



Maladies Génétiques dans les TND

Pr David GENEVIEVE

Généticien clinicien (DES de génétique)

Membre CEAND Montpellier

Centre de référence des anomalies du développement et syndromes malformatifs

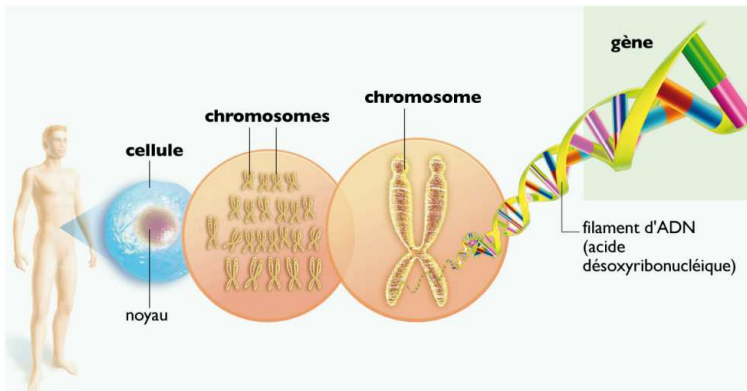
Filière Anddi-rare

ERN Ithaca



Quelques « rappels » de « génétique »

Quelles possibilités pour expliquer un symptôme, une maladie



Symptôme
= observé
= phénotype



monogénique

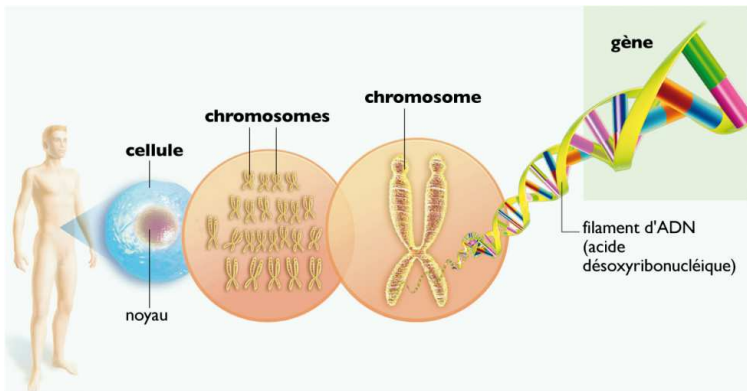
Oligo-génique

Environnement

Épigénétique

Iatrogène(traitement)

Quelles possibilités pour expliquer un symptôme, une maladie



Symptôme
= observé
= phénotype



monogénique

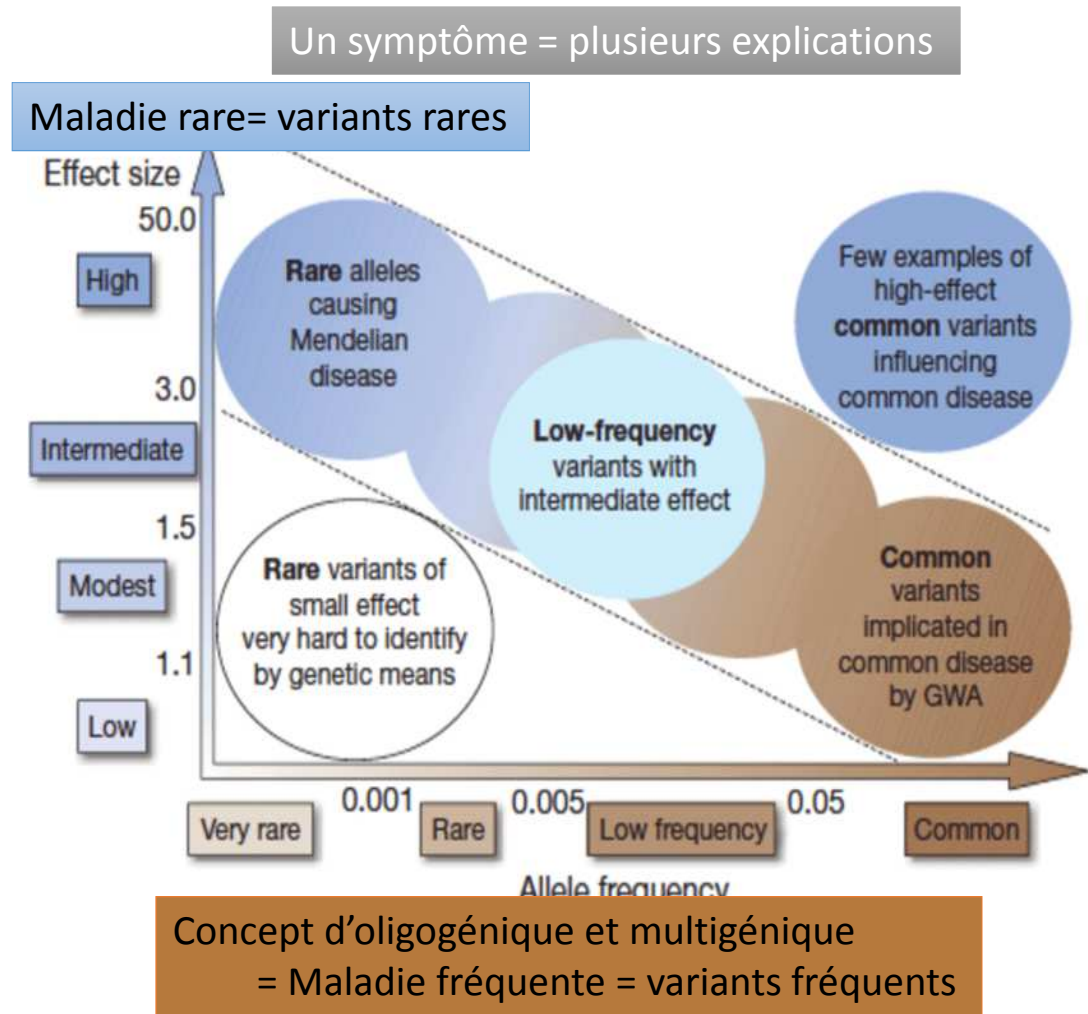
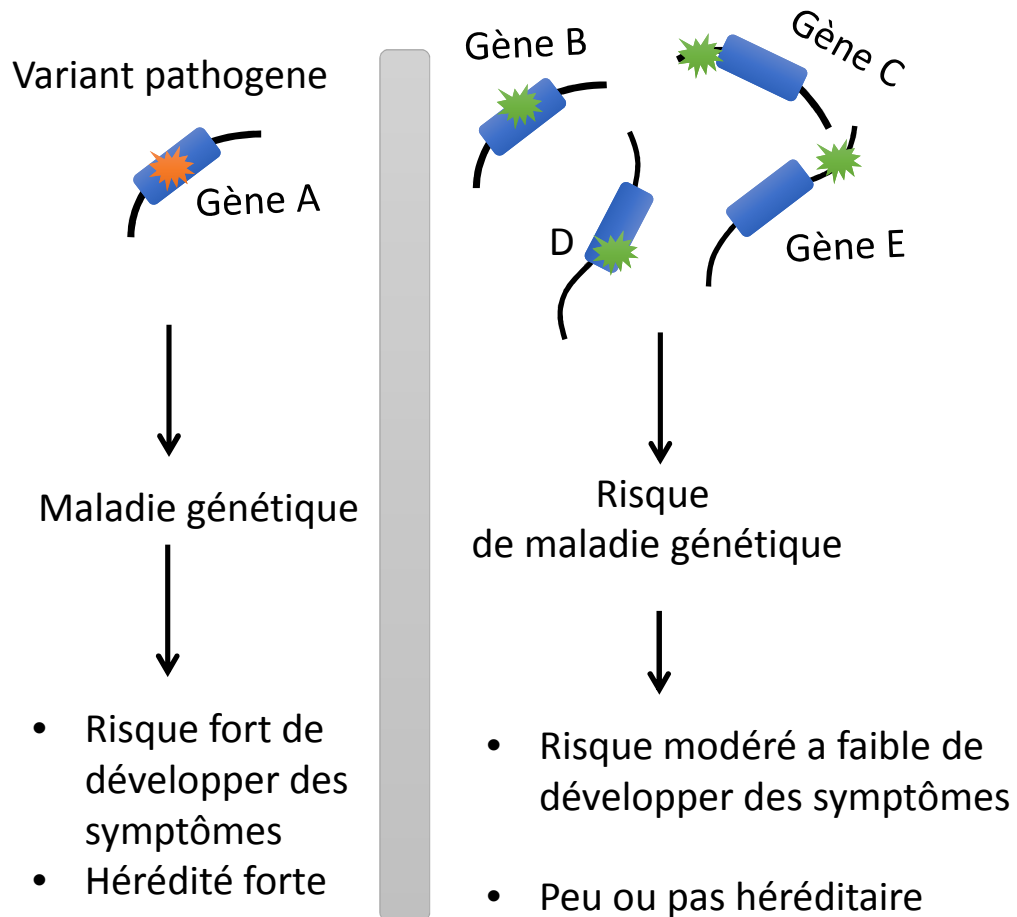
Oligo-génique

Environnement

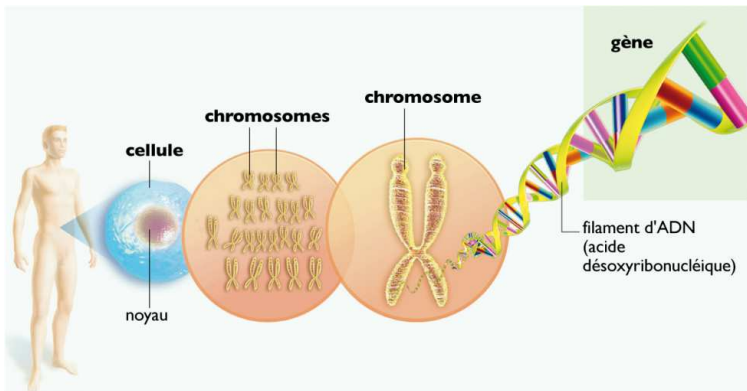
Épigénétique

Iatrogène(traitement)

