

Pronostic des Microcéphalies Primitives

Appel à collaboration – PHRC-N

Réunion de la SoFFoet
7 Décembre 2018

Sandrine Passemard
MD PhD, Neuropédiatre
Service de Génétique
INSERM U1141
Robert Debré

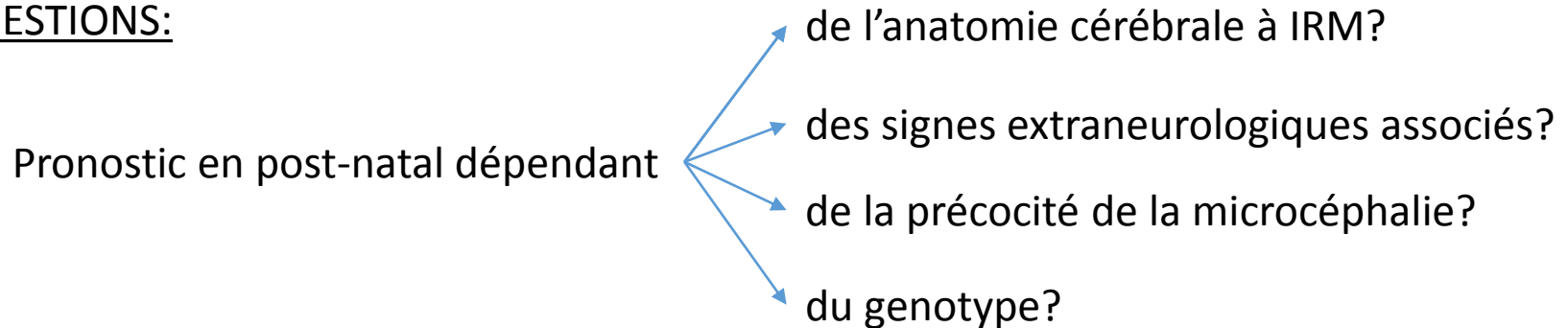
DIFFICULTES du CONSEIL GENETIQUE
Face à une MICROCEPHALIE de DECOUVERTE ANTENATALE
(causes environnementales exclues)

CONSTATATIONS:

A PC identique à la naissance, pronostic moteur et intellectuel très différent

Microcéphalies de révélation anténatale précoce considérées comme de moins bon pronostic

QUESTIONS:



Quelles conséquences sur la lamination/organisation corticale des défauts de neurogénèse?

DIFFICULTES du CONSEIL GENETIQUE
Face à une MICROCEPHALIE de DECOUVERTE ANTENATALE
(causes environnementales exclues)

BESOINS:

Diagnostic précoce en imagerie

Biologie moléculaire accessible pendant la grossesse

Expertise neuropathologique sur les cas foetaux

Appel à collaboration PHRC-N

Obstétriciens

Radiopédiatres

Neuropédiatres

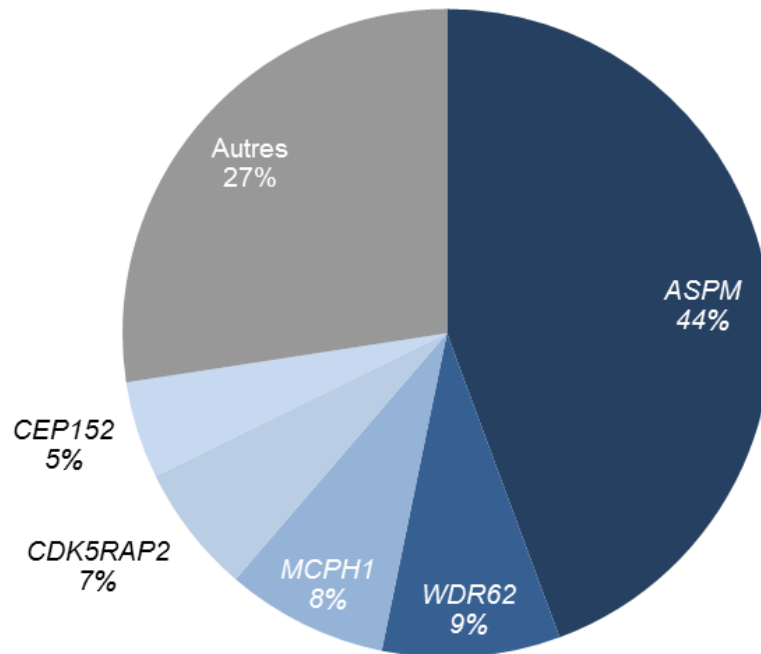
Généticiens

Foetopathologistes

Biologistes moléculaires

MICROCEPHALIES CONGENITALES ou PRIMITIVES d'origine GENETIQUE: HETEROGENEITE GENETIQUE

Cohorte postnatale Européenne: 750 patients testés, 130 diagnostics positifs = 30%
(Sanger, Séquençage ciblé de 150 gènes ou exome)



Majorité de transmission AR
(familles consanguines)
Rares transmission AD

gènes impliqués = « master genes » du neurodéveloppement - protéines du centrosome



