

# Université de Poitiers

## Faculté de Médecine et Pharmacie

ANNEE 2016

Thèse n°

### **THESE**

POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE  
**(décret du 16 janvier 2004)**

présentée et soutenue publiquement  
le 24 octobre 2016 à Poitiers  
par le Docteur Gwenaël Le Guyader

Stratégie de reséquençage de 275 gènes appliquée à l'exploration de patients déficients intellectuels avec ou sans troubles du spectre autistique

#### COMPOSITION DU JURY

**Président** : Madame le Professeur Brigitte Gilbert-Dussardier

**Membres** :

- Madame le Professeur Lucie Karayan-Tapon
- Monsieur le Professeur Ludovic Gicquel

**Directeur de thèse** : Monsieur le Docteur Frédéric Bilan

# Université de Poitiers

## Faculté de Médecine et Pharmacie

ANNEE 2016

Thèse n°

### **THESE**

POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE  
**(décret du 16 janvier 2004)**

présentée et soutenue publiquement  
le 24 octobre 2016 à Poitiers  
par le Docteur Gwenaël Le Guyader

Stratégie de reséquençage de 275 gènes appliquée à l'exploration de patients déficients intellectuels avec ou sans troubles du spectre autistique

#### COMPOSITION DU JURY

**Président** : Madame le Professeur Brigitte Gilbert-Dussardier

**Membres** :

- Madame le Professeur Lucie Karayan-Tapon
- Monsieur le Professeur Ludovic Gicquel

**Directeur de thèse** : Monsieur le Docteur Frédéric Bilan

*Le Doyen,*

Année universitaire 2015 - 2016

## LISTE DES ENSEIGNANTS DE MEDECINE

### Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers

- AGIUS Gérard, bactériologie-virologie (**surnombre jusqu'en 08/2018**)
- ALLAL Joseph, thérapeutique
- BATAILLE Benoît, neurochirurgie
- BRIDOUX Frank, néphrologie
- BURUCOA Christophe, bactériologie – virologie
- CARRETIER Michel, chirurgie générale
- CHEZE-LE REST Catherine, biophysique et médecine nucléaire
- CHRISTIAENS Luc, cardiologie
- CORBI Pierre, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- DEBAENE Bertrand, anesthésiologie réanimation
- DEBIAIS Françoise, rhumatologie
- DROUOT Xavier, physiologie
- DUFOUR Xavier, Oto-Rhino-Laryngologie
- EUGENE Michel, physiologie (**surnombre jusqu'en 08/2016**)
- FAURE Jean-Pierre, anatomie
- FRITEL Xavier, gynécologie-obstétrique
- GAYET Louis-Etienne, chirurgie orthopédique et traumatologique
- GICQUEL Ludovic, pédopsychiatrie
- GILBERT Brigitte, génétique
- GOMBERT Jean-Marc, immunologie
- GOUJON Jean-Michel, anatomie et cytologie pathologiques
- GUILHOT-GAUDEFFROY François, hématologie et transfusion
- GUILLET Gérard, dermatologie
- GUILLEVIN Rémy, radiologie et imagerie médicale
- HADJADJ Samy, endocrinologie et maladies métaboliques
- HAUET Thierry, biochimie et biologie moléculaire
- HERPIN Daniel, cardiologie
- HOUETO Jean-Luc, neurologie
- INGRAND Pierre, biostatistiques, informatique médicale
- JAAFARI Nematollah, psychiatrie d'adultes
- JABER Mohamed, cytologie et histologie
- JAYLE Christophe, chirurgie thoracique t cardio-vasculaire
- KARAYAN-TAPON Lucie, cancérologie
- KEMOUN Gilles, médecine physique et réadaptation (**en détachement**)
- KITZIS Alain, biologie cellulaire
- KRAIMPS Jean-Louis, chirurgie générale
- LECRON Jean-Claude, biochimie et biologie moléculaire
- LELEU Xavier, hématologie
- LEVARD Guillaume, chirurgie infantile
- LEVEQUE Nicolas, bactériologie-virologie
- LEVEZIEL Nicolas, ophtalmologie
- LEVILLAIN Pierre, anatomie et cytologie pathologiques (**surnombre jusqu'en 08/2018**)
- MACCHI Laurent, hématologie
- MARECHAUD Richard, médecine interne
- MAUCO Gérard, biochimie et biologie moléculaire
- MEURICE Jean-Claude, pneumologie
- MIGEOT Virginie, santé publique
- MILLOT Frédéric, pédiatrie, oncologie pédiatrique
- MIMOZ Olivier, anesthésiologie – réanimation
- NEAU Jean-Philippe, neurologie
- ORIOT Denis, pédiatrie
- PACCALIN Marc, gériatrie
- PAQUEREAU Joël, physiologie (**jusqu'au 31/10/2015**)
- PERAULT Marie-Christine, pharmacologie clinique
- PERDRISOT Rémy, biophysique et médecine nucléaire
- PIERRE Fabrice, gynécologie et obstétrique
- POURRAT Olivier, médecine interne (**surnombre jusqu'en 08/2018**)
- PRIES Pierre, chirurgie orthopédique et traumatologique
- RICCO Jean-Baptiste, chirurgie vasculaire
- RICHER Jean-Pierre, anatomie
- RIGOARD Philippe, neurochirurgie
- ROBERT René, réanimation
- ROBLOT France, maladies infectieuses, maladies tropicales
- ROBLOT Pascal, médecine interne
- RODIER Marie-Hélène, parasitologie et mycologie
- SENON Jean-Louis, psychiatrie d'adultes (**surnombre jusqu'en 08/2017**)
- SILVAIN Christine, hépto-gastro- entérologie
- SOLAU-GERVAIS Elisabeth, rhumatologie
- TASU Jean-Pierre, radiologie et imagerie médicale
- THIERRY Antoine, néphrologie
- THILLE Arnaud, réanimation
- TOUGERON David, gastro-entérologie
- TOURANI Jean-Marc, cancérologie
- WAGER Michel, neurochirurgie

# Plan

<b>PLAN</b> .....	<b>3</b>
<b>REMERCIEMENTS</b> .....	<b>4</b>
<b>ABBREVIATIONS</b> .....	<b>6</b>
<b>I. INTRODUCTION</b> .....	<b>8</b>
A. DEFINITION.....	8
B. FREQUENCE ET COMPLICATIONS.....	8
C. ETIOLOGIES.....	9
D. APPROCHES DIAGNOSTIQUES .....	10
E. ET APRES ?.....	11
F. DES NOUVELLES TECHNIQUES DE SEQUENÇAGE AU SECOURS DE LA CLINIQUE .....	12
<b>II. MATERIELS ET METHODES</b> .....	<b>13</b>
A. COHORTE DE PATIENTS ET EXTRACTIONS DES ADN .....	13
B. SELECTION DES GENES CIBLES.....	13
C. DESSIN DES SONDES DE CAPTURE.....	14
D. PREPARATION DES LIBRAIRIES.....	15
E. SEQUENÇAGE DE NOUVELLE GENERATION : TECHNOLOGIE ILLUMINA .....	16
F. PIPELINE BIO-INFORMATIQUE.....	18
G. ANNOTATION ET PRIORISATION DES VARIANTS.....	19
H. VALIDATION DES MUTATIONS .....	20
<b>III. RESULTATS</b> .....	<b>22</b>
A. MUTATIONS PATHOGENES .....	23
1. <i>Patient P10 : SMC3</i> .....	23
2. <i>Patient P6 : SHANK3</i> .....	26
3. <i>Patient P14 : NSD1</i> .....	28
4. <i>Patient P27 : SCN8A</i> .....	29
B. MUTATIONS POSSIBLEMENT PATHOGENES.....	32
1. <i>Patient P10 : WDR62</i> .....	32
2. <i>Patient P1 : VPS13B</i> .....	33
3. <i>Patient P3 : FOXG1</i> .....	34
<b>IV. DISCUSSION</b> .....	<b>37</b>
<b>V. BIBLIOGRAPHIE</b> .....	<b>41</b>
<b>VI. ANNEXE</b> .....	<b>44</b>
A. ANNEXE 1 : TABLEAU REPRENANT L'ENSEMBLE DES GENES ANALYSES.....	44
B. ANNEXE 2 : TABLEAU REPRENANT L'ENSEMBLE DES PATIENTS ET DES MUTATIONS EXPLOREES ET LEURS RESULTATS .....	71
C. ANNEXE 3 : EXEMPLE D'UNE PARTIE DU FICHIER EXCEL GENERE A L'ISSU DE L'ANNOTATION DES VARIANTS IDENTIFIES POUR LE PATIENT P6 APRES TRI SUR LA FREQUENCE PUIS SUR LE SCORE VARANK .....	72
<b>VII. RESUME</b> .....	<b>73</b>
SERMENT .....	74

## Remerciements

La réalisation de ce mémoire de thèse a été possible grâce au concours de plusieurs personnes à qui je voudrais témoigner toute ma reconnaissance.

Je voudrais tout d'abord adresser toute ma gratitude et mes remerciements à mon directeur de mémoire, le Docteur Frédéric Bilan, ainsi qu'à ma directrice de formation le Professeur Brigitte Gilbert-Dussardier, pour leurs disponibilités et surtout leurs judicieux conseils, qui ont contribué à alimenter ma réflexion sur un sujet qui a su me passionner et à m'encourager. Ils ont également su m'accompagner et me conseiller tout le long de mon internat.

Je remercie le Professeur Alain Kitzis pour son soutien dans le développement de cette nouvelle stratégie de séquençage et ainsi que pour nos discussions lors de l'interprétation des résultats des autres analyses génétiques et ses conseils.

Je désire particulièrement remercier Quentin Riché-Piotaix et le Docteur Montserrat Rodriguez-Ballesteros avec qui j'ai pu travailler au développement de cette nouvelle technologie au CHU de Poitiers, et qui m'ont aidé et fourni rapidement tous les renseignements nécessaires à la rédaction de ce mémoire, également pour leur gentillesse tout le long de ce travail.

Je tiens également à remercier toute l'équipe de génétique clinique, que je considère comme des amis, dont le Docteur Marine Legendre qui a su me conseiller, me guider dans l'apprentissage de cette discipline et avec qui j'ai pu avoir de très bons moments professionnels à des endroits inattendus (morgue, etc.), à Aurore toujours agréable et aidante, à Audrey et Karine pour nos discussions hyperintéressantes sur nos patients ; à Amandine et Lydie pour leur patience et leur aide, à Chantal pour ses histoires

toujours palpitantes et à qui je souhaite une très bonne retraite ; à Virginie à qui j'ai fait souvent peur avec ma façon énergique d'ouvrir les portes et pour sa gentillesse.

Je souhaite également remercier tous mes collègues des laboratoires de génétique moléculaire et de cytogénétique, dont les Docteur Sylvie Patri et Dominique Couet toujours de bon conseil, le Docteur Radu Harbuz parti au loin, mais avec qui j'ai eu de grandes conversations techniques le midi à l'internat et des plus ésotériques ..., toutes les techniciennes du laboratoire avec qui j'ai travaillé chaque jour, dès fois « main dans la main », spécialement à Valérie Lépine, Patricia, Barbara, Marlène, Valérie Charraud, puis toutes les autres Laura, Betty, Bernadette, Laura et encore bien d'autres que j'oublie, mais qui ont jalonné mes années poitevines.

Je pense également aux équipes de Neurologie et d'Endocrinologie du CHU de Poitiers, ainsi qu'à l'équipe de Pédiatrie métabolique et de Neuropédiatrie du CHU Necker-Enfants Malades.

Je voudrais exprimer toute ma reconnaissance envers mes parents adorés qui m'ont encore soutenu pour cette seconde période de ma vie, ma famille et mes amis de « toujours », ainsi que mes plus récents amis poitevins, qui m'ont apporté leur amitié, leur soutien moral et matériel tout au long de ma démarche.

Enfin, je tiens à témoigner tout mon amour et ma reconnaissance éternelle à mon épouse Laurence et mes enfants Soléane et Eloïse, qui ont su me supporter, m'attendre et me comprendre dans ses moments compliqués.

## Abbréviations

aa	Acide aminé
AG	Anesthésie générale
AD	Autosomique dominant
ADN	Acide désoxyribonucléique
AR	Autosomique récessif
ARN	Acide ribonucléique
CAA	Chromatographie des acides aminés
CAMSP	Centre d'Action Médico-Social Précoce
CAOu	Chromatographie des acides organiques urinaires
CC	Corps calleux
CNV	Copy Number Variation ou variation du nombre de copie
DI	Déficiência intellectuelle
DI-NS	Déficiência intellectuelle-Non syndromique
DS	Déviatiion standard
ENMG	Electroneuromyogramme
FC	Flow cell
FO	Fond d'œil
GAG	Glycosaminoglycanes
IME	Institut médico-éducatiif
Indel	Insertion-délétion
IRM	Imagerie par résonance magnétique
KO	Knock-out ou invalidé
NGS	Séquençage de nouvelles génération
NMD	Non-sens Mediated Decay ou Dégradation des ARN non-sens
pb	Paire de bases
PC	Périmètre crânien
PCR	Polymerase chain reaction ou réaction en chaîne par

SNV	Single nucléotide variation
TDAH	Trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité
TSA	Troubles du spectre autistique
QI	Quotient intellectuel

## I. Introduction

### A. Définition

La déficience intellectuelle est définie, selon le DSM-V, comme une diminution significative des capacités intellectuelles associée à une limitation des facultés adaptatives dans 3 domaines (conceptuel, social et pratique), qui doit commencer durant la phase de développement. Il peut être accompagné d'une autre déficience physique ou mentale, ou il peut survenir isolément. L'association fréquente d'une DI avec certains symptômes permet de définir des syndromes et de grouper les patients dans des groupes phénotypiquement homogènes. On parle alors respectivement de déficience intellectuelle syndromique ou non-syndromique.

Le niveau d'intelligence est évalué à partir de tests neuropsychologiques standardisés (WAIS-IV, WISC-IV), sous forme d'un quotient correspondant aux aptitudes comparées à une population de référence de même âge chronologique. Le quotient intellectuel (QI) exprime les capacités en référence à une échelle gaussienne sur des tests normés dont la moyenne est de 100 et l'écart-type de 15. On parle de déficience intellectuelle à partir d'un QI en dessous de 70. Suivant la définition, celle-ci est le plus souvent en 4 catégories. Elle est ainsi qualifiée de légère entre 50 et 70, de modérée entre 35 et 50, de sévère entre 20 et 35 et de profonde en dessous de 20.

### B. Fréquence et complications

La DI est un problème de santé publique puisqu'elle concerne 1 à 3 % de la population mondiale<sup>1-3</sup>. Il s'y associe à de nombreuses comorbidités qui évoluent avec l'âge<sup>4</sup>.

La première des comorbidités constitue le groupe des malformations congénitales, qui représente environ 27% des cas de DI légères à modérées, et 54% des DI sévères à profondes<sup>5</sup>. Elles peuvent souvent orienter le diagnostic, mais elles compliquent très

fréquemment la prise en charge. Parmi les formes syndromiques, les malformations les plus fréquentes sont cérébrales et uro-génitales<sup>5</sup>.

Ensuite, on trouve les troubles du spectre autistique (TSA) qui sont présents chez 28% des patients atteints de DI<sup>6</sup>. De manière parallèle, 67% des patients TSA sont atteints de DI<sup>7</sup>. L'autisme et la DI partagent ainsi des mécanismes physio-pathologiques communs. Les facteurs génétiques identifiés dans les TSA sont le plus souvent impliqués dans la DI, parfois sans TSA. On constate d'autres comorbidités comme l'épilepsie (22%), les troubles neurologiques centraux (20%), les troubles neuropsychiatriques (hyperactivité, déficit de l'attention, agressivité, dépression) ainsi que les déficits sensoriels (auditifs, visuels).

Le taux de mortalité est plus élevé lorsque le niveau de déficience augmente, ce qui rend compte, au moins en partie, d'une inadaptation de nos modes de prises en charge concernant cette partie de la population<sup>8</sup>. Cette situation a tendance toutefois à s'améliorer depuis 1964<sup>9</sup>.

### C. Etiologies

On répartit globalement les causes de DI en 2 grands groupes : Les causes environnementales et les causes génétiques. Parmi les causes génétiques, on dénombre 976 syndromes quand on effectue une recherche avec le mot clé « déficit intellectuel » sur Orphanet (<http://www.orpha.net/>), 8013 syndromes quand on utilise Phenomizer (<http://compbio.charite.de/phenomizer/>) avec le mot clé « intellectual disability » (HP:0001249)<sup>10,11</sup> et 1990 syndromes avec la base de données London medical databases (LMD)<sup>12</sup>. Les étiologies, même limitées aux causes génétiques, sont extrêmement nombreuses et il devient aujourd'hui difficile d'en faire

une liste exhaustive, étant donné la fréquence avec laquelle on découvre de nouveaux gènes en cause.

De plus, il s'agit d'un spectre clinique où, à une extrémité, la cause environnementale est prépondérante et où, à l'autre, c'est la part génétique qui est majoritaire. Cette contribution génétique fait intervenir de nombreux gènes du développement cérébral, indispensables à son fonctionnement. Entre les deux extrémités du spectre, il existe un continuum où un stimulus extérieur va avoir pour conséquence une réponse physiologique inadaptée, due à des variations génotypiques, qui vont impacter le développement intellectuel. Plus la déficience est sévère, plus la part génétique est importante et donc mieux identifiable<sup>13</sup>.

Les formes génétiques sont probablement les formes les plus fréquentes. On les divise en 2 groupes : Génomique (1) et Génique (2). Elles s'étendent des variations du nombre de copies chromosomiques (CNV), affectant plusieurs gènes, aux mutations ponctuelles situées dans des gènes précis. Les causes de ces dernières sont extraordinairement diverses, avec plus de 600 gènes impliqués, dont certains sont situés sur le chromosome X et d'autres, plus nombreux, liés aux autosomes, avec une transmission dominante ou récessive.

#### D. Approches diagnostiques

Dans la pratique courante, l'évaluation d'un patient atteint de DI se base sur l'évaluation de son histoire développementale, de l'acquisition du langage et de l'autonomie, ce qui permet de classer la DI en légère, modérée ou sévère.

D'un point de vue génétique, avant l'ère des puces à ADN, lorsqu'il n'y avait pas d'orientation particulière à partir du phénotype des patients, les analyses étaient

limitées à l'étude du caryotype, pour explorer le groupe (1), et à l'analyse du gène de l'X-Fragile (MIM 300624), pour le groupe (2).

La mise en place de l'Analyse Chromosomique sur Puce à ADN (ACPA, dont la technique repose sur le principe de la CGH-microarray) qui permet la recherche de remaniements génomiques déséquilibrés et de son utilisation en routine dans le diagnostic moléculaire a permis de faire de grand progrès. Elle permet ainsi de réaliser 5 à 20% de diagnostics chez des patients atteints de DI<sup>14</sup>.

En ce qui concerne le groupe (2), l'analyse de l'X-Fragile, muté chez environ 1% des patients, est souvent complétée par l'analyse par séquençage Sanger d'autres gènes quand on peut évoquer cliniquement un syndrome spécifique. Le rendement diagnostic est le plus souvent assez faible et la technique très consommatrice de temps et d'argent pour un laboratoire de diagnostic.

A la suite de ces différentes analyses, il reste encore environ 75% de patients avec une DI dont la cause reste non identifiée, qu'il s'agisse d'enfants ou d'adultes.

#### E. Et après ?

La majorité des patients restent sans diagnostic à l'issue de ces investigations<sup>15</sup>. Il est toutefois d'une importance cruciale pour établir le risque de récurrence et fournir un conseil génétique avisé à la famille. De plus, le diagnostic peut avoir des conséquences directes pour le pronostic médical des patients ou bien pour établir un suivi adapté, voire dans des cas beaucoup plus rares, pour proposer des options thérapeutiques. De plus, établir un diagnostic de maladie rare permet une meilleure reconnaissance sociale par les différents organismes (scolaires, MDPH, etc...) en termes d'aides diverses.

## F. Des nouvelles techniques de séquençage au secours de la clinique

Dans les dernières années, ont été mises au point des nouvelles techniques de séquençage (NGS), qui permettent d'analyser une multitude de gènes avec de petites quantités d'ADN pour un coût par paire de bases moindre.

Pour améliorer le rendement diagnostique dans la DI +/- TSA, nous avons mis en place au laboratoire de Génétique de Poitiers le séquençage ciblé de 275 gènes associés à une DI ou des TSA : 106 gènes sont situés sur le chromosome X et 169 sur les autosomes. Nous rapportons dans ce travail le développement de cette stratégie, de la manipulation "humide" de matériel biologique, jusqu'à la synthèse des données bioinformatiques dites "sèches" ou *in silico*, dans le diagnostic de patients présentant une DI avec ou sans TSA, une ACPA négative, une absence de mutation dans le gène de l'X-fragile et d'autres analyses génétiques. Une mutation pathogène a été découverte dans 27% des cas, sans regarder leur niveau de DI. Nous développerons chaque cas plus aisément diagnostiqué et les situations plus complexes qui restent encore à élucider. Ce travail démontre que le séquençage ciblé est une approche très efficace mais encore imparfaite de diagnostic de la DI. Il nous permet également de mieux définir le spectre clinique de certains gènes et de proposer aux familles de nos patients le meilleur conseil génétique possible.

## II. Matériels et méthodes

### A. Cohorte de patients et extractions des ADN

Nous avons repris la cohorte du laboratoire de génétique moléculaire de 1099 patients ayant eu une ACPA au CHU de Poitiers entre janvier 2009 et septembre 2015. Nous avons sélectionné les patients présentant une DI, associée ou non à des TSA, qui avaient consulté en génétique clinique (996 patients), qui ont eu un prélèvement sanguin (778) avec une ACPA normale, ou avec un variant de signification inconnue probablement (VOUS) bénin et une analyse du gène du syndrome de l'X-Fragile normale. Nous avons présélectionné ainsi 90 patients. Nous avons choisi parmi eux les formes les moins malformatives, soit une vingtaine de patients qui répondaient à ces critères. Nous devons disposer de leurs consentements écrits selon les bonnes pratiques éthiques. Nous avons extrait l'ADN de chacun à l'aide du kit d'extraction d'ADN génomique QIAGEN à partir du sang périphérique. Nous avons ensuite dosé chaque échantillon d'ADN pour retenir ceux répondant aux critères requis : concentration ( $> 100$  ng/ml), pureté (Rapport 260/280  $> 1,7$  et Rapport 260/230  $> 1,4$ ). L'intégrité de l'ADN a été vérifiée par migration électrophorétique de l'ADN (gel d'agarose 0,8%). Nous avons donc *in fine* retenu 15 échantillons d'ADN de patients que nous avons dilué à 25 ng/ $\mu$ l.

