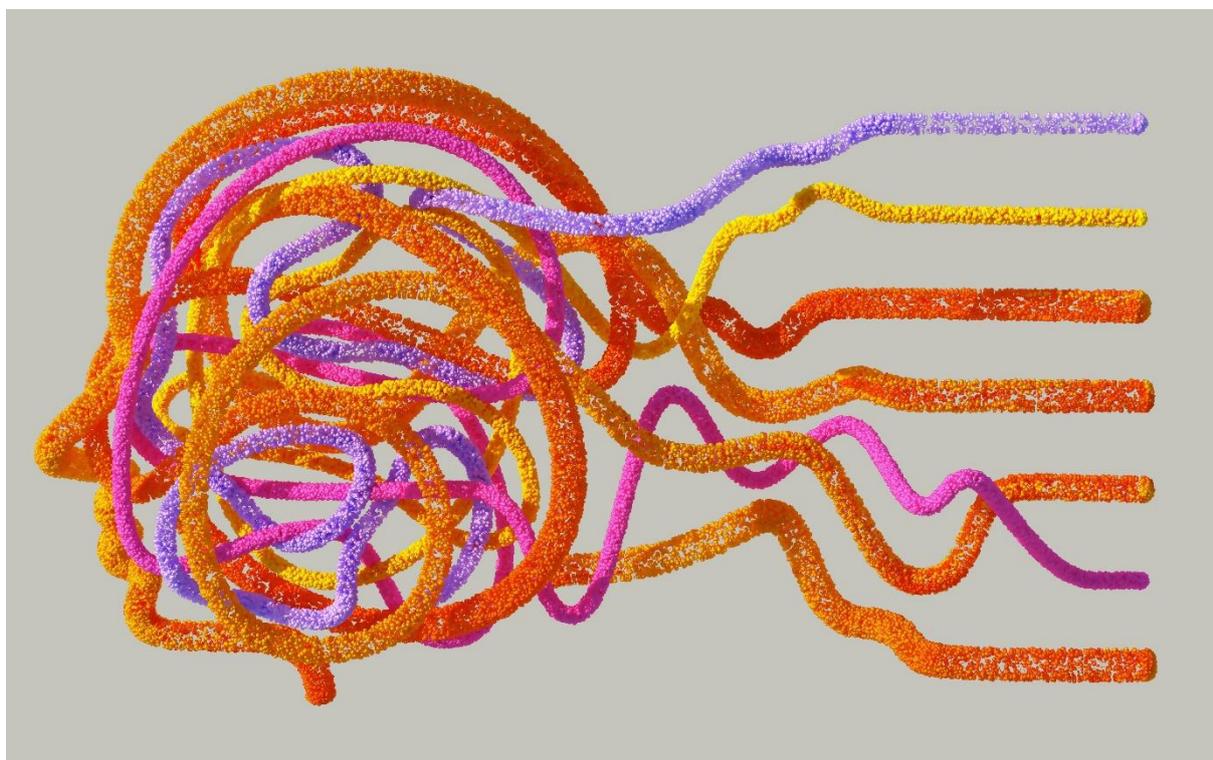


Information presse

Troubles du développement intellectuel : deux nouveaux gènes mis en cause



© Pexels

Une équipe de recherche internationale pilotée en France par l'Inserm, le CNRS, le CHU Grenoble-Alpes, l'université Grenoble-Alpes, l'Assistance publique des hôpitaux de Paris - APHP, et par l'université d'Essen en Allemagne, a réussi à identifier deux nouveaux gènes qui jouent un rôle dans l'apparition de troubles du développement intellectuel (TDI), en collaboration avec Sorbonne Université, le CHU de Nantes, l'université de Nantes et celle de Rouen-Normandie. Les scientifiques ont aussi réussi à développer deux nouveaux types de tests pour diagnostiquer le syndrome de Renu, une maladie rare associée aux mutations du gène RNU4-2 qui se manifeste, entre autres, par des retards de développement intellectuel. Ces résultats, publiés dans la revue [Nature Genetics](#), reposent sur l'analyse de près de 24 000 génomes de patients français atteints de maladies rares. Ils permettent d'apporter un diagnostic à de nombreux patients qui étaient jusqu'alors dans l'errance diagnostique, en plus d'améliorer les connaissances sur les causes de ces maladies. Cette étude s'inscrit dans le cadre du plan France Médecine génomique piloté par l'Inserm.

Les troubles du développement intellectuel (TDI) correspondent à la « *capacité sensiblement réduite de comprendre une information nouvelle ou complexe et d'apprendre et d'appliquer de nouvelles compétences (trouble de l'intelligence)* », selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS)¹. Cette limitation du fonctionnement adaptatif est visible dans divers secteurs d'aptitudes tels que la communication, les apprentissages scolaires, l'autonomie, la responsabilité individuelle, la vie sociale, le travail, les loisirs, la santé, ou encore la sécurité.

Ces troubles concernent environ 1 % de la population générale, d'après le ministère de la Santé². Ils peuvent être liés à l'environnement ou à la génétique (plus de 1 680 gènes impliqués ont déjà été identifiés)³, mais dans de nombreux cas, leur cause reste encore inconnue. Pour progresser dans la compréhension de ces maladies complexes, et identifier de nouveaux gènes associés à ces troubles, il était nécessaire de disposer de génomes entiers à étudier.

Grâce au déploiement du Plan France Médecine génomique 2025 piloté par l'Inserm, le séquençage de génomes entiers est maintenant proposé aux patients atteints de maladies rares ou de cancers pour orienter le diagnostic, le conseil génétique ou encore la prise en charge. Depuis son lancement en 2016, près de 100 000 séquençages ont déjà été effectués chez plus de 40 000 patients et leurs proches, fournissant aux scientifiques un vivier de données génétiques.

