



Consultation mobile régionale de génétique

Présentation du 10/10/23

Formation Initiale et de Sensibilisation aux TSA

Khawla Aljabali, conseillère en génétique
Aurélie Fabre, neuropsychologue
Sylvia Rose, pédiatre

INTRODUCTION

- Fondements de la Consultation mobile régionale de génétique
Par le Dr Moïse Assouline

Qu'est-ce que la CMRG ?



Sur le site de l'Institut Imagine Dans l'hôpital Necker Enfants Malades

8,000 maladies génétiques : enjeu de santé publique

- 35 millions patients en Europe
- 3% de la population
- 3 millions de patients en France
- 35,000 enfants/an référés à Imagine
- 450 médecins et chercheurs

→ Diagnostic, traitement, prévention, conseil génétique

→ Offrir le meilleur de la médecine d'aujourd'hui, et inventer la médecine de demain



Qu'est-ce que la CMRG ?

Imagine – Institut des maladies génétiques

Support Team
Clinical development,
regulatory, technology transfer,
administration

Platforms : NGS, bioinfo,
Cell imaging, animal facilities

Pharma/Biotech
Alexion, Inatherys,
Genomic Vision

Patients
Families, patient's organizations
>35,000 consultations each year



Conference space
For congresses,
education program

Researchers
25 research teams
10 core facilities

Biobank
>90,000 samples

Physicians
12 Reference Centres
7 Clinical Units
3 Clinical Facilities (CIC)

Atrium

Où se situe la génétique dans un diagnostic de TSA ?

Signe d'alerte : LANGAGE

- difficulté à répondre à l'appel de son prénom à 12 mois
- absence de mots à partir de 16 mois
- absence de phrase spontanée d'au moins 2 mots à 24 mois
- absence de jeu de faire-semblant à partir de 18 mois
- régression du développement (langage, relations sociales)

Signe d'alerte : INTERACTIONS SOCIALES

- contact oculaire pauvre à 12 mois
- absence de gestes significatifs à 12 mois: « au revoir... »
- absence de pointage proto-déclaratif à 18 mois
- absence de comportement d'attention conjointe à 18 mois
- difficultés d'imitation à 24 mois
- difficulté à suivre le pointage de l'adulte à 24 mois
- manque d'empathie
- trouble des relations sociales avec ses pairs
- manque de réciprocité sociale ou émotionnelle

Signe d'alerte : COMPORTEMENT

- Stéréotypies, obsession pour certains objets
- attachement à des rituels
- intérêts exclusifs

On parle aujourd'hui de troubles du spectre autistique (TSA)