### B. Sélection des gènes ciblés

Le choix des gènes s'est fait en mai 2015 et n'a pas pris en compte les gènes découverts après cette date. Notre stratégie d'inclusion est basée sur des considérations scientifiques, médicales et économiques. Nous nous sommes inspirés des gènes sélectionnés par l'équipe du Dr Amélie Piton du laboratoire de génétique

moléculaire au CHU de Strasbourg<sup>16</sup> (Pr Jean-Louis MANDEL). Nous étions toutefois limités au CHU de Poitiers par le type de séquenceur (MiSeq : Petit débit), la quantité de bases lues sur une cellule de séquençage, le nombre de sondes générées pour un prix « raisonnable » et la rentabilité diagnostique attendue sachant que celle-ci est très approximative. Pour cela, en sachant que nous avons une majorité de patients de sexe masculin qui présentent une DI, nous avons essayé d'inclure le plus possible de gènes liés à l'X. Nous avons favorisé les gènes impliqués à la fois dans des formes de DI syndromique et non syndromique. Nous avons essayé d'inclure un nombre important de gènes impliqués dans des formes autosomiques dominantes de DI ou de TSA. Nous avons inclus des gènes de transmission autosomique récessive quand ceux-ci avaient été identifiés dans plusieurs familles et avec de forts arguments pour leurs implications directes.

Au total, les 275 gènes sélectionnés incluaient 106 gènes avec une transmission liée à l'X, 169 gènes autosomiques, dont 95 gènes avec une transmission dominante (AD), 72 gènes avec une transmission récessive (AR), 2 gènes connus avec une transmission plus complexe (**Annexe 1**).

### C. Dessin des sondes de capture

Nous avons ciblé les 4958 exons codants, avec leurs 25 nucléotides introniques flanquants. La taille totale des régions ciblées était de 1.508 Mpb. Nous avons utilisé le logiciel SureDesign (<https://earray.chem.agilent.com/suredesign/>) pour dessiner 57594 ARN différents, de 120 pb, qui serviront d'appâts.

## D. Préparation des librairies

Nous avons suivi le protocole du kit de préparation de librairie SureSelectQXT (Agilent, Santa Clara, California, USA).

La première étape a consisté à morceler de manière enzymatique l'ADN génomique en fragments de 200 à 300 pb, puis de rajouter des séquences adaptatrices aux extrémités 3' et 5'. L'ADN a été purifié ensuite à l'aide de billes magnétiques, puis amplifié par PCR. Nous avons dosé les échantillons avec le kit D1000 ScreenTape sur le TapeStation (130 ng/ml en moyenne).

La deuxième étape a consisté à hybrider les appâts d'ARN biotinylés, spécifiques de chaque région ciblée, avec les échantillons d'ADN fragmenté pour chacun de nos patients. Les fragments d'ADN étaient ensuite sélectionnés grâce à des billes magnétiques couvertes de Streptavidine et l'utilisation d'un support magnétique puissant. Nous avons purifié ces billes et amplifié l'ADN ainsi fixé par PCR en ajoutant aux extrémités 3' et 5' des séquences Index de 8 nucléotides, spécifiques pour chaque patient, à la manière d'un code barre. Les fragments d'ADN amplifiés et indexés ont été purifiés puis quantifiés avec le TapeStation (Agilent), selon le protocole du fabricant. Leur taille variait entre 325 pb et 450 pb.

La troisième étape a consisté à mélanger, précisément et de manière équimolaire, 8 échantillons d'ADN, puis de diluer cette solution entre 2-4 nM dans une solution dénaturante.

## E. Séquençage de nouvelle génération : Technologie Illumina

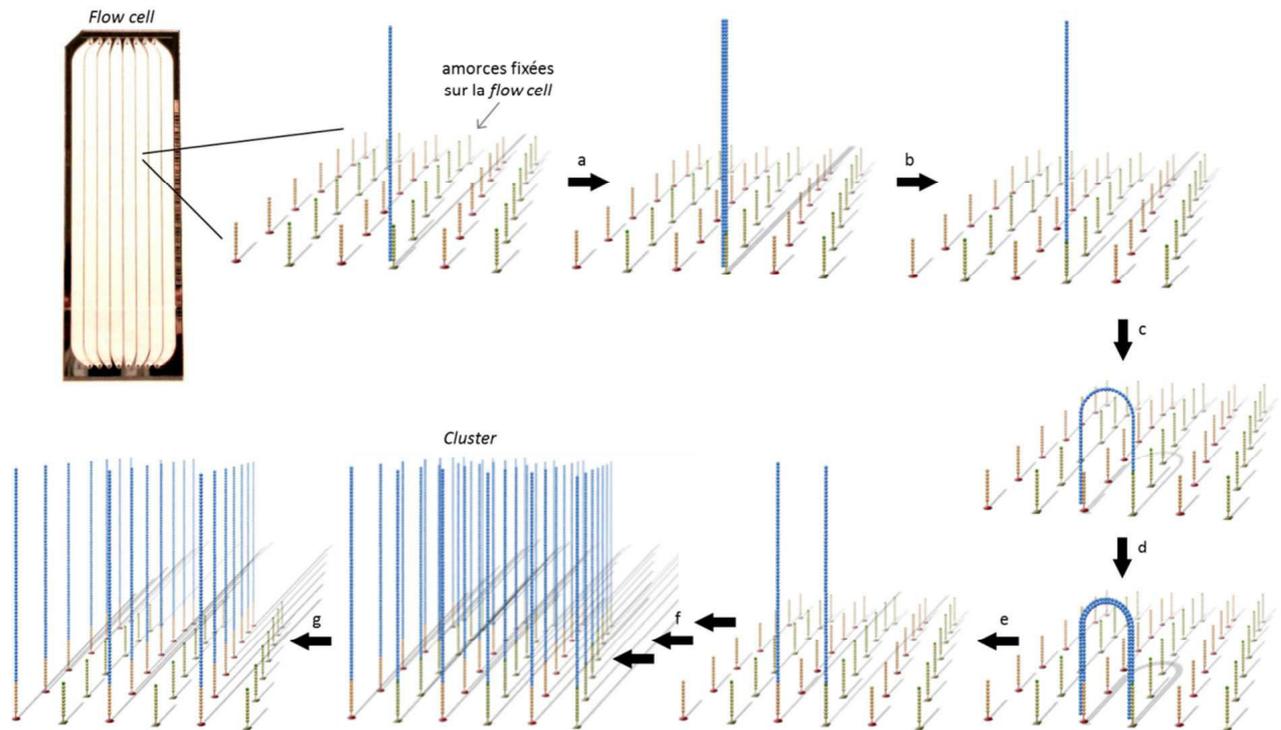
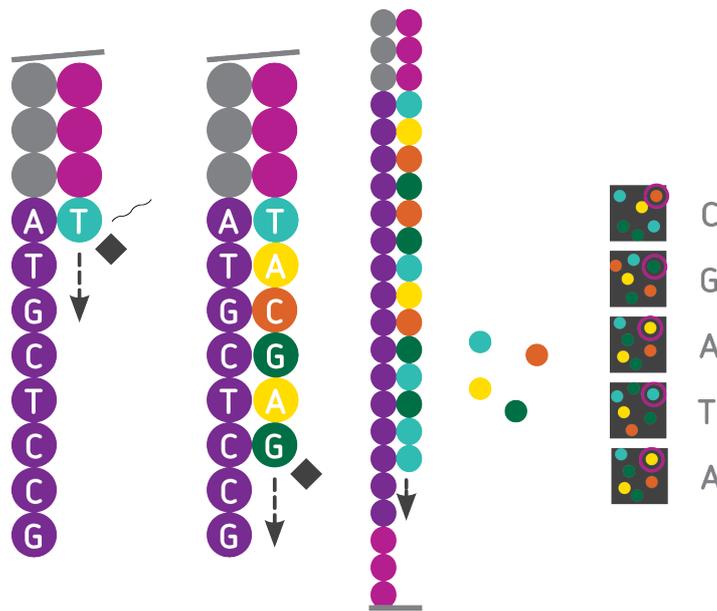


Figure 1. Technologie NGS Illumina par amplification par pont : a. Synthèse du brin complémentaire par une polymérase ; b. Dénaturation ; c. Formation d'un pont ; d. Synthèse du brin complémentaire ; e. Dénaturation ; f. Répétition des étapes c à e ; g. Linéarisation (Images extraites des documents Illumina)

La spécificité de cette technologie repose sur une amplification par pont des fragments à séquencer (**Figure 1**). La réaction se passe entièrement sur une lame de verre que l'on appelle "Flow cell" (FC). Chaque fragment dénaturé va s'hybrider aléatoirement avec les amorces disposées sur la FC. Un nouveau brin va être synthétisé par une polymérase qui va se fixer de manière covalente sur la FC. Le brin d'origine va être éliminé par dénaturation. L'extrémité flottante du brin synthétisé va se fixer sur une amorce adjacente et former un pont d'ADN simple brin. La polymérase synthétise le brin complémentaire pour former un pont d'ADN double brin. Celui-ci va être dénaturé pour former des fragments d'ADN simple brin qui vont servir de substrat pour 1 nouveau cycle d'amplification par pont et ainsi de suite jusqu'à formation d'un cluster d'ADN clonal. Les brins anti-sens sont ensuite clivés. L'extrémité 3' des fragments d'ADN est bloquée et la première amorce de séquençage s'hybride. Le séquençage débute alors sur l'ensemble des clusters générés, en utilisant des

nucléotides bloqueurs de synthèse, marqués par un fluorophore, qui se fixe sur le fragment et émettent une fluorescence d'une couleur spécifique de chaque nucléotide A, T, G et C en réaction à un laser (**Figure 2**). Le fluorophore et le bloqueur sont ensuite éliminés après la prise d'une photographie de l'ensemble de la FC. A chaque cycle, une base va être lue. Il existe une lecture spécifique pour l'index, assignant la séquence au patient.



*Figure 2. Technologie NGS Illumina : Séquençage : où à chaque cycle, la FC est remplie des 4 bases fluorescentes et où une base va être ajoutée à la séquence de manière spécifique. Ces bases ont la particularité d'empêcher l'incorporation d'autres bases. Ainsi après l'incorporation d'une base, les autres non fixées sont lavées. Chaque cluster incorporera la même base, libèrera la lumière d'un même fluorophore. Après chaque photographie, le fluorophore est coupée éliminant la fluorescence, la partie empêchant l'incorporation d'une base est ensuite enlevée et le cycle est répété.*

Dans notre expérience, le séquençage se déroule en « paired-end » sur un séquenceur Illumina MiSeq (**Figure 3**). Il y aura 2 phases de lecture de 101 bases (101 cycles de séquençage), qui se feront en 3' et en 5'. Ceci permettra d'associer informatiquement entre elles des séquences issues d'un même fragment, favorisant ainsi un meilleur haplotypage. 8 patients seront multiplexés grâce aux différents codes-barres sur une même FC.

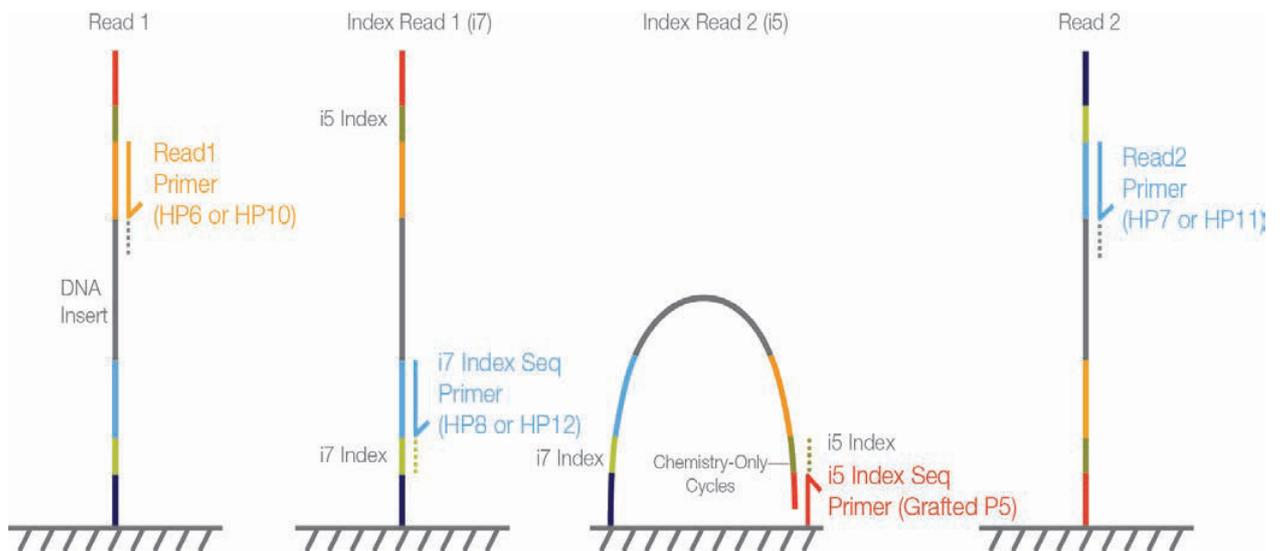


Figure 3. Séquençage de type "paired-end" incluant 2 index ou codes-barres et 2 lectures (Read) différentes.

## F. Pipeline bio-informatique

L'analyse des images, l'appel des bases et le démultiplexage des séquences d'ADN des patients ont été réalisés sur le MiSeq avec le logiciel "Pipeline Real-Time Analysis" version 1.9. L'analyse bio-informatique qui a suivie a été conduite sur un serveur déporté, géré sous une distribution GNU/Linux de type Red Hat, constitué de 32 cœurs processeurs, 96 Go de RAM et 3 To d'espace disque. Nous avons suivi les recommandations GATK v.3.5 du BroadInstitute pour l'analyse des séquences. Les fragments lus ou "reads" ont donc été nettoyés de leurs séquences adaptatrices, Index et de leurs bases de mauvaises qualités situées aux extrémités (Durée : 15 minutes par patient). Nous les avons ensuite alignés sur le génome humain de référence (version hg19/GRCh37) avec le programme BWA v.0.7.12 (Burrows-Wheeler Aligner)<sup>17</sup>, permettant la détection des mutations et des petites insertion-délétion de moins de 50 nucléotides de long (Durée : 10 minutes par patient). A l'aide des outils bio-informatiques Picardtools v.1.140, nous avons rejeté les séquences alignées plusieurs fois et conservés uniquement les séquences avec des positions de départ et issues de brins différents. Un fichier bam est généré que nous visualisons sur IGV v.2.3.72 (Integrative Genome Viewer) (Durée : 30 minutes par patient).

Pour récupérer les variants de type SNV (single nucleotide variant) et indel (insertion-délétion), nous avons utilisé 3 logiciels différents : samtools mpileup (en utilisant les paramètres suivant : Qualité d'alignement minimum : 25, Profondeur minimum : 3, Qualité consensus minimum : 20), GATK en mode Discovery et GATK en mode GVCF. Cette étape a permis de générer des fichiers vcf, contenant des listes de variants génétiques non annotés (Durée : 2h par patient).

La couverture moyenne a été calculée pour chaque échantillon après nettoyage des séquences inutiles. Les régions étaient considérées comme peu couvertes quand la couverture moyenne par nucléotide était inférieure à 20x.

### G. Annotation et Priorisation des variants

Nous avons utilisé 3 logiciels différents pour augmenter considérablement la masse d'informations associées à chacun des variants : dbSNFP, Annovar et Variant Effect Predictor (VEP). Ils vont utiliser de nombreuses bases de données ou outils de prédiction disponibles en ligne tels que Mutation Taster, Polyphen-2, Provean, Sift, PhastCons (Durée 30 minutes par patients).

Nous avons ensuite utilisé le logiciel VaRank<sup>18</sup> avec SNPeff pour donner un score à chaque variant, en commençant par le plus pathogène : 110 pour une mutation connue, 100 pour une mutation non-sens ou avec décalage du cadre de lecture, jusqu'à 10 pour un variant synonyme et 5 pour certaines variations canoniques affectant potentiellement l'épissage (en 5' et 3' de l'exon. Ce même logiciel examine l'ensemble des variants générés pour chaque patient et regarde s'ils sont présents plusieurs fois. Les fréquences alléliques pour notre échantillon de patient, ainsi que pour des cohortes contrôles comme EVS (Exome Variant Server), ExAC (Exome Aggregation Consortium) qui regroupe les données de 60706 exomes et du projet 1000 genomes issu du séquençage de 1092 génomes humains contrôles, sont

également rapportées. Pour détecter les variants d'épissage (création de sites donneurs ou accepteurs d'épissages, altération/création de séquences régulatrices ESE, ESS ...), nous avons annoté manuellement les variants à l'aide de l'outil internet Human Splicing Finder (<http://www.umd.be/HSF3/HSF.html>)<sup>19</sup>.

Les variants candidats étaient sélectionnés quand ils avaient une fréquence compatible avec l'incidence de la maladie, soit pour une mutation une fréquence inférieure à 0,1% de tous les cas de DI, soit une fréquence dans la population générale inférieure à 0,002%.

En utilisant la population EVS comme un échantillon de la population générale, les variants étaient conservés quand leur fréquence allélique était inférieure à 0,45% pour un variant d'un gène autosomique récessif (soit une fréquence d'homozygote <0,002%) et présent pas plus d'une fois chez dans l'ensemble de la cohorte pour des gènes autosomiques dominants et pas plus d'une fois chez les individus de sexe masculins pour les gènes sur le chromosome X. Nous avons exclu également les variants présent plus de 2 fois dans notre cohorte de patients (**Annexe 3**). Les variants restants prédits comme potentiellement pathogénique et dont le mode de transmission correspondait, ont été testés et validés par la technique de séquençage traditionnelle dérivant de la méthode décrite par Sanger.

#### H. Validation des mutations

Toutes les mutations candidates ont été validées par une deuxième technique de séquençage, de type Sanger sur un Séquenceur 3130xl Genetic Analyzer® (Applied Biosystems), en utilisant les amplicons de PCR obtenus à partir des échantillons d'ADN génomique extrait des patients et des parents.

Les mutations étaient considérées comme pathogènes quand aucun doute ne subsistait concernant leur pathogénécité. Ces mutations devaient coségrégger dans la famille correctement avec la DI et être des mutations tronquantes, non-sens ou faux-sens déjà publiées dans la littérature scientifique et médicale, ou bien encore confirmées par des analyses fonctionnelles. Les mutations étaient considérées « potentiellement pathogènes » lorsqu'elles ségrégeaient correctement avec la maladie et étaient prédites comme pathogènes, mais que d'autres études fonctionnelles étaient nécessaires pour prouver de manière non ambiguë leur pathogénécité.

### III. Résultats

Des données de séquençage de haute qualité assurent un faible taux de variants (SNV, indel et CNV) faux positifs ou négatifs. Cette stratégie permet la génération d'une collection de données de haute qualité, avec une profondeur de couverture moyenne de 192x et une couverture moyenne de 97% des régions ciblées supérieure à 40x (Tableau 1). Une telle couverture assure une sensibilité de 99 – 99,9% de SNVs et de indels détectés (Note technique d'Illumina). Nous n'avons détecté, au cours de nos 22 vérifications par séquençage Sanger, aucun variant faux positif.

<b>Patients</b>	<b>Nombre de lecture</b>	<b>couverture &gt; 40X en moyenne</b>	<b>Profondeur moyenne</b>	<b>Profondeur maximale</b>
P1	1 437 136	96,34%	177	883
P3	1 744 927	98,32%	160	747
P5	1 123 212	96,30%	147	637
P6	1 291 613	95,76%	152	854
P8	1 309 424	95,01%	231	654
P9	1 436 960	97,41%	172	818
P10	1 221 842	98,31%	160	747
P14	1 352 985	97,61%	168	847
P16	1 314 239	92,80%	133	715
<b>Moyenne Série 1</b>	<b>1 359 149</b>	<b>96%</b>	<b>167</b>	<b>767</b>
P7	2 411 973	99,23%	270	1 073
P9	1 970 654	98,75%	231	1 114
P15	1 419 700	97,02%	152	762
P24	1 719 046	98,55%	207	1 234
P25	2 206 383	99,10%	253	1 169
P26	2 082 744	98,99%	239	1 218
P27	1 811 794	99,34%	220	953
<b>Moyenne Série 2</b>	<b>1 946 042</b>	<b>99%</b>	<b>225</b>	<b>1 075</b>
<b>Total</b>	<b>1 615 915</b>	<b>97%</b>	<b>192</b>	<b>902</b>

Tableau 1. Données de couverture et de profondeur pour chaque patient et réparties pour les 2 séries de séquençage. Le nombre moyen de séquences générées est de 1 359 149 pour la série 1 et de 1 946 042 pour la série 2.

Quelques régions étaient très peu voire pas du tout couvertes (<20% en moyenne) (**Tableau 2**). Ce sont des premiers exons ou des régions riches en GC, connus pour poser des problèmes de capture ou de séquençage.

Régions	Nombre de patients
EHMT1_Exon_1	16
NIPBL_Exon_33	16
DISC1_Exon_10	14
NFIX_Exon_1	14
PAFAH1B1_Exon_4	11
LAMP2_Exon_2	9
PTEN_Exon_3	9
SYNGAP1_Exon_1	9
CNKSR2_Exon_5	8
RAI1_Exon_6	7

Tableau 2. Régions couvertes en moyenne <20x pour chaque échantillon

## A. Mutations pathogènes

### 1. Patient P10 : *SMC3*

Patient âgé de 7 ans à la première évaluation en génétique clinique, adressé pour l'exploration d'une DI familiale. Il est le 5<sup>ème</sup> d'une fratrie de 5 enfants, dont les 4 autres n'ont pas de problème de santé. La mère a 4 sœurs, dont certains enfants présentent une DI et des troubles du comportement. Il est né prématurément à 37 SA avec des mensurations normales [Poids : 2780g (-0,5 DS) ; Taille : 47 cm (-1 DS) ; PC : 32 cm (-1 DS)] sans souffrance périnatale. Son PC évoluera par la suite à -3 DS. Il présentera des troubles du sommeil. Il a acquis la marche normalement à 13 mois avec un léger décalage du langage. Il présenta des troubles du comportement à type d'agressivité et de TDAH. Une évaluation neuropsychologique retrouvera un QI hétérogène entre 55 (Vitesse de traitement) et 82 (Compréhension verbale), concluant à une DI légère.

