

UE5 – GENETIQUE MEDICALE

Le 07/12/17

Ronéotypeur: CEAGLIO Helory / CHALALI Faris

Ronéoficheur: CEAGLIO Helory / CHALALI Faris

ED5: Dysmorphologie et Retards Mentales

La prof n'a pas voulu nous donner les diapos, mais j'ai repris les diapos de l'année 2014 sur le weebly en sélectionnant seulement les diapos traitées lors de ce TD. La ronéo est longue mais il y a énormément d'images et aller la voir sur le weebly pour bien voir les images avec les couleurs!

Sommaire:

- I. Rappels de cours
 - a. Les malformations
 - b. Les déformations
 - c. La dysplasie
 - d. Les dysmorphologies faciales
 - e. La recherche de la cause de déficience intellectuelle
- II. Cas clinique 1
- III. Cas clinique 2
- IV. Cas clinique 3
- V. Question à rédiger

I. Rappel de cours

a. Les Malformations

Une malformation est une anomalie du développement normal d'un organe ou d'un tissu. Ce sont des anomalies macroscopiques **intrinsèques** du développement qui ont souvent lieu durant le **1^{er} trimestre** (sauf pour les organes génitaux et le corps calleux).

Il existe 2 types de malformations :




- **Les malformations majeures :**



- **Vont avoir une conséquence médicale**, fonctionnelle ou psychologique.
- Les enfants porteurs d'une malformation majeure concernent 1 enfant sur 30, soit environ 25 000 enfant par an en France (3%).
- La plupart ont une **origine multifactorielle**.
- Dans 10% des cas ont va avoir une maladie mendélienne ou une anomalie chromosomique.
- Les enfants qui ont l'association de plusieurs malformations majeures représentent 1/150.

- **Les malformations mineures :**




- **N'auront pas de conséquence particulière.**
- Représente 1 enfant sur 8 soit environ 15%.
- Si elles apparaissent de manière **isolées**, elles n'auront **pas de conséquence particulière.**
- Si elles sont **associées** à une déficience intellectuelle ou des malformations majeures, ça **peut permettre d'orienter le diagnostic.**




Exemples de malformations majeures :

 <ul style="list-style-type: none">- Polydactylie (un doigt en trop) : ici on a une hexadactylie (6 doigts)- Dans la plupart des cas, on retire le doigt en trop car ce n'est qu'un résidu. Mais si tous les doigts sont bien formés, on effectue une radio pour voir les articulations. Si articulations mauvaises, on retire le doigt.- Il faut savoir discerner quel doigt est en trop	 <ul style="list-style-type: none">- Scoliose dû à une malformation vertébrale	 <ul style="list-style-type: none">- Bec de lièvre (= Fente labio-palatine = Fente au niveau du palais et de la lèvre)- Ici la fente est bilatérale
---	---	--

 <ul style="list-style-type: none"> - Imperforation Annale - Peut être opéré 	 <ul style="list-style-type: none"> - Myeloméningocèle : est une forme de Spina Bifida qui correspond à une hernie des méninges et de la moelle épinière hors de leur enveloppe osseuse naturelle - Peut être opéré
--	--

Exemples de malformations mineures :

 <p>Hernie Ombilicale</p>	 <p>Luette bifide</p>	 <p>Clinodactylie (=déviation latéral d'un doigt)</p>	
 <p>Mamelon surnuméraire</p> <ul style="list-style-type: none"> - Toujours sur la même ligne axillaire 	 <p>Pli palmaire unique transverse</p>	 <p>Fibrochondrome Prétragien (devant le tragus)</p>	 <p>Pite (ou fistule) préhélicéenne</p>

		
<p>Syndactylie entre 3^e et 2^e orteille</p> <ul style="list-style-type: none"> - Si c'est présent tout seul, c'est banal - Si c'est accompagné par d'autre symptôme, ça peut évoquer un syndrome. 	<p>Angiome plan</p> <ul style="list-style-type: none"> - Très fréquent - Peut disparaître en grandissant - Peut aussi évoquer un syndrome si associé à d'autre symptôme. 	<p>Tâche bleutée (aussi appelé tâche mongoloïde)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Très fréquent surtout dans les populations méditerranéenne.

Les anomalies mineures peuvent être très utiles pour reconnaître une entité clinique importante :




Par exemple 2/3 des trisomies 21 ont un pli palmaire unique contre 1% population générale.

Ou encore, Les fistules préauriculaires peuvent s'associer à des malformations au niveau des reins.

b. Les Déformations

Dans les déformations, l'organe c'est bien formé à l'inverse des malformations, mais à subit une déformation à cause de contraintes d'origine mécanique exercé sur l'organe.

