Laboratoire
CERBA

LABORATOIRE CERBA, MEMBRE DU RESEAU Cerba European Lab

APPORT DE LA CGH ARRAY (PUCE À ADN) DANS LE DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE D'UN RETARD MENTAL

Dr Anne BAZIN – Laboratoire Cerba

SNBH Toulouse 2012 Atelier M12

Définition

OMS (CIM 10 : classification internationale des maladies) 2007

« Arrêt ou développement incomplet du fonctionnement mental , caractérisé essentiellement par une altération , durant la période du développement ,des facultés qui déterminent le ***niveau global d'intelligence***, c'est-à-dire les fonctions cognitives, du langage, de la motricité et des capacités sociales. Le RM peut accompagner un autre trouble mental ou physique ou survenir isolément »

American Association On Intellectual and Developmental Disabilities (AAIDD ex AAMR) 2002

« Incapacité caractérisée par des limitations significatives du fonctionnement intellectuel et du ***comportement adaptatif*** qui se manifeste dans les habiletés conceptuelles, sociales et pratiques. Cette incapacité doit survenir avant 18 ans. »

Mesures

Fonctionnement intellectuel ou « **intelligence théorique** » :

QI : aptitudes verbales et non verbales

Enfant: Quotient de développement :

âge mental/âge chronologique

Compétences adaptatives ou« **intelligence pratique** » : 10 domaines

communication, soins personnels, compétences domestiques, habiletés sociales, utilisation des ressources communautaires, autonomie, santé et sécurité, aptitudes scolaires fonctionnelles, loisirs et travail (AAMD 1983).

Classification : QI

imprécision de mesure : 5%

Niveau de RM	***CIM10*** *QI* ***(âge mental pour un adulte)***	***AAMD***	***APA*** ***(American Psychological Association)***
Léger	50-69 (9-11 ans)	50-55 à 70-75	55-70(-2DS)
Modéré (CIM10 :moyen)	35-49 (6-8 ans)	35-40 à 55-55	35-54 (-3 DS)
Sévère (CIM10 :grave)	20-34 (3-5 ans)	20-25 à 35-40	20-34 (-4 DS)
Profond	<20 (<3 ans)	20-25	<20

(D'après Verloes in Archives de pédiatrie 2012;19:194-207)

DI légère

dépistée à l'école maternelle ou au CP
difficultés d'apprentissage

DI modérée

difficultés d'apprentissage sévères
lecture, écriture +/-
vie semi-indépendante

DI sévère

dépendance complète pour la vie quotidienne

DI profonde

communication, mobilité souvent réduites

Fréquence

Enfant d'âge scolaire 1-2%

Adulte 1% (3H/1F)

en France 650 000 individus

20 000 naissances/an

-> problème de santé publique

Intêret du diagnostic étiologique

- Thérapeutique : rares pathologies
- Meilleure prise en charge de l'enfant, dépistage des co-morbidités
- Bénéfice psychologique pour les parents
- Eviter l'errance médicale et l'inflation des explorations
- Conseil génétique et prévention de la récidive
- Recherche

Etiologies selon la sévérité (avant 2005)

Sévérité de la DI (QI)	*Léger (50-70)* *%*	*Grave (<50)* *%*
Anomalies chromosomiques	5-10	15
Syndromes monogéniques non malformatifs*	10-15	20-25
Syndromes malformatifs Malformations du SNC	5	10
Pathologies acquises (anoxie, traumatismes, infections…….)	10-15	30-35
Indéterminée ou multifactorielle	**50-65**	**20-30**

*essentiellement gènes sur le chromosome X

Diagnostic étiologique

Evaluation clinique

Antécédents familiaux : arbre généalogique

Histoire personnelle, évolutivité

Examen clinique : dysmorphie, malformations, examen neurologique

Bilan neurosensoriel

Bilan neuro-développemental

-> diagnostic 20 à 30%

Les examens paracliniques

- **Cytogénétique**

- **X-fragile (1 /4 à 6 000 garçons)**

- **Bilan métabolique :**

  CAAs, CAAu, CAOu, lactate, pyruvate, acide lactique, carnitine, AG à longue chaine, hydrolases lysosomiales …..

  -> contextes évocateurs

  -> parfois traitables

- **Biologie générale :**

  NFS (Sd de Cohen)

  frottis sanguin (corps de Heinz: ATRX, leucocytes vacuolés: maladies de surcharge…)

  calcémie (Sd de DiGeorge)…

- **Bilan thyroïdien**
- **Plombémie : conditions socio-économiques**

  <u>-> 30 à 60 % sans diagnostic</u>

Améliorer le diagnostic

Pertinence des différents tests diagnostiques

*Nombreuses publications ->recommandations

*American Academy of Neurology et Child Neurology Society

(Neurology 2011)

7 000 abstracts 1980-2009 dont 367 analysés in extenso

tests dont la sensibilité est > 1%

Diagnostic des DI monogéniques

Test	*Taux de détection (%)*
DI liée au chromosome X*	
Sans histoire familiale	17
Plusieurs cas familiaux	42
X fragile	
Hommes	2.6-2.9
Hommes avec signes cliniques	15.2
Femmes	1.1-1.3
Syndrome de Rett (gène MECP2)	
Filles	1.5
Garçons	0.2-0.4
Tests métaboliques	
Global	1.4-2.3
Dont créatine	0.5-0.6

* 70 gènes clonés

Anomalies chromosomiques

Test	*Taux de détection (%)*
Caryotype conventionnel	
DI isolée	3.7-4.9
DI syndromique	11.2-29.2
FISH (télomères)	
DI légère	0.7-4
DI modérée à sévère	6.3-11.4
DI syndromique	4.3-6.6

Améliorer le diagnostic

- Etiologies monogéniques :

  1600 syndromes avec DI dans OMIM , la plupart des gènes actuellement connus sont sur le chromosome X -> limites techniques

  Hétérogénéité génétique :

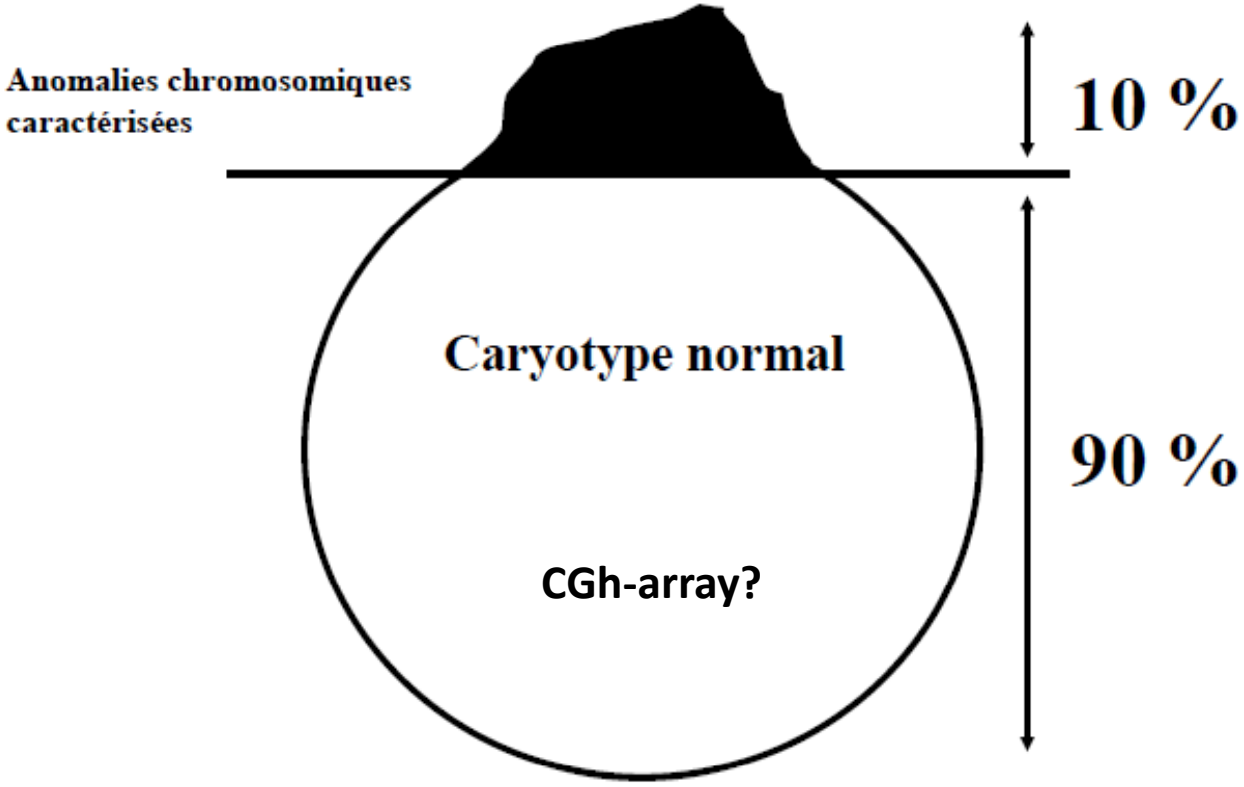
microcéphalie vraie : MCPH1, WDR62, CDK5RAP2, CEP152, ASPM, CENPJ, STIL & PCNT

-> séquençage au débit

- Anomalies chromosomiques :