L'analyse NGS retrouvait 2526 variants. Nous avons sélectionné les variations présentant un taux de couverture supérieur ou égal à 20 fois. Il restait alors 1617 variants. Nous avons ensuite conservé les variants présents 3 fois ou moins dans notre cohorte. Il restait alors 169 variations. Nous avons conservé tous les variants vus par les 3 programmes d'appel de variants. En sélectionnant les variants localisés sur des régions d'épissage, on retrouvait 2 variants qui ne modifiaient pas, selon HSF, de motif d'épissage. En sélectionnant les variations avec un score Varank supérieur à 50, nous avons obtenu 19 variants. Nous n'avons pas conservé les variants bénins selon la base de données ClinVar (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>). Il restait alors 15 variants. Les deux premiers étaient présents dans ExAC avec une fréquence incompatible avec la maladie.

Le troisième variant est situé sur l'exon 9 du gène *SMC3* situé en 10q25.2. Il correspond à une transversion de A vers T, soit c.600A>T (ENST00000361804) à l'état hétérozygote, codant pour une variation faux-sens p.Leu200Phe. Ce résidu protéique est très conservé dans l'évolution. Il obtient ainsi un score Phastcons de 0,996 (Le score de conservation maximal est fixé à 1). Cette variation est considérée pathogène selon tous les logiciels de prédiction utilisés (Provean<sup>20</sup>, Sift<sup>21</sup>, Polyphen-2<sup>22</sup>, UMD<sup>23</sup>, Mutation Taster<sup>24</sup>). Son score Varank est de 65. Nous avons donc considéré cette variation intéressante, raison pour laquelle nous avons étudié sa ségrégation familiale par séquençage Sanger. Cette mutation a été retrouvée uniquement chez notre patient. Il s'agissait donc d'une mutation *de novo*.

*SMC3* code pour une sous-unité du complexe Cohésine, impliqué dans la liaison des chromatides sœurs entre elles lors de la mitose, mais également dans la réparation de l'ADN, la régulation des gènes et dans la stabilité génomique (**Figure 4**). Il est par ailleurs composé de *SMC1A* et de *RAD21*, ainsi que de ses protéines régulatrices *NIPBL*

et *HDAC8*. Des mutations dans ces gènes ont été associées au syndrome de Cornelia de Lange, caractérisé par une dysmorphie faciale caractéristique, un retard de

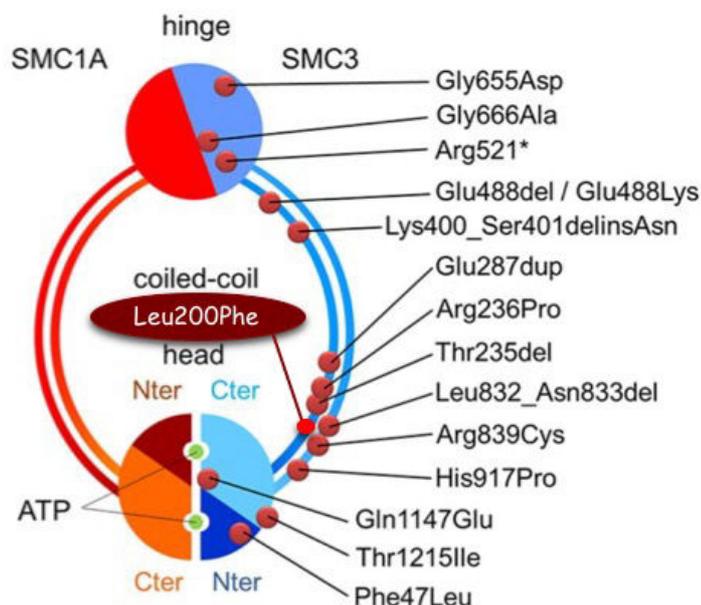


Figure 4. Représentation schématique de l'hétérodimère du complexe Cohésine et la répartition des mutations sur chaque domaine. Les mutations des patients ayant un syndrome de Cornelia de Lange sont indiqués par des ronds rouges. Inspiré de Gil-Rodriguez et al. 2015

croissance, une déficience intellectuelle et des malformations des membres et d'autres organes. La plupart des cas sont sporadiques et sont liés dans 70% des cas à des mutations hétérozygotes *de novo* dans *NIPBL* (MIM# 608667)<sup>25,26</sup>. Des mutations de *SMC3* ont été décrites chez moins de 1% des patients Cornelia de Lange<sup>27,28</sup>. L'étude de ce gène par exome a permis d'identifier des mutations faux-sens chez des patients atteints de DI ou TSA non syndromique<sup>29,30</sup>. Les auteurs d'une étude plus récente ont décrit 16 patients avec des mutations dans *SMC3* présentant en particulier une microcéphalie post-natale (12/16), des petites mains (11/14) et quelques autres caractéristiques morphologiques non spécifiques<sup>31</sup>.

Du fait de ces données, nous avons rendu cette mutation *de novo* comme probablement pathogène et donc rassuré la famille sur le faible risque de récurrence.

## 2. Patient P6 : *SHANK3*

Patient âgé de 23 ans d'origine Algérienne dont les parents sont cousins germains (**Figure 5A**) sans antécédents particuliers. Né à terme avec un poids normal, il a présenté une hypotonie dès la naissance. Il a acquis la marche à 14 mois et présenté un franc retard de langage. L'évolution a été marquée par l'apparition de troubles du comportement avec hyperactivité et d'important trouble du sommeil. Son PC évoluera à -2,5 DS. Il ne présente pas de dysmorphie particulière. L'IRM cérébrale est par ailleurs normale. Il présente donc une DI sévère avec des TSA, non syndromique. Sur le plan génétique, il a eu une analyse du gène de l'X fragile normale et une ACPA qui a mis en évidence un variant, une petite microduplication de la région chromosomique 17p13.1 héritée du père en bonne santé, orientant vers un variant probablement bénin. Il a bénéficié d'une analyse du gène *MECP2* qui est revenue normale.

L'analyse NGS de ce patient a retrouvé 2799 variants. Le même raisonnement que précédemment a permis de réduire la liste et de découvrir un variant c.3678\_3679insG (ENST00000445220) à l'état hétérozygote, dans une région du gène constitué d'une succession de 8 guanines, au niveau de l'exon 21a du gène *SHANK3*. Ce variant conduirait à un décalage du cadre de lecture protéique p.Ala1229Glyfs\*69. Cette même mutation a été déjà rapportée par l'équipe du Pr. Thomas BOURGERON en 2007 et 2015, avec une autre nomenclature p.A1227Gfs\*69, chez 2 frères (mosaïcisme germinale) présentant un TSA, une déficience intellectuelle sévère et un trouble important du langage<sup>32,33</sup>. Elle doit théoriquement dépendre du mécanisme NMD, de dégradation des ARN messager non-sens. Cette mutation est présente à l'état hétérozygote chez notre patient mais n'a pas été retrouvée en séquençage Sanger chez ses parents ; elle est donc apparue de manière *de novo* chez notre patient.

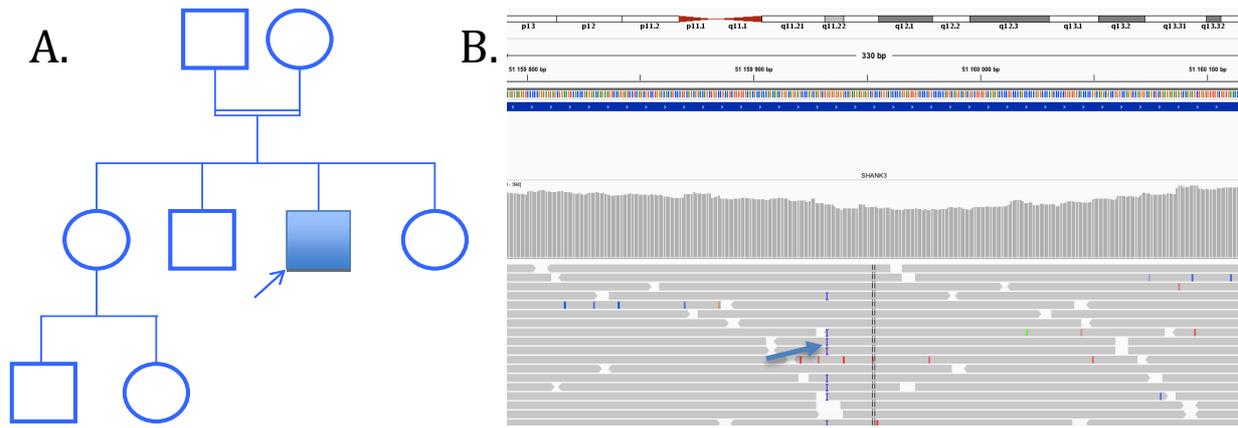


Figure 5. Partie A. Arbre généalogique de la famille de notre patient avec indiqué par la flèche notre patient et le lien de consanguinité. Partie B. Représentation sur IGV de l'insertion du G (Flèche bleue) dans l'exon 21a de SHANK3.

SHANK3 est le gène candidat du syndrome de Phelan-McDermid qui est principalement dû à une délétion, allant de 100 kb à 9 Mb, dans la région 22q13<sup>34</sup>. Ce syndrome est caractérisé par une DI modérée à sévère, une absence ou un retard important du langage et une hypotonie néonatale. De nombreuses mutations du gène SHANK3 ont été décrites chez des patients présentant un autisme ou une schizophrénie en association avec un langage pauvre et une DI modérée à sévère. SHANK3 joue un rôle important dans la formation et le maintien de la synapse. Il joue

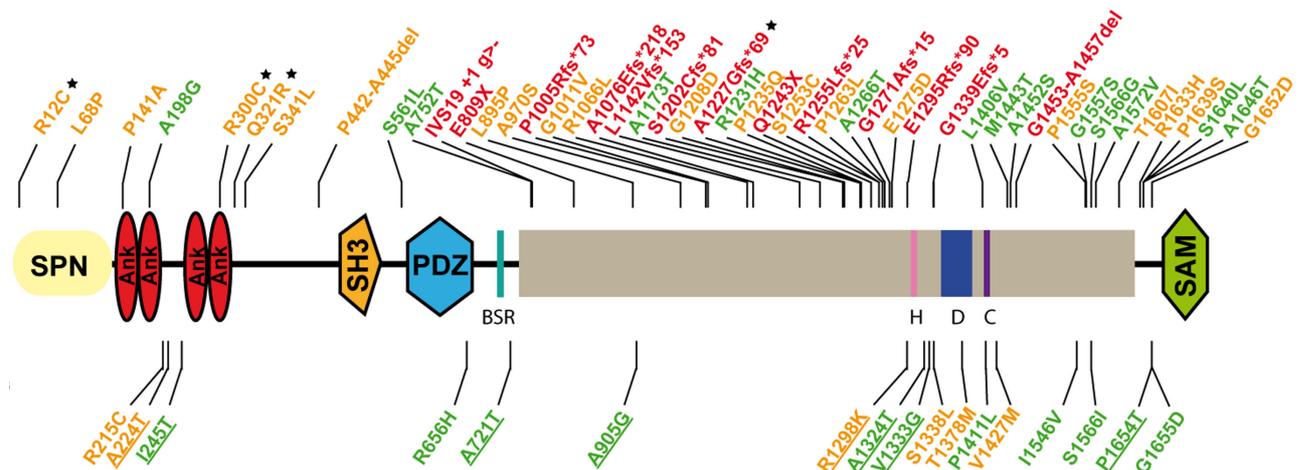


Figure 6. Schéma représentant la protéine SHANK3 et ses variants présents chez des patients autistes et contrôles. Les variants identifiés uniquement chez des patients TSA (Partie haute), les variants partagés par des patients et des contrôles (Partie basse et souligné) et des variants uniquement présents chez les contrôles (Partie basse). Les mutations tronquantes sont indiquées en rouge. Comme chez notre patient (A1127Gfs69). Les mutations prédites pathogènes en orange et bénigne en vert. Les variants qui ont été fonctionnellement testés in vitro sont annotés d'une étoile noire. Les domaines protéiques sont représentés en couleur : SPN (Jaune), Ankyrin (Rouge), SH3 (Orange), PDZ (Bleu) et SAM (Vert). Extrait de LeBlond et al. 2015.

ainsi le rôle de protéine d'échafaudage nécessaire au maintien d'une forte densité de protéine synaptique<sup>35</sup>.

Du fait de ces données, nous avons rendu aux parents cette mutation *de novo* pathogène. Nous avons donc rassuré la famille sur le faible risque de récurrence.

### 3. Patient P14 : *NSD1*

Patient de 12 ans adressé en génétique clinique pour une l'exploration d'une DI. Les parents n'ont pas d'origine géographique commune ni de lien de parenté. Il a un cousin et une cousine, du côté maternel, qui présentent une DI sans diagnostic étiologique. Il est né prématurément au terme de 36,5 SA avec des mensurations à la moyenne. Il a présenté des troubles de la succion, puis a éprouvé des difficultés lors de la diversification. Sa croissance s'est accélérée pour atteindre +3 DS pour la taille et le poids et +2 DS pour le PC. Il a acquis la marche à 30 mois et a présenté un important retard du langage. Il est scolarisé en ULIS-Ecole. Il présente par ailleurs des troubles du comportement à type de geste auto-agressif (morsure), des troubles des interactions sociales et des phobies (insectes, bruits). On notait une dysmorphie avec un aspect triangulaire du visage dont un très grand front et une implantation très haute des cheveux et un menton très prononcé. Les fentes palpébrales sont courtes avec des sourcils très horizontaux. Les pommettes sont plutôt hypoplasiques. De profil, il présente une brachycéphalie avec des cheveux très hirsutes. Pour ce patient présentant une DI avec une avance staturo-pondérale et une dysmorphie particulière, le diagnostic de syndrome de Sotos est évoqué. L'ACPA et l'X-Fragile sont normaux.

Le syndrome de Sotos (OMIM 117550) est une maladie autosomique dominante avec une incidence estimée d'1/14000 naissance. Il associe le plus souvent une croissance excessive pré et post-natale, une avance d'âge osseux, une dysmorphie caractéristique et d'autres troubles neurodéveloppementaux dont la DI. Des mutations dans *NSD1* (Nuclear receptor SET (su(var)3-9, enhancer-of-zeste, trithorax) domain containing

protein-1) sont présentes dans 80-90% des patients présentant un syndrome de Sotos. La protéine NSD1 contient un domaine SET, 2 motifs LXXLL, 3 signaux de localisation nucléaire (NLS), 4 domaines PHD en doigt de zinc et une région riche en Proline. NSD1 est une histone H3 lysine 36 méthyl transférase, importante dans de nombreuses étapes du développement embryonnaire, via la régulation de la transcription.

Du fait de cette forte suspicion de syndrome de Sotos et de la présence du gène *NSD1* dans notre panel, nous avons décidé d'analyser l'ADN de ce patient. En suivant toujours la même procédure que précédemment, nous avons identifié à l'état hétérozygote la variation c.5740C>T, qui, après l'étude familiale réalisée par séquençage Sanger s'est avérée *de novo*.

Cette mutation faux-sens p.Arg1914Cys est déjà rapportée dans la littérature comme pathogène<sup>36</sup>. Un numéro dbSNP lui est associé : rs587784154. Elle se situe dans le domaine catalytique, responsable de l'activité histone méthyltransférase de la protéine. Elle a fait l'objet d'une étude fonctionnelle validant la perte complète d'activité<sup>37</sup>.

Du fait de ces données, nous avons considéré cette mutation comme pathogène, puisque déjà retrouvée chez d'autres patients. Nous avons rassuré la famille sur le faible risque de récurrence.

#### 4. Patient P27 : *SCN8A*

Patiente de 27 mois adressée en génétique pour l'exploration d'un retard global du développement important. Elle est la seule enfant d'un couple autonome ayant une DI légère, avec une éducation en institut médico-éducatif. Les parents sont désireux d'un conseil génétique quant à une nouvelle grossesse. La naissance s'est déroulée sans particularité. Elle a présenté rapidement des difficultés de succion, une inversion du

rythme nycthéral, puis des mouvements anormaux en même temps qu'une certaine régression des acquisitions vers 6 mois avec une hypotonie axiale. Elle a acquis la marche vers 32 mois et présente des mouvements anormaux des mains. A 6 ans, elle fait de petites phrases. L'IRM cérébrale réalisée à 12 mois est normale. L'analyse de l'X-Fragile est également normale mais l'ACPA retrouve une microdélétion de la région chromosomique 15q11.2 de 378 kb héritée de la mère. Cette région est considérée comme un facteur de risque de troubles neurodéveloppementaux. Elle entraîne chez certains patients une hypotonie, une déficience intellectuelle et des troubles psychiatriques. Cette délétion est le plus souvent héritée d'un parent bien portant<sup>38</sup>. Il a été proposé que la survenue d'un autre événement génétique puisse expliquer la variabilité et la pénétrance de la maladie. Nous avons donc entrepris de rechercher chez notre patiente, qui présente un trouble du développement plus sévère, un éventuel deuxième événement génétique.

L'analyse des 275 gènes de DI nous a permis de retrouver un variant présent à l'état hétérozygote sur le gène *SCN8A*, c.4146dupG, responsable d'une mutation avec décalage du cadre de lecture p.Asn1383Glufs\*15 héritée du père.

Le gène *SCN8A*, situé sur le chromosome 12q13, code pour un canal Sodium-Voltage dépendant, Nav1.6, qui s'exprime dans les neurones. Il est très conservé au cours de l'évolution et des modifications mineures peuvent avoir des conséquences majeures *in vivo*. Une des caractéristiques principales de Nav1.6 est de participer à la génération d'un courant persistant, d'un courant épisodique et à des salves répétitives de dépolarisation. Elle se retrouve dans le neurone au niveau du segment axonal initial et des noeux de Ranvier. La perte de son activité diminue l'excitabilité neuronale, tandis que des mutations gain de fonction sont responsables d'une hyperexcitabilité neuronale

à l'origine d'une épilepsie pharmaco-résistante. Les souris « knock-out » pour le gène *Scn8a* présentent des mouvements anormaux tels qu'une ataxie, des tremblements ou une dystonie. On distingue donc 2 types de maladie, associées à des mutations de *SCN8A* : (1) Une encéphalopathie épileptique et (2) Une déficience intellectuelle +/- des TDAH et des mouvements anormaux. Dans le groupe (1), ce sont des mutations faux-sens qui ont été rapportées<sup>39,40</sup>. Son haploinsuffisance est quant à elle responsable de troubles cognitifs (2). Trudeau et coll. rapporte ainsi en 2006 une famille avec certains membres, portant la mutation p.Pro1719Argfs\*6, qui présente soit une DI avec ou sans ataxie cérébelleuse, soit un TDAH<sup>41</sup>. Le comportement de la souris hétérozygote *Scn8a* est aussi perturbé<sup>42</sup>. Rauch et coll. ont découvert chez des patients DI des mutations faux-sens entraînant une perte de fonction<sup>46</sup>.

Du fait de ces données, nous avons rendu cette mutation pathogène. Elle explique au moins en partie le phénotype de notre patiente. Le conseil génétique est complexe du fait de la présence de cette délétion en 15q11.2, qui reste un facteur de risque et ne peut donc être sujet à un diagnostic prénatal. Il peut toutefois leur être proposé un diagnostic prénatal pour la mutation *SCN8A*.

## B. Mutations possiblement pathogènes

### 1. Patient P10 : *WDR62*

Patient de sexe masculin de 3 ans adressé en génétique médicale pour un retard psychomoteur prédominant sur le langage. Il est le deuxième enfant d'une fratrie de 3, issu d'un couple en bonne santé sans lien de parenté ni origine géographique commune. Le patient est né à 40 SA avec une taille et un PC à -1,5 DS et -1 DS pour le poids. Le périmètre crânien a très lentement évolué pour arriver à -3 DS. Les acquisitions motrices ont été acquises tardivement à 9 mois pour la tenue assise et 18 mois pour la marche, mais c'est surtout le langage qui se développe lentement, avec toujours la pratique du bi-syllabisme à 3 ans. Il présente des troubles du comportement avec une certaine hétéro-agressivité, une grande intolérance aux changements ainsi que des troubles obsessionnels. Il a présenté un strabisme à 1 an puis une myopie au décours. L'IRM cérébrale réalisée à 2 ans était normale. Une recherche du syndrome de l'X-Fragile ainsi qu'une ACPA sont revenues négatives.

Nous avons retrouvé une variation non rapportée dans les bases de données dans le gène *VLDLR* avec un score Varank de 65, très conservée dans l'évolution et rapportée pathogène par tous les logiciels de prédiction c.1781T>C (ENST00000382100) codant pour p.Leu594Pro. Nous n'avons pas retrouvé d'autres variations dans ce gène. Le profil sur IGV ne semble pas compatible avec la présence d'une anomalie de nombre d'exons. Des mutations de ce gène sont impliqués dans le syndrome Desequilibrium, caractérisé par une ataxie congénitale avec une hypoplasie cérébelleuse importante, de transmission autosomique récessive. Nous avons ensuite découvert 2 variations dans le gène *WDR62*, c.2992G>C (exon 25) transmise par le père et c.3247G>A (exon 27) transmise par la mère, avec un score Varank de 55. Ces 2 variations sont rapportées potentiellement pathogènes par les logiciels Sift et

Polyphen-2 mais pas par les autres. La première variation n'est rapportée dans aucune base de données tandis que la seconde est présente 5 fois dans ExAC sur 121236 allèles, soit une fréquence allélique compatible avec une maladie récessive. WDR62 est responsable, lorsqu'elle est mutée, d'une microcéphalie primaire autosomique récessive de type 2 (MCPH2). Elle contient plusieurs domaines WD40 et s'exprime au niveau des précurseurs neuronaux, mais aussi au sein des neurones matures, du cerveau en développement. Elle est associée le plus souvent à des malformations cérébrales de développement (simplification gyrale, schizencéphalie, hétérotopie nodulaire, etc...).

La bonne ségrégation de ces 2 variations faux-sens d'impact modéré, ainsi que les éléments cliniques observés chez ces patients, nous suggère que ce gène peut être responsable du phénotype de notre patient. Toutefois, pour le confirmer, nous avons proposé aux patients de vérifier la ségrégation de ces 2 variations dans sa fratrie. Il serait intéressant également de faire un test fonctionnel sur des neurones en culture pour constater ou non un défaut de division cellulaire. Il serait intéressant de refaire l'IRM encéphalique avec une meilleure définition, mais cela reste compliqué chez ces enfants DI +/- TSA, car l'examen doit se faire le plus souvent sous anesthésie générale.

