



Retard mental et psychoses dans le VCFS

De la délétion 22q11 à l'hyperprolinémie

Audrey GUILMATRE

Dr Dominique Campion

Inserm U614, Faculté de Médecine, Rouen, France

Directeur de laboratoire : Pr Thierry Frébourg

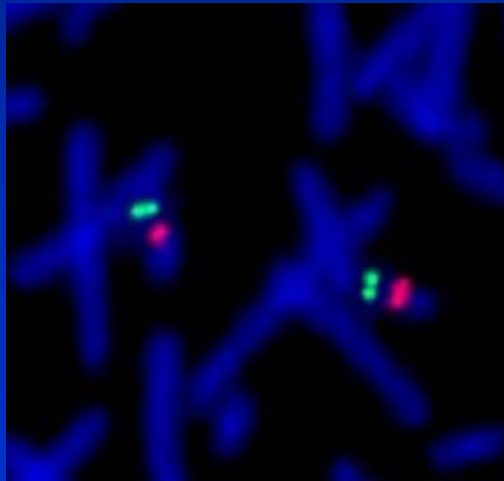
LA DÉLÉTION DU CHROMOSOME 22Q11



- Dymorphie faciale
- Malformation cardiaque
- Retard mental modéré
- Hypoplasie du thymus
- Fente palatine

Psychose dans **10-30%**
des patients VCFS

Syndrome polymalformatif



Détection de la délétion
22q11 par FISH

Le syndrome de DiGeorge (22q11DS):
syndrome **microdélétionnel** le plus
fréquent dans la population (1/4000)

Retard mental léger à
modéré dans **50%** des
patients VCFS



LA REGION 22q11



Délétion de 3 Mb

PRODH ET HYPERPROLINEMIE

L - proline



**PROLINE
DESHYDROGENASE**

→ **Hyperprolinémie de Type I
(MIM 239500)**

Δ -1- pyrroline - 5 - carboxylate (P5C)