Séverine Drunat

1. MICROCEPHALIA VERA

Previously reported mutations

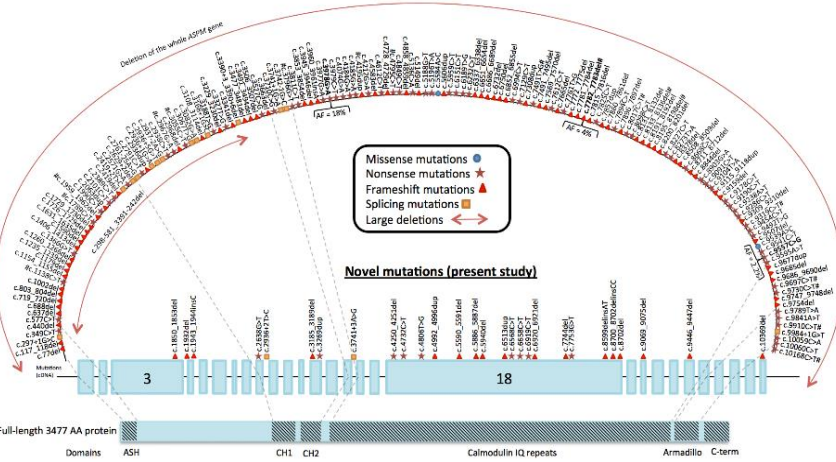
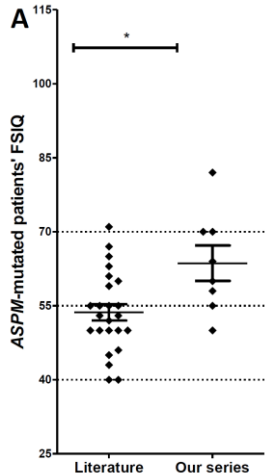


Figure 1

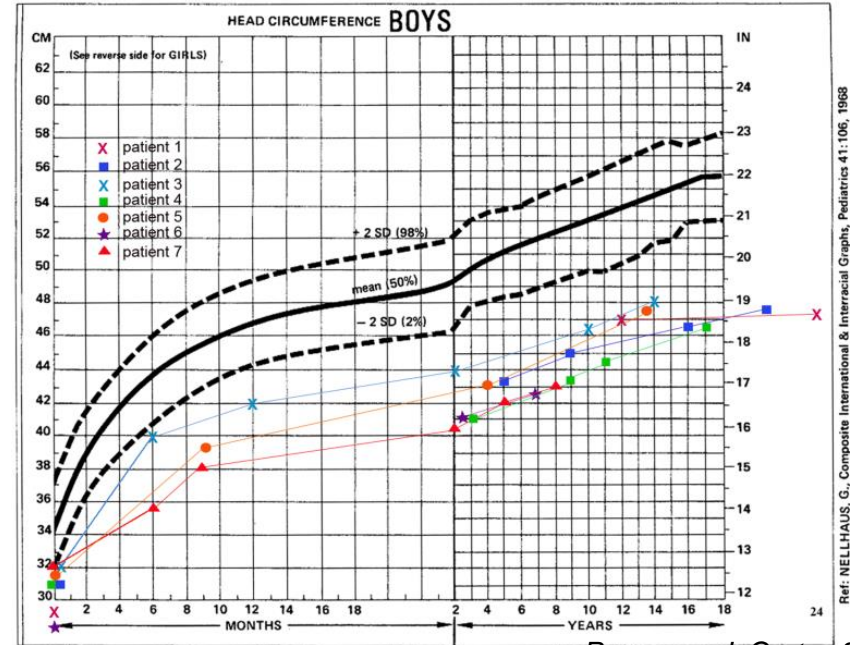
Letard, Hum Mutat 2018

2/3 vus en anténatal

Mutations ASPM (AR)