## 2. Patient P1 : *VPS13B*

Patient de 8 ans adressé en génétique médicale pour l'exploration d'une encéphalopathie sévère compliquée d'une épilepsie généralisée pharmaco-résistante ayant débuté par des crises partielles de type absence. Il a acquis la marche normalement à 15 mois. Il a une marche digitigrade. Il n'a aucun langage et présente des troubles du comportement ayant fait évoquer le diagnostic d'autisme. Ses

mesurations sont normales. Il présente une constipation sévère. L'IRM cérébrale est normale. L'analyse du gène du syndrome de l'X-Fragile et l'ACPA sont normales.

Nous avons identifié un variant rare synonyme (Score Varank de 10) à l'état hétérozygote dans *VPS13B*, héritée de la mère c.10140G>T (p.Ala3380Ala) affectant possiblement un site de régulation de l'épissage alternatif selon HSF et une autre mutation faux-sens héritée du père c.8978A>G (p.Asn2993Ser) dont l'annotation était contradictoire. En effet, cette variation avait déjà été rendue pathogène par une équipe et rendue bénigne par une autre. Ces 2 variants sont présents dans la population générale à une fréquence inférieure à 0,045, compatible avec une maladie autosomique récessive. Toutefois, deux problèmes se posent. L'histoire clinique de notre patient n'est pas parfaitement compatible avec une mutation dans *VPS13B*, tandis que le caractère pathogène du premier variant semble peu convainquant.

Nous qualifierons ce variant de variant de signification clinique inconnue (VUS). Il sera décidé après rendu d'analyse qu'une étude d'exome est indiquée pour poursuivre les investigations étiologiques pour les parents qui souhaitent un conseil génétique.

### 3. Patient P3 : *FOXP1*

Patiente de 18 ans adressée en génétique clinique pour l'exploration d'une DI associée à une microcéphalie et un TSA. Elle est la troisième d'une fratrie de 3 enfants, issue de parents en bonne santé sans lien de parenté. Après une naissance sans particularité, les parents remarquent une hypotonie évoluant plus tard vers une marche instable, avec élargissement du polygone de sustentation, acquise tardivement vers 9 ans. Son PC évoluera ensuite vers -3 DS en lien avec une petite taille à -2,5 DS non familiale. Son langage se limite à un bi-syllabisme. Elle a d'importants troubles du sommeil et des pleurs fréquents. Elle présente en outre des troubles alimentaires avec un refus des aliments.

On découvre un variant faux-sens c.749G>A à l'état hétérozygote dans le gène *FOXG1*. *FOXG1* code pour la protéine forkhead box protein G1 / FoxG1, un facteur de transcription exprimé uniquement dans le cerveau et le testicule, qui est important pour le développement cérébral. La présence de cette mutation dans *FOXG1* est confirmée en Sanger, mais nous n'avons pas pu obtenir l'ADN parental. Cette mutation se traduit sur le plan protéique en p.Gly250Asp. Ce résidu est très conservé au cours de l'évolution (PhyloP à 5,274 (Score maximal fixé à 6) et Phastcons à 1 (Score maximal fixé à 1)). La mutation est décrite pathogène par l'ensemble des logiciels de prédiction utilisés. Elle n'est pas rapportée dans les bases de données de variants comme 1000Genomes ou ExAC. La mutation faux-sens la plus proche décrite, qui correspond à p.Asn253Asp<sup>43</sup>, est une mutation hypomorphe. Le patient numéro 5 décrit dans cet article a acquis la marche contrairement aux autres patients porteur d'une mutation amorphe.

Le phénotype classique est celui d'un syndrome de RET atypique, qui se caractérise par un retard psychomoteur sévère, une microcéphalie postnatale et une hypotonie axiale. Les patients présentent également certaines caractéristiques morphologiques, des troubles du sommeil, un retard de croissance, un reflux gastro-oesophagien et une importante irritabilité avec des pleurs excessifs. Des stéréotypies et des mouvements anormaux involontaires sont souvent associés. L'IRM encéphalique peut retrouver une hypoplasie du corps calleux, une simplification de la gyration et une atrophie sous-corticale.

Nous n'avons pas pu conclure sur la pathogénicité de cette mutation, mais nous pensons qu'il y aurait de très forts arguments pour la rendre pathogène après vérification parentale. Il resterait à vérifier la présence de mouvements anormaux des

mains, peut être plus dans l'enfance. Il aurait été intéressant de disposer d'une nouvelle IRM cérébrale pour vérifier l'état de myélinisation ainsi que la gyration chez notre patiente, mais un tel examen nécessite souvent une anesthésie générale, ce qui limite son application.

## IV. Discussion

Nous avons utilisé une technique de séquençage haut débit, ciblant 275 gènes impliqués dans la déficience intellectuelle et/ou des troubles du spectre autistique et mis en place le pipeline bio-informatique nécessaire à l'étude de 15 patients suivi en génétique médicale au CHU de Poitiers. Cette technique nous a permis d'obtenir un rendement diagnostique de 27% (4/15), soit un chiffre équivalent au 25% de diagnostic retrouvé par Redin et coll dans leur étude<sup>16</sup>.

Les mutations clairement pathogènes identifiées étaient toutes *de novo*, dans des gènes de transmission autosomique dominant (*SMC3*, *SHANK3*, *NSD1*), pour des degrés variables de déficience intellectuelle. Nous n'avons pas identifié sur cette petite série de mutations sur le chromosome X, ce qui n'est pas en accord avec d'autres études diagnostiques, en exome ou en panel de gènes, rapportant des fréquences d'environ 10% de patients de sexe masculin avec une mutation sur un gène du chromosome X<sup>16</sup>. Comme attendu, nous n'avons aucun gène muté plus d'une fois dans notre petite cohorte, reflétant en partie la grande hétérogénéité génétique et clinique de nos patients. Ces résultats s'expliquent en grande partie par la taille modeste de notre cohorte, mais également par le fait qu'il nous reste à mettre en place une stratégie informatique d'étude des variants de nombres, c'est à dire des délétions et duplications de certaines régions de gènes, pouvant rendre compte de la part diagnostique non faite. Il nous reste également à minimiser les zones peu voire non séquençées en modifiant et en densifiant le nombre de sondes de capture à l'aide du logiciel Suredesign (Agilent), d'améliorer la densité de clusters sur la FC et de mieux annoter nos variants en utilisant de nouvelles banques de données.

D'autres études ont rapporté que certains gènes étaient plus représentés que d'autres dans la DI et/ou TSA, telles que *MECP2*, *CUL4B*, *IL1RAPL1*, *IQSEC2*, *KDM5C*, *SLC9A6*, *SLC16A2*, *DYRK1A*, *SLC2A1*, *SYNGAP1* et *TCF4*<sup>13,44-52</sup>. Il a été proposé que l'on puisse utiliser d'autres techniques de reséquençage moins coûteuses, permettant de multiplexer un grand nombre d'échantillon de patient, pour faire un premier tour diagnostique pour améliorer le rapport coût/rendement<sup>49</sup>.

L'extrême hétérogénéité génétique et phénotypique de la DI est une difficulté majeure pour son exploration étiologique. Elle est la cause d'un énorme surcoût diagnostique au cours de la vie du patient. Les stratégies de séquençage gène par gène sont de plus en plus abandonnées au profit de nouvelles stratégies utilisant des techniques de séquençage haut débit, telles que : (1) le séquençage de quelques gènes, mais dans de grandes cohortes de patients, (2) le reséquençage ciblée de plusieurs centaines de gènes ensembles, mais pour un nombre plus limité de patients, (3) le séquençage de tous les exons codants du génome, ou bien encore (4) le séquençage complet du génome pour quelques patients, mais qui reste encore peu utilisé, car cela demande plus de ressources informatiques ce qui entraîne un surcoût important et reste encore difficile d'interprétation. Il peut toutefois remplacer d'autres techniques comme le caryotype standard ou l'ACPA en percevant les réarrangements génomiques.

Les stratégies d'étude d'exome et de génome sont des alternatives plus séduisantes sur le plan diagnostique, mais plus coûteuses que notre technique de reséquençage de gènes ciblés, nécessitant le plus souvent l'analyse parentale de manière concomitante. Elles n'offrent pas encore des taux suffisants de couverture, ce qui engendre un risque non négligeable de passer à côté des mutations causales dans des gènes connus. Les variations décelées sont aussi plus difficiles à interpréter, particulièrement lorsque l'on

découvre des mutations dans des gènes qui ne sont pas encore impliqués dans des maladies humaines. Ce type de variation nécessite d'avoir du temps (et de l'argent) pour de la recherche fondamentale afin de réaliser des tests fonctionnels, notamment chez des animaux modèles (Zebrafish par exemple <http://zfin.org>) où l'on peut inactiver relativement facilement des gènes du développement<sup>13</sup>. Elles sont toutefois intéressantes. Il est aussi possible de réinterpréter régulièrement les données de séquençage à la lumière des nouvelles découvertes scientifiques et médicales. Une stratégie intermédiaire est possible, celle d'analyser l'ensemble des exons codants des gènes OMIM (Mendeliome), soit environ 5000 gènes, comparativement aux 23000 de l'exome, qui de toutes les manières restent encore difficiles à interpréter. Cela nécessite toutefois un séquenceur avec un débit adapté (Haut débit) et des ressources informatiques de traitement et de stockage important. Ceci nous laisse encore de nombreux défis pour l'avenir pour améliorer et fluidifier la prise en charge de ces patients et de ces parents démunis.

Cette stratégie de séquençage ciblée est plus particulièrement indiquée dans des pathologies bien définies cliniquement et/ou biochimiquement (néphronoptises, maladies métaboliques, ciliopathies, dystrophies rétiniennes, surdités, etc).

Ils nous restent encore des progrès à effectuer concernant la validation des variants non rapportés dans la littérature, qui nécessitent des explorations biologiques complémentaires. Nous pourrions nous mettre en contact avec des laboratoires de recherches spécialisées pour qu'ils valident biologiquement nos variants. Nous pourrions également développer un modèle cellulaire d'exploration de ces mutations, en utilisant soit des cellules dérivées des patients (fibroblastes) que l'on pourrait différencier en cellule neuronale (ceci reste compliqué étant donné la grande

hétérogénéité des défauts biologiques observés), ou utiliser des modèles animaux, de type poisson zèbre, facile de manipulation pour l'exploration de ces variants.

Le nombre limité de gènes séquencés permet également de limiter les découvertes incidentales (gènes de prédisposition aux cancers, à des maladies neurodégénératives d'apparition tardives, ...), qui sont le lot des explorations pangénomiques et qui pourraient plus largement compliquer le conseil génétique et nous faire réfléchir sur l'intérêt pour le patient de nos explorations.

Nos stratégies d'exploration restent encore imparfaites. Il reste un nombre important de gènes, connus pour leur implication dans la DI, que l'on ne couvre pas à l'heure actuelle sur notre panel et d'autres restent encore à découvrir. Il est très probable également que, même avec ces nouvelles techniques de séquençage, l'on manque certaines mutations introniques profondes, des mutations au niveau des régions régulatrices, des variants à faible pénétrance et des facteurs épigénétiques<sup>53,54</sup>. De récentes études de génome entier de patients DI ont permis un diagnostic chez 62% des patients analysés<sup>13</sup>. Dans ce contexte, un rapport récent du Pr Yves LEVY, commandé par l'état, établit un projet de mise en place d'une organisation nationale, à l'horizon 2025, dédiée au séquençage du génome humain à visée diagnostique, pronostique et thérapeutique, de manière à développer une médecine de précision<sup>55</sup>.

## V. Bibliographie

1. Maulik, P. K., Mascarenhas, M. N., Mathers, C. D., Dua, T. & Saxena, S. Prevalence of intellectual disability: a meta-analysis of population-based studies. *Res Dev Disabil* **32**, 419–436 (2011).
2. Ropers, H.-H. Genetics of early onset cognitive impairment. *Annu Rev Genomics Hum Genet* **11**, 161–187 (2010).
3. Mefford, H. C., Batshaw, M. L. & Hoffman, E. P. Genomics, intellectual disability, and autism. *N. Engl. J. Med.* **366**, 733–743 (2012).
4. Carey, I. M. *et al.* Health characteristics and consultation patterns of people with intellectual disability: a cross-sectional database study in English general practice. *Br J Gen Pract* **66**, e264–70 (2016).
5. Petterson, B., Bourke, J., Leonard, H., Jacoby, P. & Bower, C. Co-occurrence of birth defects and intellectual disability. *Paediatr Perinat Epidemiol* **21**, 65–75 (2007).
6. Bryson, S. E., Bradley, E. A., Thompson, A. & Wainwright, A. Prevalence of autism among adolescents with intellectual disabilities. *Can J Psychiatry* **53**, 449–459 (2008).
7. Fombonne, E. Epidemiological surveys of autism and other pervasive developmental disorders: an update. *J Autism Dev Disord* **33**, 365–382 (2003).
8. Hosking, F. J. *et al.* Mortality Among Adults With Intellectual Disability in England: Comparisons With the General Population. *Am J Public Health* **106**, 1483–1490 (2016).
9. Dieckmann, F., Giovis, C. & Offergeld, J. The Life Expectancy of People with Intellectual Disabilities in Germany. *J Appl Res Intellect Disabil* **28**, 373–382 (2015).
10. Köhler, S. *et al.* Clinical diagnostics in human genetics with semantic similarity searches in ontologies. *Am. J. Hum. Genet.* **85**, 457–464 (2009).
11. Köhler, S. *et al.* The Human Phenotype Ontology project: linking molecular biology and disease through phenotype data. *Nucleic Acids Res.* **42**, D966–D974 (2013).
12. Winter, R. M. & Baraitser, M. The London Dysmorphology Database. *J. Med. Genet.* **24**, 509–510 (1987).
13. Gilissen, C. *et al.* Genome sequencing identifies major causes of severe intellectual disability. *Nature* **511**, 344–347 (2014).
14. Schaaf, C. P., Wiszniewska, J. & Beaudet, A. L. Copy number and SNP arrays in clinical diagnostics. *Annu Rev Genomics Hum Genet* **12**, 25–51 (2011).
15. Verloes, A. *et al.* [Diagnostic investigations for an unexplained developmental disability]. *Arch Pediatr* **19**, 194–207 (2012).
16. Redin, C. *et al.* Efficient strategy for the molecular diagnosis of intellectual disability using targeted high-throughput sequencing. *J. Med. Genet.* **51**, 724–736 (2014).
17. Li, H. & Durbin, R. Fast and accurate long-read alignment with Burrows-Wheeler transform. *Bioinformatics* **26**, 589–595 (2010).
18. Geoffroy, V. *et al.* VaRank: a simple and powerful tool for ranking genetic variants. *PeerJ* **3**, e796 (2015).
19. Desmet, F.-O. *et al.* Human Splicing Finder: an online bioinformatics tool to predict splicing signals. *Nucleic Acids Res.* **37**, e67–e67 (2009).
20. Choi, Y. & Chan, A. P. PROVEAN web server: a tool to predict the functional effect of amino acid substitutions and indels. *Bioinformatics* **31**, 2745–2747

- (2015).
21. Kumar, P., Henikoff, S. & Ng, P. C. Predicting the effects of coding non-synonymous variants on protein function using the SIFT algorithm. *Nat Protoc* **4**, 1073–1081 (2009).
  22. Adzhubei, I. A. *et al.* A method and server for predicting damaging missense mutations. *Nat. Methods* **7**, 248–249 (2010).
  23. Salgado, D. *et al.* UMD-Predictor: A High-Throughput Sequencing Compliant System for Pathogenicity Prediction of any Human cDNA Substitution. *Hum. Mutat.* **37**, 439–446 (2016).
  24. Schwarz, J. M., Cooper, D. N., Schuelke, M. & Seelow, D. MutationTaster2: mutation prediction for the deep-sequencing age. *Nat. Methods* **11**, 361–362 (2014).
  25. Gillis, L. A. *et al.* NIPBL mutational analysis in 120 individuals with Cornelia de Lange syndrome and evaluation of genotype-phenotype correlations. *The American Journal of Human Genetics* **75**, 610–623 (2004).
  26. Krantz, I. *et al.* Cornelia de Lange syndrome is caused by mutations in NIPBL, the human homolog of *Drosophila melanogaster* Nipped-B. *Nat. Genet.* **36**, 631–635 (2004).
  27. Pié, J. *et al.* Mutations and variants in the cohesion factor genes NIPBL, SMC1A, and SMC3 in a cohort of 30 unrelated patients with Cornelia de Lange syndrome. *Am. J. Med. Genet. A* **152A**, 924–929 (2010).
  28. Deardorff, M. A. *et al.* Mutations in cohesin complex members SMC3 and SMC1A cause a mild variant of cornelia de Lange syndrome with predominant mental retardation. *The American Journal of Human Genetics* **80**, 485–494 (2007).
  29. Ansari, M. *et al.* Genetic heterogeneity in Cornelia de Lange syndrome (CdLS) and CdLS-like phenotypes with observed and predicted levels of mosaicism. *J. Med. Genet.* **51**, 659–668 (2014).
  30. Sanders, S. J. *et al.* De novo mutations revealed by whole-exome sequencing are strongly associated with autism. *Nature* **485**, 237–241 (2012).
  31. Gil-Rodríguez, M. C. *et al.* De Novo Heterozygous Mutations in SMC3 Cause a Range of Cornelia de Lange Syndrome-Overlapping Phenotypes. *Hum. Mutat.* **36**, 454–462 (2015).
  32. Leblond, C. S. *et al.* Meta-analysis of SHANK Mutations in Autism Spectrum Disorders: a gradient of severity in cognitive impairments. *PLoS Genet* **10**, e1004580 (2014).
  33. Durand, C. M. *et al.* Mutations in the gene encoding the synaptic scaffolding protein SHANK3 are associated with autism spectrum disorders. *Nat. Genet.* **39**, 25–27 (2007).
  34. Phelan, K. & McDermid, H. E. The 22q13.3 Deletion Syndrome (Phelan-McDermid Syndrome). *Mol Syndromol* **2**, 186–201 (2012).
  35. Grabrucker, A. M., Schmeisser, M. J., Schoen, M. & Boeckers, T. M. Postsynaptic ProSAP/Shank scaffolds in the cross-hair of synaptopathies. *Trends Cell Biol.* **21**, 594–603 (2011).
  36. de Boer, L. *et al.* Genotype-Phenotype Correlation in Patients Suspected of Having Sotos Syndrome. *Horm Res Paediatr* **62**, 197–207 (2004).
  37. Qiao, Q. *et al.* The structure of NSD1 reveals an autoregulatory mechanism underlying histone H3K36 methylation. *J. Biol. Chem.* **286**, 8361–8368 (2011).
  38. Abdelmoity, A. T. *et al.* 15q11.2 proximal imbalances associated with a diverse

- array of neuropsychiatric disorders and mild dysmorphic features. *J Dev Behav Pediatr* **33**, 570–576 (2012).
39. Larsen, J. *et al.* The phenotypic spectrum of SCN8A encephalopathy. *Neurology* **84**, 480–489 (2015).
  40. Veeramah, K. R. *et al.* De novo pathogenic SCN8A mutation identified by whole-genome sequencing of a family quartet affected by infantile epileptic encephalopathy and SUDEP. *Am. J. Hum. Genet.* **90**, 502–510 (2012).
  41. Trudeau, M. M., Dalton, J. C., Day, J. W., Ranum, L. P. W. & Meisler, M. H. Heterozygosity for a protein truncation mutation of sodium channel SCN8A in a patient with cerebellar atrophy, ataxia, and mental retardation. *J. Med. Genet.* **43**, 527–530 (2006).
  42. McKinney, B. C., Chow, C. Y., Meisler, M. H. & Murphy, G. G. Exaggerated emotional behavior in mice heterozygous null for the sodium channel Scn8a (Nav1.6). *Genes Brain Behav.* **7**, 629–638 (2008).
  43. Kortum, F. *et al.* The core FOXP1 syndrome phenotype consists of postnatal microcephaly, severe mental retardation, absent language, dyskinesia, and corpus callosum hypogenesis. *J. Med. Genet.* **48**, 396–406 (2011).
  44. de Ligt, J. *et al.* Diagnostic exome sequencing in persons with severe intellectual disability. *N. Engl. J. Med.* **367**, 1921–1929 (2012).
  45. Vissers, L. E. L. M. *et al.* A de novo paradigm for mental retardation. *Nat. Genet.* **42**, 1109–1112 (2010).
  46. Rauch, A. *et al.* Range of genetic mutations associated with severe non-syndromic sporadic intellectual disability: an exome sequencing study. *Lancet* **380**, 1674–1682 (2012).
  47. Epi4K Consortium *et al.* De novo mutations in epileptic encephalopathies. *Nature* **501**, 217–221 (2013).
  48. Iossifov, I. *et al.* De novo gene disruptions in children on the autistic spectrum. *Neuron* **74**, 285–299 (2012).
  49. O’Roak, B. J. *et al.* Multiplex targeted sequencing identifies recurrently mutated genes in autism spectrum disorders. *Science* **338**, 1619–1622 (2012).
  50. O’Roak, B. J. *et al.* Sporadic autism exomes reveal a highly interconnected protein network of de novo mutations. *Nature* **485**, 246–250 (2012).
  51. Nava, C. *et al.* Analysis of the chromosome X exome in patients with autism spectrum disorders identified novel candidate genes, including TMLHE. *Transl Psychiatry* **2**, e179 (2012).
  52. Tarpey, P. S. *et al.* A systematic, large-scale resequencing screen of X-chromosome coding exons in mental retardation. *Nat. Genet.* **41**, 535–543 (2009).
  53. Schaaf, C. P. *et al.* Oligogenic heterozygosity in individuals with high-functioning autism spectrum disorders. *Human Molecular Genetics* **20**, 3366–3375 (2011).
  54. Girirajan, S. *et al.* A recurrent 16p12.1 microdeletion supports a two-hit model for severe developmental delay. *Nat. Genet.* **42**, 203–209 (2010).
  55. Levy Y. [http://www.gouvernement.fr/sites/default/files/document/document/2016/06/22.06.2016\\_remise\\_du\\_rapport\\_dyves\\_levy\\_-\\_france\\_medecine\\_genomique\\_2025.pdf](http://www.gouvernement.fr/sites/default/files/document/document/2016/06/22.06.2016_remise_du_rapport_dyves_levy_-_france_medecine_genomique_2025.pdf).