**P5C
DESHYDROGENASE**

→ **Hyperprolinémie de Type II
(MIM 239510)**

NAD⁺
NADH + H⁺

Glutamate

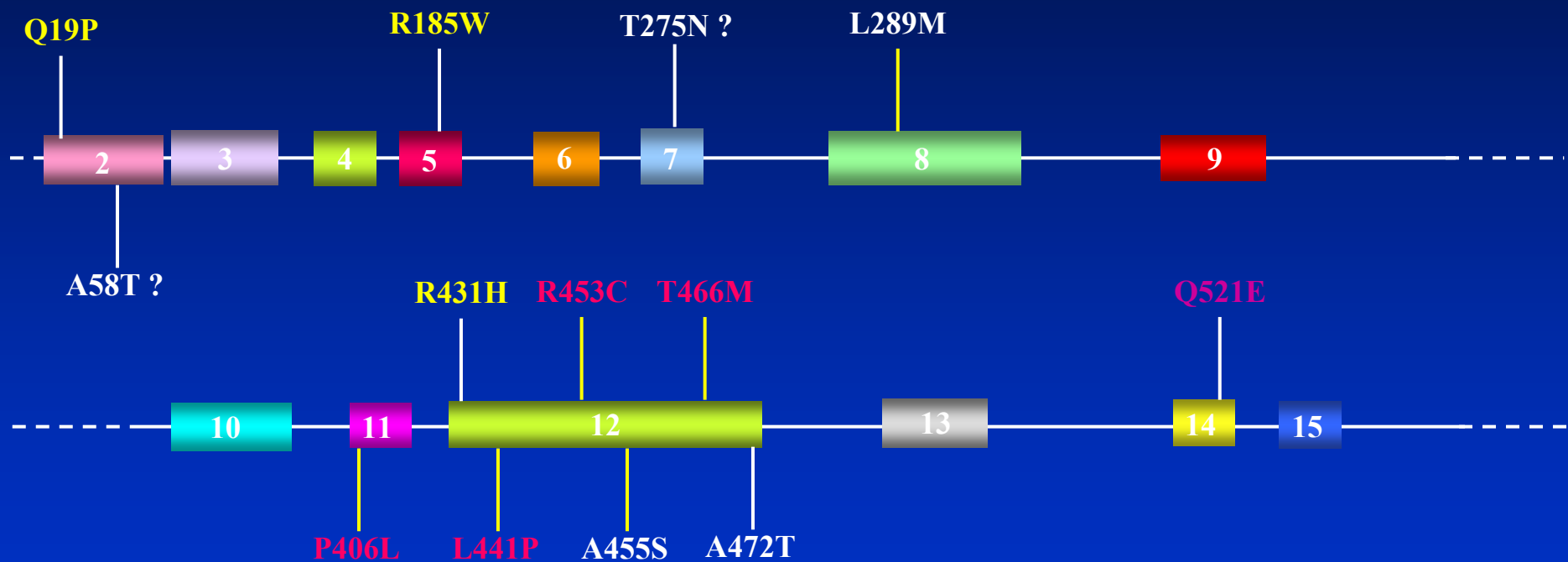


CO₂

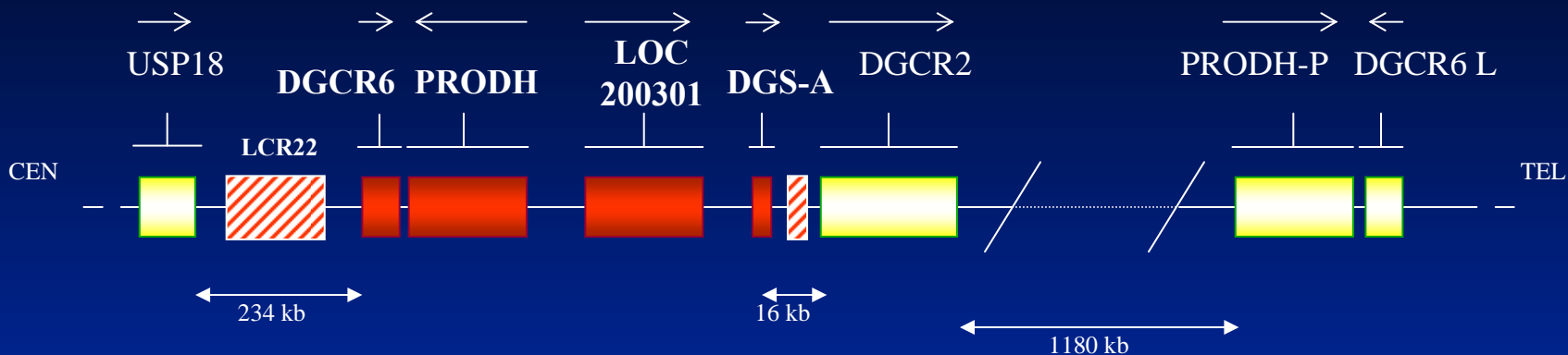
γ aminobutyric acid (GABA)