Formes monogéniques vs oligogénique



Quelles possibilités pour expliquer un symptôme, une maladie



Symptôme
= observé
= phénotype



monogénique

Oligo-génique

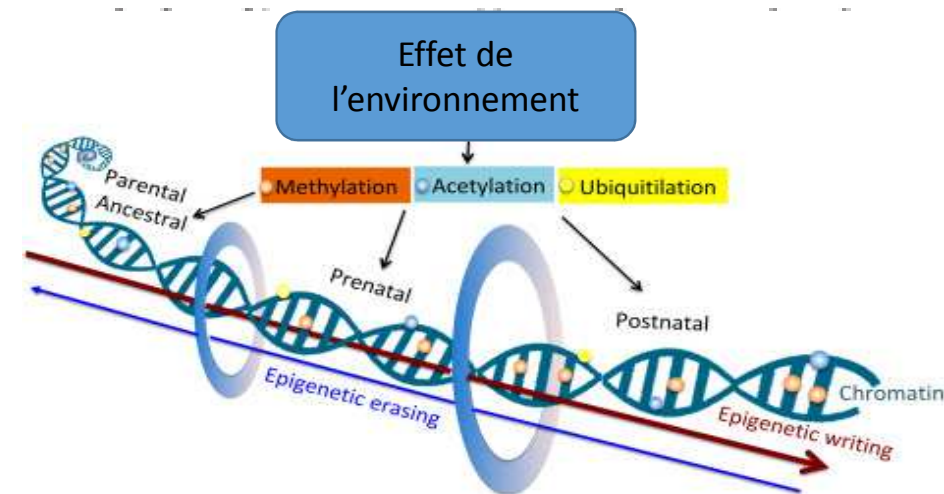
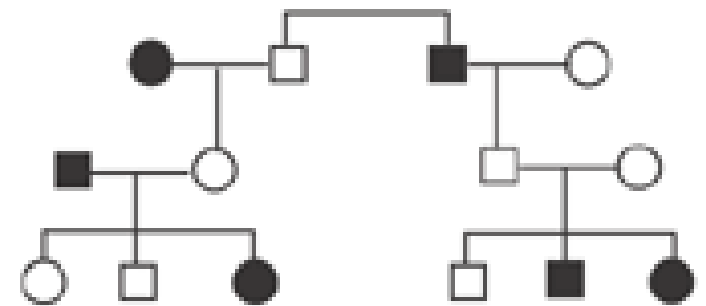
Environnement

Épigénétique

Iatrogène(traitement)

Formes multifactorielles : comment s'est développé ce concept

- Observation de formes familiales mais sans mode d'hérédité « classique » dominant ou récessif ou lié au chromosome l'X
 - Absence d'outils permettant d'identifier des événement génétique « rares ».
 - Association de variants fréquents (oligo ou multigénique
- +
- Adjonction d'environnement puis d'épigénétique



Quelle part entre génétique (mono et oligogénique) et l'environnement

- **Concept d'héritabilité**

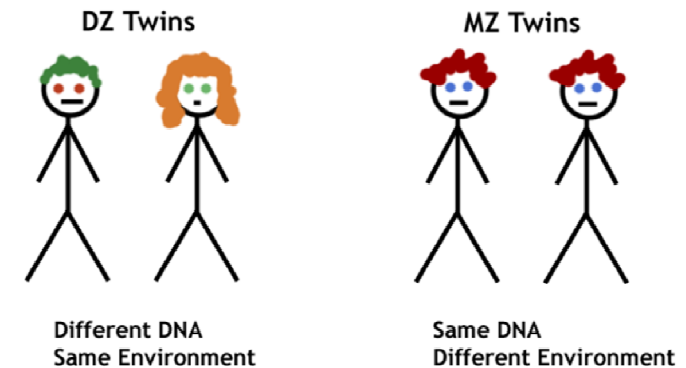
- Différent d'hérédité
- Calcul statistique dans une cohorte de jumeaux (mono vs di)

- Limites

- Ne concerne qu'une population (USA/Asie/Europe, etc..)
- Ne concerne qu'une période

- Valable uniquement si méta-analyse

Héritabilité dans TSA = environ 85%



Connaissances épigénétique – concepts



**If they ask you anything you don't know, just
just say it's due to epigenetics.**

Connaissances génétique – concepts

- Pourquoi Différencier

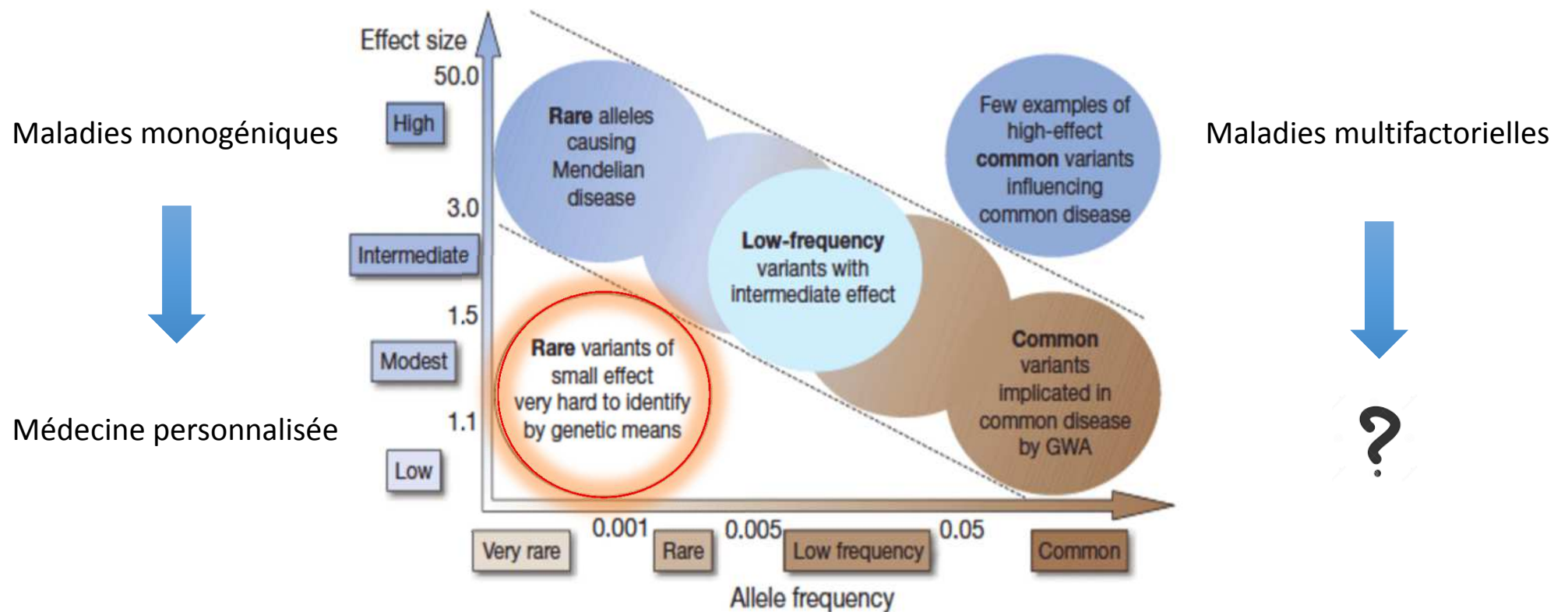
- maladies monogéniques = variant génétique de fréquence rare à effet fort
- Forme polygénique = addition de variants génétiques fréquents à effet faible
- Formes multifactorielles = addition de polygénique à l'environnement



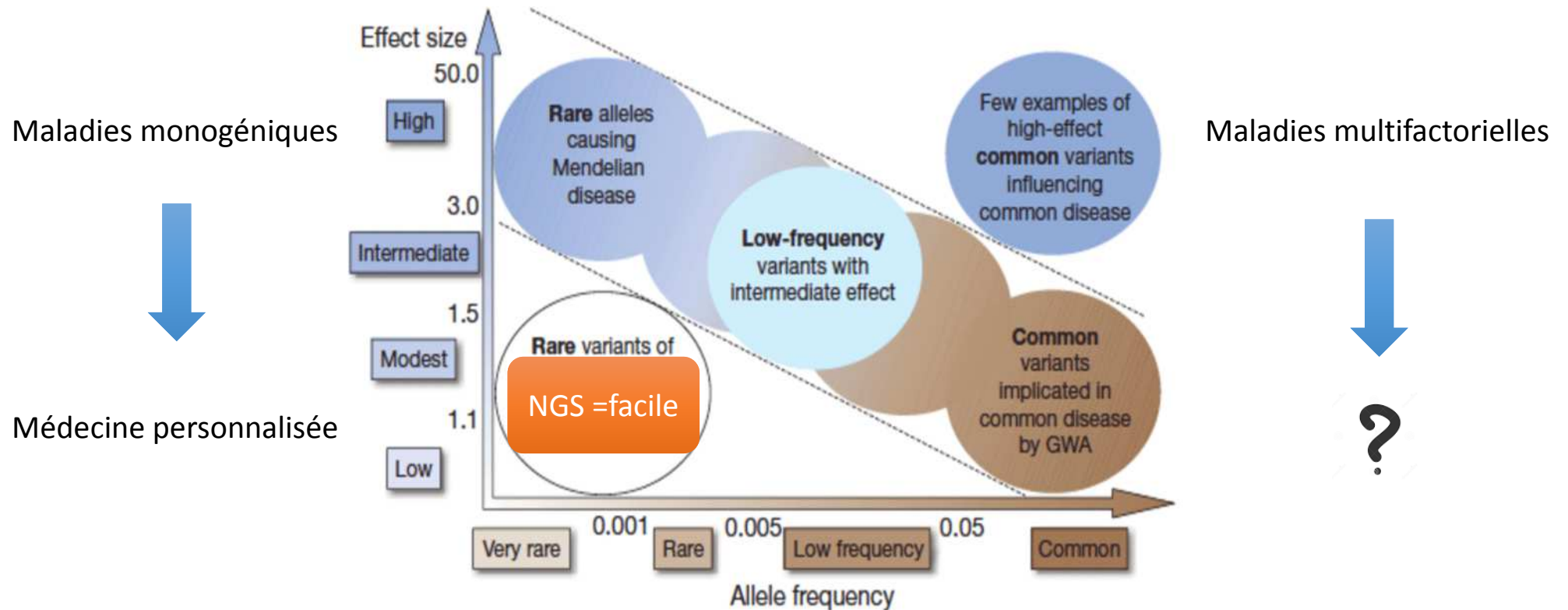
- Bien comprendre l'implication des variants génétique