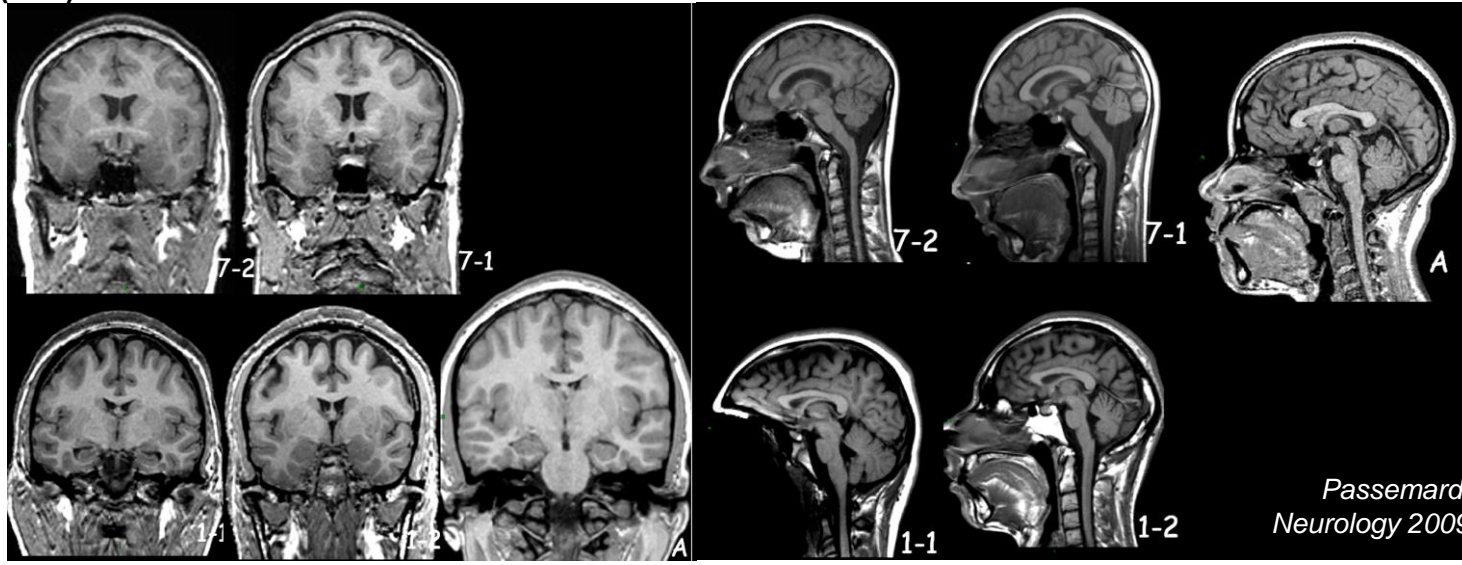


Letard, Hum Mutat 2018



Ref: NELLHAUS, G., Composite International & Intercartil Graphs, Pediatrics 41:106, 1968

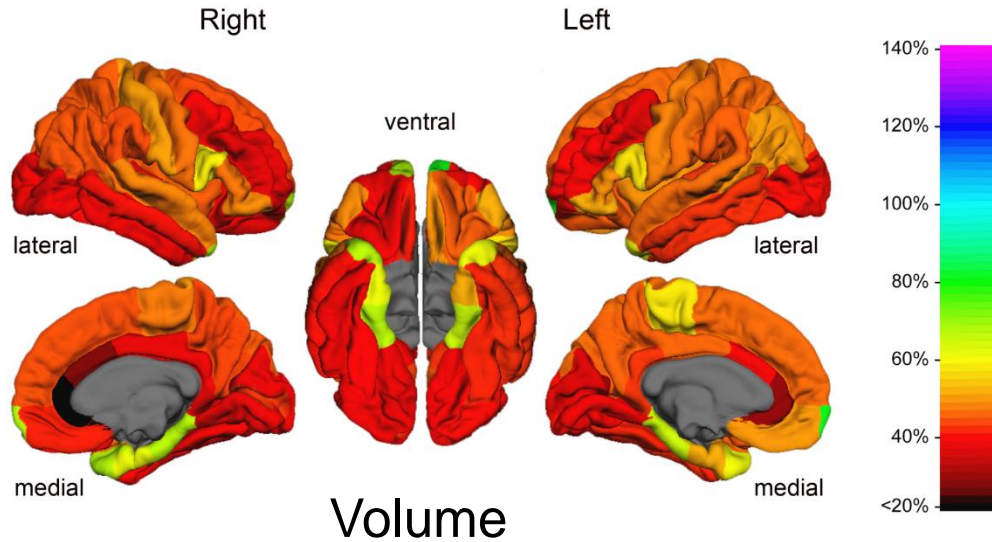
Passerard, Cortex 2016



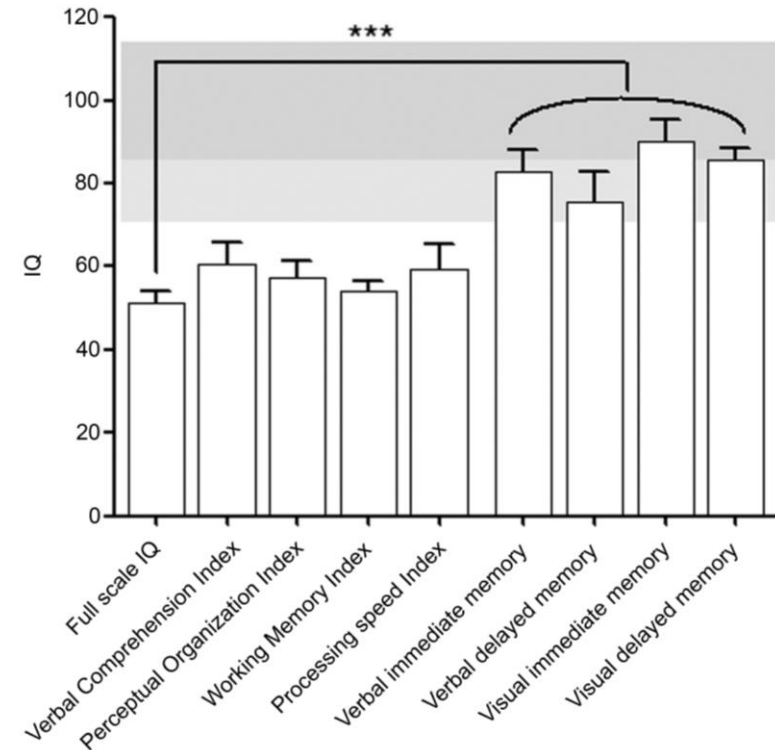
Passerard, Neurology 2009

1. MICROCEPHALIA VERA

CONSEQUENCES STRUCTURELLES ET COGNITIVES



Volumes exprimés en pourcentage de la moyenne des témoins
S. Passemard, Cortex 2016