Exemples de déformations :

		
<p>Pied Bot Malposition du pied qui peut se remettre correctement avec de la kinésithérapie.</p>	<p>Hallux Valgus</p>	<p>Minutes after birth After 24 hours</p> <p>Le crâne s'allonge après l'accouchement puis redevient normal après 24h</p>

Exemples de déformations considérées comme « esthétique » :



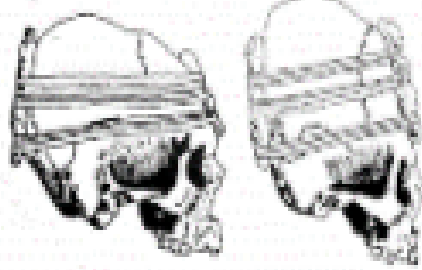
Déformation du coup



Déformation du pied



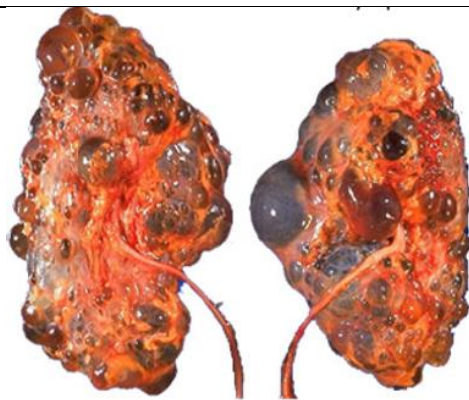
Méthode pré-inca utilisée pour déformer et embellir le crâne



c. La Dysplasie

La dysplasie correspond à une malformation à l'échelle microscopique, présentant souvent un caractère évolutif. La dysplasie peut entraîner une malformation ou une déformation de l'organe.

Exemple de Dysplasies :



La Polykystose rénal (microscopique) entraîne un gros rein malformé.



Chondrodysplasie : Anomalie de l'architecture du cartilage de conjugaison → dysplasie entraînant un os malformé.

d. La Dysmorphie Faciale

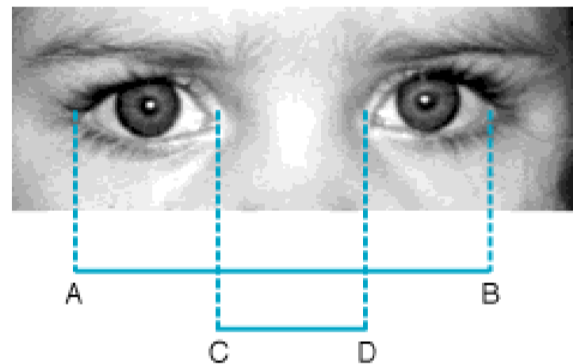
La dysmorphie faciale est la présence chez un sujet de **particularités inhabituelles des traits du visage** qui **témoignent d'une maladie du développement**. Certaines anomalies sont mesurables (malformations mineures). Elle **peut être difficile à détecter** du à de multiples références en raison des variations ethniques et interindividuelles. Malgré ça, il existe quand même **des normes** qui peuvent être utilisé pour voir les variations qui peuvent nous orienter vers des syndromes particuliers.

Il n'y a **aucune anomalie majeure**, chaque particularité est banale. Souvent, **c'est l'accumulation de plusieurs variants individuellement banaux qui permet de diagnostiquer une dysmorphie faciale**. La trisomie 21, est un exemple très représentatif.

Avant de juger si un sujet est dysmorphique, il faut avoir vu ses parents ! Car si les parents ont exactement les mêmes traits de visage et qu'il n'y a pas les anomalies associées, il ne faut peut-être pas en tenir compte.

Repères oculaires: espaces intercanthaux

Voici les repères oculaires que l'on peut utiliser. La norme veut que l'espace entre les deux yeux soit équivalent à la distance entre les deux extrémités d'un œil (soit $AC=CD=DB$).



Exemples de Dysmorphies Faciales :



- Ces deux personnes présentent un **Hypertélorisme** (augmentation de la distance entre les deux yeux) + Anomalie de pigmentation des iris → Anomalie de migration des cellules des crêtes neurales.
- La personne de droite présente un **hétérochromisme irienne** (couleur différente entre les deux yeux)
- Hypertélorisme + Anomalie de pigmentation des iris + Associé à la surdité → évoque un **syndrome de Waardenburg**



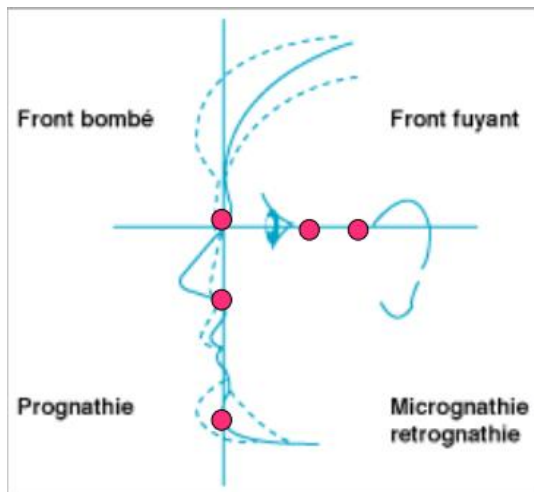
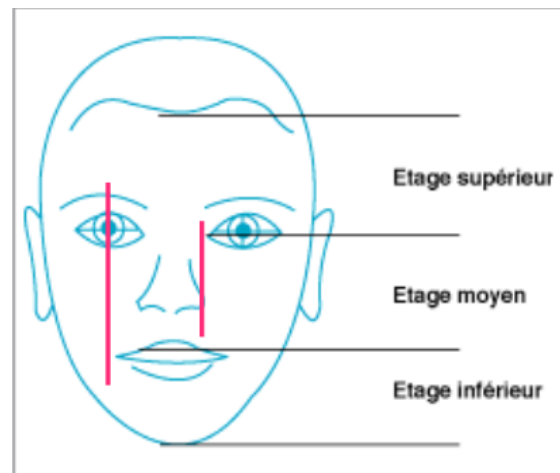
Fusion prématurée de la suture métopique → **Craniosynostose** (quand une suture se ferme précocement)
Front étroit, mais yeux normalement écartés