- Pour le conseil génétique (hérédité)
- Pour la connaissance de trajectoire de vie développementale
- Pour la découverte de symptômes associés + la prévention si nécessaire
- Pour l'identification de thérapie ciblée spécifique
- Pour une médecine personnalisée à partir des données de génétique

Connaissances génétique – concepts

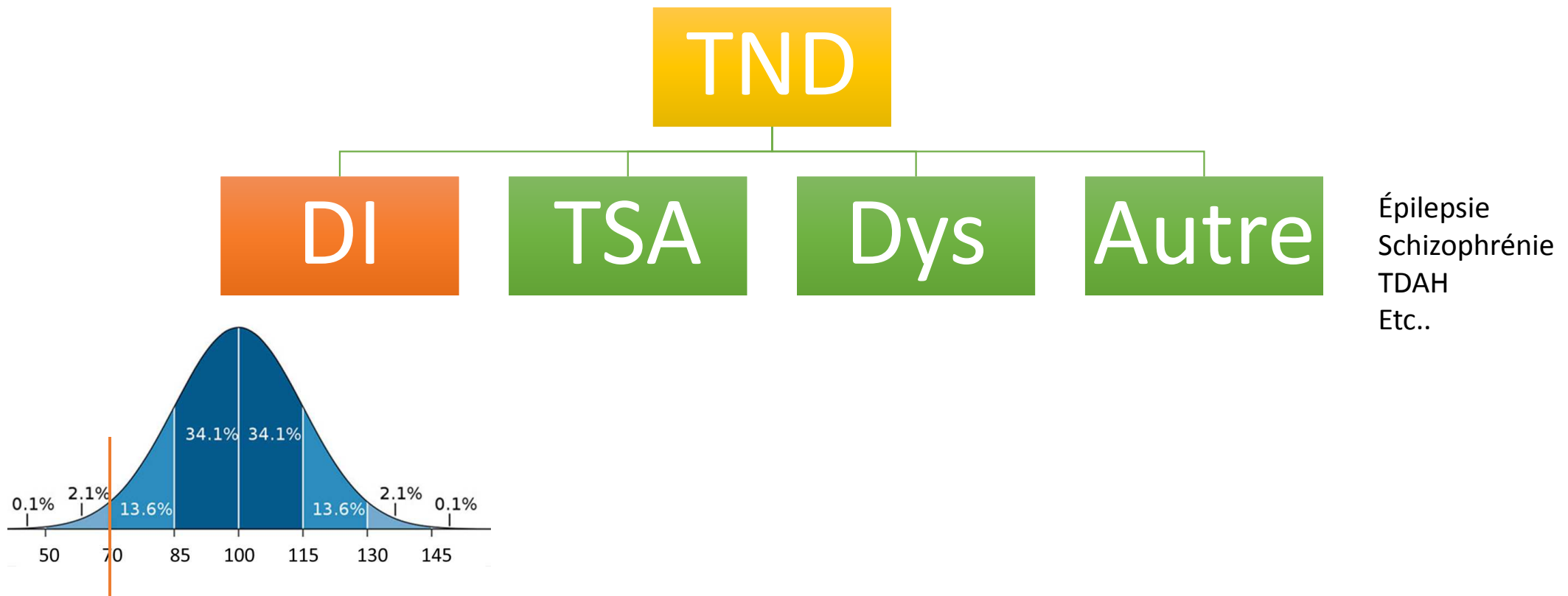


NGS = changement radical de la représentation des concepts



Génétique et TND

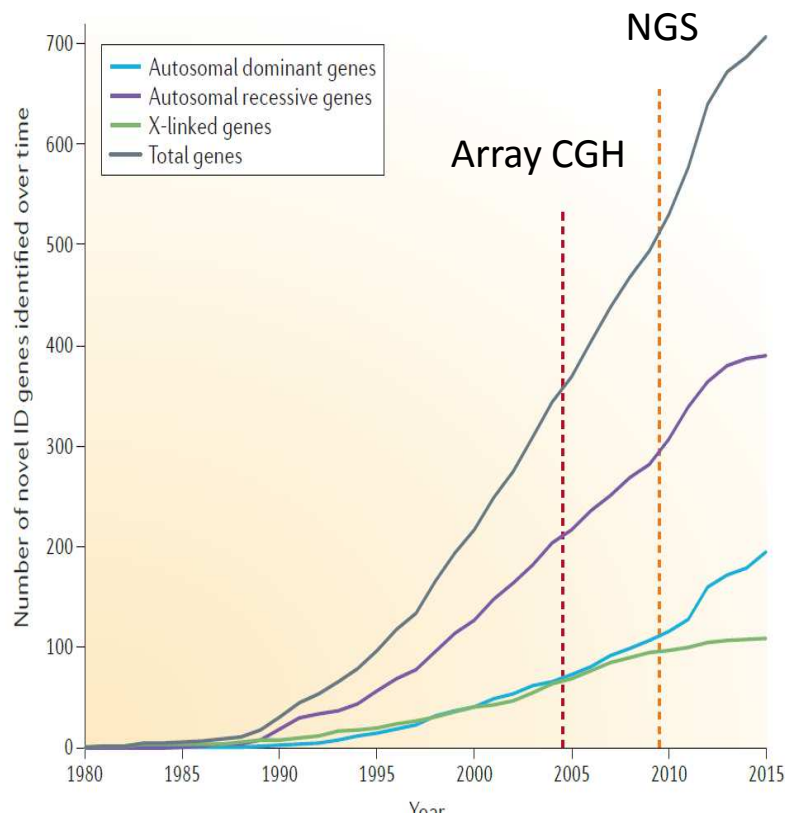
TND un ensemble de sous groupes



Maladies monogéniques et DI

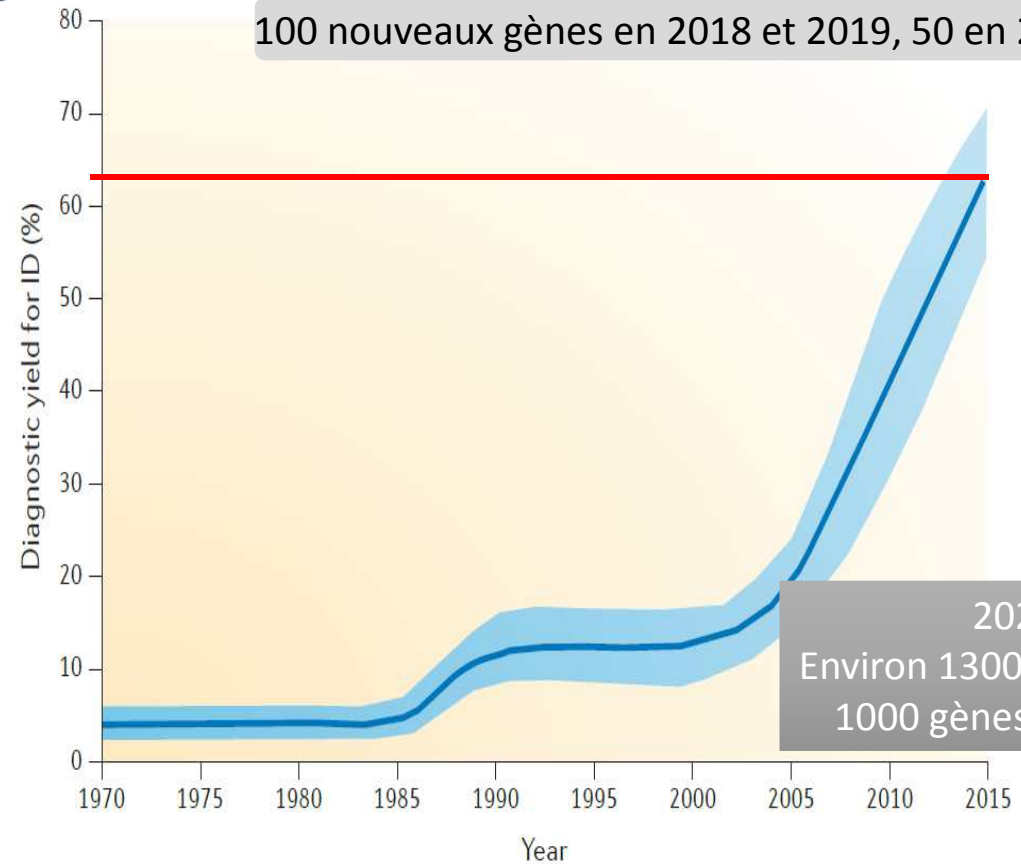
NATURE REVIEWS | GENETICS

VOLUME 17 | JANUARY 2016 |



65 à 70% mendéliens

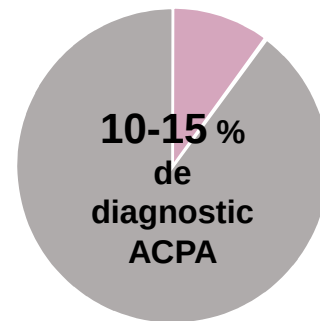
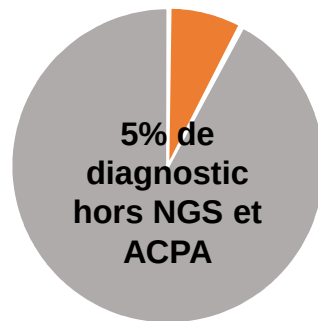
100 nouveaux gènes en 2018 et 2019, 50 en 2020



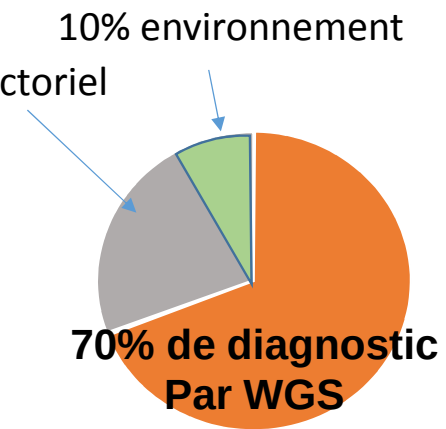
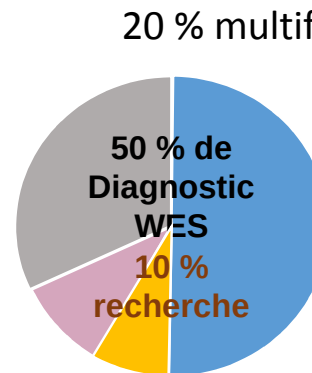
2020
Environ 1300 gènes de DI
1000 gènes à trouver