MUTATIONS FAUX SENS DANS LE GENE *PROD*H

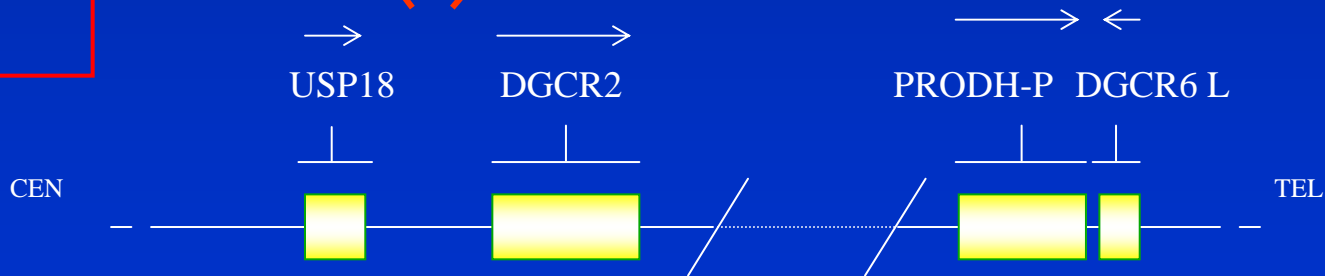


VARIATION DU DOSAGE GENIQUE: DELETION DE 350 kb AU LOCUS *PRODH*



Délétion de
350 kb

Fréquence:
1/250 dans
la
population
générale





BASES MOLECULAIRES DE L'HYPERPROLINEMIE DE TYPE I

Phénotype : L'hyperprolinémie sévère est associée au retard mental et à l'épilepsie

- Proline Plasmatique : **800** $\mu\text{mol/L}$
 - Proline Plasmatique : **1255** $\mu\text{mol/L}$
 - Proline Plasmatique : **2246** $\mu\text{mol/L}$
- L441P/L441P**
- PRODH* Del/Del**

HYPERPROLINEMIE DE TYPE I : CORRELATIONS GENOTYPE/ PHENOTYPE

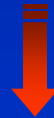
Patient	Age	Phénotype	Proline plasmatique ($\mu\text{mol/l}$)	Génotype <i>PRODH</i>	Activité enzymatique résiduelle prédite
D	2	Autistic features, epilepsy	1515-2186	del/del	0%
S	5	MR, autism, epilepsy	422-1883	del/V427M+R453C	0%
G	4	MR	1003	L441P/Stop c55	0%
E	3	MR, epilepsy	418-814	T466M+R453C/Q19P	25%
C	3	MR, epilepsy	750-816	P406L+R431H /R431H	25%
Di	12	epilepsy	604-862	V427M+R453C/Q19P	25%
Ch	3	Autism	256	T466M+R453C/R185W	25%
F	30	PDD-NOS	339	T466M+R453C/R431H	25%

CORRELATION ENTRE HYPERPROLINEMIE ET SYMPTOMES COGNITIFS/PSYCHIATRIQUES DANS LE VCFS

- **Retard mental chez 40 -50%** des sujets VCFS
- **Psychose chez 10 - 30%** des sujets VCFS
- **Hyperprolinémie chez 40 - 50%** des sujets VCFS



Les troubles cognitifs et/ou les psychoses sont ils associés à l'hyperprolinémie?



Etude Collaborative (PHRC 2003) :

Paris, Leuven, Amsterdam, Marseille, Strasbourg,
Montpellier, Bordeaux, Lille, **Rouen**

COHORTE VCFS

✓ Inclusion :

✓ 92 sujets. Age moyen 25 ± 10 ans (15 - 58 ans)

✓ Psychiatrie (SADS-LA):

✓ Personnalité schizotypique (n=4)

✓ Psychose atypique (n=6)

✓ Trouble schizophréniforme (n=3)

✓ Schizophrénie (n=18)

✓ Autisme (n=2)

36% des sujets (n=33)

✓ Cognition (WAIS III):

✓ Retard mental (IQ < 70) chez 69% des sujets

✓ QIV (66.7 ± 16.6) > QIP (64 ± 13.5)

SUJETS VCFS AVEC HYPERPROLINEMIE SEVERE

Patient	Proline	Age	QI	Psychiatrie	Autre
001	1275	34	53	Psychose	-
002	1268	42	62	SZ	épilepsie
002	1120	48	60	SZ	épilepsie
004	962	24	48	-	-
005	739	47	45	SZ	-
006	718	25	45	Autisme	épilepsie
007	707	19	45	SZ.T	épilepsie

TENDANCE POUR L'ASSOCIATION ENTRE HYPERPROLINEMIE ET PSYCHOSES DANS LE VCFS

	Prolinémie >300µm/L (hyperprolinémie)	Prolinémie < 300µm/L (valeurs normales)
Psychose (n=33)	16 (48%)	17
Autres patients (n=59)	18 (31%)	41