Hypotélorisme + fusion des fosses nasales (narine unique) + fente médiane de la lèvre : **Anomalie au niveau de la ligne médiane** → Pas de séparation des hémisphères cérébraux : **Holoprosencéphalie**

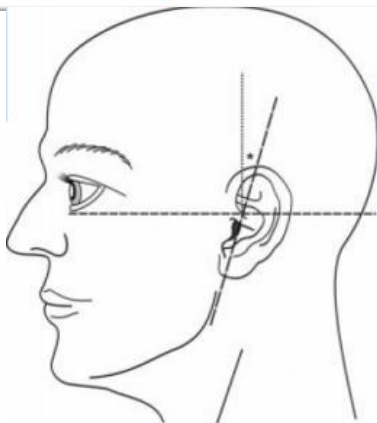
Il existe aussi des repères au niveau du visage avec 3 étages :

- Etage supérieur
- Etage moyen
- Etage inférieur



Le menton est situé normalement au niveau du philtrum et de la base limite. Si le menton dépasse, on dit qu'on a un **prognathisme**. A l'inverse, si le menton est en arrière, on a un **rétrognathisme**.

Pour le front, c'est pareil ! On peut avoir un front bien aligné. S'il dépasse, on dit qu'on a un **front bombé**. Et si il est en dedans, on a un **front fuyant**.

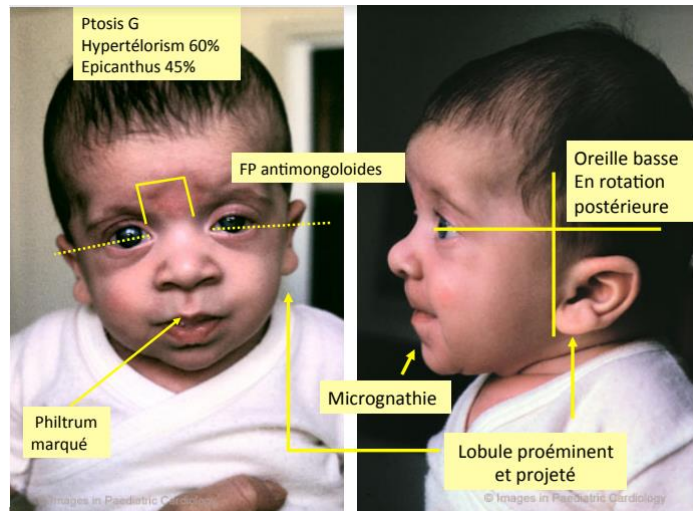


Ici il faut juste retenir que normalement, la branche montante de l'hélice doit être alignée au bord inférieur de l'œil et l'angle de l'oreille n'est pas tout à fait verticale mais un petit peu incliné.

Voilà un autre exemple de dysmorphie faciale.

On peut voir que ce bébé présente :

- un **angiome plan** au niveau de la glabelle
- un **rétrécissement bitemporal**
- un **ptosis gauche** (chute de la paupière supérieure)
- un **hypertélorisme**
- Un **philtrum très marqué**
- Une **micrognathie**
- un léger **épicanthus** qui correspond à un repli vertical de la peau qui s'étend de la paupière supérieure au bord du nez
- des **fentes palpébrales tombante** en bas et en dehors (ou en haut et en dedans, c'est la même chose). C'est l'inverse de la trisomie 21. On appelle aussi ce symptôme, fentes palpébrales antimongoloïdes.
- Ainsi que des **oreilles très basse** par rapport à la normal, en rotation postérieure avec un lobule proéminent et projeté.



e. Recherche de la cause de déficience intellectuelle

En génétique, les patients sont adressés pour un **bilan étiologique**, c'est-à-dire qu'on va rechercher la cause de la déficience intellectuelle.

Exemple de causes de déficience intellectuelle :

- **Cause non génétique** : manque d'oxygène à l'accouchement (anoxie périnatale), syndrome alcoolique fœtale, traumatisme, médicament tératogène, carence nutritive ou affective...
- **Cause génétique** : Immense hétérogénéité génétique → Il existe des centaines de gènes à l'origine de syndrome pouvant causer une déficience intellectuelle, ainsi que des anomalies chromosomiques.

Il faut donc trouver des moyens pour orienter le diagnostic afin de pouvoir trouver LA cause.
Comment fait-on ?