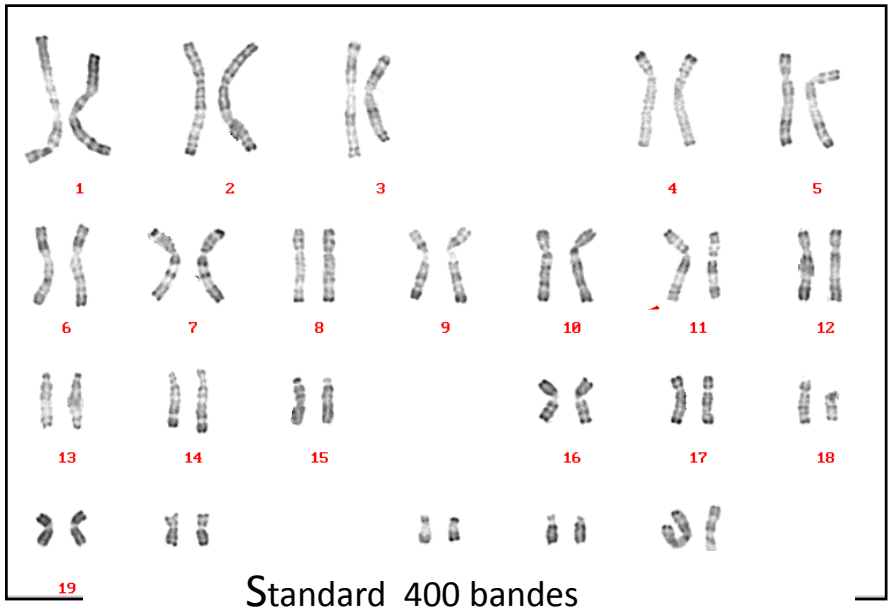
CGH-array

Anomalies chromosomiques



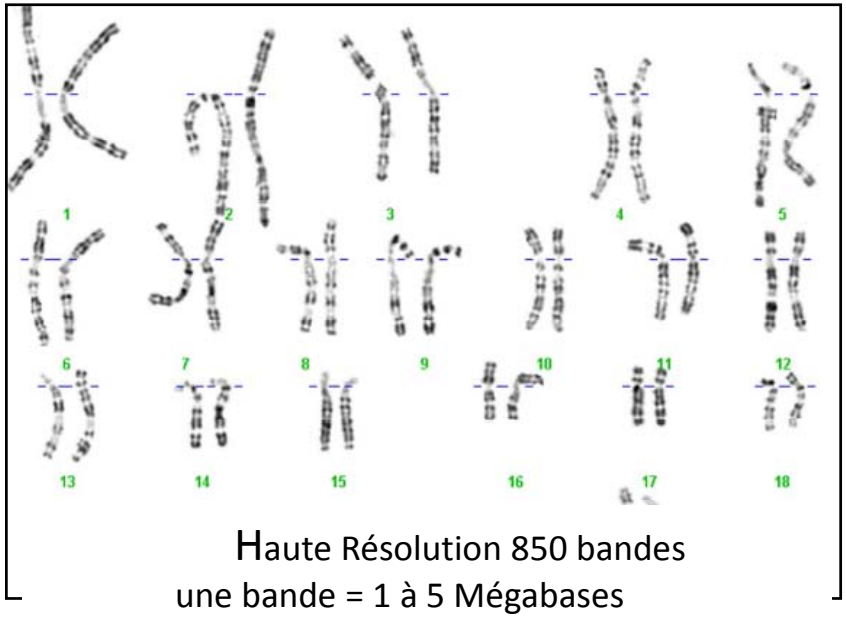
Visibles au caryotype conventionnel et en Fish:

- **Trisomie 21**
- **Anomalies de nombre 1%**
- **Anomalies de structure 3%**



Standard 400 bandes

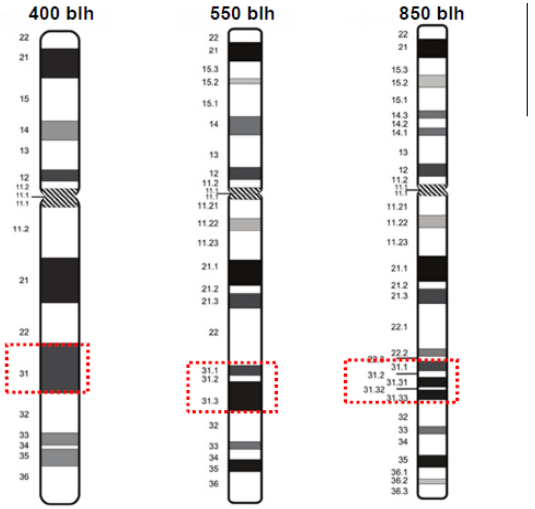
une bande = 10 Mégabases : > 50 gènes



Haute Résolution 850 bandes

une bande = 1 à 5 Mégabases

Caryotype : étude globale mais peu résolutive



Déspiralisation des chromosomes : augmente le nombre de bandes

Délétion 9qter

Hybridation in-situ (FISH) depuis 1989:

résolutive : 40-100 kilobases (x20-40)

mais **ciblée** :

- *régions télomériques* : fastidieux 41 régions

- *syndromes microdélétionnels connus* : nombreux, individuellement rares, peu spécifiques

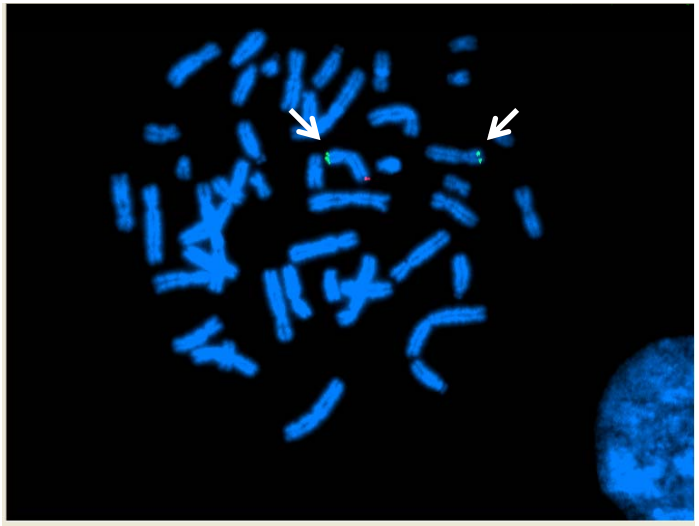
-> librairies 30 000 clones

MLPA : PCR

automatisable

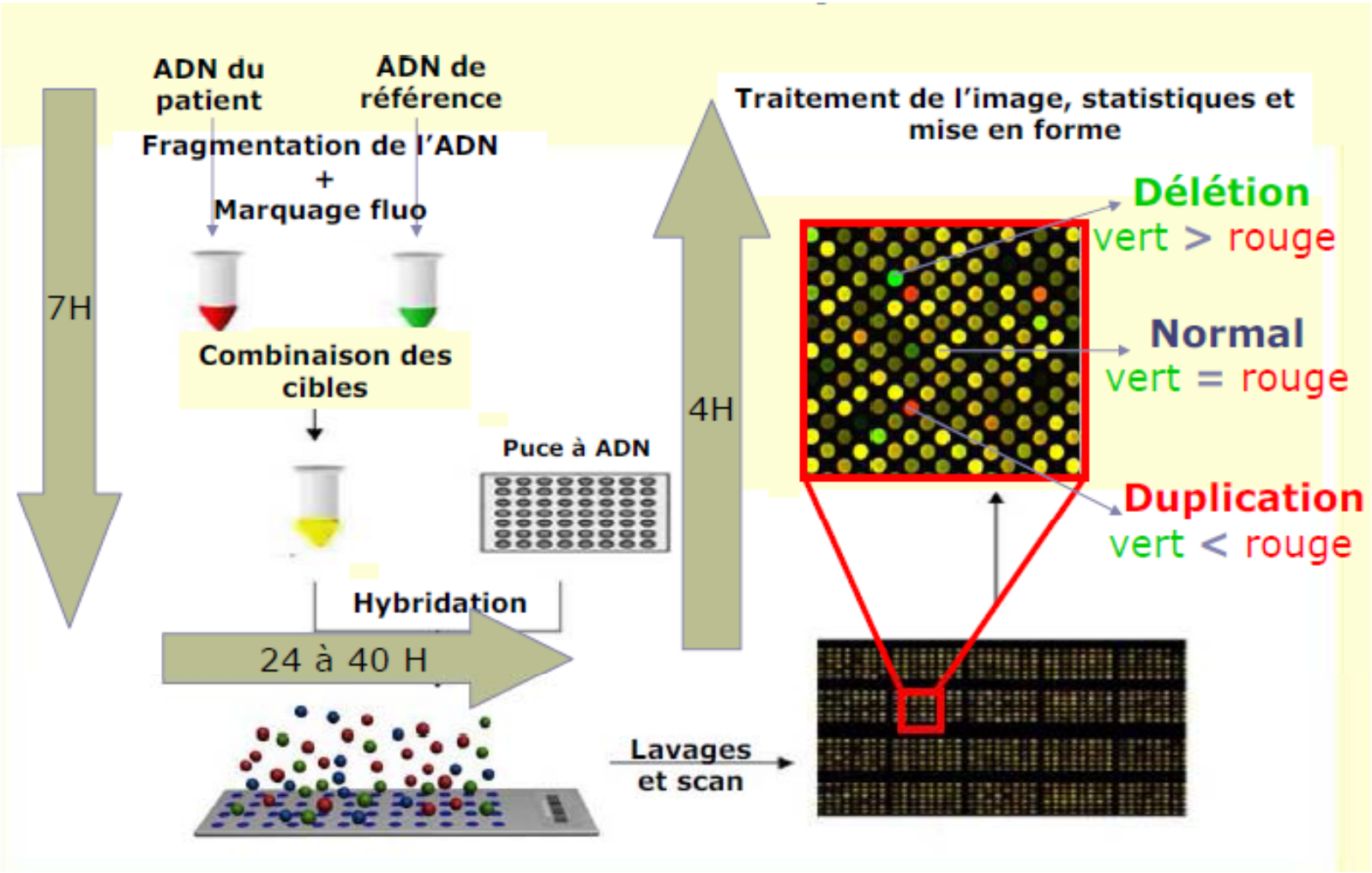
ciblée aux mêmes régions

Cormier-Daire et all JMG 2002



Depuis 2000 : un outil à la fois pangénomique et résolutif….

Hybridation génomique comparative sur matrice organisée en micro-réseau ou CGH-array

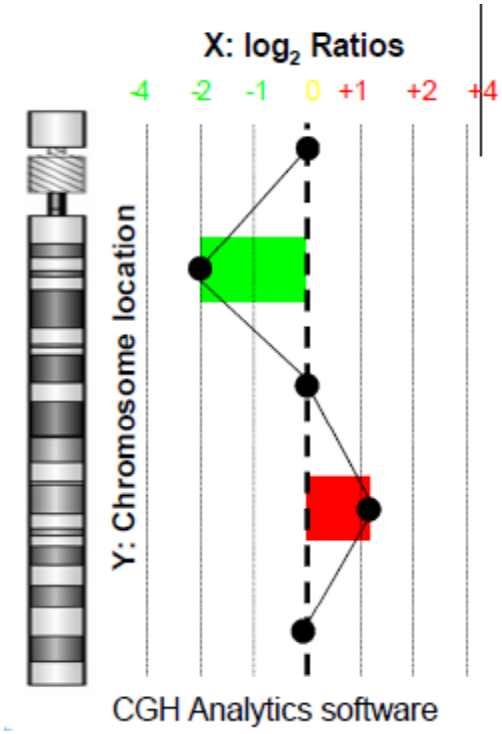


(O.Pichon)