## VI. Annexes

### A. Annexe 1 : Tableau reprenant l'ensemble des gènes analysés

Gène	Mode	Nom	OMIM	Syndrome	MIM	Phénotype	Nature des mutations	NCBI Reference séquence	Test discriminatif	Articles
<i>ACSL4</i>	XL	Acyl-CoA Synthetase Long-Chain Family Member 4	300157	Mental retardation, X-linked 63	300387	DI-NS	1T, 2M	NM_004458	-	Meloni et al. 2002
<i>ACY1</i>	AR	Aminoacylase 1	104620	Aminoacylase 1 deficiency	609924	Encephalopathie, convulsions, hypotonie	2T, 4M	NM_000666	CAAu	Sass et al. 2006
<i>ADSL</i>	AR	Adenylosuccinate lyase	608222	Adenylosuccinase deficiency	103050	TSA, Epilepsie, hypotonie	7M, 1, 5 UTR variant	NM_000026	SAICAR dans plasma, urine et LCR	Stone et al. 1992
<i>AFF2</i>	XL	AF4/FMR2 Family Member 2	300806	Mental retardation, X-linked, FRAXE	309548	TDAH, TSA ou DI-NS	1 trinucleotide expansion, 1 large exon deletion	NM_001169124	-	Knight et al. 1993
<i>AGO1</i>	AD	Argonaute RISC catalytic component 1	606228	-	-	-	2M	NM_012199	-	Martinez et al. 2016
<i>AGTR2</i>	XL	Angiotensin II receptor type 2	300034	X-linked nonsyndromic intellectual deficit		DI-NS	1T, 3M	NM_000686	-	Piton et al. 2013
<i>ALDH18A1</i>	AR	Aldehyde dehydrogenase 18 family Member A1	138250	Cutis laxa, AR, type IIIA ; Paraplégie spastique 9	219150	Troubles visuels (Cataracte), Elasticité cutanée, Hypotonie, Hyperlaxité	1T, 2M	NM_002860	-	Wolthuis et al. 2014
<i>ALDH5A1</i>	AR	Aldehyde dehydrogenase 5 family Member A1	610045	4-hydroxybutyric aciduria / déficit en succinate-semi-aldehyde déshydrogénase)		Retard psychomoteur, retard d'acquisition du langage, hypotonie et ataxie +/- épilepsie (50%)	1T, 5M	NM_170740	CAOu = 4-hydroxybutyric acid	Chambliss et al. 1998

<i>ALG6</i>	AR	Alpha-1,3-glucosyltransferase	604566	CDG Ic	603147	Retard psychomoteur, hypotonie, Ataxie, Convulsions	2T, 3M, 2 in-frame deletions	NM_013339	Isoélectrofocalisation de la transférée sérique	Imbach et al. 1999
<i>AMT</i>	AR	Aminométhyltransférase	238310	Hyperglycinémie sans cétose (NKH)		Très variable	5T, 3M	NM_000481	CAAp / CAAlcr : Hyperglycinémie dans le sang et le LCR avec rapport LCR/Plasma augmenté	Nanao et al. 1994
<i>ANK3</i>	AR	Ankyrin 3	600465	Mental retardation, AR, 37	615493	TSA, TDAH	1T, 4M, 1 translocation	NM_020987	-	Iqbal et al. 2013
<i>ANKRD11</i>	AD	Ankyrin Repeat Domain-containing Protein 11	611192	KBG syndrome	148050	Macrodontie, Dysmorphie, Petite taille, Anomalies squelettiques, Convulsions	3T	NM_001256182	Anomalies EEG non spécifique / Radio main (Os tubulaires), crâne (os wormiens), AN vertébrales, Retard de maturation osseuse	Goldenberg et al. 2016
<i>AP1S2</i>	XL	Adaptor-related protein complex 1, sigma-subunit 2	300629	Mental retardation, X-linked syndromic, Fried type/ Pettigrew syndrome (MRXS5)	300630	Hypotonie, Retard de la marche, agressivité, Dysmorphie ou NS-DI / Malformation de Dandy-Walker, DI, Epilepsie, AN ganglions de la base	5T	NM_003916	-	Tarpey et al. 2014
<i>AP4B1</i>	AR	Adaptor-related protein complex 4, beta-subunit 1	607245	Spastic paraplegia 47, AR	614066	Hypotonie progressant vers Hypertonie, Retard de langage et psychomoteur	1T, 1 in-frame insertion	NM_001253853	-	Abou jamra et al. 2011
<i>AP4E1</i>	AR	Adaptor-related protein complex 4, epsilon-subunit 1	607244	Spastic paraplegia 51, AR	613744	Hypotonie progressant vers Hypertonie, Retard de langage et psychomoteur	2T, 1 large exon deletion	NM_007347	-	Abou jamra et al. 2011

<i>AP4M1</i>	AR	Adaptor-related protein complex 4, mu-subunit 1	602296	Spastic paraplegia 50, AR	612936	Hypotonie progressant vers Hypertonie, Retard de langage et psychomoteur	1T, 1M	NM_004722	-	Abou jamra et al. 2011
<i>AP4S1</i>	AR	Adaptor-related protein complex 4, sigma-subunit 1	607243	Spastic paraplegia 52, AR	614067	Hypotonie progressant vers Hypertonie, Retard de langage et psychomoteur	1T	NM_001128126	-	Abou jamra et al. 2011
<i>ARHGEF6</i>	XL	Rho Guanine Nucleotide exchange factor 6	300267	Mental retardation, X-linked 46	300436	DI-NS	1T, 1 translocation	NM_004840	-	Kutshe et al. 2000
<i>ARHGEF9</i>	XL	Rho Guanine Nucleotide exchange factor 9	300429	Epileptic encephalopathy, early infantile, 8	300607	Hyperekplexie ou DI-NS	1T, 1M	NM_015185	-	Harvey et al. 2004
<i>ARID1B</i>	AD	AT-Rich interactive domain 1B	614556	Syndrome de coffin-Siris / Mental retardation, AD 12	614562	Retard psychomoteur, hypotonie, Petite taille, ongles hypoplasiques	10T	NM_017519	-	Hoyer et al. 2012
<i>ARIH1</i>	AD	Ariadne RBR E3 ubiquitin protein ligase 1	605624	-	-	-	0, 1	NM_005744	-	Rauch et al, Lancet 2012
<i>ARX</i>	XL	Aristaless-related homeobox protein	300382	Epileptic encephalopathy, early infantile, 1 ; Hydranencephaly with abnormal genitalia/Lissencephaly, X-linked 2 ; Mental retardation, X-linked 29 and others ; Partington syndrome, Proud syndrome	308350 300215 300419 309510 300004	Encéphalopathie épileptique, lissencephalie, hydranencephalie avec anomalie génitale, ou DI-NS	10T, 7M, 1 polyAla expansion, 2 large exon deletions	NM_139058	-	Strømme et al. 2002
<i>ASPM</i>	AR	asp (abnormal spindle) homolog, microcephaly associated	605481	Microcephaly 5, primary, AR	608716	Retard de langage, Convulsions	11T	NM_018136	-	Bondel et al. 2002
<i>ATP6AP2</i>	XL	ATPase, H+ TRANSPORTING, LYSOSOMAL, ACCESSORY PROTEIN 2	300556	Mental retardation, X-linked, syndromic, Hedera type; Parkinsonism with spasticity, X-linked	300423 300911	Epilepsie	1 synonymous variant, slightly affecting splicing	NM_005765	-	Ramser et al. 2005

<i>ATP7A</i>	XL	ATPase, Cu <sup>++</sup> transporting, alpha polypeptide	300011	Maladie de Menkes ; Syndrome des cornes occipitales	309400 304150	Retard de croissance, Atrophie cérébelleuse, Convulsions; Hyperélasticité cutanée, Hyperlaxité, Anomalies squelettiques	9T, 5M, 2 large exon deletions	NM_000052	Diminution de la cuprémie et de la céruloplasminémie	Kaler et al. 1994
<i>ATRX</i>	XL	alpha thalassemia/mental retardation syndrome X-linked	300032	Alpha-thalassemia syndrome	300448 301040	Dysmorphie, anomalies génitales, Microcéphalie, Hypotonie, anémie, ou DI-NS	8T, 18M	NM_000489	Electrophorèse de l'hémoglobine	Gibons et al. 1995
<i>AUTS2</i>	AD	Autism susceptibility candidate 2	607270	Mental retardation, AD 26	615834	Microcéphalie, Foramen ovale perméable/CIA, DI	4 del	NM_015570	-	Beunders et al. 2016
<i>BCKDK</i>	AR	branched chain ketoacid dehydrogenase kinase	614901	Autism-epilepsy syndrome	614923	TSA	1T, 1M	NM_005881	CAAp : diminution de leucine, valine et isoleucine	Novarino et al. 2012
<i>BCOR</i>	XL	BCL6 corepressor	300485	Syndrome OFCD; Microphthalmia syndromic type 2	300166	Microphthalmie, Cataracte, anomalies cardiaque, Dysmorphie, anomalies dentaires	6T, 1M, 2 large exon deletions	NM_017745	-	Ng et al. 2004
<i>BRWD3</i>	XL	Bromodomain and WD repeat domain containing 3	300553	Mental retardation, X-linked 93	300659	Macrocéphalie, Dysmorphie	2T, 1M	NM_153252	-	Field et al. 2007
<i>C12orf57</i>	AR	chromosome 12 open reading frame 57	615140	Syndrome Temtam	218340	Colobome, Dysmorphie, Syndrome cérébelleux, Convulsions	2M	NM_001301834	-	Platzer et 2014
<i>CA8</i>	AD	carbonic anhydrase VIII	114815	Dysequilibrium syndrome	613227	DI et ataxie	2, 0	NM_004056	-	Turkmen et al. 2009
<i>CACNA1C</i>	AD	calcium channel, voltage-dependent, L type, alpha 1C subunit	114205	Brugada syndrome / Timothy Syndrome	611875 601005	TSA et arythmie cardiaque	4, 0	NM_199460	-	Splawsk et al. 2004
<i>CACNA1F</i>	XL	calcium channel, voltage-dependent, L type, alpha 1F subunit	300110	Congenital stationary night blindness	300600 300476 300071	Nystagmus, TSA	5T, 2M, 1 large exon deletion	NM_005183	-	Naylor et al. 2000
<i>CACNA1G</i>	AR	calcium channel, voltage-dependent, T type, alpha 1G subunit	604065	Spinocerebellar ataxia 42	616795	Cataracte	1T	NM_018896	-	Najmabadi et al. 2011

<i>CACNG2</i>	AD	calcium channel, voltage-dependent, gamma subunit 2	602911	Mental retardation, AD 10	614256	DI-NS	1M	NM_006078	-	Hamdan et al. 2011
<i>CAMTA1</i>	AD	calmodulin binding transcription activator 1	611501	Cerebellar ataxia, nonprogressive, with mental retardation	614756	DI et ataxie	1M (splice -16)	NM_015215	-	Thevenon et al. 2012
<i>CASK</i>	XL	calcium/calmodulin-dependent serine protein kinase (MAGUK family)	300172	Syndrome FG type 4 / Syndrome MICPCH	300422 300749	Hypotonie, constipation, behavioral disturbances, nystagmus, Microcéphalie, Hypoplasie ponto-cérébelleuse, Retard de langage et moteur, Dymorphie	4T, 6M, 1 large exon deletion, 1 splice site decreased	NM_003688	-	Najm et al. 2008
<i>CC2D1A</i>	AR	coiled-coil and C2 domain containing 1A	610055	Mental retardation, AR 3	608443	DI-NS	1T	NM_017721	-	Basel-Vanagaite et al. 2006
<i>CCDC22</i>	XL	coiled-coil domain containing 22	300859	Ritscher-Schinzel / 3C syndrome	300963	Phalanges hypoplasiques, Dymorphie, Anomalies génitales	1M	NM_014008	-	Kolanczyk M. et al, Eur J Hum Genet. 2015
<i>CDH15</i>	AD	cadherin 15, type 1, M-cadherin (myotubule)	114019	Mental retardation, AD 3	612580	Anomalies des membres, Dymorphie	3M, 1 translocation	NM_004933	-	Bhalla et al. 2008
<i>CDK5RAP2</i>	AR	CDK5 regulatory subunit associated protein 2	608201	Microcephaly 3, primary, AR	604804	Microcéphalie	2T	NM_018249	-	Hassan et al. 2007
<i>CDKL5</i>	XL	cyclin-dependent kinase-like 5	300203	Angelman syndrome-like ; Early Infantile Epileptic Encephalopathy-2	105830 300672	Ataxie, hypotonie, Epilepsie, Troubles du comportements, Retard de langage, TSA, Dymorphie	7T, 7M	NM_003159	-	Van Esch et al. 2007
<i>CENPJ</i>	AR	centromere protein J	609279	Microcephaly 6, primary, AR ; Seckel syndrome 4	608393 613676	Raideur articulaire, Retard de croissance, Dymorphie	3T, 2M	NM_018451	-	Hussain et al. 2013
<i>CHD8</i>	AD	chromodomain helicase DNA binding protein 8	603008	-	-	TSA	1T, 6M	NM_020920	-	Stolerman et al. 2016

<i>CHRNA7</i>	AD	cholinergic receptor, nicotinic, alpha 7 (neuronal)	612001	Monosomie 15q13,3	612001	DI-NS, Epilepsie, Hypotonie	1M	NM_000746	-	van Bon et al. 2009
<i>CLCN4</i>	XL	chloride channel, voltage-sensitive 4	302910	Mental retardation, X-linked 49/15	300114	Infantile epileptic encephalopathy, Microcéphalie, regression, hypotonie	1M	NM_001830	-	Veeramah et al. 2013 ; Hu et al. 2016
<i>CLIC2</i>	XL	chloride intracellular channel 2	300138	X-linked intellectual deficit - cardiomegaly - congestive heart failure	300886	Cardiomégalie et insuffisance cardiaque	31T , 29M	NM_001289	-	Takano et al. 2012
<i>CNKSR2</i>	XL	connector enhancer of kinase suppressor of Ras 2	300724	-	-	Epilepsie, Microcéphalie	1 large deletion	NM_014927	-	Vaags et al. 2014 ; Hu et al. 2016
<i>CNTNAP2</i>	AR	contactin associated protein-like 2	604569	Cortical dysplasia-focal epilepsy syndrome; Pitt-Hopkins like syndrome 1	610042	Regression du langage, Difficultés des interactions, Hyperactivité	4T, 1M, 2 large exon deletions	NM_014141	-	Strauss et al. 2006
<i>CRBN</i>	AR	cereblon	609262	Mental retardation, AR 2	607417	DI-NS	1T	NM_016302	-	Higgins et al. 2004
<i>CREBBP</i>	AD	CREB binding protein	600140	Rubinstein-Taybi syndrome	180849	Glaucome, Pouces et orteils larges, Dysmorphie	4T, 4M	NM_004380	-	Petrij et al. 1995
<i>CTNNB1</i>	AD	catenin (cadherin-associated protein), beta 1, 88kDa	116806	Mental retardation, AD 19	615075	DI, microcéphalie, et spasticité	-	NM_001098210	-	de Ligt et al. 2012
<i>CUL4B</i>	XL	cullin 4B	300304	Mental retardation, X-linked, syndromic 15 (Cabezas type)	300354	Petite taille, hypogonadisme, ataxie, retard de langage, tremblement	2T, 1M	NM_003588	-	Tarpey et al. 2007
<i>CYFIP1</i>	AD	cytoplasmic FMR1 interacting protein 1	606322	-	-	TSA	2T	NM_014608	-	Wang et al. 2015
<i>CYP2U1</i>	AR	cytochrome P450, family 2, subfamily U, polypeptide 1	610670	AR spastic paraplegia type 56	615030	Spasticité aux MI, DI dystonie des MS	-	NM_183075	-	Tesson et al. 2011

<i>DCX</i>	XL	doublecortin	300121	Lissencéphalie liée à l'X	300067	Convulsions, retard de croissance, hypogonadisme	4T, 10M	NM_000555	IRM : lissencéphalie ou hétérotopies laminaires sous-corticales	des Portes et al. 1998
<i>DDHD2</i>	AR	DDHD domain containing 2	615003	AR spastic paraplegia type 54	615033	Spasticité des MI et MS, Din et agénésie du corps calleux	1 disr	NM_015214	-	Novarino et al. 2014
<i>DIP2B</i>	AD	DIP2 disco-interacting protein 2 homolog B (Drosophila)	611379	Mental retardation, type FRA12A	136630	DI-NS	1 CGGn 5UTR expansion	NM_173602	-	Winnepenninckx et al. 2007
<i>DISC1</i>	AD	disrupted in schizophrenia 1	605210	Schizophrenia, susceptibility	181500 604906	Schizophrénie	-	NM_001164539	-	Hodgkinson et al. 2004
<i>DKC1</i>	XL	dyskeratosis congenita 1, dyskerin	300126	Dyskératose congénitale ; Syndrome de Hoyeraal-Hreidarsson	305000 300240	Pigmentation anormale de la peau, hypogénitalisme, anémie, Microcéphalie, Retard de croissance, Paraparésie spastique, Ataxie, Déficit immunitaire, Hypoplasie cérébelleuse	1T, 10M	NM_001142463	-	Knight et al. 1999
<i>DLG2</i>	AD	discs, large homolog 2 (Drosophila)	603583	-	-	Epilepsie, TSA	1 stop htz, 1 stop loss htz	NM_001364	-	Nillesen et al., 15th MRX workshop, Berlin, 2011
<i>DLG3</i>	XL	discs, large homolog 3 (Drosophila)	300189	Mental retardation, X-linked 90	300850	DI-NS	4T	NM_021120	-	Tarpey et al. 2004
<i>DOCK8</i>	AD	dedicator of cytokinesis 8	611432	Mental retardation, AD 2 ; Hyper-IgE recurrent infection syndrome, AR	614113 243700	Retard développemental, langage pauvre	1 large deletion, 1 translocation	NM_203447	-	Griggs et al. 2008

<i>DYNC1H1</i>	AD	dynein, cytoplasmic 1, heavy chain 1	600112	Maladie de Charcot-Marie-Tooth de type aconal 20 ; Mental retardation, AD 13 ; Spinal muscular atrophy, lower extremity-predominant 1, AD	614228 614563 158600	Hypotonie, retard psychomoteur	2T	NM_001376	-	Visser et al. 2010
<i>DYRK1A</i>	AD	dual-specificity tyrosine-(Y)-phosphorylation regulated kinase 1A	600855	Mental retardation, AD 7	614104	Epilepsie, Microcéphalie, Retard de langage, Difficulté alimentaire, Stéréotypies	4T, 1 large exon deletion	NM_001396	-	van Bon et al. 2011
<i>EHMT1</i>	AD	euchromatic histone-lysine N-methyltransferase 1	607001	Syndrome de Kleefstra	610253	hypotonie, Microcéphalie, Epilepsie, synophris, Cardiopathie, Dymorphie	3T, 1M	NM_001145527	-	Kleefstra et al. 2006
<i>EIF2S3</i>	XL	eukaryotic translation initiation factor 2, subunit 3 gamma, 52kDa	300161	-	-	Microcéphalie, Petite taille, Dymorphie	1M	NM_001415	-	Borck et al. 2012
<i>ELP2</i>	AR	elongator acetyltransferase complex subunit 2	616054	-	-	DI-NS	2M	NM_018255	-	Najmabadi et al. 2011
<i>EP300</i>	AD	E1A binding protein p300	602700	Rubinstein-Taybi syndrome	613684	DI, Retard de croissance, microcéphalie, Pouces et hallux large, dymorphie.	1T 6M	NM_001429	-	Foley et al. 2009
<i>EPB41L1</i>	AD	erythrocyte membrane protein band 4,1-like 1	602879	Mental retardation, AD 11	614257	Hypotonie	1M	NM_012156	-	Hamdan et al. 2011
<i>ERLIN2</i>	AR	ER lipid raft associated 2	611605	Spastic paraplegia 18, AR	611225	DI, troubles moteurs, contractures	1T 1M	NM_007175	-	Yildirim et al. 2011
<i>FGD1</i>	XL	FYVE, RhoGEF and PH domain containing 1	300546	Aarskog-Scott syndrome	305400	TDAH, Petite taille, shawl scrotum, brachydactyly	5T, 6M, 1 large exon deletion	NM_004463	-	Pasteris et al. 1994
<i>FLNA</i>	XL	filamin A, alpha	300017	FG syndrome 2 ; Periventricular Heterotopia ; Melnick-Needles syndrome	300321 300049 309350	hypotonie, Retard de langage, Macrocéphalie, constipation, Epilepsie, Fente palatine, Anomalies squelettiques, Surdité, anomalies uro-génitales, Dymorphie	15T, 14M	NM_001110556	-	Fox et al. 1998

<i>FMR1</i>	XL	fragile X mental retardation 1	309550	X-Fragile	300624	Macroorchidisme, retard de développement, TSA	3T, 1M, 1 trinucleotide expansion	NM_002024	-	Lugenbeel et al. 1995
<i>FOLR1</i>	AR	folate receptor 1 (adult)	136430	Neurodegeneration due to cerebral folate transport deficiency	613068	Régression psychomotrice, Epilepsie, mouvements anormaux, leucodystrophie	3T, 1 in-frame duplication	NM_000802	-	Steinfeld et al. 2009
<i>FOXP1</i>	AD	forkhead box G1	164874	Syndrome de Rett atypique	613454	Microcéphalie progressive, hypotonie, apraxie, TSA, absence de langage, Hypoplasie du corps calleux	9T, 1M	NM_005249	-	Ariani et al. 2008
<i>FOXP1</i>	AD	forkhead box P1	605515	Mental retardation with language impairment and autistic features	613670	DI, TSA	1T, 1 large exon deletion	NM_032682	-	Hamdan et al. 2010
<i>FOXP2</i>	AD	forkhead box P2	605317	7q31 microdeletion syndrome ; Speech-language disorder-1	602081	DI	2M	NM_014491	-	Lai et al. 2001
<i>FRMPD4</i>	XL	FERM and PDZ domain containing 4	300838	-		DI	1 partial duplication	NM_014728	-	Hu et al. 2016 ; Honda et al. 2010
<i>FTCD</i>	AR	formimidoyltransferase cyclodeaminase	606806	Acidurie formiminoglutamique	229100	Anémie mégaloblastique	1T, 2M	NM_006657	NFS ; CAAu : FIGLU	Hilton et al. 2003
<i>FTSJ1</i>	XL	FtsJ RNA methyltransferase homolog 1 (E. coli)	300499	Mental retardation, X-linked 9	309549	Comportement agressif ou DI-NS	3T, 1 large exon deletion	NM_012280	-	Hamel et al. 1999
<i>GABRB3</i>	AD	gamma-aminobutyric acid (GABA) A receptor, beta 3	137192	Epilepsie, childhood absence, susceptibility to, 5	612269	Epilepsie	3T	NM_000814	-	Tanaka et al. 2008
<i>GAMT</i>	AR	guanidinoacetate N-methyltransferase	601240	Déficit en créatine cérébrale	612736	Retard développemental/régression, Troubles de la parole, Convulsions	2T, 3M	NM_000156	Guanidinoacétate urinaire augmenté, faible excrétion urinaire de créatinine, et une déplétion de créatine au niveau du cerveau et des muscles (Spectro-RM)	Stockler et al. 1996
<i>GATAD2B</i>	AD	GATA zinc finger domain containing 2B	614998	Mental retardation, AD 18	615074	DI sévère et Dysmorphie	1T, 3M	NM_020699	-	de Ligt et al. 2012