- ✓ Déjà, on va **examiner l'enfant** : recherche de malformations, dysmorphie, examen neurologique anormal...
- ✓ **Reconstituer l'histoire médicale**, en particulier les circonstances de l'accouchement
- ✓ **Faire un arbre généalogique** (antécédents familiaux)

Mais que demander si aucun diagnostic évident (patient non syndromique: les plus courant) ?

Il existe des examens standards préconisés qui vont permettre d'orienter le diagnostic de déficience intellectuelle :

- **Test de QI** : examen neurologique adapté à l'âge effectué par le neuropsychologue, influencé par le QI des parents, au-dessus de 130 on parle de surdoué et en dessous de 70 on peut évoquer une déficience intellectuelle
- **Bilan sanguin biologique standard** : Bilan hépatique, rénal, thyroïdien, NFS, Ionogramme sanguin...
- **Chercher une anomalie des chromosomes**
 - Si possible: ACPA (CGH/SNP array : puce à ADN)
 - Sinon: caryotype + recherche de petits remaniements récurrents et des anomalies des télomères par une méthode de PCR quantitative
 - Exclure un X fragile (si pas polymalformé) → une des causes les plus fréquentes de déficience intellectuelle
- **Examen paraclinique** :
 - Faire une IRM si : PC anormal (macro/micro), épilepsie, examen neuro anormal, retard sévère (marche non acquise à 2 ans ½)
- Si retard de langage → Exclure une surdité

Et si malgré tout ce bilan est normal :

- **Avis spécialisé**: neuropédiatre, généticien
- **Examens spécialisés** : Ophtalmologie, Audiologie, Bilan malformatif si signes d'appel (écho cœur, écho rénale, radio os)
- **Tests spécialisés** : Maladie métabolique

II. Cas clinique n°1

Un enfant de 3 ans et demie, vous est adressé pour un bilan.

Il est né à terme avec un poids à la naissance de 2,3kg (N>2,5 kg) et un périmètre crânien (PC) de 32cm (32<N<36 cm).

Lors de son observation à 1 mois il présentait un souffle systolique précisé à l'échographie cardiaque par une sténose de la valve aortique peu sévère. Les parents ont par la suite oublié les contrôles.

L'enfant s'est assis à partir de 11mois (N=9mois), s'est mis debout à partir de 22mois (N=1an), à commencer à marcher à l'âge de 2 ans (N=18mois) et à prononcer pour la première fois les mots « papa et maman » à 2ans et demie (N=1ans).

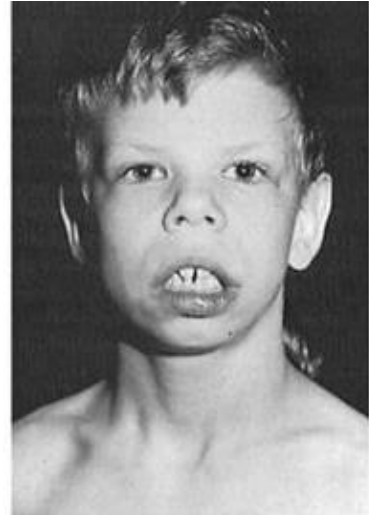
Au niveau scolaire l'enfant est très instable et ne comprend pas les consignes.

Lors de la consultation vous observez que le garçon est très affectueux et qu'il ne cesse de gigoter. Il a une taille et un périmètre crânien sur le 3ème percentile (<N).

A l'examen clinique, vous n'observez rien de particulier mis à part un souffle systolique.

Enfin le petit garçon a du mal à s'exprimer.
Lors de l'inspection vous observez ?

- un strabisme
- un œdème péri-orbitaire
- un philtrum long et plat
- un rétrognathisme (menton en retrait)
- une lèvre inférieure grosse et une lèvre supérieure fine
- un nez retroussé



D'après ses antécédents l'enfant présentait donc un **retard de croissance** in utérin avec une microcéphalie et un retard statural, une **sténose de la valve aortique** ainsi qu'un **retard des acquisitions motrices et de langage** expressif et perceptif, et un **trouble du comportement**.

A l'examen, vous concluez que le petit garçon présente un **trouble du comportement**, un **retard de croissance** post natal, une **sténose de la valve aortique**, un **retard de langage** et une **dysmorphie faciale**.

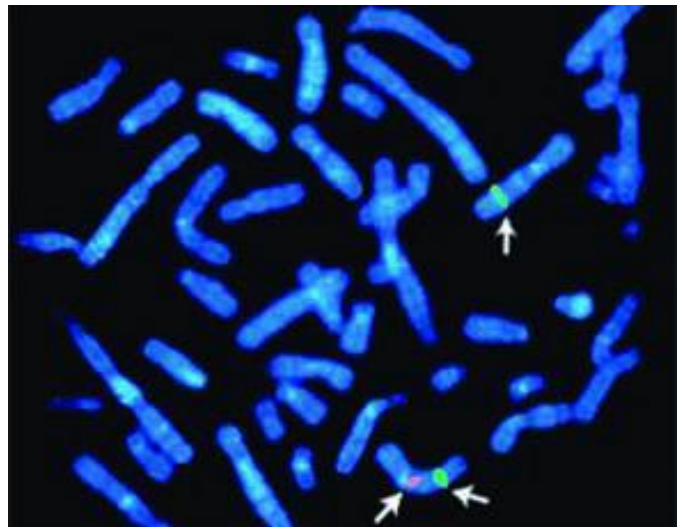
Afin de poser un diagnostic sur le retard mental vous demandez ?