DIFFÉRENCES RÉGIONALES de RÉDUCTION de VOLUME

Hippocampes, parahippocampes, cortex entorhinal et pars opercularis sont préservés par rapport aux autres régions du néocortex

Les capacités mnésiques des patients *ASPM* sont préservées malgré leur déficience intellectuelle

MICROCEPHALIES CONGENITALES ou PRIMITIVES d'origine GENETIQUE:

1. MICROCEPHALIA VERA

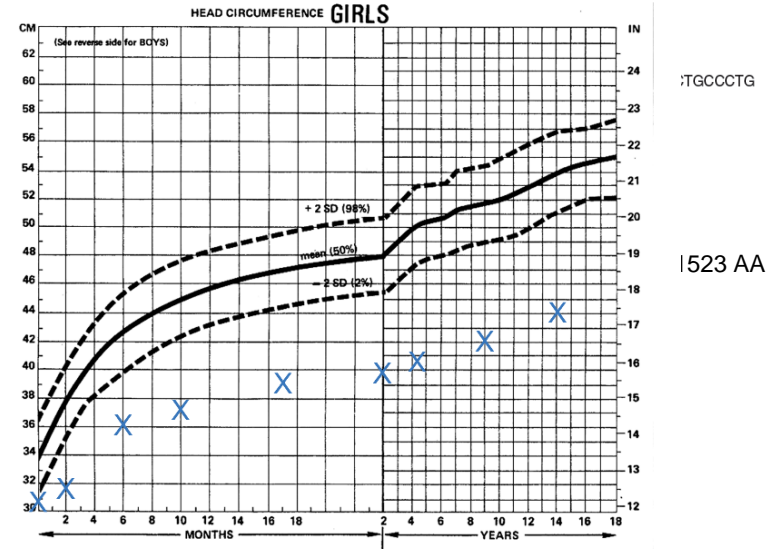
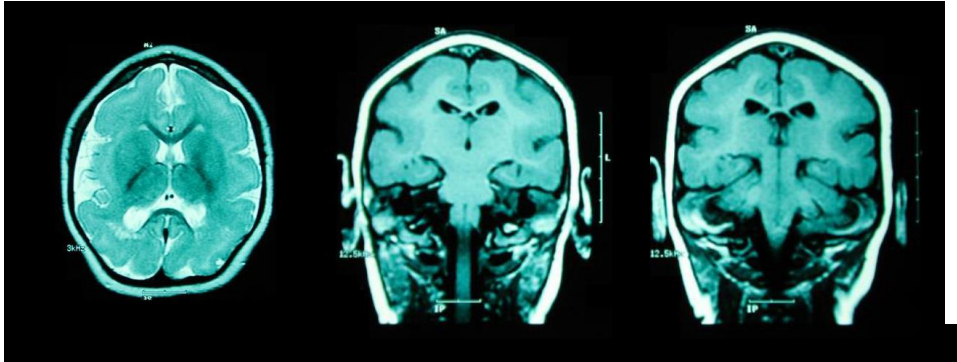
MICROCEPHALIES ASPM

QUID des FORMES ANTENATALES de REVELATION PRECOCE analysées en foetopathologie?

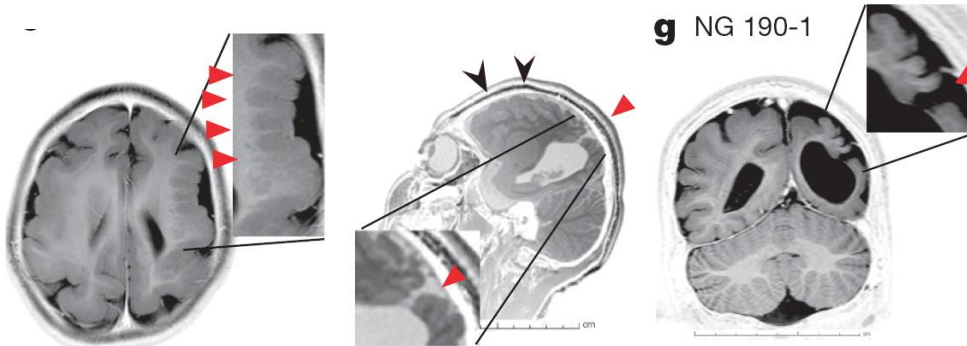
2. MICROCEPHALIE & MALFORMATION CORTICALE



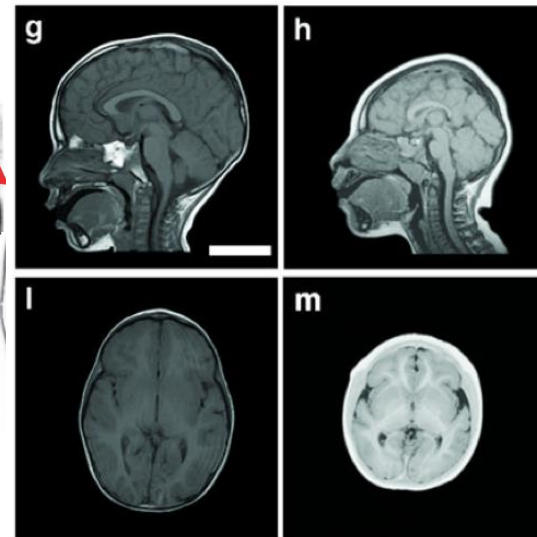
Nicholas, *Nat Genet*, 2010



Mutations *WDR62* (AR)