<i>GDI1</i>	XL	GDP dissociation inhibitor 1	300104	Mental retardation, X-linked 41	300849	DI-NS	2T, 2M	NM_001493	-	Hamel et al. 1996
<i>GK</i>	XL	glycerol kinase	300474	Déficit en Glycerol kinase	307030	Troubles gastro-intestinaux	2T, 3M, 2 large exon deletions, 1 alu insertion	NM_000167	Fausse hypertriglycémie, dosage plasmatique et urinaire de Glycérol	Walker et al. 1996
<i>GPC3</i>	XL	glypican 3	300037	Syndrome de Simpson-Golabi-Behmel	312870	Excès de croissance, malformation cardiaque congénitale, Fente palatine, Dysmorphie	5T, 4M, 2 large exon deletions	NM_004484	-	Xuan et al. 1999
<i>GRIA3</i>	XL	glutamate receptor, ionotropic, AMPA 3	305915	Mental retardation, X-linked 94	300699	Macrocéphalie, Convulsions, TSA ou DI-NS	3M	NM_007325	-	Wu et al. 2007
<i>GRID2</i>	AR	glutamate receptor, ionotropic, delta 2	602368	Spinocerebellar ataxia, AR 18	616204	Ataxie spino-cérébelleuse	bcp qq	NM_001510	-	Utine et al. 2013
<i>GRIK2</i>	AR	glutamate receptor, ionotropic, kainate 2	138244	Mental retardation, AR, 6	611092	DI-NS	1 large deletion/inversion	NM_021956	-	Motazacker et al. 2007
<i>GRIN1</i>	AD	glutamate receptor, ionotropic, N-methyl D-aspartate 1	138249	Mental retardation, AD 8	614254	Epilepsie, retard de langage	1M, 1 in-frame duplication	NM_001185090	-	Hamdan et al. 2011
<i>GRIN2A</i>	AD	glutamate receptor, ionotropic, N-methyl D-aspartate 2A	138253	Epilepsy, focal, with speech disorder and with or without mental retardation	245570	Hypotonie, troubles du comportement	1T, 3M, 1 translocation	NM_000833	-	Endele et al. 2010
<i>GRIN2B</i>	AD	glutamate receptor, ionotropic, N-methyl D-aspartate 2B	138252	Mental retardation, AD 6	613970	DI-NS	6T, 3M, 2 translocations	NM_000834	-	Endele et al. 2010
<i>HAL</i>	AR	histidine ammonia-lyase	609457	Histidinémie	235800	DI-NS	4M	NM_002108	-	Kawai et al. 2005

<i>HCCS</i>	XL	holocytochrome c synthase	300056	Microphthalmia, syndromic 7	309801	Peau Hyperpigmenté	1T, 1M, 1 large exon deletion	NM_005333	-	Wimplinger et al. 2006
<i>HCFC1</i>	XL	host cell factor C1	300019	Mental retardation, X-linked 3 (methylmalonic acidemia and homocysteinemia, cbIX type)	309541	Epilepsie, choréoathétose, Microcéphalie, Retard de croissance ou DI-NS	4M, 1 5 UTR variant	NM_005334	-	Huang et al. 2012
<i>HDAC4</i>	AD	histone deacetylase 4	605314	Brachydactyly-mental retardation syndrome	600430	Petite taille, eczema, troubles du comportement	2T	NM_006037	-	Wheeler et al. 2014
<i>HDAC8</i>	XL	histone deacetylase 8	300269	Syndrome de Cornelia de Lange	300882	DI, Retard de croissance, absence de langage, Dymorphie, Crâne asymétrique, asymétrie de longueur des membres, reins dysplasiques	3T, 4M	NM_018486	-	Harakalova et al. 2012
<i>HEPACAM</i>	AD / AR	hepatic and glial cell adhesion molecule	611642	Megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts	613925 613926	Leucopathie	4M	NM_152722	-	Lopez-Hernandez et al. 2011
<i>HIST1H4B</i>	AR	histone cluster 1, H4b	602829	-	-	Microcéphalie, strabismus	1T	NM_003544	-	Najmabadi et al. 2011
<i>HIVEP2</i>	AD	human immunodeficiency virus type I enhancer binding protein 2	143054	Mental retardation, AD 43	616977	-	1M 1T	NM_006734	-	Srivastava et al. 2015
<i>HPRT1</i>	XL	hypoxanthine phosphoribosyltransferase 1	308000	Syndrome de Lesch-Nyhan	300322	Encéphalopathie spastique, Choéroathétose, lithiases urinaires d'acide urique, Comportement auto-agressif de morsure, anémie mégaloblastique	16T, 16M	NM_000194	Acide urique	Davidson et al. 1989
<i>HRAS</i>	AD	Harvey rat sarcoma viral oncogene homolog	190020	Myopathie congénitale avec un excès de fuseau neuromusculaire ; Costello syndrome	218040	Petite taille, Difficultés d'alimentation, Retard de croissance, Cardiopathie, Dymorphie	13M, 2 in-frame duplications	NM_001130442	-	Aoki et al. 2005

<i>HSD17B10</i>	XL	hydroxysteroid (17-beta) dehydrogenase 10	300256	17-beta-hydroxysteroid dehydrogenase X deficiency ; Mental retardation, X-linked syndromic 10	300438 300220	Choréoathétosis, Régression psychomotrice, Epilepsie, Troubles visuels	5M	NM_004493	-	Ofman et al. 2003
<i>HUWE1</i>	XL	HECT, UBA and WWE domain containing 1, E3 ubiquitin protein ligase	300697	Mental retardation, X-linked syndromic, Turner type	300706	Macrocéphalie, macroorchidisme ou DI-NS	3M, 6 microduplications	NM_031407	-	Froyen et al. 2008
<i>IDS</i>	XL	iduronate 2-sulfatase	300823	Mucopolysaccharidose de type II	309900	Obstruction des voies aériennes, Anomalies squelettiques, cardiomyopathie	7T, 9M, 1 entire gene deletion	NM_000202	GAG urinaire	Flomen et al. 1992
<i>IGBP1</i>	XL	immunoglobulin (CD79A) binding protein 1	300139	Corpus callosum, agenesis of, with mental retardation, ocular coloboma and micrognathia	300472	Agénésie du corps calleux et DI, colobome, micrognathie	1 5 UTR variant	NM_001551	-	Graham et al. 2003
<i>IGF1</i>	AR	insulin-like growth factor 1 (somatomedin C)	147440	Growth retardation with deafness and mental retardation due to IGF1 deficiency	608747	Retard de croissance intra et extra-utérin, surdité de perception, DI	1 dis	NM_000618	-	Woods et al. 1996
<i>IGF1R</i>	AD/AR	insulin-like growth factor 1 receptor	147370	Insulin-like growth factor I, resistance to	270450	Retard de croissance intra et extra-utérin	7M 4T	NM_000875	-	Abuzzahab et al. 2003
<i>IKBKG</i>	XL	inhibitor of kappa light polypeptide gene enhancer in B-cells, kinase gamma	300248	Incontinentia pigmenti	308300	H�mangiome capillaire multiple, Lymphoedeme des MI, Retard de croissance du � une malabsorption.	1 9	NM_001099857	-	Aradhya et al. 2001
<i>IL1RAPL1</i>	XL	interleukin 1 receptor accessory protein-like 1	300206	Mental retardation, X-linked 21/34	300143	TSA, synophris, hyperlaxité articulaire, ou DI-NS	2T, 2 large exon deletions	NM_014271	-	Doffinger et al. 2001
<i>IQSEC2</i>	XL	IQ motif and Sec7 domain 2	300522	Mental retardation, X-linked 1	309530	Epilepsie, retard de langage, brachycéphalie, strabisme, ou DI-NS	4M	NM_015075	-	Shoubridge et al. 2010
<i>KANSL1</i>	AD	KAT8 regulatory NSL complex subunit 1	612452	Syndrome Koolen-De Vries	610443	-	1 1 ?	NM_015443	-	Zollino et al. 2012
<i>KATNAL2</i>	AD	katanin p60 subunit A-like 2	614697	-	-	-	0 5 + del	NM_031303	-	Neale et al. 2012

<i>KCNJ10</i>	AR	potassium channel, inwardly rectifying subfamily J, member 10	602208	Syndrome SeSAME	612780	Convulsions, surdité, Ataxie	2T, 11M	NM_002241	-	Scholl et al. 2009
<i>KCNK9</i>	AD	potassium channel, two pore domain subfamily K, member 9	605874	Birk-Barel mental retardation dysmorphism syndrome	612292	Hypotonie, hyperactive, difficultés alimentaires, Dysmorphie	1M	NM_001282534	-	Barel et al. 2008
<i>KCNMA1</i>	AD	potassium channel, calcium activated large conductance subfamily M alpha, member 1	600150	Generalized epilepsy - paroxysmal dyskinesia	609446	-	2 +1 8 + 2	NM_002247	-	Du et al. 2005
<i>KCNQ2</i>	AD	potassium channel, voltage gated KQT-like subfamily Q, member 2	602235	Epileptic encephalopathy, early infantile, 7	613720	hypotonie, dystonie, spasticité	1T, 5M	NM_172107	-	Singh et al. 1998
<i>KCNQ3</i>	AD	potassium channel, voltage gated KQT-like subfamily Q, member 3	602232	Juvenile myoclonic epilepsy	121201	Epilepsie	1T 8M	NM_004519	-	Hirose et al. 2000
<i>KCTD13</i>	AD	potassium channel tetramerization domain containing 13	608947	-	-	-	0 2	NM_178863	-	Lin et al. 2015
<i>KDM5A</i>	AR	lysine (K)-specific demethylase 5A	180202	-	-	Dysmorphie	1M	NM_001042603	-	Najmabadi et al. 2011
<i>KDM5C</i>	XL	lysine (K)-specific demethylase 5C	314690	Mental retardation, X-linked, syndromic, Claes-Jensen type XLID	300534	Paraplégie spastique, Petite taille, Microcéphalie, Epilepsie, Hypotonie faciale, Hypoplasie maxillaire	3T, 6M	NM_004187	-	-
<i>KDM6A</i>	XL	lysine (K)-specific demethylase 6A	300128	Syndrome de Kabuki	300867	-	-	NM_021140	-	Lederer et al. 2012
<i>KIAA2022</i>	XL	KIAA2022	300524	Mental retardation, X-linked 98	300912	DI-NS	1 pericentric inversion	NM_001008537	-	Van Maldergem et al. 2013
<i>KIF1A</i>	AD	kinesin family member 1A	601255	Mental retardation, AD 9 ; Spastic paraplegia 30, AR	614255 610357	Hypotonie, spasticité, Syndrome c�r�belleux, hyperreflexia,	1M, 2M	NM_001244008	-	Hamdan et al. 2011
<i>KLF8</i>	XL	Kruppel-like factor 8	300286	-	-	Hypotonie	1 translocation	NM_007250	-	Lossi et al., J; Med, Genet., 2002

<i>KMT2A</i>	AD	Lysine (K)-specific methyltransferase 2A		Syndrome de Wiedemann-Steiner		DI, petite taille, Dysmorphie, anomalies squelettiques, hypertrichose typique ou atypique		NM_005933	-	Jones et al. 2012; Strom et al. 2014
<i>KMT2D</i>	AD	Lysine (K)-specific methyltransferase 2D	602113	Syndrome de Kabuki	147920	Dysmorphie caractéristique, anomalies squelettiques, DI léger ou modéré et retard de croissance postnatal	2T, 2M	NM_003482	-	Ng et al. 2010
<i>L1CAM</i>	XL	L1 cell adhesion molecule	308840	CRASH syndrome ; MASA syndrome ; Hydrocephalus with Hirschsprung disease	303350 303350 307000	Paraplégie spastique, aphasie, démarche traînante, retard de langage	6T, 10M	NM_024003	-	Rosenthal et al. 1992
<i>LAMC3</i>	AR	Laminin, gamma 3	604349	Cortical malformations, occipital	614115	Convulsions associées à des épisodes de perte visuelle transitoire	3T, 1M	NM_006059	-	Barak et al. 2011
<i>LAMP2</i>	XL	lysosomal-associated membrane protein 2	309060	Maladie de Danon	300257	Cardiopathie, Faiblesse musculaire	10T, 2M	NM_001122606	-	Nishino et al. 2000
<i>LIMK1</i>	AD	LIM domain kinase 1	601329	-	-	-	2T, 3M	NM_002314	-	Tassabehji et al. 1996
<i>LRP2</i>	AR/AD	low density lipoprotein receptor-related protein 2	600073	Syndrome de Donnai-Barrow	222448	Hernie diaphragmatique et ombilicale, hypertélorisme, agénésie du CC, une surdité de perception, et myopie	2T, 2M	NM_004525	-	Kantarci et al. 2007
<i>MAGT1</i>	XL	magnesium transporter 1	300715	Mental retardation, X-linked 95	300716	DI-NS	1M	NM_032121	-	Piton et al. 2013
<i>MAN1B1</i>	AR	mannosidase, alpha, class 1B, member 1	604346	Mental retardation, AR 15	614202	DI-NS, Surpoids	1T, 2M	NM_016219	-	Rafiq et al. 2011
<i>MANBA</i>	AR	mannosidase, beta A, lysosomal	609489	Mannosidosis, beta	248510	Retard développemental	7T, 1M	NM_005908	-	Sedel et al. 2006
<i>MAOA</i>	XL	monoamine oxidase A	309850	Syndrome de Brunner	300615	Agressivité ou DI-NS	1T	NM_000240	-	Brunner et al. 1993
<i>MBD5</i>	AD	methyl-CpG binding domain protein 5	611472	Mental retardation, AD 1	156200	Retard développemental, Convulsions, TSA, Ataxie	1 large exon deletion	NM_018328	-	Wagenstaller et al. 2007

<i>MBTPS2</i>	XL	membrane-bound transcription factor peptidase, site 2	300294	Syndrome IFAP/BRESHECK	308205	Ichthyose folliculaire, atrichie, Photophobie, maladie de hirschsprung, Dysplasie rénale, Cryptorchidie, Fente palatine, Anomalies squelettiques	5M	NM_015884	-	Oeffner et al. 2009
<i>MCPH1</i>	AR	microcephalin 1	607117	Microcephaly 1, primary, AR	251200	microcéphalie, petite taille	3T, 3M, 1 large exon deletion	NM_024596	-	Jackson et al. 2002
<i>MECP2</i>	XL	methyl CpG binding protein 2	300005	Syndrome de Rett ; Encephalopathie néonatale sévère	312750 300673	Troubles de la marche, Troubles du comportement, Epilepsie, Retard de langage, Microcéphalie, hypotonie, Troubles respiratoires, constipation, Retard de croissance, régression psychomotrice, TSA, Dysmorphie	22T, 14M, 1 large in frame deletion, 1 entire gene duplication	NM_004992	-	Amir et al. 1999
<i>MED12</i>	XL	mediator complex subunit 12	300188	Syndrome Lujan-Fryns ; Syndrome Opitz-Kaveggia syndrome ; Syndrome Ohdo	309520 305450 300895	Habitus Marfanoïde, maigreur Cryptorchidie, Hyperlaxité, clinodactylie, troubles de la pigmentation de la peau, surdité, troubles alimentaires, Macrocéphalie, Hypotonie, constipation, agénésie du CC, Dysmorphie	5M	NM_005120	-	Risheg et al. 2007
<i>MED13L</i>	AD	mediator complex subunit 13-like	608771	Transposition of the great arteries, dextro- looped 1, AD ; ID with cardiac anomalies, AD; NS-ID, AR;	608808 616789	Hypotonie, cardiopathie, Ataxie and Dysmorphie; DI-NS;	1 translocation, 3M ; 2 large exon deletions, 1 triplication 1 M	NM_015335	-	Munckle et al, 2003 ; Asadollahi et al. 2013 ; Najmabadi et al. 2011
<i>MED17</i>	AR	mediator complex subunit 17	603810	Microcephaly, postnatal progressive, with seizures and brain atrophy	613668	Microcéphalie postnatale progressive, avec convulsions et atrophie cérébrale	3T, 7M	NM_004268	-	Hirabayashi S. Brain Dev 2016

<i>MED23</i>	AR	mediator complex subunit 23	605042	Mental retardation, AR 18	614249	DI-NS	1M	NM_004830	-	Hashimoto et al. 2011
<i>MEF2C</i>	AD	myocyte enhancer factor 2C	600662	Chromosome 5q14,3 deletion syndrome / Mental retardation, stereotypic movements, epilepsy, and/or cerebral malformations	613443	TDAH, TSA, absence de contact., retard de langage, hypotonie, Dysmorphie	3T, 2M	NM_001193347	-	Le Meur et al. 2010
<i>MID1</i>	XL	midline 1	300552	Syndrome Opitz GBBB	300000	Hypospadias, Fente palatine, Anomalie laryngotracheoesophagienne, imperforation anale, cardiopathie	4T, 2M	NM_033289	-	Quaderi et al. 1997
<i>MPI</i>	AR	mannose phosphate isomerase	154550	Congenital disorder of glycosylation, type Ib	602579	Diarrhée, vomissement, hypoglycémie, convulsions, Troubles hépatiques	1T, 4M	NM_002435	Isoélectrofocalisation de la transférée sérique	Niehues et al. 1998
<i>MTHFR</i>	AR	méthylentetrahydrofolate reductase (NAD(P)H)	607093	Homocystinurie	236250	Troubles psychiatriques, faiblesse musculaire, Convulsions	3T, 7M	NM_005957	Homocystinémie, CAAp	Goyette et al. 1994
<i>MYT1L</i>	AD	myelin transcription factor 1-like	613084	Mental retardation, autosomal dominant 39	616521	Hypotonie néonatale, Troubles alimentaires, Retard psychomoteur, DI, TSA	1? 0	NM_015025	-	de Ligt et al. 2012
<i>NAA10</i>	XL	N(alpha)-acetyltransferase 10, NatA catalytic subunit	300013	Microphthalmia, syndromic 1 ; Syndrome Ogden	309800 300855	Veillesse apparante prématurée, Retard psychomoteur, arythmie cardiaque	5T, 6M	NM_003491	-	Rope et al. 2011
<i>NDP</i>	XL	Norrie disease (pseudoglioma)	300658	Maladie de Norrie	310600	Cécité précoce, Surdité, Convulsions, retard de croissance	3T, 13M	NM_000266	-	Berger et al. 1992
<i>NDUFA1</i>	XL	NADH dehydrogenase (ubiquinone) 1 alpha subcomplex, 1, 7,5kDa	300078	Déficit en complexe I mitochondrial	252010	Macrocephalie, leucodystrophie, encephalopathie, cardiomyopathie, myopathie, syndrome parkinsonien, insuffisance hépatique, neuropathie optique	3M	NM_004541	-	Fernandez-Moreira et al. 2007

<i>NFIX</i>	AD	nuclear factor I/X (CCAAT-binding transcription factor)	164005	Syndrome de Marshall-Smith ; Syndrome de Sotos de type 2	602535 614753	Avance de maturation de l'âge osseux, Retard de croissance, Difficultés respiratoire, DI, dysmorphie	7T, 3M	NM_002501	-	Malan et al. 2010
<i>NHS</i>	XL	Nance-Horan syndrome (congenital Cataractes and dental anomalies)	300457	Syndrome de Nance-Horan	302350	Cataracte congénitale , anomalies dentaires, Dysmorphie	6T	NM_198270	-	Burdon et al. 2003
<i>NIPBL</i>	AD	Nipped-B homolog (Drosophila)	608667	syndrome de Cornelia de Lange	122470	-	del	NM_133433	-	Krantz et al. 2004
<i>NLGN3</i>	XL	Neuroigin 3	300336	Asperger syndrome susceptibility, X-linked 1; Autism susceptibility, X-linked 1	300494 300425	TSA, Syndrome d'Asperger	1M	NM_018977	-	Burdon et al. 2003
<i>NLGN4X</i>	XL	Neuroigin 4, X-linked	300427	Mental retardation, X-linked ; Asperger syndrome susceptibility, X-linked 2 ; Autism susceptibility, X-linked 2	300495 300497 300495	TSA, Asperger ou DI-NS	2T, 1 large exon deletion	NM_020742	-	Laumonnier et al. 2004
<i>NPC2</i>	AR	Niemann-Pick disease, type C2	601015	Niemann-pick disease, type C2	607625	Neurodégénération, Troubles respiratoires	7T, 3M	NM_006432	-	Naureckiene et al. 2000
<i>NRXN1</i>	AR	Neurexin 1	600565	Syndrome de Pitt-Hopkins-like	614325	Hyperventilation, TSA, Retard développemental/regression, constipation, Dysmorphie	1T, 3 large exon deletion	NM_001135659	-	Zweier et al. 2009
<i>NRXN2</i>	AD	Neurexin 2	600566	-	-	TSA	1T	NM_138732	-	Gauthier et al. 2011
<i>NSD1</i>	AD	nuclear receptor binding SET domain protein 1	606681	Syndrome de Sotos	117550	Avance staturale, dysmorphie	19T, 4M	NM_022455	-	Kurotaki et al. 2002
<i>NSDHL</i>	XL	NAD(P) dependent steroid dehydrogenase-like	300275	Syndrome CHILD ; Syndrome CK	308050 300831	Hémidysplasie, Erythrodermie ichthyosiforme, anomalie de membres, Convulsions, Microcéphalie, Malformations corticales, Dysmorphie	4T, 3M, 1 in-frame deletion	NM_015922	-	Konig et al. 2000