- un **caryotype** (normal car mutation trop petite pour être observé)
- un **test d'audition** (normal)
- une **échographie cardiaque** (la sténose s'est aggravée)
- une recherche de microremaniements par **FISH ou MLPA ou ACPA**

On **NE** recherche pas l'X fragile car il a un petit PC et une malformation.

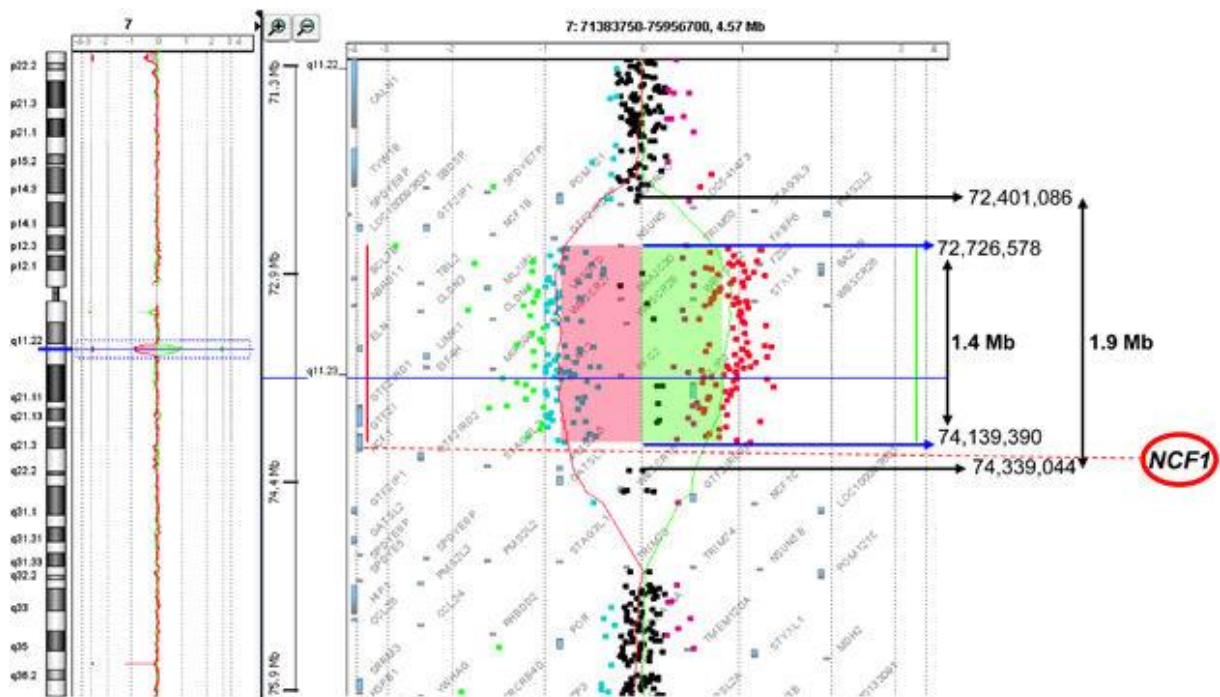
Vous interprétez le résultat que le labo vous donne : **46, XY. ish del(7)(q11.23q11.23)(ELN-)**

- 46,XY garçon avec 46 chromosomes
- ish = in situ hybridation (FISH)
- del(7) délétion sur le chromosome 7
- (q11.23q11.23) la délétion se trouve la même bande q11.23
- (ELN-) La délétion concerne le gène de l'élastine



Vous diagnostiquez donc le **syndrome de Williams**

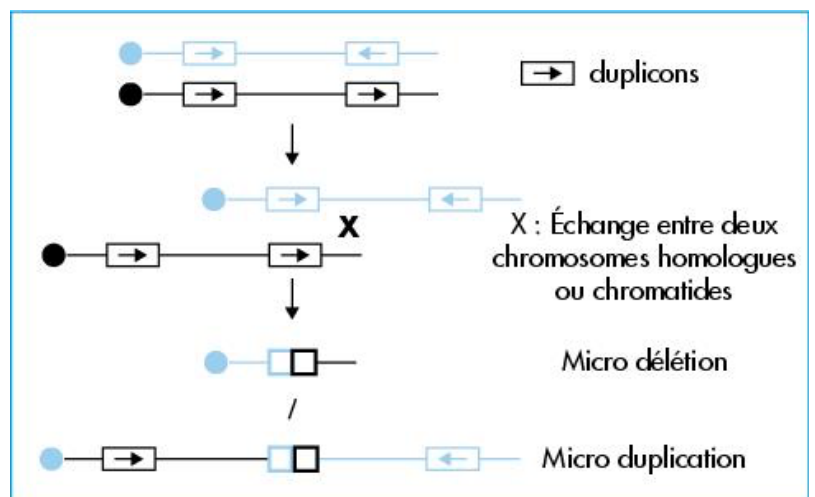
Ou bien le labo aurait pu donner par CGH array :
Arr[GRCh37] 7q11.23(72726578_74.139.390) X1



Syndrome de Williams

Mécanisme :

- mutation **46, XY, del(7)(q11.23)**
- incidence de 1/10 000 naissances (rare)
- néomutation --> **délétion récurrente** (c.a.d toujours exactement le même point de cassure) par **recombinaison allélique non homologue** lors de la méiose entre 2 duplicons de 1,4 Mb qui concerne 30 gènes dont celui de l'élastine.