Analyse

Support bioinformatique

Calcul du ratio de fluorescence : différents algorithmes -> log2 ratio



Normal

2 copies/2 copies => rapport = 1; log2 ratio = 0

Délétion

1 copie/2 copies => rapport = 0,5; log2 ratio = -1

Duplication

3 copies/2 copies => rapport = 1,5; log2 ratio = 0,58

seuil proche du bruit de fond, plus difficile à mettre en évidence

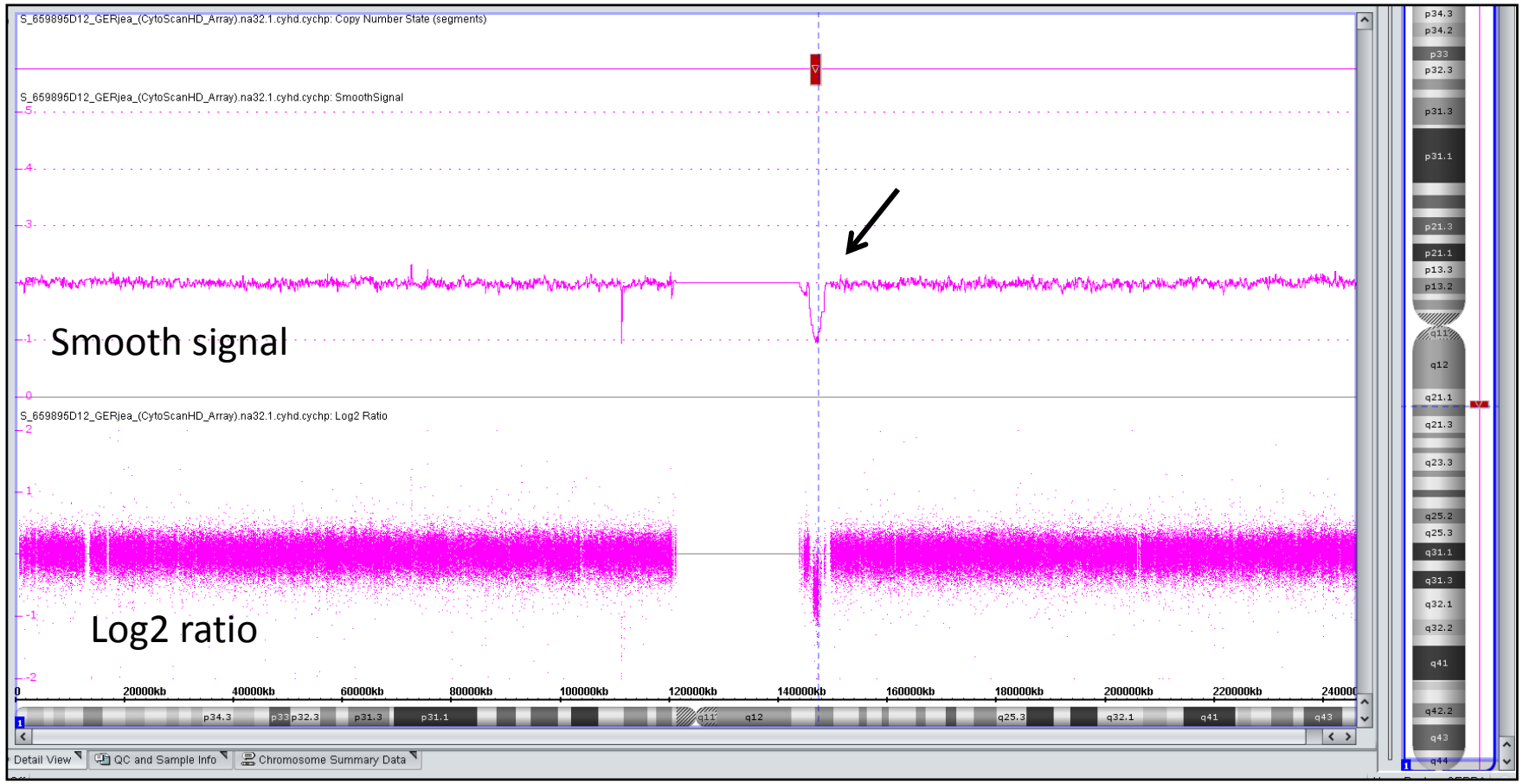
Triplication

4 copies/2 copies => rapport = 2; log2 ratio = 1

Visualisation graphique des résultats

CytoHD Affymetrix

Visualisation graphique des résultats



CNV (copy number variation): segment d'ADN dont le nombre de copies varie par rapport à un ADN de référence, sans préjuger du caractère pathogène ou pas

Chromosome 1 : délétion 1q21.11 de 1.3 Mb

Types de sondes

Bac's/Pac's : 80-200 kb

densité : 3 000 à 6 000 sondes

résolution 1 MB

Oligonucléotides : 20-60 paires de bases,
synthétisées directement sur la lame

densités élevées : 44 K-> 2 M

résolution 1 kb (x100 à 1000/caryotype)

Types de plateformes

plateformes de CGH

marquage en double couleur (Cy3-Cy5) et comparaison de 2 ADN (patient et référence)

→ identification de CNV

Académiques

Agilent

Nimblegen

Types de plateformeS

plateformes de génotypage (SNP) :

- marquage simple couleur
- absence d'ADN de référence
- deux types de marqueurs :
  - marqueurs CNV
  - marqueurs polymorphes SNP (single nucleotide polymorphisms)
    - ->1 nucléotide polymorphe/400 pb soit 10 M loci
  - *Illumina*
  - *Affymetrix*

combinant les 2

-> ***A**nalyse **C**hromosomique par **P**uce à **A**DN : **ACPA***

(CMA: chromosomal Micro-array)

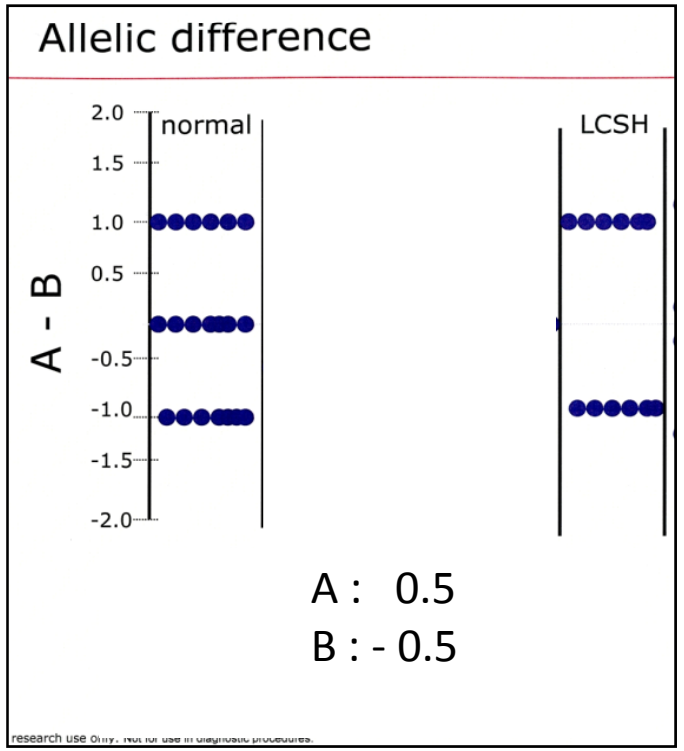
Intérêt des puces à SNP: génotypage

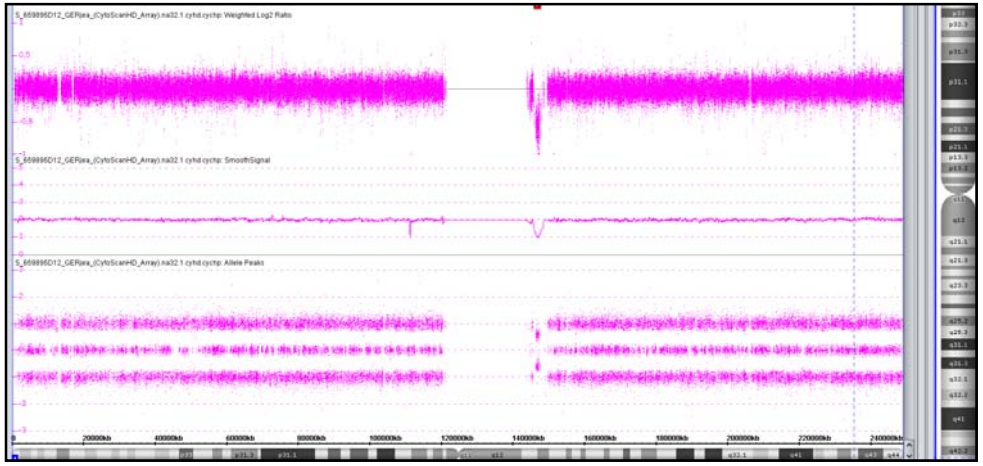
pour chaque SNP :

-4 marqueurs correspondant aux 4 possibilités : bases A,T,G,C

-2 allèles : A ou B

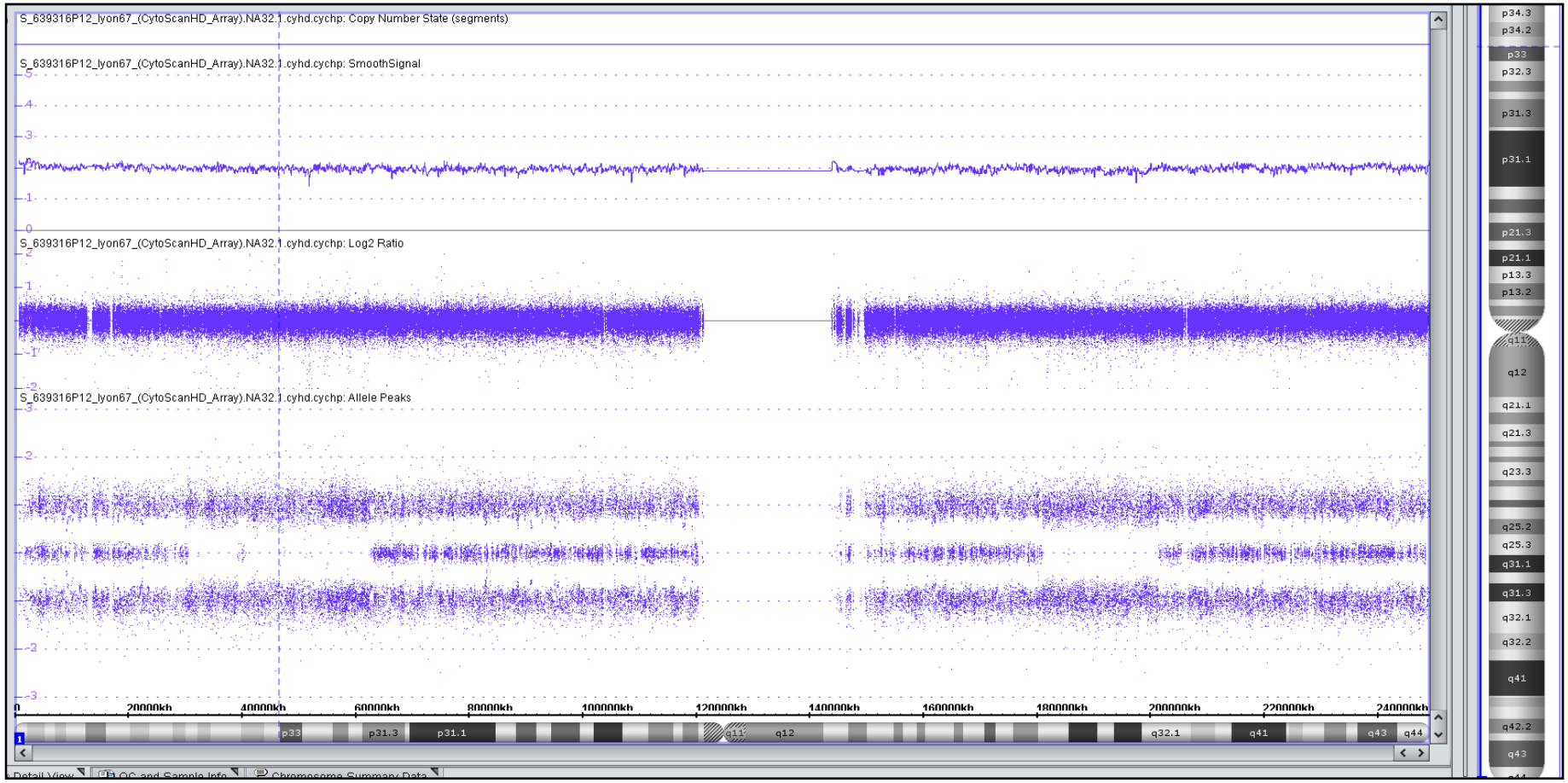
-3 situations * homozygote AA
* hétérozygote AB
* homozygote BB





