). Il est probable que l'approche utilisant

Tableau 8.I : Avantages et inconvénients de 2 approches distinctes pour le diagnostic de la DI par NGS (Next Generation Sequencing) : panels de gènes *versus* WES (Whole-Exome Sequencing)

	Panels	WES
Avantages	Tous les gènes inclus sont connus et validés pour la pathologie en cause Meilleure interprétation des variants Peu ou pas de risque de « découvertes incidentales » Coût réduit Meilleure couverture	Tous les gènes codants sont inclus Dépistage des phénotypes atypiques Analyse rétrospective possible des gènes nouvellement (et régulièrement) identifiés
Inconvénients	Temps et efforts pour le développement et la mise en place Liste des gènes rapidement obsolète Ré-analyse des nouveaux gènes impossible Phénotypes atypiques associés à des gènes non inclus non diagnostiqués Avec la multiplication des panels, identifier le « bon » panel pour le « bon » patient (exemple : DI et épilepsie, DI et autisme). Tentation d'utiliser plusieurs panels successifs...	Couverture variable (fiabilité d'une analyse négative ?) Coût actuellement plus élevé Identification de variant causal difficile en l'absence des parents Risque de mise en évidence de « découvertes incidentales »

les panels de gènes connus ne soit qu'une étape intermédiaire avant la généralisation du WES, puis du WGS. Par ailleurs, la question de la stratégie, soit individuelle (analyser le cas-index seulement) ou soit d'emblée en trio (c'est-à-dire y associer ses 2 parents) dépend de l'équipe, même si dans la majorité des cas, l'analyse des parents sera nécessaire à l'interprétation des résultats. Le choix des trios étant évidemment trois fois plus coûteux, mais nettement plus performant (du fait de la limitation du nombre de variants à valider).

b. Interprétation des données dans le cadre du diagnostic

Néanmoins, quelle que soit l'approche utilisée, l'interprétation des données pose des difficultés, y compris celle à partir d'un panel de gènes connus : d'une part, l'étude d'un très grand nombre de gènes rend probable la découverte de plusieurs SNV (*Single Nucleotide Variant*) d'intérêt chez un individu donné, dont il faudra déterminer lequel est causal (dans l'hypothèse monogénique) ; d'autre part, la situation où un variant a priori pathogène dans un gène connu est identifié, alors que le phénotype n'était pas évocateur ou atypique n'est pas rare, ce qui signifie que :

- certains patients ne présentent pas le phénotype habituellement associé au gène en question ;
- le phénotype n'a pas toujours été reconnu par le clinicien (même si tous les patients ont été sélectionnés après examen clinique soigneux par un médecin expert) ;
- certains gènes dits « syndromiques » sont associés à des formes non spécifiques de DI, donc non identifiables cliniquement.

Ce qui amène à évoquer la notion de « phénotype reverse » (déjà un peu expérimentée par la CGH-*array*) avec une approche allant non seulement du clinicien au laboratoire, mais également en retour du laboratoire au clinicien (« du génotype au phénotype »), pour l'interprétation et la validation des données. Ceci ne remet pas l'expertise clinique en question, mais au contraire la renforce, car l'avis du clinicien expert sur le phénotype clinique du patient est essentiel pour l'interprétation des données générées par le NGS. Les interactions entre biologistes et cliniciens doivent donc être très étroites. En effet, la première étape sera toujours de confronter le ou les variant(s) identifié(s) au phénotype du patient pour valider les données du NGS. Si un variant présumé pathogène et le phénotype sont congruents, la situation est relativement simple. Mais les situations plus complexes sont fréquentes, du fait du nombre de variants identifiés par individu, par exemple :

- variant de signification incertaine (« VOUS ») dans un gène de DI syndromique : la cohérence moléculaire/clinique, éventuellement épaulée par l'approfondissement de la clinique en utilisant des outils communs (biologiques, radiologiques), peut se révéler cruciale pour confirmer le diagnostic moléculaire ;
- « VOUS » dans un gène de DI non spécifique : l'indétermination persistera pour autant que d'autres éléments ne permettent pas de trancher (étude de ségrégation familiale, données fonctionnelles...) et tant que le « VOUS » restera un cas unique ;
- variant possiblement pathogène dans un contexte clinique ne correspondant pas au phénotype connu : s'agit-il d'une variation du phénotype (« nouveau phénotype ») ou d'un polymorphisme bénin ?
- plusieurs variants possiblement pathogènes découverts chez un même individu ayant une DI : effet synergique ? Comment établir un conseil génétique dans ce cas ?

La question des découvertes incidentales (*incidental findings*), plus présente dans les études de NGS que pour l'ACPA en WES, peut se décliner en deux composantes :

- les découvertes fortuites, c'est-à-dire des altérations observées sur des gènes sans rapport avec la pathologie pour laquelle l'étude moléculaire est demandée. Cette question est déjà présente dans les études en CGH-array. Par la technique du WES, ce peut être également une mutation pathogène dans un gène sans rapport avec l'indication initiale (par exemple un gène prédisposant au cancer, ou un gène connu pour donner un risque de mort subite) ;
- des mutations pathogènes dans des gènes d'intérêt, mais sans rapport avec l'indication initiale via des recherches actives selon les recommandations de l'ACMG (*American College of Medical Genetics*) (57 gènes).

Toutes ces difficultés (interprétation des résultats, questions éthiques...) font à juste titre l'objet de questionnements parmi tous les prescripteurs potentiels de NGS dans la DI, du fait de leur possible retentissement pour les patients. Plusieurs recommandations ont déjà été établies pour l'utilisation du NGS en diagnostic, dont certaines sont peut-être déjà discutables (tableau 8.II).

Tableau 8.II : Recommandations pour utilisation du NGS en diagnostic (non exhaustif)

Recommandations générales

Le test génétique direct sur le gène concerné doit être privilégié en cas de forte corrélation phénotype-génotype*

Une liste minimale de gènes doit être établie pour chaque pathologie

Une procédure en cas de découverte fortuite de données incidentales doit être définie

L'accréditation du laboratoire est recommandée

La qualité de l'ADN doit être vérifiée

La validation des variants identifiés doit se faire par une seconde méthode

La couverture et la profondeur doivent être spécifiées

La soumission des variants dans des « *databases* » publiques est recommandée

Le rapport final doit inclure tous les détails sur la méthode et la qualité, les régions insuffisamment couvertes de même que l'interprétation des variants identifiés

* Discutable

Dans le compte rendu doivent figurer un certain nombre de points, dont :

- la description de la procédure d'analyse ;
- les limites et types de variations non détectées ;
- la couverture et la profondeur de séquençage ;
- le pourcentage de régions couvertes supérieur à un seuil donné ;
- pour les gènes demandés : la profondeur et les pourcentages séparés.

Des exemples de compte rendu sont disponibles sur le site de l'ACMG⁸⁰.

Examens non génétiques

Bilan métabolique

Il faut signaler d'emblée que le terme « bilan métabolique » est vague et à géométrie variable. En France, ce bilan inclut habituellement la chromatographie des acides aminés dans le sang et dans les urines (respectivement CAAs et CAAu), la chromatographie des acides organiques urinaires (CAOu), divers dosages sanguins (lactates, pyruvate, acide urique, ammoniac, acides gras à très longue chaîne, carnitine, homocystéine, électrophorèse des sialotransferrines, activité biotinidase, activité des hydrolases lysosomiales...) et urinaires (mucopolysaccharides, oligosaccharides, AICAR et SAICAR – deux métabolites de la synthèse des purines –, guanidoacétate et créatine, acide orotique...). Sur un plan pratique, la plupart de ces dosages nécessite des conditions de prélèvement parfaitement contrôlées, et certains prélèvements doivent se faire à jeun, sous peine de résultats ininterprétables.

Le diagnostic des maladies métaboliques responsables de DI a un double intérêt :

- le caractère potentiellement traitable de ces maladies, surtout en cas de dépistage précoce (avant ou au tout début des symptômes), ce qui amène certains auteurs à plaider pour un screening néonatal systématique, déjà réalisé dans certains pays ;
- le conseil génétique, puisqu'il s'agit d'affections habituellement héréditaires (selon un mode de transmission le plus souvent récessif autosomique, parfois lié à l'X, exceptionnellement dominant).

Parmi les maladies métaboliques s'accompagnant de DI, la phénylcétonurie est la plus connue, et bénéficie d'un dépistage néonatal systématique en France (contrairement à d'autres pays d'Europe, et de nombreux pays d'Asie ou d'Afrique). Sur un plan clinique, la plupart des maladies métaboliques ont une évolution progressive et se caractérisent par une notion « d'intervalle libre »⁸¹. Mais certaines, de description plus récente, se manifestent au premier plan par une DI « fixée ». Parmi celles-ci, on en citera 4 principales, aisément dépistables :

- les anomalies du métabolisme de la créatine (déficits de synthèse ou de transporteur), qui associent le plus souvent une DI non spécifique à une épilepsie, et parfois des troubles du spectre autistique (TSA), sans autre signe d'orientation (Caldeira et coll., 2005 ; Clark et coll., 2006 ; Arias et coll., 2007). Le dépistage se fait par le dosage urinaire de la créatine et du guanidoacétate, ou par une spectro-IRM. La confirmation se fait par l'étude du gène en cause ;
- certaines anomalies rares de la N-glycosylation des protéines (CDG syndromes) (Jaeken et Matthijs, 2007) ou plus rarement encore de la O-glycosylation, qui n'ont pas de signes d'appel spécifiques (sauf le CDG syndrome de type Ia, le plus fréquent, caractérisé par une atrophie cérébelleuse précoce) ;
- le déficit en adénylosuccinate lyase, qui se manifeste par une DI sévère, souvent associée à une épilepsie et des troubles du spectre autistique (TSA). Le diagnostic est suspecté sur un dosage de 5-aminoimidazole-4-carboxamide riboside (AICAr) et de succinylaminoimidazolecarboxamide riboside (SAICAr dans les urines, puis confirmé par l'étude génétique) ;
- le syndrome de Smith-Lemli-Opitz, habituellement syndromique (dysmorphie faciale, retard de croissance, microcéphalie et syndactylie des 2^e et 3^e orteils), mais pour lequel il existe des formes atténuées. Le diagnostic se fait sur le dosage du 7-déshydrocholestérol.