Clinique:

- les sujets présentent une **dysmorphie particulière**,
- **cardiopathie**
- un **retard psychomoteur** variable d'un individu à l'autre,
- et un **comportement spécifique** (désinhibé, très affectueux avec étranger et un langage très riche *mais peu construit et une mauvaise compréhension orale*)

Pour la prise en charge il faut en premier lieu **traiter la malformation cardiaque** (dilatation par ballonnet).

Puis il faut prendre en charge le retard psychomoteur par la **rééducation** en orientant l'enfant vers un **CAMPS : Centre d'Action Médico-Sociale Précoce** qui s'occupe des enfants de l'âge de 0 à 6 ans en traitant le retard de langage et des acquisitions motrices avec la participation d'orthophonistes et de psychométriciens.

Enfin, il faut intervenir **socialement** pour faire reconnaître une incapacité par la **MDPH : Maison Départementale de la Personne Handicapée** qui permettra l'ouverture de droits spécifique, l'Allocation d'éducation de l'enfant handicapé et le remboursement à 100% des soins liés au handicap.

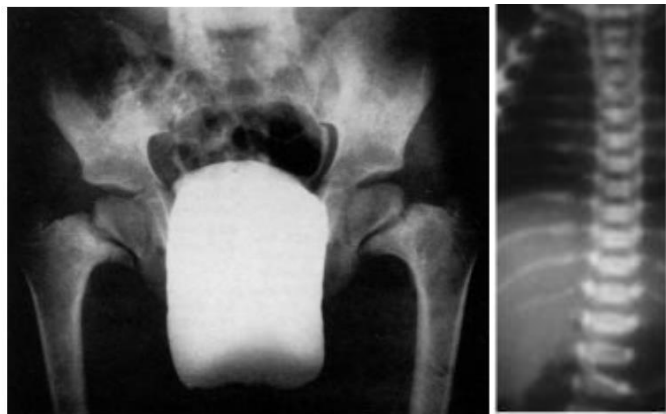
III. cas clinique n°2

Une femme de 135 cm (<N) désirant avoir un enfant est adressée par son obstétricien. Elle ne présentait pas de déficit en hormone de croissance dans son enfance et veut savoir si il y a un risque de transmission génétique au futur bébé.

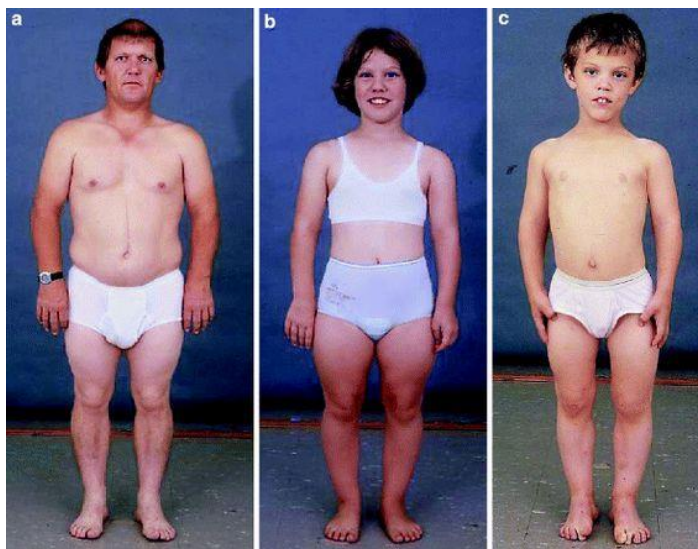
A l'inspection elle présente une **micromélie** (jambes, bras et mains courts) typique d'une **croissance osseuse non harmonieuse** (contrairement au syndrome de Turner) qui nous fait évoquer une maladie osseuse constitutionnelle.

La radio on observe que son **rachis est rectiligne** au niveau des dernières vertèbres (normalement évasement de ceux-ci)

Cette patiente souffre d'une **Hypochondroplasie**.