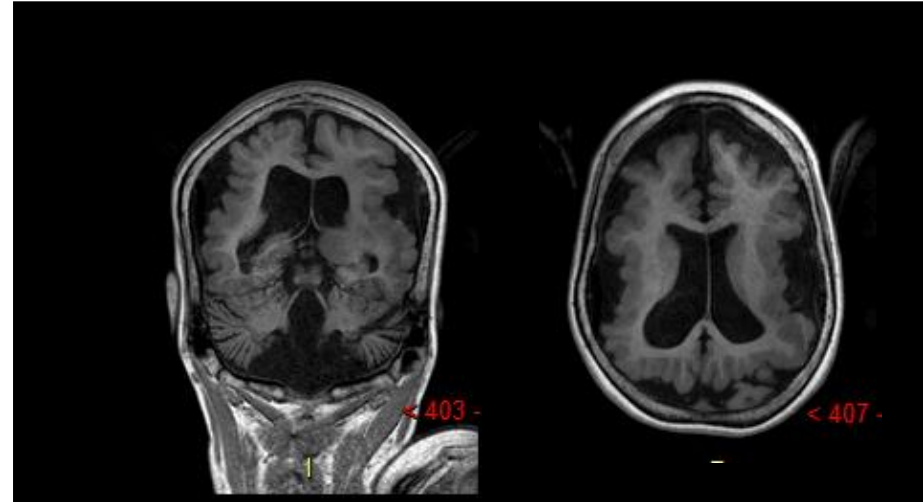
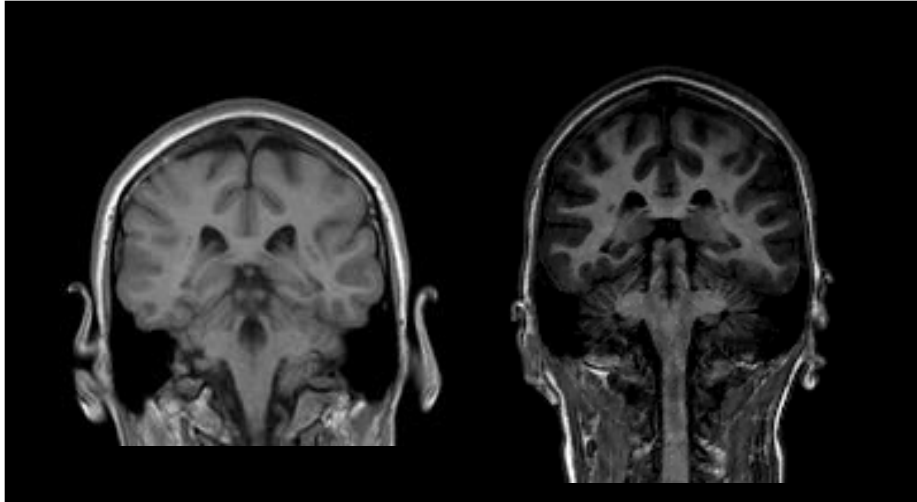
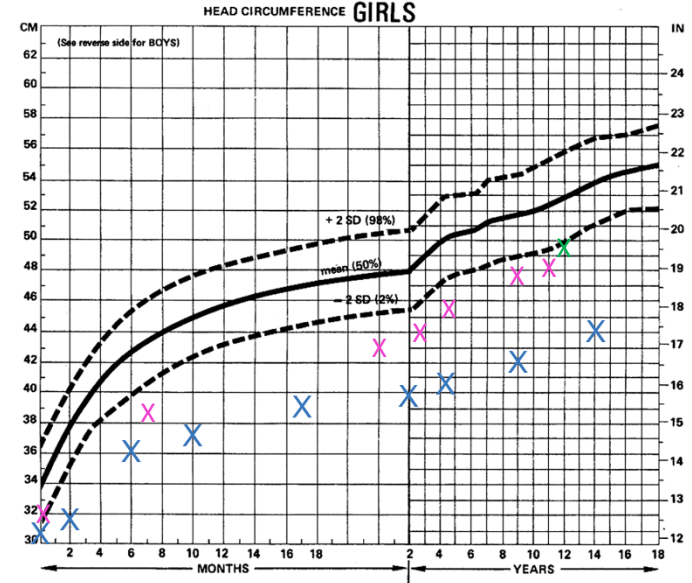
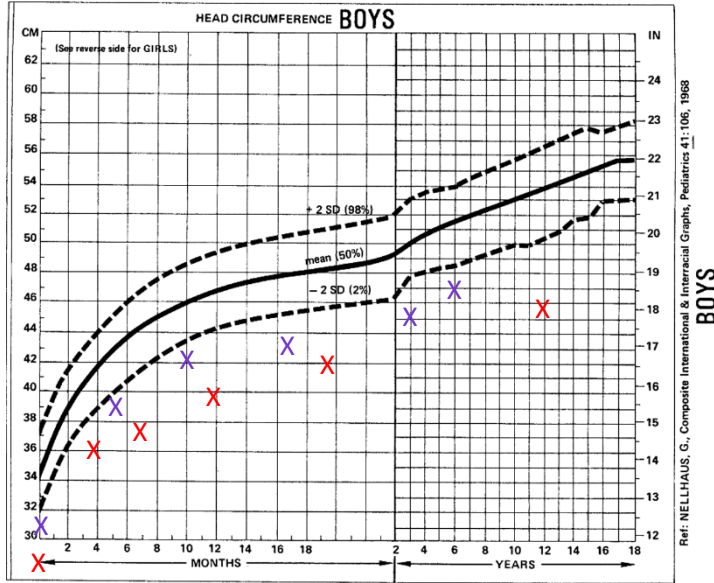
Bilguvar, *Nature*, 2010