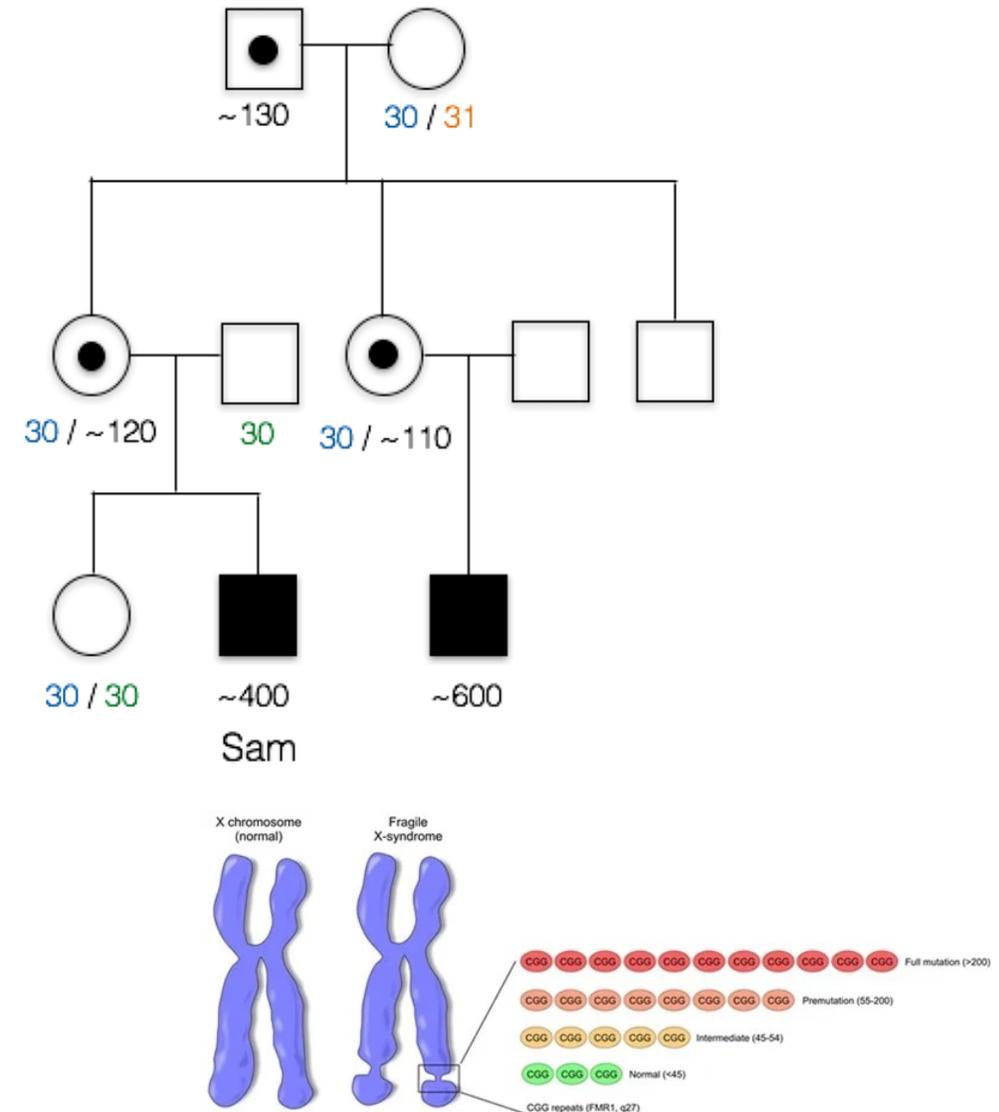
Il existe deux syndromes cardinaux du TSA : les anomalies qualitatives de la communication et des interactions sociales et le caractère restreint et répétitif des comportements, des intérêts et des activités.

Collège de psychiatrie 2023

Exemple du Syndrome de l'X Fragile

Repérage et diagnostic

- Le jeune enfant présente un **retard de langage, souvent un évitement du regard et une agitation psychomotrice importante**, qui amènent les parents à consulter. La première étape diagnostique est donc de repérer puis confirmer que l'enfant présente un retard de développement psychomoteur.
- Pour orienter le diagnostic étiologique de ce retard de développement, vers le syndrome de l'X fragile, plusieurs signes cliniques peuvent être repérés : **précocement, une hyperlaxité ligamentaire avec pieds valgus et subluxation des pouces. Les traits morphologiques évocateurs n'apparaissent souvent que chez le grand enfant et peuvent être absents : front large et haut, parfois macrocéphalie, visage allongé, longue mandibule, grandes oreilles, macro-orchidie (après la puberté).**



Où se situe la génétique dans un diagnostic de TSA ?

Notre démarche a pour but de répondre à 4 questions

- S'agit-il d'un autisme « symptôme » ou « maladie » ?
- S'agit-il d'une forme familiale ou sporadique ?
- S'agit-il d'une forme déficitaire ou non ?
- S'agit-il d'un syndrome génétique connu ?

Trois lignes d'explorations génétiques : standard, avancée, recherche

Où se situe la génétique dans un diagnostic de TSA ?

Un enfant sur 200 diagnostiqué TSA (4 garçons pour une fille)

MAIS ...

- Insuffisance des structures à même d'explorer
- Inadaptation des consultations hospitalières aux enfants présentant des troubles du comportement
- Un sujet toujours aussi sensible, douloureux

Un problème majeur de santé publique

Diagnostic génétique et explorations réalisées

Recherche d'une cause organique d'un TSA

- Depuis 1998 : Un modèle de lien ville-hôpital-ARS de consultations « sur site »
- Consultations dans l'environnement habituel, en présence de l'équipe qui connaît et au quotidien les patients
- Equipe mobile pluridisciplinaire : médecin généticien, médecin pédiatre, conseillère en génétique, neuropsychologue, coordinatrice

Diagnostic génétique et explorations réalisées

Recherche d'une cause organique d'un TSA

- Arbre généalogique
 - Histoire de la maladie
 - Examen pédiatrique physique de l'enfant
 - Examens complémentaires
 - Bilan métabolique
 - IRM cérébrale
 - Echographie cardiaque
 - Electro-encéphalogramme EEG
 - Prescription d'examens de génétique
- Prélèvements sanguins réalisables sur site