81. Temps de latence avant l'apparition des symptômes.

Néanmoins, en dehors de ces quelques maladies aisément dépistables, la probabilité d'identifier une étiologie sans point d'appel clinique, par un bilan métabolique systématique est très faible, et le coût des examens globalement élevé. En effet, depuis une dizaine d'années, plusieurs études concernant les causes métaboliques de déficience intellectuelle estiment entre 1 et 5 % le pourcentage de patients dont la déficience intellectuelle résulte d'un désordre métabolique (Moeschler et coll., 2006). Il faut noter que ces études sont hétérogènes quant au recrutement des sujets, au bilan réalisé et aux résultats. Globalement, le pourcentage est de l'ordre de 1 % dans des populations non sélectionnées, et il avoisine les 5 % dans des populations présentant des signes « évocateurs » (en particulier les notions d'intervalle libre et de régression, de signes neurologiques, de surcharge...) (Shevell et coll., 2003). L'intérêt d'un bilan métabolique systématique dans la DI inexplicée sans signe d'appel reste donc discuté, avec des avis parfois contradictoires. Certains auteurs (McDonald et coll., 2006) recommandent de ne pas en faire en l'absence de signe d'appel, si un dépistage de phénylcétonurie a bien été réalisé à la naissance. D'autres auteurs (Shevell et coll., 2003) proposent de le limiter à certains dosages, mais qui ne comportent pas les examens permettant de dépister les maladies sus-citées... D'autres encore (van Karnebeek et coll., 2005a) concluent à l'intérêt de rechercher seulement les anomalies de glycosylation, et au manque d'intérêt des chromatographies des acides aminés ou organiques (très coûteuses), pourtant recommandées par Shevell et coll. Les recommandations françaises (Verloes et coll., 2012) insistent sur la recherche attentive de signes évocateurs d'une maladie métabolique (interrogatoire orienté et examen clinique) et proposent un dépistage systématique du métabolisme de la créatine de première intention, en raison du caractère partiellement traitable (Stockler-Ipsiroglu et van Karnebeek, 2014 ; Jaggunantri et coll., 2015), et des conséquences en termes de conseil génétique. Le tableau 8.III résume les résultats de 3 études récentes, confirmant le faible pourcentage de diagnostics (moins de 5 %) (van Karnebeek et coll., 2005b ; Lion-François et coll., 2006 ; Engbers et coll., 2008). Les conclusions diffèrent, même si elles ne sont pas contradictoires.

Toutefois, tous les auteurs s'accordent pour recommander un bilan systématique étendu en cas de signes d'appel évocateurs de maladie métabolique, isolés ou associés, tels que : antécédents familiaux, régression, épisodes neurologiques transitoires (sommolence, malaises...), ataxie, épilepsie, viscéromégalie et/ou signes de surcharge, automutilation, manifestations psychiatriques progressives, anomalies rétiniennes... et même parfois seulement consanguinité. Une partie orientée, ou la totalité du bilan, pourra être proposée selon le signe d'appel retenu. D'autres examens métaboliques que ceux déjà cités, peuvent être indiqués en fonction de l'orientation clinique,

Tableau 8.III : Études de l'apport du bilan métabolique dans le diagnostic étiologique d'une DI

Études	van Karnebeek et coll., 2005b	Engbers et coll., 2008	Lion-François et coll., 2006
Nombre de patients	216	433	198 enfants dont 114 garçons
Examens réalisés	CAA sang et urines* CAO urines Oligo- et mucopolysaccharides Acide urique Cholestérol total, 7 et 8-déhydrocholestérol CDG (N-Glycosylation) Autres études si nécessaire	CAA sang et urines CAO urines Oligo- et mucopolysaccharides Acide urique Cholestérol total, 7 et 8-déhydrocholestérol CDG (N-Glycosylation)	Anomalies du cycle de la créatine
Diagnostic certain (%)	7 (4,6 %)	12 (2,7 %)	Entre 0,2 et 2,7 %
Nature des diagnostics	CDG syndrome (4) Anomalies du 7-déhydrocholestérol ou syndrome de Smith-Lemli-Opitz (2)	Maladies mitochondriales (3) Déficit en transporteur de la créatine (2) Déficit en acyl-coA déshydrogénase (1) Maladie de San Filippo (1) Anomalie péroxysomale (1) CDG syndrome (1) Déficit en 5-méthyltétrahydrofolate réductase (1) Déficit en GLUT1 (1)	

* Aucune anomalie dépistée

en particulier des dosages sur liquide céphalorachidien (LCR) comme par exemple une glycorrachie en cas de suspicion de déficit en GLUT1 (toujours accompagnée d'une glycémie pour préciser le rapport glycorrachie/glycémie), ou alors un dosage du lactate et du pyruvate pouvant orienter vers un déficit en pyruvate déshydrogénase (PDH) ou de la chaîne respiratoire mitochondriale. La chromatographie des acides aminés dans le LCR permet de rechercher les exceptionnels déficits en sérine (microcéphalie, retard sévère) et les hyperglycinémies sans cétose, dont des formes frustes parfois trompeuses ne s'accompagnent pas d'épilepsie. Le dosage des neurotransmetteurs dans le LCR dépend également des signes neurologiques associés (signes extra-pyramidaux, dystonie...).

Enfin, dans une revue récente, Van Karnebeek et Stockler (2012) abordent cette question sous l'angle thérapeutique. Ils identifient 80 maladies métaboliques génétiques pouvant s'accompagner de DI et qu'ils considèrent comme « traitables », dont 50 peuvent être dépistées par des tests de routine.

Les thérapeutiques proposées sont variées, elles incluent régimes, suppléments vitaminés, inhibition du substrat, enzymothérapie de remplacement, greffe de moelle... Leurs effets sur le devenir neurologique sont également variables : d'une nette amélioration à un ralentissement du déclin neurocognitif. Mais quels que soient les résultats thérapeutiques, les auteurs soulignent l'impact significatif de cette approche, et insistent pour que celle-ci soit prise en compte en priorité dans le diagnostic étiologique de la déficience intellectuelle.

Recherche de malformations associées (« bilan malformatif »)

La question de faire ou non une recherche systématique de malformations devant une DI isolée est peu traitée dans la littérature. Ce bilan s'impose en présence d'une (ou plusieurs) malformations, même mineures et/ou d'une dysmorphie. Les malformations viscérales (cœur et reins) seront recherchées par des échographies systématiques, parfois en orientant la demande en cas de suspicion clinique. Ce bilan pourra être complété par des radiographies du squelette, un examen ophtalmologique (avec examen du fond d'œil et à la lampe à fente...). Dans ce contexte de DI, l'imagerie cérébrale fait l'objet d'un paragraphe à part.

Biologie générale

L'intérêt d'un bilan biologique général est double :

- orienter parfois le diagnostic étiologique. Le tableau 8.IV montre quelques exemples ;
- dépister des anomalies plus fréquentes chez les patients DI (par exemple : anémie ferriprive (Konofal et coll., 2004) ; hypothyroïdie...) ;
- par ailleurs, la surveillance biologique d'un traitement médicamenteux, en particulier des antiépileptiques, est parfois nécessaire (par exemple, dosage ASAT et ALAT).

Il n'y a pas de recommandations particulières dans la littérature sur la nature et le rythme des examens biologiques de routine à faire chez un patient présentant une DI. Le bilan peut être initial, puis doit être adapté à la situation.

Tableau 8.IV : Exemples d'examens biologiques de routine pouvant orienter le diagnostic étiologique d'une DI

Examen biologique	Pathologies Calcémie Syndrome d'Albright Délétion 22q11 Syndrome de Williams
NFS Plaquettes	Neutropénie : syndrome de Cohen Thrombopénie : délétion 22q11, syndrome de Jacobsen... Corps de Heinz sur le frottis : alpha-thalassémie avec DI (syndrome ATR-X)
Bilan hépatique	Anomalies du cycle de l'urée CDG syndrome...
Coagulation	Syndrome de Noonan CDG syndrome...
Dosage des enzymes musculaires (CK)	Myopathie de Duchenne, qui dans un tiers des cas se manifeste d'abord par un retard psychomoteur non spécifique, chez un garçon (plus rarement une fille) Dystrophie musculaire congénitale
Dosage des hormones thyroïdiennes (T3, T4 et TSH)	Hypothyroïdie congénitale (indispensable chez un jeune enfant qui n'a pas bénéficié de dépistage néonatal : la fréquence de l'hypothyroïdie congénitale dans une population avec DI est évaluée à 4 % dans ce contexte ; Shevell et coll., 2003) Déficit en transporteur cérébral de la T3 (gène <i>MCT8</i>) : affection récessive liée à l'X, caractérisée par des taux élevés de T3, contrastant avec des valeurs de TSH normales et de T4 basses ou normales (Schwartz et coll., 2005 ; Verhoeven et coll., 2005 ; Vauris-Barriere et coll., 2009)
Dosage du plomb sanguin (recommandé par certains auteurs : McDonald et coll., 2006)	L'intoxication au plomb est une cause connue d'encéphalopathie, associée à des troubles comportementaux (Lewendon et coll., 2001). Sa prévalence dépend notamment de caractéristiques urbaines et socio-économiques.

Imagerie cérébrale

Il n'y a pas de consensus dans la littérature médicale sur la place de l'imagerie cérébrale dans la DI (que ce soit le scanner ou l'IRM). Certains auteurs préconisent une imagerie cérébrale chez tous les patients avec DI, d'autres seulement sur certaines indications, en fonction de la clinique. Les progrès technologiques ont permis de passer du scanner à l'IRM cérébrale, plus sensible, qui est actuellement l'examen de choix. Le scanner est peu performant (Lingam et coll., 1982 ; Harbord et coll., 1990 ; Demaerel et coll., 1993) dans cette indication, mais est un examen à réaliser néanmoins dans certaines situations, en particulier pour rechercher des calcifications cérébrales, en complément de l'IRM cérébrale car non visibles.

Il faut bien noter que l'examen neuroradiologique prescrit chez une personne avec DI vise à mettre en évidence une anomalie du système nerveux central (malformation, anomalie de signal...), mais n'est pas l'équivalent d'un diagnostic étiologique. Par exemple, observer une agénésie du corps calleux

(ACC), ou un trouble de la giration, ou une malformation de la fosse postérieure... n'est pas un diagnostic en soi, mais un élément supplémentaire pouvant aider à celui-ci, et permettre d'orienter les analyses génétiques vers les gènes adéquats. La confusion est fréquente, y compris dans la littérature. Le plus souvent, les anomalies à l'IRM ne sont pas suffisantes pour déterminer la cause de la DI.