Hypochondroplasie



Maladie autosomique dominante :

- due majoritairement à la mutation Asn540Lys au niveau du gène **FGFR3**
- plus rarement elle peut être due à 3 autres mutations
- elle est **allélique à l'achondroplasie** (on ne panique pas, l'explication se trouve plus loin dans la ronéo...)
- elle a pour incidence 1/25 000?
- risque d'un enfant à naître pour un couple dont les 2 sont atteints = 3/4

Clinique:

- à l'âge adulte le patient mesure entre 120 et 140 cm, **nanisme micromélique**
- à la radio on observe un bassin, une colonne lombaire et des cols fémoraux courts
- absence de dysmorphie

Diagnostic différentiel : **Achondroplasie**

Achondroplasie
(chondrodysplasie la plus fréquente)

Maladie autosomique dominante :

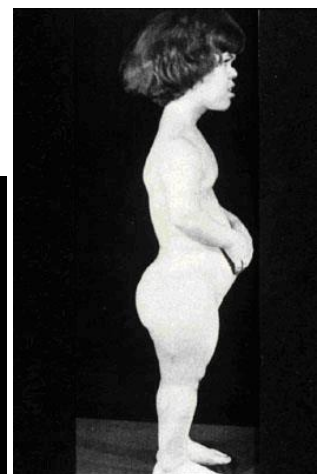
- due à 99% à une mutation unique de la région transmembranaire de **FGF3** (p.Gly380Arg) donc différente de celle l'hypochondroplasie. Cette mutation affecte la **dimérisation du récepteur** qui entraîne une hyperactivation à effet dominant négatif.
- incidence de 1/25 000 donc plus de 80% correspond à une **néomutation**
- à **pénétrance complète** et **expressivité constante**
- la forme **homozygote** est grave car elle aboutit à un **nanisme sévère, sublétal**

Le diagnostic se fait sur des éléments cliniques **ET** radiologiques :

- adulte comprise entre **120 et 135cm**
- **micromélie rhizomélique** (segments proximaux des membres plus courts)
- **macrocéphalie**
- **bosse frontale saillante**
- **hyperlordose**
- genu varum
- cols fémoraux verticaux
- os iliaque carré
- platyspondylie (applatissage des vertèbres)
- cyphose



Le conseil génétique se justifie par le fait que cette maladie est en général due à une néomutation et est à caractère dominant avec un risque de **récidive de 1%** car le **mosaïcisme germinale n'est pas exclu**.



Les conditions de réalisation d'un test génétique pour le patient sont la présence d'un **doute** sur le diagnostic radiologique (ce qui est plutôt rare), la préparation d'un **DPN** et enfin, si il y a un **suspicion** chez le foetus (néomutation > 80%). Le diagnostic prénatal peut se faire sur **ADN** ou par **échographie**.

L'interruption médicale de grossesse (IMG) est une décision dure à prendre au niveau éthique car cette maladie n'est pas grave d'un point de vue de la santé, mais reste un très gros handicap dans le contexte de notre société actuelle.

Il faut surveiller :

- une **hydrocéphalie communicante** et une **compression médullaire cervicale** car il peut y avoir un foramen magnum serré
- une **compression médullaire ou radiculaire basse** de l'adulte causé par l'étranglement du canal rachidien
- des **infections ORL** ainsi que des apnées du sommeil causés par un cavum étroit
- des **déformations articulaires**
- une **arthrose prématurée**
- grossesse à risque demandant un suivi important et une **césarienne**

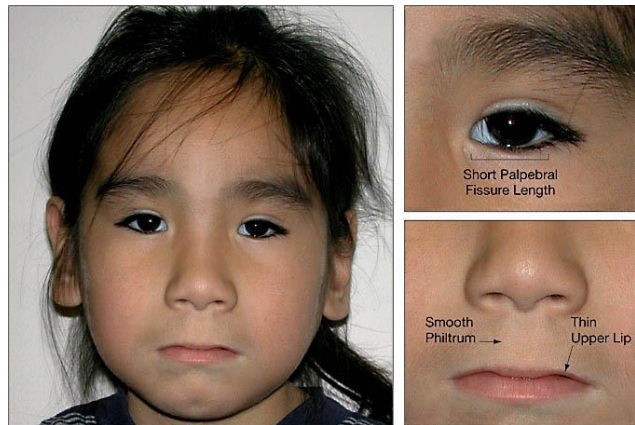
Les **maladies alléliques** (*vous l'attendiez tant, ainsi prend fin le suspens...*)

Ceux sont des maladies pour lesquelles le même gène est impliqué mais les phénotypes sont différents car chacune de ces maladies est caractérisée par une ou des mutations spécifiques au niveau du même gène qui entraînent un phénotype particulier. Ex: Hypochondroplasie/Achondroplasie/Nanisme thanatophore (très grave) et le gène FGF3.

IV. cas clinique n°3

Une jeune fille de 5 ans vous est adressée par le CAMPS pour un retard des acquisitions.

Lors de l'interrogatoire sa maman vous dit que la grossesse s'est passée sans particularité. Elle a accouché à terme. A la naissance la fille pesait 2170g (<N), elle mesurait 47cm (N=50cm) et avait un périmètre crânien de 31,5cm (<N). Elle présentait une communication inter-auriculaire qui n'a pas été suivie. Elle a commencé à marcher à 20 mois (<N) et à parler à 2ans (<N). Elle a été orientée au CLIS à l'entrée de la maternelle et a été reconnue comme hyperactive avec un déficit attentionnel important.