A la première consultation :

Carnet de santé

Echographies anténatales si anormales

Examens de génétique déjà faits

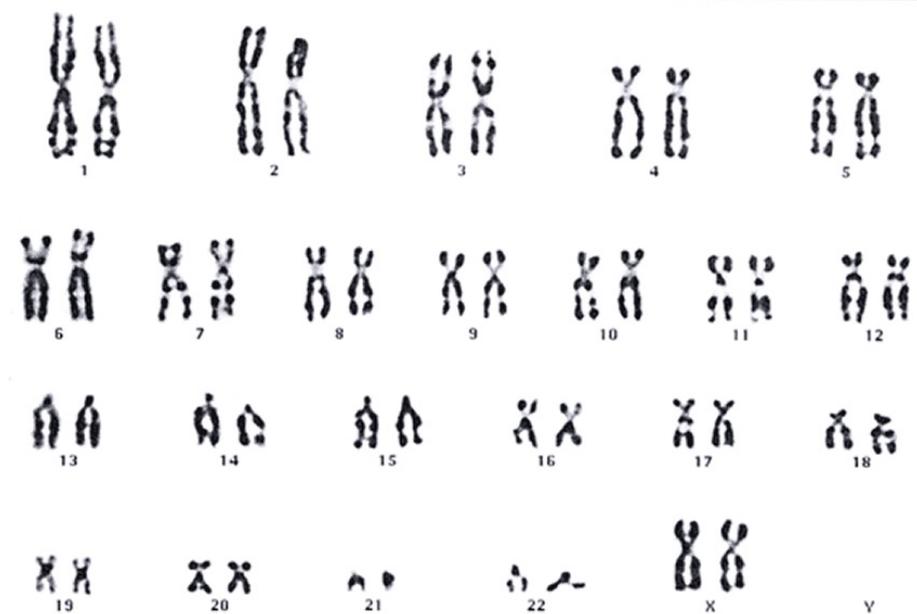
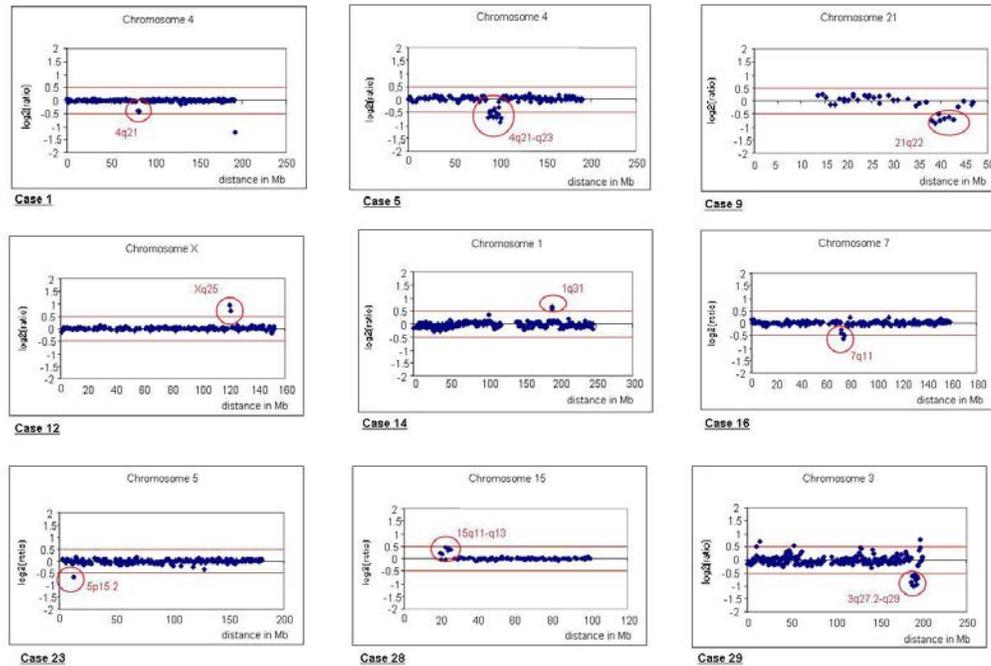
IRM, EEG déjà faits