Yu, *Nat Genet*, 2010

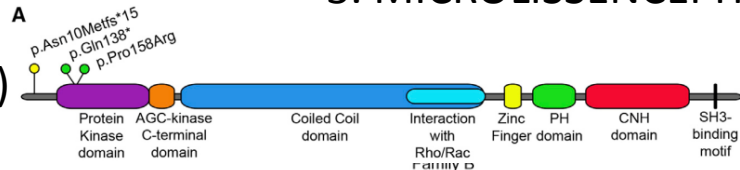
2. MICROCEPHALIA VERA

WDR62



3. MICROLISSENCEPHALIE

Mutations *CIT-K* (AR)



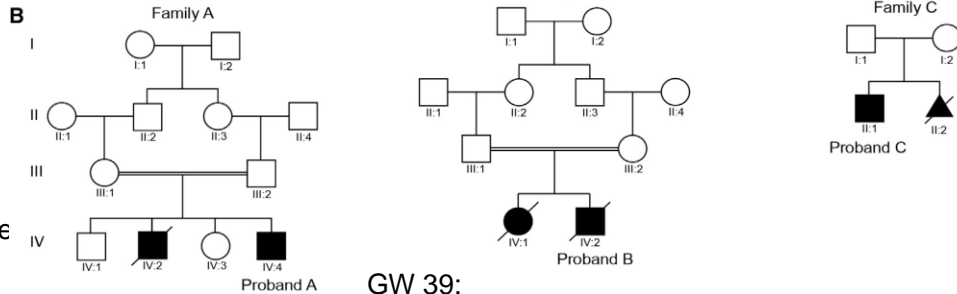
A terme:

2.9kg, 46 cm, OFC: 30cm (-2.5SD)
 Syndrome pyramidal, marche à 18 mois, DI modérée, autistique
 10 ans: OFC -6.5SD

3 mois:

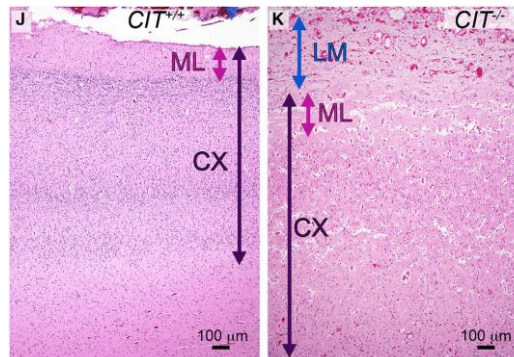
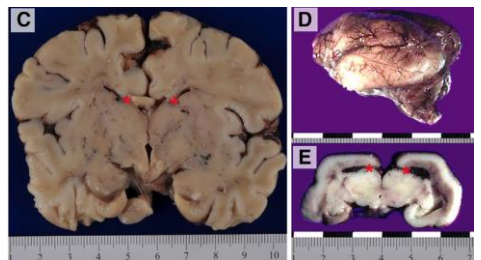
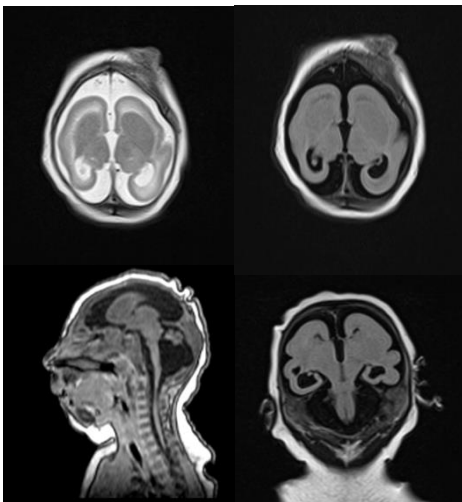
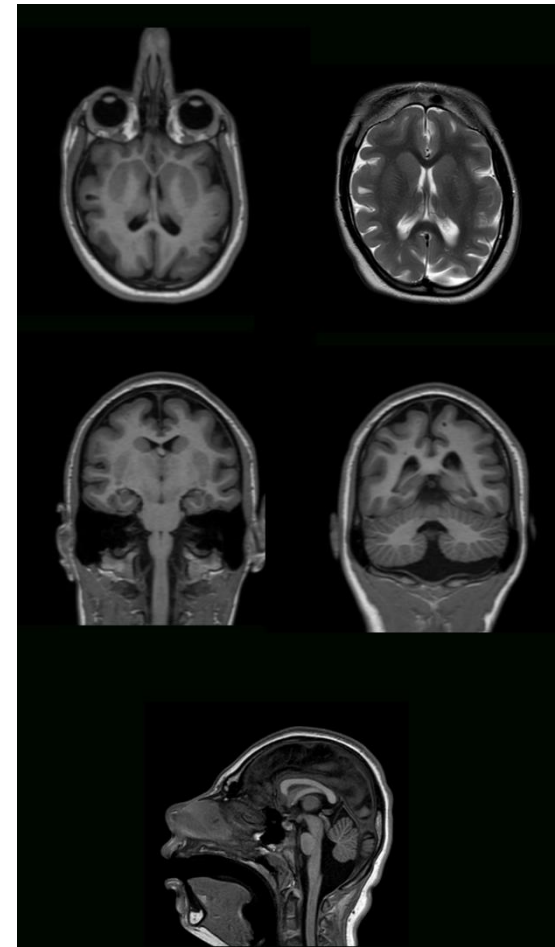
4,5kg (-2SD)
 53cm (-2,5SD)
 OFC: 27cm (-8SD)