Le taux d'anomalies détectées à l'imagerie cérébrale varie considérablement selon les études, et dépend des caractéristiques de la population étudiée et des méthodes d'imagerie utilisées. Ainsi, des anomalies sont retrouvées chez 9 à 80 % des patients étudiés dans certaines études (Shaefer et Bodensteiner, 1998 ; Shevell et coll., 2003 ; Verbruggen et coll., 2009 ; Griffiths et coll., 2011). Néanmoins, ces taux sont variables en fonction de la population sélectionnée (Gabrielli et coll., 1990), et positivement corrélés aux signes neurologiques d'une part, et à la gravité de la déficience intellectuelle d'autre part. Les signes neurologiques les plus pertinents sont les anomalies du périmètre crânien (micro ou macro-céphalie) ou les signes neurologiques focaux. Les anomalies les plus fréquemment identifiées sont le retard de myélinisation et les anomalies de migration.

En ce qui concerne la gravité de la DI, une étude rapporte un chiffre de 30 % d'anomalies à l'IRM cérébrale dans la DI modérée à profonde *versus* 21,2 % pour une déficience intellectuelle légère.

Globalement, la majorité des études les plus récentes mettent en évidence un taux moyen d'anomalies assez stable, autour de 30 % (Bouhadiba et coll., 2000 ; Engbers et coll., 2010), qui est également celui de la publication de van Karnebeek la plus récente (van Karnebeek et coll., 2005a) qui inclut 9 études utilisant l'IRM cérébrale chez des enfants avec DI (mais il faut noter que les pourcentages varient de 6,2 % à 48,7 %).

À propos de l'apport de la neuro-imagerie dans le diagnostic étiologique, certains auteurs considèrent que celle-ci est d'un apport très limité dans le diagnostic étiologique de la DI, allant de 0,2 % à 3,9 % (Kjos et coll., 1990 ; Majnemer et Shevell, 1995 ; van Karnebeek et coll., 2002), même en cas de signes neurologiques associés (de 0,9 % à 2,2 %) (Bouhadiba, 2000 ; Stromme, 2000 ; van Karnebeek et coll., 2002). Van Karnebeek et coll. (2005a) mettent en évidence un apport de seulement 1,2 %. Il faut également prendre en compte que la réalisation d'une imagerie cérébrale nécessite une immobilité qui est difficile pour les personnes avec DI, et qui très souvent nécessitera une anesthésie pour un examen interprétable de bonne qualité.

La valeur pour le diagnostic étiologique de l'absence d'anomalies neuro-radiologiques n'a pas été évaluée.

L'apport de la spectroscopie (procédé non invasif permettant de mesurer des métabolites cérébraux tels que les lactates) a été très peu évalué dans la déficience intellectuelle. L'étude de Martin et coll. (2005) chez 48 enfants avec DI n'a pas montré de différences dans les concentrations des métabolites cérébraux mesurés en spectroscopie selon la sévérité de la DI (légère, modérée et sévère). Mais il ne met pas non plus en évidence de différences avec les sujets contrôles. Les auteurs concluent que cette technique de spectroscopie « est peu informative pour les déficiences intellectuelles non expliquées ». Verbruggen et coll. (2009) font un diagnostic par spectroscopie sur 109 patients.

L'*American Association of Neurology* et la *Child Neurology Society* recommandent la neuro-imagerie, de préférence par IRM dans l'évaluation diagnostique d'un enfant avec DI, particulièrement en présence de signes neurologiques à l'examen clinique (anomalie du périmètre crânien, signes focaux moteurs, pyramidaux ou extra-pyramidaux...). L'*American College of Medical Genetic Consensus Conference Report* a statué sur le fait que la neuro-imagerie par scanner ou IRM ne devait pas être considérée comme une pratique obligatoire chez des patients normo-céphales sans signe neurologique et devait être réalisée après l'étape clinique, avec l'accord du patient.

En résumé, l'imagerie cérébrale par résonance magnétique met en évidence une anomalie cérébrale dans environ 30 % des cas. Toutefois, les anomalies observées fournissent la clé du diagnostic étiologique seulement dans 2 à 4 % des cas. Une IRM est indiquée en cas de macro- ou de microcéphalie, en cas d'épilepsie ou de régression, de signes neurologiques, en cas de retard sévère avec retard moteur (marche non acquise à deux ans) (Decobert et coll., 2005). Compte-tenu de son faible apport diagnostique, et surtout de la nécessité d'une sédation pour de nombreux patients, l'IRM n'est pas recommandée en l'absence de signe d'appel, surtout lorsque l'anesthésie générale est inévitable (van Karnebeek et coll., 2005a ; Moeschler, 2008a). Lorsqu'une IRM est réalisée, il est néanmoins souhaitable de la compléter systématiquement par une séquence de spectro-IRM, qui détectera les anomalies du métabolisme de la créatine ou des lactates. Un scanner peut compléter l'IRM, essentiellement pour la recherche de calcifications en cas de microcéphalie ou d'anomalie de la substance blanche. On peut donc conclure que bien que l'IRM soit souvent utile dans l'évaluation d'un enfant présentant une déficience intellectuelle, elle ne peut être définitivement recommandée comme obligatoire, mais sa valeur est certainement augmentée en présence de signes d'appel ou d'anomalies neurologiques après un examen clinique attentif.

Électro-encéphalogramme (EEG)

Peu de données sont disponibles sur l'utilité d'un EEG systématique en l'absence de comitialité. L'EEG oriente rarement vers un diagnostic précis, même si certains profils EEG sont évocateurs d'un syndrome d'Angelman, de Rett ou de certaines anomalies chromosomiques (délétion 4p, dup 15q...). L'EEG (tracé de 24 heures) peut se révéler indispensable dans des situations cliniques particulières : régression cognitive, dissociations importantes entre les registres mentaux (langage *versus* capacités visuo-spatiales...) qui peuvent résulter d'encéphalopathies épileptiques telles que les POCS (Pointes Ondes Continues du Sommeil) ou le syndrome de Landau-Kleffner.

Explorations sensorielles

L'audition doit être évaluée systématiquement en cas de retard de langage. L'examen ophtalmologique est également important car il est anormal dans 20 à 50 % des cas de DI (Menacker, 1993). Les anomalies les plus communes (anomalies de réfraction, strabisme, amblyopie) n'ont en général aucune valeur diagnostique. Les examens du fond de l'œil et à la lampe à fente sont indispensables en cas de retard important, d'anomalie significative du périmètre crânien ou de troubles neurologiques, mais peu utiles au diagnostic étiologique dans le cas d'une DI isolée non syndromique. Tout comme l'IRM, l'examen ophtalmologique sans sédation peut se révéler très difficile.

Recommandations pour la stratégie d'exploration d'une DI

De quoi parle-t-on ?

Dans la littérature, la plupart des recommandations concernent les enfants (et non les adultes) qui présentent indifféremment une DI (*Intellectual disability/cognitive disability*) ou un retard de développement (« *developmental delay* » ; DD). La différence entre les termes est essentiellement une question d'âge : le terme « *developmental delay* » est habituellement réservé aux jeunes enfants de moins de cinq ans alors que le terme de « déficience intellectuelle » (« *Mental Retardation* » ; MR jusqu'à récemment) s'applique habituellement aux enfants plus âgés qui ont bénéficié d'un test de QI.

Problématique

Les causes génétiques de DI sont actuellement considérées comme les plus fréquentes, mais sont souvent seulement suspectées. Selon les séries, le

pourcentage de diagnostic étiologique d'enfants avec DD/DI varie de 10 % à 81 % (Hunter, 2000 ; Stromme, 2000 ; van Karnebeek et coll., 2005b ; Rauch et coll., 2006), le plus souvent entre 40 et 60 %. Cette large variation résulte de plusieurs facteurs qui diffèrent selon les études, tels que les caractéristiques des populations étudiées, la sévérité de la DI, le type d'investigations réalisées et la prise en compte des avancées technologiques au moment où elles sont réalisées... Globalement, la moitié des patients n'ont pas de diagnostic étiologique, en particulier lorsque la DI est légère et sans signes associés. En effet, faire le diagnostic étiologique génétique d'une DD/DI est éminemment complexe, du fait du très grand nombre de gènes impliqués, et du caractère non spécifique de la majorité d'entre eux. Jusqu'à une époque récente, la démarche étiologique était d'abord pan-génomique (par un caryotype puis récemment l'ACPA), et/ou ciblée gène par gène (par argument de fréquence comme X fragile, ou sur une suspicion clinique). L'arrivée du séquençage haut débit en diagnostic est en train de modifier complètement l'approche diagnostique.

Historique des recommandations en fonction des avancées technologiques

La littérature comporte peu de recommandations quant à la conduite du bilan paraclinique devant une DD/DI. Celles qui existent ont été publiées par des généticiens (Curry et coll., 1997 ; McDonald et coll., 2006 ; Moeschler, 2008), des neurologues (Shevell et coll., 2003) et des pédiatres (Moeschler et Shevell, 2006) ou ont fait l'objet d'une revue de la littérature (van Karnebeek et coll., 2005a). Les dernières recommandations datent de 2014 (Srouf et Moeschler, 2014) et ne prennent en compte que partiellement les dernières technologies.

En 1997, l'*American College of Medical Genetics* conclut à l'impossibilité d'émettre des recommandations dans un algorithme unifié et simple, du fait de l'hétérogénéité des individus et des situations, qui rend éminemment complexe le processus d'évaluation (Curry et Stevenson, 1997).

En 2003, le *Quality Standards Subcommittee of American Academy of Neurology* (Shevell et coll., 2003) suggère un algorithme diagnostique pour l'évaluation d'un enfant avec retard global de développement, mais reconnaît le peu d'études systématiques pour le valider. Le *Practice Committee of the Child Neurology Society* signale d'ailleurs que la fréquence de diagnostics posés ne semble pas différente selon que l'on suive un algorithme ou non.