Poids, taille, PC à jour

Diagnostic génétique et explorations réalisées

Prescription d'examens de génétique

- Bilan de première ligne
 - CGH-Array : analyse chromosomique



Prescription d'examens de génétique

- Bilan de première ligne
 - CGH-Array : analyse chromosomique
 - Recherche du Syndrome de l'X Fragile
 - Bilan métabolique :

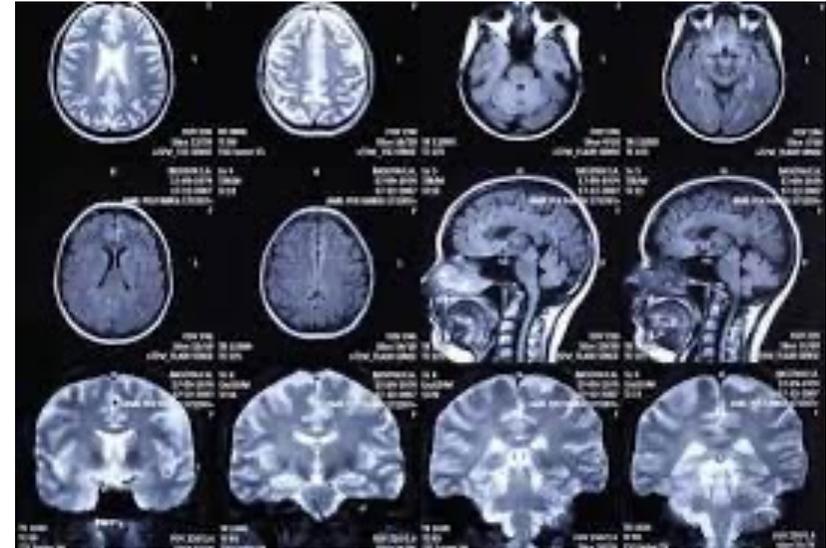
A → B

A → _B

Diagnostic génétique et explorations réalisées

Prescription d'examens de génétique

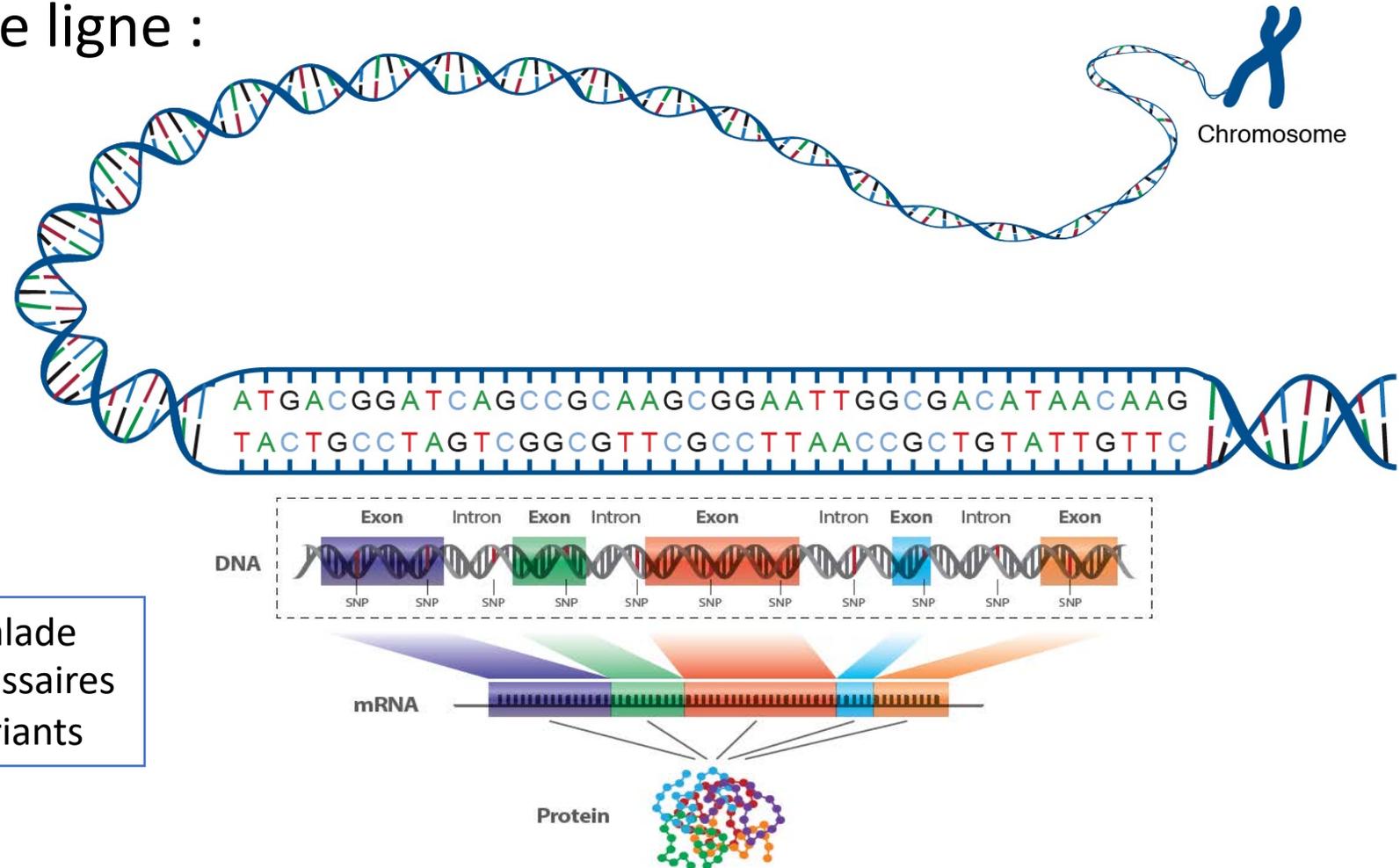
- Bilan de première ligne
 - CGH-Array : analyse chromosomique
 - Recherche du Syndrome de l'X Fragile
 - Bilan métabolique
- Bilan de seconde ligne
 - (Panel de gènes connus pour être responsables de TSA)
 - IRM cérébrale
 - A Necker
 - A l'Hôpital américain



