



كلية الطب  
والصيدلة - مراكش  
FACULTÉ DE MÉDECINE  
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

Année 2016

Thèse N° 137

# Retard mental d'origine génétique à propos de 18 cas

**THESE**

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 14/07/2016

PAR

**Mr. Jaouad CHAOUI**

Né Le 06/09/1987 à Zagora

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

**MOTS-CLÉS**

Retard mental - Origine génétique - Apport de généticien

**JURY**

Mr.	<b>M. Bouskraoui</b> Professeur en pédiatrie.	PRESIDENT
Mme.	<b>N. Aboussair</b> Professeur agrégé de génétique.	RAPPORTEUR
Mme.	<b>F. Asri</b> Professeur en psychiatrie.	} JUGES
Mr.	<b>M. BOURROUS</b> Professeur agrégé de pédiatrie.	



بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

"رب أوزعني أن أشكر نعمتك  
التي أنعمت عليّ وعلى والديّ  
وأن أعمل صالحاً ترضاه  
وأصلح لي في ذريّتي  
إنّي تبّيت إليك و إنّي من المسلمين"  
صدق الله العظيم





# *Serment d'hypocrate*

*Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.*

*Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*

*Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*

*Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*

*Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*

*Les médecins seront mes frères.*

*Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*

*Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.*

*Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*

*Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

**Déclaration Genève, 1948**





*LISTE DES  
PROFESSEURS*

**UNIVERSITE CADI AYYAD**  
**FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE**  
**MARRAKECH**

Doyens Honoraires : Pr Badie Azzaman MEHADJI

: Pr Abdalheq ALAOUI YAZIDI

ADMINISTRATION

Doyen : Pr Mohammed BOUSKRAOUI

Vice doyen à la Recherche et la Coopération : Pr.Ag. Mohamed AMINE

Vice doyen aux Affaires Pédagogique : Pr. EL FEZZAZI Redouane

Secrétaire Générale : Mr Azzeddine EL HOUDAIGUI

Professeurs de l'enseignement supérieur

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie- obstétrique	FINECH Benasser	Chirurgie – générale
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	KISSANI Najib	Neurologie

AKHDARI Nadia	Dermatologie	KRATI Khadija	Gastro-entérologie
AMAL Said	Dermatologie	LMEJJATI Mohamed	Neurochirurgie
ASMOUKI Hamid	Gynécologie- obstétrique B	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie – générale
ASRI Fatima	Psychiatrie	MAHMAL Lahoucine	Hématologie - clinique
BENELKHAIAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie - générale	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chiru maxillo faciale
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio-Vasculaire	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie A	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
CHABAA Laila	Biochimie	NAJEB Youssef	Traumato-orthopédie
CHELLAK Saliha	Biochimie- chimie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino-laryngologie
DAHAMI Zakaria	Urologie	SAIDI Halim	Traumato-orthopédie
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie-réanimation
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	SARF Ismail	Urologie
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	SBIHI Mohamed	Pédiatrie B
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie-obstétrique A/B
ETTALBI Saloua	Chirurgie réparatrice et plastique	YOUNOUS Said	Anesthésie-réanimation
FIKRY Tarik	Traumato- orthopédie A		

### Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato- orthopédie B	EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie

ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie- réanimation	FADILI Wafaa	Néphrologie
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chir maxillo faciale	FAKHIR Bouchra	Gynécologie- obstétrique A
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	FOURAIJI Karima	Chirurgie pédiatrique B
ADALI Imane	Psychiatrie	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
ADERDOUR Lahcen	Oto- rhino- laryngologie	HAJJI Ibtissam	Ophthalmologie
ADMOU Brahim	Immunologie	HAOUACH Khalil	Hématologie biologique
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique A	HAROU Karam	Gynécologie- obstétrique B
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie Biologique	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie- obstétrique A	JALAL Hicham	Radiologie
AIT ESSI Fouad	Traumato- orthopédie B	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique B
ALAOUI Mustapha	Chirurgie- vasculaire périphérique	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie- réanimation
AMINE Mohamed	Epidémiologie- clinique	KHOUCANI Mouna	Radiothérapie
AMRO Lamyae	Pneumo- phtisiologie	KOULALI IDRISSEI Khalid	Traumato- orthopédie
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	KRIET Mohamed	Ophthalmologie
ARSALANE Lamiae	Microbiologie -virologie	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
BAHA ALI Tarik	Ophthalmologie	LAKMACHI Mohamed Amine	Urologie
BASRAOUI Dounia	Radiologie	LAOUAD Inass	Néphrologie
BASSIR Ahlam	Gynécologie- obstétrique A	LOUHAB Nisrine	Neurologie
BELKHOU Ahlam	Rhumatologie	MADHAR Si Mohamed	Traumato- orthopédie A
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie - orthopédie B	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire

BENJILALI Laila	Médecine interne	MEJDANE Abdelhadi	Chirurgie Générale
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie - réanimation
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo- phtisiologie	MOUFID Kamal	Urologie
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie- obstétrique B	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BOUKHIRA Abderrahman	Toxicologie	NARJISS Youssef	Chirurgie générale
BOURRAHOUEAT Aicha	Pédiatrie B	NEJMI Hicham	Anesthésie- réanimation
BOURROUS Monir	Pédiatrie A	NOURI Hassan	Oto rhino laryngologie
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie
CHAFIK Rachid	Traumato- orthopédie A	QACIF Hassan	Médecine interne
CHAFIK Aziz	Chirurgie thoracique	QAMOUSS Youssef	Anesthésie- réanimation
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	RADA Nouredine	Pédiatrie A
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
EL HAOURY Hanane	Traumato- orthopédie A	ROCHDI Youssef	Oto-rhino- laryngologie
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques	SAMLANI Zouhour	Gastro- entérologie
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie- réanimation	SORAA Nabila	Microbiologie - virologie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	TASSI Noura	Maladies infectieuses
EL BARNI Rachid	Chirurgie- générale	TAZI Mohamed Illias	Hématologie- clinique
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chir maxillo faciale	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie - virologie
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie B	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie

EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZIADI Amra	Anesthésie - réanimation
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale		

### Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABIR Badreddine	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale	FAKHRI Anass	Histologie- embryologie cytogénétique
ADALI Nawal	Neurologie	FADIL Naima	Chimie de Coordination Bioorganique
ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	GHAZI Mirieme	Rhumatologie
AISSAOUI Younes	Anesthésie - réanimation	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie – Embryologie - Cytogénétique
AIT BATAHAR Salma	Pneumo- phtisiologie	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses
ALJ Soumaya	Radiologie	KADDOURI Said	Médecine interne
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
ATMANE EI Mehdi	Radiologie	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale
BELBACHIR Anass	Anatomie- pathologique	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MARGAD Omar	Traumatologie - orthopédie
BELHADJ Ayoub	Anesthésie -Réanimation	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto-Rhino - Laryngologie
BENHADDOU Rajaa	Ophtalmologie	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie

BENLAI Abdeslam	Psychiatrie	NADOUR Karim	Oto-Rhino - Laryngologie
CHRAA Mohamed	Physiologie	OUBAHA Sofia	Physiologie
DAROUASSI Youssef	Oto-Rhino - Laryngologie	OUEIAGLI NABIH Fadoua	Psychiatrie
DIFFAA Azeddine	Gastro- entérologie	SAJIAI Hafsa	Pneumo- ptisiologie
EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
EL HAOUATI Rachid	Chiru Cardio vasculaire	SERGHINI Issam	Anesthésie - Réanimation
EL HARRECH Youness	Urologie	SERHANE Hind	Pneumo- ptisiologie
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie Virologie	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	ZARROUKI Youssef	Anesthésie - Réanimation
EL MEZOUARI EI Moustafa	Parasitologie Mycologie	ZIDANE Moulay Abdelfettah	Chirurgie Thoracique