% génome en perte d'hétérozygotie : 6%

> 6% disomie uniparentale : maladies d'empreinte
consanguinité



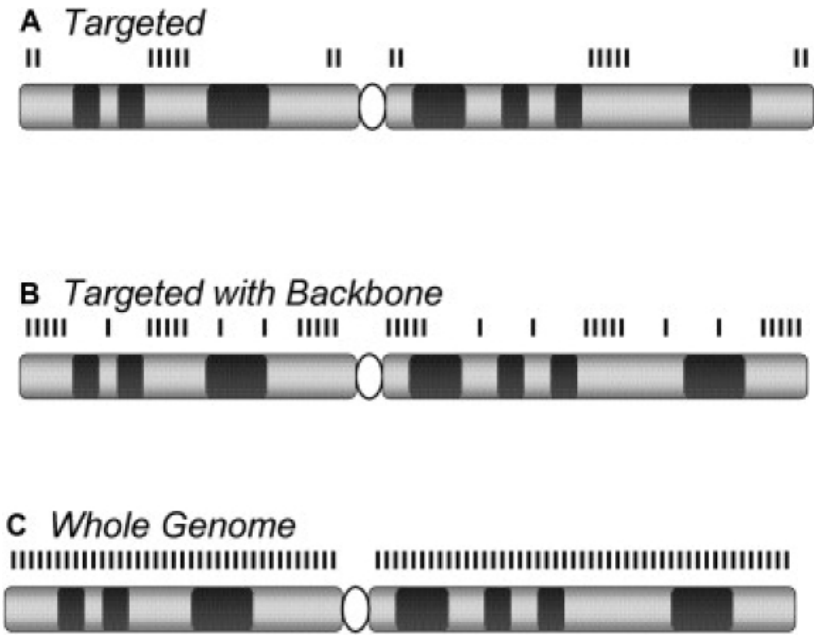
Fournisseur	Plateforme	Résolution (médiane)	Nbre de sondes	Type	Technologies	Anomalie identifiée
Académiques		1 Mb	3 000-3 500 clones	BACs/PACs	Hybridation compétitive, double couleur	CNV
		80 kb	32 433 clones (tiling path array)	BACs/PACs		
Agilent Technologies	4x44K CGH array	43 kb	43 000	60-mer	Hybridation compétitive, double couleur	CNV
	8x60K CGH array	41,4 kb	55 000			
	2x105K CGH array	21,7 kb	99 000			
	4x180K CGH array	13 kb	170 000			
	244K CGH array	8,9 kb	236 000			
	2x400K CGH array	5,3 kb	411 000			
	1 Million CGH array	2,1 kb	963 000			
Affymetrix	SNP array 6.0	0,7 kb	906 600 sondes SNP +946 000 sondes CNV	25-mer	Hybridation simple, simple couleur	CNV, genotypage, LOH
Illumina	Human CNV 370	4,9 kb	320 000 sondes SNP +60 000 sondes CNV	50-mer	Hybridation simple, simple couleur	CNV, genotypage, LOH
	Human 610	2,7 kb	550 000 sondes SNP+ 60 000 sondes CNV			
	Human 1M	1,5 kb	$1,1.10^6$ sondes SNP et CNV exoniques			
Nimblegen	HG18 CGH 4x72K	40 kb	72 000	50- à 75-mer	Hybridation compétitive, double couleur	CNV
	385K tilling	6,27 kb	385 000			
	CGH 2,1M		2 100 000			

Résolution

Densité : distance entre les sondes :

1 à 100 kb

Couverture :



Régions sub-télomériques, péricentromériques, microréarrangements récurrents

Enrichies aux niveaux de régions critiques

Résolution

Critères techniques

Spécificité et de la sensibilité de l'hybridation de chaque sonde (rapport signal/bruit de fond)

Paramètres d'interprétation :

ex : puce Agilent 4X180K : distance moyenne entre 2 marqueurs de 13 kb

3 oligonucleotides déviants consécutifs pour valider le remaniement

-> Résolution effective de 26 kb

Interprétation

Signification du CNV observé

ne pas préjuger de sa pathogénicité :

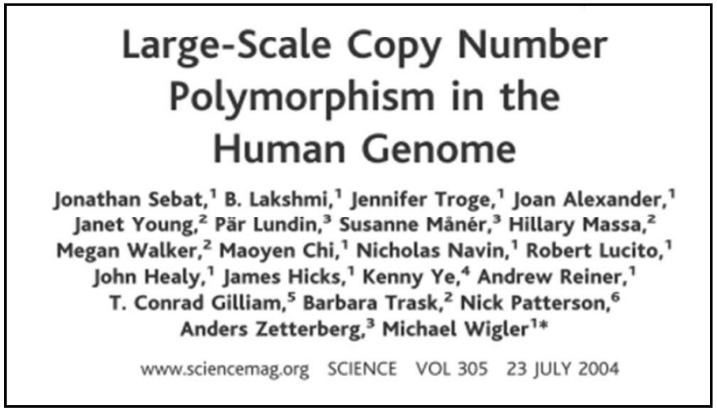
pathogène

non pathogène

de signification inconnue

Polymorphismes

CNV observés chez des sujets normaux



Large-Scale Copy Number Polymorphism in the Human Genome

Jonathan Sebat,[1] B. Lakshmi,[1] Jennifer Troge,[1] Joan Alexander,[1] Janet Young,[2] Pär Lundin,[3] Susanne Månér,[3] Hillary Massa,[2] Megan Walker,[2] Maoyen Chi,[1] Nicholas Navin,[1] Robert Lucito,[1] John Healy,[1] James Hicks,[1] Kenny Ye,[4] Andrew Reiner,[1] T. Conrad Gilliam,[5] Barbara Trask,[2] Nick Patterson,[6] Anders Zetterberg,[3] Michael Wigler[1]*

www.sciencemag.org SCIENCE VOL 305 23 JULY 2004

- < 1 Kb à 5 Mb
- délétions ou duplications
- représenteraient 12% du génome
- peuvent contenir des gènes
- référencés :

14 000 entrées dans la Database of Genomic Variant (DGV)

(http://projects.tcag.ca/variation/)

Critères d'interprétation :

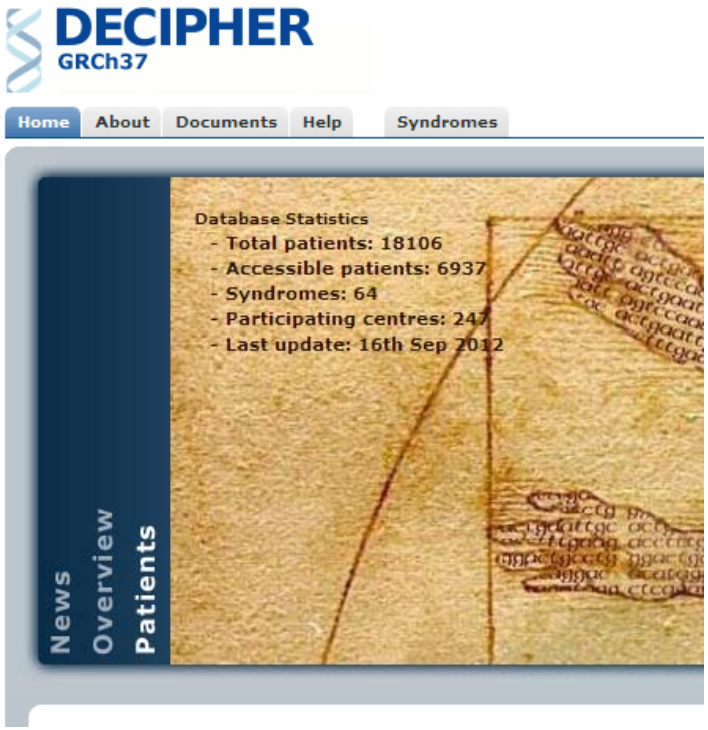
- taille
  type

- contenu génique / clinique du patient

- description dans la population générale
  description de patients présentant le même phénotype
-> consultation des bases de données++

- caractère de novo ou hérité

CNV observés chez des individus phénotypiquement anormaux



- Dabase of Chromosomal Imbalance and Phenotypes in Humans using Ensembl Ressources

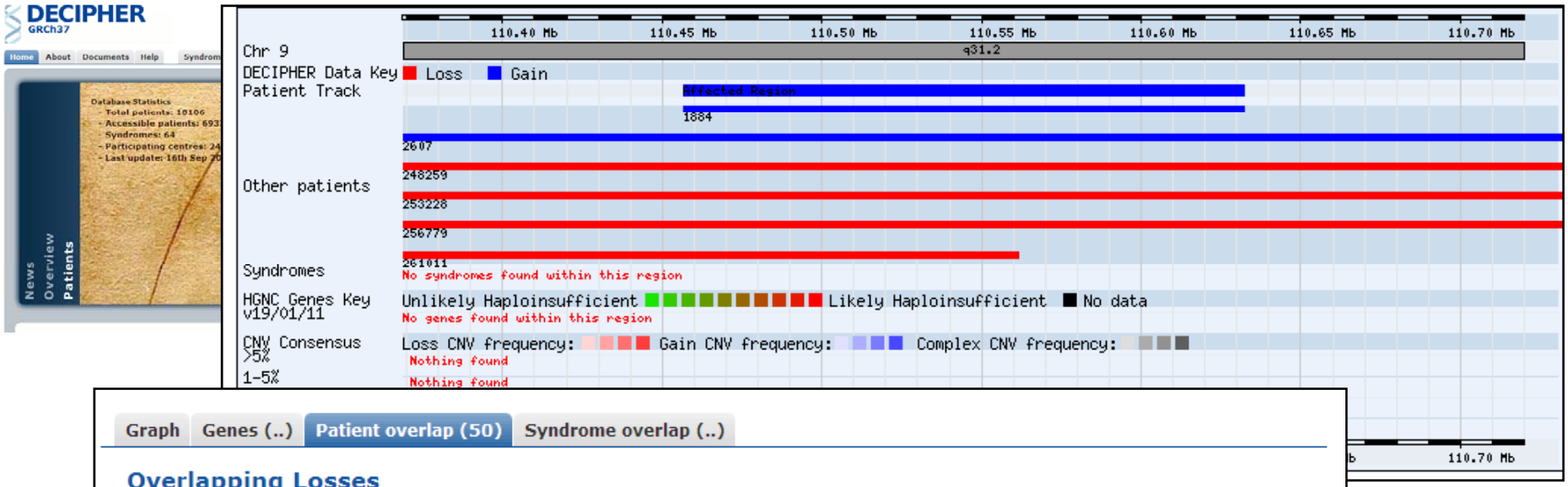
DECIPHER

(https://decipher.sanger.ac.uk/)

- European Cytogeneticists Association Register of Unbalanced Chromosome Aberrations

ECARUCA

(http://agserver01.azn.nl:8080/ecaruca/ecaruca.jsp)



Graph | Genes (..) | **Patient overlap (50)** | Syndrome overlap (..)