Diagnostic génétique et explorations réalisées

Prescription d'examens de génétique

- Bilan de troisième ligne :
 - Exome



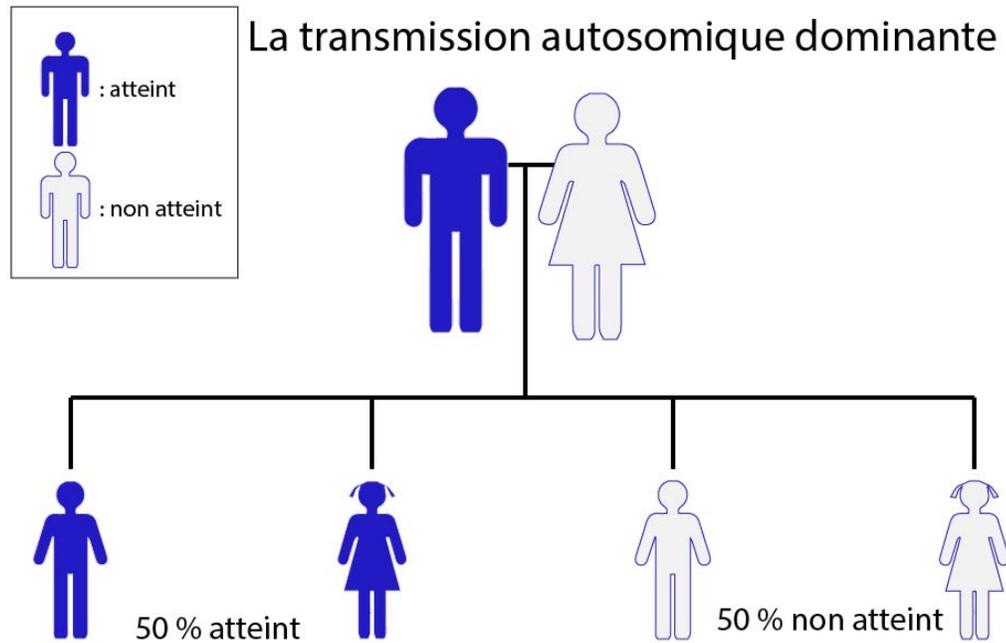
Prélèvements de l'enfant malade
et des deux parents sains nécessaires
pour l'interprétation des variants