Maladies monogéniques et DI

Taux diagnostique dans la DI selon le type d'analyses



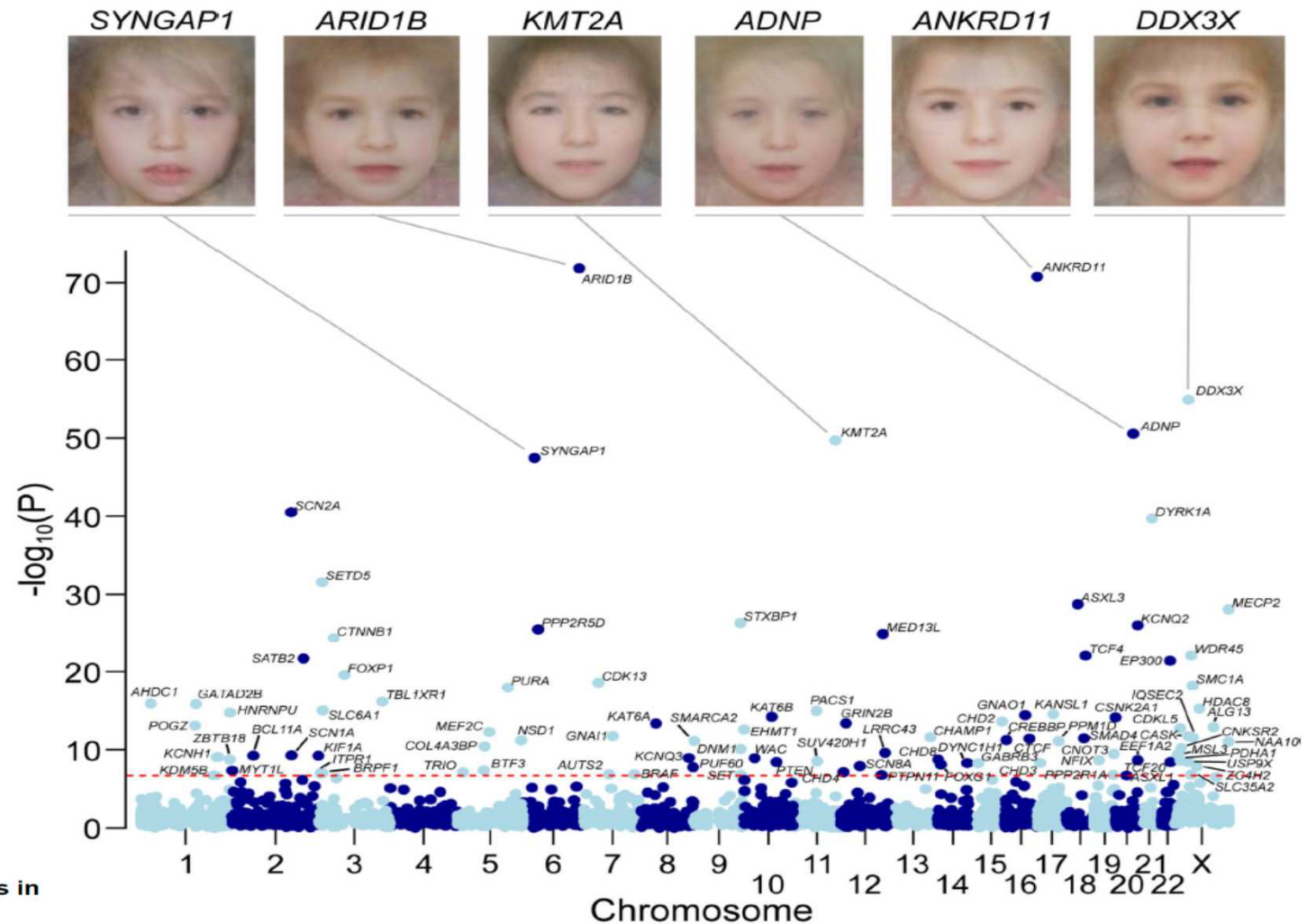
↑
Prise en charge
classique actuelle



A terme le seul examen
sera le génome

Maladies monogéniques et « trajectoires »

Gènes	n	Fréquences
ARID1B	49	0,00336538
ANKRD11	44	0,00302198
KMT2A	35	0,00240385
DDX3X	35	0,00240385
MECP2	33	0,00226648
SCN2A	32	0,0021978
DYRK1A	27	0,0018544
MED13L	27	0,0018544
ADNP	25	0,00171703
SYNGAP1	23	0,00157967
SATB2	23	0,00157967
TCF4	21	0,00144231
KCNQ2	21	0,00144231
EP300	19	0,00130495
DYNC1H1	18	0,00123626
CHD2	18	0,00123626
SMARCA2	17	0,00116758
FOXP1	17	0,00116758
SETD5	17	0,00116758
GRIN2B	16	0,0010989

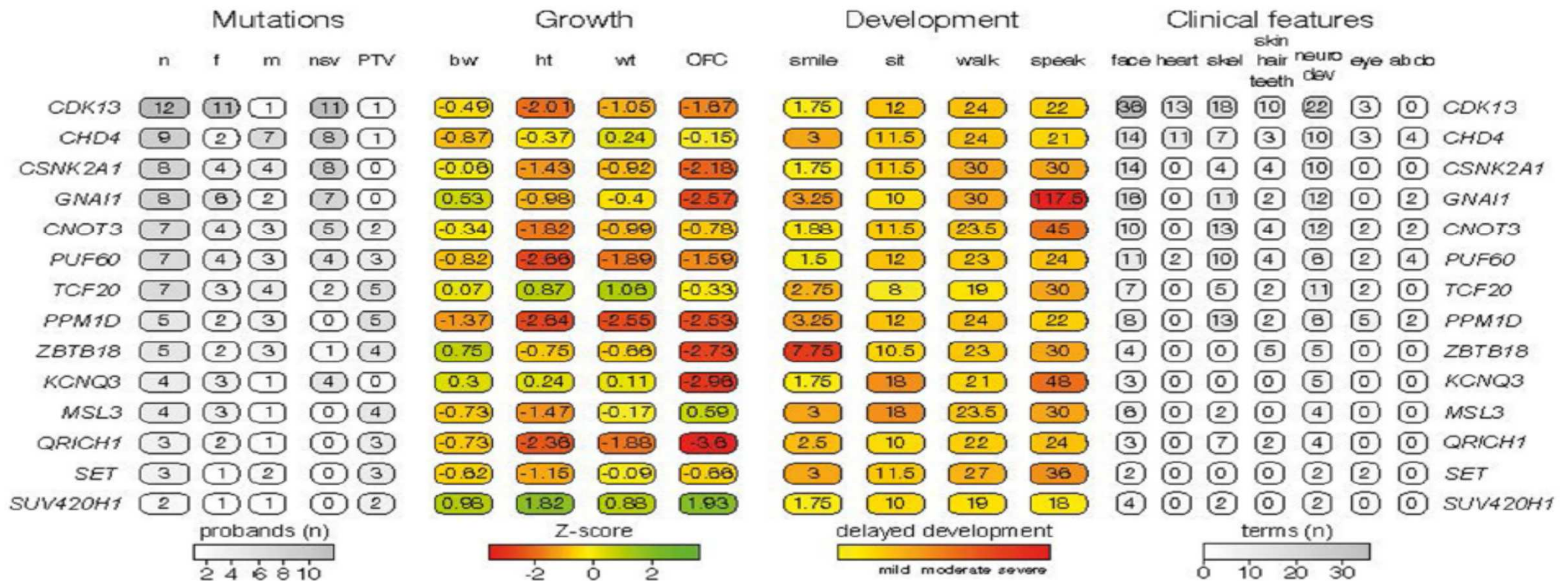


Prevalence and architecture of de novo mutations in developmental disorders

The Deciphering Developmental Disorders Study

Nature. 2017 February 23; 542(7642): 433–438.

Maladies monogéniques et « trajectoires »