« Cette pratique a permis de poser un diagnostic pour environ 30 % des personnes concernées, parfois après des années d'impasse diagnostique, explique Frédérique Nowak, coordinatrice du plan France Médecine génomique 2025 à l'Inserm. Mais un autre objectif de ce plan était d'adosser la recherche aux données résultant de ces séquençages. »

Près de 24 000 génomes français

Ce second objectif est déjà atteint, à en croire les résultats d'une nouvelle étude supervisée par une équipe de recherche internationale franco-allemande⁴. À partir des analyses de 23 649 génomes de patients français atteints de maladies rares, auxquels en ont été ajoutés d'autres issus de collaborations internationales, le groupement de scientifiques a pu collecter une très large série de cas, confirmant l'implication majeure de deux gènes dans des troubles sévères du neurodéveloppement. Ces gènes codent pour des petits ARN, des molécules à la structure proche de l'ADN, qui appartiennent au « complexe majeur d'épissage ». Cette machinerie permet de « préparer » les ARN dits messagers, sortes de copies des gènes, avant qu'ils ne soient traduits en protéines.

« Ce travail a permis d'identifier 145 patients porteurs de mutations de novo, c'est-à-dire non transmises par les parents, dans le gène RNU4-2 et dix-huit patients en ce qui concerne le gène RNU5B-1, soit un nombre sans précédent de patients qui présentent une symptomatologie proche, notamment des retards de développement, des troubles du développement intellectuel, des microcéphalies ou encore des épilepsies résistantes aux traitements, indique Julien Thevenon, chercheur Inserm au sein de l'Unité 1029, l'Institut pour l'avancée des biosciences (Inserm/CNRS/UGA), au CHU de Grenoble et co-dernier auteur de l'étude.

¹ [Key terms and definitions in mental health](#)

² <https://handicap.gouv.fr/la-strategie-nationale-autisme-et-troubles-du-neurodeveloppement-2018-2022>

³ [Intellectual disability syndromic and non-syndromic \(Version 1.148\)](#)

⁴ Cette étude a été supervisée par Christel Depienne, chercheuse au CHU d'Essen en Allemagne, Julien Thevenon, chercheur Inserm à l'Institut pour l'avancée des biosciences et au CHU Grenoble-Alpes, et Caroline Nava, chercheuse au sein de l'Unité 1127, Institut du cerveau « Inserm/Sorbonne Université /CNRS).

En procédant à des analyses sanguines, les équipes de recherche ont aussi réussi à développer deux nouveaux types de tests pour diagnostiquer le syndrome de Renu, la maladie rare associée aux mutations du gène RNU4-2 qui se manifeste, entre autres, par des retards de développement intellectuel et moteur, ou des troubles du langage.

Ces tests seront utiles en cas de difficulté à poser un diagnostic avec une analyse de l'ADN classique. Le premier, dit « transcriptomique », identifie la quantité et les caractéristiques des acides ribonucléiques (ou ARN) messagers produits lors de copie -ou transcription- d'une séquence génétique. Le second, dit épigénétique, étudie les modifications moléculaires qui surviennent sur l'ADN sans en modifier la séquence. Dans les deux cas, l'objectif est d'observer si ces caractéristiques se rapprochent de celles considérées comme la signature du syndrome de Renu.

La recherche a impliqué un grand nombre de chercheurs français affiliés aux deux laboratoires SeqOIA et AURAGEN, les deux seuls en France autorisés à effectuer les séquençages de génome entier (l'ensemble des chromosomes et des gènes de chaque patient) dans un cadre diagnostique. « *C'est un travail collectif et une bonne organisation de recherche qui doit encourager à renforcer la dynamique du plan France Médecine génomique* », estime Caroline Nava, chercheuse au sein de l'Unité 1127, Institut du cerveau « Inserm/Sorbonne Université /CNRS) et première autrice de l'étude. « *C'est grâce à la puissance du nombre de données ainsi qu'aux collaborations avec des chercheurs du monde entier que nous pouvons effectuer de telles découvertes* », abonde Christel Depienne, chercheuse à l'université d'Essen et co-dernière autrice de l'étude.

À la clé : apporter un diagnostic au plus grand nombre et sortir de l'errance diagnostique qui est une véritable épreuve pour les familles ; améliorer le conseil génétique en informant les parents sur le risque d'avoir d'autres enfants avec la même maladie, et enfin promouvoir le développement de thérapies ciblant les mécanismes dysfonctionnels.

Sources

Dominant variants in major spliceosome U4 and U5 small nuclear RNA genes cause neurodevelopmental disorders through splicing disruption

Nava, C.¹, Cogne, B.², Santini, A.³ *et al.*

¹ Sorbonne Université, Institut du Cerveau—Paris Brain Institute—ICM, Inserm, CNRS, APHP, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France

² Nantes Université, CHU de Nantes, CNRS, INSERM, l'institut du thorax, Nantes, France & Nantes Université, CHU de Nantes Service de Génétique Médicale, Nantes, France

³ Université Rouen Normandie, Normandie Université, Inserm U1245, Rouen, France

Nature Genetics : <https://doi.org/10.1038/s41588-025-02184-4>

Contacts chercheurs

Julien Thevenon

Unité 1209 « Institut pour l'avancée des biosciences » (Inserm/CNRS/Université Grenoble Alpes) et médecin au CHU Grenoble-Alpes

jthevenon@chu-grenoble.fr

Caroline Nava

Unité 1127 « Institut du cerveau » (Inserm/Sorbonne Université/CNRS) et médecin à l'APHP

caroline.nava@aphp.fr

Contacts presse

presse@inserm.fr