Diagnostic génétique et explorations réalisées

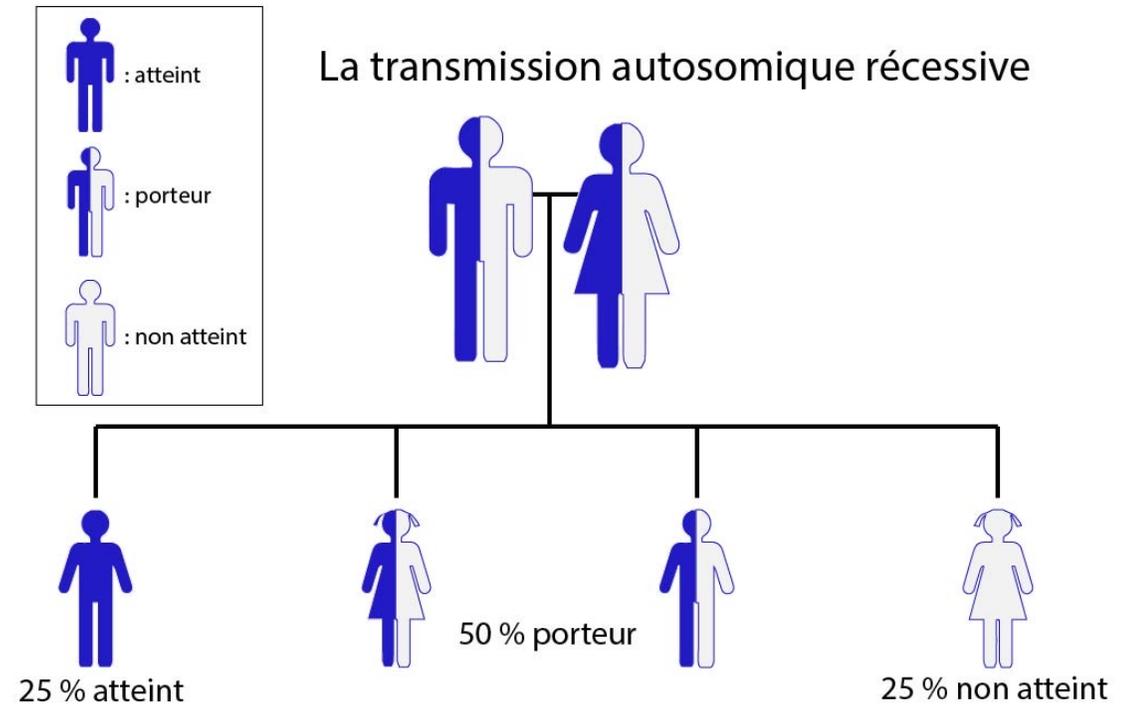
En vingt-cinq ans, 884 patients présentant un TSA dans 38 institutions ont bénéficié de ces consultations sur site :

- Des affections génétiques ont été identifiées chez les patients
 - Anomalies cytogénétiques : 58 sur 705 patients testés soit **8,2%**
 - 25 *de novo*
 - X Fragile : 7 sur 653 patients testés soit **1%**
 - Mutations monogéniques : 122 sur 391 patients testés soit **31,2%**
 - 91 *de novo* soit 75%
 - 31 héritées : 10 liées à l'X et 21 autosomiques récessives
- L'IRM cérébrale a été possible chez 688 patients et considérée comme anormale chez 205 soit 30 % d'entre eux.
- Tous les patients diagnostiqués présentaient un TSA atypique ou syndromique, avec déficience intellectuelle modérée à sévère.