Overlapping Losses

1 to 10 of 16 Variants

Filter...

Patient	Sex	Mb	Ratio	Classification	Overlap (Mb)	Genes in Common	Shared Phenotypes
251420	46XX	3.68	-0.7	de novo	2.89	42	2 of 3: **MR/DD**; **Sleep disorders excl. apnoea**; Generalized obesity
249283	46XX	3.83	-1	de novo	2.89	42	0 of 0
762	46XX	4.91	-0.4878	Unknown - parents not analysed/uninformative	2.89	42	1 of 9: **MR/DD**; Scoliosis; Short stature, general abnormalities; Tonic seizures; Unusual hair whorl/pattern; Syndactyly 2-3 of toes; Overhanging/depressed nasal tip; Truncal ataxia/non-cerebellar ataxia; Arched eyebrows
250638	46XY	3.83	-0.7	Familial inherited from normal parent	2.89	42	0 of 0
263482	46XY	3.62	-1	de novo	2.85	42	0 of 0
256594	46XY	3.46	-1	de novo	2.82	42	1 of 14: **Sleep disorders excl. apnoea**; High palate; Hypertelorism; Full cheeks; Depressed/flat nasal bridge; Anteverted nares; Speech delay; Open mouth appearance; Prominent forehead/frontal bossing; Thick upper lip; Syndactyly 2-3 of toes; Generalized depigmentation of hair; Self-mutilation; Brachydactyly

Lee et al, Nat Genet. 2007; 39,S84-S54
Miller et al, Am J Hum Genet. 2010; 86,749-764

Criteria	Probably pathogenic	Probably benign
a. Identical CNV inherited from a healthy parent		✓
b. Expanded or altered CNV inherited from a parent	✓	
c. Identical CNV inherited from an affected parent	✓	
a. CNV is completely contained within genomic imbalance defined by a high-resolution technology in a CNV database of healthy individuals		✓
b. CNV overlaps a genomic imbalance defined by a high-resolution technology in a CNV database for patients with ID/DD, ASD, or MCA	✓	
c. CNV overlaps genomic coordinates for a known genomic-imbalance syndrome (i.e., previously published or well-recognized deletion or duplication syndrome)	✓	
d. CNV contains morbid OMIM genes	✓	
a. CNV is gene rich	✓	
b. CNV is gene poor		✓
a. CNV is a deletion	✓	
b. CNV is a homozygous deletion	✓	
c. CNV is a duplication (no known dosage-sensitive genes)		✓
d. CNV is an amplification (greater than 1 copy gain)	✓	
a. CNV is devoid of known regulatory elements		✓

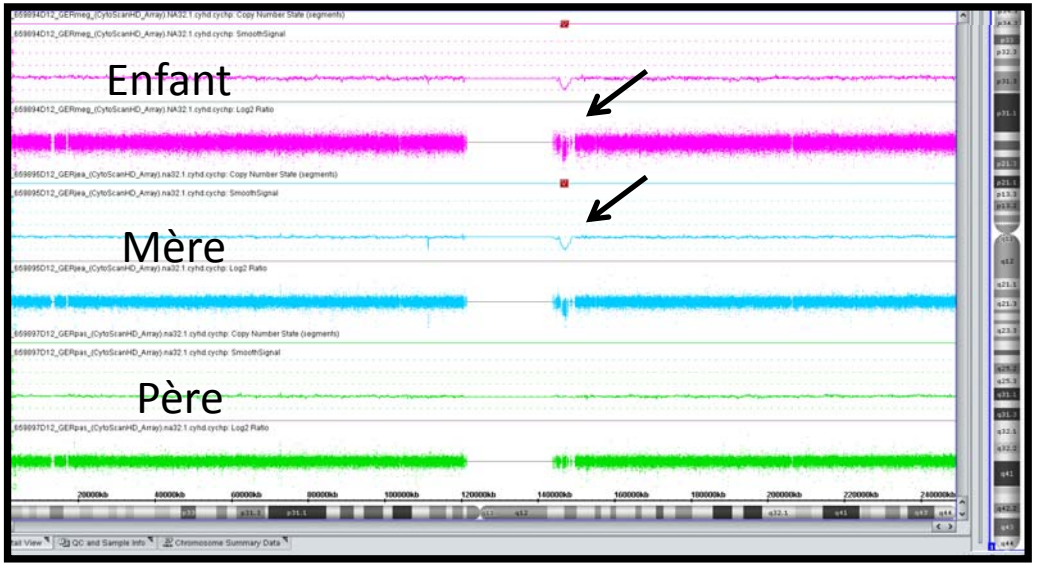
Caractère de novo ou hérité

Valider l'anomalie et la rechercher chez les parents :

- puce à ADN chez les parents (coût++)

Délétion en 1q21.11 héritée de la mère

Annotation	Chromoso...	Min	Max	Size (kbp)	Type
600897	1	147 374 9...	147 381 3...	6	OMIM ®
600897	1	147 374 9...	147 381 3...	6	OMIM ®
600897	1	147 374 9...	147 381 3...	6	OMIM ®
121013	1	147 228 3...	147 231 3...	3	OMIM ®
121013	1	147 228 3...	147 245 4...	17	OMIM ®



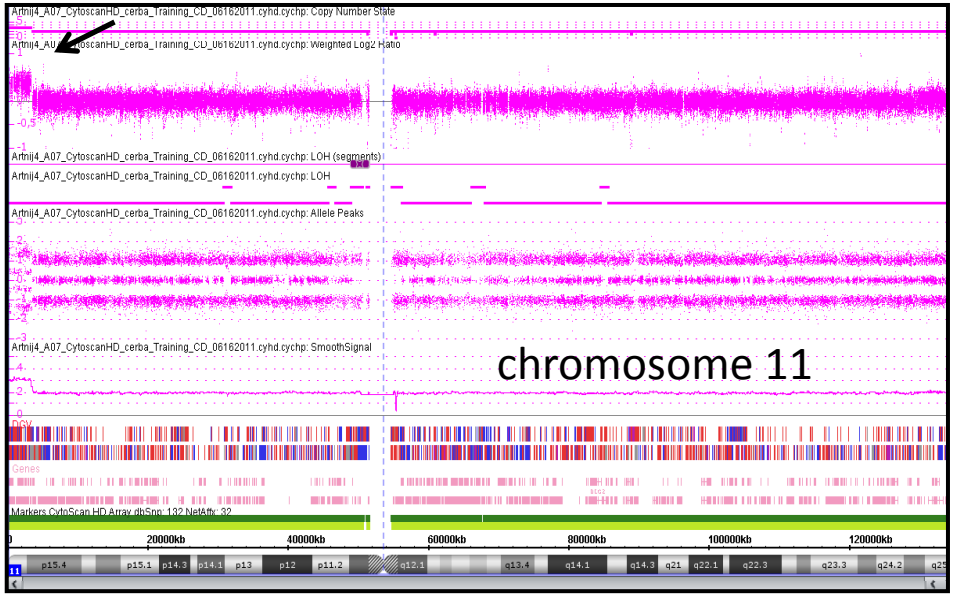
Caractère de novo ou hérité

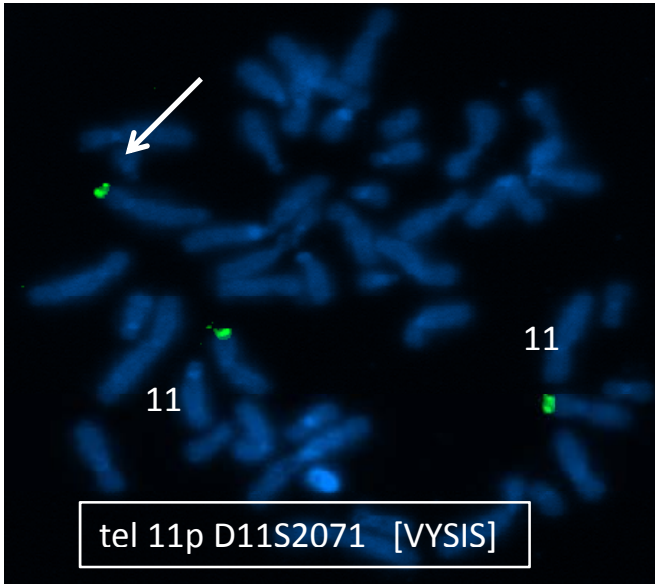
MLPA, qPCR : petites duplications < taille des sondes FISH

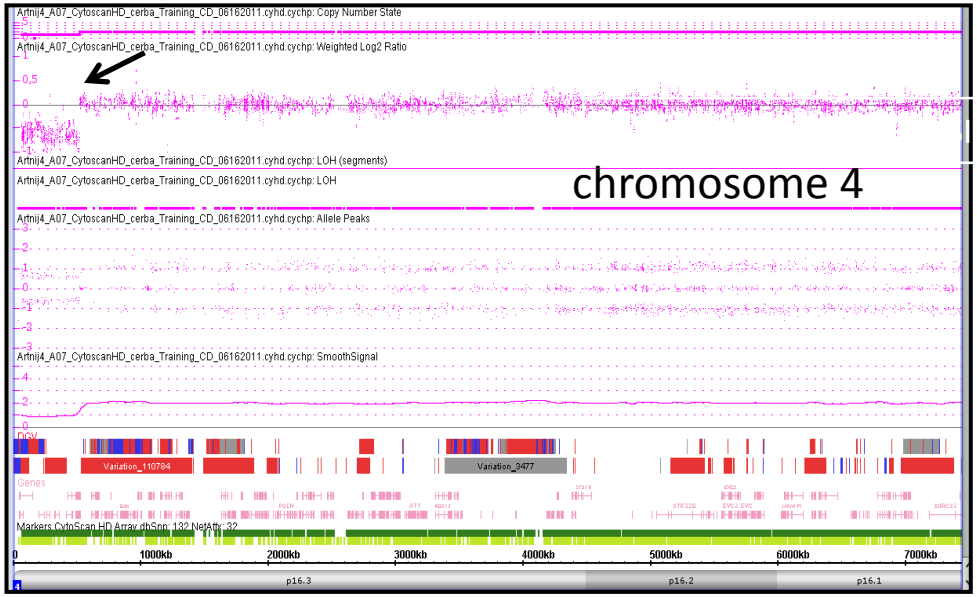
FISH++ : « localise » l'anomalie sur le chromosome,