<i>NSUN2</i>	AR	NOP2/Sun RNA methyltransferase family, member 2	610916	Mental retardation, AR 5	611091	Troubles de la croissance postnatale, Dysmorphie, Microcéphalie, Retard développemental	4T, 1M	NM_017755	-	Abbasi-Moheb et al. 2012
<i>NTNG1</i>	AD	netrin G1	608818	Syndrome de Rett Atypique	-	-	2M	NM_014917	-	Borg et al. 2005
<i>NXF5</i>	XL	nuclear RNA export factor 5	300319	-	-	Petite taille, pectus excavatum, Epilepsie, hypotonie, TSA, Dysmorphie	1 large inversion, 1 large deletion, 2 large duplications	NM_032946	-	Esposito et al. 2013 ; Piton et al. 2013
<i>OCRL</i>	XL	oculocerebrorenal syndrome of Lowe	300535	Syndrome de Lowe ; Maladie de Dent	309000 300555	Hydrophthalmie, Cataracte, aminoacidurie, hypotonie, insuffisance rénale	3T, 6M	NM_000276	-	Leahey et al. 1992, 1993
<i>OFD1</i>	XL	oral-facial-digital syndrome 1	311200	Joubert syndrome 1 ; Oral-facial-digital syndrome 1 ; Simpson-Golabi-Behmel syndrome, type 2	300804 311200 300209	Hypotonie, Ataxie cérébelleuse, troubles respiratoires, dystrophie rétinienne, polydactylie, anomalies dentaires, anomalies rénales, Macrocéphalie, Anomalies gastrointestinale et génitourinaire, Dysmorphie	8T, 1M, 1 large exon deletion	NM_003611	-	Thauvin-Robinet et al. 2006
<i>OPHN1</i>	XL	oligophrenin 1	300127	Mental retardation, X-linked, with cerebellar hypoplasia and distinctive facial appearance	300486	hypotonie, strabisme, Convulsions, Dysmorphie	4T, 2 large exon deletions, 1 translocation	NM_002547	IRM : Hypoplasie cérébelleuse, Dysmorphie (Enophtalmie)	Billuart et al. 1998
<i>OTC</i>	XL	ornithine carbamoyltransferase	300461	Ornithine Transcarbamylase Deficiency	311250	Encephalopathie, hyperammonémie, alcalose respiratoire	6T, 20M	NM_000531	Ammoniémie	Maddalena et al. 1988
<i>PACS1</i>	AD	phosphofurin acidic cluster sorting protein 1	607492	Syndrome de Schuss-Hoeijmakers (Mental retardation, AD 17)	615009	Dysmorphie, anomalies génitales	1M	NM_018026	-	Schuurs-Hoeijmakers et al., 2012

<i>PAFAH1B1</i>	AD	platelet-activating factor acetylhydrolase 1b, regulatory subunit 1 (45kDa)	601545	Lissencephaly 1, Subcortical laminar heterotopia	607432	Spasticité, Convulsions, hypotonie, Microcéphalie, Dysmorphie	3T, 7M	NM_000430	IRM : Lissencéphalie ou hétérotopies laminaires sous-corticales	Chong et al. 1996
<i>PAK3</i>	XL	p21 protein (Cdc42/Rac)-activated kinase 3	300142	Mental retardation, X-linked 30/47	300558	Microcéphalie, hypotonie, hypersalivation, troubles psychiatriques	2T, 3M	NM_002578	-	Allen et al. 1998
<i>PCDH19</i>	XL	protocadherin 19	300460	Epileptic encephalopathy, early infantile, 9	300088	Epilepsie, Troubles psychiatriques	6T, 2M	NM_001105243	-	Dibbens et al. 2008
<i>PCDH8</i>	AD	protocadherin 8	603580	-	-	-	2T, 12M	NM_002590	-	-
<i>PDHA1</i>	XL	pyruvate dehydrogenase (lipoamide) alpha 1	300502	Leigh syndrome; Pyruvate dehydrogenase E1-alpha deficiency	308930 312170	Troubles respiratoires, hypotonie, spasticité, acidose lactique, convulsions, anomalies cérébelleuses	7T, 12M	NM_000284	Acidose lactique	Dahl et al. 1990
<i>PDHX</i>	AR	pyruvate dehydrogenase complex, component X	608769	Hyperlactacidémie du à un déficit en PDX1	245349	Retard psychomoteur, hypotonie, Ataxie, Acidose lactique	6T, 1M	NM_003477	Acidose lactique	Geoffroy et al. 1996
<i>PEX7</i>	AR	peroxisomal biogenesis factor 7	601757	Maladie de Refsum ; Peroxisome biogenesis disorder 9B ; Rhizomelic chondrodysplasia punctata, type 1	614879 215100	Cataracte, neuropathie	5T, 2M	NM_000288	-	Braverman et al. 2002
<i>PHF6</i>	XL	PHD finger protein 6	300414	Syndrome de Borjeson-Forsman-Lehmann	301900	Epilepsie, hypogonadisme, hypometabolisme, obésité, Dysmorphie	4T, 6M	NM_032458	-	Lower et al. 2002
<i>PHF8</i>	XL	PHD finger protein 8	300560	Mental retardation syndrome, X-linked, Siderius type	300263	Dysmorphie, Fente palatine	2T, 1M	NM_015107	-	Laumonnier et al. 2005
<i>PIGV</i>	AR	phosphatidylinositol glycan anchor biosynthesis, class V	610274	Hyperphosphatasia with mental retardation syndrome 1	239300	hypotonie, Convulsions	5M	NM_017837	-	Horn et al. 2011
<i>PLP1</i>	XL	proteolipid protein 1	300401	Maladie de Pelizaeus-Merzbacher	312080	Nystagmus, paraparésie spastique, Ataxie, Convulsions	5T, 19M	NM_000533	-	Gencic et al. 1989

<i>PMM2</i>	AR	phosphomannomutase 2	601785	Congenital disorder of glycosylation, type Ia	212065	Retard psychomoteur, hypotonie, hyporeflexia, Ataxie, strabisme	2T, 20M	NM_000303	Isoélectrofocalisation de la transférée sérique	Matthijs et al. 1997
<i>PNKP</i>	AR	polynucleotide kinase 3-phosphatase	605610	Microcephaly - seizures - developmental delay	613402	Microcéphalie, Convulsions, Retard psychomoteur	1T, 3M	NM_007254	-	Shen et al. 2010
<i>POGZ</i>	AD	pogo transposable element with ZNF domain	614787	Syndrome de White-Sutton	616364	Retard psychomoteur, Troubles du langage, TSA	10T	NM_015100		White et al. 2016
<i>PORCN</i>	XL	porcupine homolog (Drosophila)	300651	Hypoplasie dermique en herbe	305600	anomalie de pigmentation, anomalies des doigts, troubles visuels (colobome), Létal chez le garçon	3T, 2M	NM_203475	-	Wang et al. 2007
<i>PQBP1</i>	XL	polyglutamine binding protein 1	300463	Syndrome de Renpenning	309500	Microcéphalie, Petite taille, hypogonadisme, colobome, Dymorphie	6T, 1M	NM_005710	-	Kalscheuer et al. 2003
<i>PRKRA</i>	AR	protein kinase, interferon-inducible double stranded RNA dependent activator	603424	Dystonia 16	612067	Dystonie, syndrome parkinsonien, bradykinésie	1T, 1M	NM_003690	-	Zech et al. 2014
<i>PRODH</i>	AD / AR	proline dehydrogenase (oxidase) 1	606810	Hyperprolinémie de type I ; Schizophrenia, susceptibility to, 4	239500 600850	Anomalies rénales, Surdité, Epilepsie	8M, 1 large exon deletion	NM_016335	-	Jacquet et al. 2002
<i>PRPS1</i>	XL	phosphoribosyl pyrophosphate synthetase 1	311850	Arts syndrome ; Charcot-Marie-Tooth; Phosphoribosylpyrophosphate Synthetase superactivity	301835 311070 300661	Hypotonie, Ataxie, Surdité, atrophie optique, polyneuropathie, Goutte, Hyperuricémie	11M	NM_002764	-	Roessler et al. 1991, 1993
<i>PRRT2</i>	AD	proline-rich transmembrane protein 2	614386	Convulsions, familial infantile, with paroxysmal choreoathetosis AD; Episodic kinesigenic dyskinesia 1 AD; BFIS/PKD with ID: AR	602066 128200	Ataxie, absences	1T	NM_145239	-	Labate et al. 2012
<i>PRSS12</i>	AR	protease, serine, 12 (neurotrypsin, motopsin)	606709	Mental retardation, AR 1	249500	DI-NS	1T	NM_003619	-	Molinari et al. 2002
<i>PTCHD1</i>	XL	patched domain containing 1	300828	Autism, susceptibility to, X-linked 4	300830	TSA, DI-NS	6M, 1 in-frame indel	NM_173495	-	Chaudhry et al. 2015

<i>PTEN</i>	AD	phosphatase and tensin homolog	601728	Syndrome de Cowden	158350	Polype hamartomateux, trichilemmome, cancer du sein, macrocéphalie		NM_000314	-	Liaw et al. 1997
<i>RAB39B</i>	XL	RAB39B, member RAS oncogene family	300774	Mental retardation, X-linked 72 / Syndrome de Laxova-Opitz / Syndrome de Waisman (Parkinson précoce)	300271 311510	Convulsions, TSA	2T	NM_171998	-	Giannandrea et al. 2010
<i>RAB40AL</i>	XL	RAB40A, member RAS oncogene family-like	300405	-	-	-	Polymorphisme	NM_001031834	-	Oldak et al. 2014.
<i>RAI1</i>	AD	retinoic acid induced 1	607642	Syndrome de Smith-Magenis	182290	Hypotonie, retard de langage, surdité, troubles du sommeil, Dysmorphie	5T, 2M	NM_030665	-	Slager et al. 2003
<i>RBM10</i>	XL	RNA binding motif protein 10	300080	Syndrome TARP	311900	Cardiopathie, pieds bots, Dysmorphie	2T	NM_005676	-	Johnston et al. 2010
<i>RELN</i>	AR	Reelin	600514	Lissencephalie 2 (Norman-Roberts type)	257320	Microcéphalie, Dysmorphie, Retard de croissance postnatal Convulsions, Hypertonie	2T	NM_173054	-	Hong et al. 2000
<i>RNF135</i>	AD	ring finger protein 135	611358	Excès de croissance - macrocéphalie - Dysmorphie	614192	Excès de croissance - macrocéphalie - Dysmorphie	1T, 5M	NM_032322	-	Douglas et al. 2007
<i>RPL10</i>	XL	ribosomal protein L10	312173	Autism, susceptibility to, X-linked 5	300847	TSA	2M	NM_001303626	-	Klauck et al. 2006
<i>RPS6KA3</i>	XL	ribosomal protein S6 kinase, 90kDa, polypeptide 3	300075	Syndrome de Coffin-Lowry ; Mental retardation, X-linked 19	303600 300844	Anomalies squelettique, Retard de croissance, surdité, mouvements anormaux, dysmorphie, ou DI-NS	9T, 9M	NM_004586	-	Trivier et al. 1996
<i>SATB2</i>	AD	SATB homeobox 2	608148	Syndrome Glass	612313	Fente labio-palatine	8T, 2M	NM_001172517	-	Leoyklang et al. 2007
<i>SCN1A</i>	AD	sodium channel, voltage gated, type I alpha subunit	182389	Syndrome de Dravet ; Epilepsie, avec convulsions f�briles compliqu�es, type 2	607208 604403	Absences, Ataxie, Regression intellectuelle	5T, 15M, 2 large exon deletions	NM_006920	-	Escayg et al. 2000
<i>SCN2A</i>	AD	sodium channel, voltage gated, type II alpha subunit	182390	Epileptic encephalopathy, early infantile, 11	613721	Convulsions, spasticité, Retard développemental	1T, 3M	NM_021007	-	Sugawara et al. 2001

<i>SCN8A</i>	AD	sodium channel, voltage gated, type VIII alpha subunit	600702	Early infantile epileptic encephalopathy	614558	Epilepsie, ataxie		NM_014191	-	Trudeau et al. 2006
<i>SETBP1</i>	AD	SET binding protein 1	611060	Syndrome de Schinzel-Giedion ; Mental retardation, AD 29	269150	Dysmorphie, anomalie congénitale	6T, 5M	NM_015559	-	Hoischen et al. 2010
<i>SETD5</i>	AD	SET domain containing 5	615743	Mental retardation, AD 23	615761	Troubles du comportement	7T	NM_001292043	-	Grozeva et al. 2014
<i>SHANK1</i>	AD	SH3 and multiple ankyrin repeat domains 1	604999	-	-	Asperger	2 large exon deletions	NM_016148	-	Sato et al. 2012
<i>SHANK2</i>	AD	SH3 and multiple ankyrin repeat domains 2	603290	Autism susceptibility 17	613436	TSA	1T, 2 large exon deletions	NM_012309	-	Berkel et al. 2010
<i>SHANK3</i>	AD	SH3 and multiple ankyrin repeat domains 3	606230	Syndrome de Phelan-McDermid	606232	Hypotonie néonatale, Retard développemental, retard de langage, TSA	3T, 1M	NM_001080420	-	Durand et al. 2007
<i>SHROOM4</i>	XL	shroom family member 4	300579	Syndrome de Stocco dos Santos	300434	Petite taille, luxation de hanche	1M	NM_020717	-	Stocco dos Santos et al. 2003
<i>SKI</i>	AD	SKI proto-oncogene	164780	Syndrome de Shprintzen-Goldberg	182212	Habitus marfanoïde, anomalies squelettiques, cardiovasculaires et crâniofaciales et difficultés d'apprentissage	3T	NM_003036	-	Doyle et al. 2012
<i>SLC16A2</i>	XL	solute carrier family 16, member 2 (thyroid hormone transporter)	300095	Syndrome de Allan-Herndon-Dudley	300523	Hypotonie, atrophie musculaire, contractures articulaires, paraplégie spastique	3T, 5M	NM_006517	T3 libre élevée, T4 libre faible à normale, TSH normal	Dumitrescu et al. 2004
<i>SLC2A1</i>	AD	solute carrier family 2 (facilitated glucose transporter), member 1	138140	Déficit en GLUT1	606777 612126	Encéphalopathie épileptique, Retard développemental, Microcéphalie, Ataxie, spasticity, Convulsions, sleep disturbances	2T, 10M	NM_006516	Glucose LCR/plasma à jeun < 0,52	Seidner et al. 1998
<i>SLC46A1</i>	AR	solute carrier family 46 (folate transporter), member 1	611672	Malabsorption congénitale de l'acide folique	229050	Anémie mégaloblastique, diarrhée, Déficit immunitaire, infections, convulsions	4T, 6M	NM_080669	-	Qiu et al. 2006

<i>SLC6A1</i>	pot AD	solute carrier family 6 (neurotransmitter transporter), member 1	137165	Epilepsie myoclonico-astatique ou syndrome de Doose	616421	Epilepsie-absence et myoclonie	2T, 8M	NM_003042	-	Carvill et al. 2015
<i>SLC6A8</i>	XL	solute carrier family 6 (neurotransmitter transporter), member 8	300036	Déficit en transporteur de la créatine	300352	Retard de langage, Convulsions, Troubles du comportement	3T, 5M, 2 in-frame deletions	NM_001142805	-	Salomons et al. 2001
<i>SLC9A6</i>	XL	solute carrier family 9, subfamily A (NHE6, cation proton antiporter 6), member 6	300231	Syndrome de Christianson	300243	Microcéphalie, troubles du langage sévère, hypotonie, Convulsions, Troubles de l'oculomotricité, Hypersalivation	3T, 2 in-frame deletions	NM_001042537	-	Gilfillan et al. 2008
<i>SMARCA2</i>	AD	SWI/SNF related, matrix associated, actin dependent regulator of chromatin, subfamily a, member 2	600014	Syndrome de Nicolaidis-Baraitser	601358	DI, petite taille, hypotrichose, brachydactylie, épilepsie, dysmorphie	13M, 1T	NM_139045	-	Van Houdt et al. 2012; Wolff et al. 2011; Tsurusaki et al. 2012
<i>SMC1A</i>	XL	structural maintenance of chromosomes 1A	300040	Syndrome de Cornelia de Lange	300590	Anomalies de membres, Retard de croissance, Epilepsie, anomalies cérébrales, Dysmorphie	3M	NM_006306	-	Musio et al. 2006
<i>SMC3</i>	AD	structural maintenance of chromosomes 3	606062	Syndrome de Cornelia de Lange	610759	Anomalies de membres, Retard de croissance, Epilepsie, anomalies cérébrales, Dysmorphie	4M, 2T	NM_005445	-	Deardorff et al. 2007
<i>SMS</i>	XL	spermine synthase	300105	Déficiencie intellectuelle liée à l'X type Snyder-Robinson	309583	hypotonie, habitus marfanoid	1T, 2M	NM_004595	-	Cason et al. 2003
<i>SOBP</i>	AR	SINE OCULIS-BINDING PROTEIN, DROSOPHILA, HOMOLOG OF	613667	Mental retardation, anterior maxillary protrusion, and strabismus	613671	DI, Protrusion du maxillaire antérieur, strabisme	1T	NM_018013	-	Birk et al. 2010
<i>SOX3</i>	XL	SRY-BOX 3	313430	Déficiencie intellectuelle et déficit isolé en hormone de croissance	300123	Hypopituitarisme	3T	NM_005634	-	Laumonnier et al. 2002

<i>SOX5</i>	AD	SRY (sex determining region Y)-box 5	604975	Syndrome de Lamb-Shaffer ou Retard de développement et de langage par déficit en SOX5	616803	Retard de développement et de langage	3T 3M	NM_152989	-	Lamb et al. 2012
<i>SPTAN1</i>	AD	spectrin, alpha, non-erythrocytic 1	182810	Early infantile epileptic encephalopathy	613477	Epilepsie, paraplégie spastique, hypomyélinisation	4T, 2M	NM_003127	-	Hamdan et al. 2012
<i>SRD5A3</i>	AR	steroid 5 alpha-reductase 3	611715	Congenital disorder of glycosylation, type Iq ; Kahrizi syndrome	612379 612713	Colobomes, ichthyose, anomalies cérébelleuses, Cyphose, Dysmorphie	7T	NM_024592	Isoélectrofocalisation de la transférée sérique	Cantagrel et al. 2010
<i>SRGAP3</i>	pot AD	SLIT-ROBO Rho GTPase activating protein 3	606525	Astrocytome Pilocytique	-	-	0 2?	NM_014850	-	Waltereit et al. 2012
<i>SRPX2</i>	XL	sushi-repeat containing protein, X-linked 2	300642	Syndrome d'épilepsie rolandique-dyspraxie de la parole	300643	Epilepsie rolandique, dyspraxie	2M	NM_014467	-	Roll et al. 2006
<i>ST3GAL3</i>	AR	ST3 beta-galactoside alpha-2,3-sialyltransferase 3	606494	Epileptic encephalopathy, early infantile, 15 ; Mental retardation, AR 12	615006 611090	-	7T, 10M	NM_006279	-	Hu et al. 2011
<i>STIL</i>	AR	SCL/TAL1 interrupting locus	181590	Microcephaly 7, primary, AR	612703	Microcéphalie, Strabisme, Ataxie, Convulsions	3T	NM_003035	-	Kumar et al. 2009
<i>STXBP1</i>	AD	syntaxin binding protein 1	602926	Epileptic encephalopathy, early infantile, 4	612164	Convulsions, spasticité, malformations cérébrales	3T, 4M	NM_001032221	-	Saitu et al. 2008
<i>SYN1</i>	XL	synapsin I	313440	Epilepsy, X-linked, with variable learning disabilities and behavior disorders	300491	TSA	2T, 2M	NM_006950	-	Garcia et al. 2004
<i>SYNGAP1</i>	AD	synaptic Ras GTPase activating protein 1	603384	Mental retardation, AD 5	612621	Retard développemental, Convulsions, TSA	8T, 2M	NM_006772	-	Berryer et al. 2013; Carvill et al. 2013; Hamdan et al. 2011; Hamdan et al. 2009 ; Rauch et al. 2012
<i>SYP</i>	XL	synaptophysin	313475	Mental retardation, X-linked 96	300802	Epilepsie ou DI-NS	3T, 1M	NM_003179	-	Tarpey et al. 2009
<i>TBL1XR1</i>	AD	transducin (beta)-like 1 X-linked receptor 1	608628	Mental retardation, autosomal dominant 41 ; Pierpont syndrome	616944 602342	Spasme infantile	2T, 9M	NM_024665	-	Saitu et al. 2014

<i>TBR1</i>	AD	T-box, brain, 1	604616	-	-	-	4T, 1M	NM_006593	-	-
<i>TCF4</i>	AD	transcription factor 4	602272	Syndrome de Pitt-Hopkins	610954	Hyperventilation, apnée du sommeil, anomalies intestinales pieds bots, Dymorphie	3T, 3M	NM_003199	-	Amiel et al. 2007
<i>TECR</i>	AR	trans-2,3-enoyl-CoA reductase	610057	Mental retardation, AR 14	614020	DI-NS	1M	NM_138501	-	Caliskan et al. 2011
<i>TIMM8A</i>	XL	translocase of inner mitochondrial membrane 8 homolog A (yeast)	300356	Jensen syndrome ; Mohr-Tranebjaerg Syndrome	311150 304700	Surdité Progressive, cécité et dystonie	7T, 1M, 1 entire gene deletion	NM_004085	-	Jin et al. 1996
<i>TRAPPC9</i>	AR	trafficking protein particle complex 9	611966	Mental retardation, AR 13	613192	Microcéphalie, Leucopathie, obésité, TSA (battement des mains)	4T	NM_001160372	-	Mochida et al. 2009
<i>TRIO</i>	AD	trio Rho guanine nucleotide exchange factor	601893	Mental retardation, AD 44	617061	Traits autistique, DI légère voir borderline	4M	NM_007118	-	Ba et al. 2016
<i>TSC2</i>	AD	tuberous sclerosis 2	191092	Sclérose tubéreuse de Bourneville	613254	Hamartomatose, Epilepsie, DI, Troubles du comportement, Insuffisance rénale	3T, 10M	NM_001114382	-	Kumar et al. 1995
<i>TSPAN7</i>	XL	tetraspanin 7	300096	Mental retardation, X-linked 58	300210	DI-NS	2T, 1M	NM_004615	-	Zemni et al. 2000
<i>TUBA1A</i>	AD	tubulin, alpha 1a	602529	Lissencéphalie	611603	Microcéphalie, pachygyrie	5T, 8M	NM_006009	-	Poirier et al. 2007
<i>TUBB2B</i>	AD	tubulin, beta 2B class IIb	612850	Polymicrogyrie	610031	Polymicrogyrie	1?	NM_178012	-	Jaglin et al. 2009
<i>TUSC3</i>	AR	tumor suppressor candidate 3	601385	Mental retardation, AR 7	611093	DI-NS	2T	NM_006765	-	Molinari et al. 2008
<i>UBE2A</i>	XL	ubiquitin-conjugating enzyme E2A	312180	XLID, Nascimento-type	300860	Dymorphie, synophris, hypogénitalisme	1T, 2M	NM_003336	-	Nascimento et al. 2006
<i>UBE3A</i>	AD	ubiquitin protein ligase E3A	601623	Syndrome d'Angelman	105830	Troubles de la marche, Troubles du comportement, Epilepsie, limitations du langage, Dymorphie	9T, 2M	NM_130839	-	Kishino et al. 1997