En 2005, une grande étude prospective menée chez 281 patients avec DI non expliquée (van Karnebeek, 2005b) met en exergue les différentes étapes du diagnostic étiologique et montre qu'un diagnostic sur 3 est établi sur une base purement clinique (histoire familiale et personnelle, et examen clinique), 1/3 sur les investigations complémentaires orientées par la clinique, et le dernier tiers sur les investigations complémentaires seules. En l'absence de *guidelines*, van Karnebeek (2005a) effectue une revue de la littérature du diagnostic étiologique de la DI à partir de 219 articles traitant de ce sujet. Afin d'établir des recommandations pour l'utilisation de chaque type d'investigation parmi les six champs majeurs disponibles en 2005, il évalue l'intérêt de chacune (tableau 8.V).

Tableau 8.V : Intérêt des différents champs d'investigation pour le diagnostic étiologique de la DI (d'après van Karnebeek, 2005a)

Champ d'investigation	Taux de diagnostic	Commentaires
Examen morphologique	39-81 %	
Examen neurologique	42,9 %	
Cytogénétique	« Classique » : 9,5 % Télomères : 4,4 %	De 4 % à 13 % en fonction de la gravité de la DI
X fragile (biologie moléculaire)	2 % (sexe ?)	
Métabolique	1 % environ	
IRM cérébrale	30 % anomalies, mais seulement 1,3 % diagnostic	Pas de données sur la valeur d'un résultat négatif

Suite à son analyse, van Karnebeek (2005a) propose les recommandations suivantes pour chaque enfant :

- arbre généalogique, histoire clinique détaillée et examen physique, quelle que soit la gravité de la DI, en insistant sur les examens neurologique et morphologique par des praticiens entraînés. Cette première étape est essentielle pour le diagnostic étiologique ;
- examens cytogénétiques standards, quelle que soit la gravité de la DI et même en l'absence de dysmorphie (sauf s'il y a une cause évidente après l'examen clinique) ;
- analyse des réarrangements subtélomériques par FISH ou autres techniques. Le petit nombre d'études rapportées à l'époque ne permet alors pas de dire s'il faut le prescrire à tous les enfants.

D'autres points sont discutés :

- la recherche d'X fragile en biologie moléculaire est recommandée chez tous les garçons. Les deux éléments clés permettant d'augmenter la rentabilité

diagnostique de ce test sont l'existence d'une histoire familiale évocatrice et l'absence de microcéphalie. L'examen chez les filles n'est pas recommandé en routine, mais seulement en présence de signes évocateurs, en particulier une histoire familiale ;

- les examens métaboliques ne doivent pas être réalisés en première intention, mais seulement en l'absence d'éléments permettant d'orienter vers une autre cause. L'utilisation d'une « *check-list* » augmente considérablement la rentabilité, et développer cette *check-list* est nécessaire. Il est spécifié que la nature des examens métaboliques à réaliser mériterait d'être standardisée au niveau international ;
- les examens neuroradiologiques ont la particularité de mettre en évidence une forte proportion d'anomalies cérébrales, qui n'orientent que faiblement vers un diagnostic étiologique. Il n'y a donc pas de recommandation pour faire systématiquement des examens neuroradiologiques chez chaque enfant (notamment en raison des difficultés techniques sur des enfants présentant une DI) mais simplement de les conseiller, surtout s'il existe un point d'appel clinique ou des signes neurologiques à l'examen. La rentabilité de l'imagerie neuro-radiologique est meilleure dans la DI sévère que dans la DI légère. La sensibilité de l'IRM est plus importante que le scanner. Mais il signale que le développement de nouvelles modalités d'examen, éventuellement plus rapides, pourrait amener à réévaluer cette recommandation, et que la valeur d'un examen négatif devrait également être évaluée ;
- Van Karnebeek (2005a) émet également le souhait de mieux évaluer la rentabilité des examens neurologique et morphologique spécifiques, et de standardiser au niveau international les techniques d'investigations et les résultats des études dysmorphologiques.

Van Karnebeek (2005a) conclut cette étude par deux remarques :

- si un algorithme devait être rédigé à partir de ces recommandations, il serait intéressant de le moduler en fonction de la gravité de la DI ;
- augmenter les données issues de ces études à visée diagnostique permettrait aux cliniciens d'en évaluer les bénéfices (résolution de diagnostics incertains, prévention des sur-handicaps, possibilités du conseil génétique, management et éventuellement prévention et traitement), et également les désavantages (inconfort de l'individu soumis au test génétique, anxiété des parents qui attendent les résultats, coût...).

En 2006, le *Committee on Genetics* de l'*American Academy of Pediatrics* (AAP) émet à son tour des recommandations (Moeschler et coll., 2006), et décrit l'évaluation clinique génétique « optimale » d'un enfant avec retard de développement et/ou déficience intellectuelle, pour aider les pédiatres prenant

en charge ces enfants et leurs familles. L'originalité de cette publication est de mettre en exergue le rôle du « pédiatre traitant », à la fois pour le dépistage, le diagnostic positif et l'initiation du diagnostic étiologique, puis dans le suivi et le lien avec la famille. Il insiste sur le rôle de celui-ci dans cette démarche, l'importance de sa formation dans ce domaine, et sa capacité à « passer la main ». Il considère en effet que le pédiatre de 1^{re} ligne a un rôle important dans le dépistage d'un retard global de développement, et cette identification est la 1^{re} étape (diagnostic positif). Le pédiatre a également un rôle dans la démarche du diagnostic étiologique qu'il peut initier, et dans la préparation des parents aux examens et à leurs résultats. Il est un lien essentiel dans la transmission et l'intégration du diagnostic, puis dans l'aide à apporter aux familles pour la mise en place d'une prise en charge intégrée, sanitaire et médico-sociale.

En ce qui concerne les recommandations, l'AAP considère que l'évaluation d'un enfant DD/DI est dépendante de facteurs individuels et/ou familiaux, et que le généticien clinicien pourra adapter le schéma diagnostique le plus approprié. Néanmoins, l'AAP favorise une approche comme celle suggérée par Van Karnebeek (2005a), soulignant l'importance de l'histoire familiale, de l'étape clinique, et également l'apport du généticien clinicien.

Enfin, un point important est signalé : comme la plupart des patients n'auront pas de diagnostic étiologique à l'issue de cette première consultation diagnostique, ces patients doivent faire l'objet de réévaluation à distance, en particulier en fonction de l'évolution des techniques d'exploration. Les intervalles entre ces évaluations diagnostiques ne sont pas déterminés, mais l'apparition de nouveaux symptômes ou signes doit être un élément justifiant une nouvelle consultation.

En 2008, apparaît la technique de *micro-array* (CGH-*array* et analyse chromosomique sur puce à ADN ou ACPA) en diagnostic. De nombreuses publications permettent d'évaluer le taux de diagnostics étiologiques réalisés par cette technique pour les patients DD/DI. Celui-ci varie de 4,2 % à 20 %, allant jusqu'à doubler ainsi le pourcentage habituel de diagnostics. Il s'agit donc d'une technique qui devient prioritaire dans l'évaluation.

Moeschler (2008a) propose une remise à jour des 3 *guidelines* : celui de l'*American College of Medical Genetics (ACMG)*, de l'*American Academy of Pediatrics (AAP)* et de l'*American Academy of Neurology (AAN)* à la lumière de ces résultats, puisque l'ACPA permet d'augmenter d'environ 10 % le rendement diagnostique par rapport au caryotype classique (5 %) et l'étude des télomères (5 %). Dans sa revue des publications ayant utilisé cette technique dans l'évaluation de personnes avec DI, Moeschler (2008b) rapporte

12 études cliniques ayant utilisé la CGH dans l'évaluation diagnostique, dont le rendement diagnostique est de 4,2 à 20 %. Les résultats varient selon les critères de sélection de la population étudiée, les examens déjà réalisés (caryotype seul et/ou télomères, ou FISH « syndrome spécifique »), et la sensibilité de la technique de CGH. Les études sont résumées dans le tableau 8.VI.

Tableau 8.VI : Principales études concernant les résultats de CGH-array pour le diagnostic étiologique dans la DD/DI (d'après Moeschler, 2008b)

Référence	Population étudiée	% diagnostics
Visser et coll., 2010b	20 patients avec DI à caryotype normal	20 %
Shaw-Smith et coll., 2004	50 patients avec DI et dysmorphie	24 % (12) dont 5 chez des parents sains Total 14 % ?
Schoumans et coll., 2005	41 patients avec DI et dysmorphie	9,8 %
Tyson et coll., 2005	22 patients avec DI moyenne à modérée	2
De Vries et coll., 2005	100 patients avec DI	10 % (7 délétions et 3 duplications)
Shaffer et coll., 2006	1 500 cas consécutifs (DD/DI, dysmorphie, autres malformations congénitales)	9 % 134 (8,9 %) : anomalie génomique 36 (2,4 %) : polymorphisme ou variants familiaux 14 (0,9 %) : signification clinique inconnue 84 (5,6 %) : altérations génomiques <i>clinically relevant</i> (délétions subtélomériques, réarrangements déséquilibrés, microdélétions et duplications réciproques, bas niveau de mosaïcisme)
Miyake et coll., 2006	30 patients avec DI	5 anomalies (dont 2 subtélomériques) 22 CNV non pathogènes
Menten et coll., 2006	140 patients avec DI idiopathiques	28 (20 %) « anormaux », dont 17 (12,1 %) pathogènes
Sharp et coll., 2006	290 patients avec DI	14 (4,8 %) dont 17q21.31
Rosenberg et coll., 2006	81 patients avec DI 3 500 oligonucléotides, espacés d'1 Mb	13 (16 %) pathogènes Plusieurs CNV considérés comme bénins
Hoyer et coll., 2007	104 patients avec DI	10 (9,1 %) pathogènes Nombreux polymorphismes
Engels et coll., 2007	60 DI non expliquées, tous dysmorphiques	6 (10 %)

CNV : Copy Number Variation

Cette analyse confirme que la CGH-*array* est un examen présentant un bon rendement diagnostique dans l'évaluation étiologique d'un patient DD/ID, et de ce fait constitue une avancée significative pour le diagnostic étiologique. De plus, la CGH permet d'identifier de nouveaux syndromes micro-délétionnels (del 17q21...) ou micro-duplicationnels (dup 22q13, dup MECP2...) avec DI (Aradhya et coll., 2007), et de nouveaux gènes de DI, inclus dans les délétions observées (MAPT, CHD7...).

