

---

# Bilan Lyonnais de 28 mois d'utilisation d'un panel de 450 gènes impliqués dans la déficience intellectuelle

Nicolas Chatron<sup>\*1,2</sup>, Audrey Labalme<sup>1</sup>, Marie Faoucher, Jessica Michel, Pierre-Antoine Rollat-Farnier<sup>3,1</sup>, Sylvain Picard<sup>3</sup>, Thomas Simonet<sup>3,4,5</sup>, Claire Bardel<sup>3,6,7</sup>, Patrick Edery<sup>8,2</sup>, Massimiliano Rossi, Alice Poisson, Linda Pons<sup>9</sup>, Audrey Putoux, Marianne Till, Vincent Desportes, Damien Sanlaville<sup>1,2</sup>, and Gaetan Lesca<sup>2,9</sup>

<sup>1</sup>Service de Génétique des Hospices Civils de Lyon – Hospices Civils de Lyon : Service de Génétique – Groupement Hospitalier Est, 59 bd Pinel, 69677 BRON CEDEX, France

<sup>2</sup>Centre de recherche en neurosciences de Lyon, équipe GENDEV – CNRS : UMR5292, Université Claude Bernard Lyon 1, Université de Lyon, INSERM U1028 – France

<sup>3</sup>Cellule bioinformatique de la plateforme NGS du CHU de Lyon – Hospices Civils de Lyon : Cellule bioinformatique de la plateforme NGS du CHU de Lyon – Groupement Hospitalier Est, 59 bd Pinel, 69677 BRON CEDEX, France

<sup>4</sup>Institut NeuroMyoGène (INMG) – CNRS : UMR5310, Université Claude Bernard - Lyon I, Université de Lyon, INSERM U1217 – 8 Avenue Rockefeller, 69008 Lyon, France

<sup>5</sup>Centre de biotechnologie cellulaire (CBC) – Hospices Civils de Lyon : Centre de biotechnologie cellulaire – Groupement Hospitalier Est, 59 bd Pinel, 69677 BRON CEDEX, France

<sup>6</sup>Laboratoire de Biométrie et Biologie Evolutive - équipe biostatistique - santé (LBBE) – Université Claude Bernard Lyon 1, Université de Lyon, CNRS : UMR5558 – 162 avenue Lacassagne, 69003 Lyon, France

<sup>7</sup>Service de Biostatistique - Bioinformatique, CHU Lyon – Hospices Civils de Lyon : Service de Biostatistique - Bioinformatique – 162 avenue Lacassagne, 69003 Lyon, France

<sup>8</sup>Service de Génétique des Hospices Civils de Lyon – Hospices Civils de Lyon : Service de Génétique – France

<sup>9</sup>Service de Génétique, Laboratoire de Cytogénétique Constitutionnelle, Centre de Biologie et de Pathologie Est – Hospices Civils de Lyon – France

## Résumé

La Déficience intellectuelle (DI) décrite comme la capacité réduite de comprendre une information nouvelle ou complexe, et d'apprendre et d'appliquer de nouvelles compétences touche 1 à 3% de la population. Les causes sont multiples. Elles peuvent être acquises (toxiques, traumatiques, infectieuses...) ou génétiques. Du point de vue génétique, les causes de DI sont soit d'origine chromosomique (10 à 15% des cas) soit d'origine génique (15 à 25% des cas). Plus de 800 gènes ont déjà été impliqués dans la DI. Récemment encore, chaque gène et chaque patient devait être étudié indépendamment. L'avènement du séquençage haut débit a permis l'analyse simultanée de plusieurs gènes et patients en parallèle augmentant considérablement le rendement diagnostique. Nous présentons ici le bilan de 28 mois d'expérience de notre panel comprenant 450 gènes impliqués dans la DI. Le séquençage de ces

---

\*Intervenant

gènes a été effectué sur un séquenceur Nextseq500 (Illumina®) en poolant les patients par 24. L'analyse bioinformatique a été réalisée par notre pipeline " maison " : Papillyon, basé sur les recommandations du Broad Institute. La profondeur moyenne obtenue est d'environ 150X. 328 patients ont été séquencés, 267 résultats ont été rendus parmi lesquels 70 variants de classe 4 ou 5 (probablement pathogènes ou pathogènes) correspondant à un taux diagnostique de 26.2%. Les variants pathogènes les plus fréquents ont été identifiés dans les gènes : *SYNGAP1* (4), *IQSEC2* (3), *KMT2D* (3), *SCN2A* (3), *ADNP* (2), *ARID1B* (2), *CHD2* (2), *KDM5C* (2), *NSD1* (2), *SETD5* (2), *TRIP12* (2), et *UBE3A* (2).

Seulement 9 variants de signification inconnue (3,4%) ont été mis en évidence : 3 variants *de novo* pour lesquels le phénotype du patient ne correspond pas à la pathologie décrite pour le gène, 2 sur le chromosome X, hérités de mères bien portantes, 1 variant faux-sens survenu *de novo* dans le dernier exon du gène *SHANK3*, 1 variant pour lequel l'étude parentale ne pourra pas être réalisée, et 1 variant hérité dans un gène à pénétrance incomplète et pour lequel les éléments cliniques ne sont pas discriminants.

Les résultats obtenus confirment l'efficacité diagnostique de ce panel. Dans la mesure où les nouvelles techniques de séquençage haut débit permettent d'identifier régulièrement de nouveaux gènes impliqués dans la DI, nous avons choisi, à l'avenir, plutôt que de redessiner notre panel de passer à l'étude de l'exome en diagnostic.

**Mots-Clés:** Déficience intellectuelle / diagnostic génétique / séquençage haut débit / génomique