Modes de transmission en génétique



1 seul allèle muté pour que la maladie s'exprime

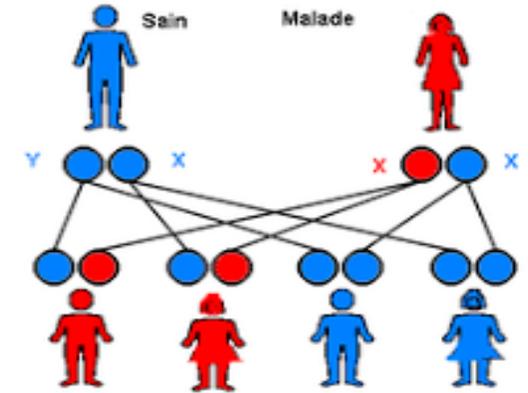


2 allèles mutés pour que la maladie s'exprime

Les mutations liées à l'X/Y

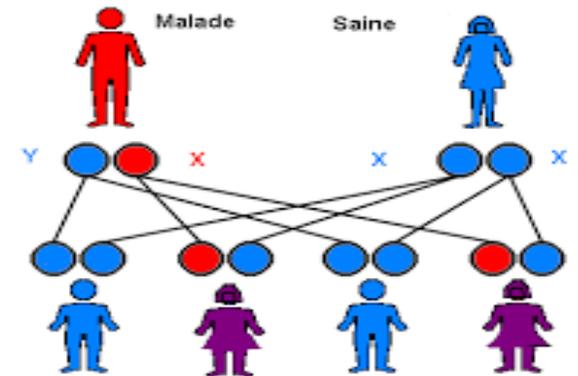
Transmission récessive liée à l'X

- Mutation causale liée par le chromosome sexuel X
- Affecte de façon plus fréquente les hommes que les femmes
- Un seul gène anormal est suffisant pour que la maladie s'exprime chez un homme



Transmission dominante liée à l'X

- Un gène causal porté par le chromosome X
- Un homme ou une femme qui possèdent un X muté sont atteints
- N'existe pas de porteurs sains



Transmission liée à l'Y

- Transmis que par les hommes et seuls les hommes peuvent les exprimer

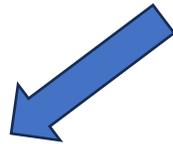
Qu'est-ce que le conseil en génétique ?

- Le conseil génétique est défini comme un processus de la communication qui s'occupe des problèmes humains associés à la présence ou au risque d'une maladie génétique dans une famille
- Aider les patients à comprendre les données médicales, l'hérédité, les risques de récurrence et les options disponibles, à choisir le plan d'action qui leur convient le plus
- Gérer du mieux possible la présence de la maladie et/ou le risque de récurrence



Les missions d'une conseillère en génétique au sein de la CMRG ?

Suite au diagnostic génétique posé par le généticien chez une personne atteinte



Explication du mode et du risque de transmission, et des possibilités dans le cas d'une maladie grave :
diagnostic pré-implantatoire ou pré-natal

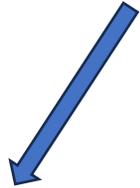


Information vis-à-vis de la famille du patient si celle-ci est concernée et enquête familiale

Informier, Accompagner et Guider

Bilan Neuropsychologique

Peut arriver en deux temps :



En amont des explorations génétiques :

- pour caractériser les difficultés et orienter les recherches

En aval d'un diagnostic génétique :

- pour caractériser le profil cognitif et les difficultés liées à la mutation / les points forts sur lesquels s'appuyer
- A visée de recherche

Se fait sur site afin que le patient soit le plus à l'aise possible

Bilan Neuropsychologique



Caractériser les difficultés et orienter les recherches

Wecshler :

- Obtention (si possible) d'un score d'efficacité intellectuelle
- Screening des points à investiguer

ADI – R :

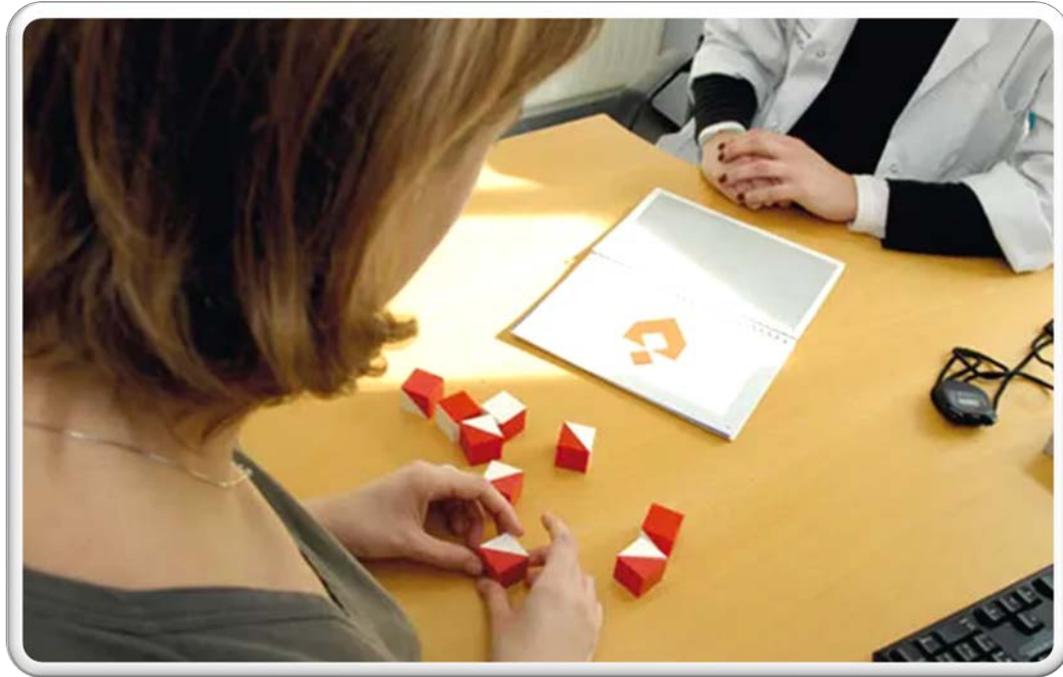
- Uniquement si elle n'est pas déjà faite