<i>UBE3B</i>	AR	ubiquitin protein ligase E3B	608047	Syndrome de blépharophimosis-déficience intellectuelle ; Kaufman oculocerebrofacial syndrome	244450	Blépharophimosis	1T, 14M	NM_183415	-	Basel-Vanagaite et al. 2012
<i>UBR1</i>	AR	ubiquitin protein ligase E3 component n-recognin 1	605981	Syndrome de Johanson-Blizzard	243800	Hypoplasie des ailes du nez, Surdité, hypothyroïdisme, Retard de croissance, malabsorption, defect ectodermique du scalp retardation, dent définitive absente	2?	NM_174916	-	Zenker et al. 2005
<i>UPB1</i>	AR	ureidopropionase, beta	606673	Déficit en b�ta-ur�idopropionase	613161	hypotonie, Microcéphalie, Convulsions	2T, 2M	NM_016327	-	van Kuilenburg et al. 2004
<i>UPF3B</i>	XL	UPF3 regulator of nonsense transcripts homolog B (yeast)	300298	Mental retardation, X-linked, syndromic 14	300676	TSA ou DI-NS	3T, 1M	NM_080632	-	Tarpey et al. 2007
<i>UROC1</i>	AR	urocanate hydratase 1	613012	Acidurie urocannique	276880	Comportement atypique, Ataxie	2M	NM_144639	CAOu	Espinos et al. 2009
<i>USP9X</i>	XL	ubiquitin specific peptidase 9, X-linked	300072	Mental retardation X-linked 99	300919	-	5T, 2M	NM_001039591	-	Tarpey et al. 2009
<i>VLDLR</i>	AR	very low density lipoprotein receptor	192977	Syndrome Desequilibrium ou Cerebellar hypoplasia and mental retardation with or without quadrupedal locomotion 1	224050	DI, hypoplasie cérébelleuse	6M	NM_003383	-	Boycott et al. 2005
<i>VPS13B</i>	AR	vacuolar protein sorting 13 homolog B (yeast)	607817	Syndrome de Cohen	216550	Dysmorphie, microcéphalie, Ob�siti� tronculaire, r�tinopathie progressive, neutrop�nie intermittente	1T, 1M	NM_017890	-	Kolehmainen et al. 2003
<i>WDR45</i>	XL	WD repeat domain 45	300526	Neurodégénérescence associée à une protéine b�ta-propeller ou Neurodégénérescence avec surcharge cérébrale en fer type 5	300894	Dystonie progressive, Syndrome parkinsonien, Démence	5T	NM_007075	-	Haack et al. 2012

<i>WDR45B</i>	AR	WD repeat domain 45B	300526	-	-	-	7T, 17M	NM_019613	-	-
<i>WDR62</i>	AR	WD repeat domain 62	613583	Microcephaly 2, primary, AR, avec ou sans malformations corticales	604317	Retard psychomoteur, microcéphalie	8T, 5M	NM_001083961	-	Bilguvar et al. 2010
<i>YY1</i>	AD	YY1 transcription factor	600013	-	-	Microcéphalie, Retard de développement	1M	NM_003403	-	Vissers et al. 2010
<i>ZBTB20</i>	AD	zinc finger and BTB domain containing 20	606025	Primrose syndrome	259050	TSA, DI-NS	2M, 1 translocation	NM_015642	-	Cordeddu et al. 2014
<i>ZC3H14</i>	AR	zinc finger CCCH-type containing 14	613279	Mental retardation, autosomal recessive 56	617125	DI-NS	1T, 1 large deletion	NM_024824	-	Pak et al. 2011
<i>ZCCHC12</i>	XL	zinc finger, CCHC domain containing 12	300701	-	-	-	-	NM_173798	-	-
<i>ZDHHC15</i>	XL	zinc finger, DHHC-type containing 15	300576	Mental retardation, X-linked 91	300577	Hypotonie, Convulsions, anomalies des membres anomalies, obésité, Dysmorphie	1 translocation	NM_144969	-	Mansouri et al. 2005
<i>ZDHHC9</i>	XL	zinc finger, DHHC-type containing 9	300646	Mental retardation, X-linked syndromic, Raymond type	300799	Habitus marfanoïde, arachnodactylie, strabisme	2T, 2M	NM_016032	-	Raymond et al. 2007
<i>ZEB2</i>	AD	zinc finger E-box binding homeobox 2	605802	Syndrome de Mowat-Wilson	235730	Retard développemental, Epilepsie, neurocristopathie	12T, 3M	NM_014795	-	Wakamatsu et al. 2001
<i>ZMYM3</i>	XL	zinc finger, MYM-type 3	300061	-	-	DI-NS	1 translocation	NM_201599	-	Philips et al. 2014
<i>ZNF292</i>	AD	zinc finger protein 292	616213	-	-	-	2T, 6M	NM_015021	-	-
<i>ZNF41</i>	XL	zinc finger protein 41	314995	Mental retardation, X-linked 89	300848	Epilepsie, retard de langage ou DI-NS	1T, 1M, 1 translocation	NM_153380	-	-
<i>ZNF526</i>	AR	zinc finger protein 526	614387	-	-	DI-NS	2M	NM_133444	-	Najmabadi et al. 2011
<i>ZNF674</i>	XL	zinc finger protein 674	300573	Mental retardation, X-linked 92	300851	DI-NS	1T	NM_001039891	-	Piton et al. 2013
<i>ZNF711</i>	XL	zinc finger protein 711	314990	Mental retardation, X-linked 97	300803	DI-NS	2T	NM_021998	-	Tarpey et al. 2009
<i>ZNF81</i>	XL	zinc finger protein 81	314998	Mental retardation, X-linked 45	300498	DI-NS	1M	NM_007137	-	Kleefstra et al. 2004

## B. Annexe 2 : Tableau reprenant l'ensemble des patients et des mutations explorées et leurs résultats

Patient	Sexe	Âge (ans)	DI	Microcéphalie	Epilepsie	TSA	Hypotonie	Dysmorphie	Gène	Variation	Trans.	Mode trans.	Accord avec phénotype décrit	Classification du variant
P01	M	14	++	✗	✓	✓	✓	✗	-	Aucune	-	-	-	-
P03	F	21	+++	✓	✗	✓	✓	✓	FOXG1	c.749G>A; p.Gly250Asp; htz	En attente	XL	+	Probablement pathogène
P05	F	2	+	✗	✓	-	✓	✗	-	Aucune	-	-	-	-
P06	M	25	+++	✓ (-2,5 DS)	✗	✓	✓	✗	SHANK3	c.3727dupG; p.Ala1243fs; htz	de novo	AD	+	Pathogène
P07	M	9	+	✓	✗	✗	✗	✗	DIP2B	c.289C>T; p.Arg97*; htz	Père	AD	+	Polymorphisme rare
P08	M	30	+	✗	✗	✓	✓	✗	WDR62	c.2992G>C; p.Asp998His; htz c.3247G>A; p.Val1083Met; htz	Père Mère	AR	+(Microcéphalie)	VUS
P09	M	8	++	✓ (-3 DS)	✗	✗	✗	✗	-	Aucune	-	-	-	-
P10	M	12	+	✗	✗	✓	✓	✓	SMC3	c.600A>T; p.Leu200Phe; htz	de novo	AD	+(Microcéphalie)	Pathogène
P14	M	8	++	✗	✗	✓	✓	✗	NSD1 KMT2A	c.5740C>T; p.Arg1914Cys; htz c.6188A>G; p.Asp2063Gly; htz	de novo Père	AD	++ (Excès de croissance et Macrocéphalie)	Pathogène VUS
P15	M	6	+	✗	✗	-	✓	✗	-	Aucune	-	-	-	-
P16	M	7	++	✗ (+2 DS)	✗	✓	✗	✗	SHANK2	c.1796G>A; p.Arg599His; htz	Mère, Frère, Sœur	AD	+	VUS
P24	M	7	+++	✗	✗	✗	✓	✓	-	Aucune	-	-	-	-
P25	M	4	+	✗	✗	✗	✗	✓	SMARCA2	c.2795T>C; p.Ile932Thr; htz	Mère	AD	-	Polymorphisme rare
P26	M	10	++	✗	✗	✓	✓	✗	-	Aucune	-	-	-	-
P27	F	5	+++	✗	✗	✗	✓	✗	SCN8A	c.4146dupG; p.Asn1383fs; htz	Père	AD	Non	Pathogène

C. Annexe 3 : Exemple d'une partie du fichier Excel généré à l'issu de l'annotation des variants identifiés pour le patient P6 après tri sur la fréquence puis sur le score Varank

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
Gene	Bande_K	Mode_trans.	Transcrit	eNomen	pNomen	Prof	%	Phred_Score	Debut	Type	Effet	Exon	rsID	Pathogenicite_Clinvar	Score_Varank	Sift	Polyphen	Gerp	PhyloP	Code_barre	Frequence_allele	MAF_tot
→ SHANK3	22q13.33	AD	ENST00000262795	c.3727dupG	p.Ala1243fs	227	45	2231.73	51159932	INS	frameshift_variant	'22/23'	rs767765716	.	100	.	.	.	.	'010000000000000'	0.0333	-
MPI	15q24.1	AR	ENST00000352410	c.305C>T	p.Ser102Leu	181	49	2243.77	75183880	SNP	missense_variant	'3/8'	rs104894494	pathogenic	65	.	.	4.96	7.606	'010000000000000'	0.0333	-
VPS13B	8q22.2	AR	ENST00000358544	c.7787C>T	p.Ser2596Phe	142	43	1677.77	100791192	SNP	missense_variant	'42/62'	rs145208175	Uncertain significance	60	Deleterious (0)	Probably damaging (0.971)	4.74	5.044	'010000000000000'	0.0333	9.15E-4
HIVEP2	6q24.2	AD	ENST00000012134	c.5337A>C	p.Glu1779Asp	69	39	602.77	143089524	SNP	missense_variant	'4/8'	rs375438619	.	60	Deleterious (0)	Probably damaging (0.998)	5.81	3.843	'010000000000000'	0.0333	-
IQSEC2	Xp11.22	XL	ENST00000396435	c.4408G>A	p.Ala1470Thr	32	100	928.77	53263460	SNP	missense_variant	'15/15'	rs191886831	.	60	.	.	2.25	0.815	'020000000000000'	0.0666	0.006
VPS13B	8q22.2	AR	ENST00000358544	c.3811A>T	p.Thr1271Ser	183	54	2714.77	100493971	SNP	missense_variant	'25/62'	rs142674934	Uncertain significance	55	Tolerated (0.12)	Possibly damaging (0.907)	5.08	8.261	'010000000000000'	0.0333	9.15E-4
MED12	Xq13.1	XL	ENST00000336646	c.5492A>T	p.His1831Leu	97	100	3249.77	70356820	SNP	missense_variant	'38/45'	.	.	55	.	.	2.85	4.698	'020000000000000'	0.0666	-
GRIA3	Xq25	XL	ENST00000264357	c.1181G>A	p.Arg394Gln	45	100	1473.77	122536945	SNP	missense_variant	'8/16'	rs138817389	.	55	.	.	5.7	9.476	'020000000000000'	0.0666	-
ALG6	1p31.3	AR	ENST00000263440	c.391T>C	p.Tyr131His	81	56	1243.77	63872032	SNP	missense_variant	'5/14'	rs35383149	pathogenic	55	.	.	4.75	3.981	'010000000000100'	0.0666	0.017
ANKRD11	16q24.3	AD	ENST00000301030	c.5509C>T	p.Pro1837Ser	328	47	4663.77	89347441	SNP	missense_variant	'9/13'	rs145906515	.	50	.	.	-1.28	0.813	'010000000000000'	0.0333	0.001
HDAC4	2q37.3	AD	ENST00000430200	c.70G>A	p.Val24Met	246	48	3019.77	239988606	SNP	missense_variant	'1/4'	rs116780743	.	50	.	.	.	.	'010000000000000'	0.0333	-
PHF8	Xp11.22	.	ENST00000357988	c.327T>A	p.Asp109Glu	82	100	2559.77	54048766	SNP	missense_variant	'4/22'	.	.	50	.	.	3.01	-0.452	'020000000000000'	0.0666	0.001
CAMTA1	1p36.23	AD	ENST00000303635	c.4125G>A	p.Gly1375Gly	172	58	2816.77	7798485	SNP	synonymous_variant	'16/23'	rs76980367	.	15	.	.	3.98	1.157	'010000000000000'	0.0333	0.009
TRAPPC9	8q24.3	AR	ENST00000389328	c.1701C>T	p.Tyr567Tyr	184	45	2217.77	141370237	SNP	synonymous_variant	'9/23'	rs117632905	Uncertain significance	15	.	.	-1.8	0.318	'010000000000000'	0.0333	0.002
HUWE1	Xp11.22	.	ENST00000262854	c.12585C>T	p.Asn4195Asn	103	100	3379.77	53562409	SNP	synonymous_variant	'81/84'	.	.	15	.	.	2.63	0.689	'020000000000000'	0.0666	-
DYNC1H1	14q32.31	AD	ENST00000360184	c.13764G>A	p.Thr4588Thr	278	44	2996.77	102516487	SNP	synonymous_variant	'77/78'	rs35079638	.	10	.	.	.	.	'010000000000000'	0.0333	-
TCF4	18q21.2	AD	ENST00000570146	c.453T>A	p.Pro151Pro	101	51	1436.77	52927058	SNP	synonymous_variant	'4/4'	rs74562156	.	10	.	.	.	.	'010000000000000'	0.0333	-
POGZ	1q21.3	AD	ENST00000271715	c.4104T>G	p.Thr1368Thr	211	52	2960.77	151377407	SNP	synonymous_variant	'19/19'	rs1571294	.	10	.	.	.	.	'010000000000000'	0.0333	-
SRGAP3	3p25.3	.	ENST00000383836	c.969T>C	p.Asn323Asn	232	50	3160.77	9099989	SNP	synonymous_variant	'7/22'	rs61747289	.	10	.	.	.	.	'010000000000000'	0.0333	-
CACNA1G	17q21.33	.	ENST00000359106	c.7008G>A	p.Pro2336Pro	307	49	3677.77	48703986	SNP	synonymous_variant	'38/38'	rs9893223	.	10	.	.	.	.	'010000000000000'	0.0333	-

Annexe 3. Patient P6 : Sur la première et la deuxième colonne sont écrits les gènes et leur localisation chromosomique. Sur la 3<sup>ème</sup> colonne, on retrouve le mode de transmission associé à la maladie. En 4, 5 et 6, on a la variation avec la version du transcrit majoritaire sur la base de données Ensembl, puis la nomenclature eNomen sur le cDNA, en fonction du A du codon ATG de départ, et enfin le pNomen où l'on décrit la variation au niveau protéique. Après l'on donne en 7, 8 et 9, le nombre de lecture de cette base ou profondeur et le pourcentage où la variation a été enregistrée puis le score de qualité de la variation dans notre expérience, établie par nos logiciels (Plus le score est élevé, plus elle a de chance d'exister). En 10, il s'agit de la localisation de la variation par rapport à la version du génome Hg19. Sur la 11<sup>ème</sup> et 12<sup>ème</sup> colonne, nous avons représenté le type de variant et son effet sur la protéine. En 13, nous avons mis sur quel exon était localisé la variation. Sur la 15<sup>ème</sup> colonne, nous avons le numéro attribué pour cette variation dans la base de données dbSNP (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/>), et par conséquent si elle a été déjà rapportée dans d'autres études. On note sur la 16<sup>ème</sup> colonne le caractère pathogène ou non de cette variation dans la base de données ClinVar (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>). De 17 à 21, nous avons décrit le score Varank à partir duquel nous avons effectué un tri, puis le score Sift ([http://provean.jcvi.org/genome\\_submit\\_2.php?species=human](http://provean.jcvi.org/genome_submit_2.php?species=human)), Polyphen2 (<http://genetics.bwh.harvard.edu/pph2/>), les scores Gerp et PhyloP (dbSNFP) de conservation de la base au cours de l'évolution. Sur la colonne 22, nous retrouvons le nombre d'allèles correspondants à cette variation dans notre cohorte sous forme d'un code-barre. Nous avons mis en 23, la fréquence allélique pour notre cohorte de patients analysés, et en 24 sa fréquence dans la population mondiale selon la base de données 1000 génomes (<http://www.internationalgenome.org>). Chaque ligne correspond donc à 1 variant. Nous avons indiqué avec la flèche noire la ligne correspondant à la mutation SHANK3 identifiée pour notre patient

## VII. Résumé

La déficience intellectuelle (DI) constitue un problème de santé publique important (environ 1-3% de la population), qui se complique de nombreuses comorbidités neurologiques, psychiatriques ou malformatives. Elle est une des premières causes de consultation en génétique médicale. Elle se différencie des autres maladies du développement par sa variabilité phénotypique et son extrême hétérogénéité génétique. Plus de 600 gènes ont déjà été impliqués dans des formes monogéniques de DI, compliquant considérablement le diagnostic moléculaire, et par conséquent le conseil génétique. La démarche diagnostique est longue et laborieuse, à l'origine d'une errance diagnostique. Après avoir éliminé les formes les plus fréquentes par une analyse chromosomique sur puce à ADN (ACPA) et une recherche de mutations du gène du syndrome de l'X-Fragile, elle est orientée selon les hypothèses les plus probables. On estime que ce type d'études laissent entre 60% et 80% de patients sans diagnostic établi : dans ces familles, il est impossible de préciser le conseil génétique, dont le risque de récurrence pour la fratrie à venir, ou la descendance de cette dernière. De plus en plus d'adultes avec DI et/ou autisme, sont vus en consultation de génétique, amenés par leurs frères et sœurs, eux-même en âge d'avoir des enfants et inquiets d'un risque de récurrence.

Plusieurs approches existent, pour aborder cette difficulté, qui ont toutes un coût et une rentabilité diagnostique différente. Afin d'améliorer l'efficacité diagnostique, nous avons mis en place l'étude par séquençage « nouvelle génération » des exons (et de leur régions introniques flanquantes) de 275 gènes, impliqués dans la DI ou l'autisme, chez 15 patients âgés de 2 à 30 ans ayant consulté en génétique clinique au CHU de Poitiers. 80% de ces patients étaient des garçons, et 67% des cas étaient sporadiques. Nous avons identifié 3 mutations pathogènes *de novo* (sur les gènes *SMC3*, *SHANK3* et *NSD1*) et 1 mutation héritée (sur le gène *SCN8A*). Nous avons également détecté des variations nucléotidiques de signification inconnue (sur les gènes *WDR62*, *VPS13B* et *FOXG1*) qui requièrent de plus amples études. Nous détaillons les raisons pour lesquelles nous assignons la pathogénicité pour chaque mutation ainsi que les données cliniques associées.

**Mots clés :** Déficience intellectuelle, Troubles du spectre autistique, Nouvelles techniques de séquençage, Diagnostic génétique



UNIVERSITE DE POITIERS



Faculté de Médecine et de  
Pharmacie

---

## SERMENT



En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !



## Résumé

La déficience intellectuelle (DI) constitue un problème de santé publique important (environ 1-3% de la population), qui se complique de nombreuses comorbidités neurologiques, psychiatriques ou malformatives. Elle est une des premières causes de consultation en génétique médicale. Elle se différencie des autres maladies du développement par sa variabilité phénotypique et son extrême hétérogénéité génétique. Plus de 600 gènes ont déjà été impliqués dans des formes monogéniques de DI, compliquant considérablement le diagnostic moléculaire et par conséquent le conseil génétique. La démarche diagnostique est longue et laborieuse, à l'origine d'une errance diagnostique. Après avoir éliminé les formes les plus fréquentes par une analyse chromosomique sur puce à ADN (ACPA) et une recherche de mutations du gène du syndrome de l'X-Fragile, elle est orientée selon les hypothèses les plus probables. On estime que ce type d'études laissent entre 60% et 80% de patients sans diagnostic établi : dans ces familles, il est impossible de préciser le conseil génétique, dont le risque de récurrence pour la fratrie à venir, ou la descendance de cette dernière. De plus en plus d'adultes avec DI et/ou autisme, sont vus en consultation de génétique, amenés par leurs frères et sœurs, eux-mêmes en âge d'avoir des enfants et inquiets d'un risque de récurrence.

Plusieurs approches existent, pour aborder cette difficulté, qui ont toutes un coût et une rentabilité diagnostique différente. Afin d'améliorer l'efficacité diagnostique, nous avons mis en place l'étude par séquençage « nouvelle génération » des exons (et de leur régions introniques flanquantes) de 275 gènes, impliqués dans la DI ou l'autisme, chez 15 patients âgés de 2 à 30 ans ayant consulté en génétique clinique au CHU de Poitiers. 80% de ces patients étaient des garçons et 67% des cas étaient sporadiques. Nous avons identifié 3 mutations pathogènes *de novo* (sur les gènes *SMC3*, *SHANK3* et *NSD1*) et 1 mutation héritée (sur le gène *SCN8A*). Nous avons également détecté des variations nucléotidiques de signification inconnue (sur les gènes *WDR62*, *VPS13B* et *FOXG1*) qui requièrent de plus amples études. Nous détaillons les raisons pour lesquelles nous assignons la pathogénicité pour chaque mutation ainsi que les données cliniques associées.

**Mots clés :** Déficience intellectuelle, Troubles du spectre autistique, Nouvelles techniques de séquençage, Diagnostic génétique