Hypoplasie rénale (-3.4 SD), tétraplégie spastique



GW 39:

27.2 cm (-2,5SD)
 OFC: 24cm (-8SD)
 Aplasie rénale
 Décès à J1

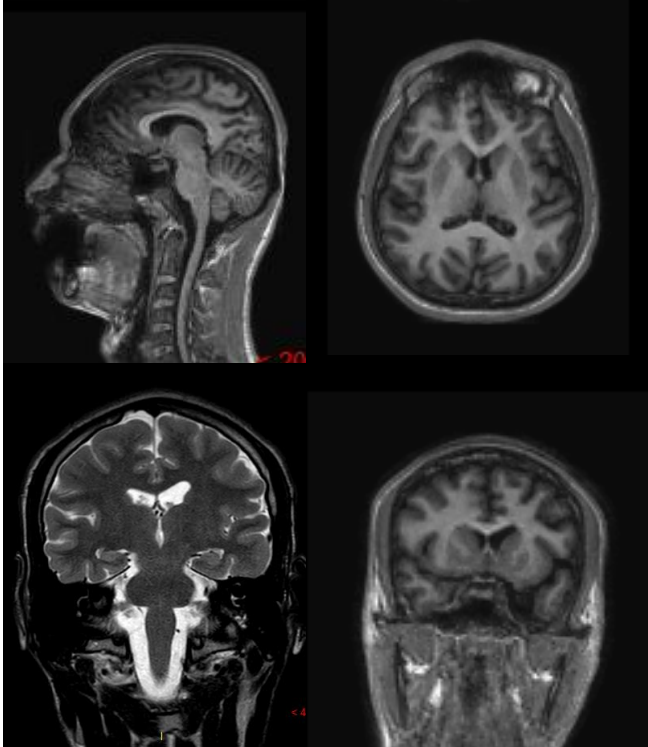


4. MICROCEPHALIE & CHORIORETINOPATHIE

PCN -2,5 DS

15ans: PC -5DS, ICV 94 – IRP 81 – IMT 73 – IVT 70

Dégénérescence du vitré. Zones de traction
vitréorétinienne & attachement pathologique du vitré
à la rétine → Décollement de rétine

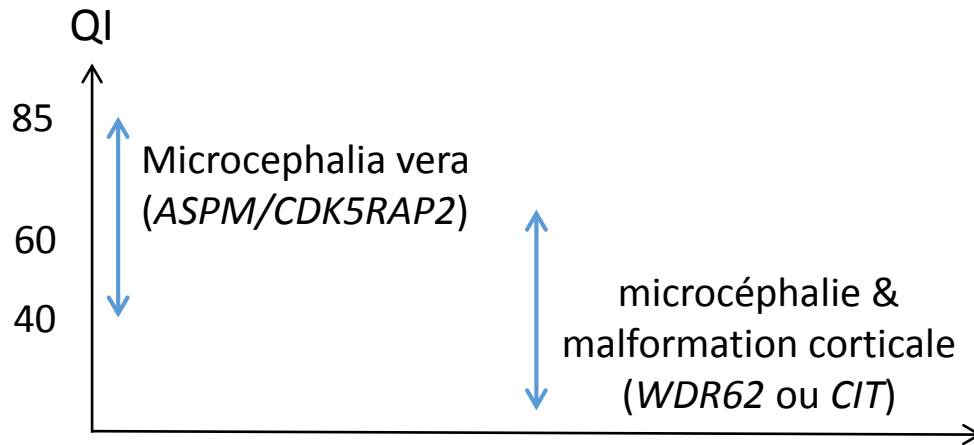


Mutations *KIF11* (AD)

MICROCEPHALIES CONGENITALES ou PRIMITIVES d'origine GENETIQUE:

QUEL PRONOSTIC en POST NATAL ?

Pronostic moteur et intellectuel



Nanisme microcéphalique ??