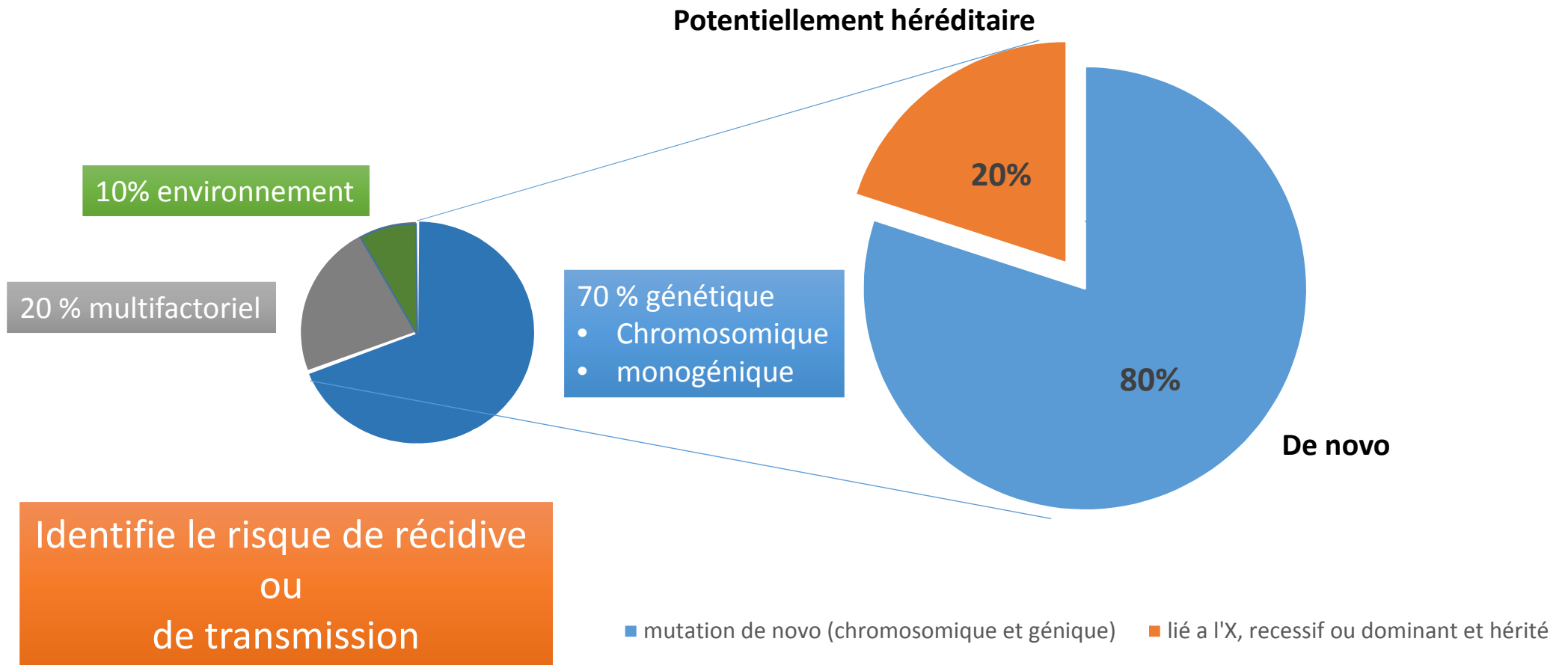


Prevalence and architecture of de novo mutations in developmental disorders

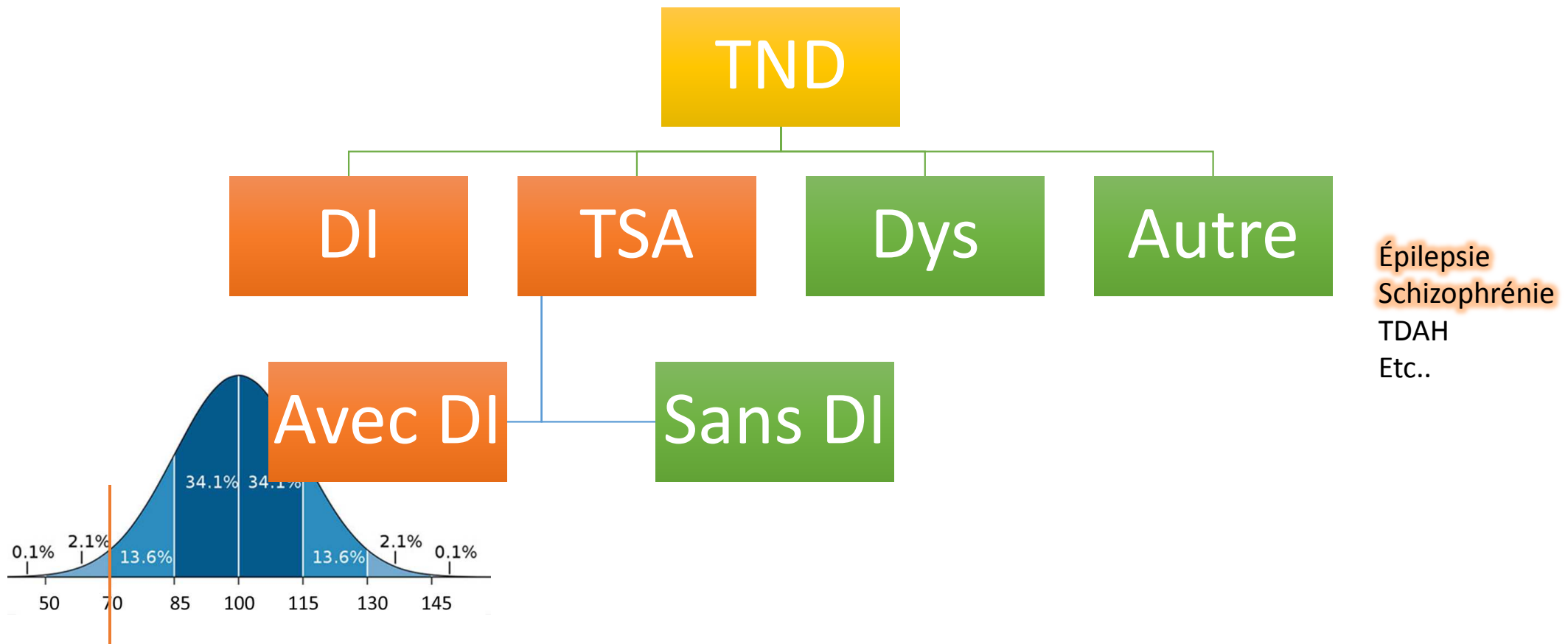
The Deciphering Developmental Disorders Study

Nature. 2017 February 23; 542(7642): 433–438.

Maladies monogéniques et hérédité



TND un ensemble de sous groupes



Maladies monogéniques et TND

-> Nouveaux concepts <-

b

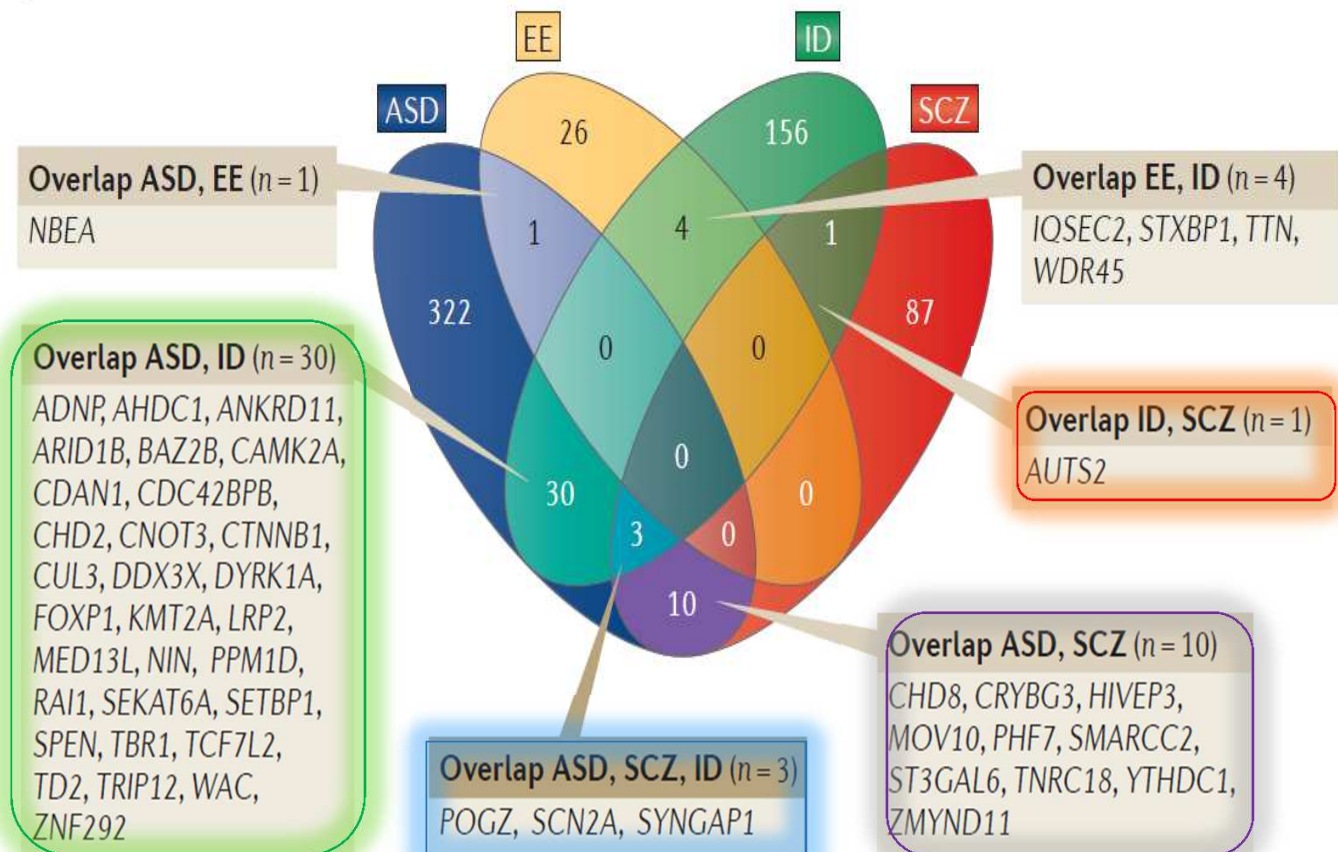
APPLICATIONS OF NEXT-GENERATION SEQUENCING

Genetic studies in intellectual disability and related disorders

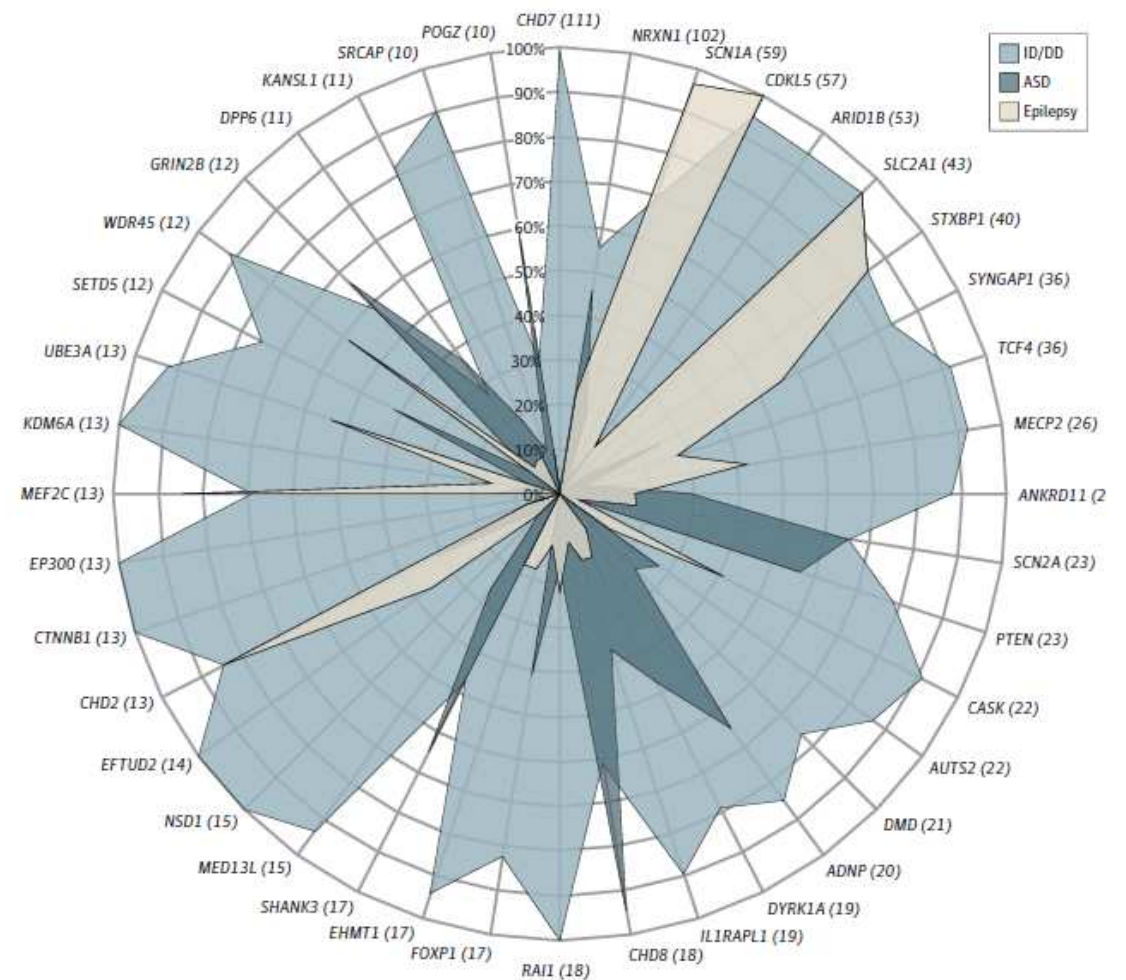
Lisenka E. L. M. Vissers¹, Christian Gilissen¹ and Joris A. Veltman^{1,2}