permet la compréhension du mécanisme, fondamentale pour le conseil génétique

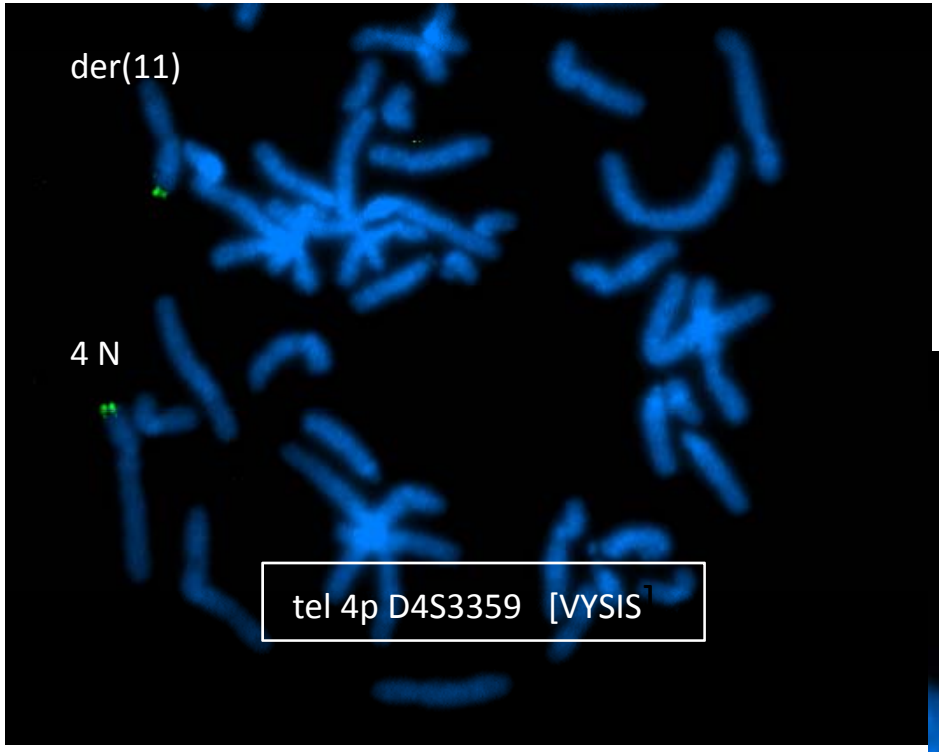
Mécanisme


chromosome 11


11
11
tel 11p D11S2071 [VYSIS]

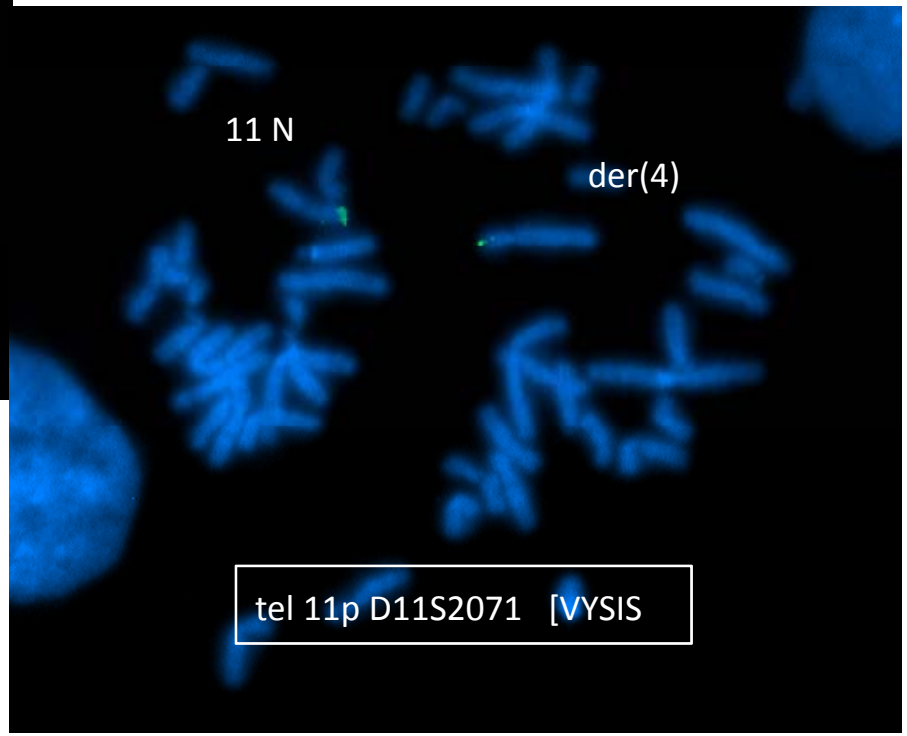

chromosome 4

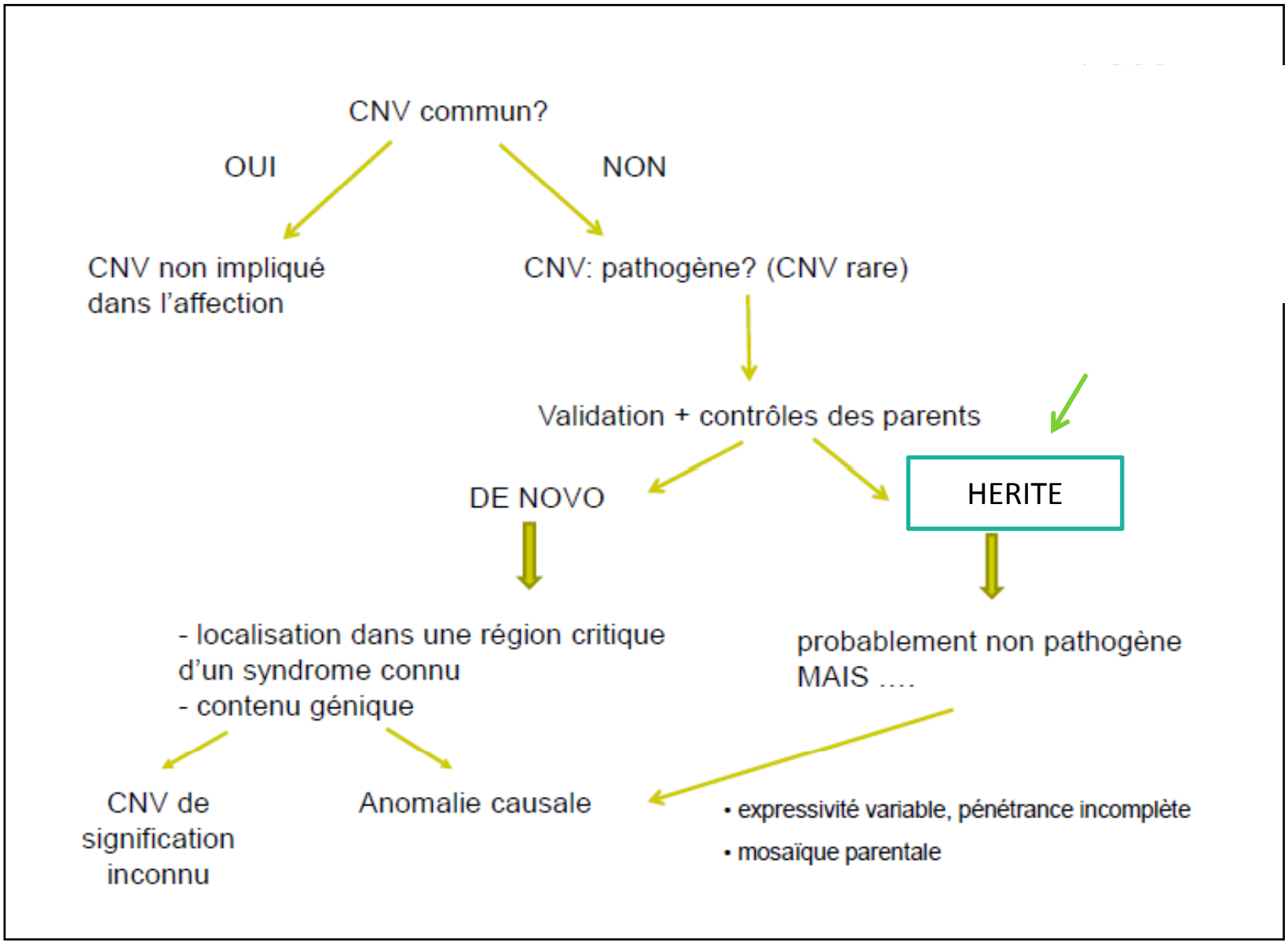
tel 4p D4S3359 [VYSIS]



Père :

46,XY,t(4;11)(p16.3;p15).ish
t(4;11)(D11S2071+,D4S3359-;D4S3359+,D11S2071-)




CNV commun?
OUI
NON
CNV non impliqué dans l'affection
CNV: pathogène? (CNV rare)
Validation + contrôles des parents
DE NOVO
HERITE
- localisation dans une région critique d'un syndrome connu
- contenu génique
probablement non pathogène MAIS ….
CNV de signification inconnu
Anomalie causale
• expressivité variable, pénétrance incomplète
• mosaïque parentale

Tout n’est pas si simple…

Pathogénicité d’un CNV comportant des gènes d’intérêt

Effet de dose : haploinsuffisance/3 copies

Pathogénicité d’un CNV dans un désert génique à distance d’un gène d’intérêt

Effet régulateur :

- effet de position: délétion/duplication de séquences régulatrices d’un gène =>sous/sur expression
- effet épigénétique: CNV modifie région contrôlant l’empreinte parentale

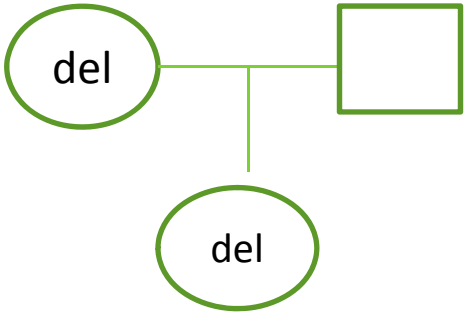
Tout n’est pas si simple….

Un CNV hérité n’est pas nécessairement non significatif :

- pénétrance incomplète, expressivité variable
- microremaniement sur le chromosome X transmis d’une mère à son fils
- CNV hérité contenant une région soumise à empreinte parentale
- mutation ponctuelle sur l’autre allèle

CNV hérité pathogène, démasquant une mutation autosomale recessive

D'après Lee C, Iafrate AJ, Brothman AR **Copy number variations and clinical cytogenetic diagnosis of constitutional disorders.** Nat Genet. 2007 Jul;39(7 Suppl):S48-54.