Dans le même temps, les études montrent également l'apport de la CGH dans le diagnostic étiologique des syndromes malformatifs d'une part, de l'autisme d'autre part (Bremer et coll., 2011). Les publications sur des séries de patients autistes ont mis aussi en évidence de nouveaux réarrangements préférentiellement associés à l'autisme, tels que les microdélétions et micro-duplications réciproques 16p11.2, qui pourraient concerner 1 % des autistes (sur une étude portant sur 751 patients autistes), mais dont la seule présence n'est probablement pas suffisante pour expliquer le phénotype en raison du défaut de pénétrance (en particulier chez des parents sains). Certains micro-réarrangements (tels que la del 2qter, la del 22qter ou la dup15q11-q13) étaient déjà connus pour être associés à l'autisme par des études ciblées en FISH.

Au total, les recommandations concluent dès 2008 que la CGH remplace la FISH pour le diagnostic dans la DI. La question du choix du type d'« *array* » pour obtenir une bonne couverture et limiter les variants de signification inconnue « VOUS » est discutée. Les conclusions de Moeschler (2008a) reprennent les éléments clés de l'évaluation diagnostique qu'il avait déjà préconisés en 2005, à savoir l'histoire médicale et développementale, l'histoire familiale sur 3 générations, les examens morphologique et neurologique, et l'utilisation adaptée et judicieuse des examens biologiques et de la neuro-imagerie. Les examens complémentaires de première intention pour un patient pour lequel aucun diagnostic étiologique n'a été suspecté après l'interrogatoire (histoire familiale et personnelle) et l'examen physique inclut : un caryotype standard, une recherche d'X fragile en biologie moléculaire, une CGH-*array* et des examens neuro-radiologiques, même si l'approche CGH-*array* soulève de nouvelles questions éthiques.

En 2010, le réseau français des Centres de Référence Maladies Rares « Déficiences intellectuelles de causes rares » (réseau DéfiScience) et des Centres de Compétence associés publie des recommandations (Verloes et coll., 2012) sur la stratégie d'exploration d'une DI, en prenant en compte ce nouvel examen récemment disponible dans les laboratoires hospitaliers de diagnostic. Celles-ci sont proches de celles de Moeschler (en particulier pour la phase clinique, socle de l'évaluation), mais elles ont la particularité d'être

déclinées en plusieurs étapes. Elles comportent également en première intention des analyses cytogénétiques, et la recherche d’X fragile quel que soit le sexe. Sont ajoutées également en première intention le dépistage créatine/AGA.

En 2014, Moeschler réévalue l’intérêt des principaux examens à visée étiologique dans la DI, et propose de nouvelles recommandations à la lumière des nouvelles technologies, sans toutefois aborder clairement la place des panels de gènes associés à la DI (à l’exception des gènes sur l’X) ou du séquençage de l’exome. Il reedit en préambule que tout patient DD/DI, quelle que soit la gravité, mérite une évaluation (*comprehensive evaluation*) médicale, coordonnée par le médecin traitant, en relation avec le généticien clinicien, et que celle-ci doit toujours débiter par la phase clinique (arbre généalogique sur 3 générations, histoire personnelle du patient depuis la conception, examen clinique en insistant sur l’examen morphologique et neurologique) (cf. tableau 8.VII en fin de chapitre), comme précédemment décrit.

À l’issue de cette première étape, ses recommandations sont les suivantes :

- si un diagnostic de certitude peut être posé, la famille doit alors en être informée de même que le médecin traitant. La prise en charge médicale et l’accompagnement médico-social doivent être mis en place avec les aides nécessaires. Les possibilités thérapeutiques doivent être envisagées, de même que le pronostic. Le conseil génétique doit être évalué avec l’aide si besoin d’un conseiller en génétique. Le diagnostic clinique doit être confirmé par le test génétique approprié ;
- si un diagnostic est simplement suspecté, il doit être confirmé par des tests appropriés ;
- s’il n’y a pas de proposition diagnostique :
 - ACPA de première intention dans tous les cas ;
 - tests métaboliques spécifiques à considérer (homocystéine sérique totale, profil des acyl carnitines, AA sanguins et AO urines, glycosaminoglycanes, oligosaccharides, purines, pyrimidines, GAA/créatine urinaire) ;
 - gène *FRAXA* quel que soit le sexe.

Et en l’absence de diagnostic après ces examens biologiques :

- si suspicion de DI liée à l’X chez un garçon, compléter avec une étude des gènes sur l’X (panel) et CGH-*array* sur l’X. Envisager une recherche de biais d’inactivation de l’X chez la mère ;
- si c’est une fille, faire une étude complète du gène *MECP2* (délétion, duplication et séquençage).

Pour les cas particuliers :

- en présence de micro/macrocéphalie, signes neurologiques à l'examen, épilepsie... : faire une IRM cérébrale. Si celle-ci est normale, refaire le point avec la famille et le médecin traitant ;
- re-vérifier l'absence de signes évoquant une maladie métabolique, solliciter d'autres spécialistes si nécessaire...

Moeschler (2014) insiste sur le fait qu'en l'absence de diagnostic, il faut toujours penser à mettre en place la prise en charge et l'accompagnement, et à envisager la réévaluation diagnostique dans le temps.

Moeschler (2014) souligne néanmoins que cet arbre décisionnel n'est qu'une proposition, à adapter en fonction de l'organisation locale et des systèmes de santé, en particulier l'accès rapide ou non à une consultation de génétique clinique, variable d'un lieu à l'autre. Il suggère que les pédiatres pourraient être amenés à se former pour interpréter les examens pan-génomiques, et que, dans certains cas, le médecin traitant pourrait prendre en charge une partie de l'évaluation clinique (en particulier s'interroger sur la présence ou non d'une dysmorphie, et envoyer dossier et photos au centre de génétique médicale référent). Il préconise qu'une IRM cérébrale soit réalisée, et le périmètre crânien des 2 parents mesuré s'il existe des anomalies neurologiques ou du périmètre crânien, et que le dossier soit ensuite discuté au centre de génétique médicale référent.

En 2015, en France, des recommandations sont en cours d'élaboration par l'intermédiaire de la filière de soins « DéfiScience ». Celles-ci ne sont pas complètement superposables à celles établies par Moeschler dans leur chronologie en ce qui concerne les examens biologiques (la partie clinique initiale restant le socle de départ). Elles comporteront l'accès au NGS, avec un panel de 40 à 50 gènes de DI pour tous les patients avec DI inexplicquée (établi essentiellement en fonction de leur fréquence), puis ensuite un panel plus large ou un WES.

En conclusion, du fait du très grand nombre de gènes impliqués dans la DI (plusieurs centaines), de leur faible récurrence (moins de 1 %), du caractère *de novo* de la majorité d'entre eux, et de la multiplicité des voies physiopathologiques impliquées, le choix des stratégies diagnostiques est complexe, en particulier dans la DI isolée. L'apparition des techniques de séquençage haut débit en diagnostic est en train de révolutionner les pratiques, et donne paradoxalement une part essentielle à la clinique, indispensable pour déterminer et valider le variant pathogène parmi les nombreux variants identifiés. Néanmoins, malgré l'apport de ces nouvelles technologies, la démarche diagnostique n'est pas toujours aisée et encore très dépendante des possibilités

locales. Dans cette période intermédiaire, les recommandations pour une stratégie diagnostique sont encore fluctuantes, en partie parce que leur approche en diagnostic mérite d'être validée (en particulier sur un plan financier). Néanmoins, malgré la performance des outils disponibles, une cause génétique (ou génomique) n'est retrouvée que dans 50 % à 60 % des cas environ. En l'absence de diagnostic étiologique, un accompagnement et un suivi doivent être mis en place, et une réévaluation diagnostique à intervalles réguliers doit être programmée. Il est essentiel de veiller à ce que les enfants pour lesquels il n'y a pas (encore) de diagnostic étiologique ne soient pas pénalisés dans leur prise en charge.

Tableau 8.VII : Phase clinique de l'évaluation d'un patient avec DI

Même avec l'avènement des techniques de NGS pouvant laisser penser que l'étape clinique n'a plus d'importance ou est secondaire, il reste fondamental d'adopter une démarche systématisée, visant à aboutir à un diagnostic étiologique de certitude. Dans un grand nombre de cas, un « regard croisé » associant neuro-pédiatre, généticien clinicien et parfois pédopsychiatre est nécessaire. L'étape clinique peut permettre de poser d'emblée une hypothèse diagnostique. Si l'orientation se fait ensuite vers le NGS (panel ciblé ou exome), l'identification de variants rendra dans la majorité des cas un retour nécessaire à la clinique pour leur interprétation. La consultation médicale initiale comporte plusieurs étapes :

1. Antécédents familiaux

La réalisation de l'arbre généalogique est un temps important de la consultation, permettant éventuellement de s'orienter vers un mode de transmission préférentiel. Le temps nécessaire doit être consacré au recueil des antécédents familiaux, en insistant sur les antécédents de DI, d'épilepsie, de troubles psychiatriques ou psychologiques, mais également de malformations. Il est indispensable de reconstituer l'histoire familiale sur 3 générations : le patient et sa fratrie, ses parents et leurs fratries, les enfants des oncles et tantes, les grands-parents (et, si possible, leur fratrie et leur descendance). L'âge des parents sera noté : un âge maternel élevé pouvant orienter vers une pathologie chromosomique, tandis qu'un âge paternel élevé oriente davantage vers une mutation *de novo* dans le cadre d'une pathologie autosomique dominante.

Dans certains cas, il est possible d'évoquer un mode de transmission. Par exemple l'existence, dans la branche maternelle, de plusieurs sujets masculins (frères, oncles) présentant des troubles cognitifs permet de poser l'hypothèse d'une déficience intellectuelle dont le gène responsable est situé sur le chromosome X (DILX). Un lien de parenté entre les parents peut orienter vers une pathologie autosomique récessive (mais sans certitude). Dans les affections dominantes, la variabilité d'expression peut rendre certains signes inconstants, et c'est en combinant les signes présentés par différents membres d'une même famille qu'on peut arriver à compléter un cadre syndromique. C'est le cas par exemple de la maladie de Steinert, de la micro-délétion 22q11, des mutations du gène *PTEN*..