NATURE REVIEWS | GENETICS

VOLUME 17 | JANUARY 2016 |



Certaines maladies monogéniques responsables de DI ont également plus de risque de TSA



JAMA Psychiatry. 2016;73(3):275-283. doi:10.1001/jamapsychiatry.2015.2692

Original Investigation

A Cross-Disorder Method to Identify Novel Candidate Genes for Developmental Brain Disorders

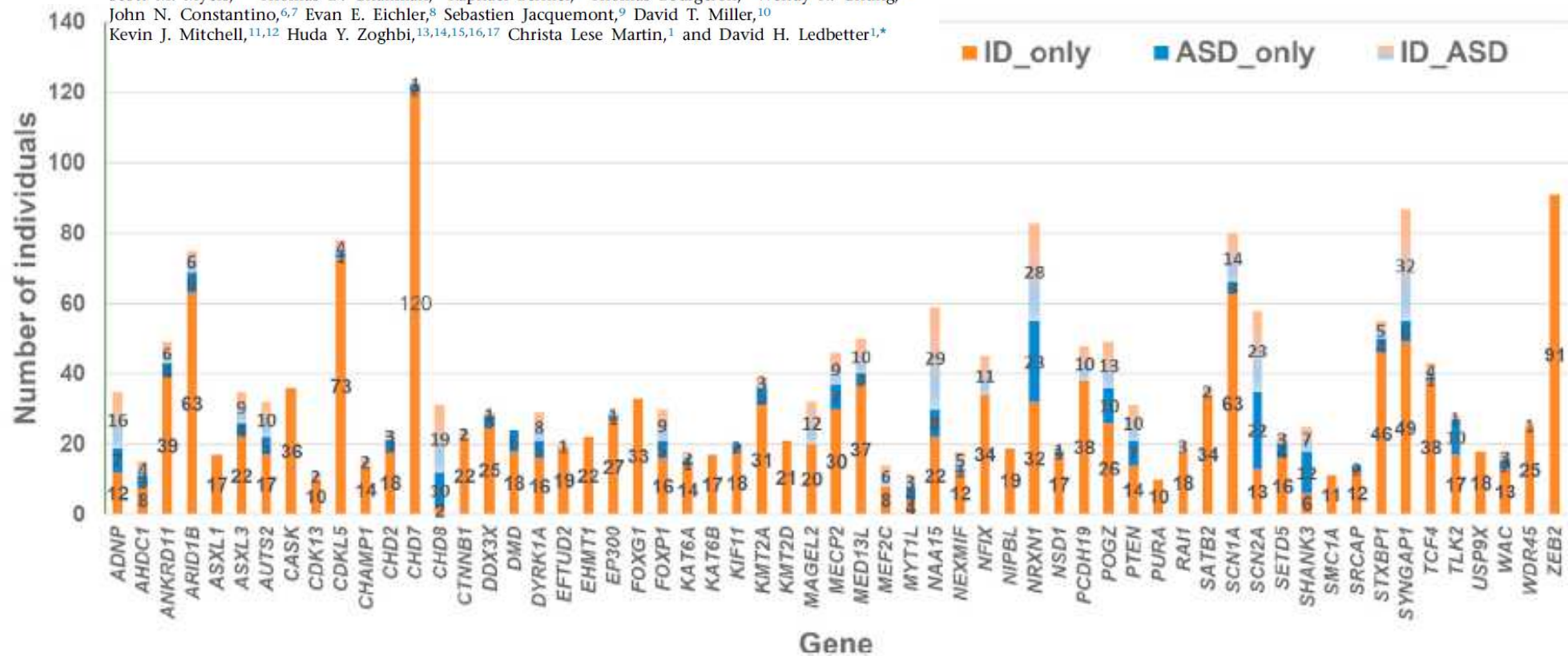
Andrea J. Gonzalez-Mantilla, MD; Andres Moreno-De-Luca, MD; David H. Ledbetter, PhD; Christa Lese Martin, PhD

Certaines maladies monogéniques responsables de DI ont également plus de risque de TSA

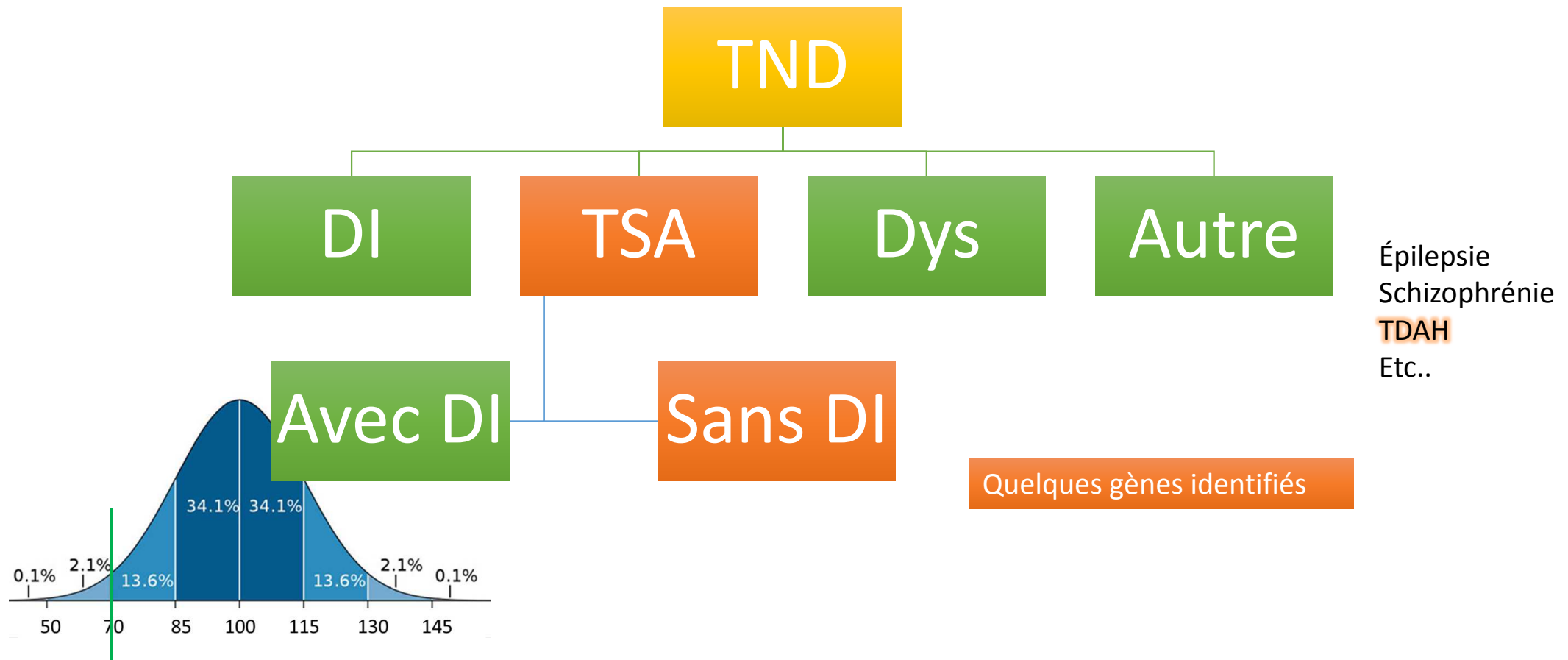
COMMENTARY

Insufficient Evidence for “Autism-Specific” Genes

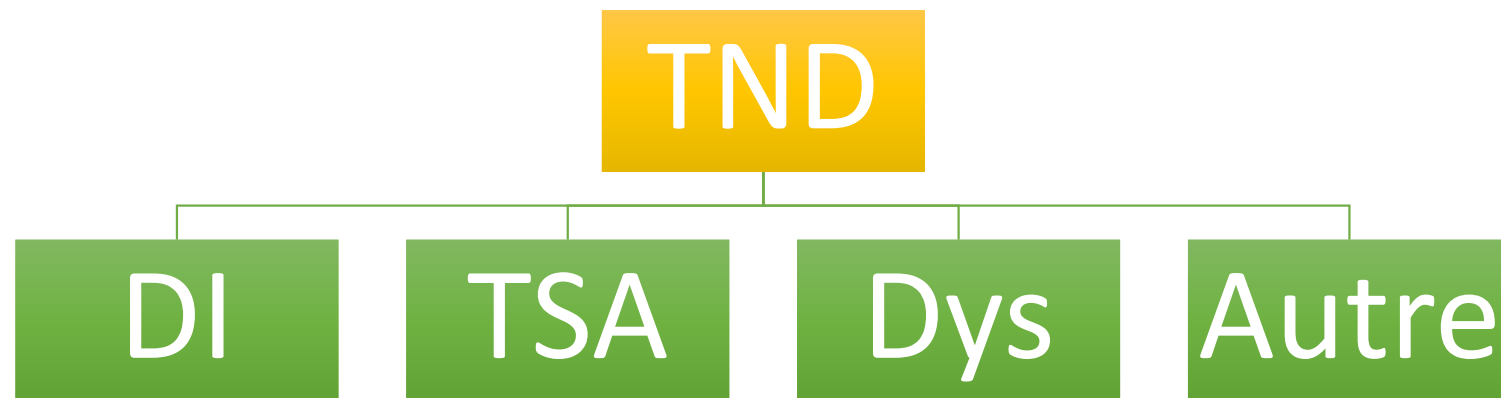
Scott M. Myers,^{1,*} Thomas D. Challman,¹ Raphael Bernier,² Thomas Bourgeron,³ Wendy K. Chung,^{4,5} John N. Constantino,^{6,7} Evan E. Eichler,⁸ Sebastien Jacquemont,⁹ David T. Miller,¹⁰ Kevin J. Mitchell,^{11,12} Huda Y. Zoghbi,^{13,14,15,16,17} Christa Lese Martin,¹ and David H. Ledbetter^{1,*}