Lors de l'examen vous observez une taille, un poids et un PC sur -3DS (<N). Vous entendez un souffle systolique et l'examen neurologique est normal mais l'enfant est très agité.

Sa bouche et ses yeux ne sont pas comme ceux de ses parents.

Vous notez sur son visage ?

- **lèvre supérieure fine**
- **fente palpébrale plate et étroite**
- **épicanthus**
- **philtrum lisse**

Vous concluez que la jeune fille présente un **retard de croissance, une cardiopathie, un retard de l'acquisition motrice et du langage, un trouble du comportement, une microcéphalie et une dysmorphie.**

Il faut donc demander en examens complémentaires ?

- **IRM**
- **Test de surdité**
- **bilan sanguin standard**
- **ACPA**
- **caryotype**
- ** chographie cardiaque**

On réinterroge la maman : elle ne boit pas d'alcool forts mais elle a bu régulièrement 3 à 6 bières lors de soirée entre amis pendant la grossesse. Elle avait l'habitude de boire du vin mais pas plus d'une demie bouteille en repas pendant le weekend. Elle a été un peu ivre   Noël (enceinte de 5 mois) et une autre fois pour l'anniversaire de son père.

Ces informations nous font penser que la fillette souffre d'un **Syndrome d'Alcoolisation Foetale (SAF)** ou de **Troubles Neuro-développementaux Liés à l'Alcool (TNLA)**.

Le SAF et les TNLA`

Deux syndromes en continuité, le SAF étant la forme la plus sévère. Représentant **1% des grossesses** en France. La détection est difficile car elle ne peut être faite que lors de l'anamnèse et être source de « non-dit ». Il n'y a donc **pas dépistage biologique**. Il est peu probable qu'il y ait un risque en dessous de 2 verres 5j/7. Le risque repose sur la chronicité, les  tats d'ébriété à tous les stades de la grossesse.

SAF sévère :

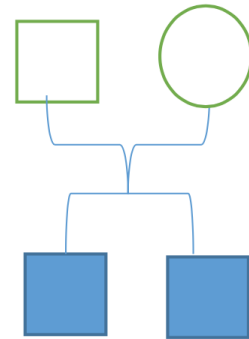
- **atteinte neurologique**
- **signes cliniques typiques**; dysmorphie faciale, microcéphalie, retard de croissance in utero sans rattrapage, cardiopathie,
- incidence entre 1 à 3 naissances/1 000

TNLA :

- **atteinte neurodéveloppementale**; d ficiance intellectuelle légère avec des difficultés d'apprentissage (trouble de l'attention, de la mémoire, du raisonnement abstrait), dyscalculie, retard du langage, d ficiance sensorielle (visuelle), troubles du comportement (hyperactivité) et des difficultés d'insertion sociale
- **SANS** signes cliniques (diff rent de SAF)
- incidence de 1 pour 100

V. Question rédactionnelle

Ce couple vient vous voir avec 2 enfants âgés de 9mois et 6 ans. Les deux enfants ont une déficience intellectuelle. Ils ont une taille et un périmètre crânien normaux. Ils n'ont pas de malformations internes évidentes et vous ne trouvez pas d'antécédents morbides.



1. En fonction de l'arbre généalogique, quels modes de transmission sont possibles ?
2. Quelles anomalies de la face reconnaissez-vous ?
3. Vous ne reconnaissez pas ce syndrome. Quels examens paracliniques et biologiques demandez-vous ?
4. Un généticien chevronné vous dit que c'est un syndrome de Coffin-Lowry. C'est lié à l'X. le gène s'appelle RSK2. Vous demandez le séquençage du gène : le labo ne trouve pas de mutation. Que concluez-vous ?

Proposition de réponse non officielle du weebly de l'année dernière :

1. L'arbre généalogique montre que les deux parents ne sont pas atteints mais qu'ils ont deux enfants malades. Donc ça peut être dans un premier temps une maladie récessive liée à l'X. Dans ce cas, la maman est vectrice. Ça peut être aussi une maladie autosomique récessive. Les deux parents portent une anomalie sous la forme hétérozygote.
2. On remarque un hypertélorisme, des fentes palpébrales étroites et orientées en bas. On remarque aussi des narines antéversées avec un petit nez bulbeux. Ils ne ferment pas leur bouche. Ils n'ont pas d'arête du nez. Ils ont une rétrognathie.
3. On réalise un caryotype et une ACPA pour reconnaître la maladie. Ils ont un PC normal, ils n'ont pas d'épilepsie et ils présentent une légère déficience intellectuelle. En théorie, l'IRM n'est pas recommandée (seulement pour les troubles neuro graves) mais en pratique, on peut faire une IRM, même si ce n'est pas elle qui nous donnera le diagnostic. Il faut surtout exclure un syndrome d'X fragile, même s'ils sont dysmorphiques (alors que dans l'X fragile il n'y a pas de dysmorphie).
4. Ce n'est pas parce que le labo n'a pas trouvé d'anomalies qu'il n'y a pas d'anomalies. Il faut continuer les recherches en analysant aussi l'ARN, les régions introniques, et les protéines car ça pourrait être une anomalie d'épissage ou de traduction.