À l'inverse, des tableaux cliniques de DI sans rapport les uns avec les autres dans une même famille, des fausses-couches à répétition ou des décès néonataux suggèrent une anomalie chromosomique déséquilibrée ; une translocation équilibrée familiale pouvant engendrer des phénotypes différents en rapport avec des remaniements déséquilibrés différents.

Il faut s'inquiéter de la survenue de fausses-couches, de morts fœtales, et même de décès dans la fratrie du patient, car cette information n'est pas forcément donnée spontanément. Un handicap touchant tous les enfants d'une fratrie doit faire évoquer une cause maternelle toxique (alcool) ou métabolique (phénylcétonurie, en particulier chez une femme née à l'étranger, ou avant 1975). Parmi les causes environnementales de retard et de troubles comportementaux, il ne faut pas négliger l'intoxication chronique au plomb, fréquente dans certains environnements insalubres.

2. Antécédents personnels du patient

Les antécédents personnels du patient depuis la conception jusqu'au moment de la consultation doivent être recueillis, en particulier les éléments suivants :

- Circonstances de la conception (naturelle ou médicalisée), antécédents d'hypofertilité ;

- Suivi de la grossesse (sérologies, exposition à l'alcool, prises médicamenteuses, mouvements actifs, échographies...);
- Conditions de naissance (Apgar, adaptation à la vie extra-utérine...);
- Mensurations de naissance (poids, taille et périmètre crânien);
- Période néonatale (modalités d'alimentation, courbe de poids, séjour en néonatalogie ou réanimation...);
- Chronologie des acquisitions psychomotrices : tenue de tête, station assise, debout, âge de la marche, des premiers mots, des premières associations de mots, de la propreté...;
- Existence de troubles comportementaux (sommeil, angoisse, tolérance aux changements, communication, sociabilité...);
- Parcours scolaire (redoublements, orientations, auxiliaire de vie scolaire/emplois vie scolaire...);
- Rééducations mises en place et leur chronologie (orthophonie, psychomotricité, soutien psychologique...);
- Histoire médicale, courbes de croissance (staturale et pondérale, et du périmètre crânien), éventuelles malformations mineures ou majeures, opérées ou non (cœur, reins, extrémités, OGE...).

Dans le contexte de DD/DI, on s'intéressera particulièrement :

- À rechercher des épisodes aigus inhabituels : intolérance au jeûne (moins bien le matin au réveil), aux infections (vomissements, somnolence), régime alimentaire sélectif, qui peuvent orienter vers une pathologie métabolique;
- À l'existence de convulsions dont il faut définir le type et la chronologie, le caractère fébrile ou non, le(s) traitement(s), le caractère pharmaco-résistant éventuel...;
- À préciser l'histoire des signes neurologiques et leur caractère fixe, progressif, ou intermittent (ce dernier signe pouvant être évocateur d'une maladie métabolique);
- Au phénotype comportemental : hyperactivité sévère, comportement autistique, rires inappropriés et absence de langage, troubles du comportement alimentaire, automutilation, stéréotypies, hyper-réactivité au bruit...;
- À la présence de troubles sensoriels ou malformations mineures qu'il faut savoir rechercher.

Il faut noter que l'anamnèse peut être complexe chez l'adulte, surtout si les parents ne sont plus présents. On s'aidera dans tous les cas si possible du carnet de santé et de tous les documents médicaux disponibles.

3. Examen clinique

Celui-ci est général et complet, en insistant sur l'examen morphologique et neurologique. Les mensurations seront notées et les courbes de croissance faites (poids, taille et périmètre crânien). Lorsqu'il existe une anomalie du périmètre crânien, ne pas oublier de mesurer le périmètre crânien parental, compte tenu de l'existence d'une corrélation entre le périmètre crânien des parents et celui de leur enfant. En fonction du contexte clinique et de l'âge, l'avis du généticien, du neuro-pédiatre ou neurologue, voire du pédopsychiatre (ou psychiatre) sera sollicité. L'avis d'un généticien clinicien est toujours souhaitable lorsqu'il existe une dysmorphie, et devient indispensable lorsqu'il existe des malformations, une dysmorphie, ou qu'il existe des antécédents familiaux.

- L'examen morphologique vise à détecter des anomalies même mineures susceptibles d'orienter vers une étiologie. On recherche la présence d'une dysmorphie (anomalie de la face, des oreilles, du palais, des dents...), une déformation du thorax ou du rachis (pectus, mamelons accessoires, scoliose), des anomalies cutanées (pigmentation anormale, malformations vasculaires), des anomalies des extrémités (hyperlaxité, malformations mineures, pieds bots...), des phanères, des OGE...

- L'examen neurologique vise à détecter des signes neurologiques permettant d'orienter vers une étiologie. Il recherche des anomalies motrices, sensorielles, des signes pyramidaux, extrapyramidaux, cérébelleux, dystoniques... une hypotonie globale ou segmentaire, des mouvements anormaux...

- Le phénotype comportemental peut également orienter le diagnostic : hyperactivité sévère, comportement autistique, rires inappropriés, polyphagie, automutilation, stéréotypies, hyper-réactivité au bruit, tachypnée intermittente...

BIBLIOGRAPHIE

ARADHYA S, MANNING MA, SPLENDORE A, CHERRY AM. Whole-genome array-CGH identifies novel contiguous gene deletions and duplications associated with developmental delay, mental retardation, and dysmorphic features. *Am J Med Genet A* 2007, **143A** : 1431-1441

ARIAS A, CORBELLA M, FONS C, SEMPERE A, GARCÍA-VILLORIA J, et coll. Creatine transporter deficiency: prevalence among patients with mental retardation and pitfalls in metabolite screening. *Clin Biochem* 2007, **40** : 1328-1331

ATHANASAKIS E, LICASTRO D, FALETRA F, FABRETTO A, DIPRESA S, et coll. Next generation sequencing in nonsyndromic intellectual disability: from a negative molecular karyotype to a possible causative mutation detection. *Am J Med Genet A* 2014, **164A** : 170-176

BERNARDINI L, ALESÌ V, LODDO S, NOVELLI A, BOTTILLO I, et coll. High-resolution SNP arrays in mental retardation diagnostics: how much do we gain? *Eur J Hum Genet* 2010, **18** : 178-185

BOUHADIBA Z, DACHER J, MONROC M, VANHULLE C, MÉNARD JF, KALIFA G. MRI of the brain in the evaluation of children with developmental delay. *J Radiol* 2000, **81** : 870-873

BOYCOTT KM, VANSTONE MR, BULMAN DE, MACKENZIE AE. Rare-disease genetics in the era of next-generation sequencing: discovery to translation. *Nat Rev Genet* 2013, **14** : 681-691

BREMER A, GIACOBINI M, ERIKSSON M, GUSTAVSSON P, NORDIN V, et coll. Copy number variation characteristics in subpopulations of patients with autism spectrum disorders. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2011, **156** : 115-124

BRUNO DL, GANESAMOORTHY D, SCHOUMANS J, BANKIER A, COMAN D, et coll. Detection of cryptic pathogenic copy number variations and constitutional loss of heterozygosity using high resolution SNP microarray analysis in 117 patients referred for cytogenetic analysis and impact on clinical practice. *J Med Genet* 2009, **46** : 123-131

CALDEIRA ARAÚJO H, SMIT W, VERHOEVEN NM, SALOMONS GS, SILVA S, et coll. Guanidinoacetate methyltransferase deficiency identified in adults and a child with mental retardation. *Am J Med Genet A* 2005, **133A** : 122-127

CHIURAZZI P, SCHWARTZ CE, GECZ J, NERI G. XLMR genes: update 2007. *Eur J Hum Genet* 2008, **16** : 422-434

CLARK AJ, ROSENBERG EH, ALMEIDA LS, WOOD TC, JAKOBS C, et coll. X-linked creatine transporter (SLC6A8) mutations in about 1 % of males with mental retardation of unknown etiology. *Hum Genet* 2006, **119** : 604-610

CURRY CJ, STEVENSON RE, AUGHTON D, BYRNE J, CAREY JC, et coll. Evaluation of mental retardation: recommendations of a Consensus Conference: American College of Medical Genetics. *Am J Med Genet* 1997, **72** : 468-477

DE BROUWER AP, YNTEMA HG, KLEEFSTRA T, LUGTENBERG D, OUDAKKER AR, et coll. Mutation frequencies of X-linked mental retardation genes in families from the EuroMRX consortium. *Hum Mutat* 2007, **28** : 207-208

DE LIGT J, WILLEMSSEN MH, VAN BON BW, KLEEFSTRA T, YNTEMA HG, et coll. Diagnostic exome sequencing in persons with severe intellectual disability. *N Engl J Med* 2012, **367** : 1921-1929

DE RAVEL TJ, DEVRIENDT K, FRYNS JP, VERMEESCH JR. What's new in karyotyping? The move towards array comparative genomic hybridisation (CGH). *Eur J Pediatrics* 2007, **166** : 637-643

DE VRIES BB, MOHKAMSING S, VAN DEN OUWELAND AM, MOL E, GELSEMA K, et coll. Screening for the fragile X syndrome among the mentally retarded: a clinical study. The Collaborative Fragile X Study Group. *J Med Genet* 1999, **36** : 467-470

DE VRIES BB, WINTER R, SCHINZEL A, RAVENSWAAIJ-ARTS C. Telomeres: a diagnosis at the end of the chromosomes. *J Med Genet* 2003, **40** : 385-398

DE VRIES BB, PFUNDT R, LEISINK M, KOOLEN DA, VISSERS LE, et coll. Diagnostic genome profiling in mental retardation. *Am J Hum Genet* 2005, **77** : 606-616

DECOBERT F, GRABAR S, MERZOUG V, KALIFA G, PONSOT G, et coll. Unexplained mental retardation: is brain MRI useful? *Pediatr Radiol* 2005, **35** : 587-596

DEMAEREL P, KINGSLEY DP, KENDALL BE. Isolated neurodevelopmental delay in childhood: clinicoradiological correlation in 170 patients. *Pediatr Radiol* 1993, **23** : 29-33

EDELMANN L, HIRSCHHORN K. Clinical utility of array CGH for the detection of chromosomal imbalances associated with mental retardation and multiple congenital anomalies. *Ann NY Acad Sci* 2009, **1151** : 157-166

ENGBERS HM, BERGER R, VAN HASSELT P, DE KONING T, DE SAIN-VAN DER VELDEN MG, et coll. Yield of additional metabolic studies in neurodevelopmental disorders. *Ann Neurol* 2008, **64** : 212-217