TND un ensemble de sous groupes

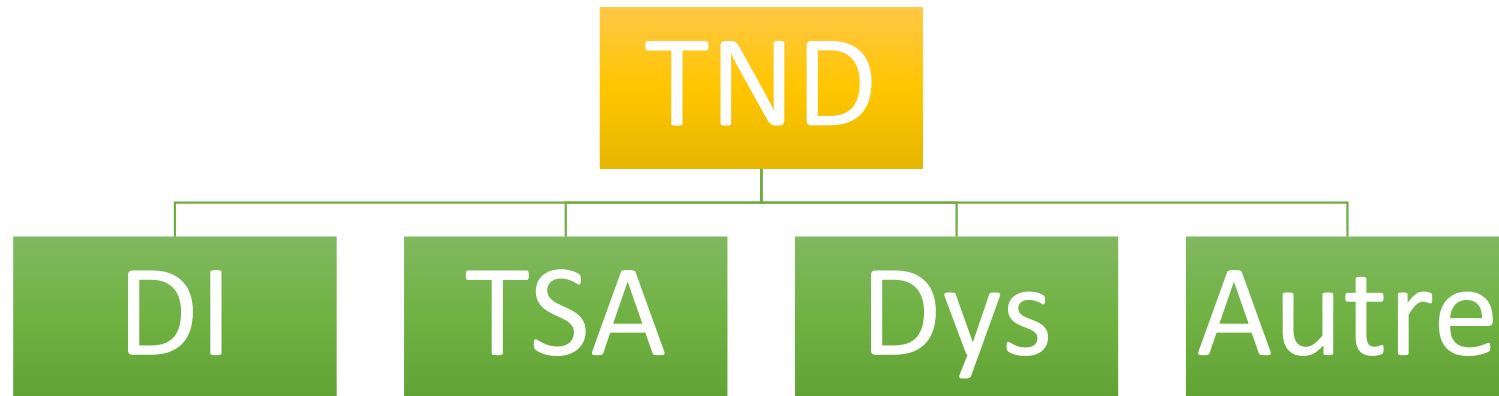


Explications génétique monogéniques



Maladies monogéniques

Connaissances génétique – oligo ou multigénique? Multifactoriel Manque de connaissances?



Épilepsie
Schizophrénie
TDAH
Etc..

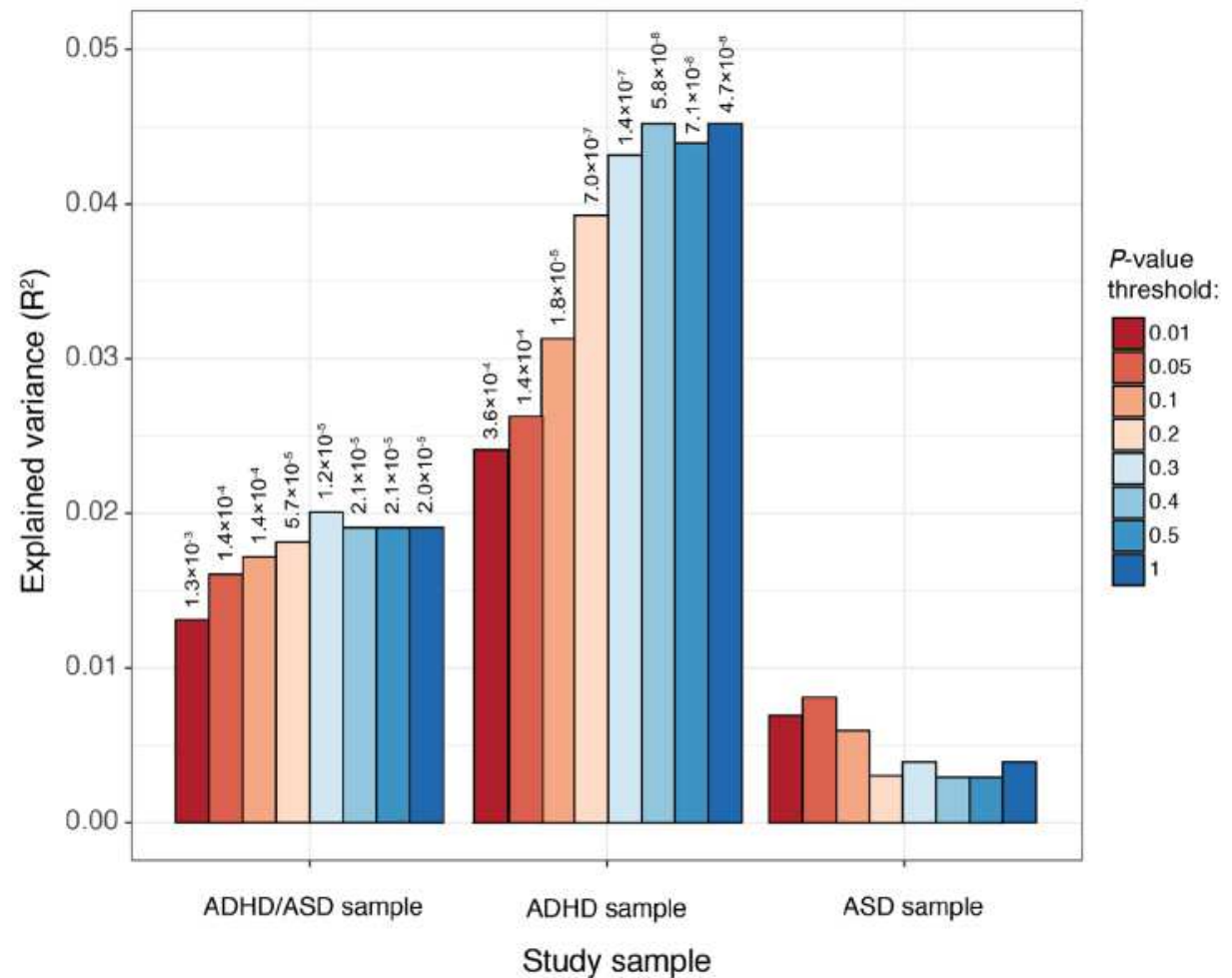


TND et score de risque polygénique

Psychiatric Polygenic Risk Scores as Predictor for Attention Defi Hyperactivity Disorder and Autism Spectrum Disorder in a Clini Child and Adolescent Sample

Arija G. Jansen^{1,2} · Gwen C. Dieleman² · Philip R. Jansen^{1,2} · Frank C. Verhulst^{2,3} · Danielle Post
Tinca J. C. Polderman¹

Behavior Genetics (2020) 50:203–212

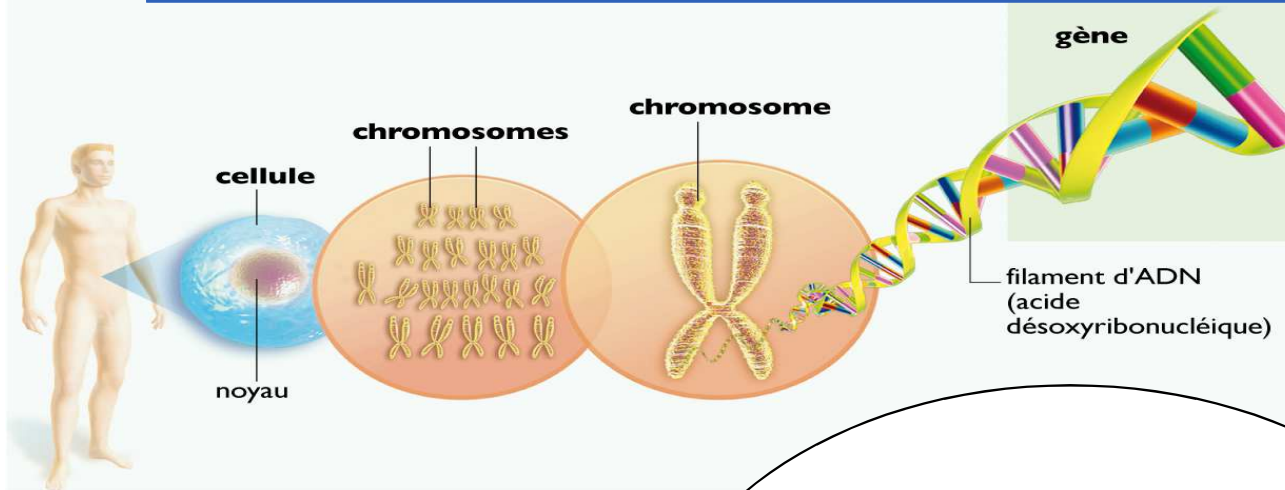


Connaissances trop parcellaires pour conclure définitivement

PRS = polygenic risk score = score de risque polygénique

- PRS basé sur l'hypothèse que les connaissances monogénique sont « figées »
- PRS correspondent actuellement à une étude d'un groupe de personnes
 - N'explique qu'une faible partie du trou de connaissance
 - PRS non utilisable individuellement
 - PRS ne sont pas prédictifs d'apparition du symptôme
- PRS uniquement dans un contexte de recherche