Chi-2, 1ddl = 2,93 p=0.08

L'HYPERPROLINEMIE SEVERE EST ASSOCIEE A UN RETARD MENTAL PLUS SEVERE

Hyperprolinémie > 600 µm/L
(n=7)

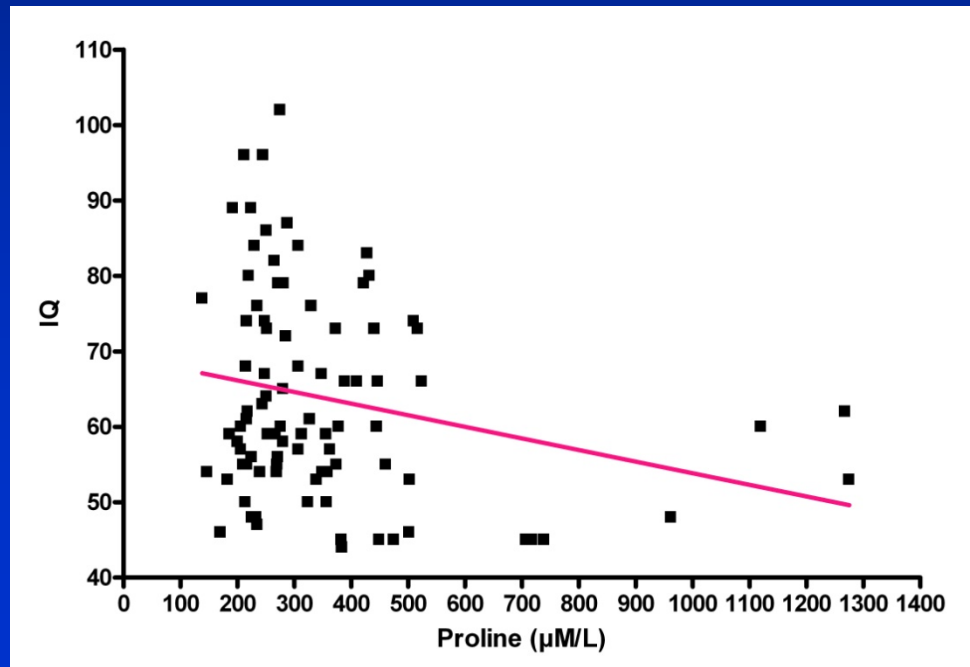
QIG = 50,6 ± 7

Prolinémie < 600 µm/L
(n=85)

QIG = 65,2 ± 14

Différence significative: $p=0.007$

Corrélation inverse Prolinémie / QI



$r = -0.24$, $p = 0.02$,
Spearman's test

CORRELATIONS GENOTYPE/PHENOTYPE

Activité Enzymatique

Proline

Phénotype

>50%

Normale

Normal

<50% et $\geq 25\%$

Normale
Hyperprolinémie
légère à sévère

Normal
Pathologique

<25%

Hyperprolinémie
sévère

Pathologique

**STRATEGIE OPPOSEE : RECHERCHE DE
DELETIONS DE *PRODH* CHEZ DES PATIENTS
PRESENTANT DES MALADIES
PSYCHIATRIQUES**

CNVs DANS LES MALADIES PSYCHIATRIQUES

- Récemment, large utilisation de la **CGH array** dans les **maladies neurologiques et psychiatriques**
- **CNVs récurrents et rares** dans RM, ASD et schizophrénie