ENGELS H, BROCKSCHMIDT A, HOISCHEN A, LANDWEHR C, BOSSE K, et coll. DNA microarray analysis identifies candidate regions and genes in unexplained mental retardation. *Neurology* 2007, **68** : 743-750

FAN YS, JAYAKAR P, ZHU H, BARBOUTH D, SACHAROW S, et coll. Detection of pathogenic gene copy number variations in patients with mental retardation by genomewide oligonucleotide array comparative genomic hybridization. *Hum Mutat* 2007, **28** : 1124-1132

FIRTH HV, RICHARDS SM, BEVAN AP, CLAYTON S, CORPAS M, et coll. DECIPHER: Database of Chromosomal Imbalance and Phenotype in Humans Using Ensembl Resources. *Am J Hum Genet* 2009, **84** : 524-533

GABRIELLI O, SALVOLINI U, COPPA GV, CATASSI C, ROSSI R, et coll. Magnetic resonance imaging in the malformative syndromes with mental retardation. *Pediatr Radiol* 1990, **21** : 16-19

GIJSBERS AC, LEW JY, BOSCH CA, SCHUURS-HOEIJMAKERS JH, VAN HAERINGEN A, et coll. A new diagnostic workflow for patients with mental retardation and/or multiple congenital abnormalities: test arrays first. *Eur J Hum Genet* 2009, **17** : 1394-1402

GRIFFITHS PD, BATTY R, WARREN D, HART A, SHARRARD M, et coll. The use of MR imaging and spectroscopy of the brain in children investigated for developmental delay: what is the most appropriate imaging strategy? *Eur Radiol* 2011, **21** : 1820-1830

HARBORD MG, FINN JP, HALL-CRAGGS MA, ROBB SA, KENDALL BE, BOYD SG. Myelination patterns on magnetic resonance of children with developmental delay. *Dev Med Child Neurol* 1990, **32** : 295-303

HOCHSTENBACH R, VAN BINSBERGEN E, ENGELEN J, NIEUWINT A, POLSTRA A, et coll. Array analysis and karyotyping: workflow consequences based on a retrospective study of 36,325 patients with idiopathic developmental delay in the Netherlands. *Eur J Med Genet* 2009, **52** : 161-169

HOYER J, DREWEKE A, BECKER C, GOHRING I, THIEL CT, et coll. Molecular karyotyping in patients with mental retardation using 100K single-nucleotide polymorphism arrays. *J Med Genet* 2007, **44** : 629-636

HU H, HAAS SA, CHELLY J, VAN ESCH H, RAYNAUD M, et coll. X-exome sequencing of 405 unresolved families identifies seven novel intellectual disability genes. *Mol Psychiatry* 2016, **21** : 133-148

HUNTER AG. Outcome of the routine assessment of patients with mental retardation in a genetics clinic. *Am J Med Genet* 2000, **90** : 60-68

IAFRATE AJ, FEUK L, RIVERA MN, LISTEWNIAK ML, DONAHOE PK, et coll. Detection of large-scale variation in the human genome. *Nat Genet* 2004, **36** : 949-951

JAEKEN J, MATTHIJS G. Congenital disorders of glycosylation: a rapidly expanding disease family. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2007, **8** : 261-278

JAGGUMANTRI S, DUNBAR M, EDGAR V, MIGNONE C, NEWLOVE T, et coll. S-adenosyl methionine treatment of creatine transporter (SLC6A8) deficiency with oral S-adenosyl methionine as adjunct to L-arginine, glycine, and creatine supplements. *Pediatr Neurol* 2015, **53** : 360-363

KAMINSKY EB, KAUL V, PASCHALL J, CHURCH DM, BUNKE B, et coll. An evidence-based approach to establish the functional and clinical significance of copy numbers in intellectual and developmental disabilities. *Genet Med* 2011, **13** : 777-784

KJOS BO, UMANSKY R, BARKOVICH AJ. Brain MR imaging in children with developmental retardation of unknown cause: results in 76 cases. *Am J Neuroradiol* 1990, **11** : 1035-1040

KLEPPER J, LEIENDECKER B. Glut1 deficiency syndrome and novel ketogenic diets. *J Child Neurol* 2013, **28** : 1045-1048

KONOFAL E, LECENDREUX M, ARNULF I, MOUREN MC. Iron deficiency in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004, **158** : 1113-1115

KOOLEN DA, PFUNDT R, DE LEEUW N, HEHIR-KWA JY, NILLESEN WM, et coll. Genomic microarrays in mental retardation: a practical workflow for diagnostic applications. *Hum Mutat* 2009, **30** : 283-292

LEE C, IAFRATE AJ, BROTHMAN AR. Copy number variations and clinical cytogenetic diagnosis of constitutional disorders. *Nat Genet* 2007, **39** (suppl 7) : S48-S54

LEEN WG, MEWASINGH L, VERBEEK MM, KAMSTEEG EJ, VAN DE WARRENBURG BP, WILLEMSSEN MA. Movement disorders in GLUT1 deficiency syndrome respond to the modified Atkins diet. *Mov Disord* 2013, **28** : 1439-1442

LEWENDON G, KINRA S, NELDER R, CRONIN T. Should children with developmental and behavioural problems be routinely screened for lead? *Arch Dis Child* 2001, **85** : 286-288

LINGAM S, READ S, HOLLAND IM, WILSON J, BRETT EM, HOARE RD. Value of computerised tomography in children with non-specific mental subnormally. *Arch Dis Child* 1982, **57** : 381-383

LION-FRANÇOIS L, CHEILLAN D, PITELET G, ACQUAVIVA-BOURDAIN C, BUSSY G, et coll. High frequency of creatine deficiency syndromes in patients with unexplained mental retardation. *Neurology* 2006, **67** : 1713-1714

MAJNEMER A, SHEVELL MI. Diagnostic yield of the neurologic assessment of the developmentally delayed child. *J Pediatr* 1995, **127** : 193-199

MAKELA NL, BIRCH PH, FRIEDMAN JM, MARRA CA. Parental perceived value of a diagnosis for intellectual disability (ID): a qualitative comparison of families with and without a diagnosis for their child's ID. *Am J Med Genet A* 2009, **149A** : 2393-2402

MANNING M, HUDGINS L. Professional Practice and Guidelines Committee Array-based technology and recommendations for utilization in medical genetics practice for detection of chromosomal abnormalities. *Genet Med* 2010, **12** : 742-745

MARTIN E, KELLER M, RITTER S, LARGO RH, THIEL T, LOENNEKER T. Contribution of proton magnetic resonance spectroscopy to the evaluation of children with unexplained developmental delay. *Pediatr Res* 2005, **58** : 754-760

MCDONALD L, RENNIE A, TOLMIE J, GALLOWAY P, MCWILLIAM R. Investigation of global developmental delay. *Arch Dis Child* 2006, **91** : 701-705

MCMULLAN DJ, BONIN M, HEHIR-KWA JY, DE VRIES BB, DUFKE A, et coll. Molecular karyotyping of patients with unexplained mental retardation by SNP arrays: a multicenter study. *Hum Mutat* 2009, **30** : 1082-1092

MENACKER SJ. Visual function in children with developmental disabilities. *Pediatr Clin North Am* 1993, **40** : 659-674

354 MENTEN B, MAAS N, THIENPONT B, BUYSSE K, VANDESOMPELE J, et coll. Emerging patterns of cryptic chromosomal imbalance in patients with idiopathic mental retardation

and multiple congenital anomalies: a new series of 140 patients and review of published reports. *J Med Genet* 2006, **43** : 625-633

MICHELSON DJ, SHEVELL MI, SHERR EH, MOESCHLER JB, GROPMAN AL, ASHWAL S. Evidence report: Genetic and metabolic testing on children with global developmental delay: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology* 2011, **77** : 1629-1635

MILLER DT, ADAM MP, ARADHYA S, BIESECKER LG, BROTHMAN AR, et coll. Consensus statement: chromosomal microarray is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies. *Am J Hum Genet* 2010, **86** : 749-764

MIYAKE N, SHIMOKAWA O, HARADA N, SOSONKINA N, OKUBO A, et coll. BAC array CGH reveals genomic aberrations in idiopathic mental retardation. *Am J Med Genet A* 2006, **140** : 205-211

MOESCHLER JB. Genetic evaluation of intellectual disabilities. *Semin Pediatr Neurol* 2008a, **15** : 2-9

MOESCHLER JB. Medical genetics diagnostic evaluation of the child with global developmental delay or intellectual disability. *Curr Opin Neurol* 2008b, **21** : 117-122

MOESCHLER JB, SHEVELL M ; AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS COMMITTEE ON GENETICS. Clinical genetic evaluation of the child with mental retardation or developmental delays. *Pediatrics* 2006, **117** : 2304-2316

MOESCHLER JB, SHEVELL M ; COMMITTEE ON GENETICS. Comprehensive evaluation of the child with intellectual disability or global developmental delays. *Pediatrics* 2014, **134** : e903-e918

NAJMABADI H, HU H, GARSHASBI M, ZEMOJTEL T, ABEDINI SS, et coll. Deep sequencing reveals 50 novel genes for recessive cognitive disorders. *Nature* 2011, **478** : 57-63

NOWAKOWSKA B, STANKIEWICZ P, OBERSZTYN E, OU Z, LI J, et coll. Application of metaphase HR-CGH and targeted Chromosomal Microarray Analyses to genomic characterization of 116 patients with mental retardation and dysmorphic features. *Am J Med Genet A* 2008, **146A** : 2361-2369

PICKERING DL, EUDY JD, OLNEY AH, DAVE BJ, GOLDEN D, et coll. Array-based comparative genomic hybridization analysis of 1176 consecutive clinical genetics investigations. *Genet Med* 2008, **10** : 262-266

RAUCH A, HOYER J, GUTH S, ZWEIER C, KRAUS C, et coll. Diagnostic yield of various genetic approaches in patients with unexplained developmental delay or mental retardation. *Am J Med Genet A* 2006, **140** : 2063-2074

RAUCH A, WIECZOREK D, GRAF E, WIELAND T, ENDELE S, et coll. Range of genetic mutations associated with severe non-syndromic sporadic intellectual disability: an exome sequencing study. *Lancet* 2012, **380** : 1674-1682