Connaissances trop parcellaires pour conclure définitivement

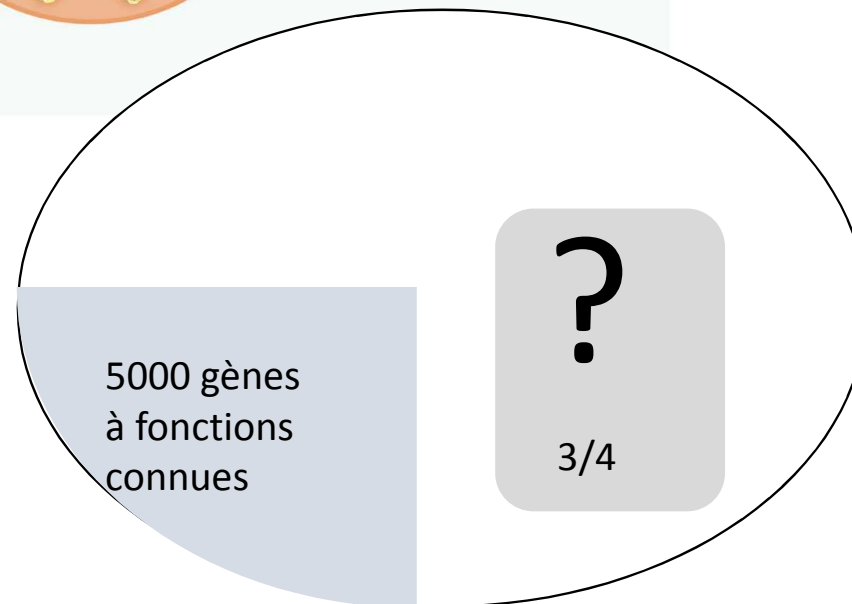
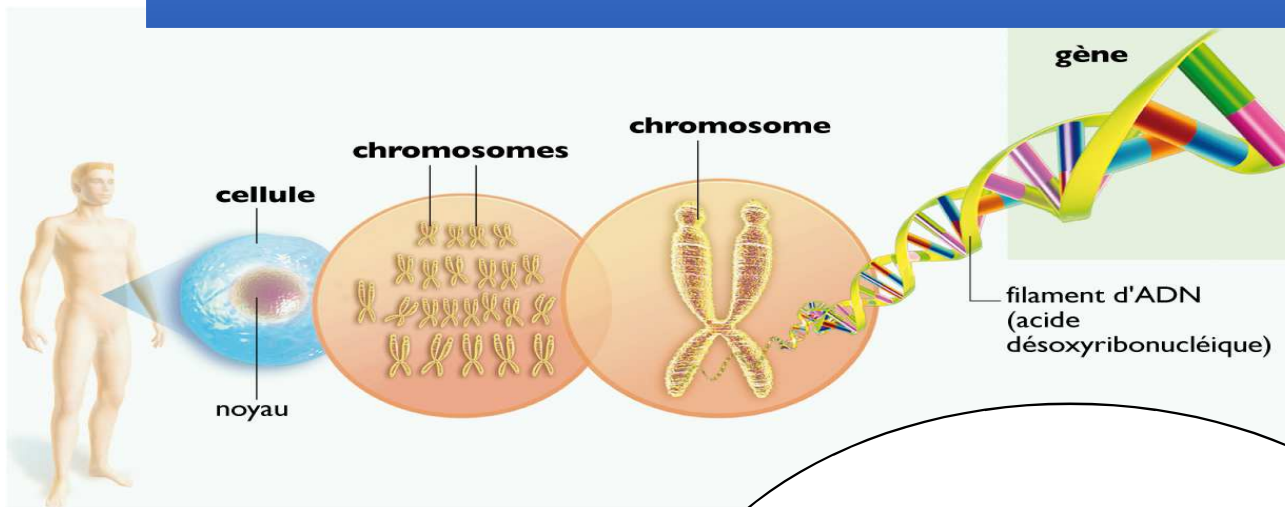


■ Information génétique dans ADN

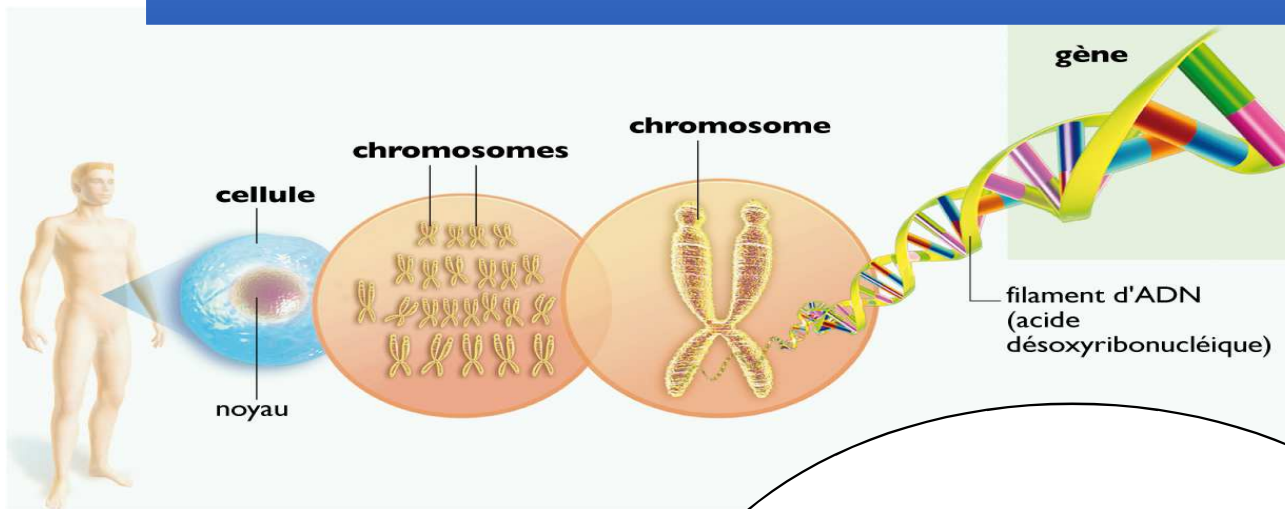
- 46 (2x23) filament d'ADN (chromosomes)
- 2x20 000 gènes

2X20 000 gènes

Connaissances trop parcellaires pour conclure définitivement



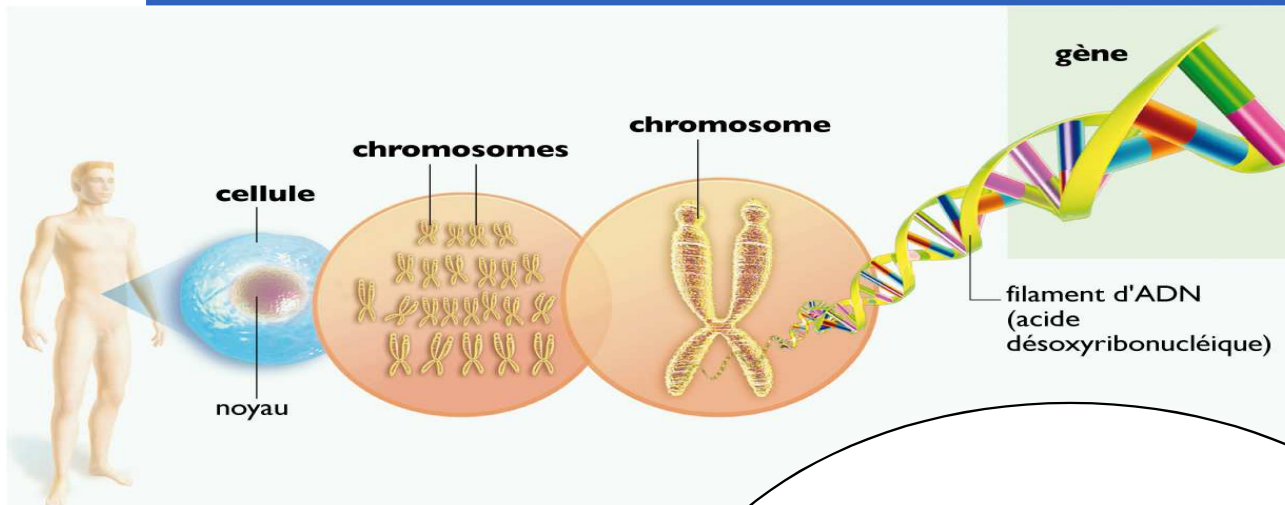
Connaissances trop parcellaires pour conclure définitivement



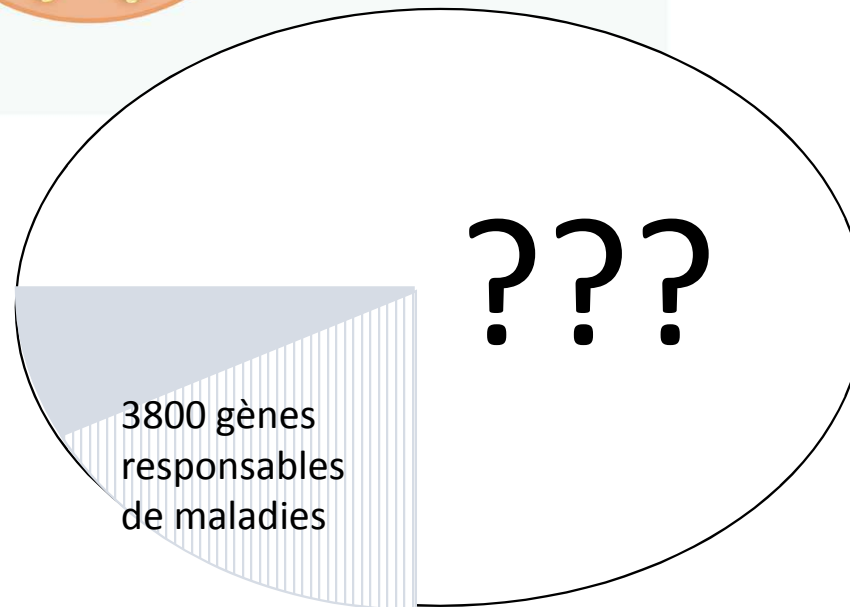
1/5

3800 gènes
responsables
de maladies

Connaissances trop parcellaires pour conclure définitivement



8000 maladies
génétiques



Conclusions

- TND = groupes hétérogène de maladies classé par leurs de symptômes
- Etiologies multiples, hétérogène cliniquement et génétiquement
- Les causes environnementales existent (ac valproïque)
- Parfois la même étiologie monogénique donne plusieurs formes de TND
- Les causes monogéniques sont plus fréquentes (information récente lié au NGS) que prévu il y a quelques années
- Les formes monogéniques permettent parfois de proposer une médecine personnalisée
- Le défaut de connaissance ne permet pas de dire quelle est la répartition monogénique/oligogénique/multifactorielle/environnement.
- Les causes multifactorielles existent probablement mais ne sont pas encore totalement démontrées