Retard Mental

Friedman et al, 2006, Am J Hum Genet

Froyen et al, 2007, Hum Mutat

Menten et al, 2006, J Med Genet

Troubles du Spectre Autistique ASD

Marshall et al, 2008, Am J Hum Genet

Sebat et al, 2007, Science

Christian et al, 2008, Biol Psychiatry

Szatmari et al, 2007, Nat Genet

Schizophrénie

Walsh et al, 2008, Science

Consortium IS, 2008, Nature

Kirov et al, 2008, Hum Mol Genet

Xu et al, 2008, Nat Genet

Stefansson et al, 2008, Nature

Mefford et al, 2008, N Engl J Med

Kirov et al, 2009, Hum Mol Genet

ANALYSE CIBLEE

28 loci candidats préalablement identifiés dans de rares cas de RM, ASD ou SZ dans des études de CGH array

28 gènes

```
graph TD; A(28 gènes) --- B[Migration et croissance neuronales (PTK2, TSPAN7)]; A --- C[Formation et maintenance synaptiques (NRXN1, NLGN1, NLGN4, SHANK3, CASK, ERBB4, NRG1, DLG2, CNTN4, CNTNAP2)]; A --- D[Neuromodulation (PRODH)]; A --- E[Neurotransmission (DOC2A, GRIA3, GRM7, GABRA5, GABRG1, GRIPI, APBA2, SLC1A3, DPP10, DLGAP2, CHRNA7)]; A --- F[Autres (ST7, MECP2, MAPT, ILIRAPL1)];
```

Migration et croissance neuronales
(*PTK2, TSPAN7*)

Formation et maintenance synaptiques
(*NRXN1, NLGN1, NLGN4, SHANK3, CASK, ERBB4, NRG1, DLG2, CNTN4, CNTNAP2*)

Neuromodulation
(*PRODH*)

Neurotransmission
(*DOC2A, GRIA3, GRM7, GABRA5, GABRG1, GRIPI, APBA2, SLC1A3, DPP10, DLGAP2, CHRNA7*)

Autres
(*ST7, MECP2, MAPT, ILIRAPL1*)

BUT DE L'ETUDE

- Estimer la **fréquence collective** d'un groupe de CNVs récurrents/chevauchants dans **trois différents groupes** de patients (autisme, schizophrénie et retard mental) en comparaison à des contrôles sains

- Evaluer si **chaque CNV** est présent dans **plus d'une catégorie clinique**

SUJETS

- 247 patients avec **retard mental, sans syndrome établi**
- 260 patients avec **autisme**
- 236 patients avec **schizophrénie ou troubles schizoaffectifs**
- 236 contrôles sains

CNVs ASSOCIES AUX MALADIES (11/28)

Patients avec autisme

16/260

6.1%

Patients avec RM

13/247

5.3%

Patients avec SZ

10/236

4.2%

Contrôles

1/236

0.4%

Excès significatif de ces CNVs dans chaque groupe de maladie en comparaison aux contrôles

($p < 0.001$, $p = 0.001$ and $p = 0.01$ respectivement, Fisher exact test)

Significativité individuelle pour l'association entre la *délétion de *PRODH* de 350kb* et l'autisme ($p = 0.02$)

CNVs ASSOCIES AUX MALADIES: AUTISME

ID	Chromosomal location	Size	Genes involved	Type	Transmission
T35	2p16.3	<427 kb	NRXN1 α exons 1, 2	del	Paternally inherited
45431	2p16.3	107 kb	NRXN1 α exons 1, 2	del	Maternally inherited
47604	22q13	2.26 Mb	SHANK3 and 28 genes	del	<i>de novo</i>
si22	22q13	500 kb	SHANK3	del	<i>de novo</i>
12746	22q11	350 kb	PRODH, DGCR6	del	Paternally inherited
12452	22q11	350 kb	PRODH, DGCR6	del	Paternally inherited
13899	22q11	350 kb	PRODH, DGCR6	del	unknown
44737	22q11	350 kb	PRODH, DGCR6	del	Paternally inherited
45435	22q11	350 kb	PRODH, DGCR6	del	unknown
45856	22q11	350 kb	PRODH, DGCR6	del	Maternally inherited
46261	22q11	350 kb	PRODH, DGCR6	del	Paternally inherited
47766	22q11	350 kb	PRODH, DGCR6	del	Paternally inherited
si30	22q11	350 kb	PRODH, DGCR6	del	Maternally inherited
60478	15q11-q13	4 Mb	GABRA5, GABRB3, GABRG3 and 17 genes	dup	<i>de novo</i>
T34	Xq25	1.42 Mb	GRIA3 exons 1-4	dup	Maternally inherited
44813	15q13	3.8 Mb	APBA2, CHRNA7 and 16 genes	dup	Maternally inherited