Epilepsie

Microcéphalie & malformation corticale/microlissencephalie (*WDR62* ou *CIT*): risque élevé d'épilepsie

Neurosensoriel

A explorer en postnatal

MICROCEPHALIES CONGENITALES ou PRIMITIVES d'origine GENETIQUE:

FACTEURS PRONOSTICS en ANTENATAL ?

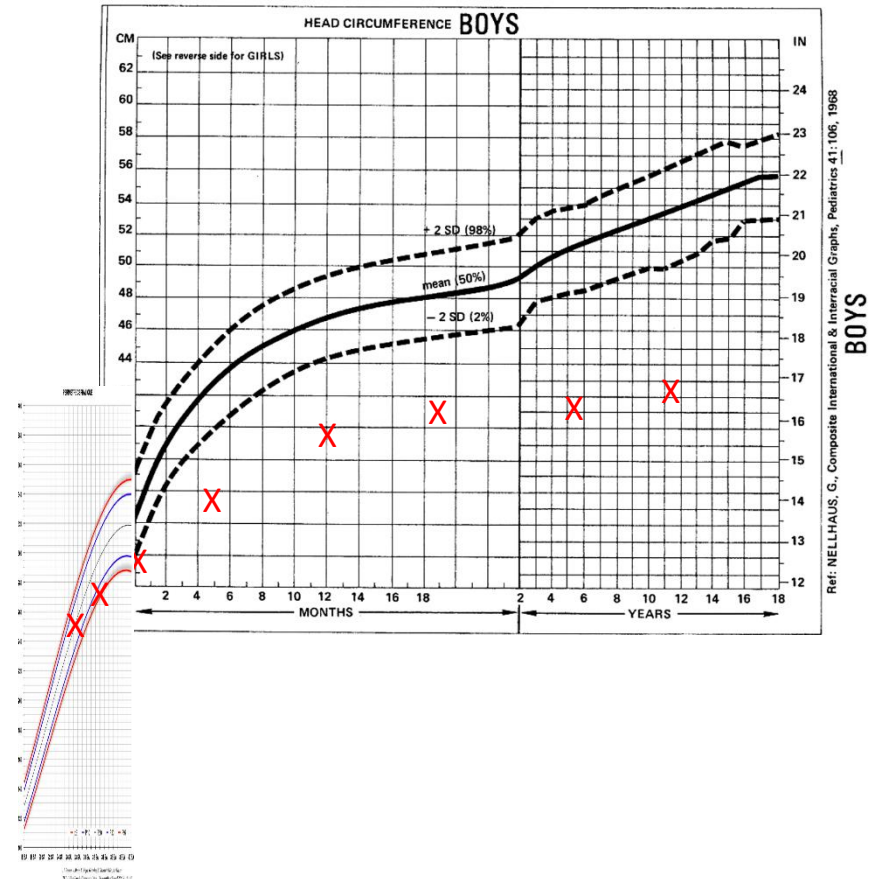
1. Cinétique de croissance du PC du 2^e au 3^eT

2. IRM: Analyse de :

- ruban cortical +++
- giration +
- CC +/-

3. Accessibilité au diagnostic moléculaire dans le temps de la grossesse +++

4. Neuropathologie +++



PHRC-N 2019

OBJECTIF PRINCIPAL: Identifier, en antenatal, des facteurs pronostic pour les microcephalies primitives grâce à :

1. Identification de la cause des microcéphalies primitives dans le temps de la grossesse (NGS / WES)
2. Caractérisation de l'aspect neuropathologique des cerveaux foetaux microcéphales

2 populations:
pédiatrique / foetale

2 modalités:
Retrospectif / prospectif

OBJECTIFS SECONDAIRES

1. Déterminer si les cas d'expression précoce ont
 - Des mutations dans des gènes différents de ceux identifiés en post-natal
 - Des critères neuropathologiques péjoratifs
2. Grouper patients et foetus porteurs d'une mutation dans un même gene pour corrélér anomalies neuropathologiques et devenir intellectuel

ETUDE FOETALE

RETROSPECTIVE

Collaboration ancienne Soffoet - Annie Laquerriere :

- classification neuropathologique
- envoi des ADN quand disponibles à Séverine Drunat pour NGS microcephalie

Mais peu d'ADN disponibles ou ADN, mais pas de coupes envoyées à Annie

Matériel et Méthodes

Analyse moléculaire

Lamination corticale, différenciation neuronale et gliale, neurogénèse pour les cas précoces

PROSPECTIVE

Fabien Guimiot et Florent Marguet intéressés pour prendre le relai

Réunions d'expertises à organiser?

Matériel et Méthodes

Cerveau en paraffine + congelé, fibroblastes

PHRC-N 2019 MICROCEPHALIES de REVELATION ANTENATALE

Coordination Robert Debré



ASSISTANCE
PUBLIQUE HÔPITAUX
DE PARIS

Projet déjà présenté en juin 2018
et bien reçu par la



Appel à projet à la



7 Décembre 2018

CLUB FRANCOPHONE DE MÉDECINE FOETALE
accord pour participation

Si vous souhaitez être investigateurs, merci de contacter :

- la SOFFOET
- sandrine.passemard@inserm.fr ou sandrine.passemard@aphp.fr

Le projet sera présenté à



ASSISES de GENETIQUE HUMAINE



COMMISSION de NEUROLOGIE FOETALE