Délétion en 1q21.11 héritée de la mère

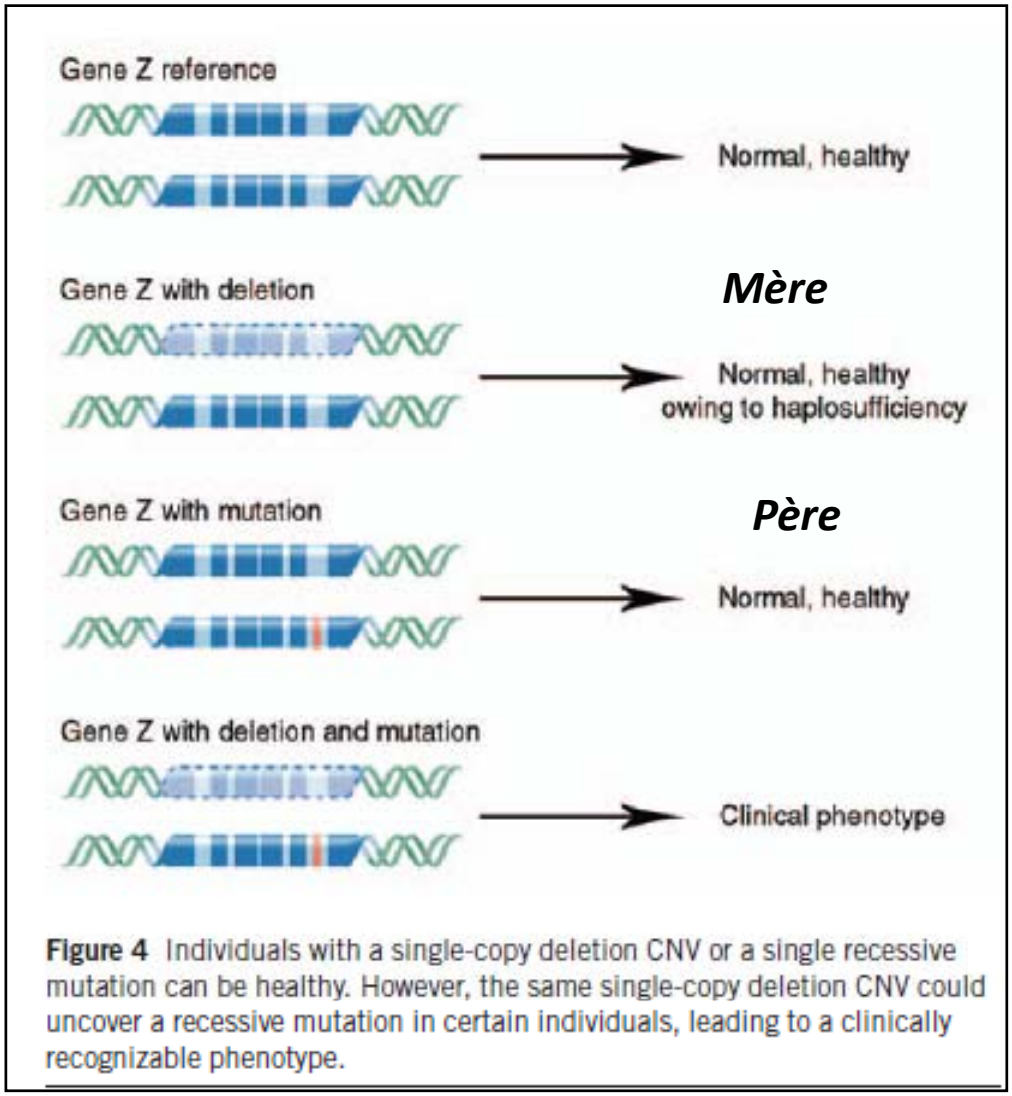


Figure 4 Individuals with a single-copy deletion CNV or a single recessive mutation can be healthy. However, the same single-copy deletion CNV could uncover a recessive mutation in certain individuals, leading to a clinically recognizable phenotype.

Limites des puces à ADN

Polyploïdies : 69 ou 92 chromosomes

sauf les puces à SNP

Mosaïques faibles 30 %

Remaniements équilibrés

Mécanisme : intérêt du FISH++

En résumé : Diagnostic des anomalies chromosomiques

Test	***Taux de détection (%)***
Caryotype conventionnel	
DI isolée	3.7-4.9
DI syndromique	11.2-29.2
FISH télomères	
DI légère	0.7-4
DI modérée à sévère	6.3-11.4
DI syndromique	4.3-6.6
Micro-array *(probablement après caryotype normal)*	
DI isolée	6.3-7.7
DI syndromique	8.8-12.8

CGH en première intention?

European Journal of Medical Genetics xxx (2009) 1–9

Contents lists available at ScienceDirect

European Journal of Medical Genetics

journal homepage: http://www.elsevier.com/locate/ejmg

Original article

Array analysis and karyotyping: Workflow consequences based on a retrospective study of 36,325 patients with idiopathic developmental delay in the Netherlands

Ron Hochstenbach[a,*], Ellen van Binsbergen[a], John Engelen[b], Aggie Nieuwint[c], Abeltje Polstra[d], Pino Poddighe[e], Claudia Ruivenkamp[f], Birgit Sikkema-Raddatz[g], Dominique Smeets[h], Martin Poot[a]

[a] Department of Biomedical Genetics, University Medical Centre Utrecht, P.O. Box 85090, 3508 AB Utrecht, The Netherlands
[b] Department of Clinical Genetics, Research Institute Growth and Development (GROW), Maastricht University Medical Centre, P.O. Box 5800, 6202 AZ Maastricht, The Netherlands
[c] Department of Clinical Genetics and Antropogenetics, VU University Medical Centre, Amsterdam, P.O. Box 7057, 1007 MB Amsterdam, The Netherlands
[d] Department of Clinical Genetics, Academic Medical Centre, Meibergdreef 15, 1105 AZ Amsterdam, the Netherlands
[e] Department of Clinical Genetics, Perinatal Cytogenetics, Erasmus Medical Centre, P.O. Box 2040, 3000 CA Rotterdam, The Netherlands
[f] Centre for Human and Clinical Genetics, Leiden University Medical Centre, P.O. Box 9600, 2300 RC Leiden, The Netherlands
[g] Department of Genetics, University Medical Centre Groningen, P.O. Box 30001, 9700 RB Groningen, The Netherlands
[h] Department of Human Genetics, Radboud University Nijmegen Medical Centre, P.O. Box 9101, 6500 HB Nijmegen, The Netherlands

1) Revue de la littérature > 20 000 patients étudiés en CGH entre 2003 et 2008

2) Etude rétrospective à partir 36 325 caryotypes réalisés dans 8 centres entre 1996 et 2005

ACPA en 1° intention

Patients	***Résolution***	***N d'études***	***N de patients***	***Aneuploïdies***
Selectionnés	0.5-1.5 Mb	12	54	**13.1 %**
Selectionnés	30-70 kb	5	247	**17.4 %**
Non selectionnés	30-70 kb	5	204	**12.3 %**
Non selectionnés	Puce ciblée	9	18 158	**6.5 %**

Caryotype+FISH	36 325	**8.5 %**

Limites de l'ACPA : faux négatifs

Etude rétrospective 36 325 patients : 8.6 % (1996-2005)

0,78% de ces anomalies chromosomiques n'auraient pas été identifiées par la CGH

0.03%: triploïdies (69 chromosomes) pathogènes

0.75 % remaniements équilibrés (sans gain ni perte de matériel génétique)

- 0.04 % translocations robertsoniennes bénignes (entre les chromosomes 13-15 et 21/22)

- 0.71 % potentiellement pathogènes:

  - 0.48%: remaniements chromosomiques familiaux
  - 0.23%: remaniements de novo

Deux stratégies

CGH en premier

- anormale -> caryotype pour étude du mécanisme et enquête familiale
- normale: 0.78 % faux négatifs -> caryotype

Caryotype en premier

- normal-> CGH pour microremaniements
- anormal-> CGH pour préciser l'anomalie

Généralisation de l'ACPA

1) *Problèmes éthiques*

- Mise en évidence de CNV au niveau de gènes connus pour être des oncogènes

- Détection de CNV « prédisposant à » des pathologies qui n'ont rien à voir

  CCL3L1 et susceptibilité au HIV

- « Polymorphismes » qui pourraient se révéler plus tard comme pathogènes

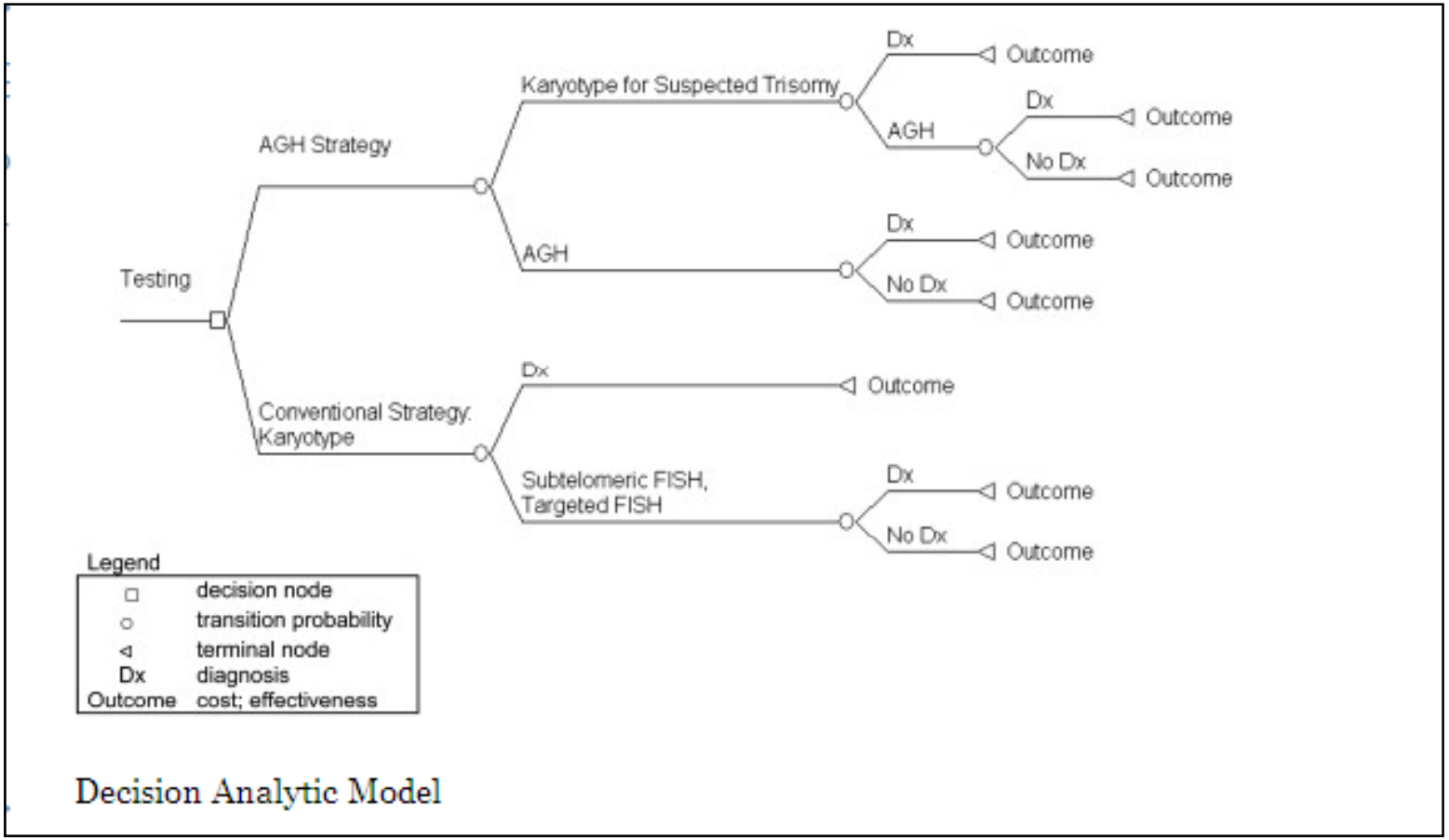
- Détection d'un statut d'hétérozygote pour une maladie récessive (mucoviscidose) ou de conductrice pour une maladie liée à l'X

2) Cout

Regier DA Am J Hum Genet 2010 May 14;86(5):765-72. Epub 2010 Apr 15.