DELETION DE *PRODH* : CORRELATION GENOTYPE/PHENOTYPE

9/12 patients testés ont une hyperprolinémie

Tous les patients sauf un ont des mutations sur l'allèle restant résultant en une activité résiduelle prédite de *PRODH* inférieure à 30%

ID	diagnosis	Plasma proline ($\mu\text{mol/l}$)	genotype	Predicted <i>PRODH</i> residual activity
144.1	SZAFF	538	del/R453C+R185W	2%
144.2	SZ	338	del/Q19P	30%
12452	Autism	287	del/R185W	25%
12746	HFA	214	del/Q19P+A58T	$\leq 30\%$
13899	Autism	312	del/Q19P	$\leq 25\%$
44737	Autism	329	del/T275N+V427M	$\leq 20\%$
45435	Autism	487	del/R185W+Q19P	$\leq 25\%$
45856	Autism	ND	del/Q19P+P30S	$\leq 30\%$
46261	Autism	243-283	del/R185W+Q19P	$\leq 25\%$
47766	Autism	ND	del/WT	50%
si30	Autism	422-1883	del/R453C+Q19P+A58T+V427M	$\leq 2\%$
12363	MR	512	del/R185W	25%
11780	MR	ND	del/R185W+Q19P	$\leq 25\%$
9680	MR	299	del/Q19P+P30S	$\leq 30\%$
14684	MR	238	del/R185W+Q19P	$\leq 25\%$

CONCLUSION

- **L'hyperprolinémie de Type I** est une maladie récessive rare, résultant d'une perte de fonction de *PRODH*
 - **L'hyperprolinémie** est associée à **RM, épilepsie** et **psychoses**
 - Tendance pour l'association entre **hyperprolinémie** et **psychoses dans le 22q11 DS**
 - **Corrélation inverse** entre **QI et prolinémie** dans le 22q11 DS
 - **Significativité individuelle atteinte** pour l'association entre la délétion de 350kb en 22q11 comprenant le gène *PRODH* et l'autisme dans une étude cas-témoins
- ➡ **La délétion de *PRODH* donnant une hyperprolinémie est impliquée dans les symptômes cognitifs et psychotiques dans le VCFS**

Remerciements

Inserm U614

Département de Génétique, CHU de Rouen,
France

Solenn Legallic
Valérie Drouin-Garraud
Alice Goldenberg
Géraldine Joly-Helas
Pascale Saugier-Veber
Dominique Champion
Thierry Frébourg

UMR 6061 CNRS, Université de Rennes I,
Rennes, France

Christèle Dubourg
Véronique David
Claude Bendavid
Sylvie Odent

Département de Génétique, CHU de
Dijon, France

Anne-Laure Mosca
Laurence Faivre

Inserm U619, Tours, France

Christian Andres

Université de Messine, Sicile

Gabriella Di Rosa
Gaetano Tortorella
Caterina Impallomeni
Eva Germano

Inserm U930, CHU de Tours,
France

Frédérique Bonnet-Brilhault
Frédéric Laumonnier
Catherine Barthélémy

Département de Génétique, Hôpital,
Le Havre, France

Valérie Layet

Département de Recherche, CHSR,
Rouen, France

Gaël Le Vacon

Centres de Ressources Autisme de
Haute-Normandie (A. Rosier), de
Bourgogne (JM Pinoit, C. Henry)

CHU De Montpellier

Pierre Sarda