RAVNAN JB, TEPPERBERG JH, PAPPENHAUSEN P, LAMB AN, HEDRICK J, et coll. Subtelomere FISH analysis of 11 688 cases: an evaluation of the frequency and pattern of subtelomere rearrangements in individuals with developmental disabilities. *J Med Genet* 2006, **43** : 478-489

REDIN C, GÉRARD B, LAUER J, HERENGER Y, MULLER J, et coll. Efficient strategy for the molecular diagnosis of intellectual disability using targeted high-throughput sequencing. *J Med Genet* 2014, **51** : 724-736

REDON R, ISHIKAWA S, FITCH KR, FEUK L, PERRY GH, et coll. Global variation in copy number in the human genome. *Nature* 2006, **444** : 444-454

ROMANO AA, DANA K, BAKKER B, DAVIS DA, HUNOLD JJ, et coll. Growth response, near-adult height, and patterns of growth and puberty in patients with Noonan syndrome treated with growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 2009, **94** : 2338-2344

ROOMS L, REYNIERS E, KOOY RF. Subtelomeric rearrangements in the mentally retarded: a comparison of detection methods. *Hum Mutat* 2005, **25** : 513-524

ROSENBERG C, KNIJNENBURG J, BAKKER E, VIANNA-MORGANTE AM, SLOOS W, et coll. Array-CGH detection of micro rearrangements in mentally retarded individuals: clinical significance of imbalances present both in affected children and normal parents. *J Med Genet* 2006, **43** : 180-186

SAGOO GS, BUTTERWORTH AS, SANDERSON S, SHAW-SMITH C, HIGGINS JP, BURTON H. Array CGH in patients with learning disability (mental retardation) and congenital anomalies: updated systematic review and meta-analysis of 19 studies and 13,926 subjects. *Genet Med* 2009, **11** : 139-146

SANDERS R, MASON DJ, FOY CA, HUGGETT JF. Considerations for accurate gene expression measurement by reverse transcription quantitative PCR when analysing clinical samples. *Anal Bioanal Chem* 2014, **406** : 6471-6483

SCHAEFER GB, BODENSTEINER JB. Radiological findings in developmental delay. *Semin Pediatr Neurol* 1998, **5** : 33-38

SCHOUMANS J, RUIVENKAMP C, HOLMBERG E, KYLLERMAN M, ANDERLID BM, NORDENSKJÖLD M. Detection of chromosomal imbalances in children with idiopathic mental retardation by array based comparative genomic hybridisation (array-CGH). *J Med Genet* 2005, **42** : 699-705

SCHWARTZ CE, MAY MM, CARPENTER NJ, ROGERS RC, MARTIN J, et coll. Allan-Herndon-Dudley syndrome and the monocarboxylate transporter 8 (MCT8) gene. *Am J Hum Genet* 2005, **77** : 41-53

SHAFFER LG, KASHORK CD, SALEKI R, ROREM E, SUNDIN K, et coll. Targeted genomic microarray analysis for identification of chromosome abnormalities in 1500 consecutive clinical cases. *J Pediatr* 2006, **149** : 98-102

SHARP AJ, HANSEN S, SELZER RR, CHENG Z, REGAN R, et coll. Discovery of previously unidentified genomic disorders from the duplication architecture of the human genome. *Nat Genet* 2006, **38** : 1038-1042

SHAW-SMITH C, REDON R, RICKMAN L, RIO M, WILLATT L, et coll. Microarray based comparative genomic hybridisation (array-CGH) detects submicroscopic chromosomal deletions and duplications in patients with learning disability/mental retardation and dysmorphic features. *J Med Genet* 2004, **41** : 241-248

SHEVELL MI. A “global” approach to global developmental delay and intellectual disability? *Dev Med Child Neurol* 2011, **53** : 105-106

SHEVELL M, ASHWAL S, DONLEY D, FLINT J, GINGOLD M, et coll. Practice parameter: evaluation of the child with global developmental delay: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and The Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology* 2003, **60** : 367-380

SLATER HR, BRUNO DL, REN H, PERTILE M, SCHOUTEN JP, CHOO KH. Rapid, high throughput prenatal detection of aneuploidy using a novel quantitative method (MLPA). *J Med Genet* 2003, **40** : 907-912

SROUR M, SHEVELL M. Genetics and the investigation of developmental delay/intellectual disability. *Arch Dis Child* 2014, **99** : 386-389

STANKIEWICZ P, BEAUDET AL. Use of array CGH in the evaluation of dysmorphology, malformations, developmental delay, and idiopathic mental retardation. *Curr Opin Genet Dev* 2007, **17** : 182-192

STEVENSON RE, SCHWARTZ CE. X-linked intellectual disability: unique vulnerability of the male genome. *Dev Disabil Res Rev* 2009, **15** : 361-368

STEVENSON RE, PROCOPIO-ALLEN AM, SCHROER RJ, COLLINS JS. Genetic syndromes among individuals with mental retardation. *Am J Med Genet A* 2003, **123A** : 29-32

STOCKLER-IPSIROGLU S, VAN KARNEBEEK CD. Cerebral creatine deficiencies: a group of treatable intellectual developmental disorders. *Semin Neurol* 2014, **34** : 350-356

STROMME P. Aetiology in severe and mild mental retardation: a population-based study of Norwegian children. *Dev Med Child Neurol* 2000, **42** : 76-86

TARPEY PS, SMITH R, PLEASANCE E, WHIBLEY A, EDKINS S, et coll. A systematic, large-scale resequencing screen of X-chromosome coding exons in mental retardation. *Nat Genet* 2009, **41** : 535-543

TAYLOR MR, JIRIKOWICZ J, WELLS C, SPRINGER M, MCGAVRAN L, et coll. High prevalence of array comparative genomic hybridization abnormalities in adults with unexplained intellectual disability. *Genet Med* 2010, **12** : 32-38

TEJADA MI, PEÑAGARIKANO O, RODRIGUEZ-REVENGA L, MARTINEZ-BOUZAS C, GARCÍA B, et coll. Screening for MECP2 mutations in Spanish patients with an unexplained mental retardation. *Clin Genet* 2006, **70** : 140-144

TYSON C, HARVARD C, LOCKER R, FRIEDMAN JM, LANGLOIS S, et coll. Submicroscopic deletions and duplications in individuals with intellectual disability detected by array-CGH. *Am J Med Genet A* 2005, **139** : 173-185

VAN EL CG, CORNEL MC, BORRY P, HASTINGS RJ, FELLMANN F, et coll. Whole-genome sequencing in health care. Recommendations of the European Society of Human Genetics. *Eur J Hum Genet* 2013, **Suppl 1** : S1-S5

VAN KARNEBEEK CS, STOCKLER IS. Evidence-based approach to identify treatable metabolic diseases causing intellectual disability. 2011. Paper presented at: Annual Conference of the American College of Medical Genetics ; March 11, 2011 ; Vancouver, BC, Canada

VAN KARNEBEEK CD, STOCKLER S. Treatable inborn errors of metabolism causing intellectual disability: a systematic literature review. *Mol Genet Metab* 2012, **105** : 368-381

VAN KARNEBEEK CD, KOEVOETS C, SLUIJTER S, E BIJLSMA, D SMEETS, et coll. Prospective screening for subtelomeric rearrangements in children with mental retardation of unknown aetiology: the Amsterdam experience. *J Med Genet* 2002, **39** : 546-553

VAN KARNEBEEK CD, JANSWEIJER MC, LEENDERS AG, OFFRINGA M, HENNEKAM RC. Diagnostic investigations in individuals with mental retardation: a systematic literature review of their usefulness. *Eur J Hum Genet* 2005a, **13** : 6-25

VAN KARNEBEEK CD, SCHEPER FY, ABELING NG, ALDERS M, BARTH PG, et coll. Etiology of mental retardation in children referred to a tertiary care center: a prospective study. *Am J Ment Retard* 2005b, **110** : 253-267

VAURS-BARRIÈRE C, DEVILLE M, SARRET C, GIRAUD G, DES PORTES V, et coll. Pelizaeus-Merzbacher-Like disease presentation of MCT8 mutated male subjects. *Ann Neurol* 2009, **65** : 114-118

VERBRUGGEN KT, MEINERS LC, SIJENS PE, LUNSING RJ, VAN SPRONSEN FJ, BROUWER OF. Magnetic resonance imaging and proton magnetic resonance spectroscopy of the brain in the diagnostic evaluation of developmental delay. *Eur J Paediatr Neurol* 2009, **13** : 181-190

VERHOEVEN NM, SALOMONS GS, JAKOBS C. Laboratory diagnosis of defects of creatine biosynthesis and transport. *Clinica Chimica Acta* 2005, **361** : 1-9

VERLOES A, HERON D, BILLETTE DE VILLEMEUR T, AFNJAR A, BAUMANN C, et coll. Stratégie d'exploration d'une déficience intellectuelle inexpliquée. *Arch Pediatr* 2012, **19** : 194-207

VERMEESCH JR, FIEGLER H, DE LEEUW N, SZUHAI K, SCHOUMANS J, et coll. Guidelines for molecular karyotyping in constitutional genetic diagnosis. *Eur J Hum Genet* 2007, **15** : 1105-1114

VISSERS LE, DE LIGT J, GILISSEN C, JANSSEN I, STEEHOUWER M, et coll. A de novo paradigm for mental retardation. *Nat Genet* 2010a, **42** : 1109-1112

VISSERS LE, DE VRIES BB, VELTMAN JA. Genomic microarrays in mental retardation: from copy number variation to gene, from research to diagnosis. *J Med Genet* 2010b, **47** : 289-297

WHIBLEY AC, PLAGNOL V, TARPEY PS, ABIDI F, FULLSTON T, et coll. Fine-scale survey of X chromosome copy number variants and indels underlying intellectual disability. *Am J Hum Genet* 2010, **87** : 173-188

ZAHIR F, FRIEDMAN JM. The impact of array genomic hybridization on mental retardation research: a review of current technologies and their clinical utility. *Clini Genet* 2007, **72** : 271-287

ZHANG ZF, RUIVENKAMP C, STAAF J, ZHU H, BARBARO M, et coll. Detection of submicroscopic constitutional chromosome aberrations in clinical diagnostics: a validation of the practical performance of different array platforms. *Eur J Hum Genet* 2008, **16** : 786-792