Tests attentionnels et exécutifs (en complément de la Wecshler) :

- Mettre de côté un éventuel Trouble déficitaire de L'attention avec Hyperactivité, ou syndrome dysexécutif

La présence/absence de déficience intellectuelle (DI), la sévérité du TSA, l'aspect global ou ciblé des difficultés orientent les hypothèses dans des voies différentes

Bilan Neuropsychologique



Caractériser le profil cognitif et les difficultés liées à la mutation / les points forts sur lesquels s'appuyer

Wecshler :

- Obtention (si possible) d'un score d'efficacité intellectuelle
- Screening du profil cognitif

Tests attentionnels et exécutifs

- Mettre de côté un éventuel Trouble déficitaire de L'attention avec Hyperactivité, syndrome dysexécutif

Tests langagiers, mnésiques, neuro-visuels

- Caractériser avec précision les difficultés de l'enfant ainsi que ses points forts

But : Être le plus utile possible aux équipes chargées de la prise en charge, orienter le patient vers de la remédiation cognitive adaptée

Bilan Neuropsychologique



A visée de recherche

Wecshler :

- Obtention un score d'efficience intellectuelle

Tests attentionnels et exécutifs

- Définir l'absence ou la présence d'un Trouble déficitaire de L'attention avec Hyperactivité, syndrome dysexécutif

Tests langagiers, mnésiques, neuro-visuels

- Caractériser avec précision les difficultés de l'enfant

But : Comparer ce profil à la littérature scientifique et aux autres patients présentant un diagnostic similaire à l'international afin d'amener plus de connaissances.

CONCLUSION

- L'autisme est un symptôme, pas une maladie.
- Il n'y a pas un gène de l'autisme mais des centaines de gènes et de multiples mécanismes qui concourent à l'autisme
- On porte un diagnostic d'organicité dans 25-35% des cas
- Il s'agit des formes syndromiques, atypiques et déficitaires
- Notre capacité à porter ces diagnostics évolue et dépend des moyens mis en œuvre pour y parvenir (NGS: 2014)
- L'enfant doit être revu et réexaminé tous les 2 ans

CONCLUSION

- La maladie psychique doit faire l'objet d'explorations (génétiques)
- L'enfant y a droit. « *Il n'y pas de maladie sacrée* » (Hippocrate)
- Le diagnostic d'organicité n'est jamais une « stigmatisation »,
- Le diagnostic d'organicité est une délivrance, il donne à penser..
- Le diagnostic n'exclue pas les approches psychothérapeutiques, au contraire. Il les refonde sur des bases nouvelles
- Travail de liaison entre tous les acteurs

Coordonnées de la CMRG

CONSULTATION MOBILE REGIONALE DE GENETIQUE (CMRG)

- Dr. M. Assouline, psychiatre, médecin directeur
- Pr. Arnold Munnich, pédiatre, généticien
- Dr. Anne-Sophie Alaix, pédiatre, généticienne
- Dr. Sylvia Rose, interne
- Dr. Anthony Drecourt, interne
- Mme Khawla Aljabali, conseillère en génétique
- Mme Aurélie Fabre, neuropsychologue
- Mme Maria Butkovska, Coordinatrice
- Mme Charlotte Abjean, Assistante coordinatrice

Ligne directe : 01 44 49 58 74

Mail : maria.butkovska@elan-retrouve.org;
maria.butkovska-ext@aphp.fr
charlotte.abjean@elan-retrouve.org,
charlotte.abjean-ext@aphp.fr



MERCI POUR VOTRE ATTENTION

Avez-vous des questions ?