Value for Money? Array Genomic Hybridization for Diagnostic Testing for Genetic Causes of Intellectual Disability

« Array genomic hybridization (AGH) **provides a higher detection rate than does conventional cytogenetic testing** when searching for chromosomal imbalance causing intellectual disability (ID). AGH is **more costly than conventional cytogenetic testing**, and it remains unclear whether AGH provides good value for money. …



The baseline AGH testing strategy led to **an average cost increase of $217** (95% CI $172-$261) **per patient** and an additional **8.2 diagnoses in every 100 tested** (0.082; 95% CI 0.044-0.119). …..

Our model suggests that using AGH **instead of conventional karyotyping** for most ID patients provides **good value for money.** Deterministic sensitivity analysis found that employing AGH after first-line cytogenetic testing had proven uninformative did not provide good value for money when compared to using AGH as first-line testing."

En France Projet EGMAR (PHRC) : en cours

Conclusion

DI 1 à 2%

Examen clinique et anamnèse :
25-30% étiologie

Avant 2005 : 40-50% sans étiologie

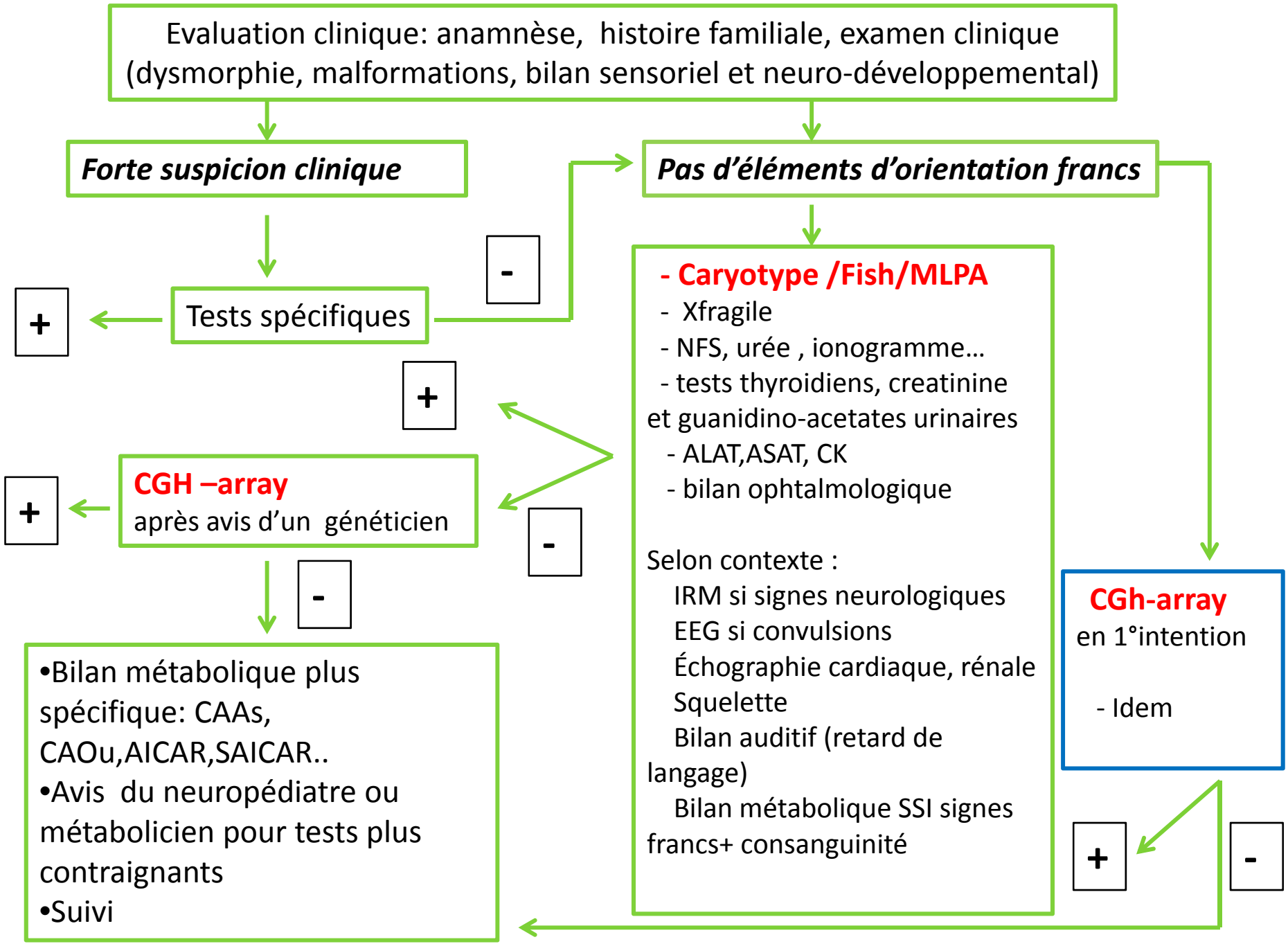
CGH : x 100 résolution du caryotype
x 1.5 à 2 sa sensibilité

Place du caryotype :

-> **en 1° intention**
- situation d'urgence : polymalformé en réanimation
- tableaux cliniques très évocateurs: trisomie 21
- contexte familial d'échecs de reproduction répétés évoquant la ségrégation d'un remaniement familial équilibré

-> **après Puce à ADN** :
- compréhension du mécanisme
- enquête familiale
- remaniements équilibrés : 0.75 %

Evolution du métier de cytogénéticien


Evaluation clinique: anamnèse, histoire familiale, examen clinique (dysmorphie, malformations, bilan sensoriel et neuro-développemental)
Forte suspicion clinique
Pas d'éléments d'orientation francs
Tests spécifiques
+
-
- Caryotype /Fish/MLPA
- Xfragile
- NFS, urée , ionogramme…
- tests thyroidiens, creatinine et guanidino-acetates urinaires
- ALAT,ASAT, CK
- bilan ophtalmologique
Selon contexte :
IRM si signes neurologiques
EEG si convulsions
Échographie cardiaque, rénale
Squelette
Bilan auditif (retard de langage)
Bilan métabolique SSI signes francs+ consanguinité
+
-
CGH –array
après avis d'un généticien
+
-
CGh-array
en 1°intention
- Idem
+
-
•Bilan métabolique plus spécifique: CAAs, CAOu,AICAR,SAICAR..
•Avis du neuropédiatre ou métabolicien pour tests plus contraignants
•Suivi

29/08/2011 23h23 #1

Questions sur le CGH Array

iBonjour
Une recherche CGH Array a été lancée en juillet 2010 pour mon fils Tom devant son trouble de développement et des signes légers de dysmorphie.
Après quelques péripéties, son test a enfin été effectué et au téléphone, le généticien m'a dit qu'il fallait maintenant tester le sang des deux parents car Tom a deux zones où des questions se posent (si j'ai bien compris soit variation normale si l'un de nous les présente soit anomalie génétique si il ets seul à la présenter) mais c'est une zone où il n'y a pas encore de syndrôme connu.
J'ai été un peu surprise et du coup j'ai pas posé assez de questions (je ne sais pas sur quel chromosome par exemple et si c'est une délétion ou une duplication, la proba qu'il est une maladie génétique...)
Je voudrais savoir pour celles dont l'enfant a fait ce test, qui a eu un résultat similaire avec au final un des parent porteur de la variation donc n'engendrant pas de troubles?
Merci (j'aurai trouvé plus facile qu'ils prennent notre sang direct et nous donne un résultat définitif au lieu de gamberger 1 mois de plus)

#7

ma fille a été diagnostiquée avec le cgh array....pour sa délétion ...

une fois qu'ils ont trouvé l'anomalie chez elle...on a été testé...et on avait rien...

la généticienne m'a dit d'abord que cette délétion n'était pas connue..mais en fait elle l'est ! y'a même une étude qui a été faite par UNIQUE assoc. maladie rare anglaise.

enfin tout ça pour dire que si on vous dit que c'est pas connu..faites vos propres recherches ☺ on est jamais aussi bien servi que par soi même... comme toujours...

bon je suis hors sujet là ☺)

Le point de vue des patients….

Tous droits de propriété intellectuelle réservés. Reproduction et représentation interdites sans autorisation (code de la propriété intellectuelle).

ELSEVIER
MASSON

Reçu le :
23 septembre 2011
Accepté le :
25 novembre 2011
Disponible en ligne
14 janvier 2012

Stratégie d'exploration d'une déficience intellectuelle inexpliquée

Diagnostic investigations for an unexplained developmental disability

A. Verloes[a,*,b,c,d], D. Héron[c,e,f,g], T. Billette de Villemeur[c,h,i], A. Afenjar[c,d,e,h], C. Baumann[a,c,d], N. Bahi-Buisson[c,m], P. Charles[c,f], A. Faudet[c,r], A. Jacquette[c,r], C. Mignot[c,d,f,h], M.-L. Moutard[c,h], S. Passemard[a,b,c,d], M. Rio[c,i], L. Robel[c,n], C. Rougeot[o,p], D. Ville[o,p], L. Burglen[b,c,d,e,j,k], V. des Portes[o,p], et le réseau DéfiScience[1]

[a] *Département de génétique, CHU Robert-Debré, 48, boulevard Sérurier, 75019 Paris, France*
[b] *Inserm U676, CHU Robert-Debré, AP-HP, Paris, France*
[c] *Centre de référence maladies rares « déficiences intellectuelles de causes rares », Paris, France*
[d] *Centre de référence maladies rares « anomalies du développement et syndromes malformatifs » Île de France »*
[e] *Centre de référence maladies rares « maladies et malformations congénitales du cervelet », Paris-Lyon-Lille, France*
[f] *Département de génétique, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, AP-HP, Paris, France*
[g] *Inserm CRicm, UMR-S975, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris, France*
[h] *Service de neuropédiatrie, pathologie du développement, hôpital Trousseau, AP-HP, Paris, France*
[i] *Pôle polyhandicap pédiatrique, hôpital de La-Roche-Guyon, et UPMC (Paris 6), Paris, France*
[j] *Service de génétique, hôpital Trousseau, AP-HP, Paris, France*
[k] *Inserm U676, hôpital Robert-Debré, Paris, France*
[l] *Service de génétique, hôpital Necker, AP-HP, Paris, France*
[m] *Service de neuropédiatrie, hôpital Necker, AP-HP, Paris, France*
[n] *Service de psychiatrie de l'enfant et l'adolescent, hôpital Necker, AP-HP, Paris, France*
[o] *Service de neuropédiatrie, université Lyon-1, hôpital Femme-Mère-Enfant (HFME), hospices civils de Lyon, Lyon, France*
[p] *Centre de référence « déficiences intellectuelles de causes rares », France*

Disponible en ligne sur
SciVerse ScienceDirect
www.sciencedirect.com