*DÉDICACES*

*« Soyons reconnaissants aux personnes qui nous donnent du bonheur ; elles sont les charmants jardiniers par qui nos âmes sont fleuries »*

*Marcel Proust.*



*Je me dois d'avouer pleinement ma reconnaissance à toutes les personnes qui m'ont soutenue durant mon parcours, qui ont su me hisser vers le haut pour atteindre mon objectif. C'est avec amour, respect et gratitude que*

*je dédie cette thèse ...* 

### *A la mémoire de mon père*

*Puisse ton âmes reposent en paix. Que Dieu, le tout puissant, vous couvre de Sa Sainte miséricorde et vous accueille dans son éternel paradis.*

### *A ma très chère mère*

*Je ne trouve pas les mots pour traduire tout ce que je ressens envers une mère exceptionnelle dont j'ai la fierté d'être le fils.*

*Ta noblesse et ta bonté sont sans limites.*

*Que ce travail soit un hommage aux énormes sacrifices que tu t'es imposées afin d'assurer mon bien être, et que Dieu tout puissant, préserve ton sourire et t'assure une bonne santé et une longue vie afin que je puisse te combler à mon amour.*

### *A mes très chères*

*Frères: Abdou, Nouredine et Rachid,*

*Et sœurs: Naïma, Fatîha, Najat et Hasna*

*Vous savez que l'affection et l'amour fraternel que je vous porte sont sans limite.*

*Pour votre amour et votre soutien,*

*Je vous dédie ce travail en témoignage de ma profonde affection et mon attachement. Vous êtes ce que la vie offre de meilleur : des complices, des amis, des irremplaçables frères et sœurs ! Je vous souhaite beaucoup de bonheur, de santé et de réussite. Que Dieu nous unissent pour toujours.*

*A tous mes neveux et mes nièces*  
*Abdessadèk, Adnan, Sara, Loubna, Soukaina, Salma,*  
*Sana, Ikram, Hiba, Aya, Ikhlas, Abdelmajid, Houssam,*  
*Ferdous, Yasmine, Hafssa, Imane, Bassma, Amal,*  
*Mouad et Simohamed*

*A tous mes oncles et tantes*

*Ce travail est aussi le fruit de vos encouragements et de vos  
bénédictions.*

*Soyez assurés de ma profonde gratitude.*

*A toute la famille Zouzi*

*A toute la famille Ait soussi,*

*A toute la famille Krause : Lena, Winfried et Anke*

*Vous m'avez soutenu et comblé tout au long de mon  
parcours. Que ce travail soit témoignage mes sentiments les  
plus sincère et les plus affectueux. Puisse dieu vous procurer  
bonheur et prospérité.*

*A mes très chers amis*

*Rachid Elmoutanbi,  
Mustapha Elhadouchi, Jamal Agounter, Jamal  
Bentiza, Aïssa aït Hrra, Mohamed Kassou,  
Hafid Elmoutaouki, Taoufik Lamine, Younes  
Bouzgarn, Mohamed Ahansal, Abderzzak Chouikh,  
Khalid Yassine, Omar Rimah*

*Vous êtes pour moi plus que des amis! Je ne saurais trouver une expression témoignant de ma reconnaissance et des sentiments de fraternité que je vous porte. Je vous dédie ce travail en témoignage de notre amitié que j'espère durera toute la vie.*

*A mes amis(es) et collègues,*

*A tous les moments qu'on a passé ensemble, à tous nos souvenirs ! Je vous souhaite à tous longue vie pleine de bonheur et de prospérité. Je vous dédie ce travail en témoignage de ma reconnaissance et de mon respect. Merci pour tous les moments formidables qu'on a partagés.*

*A toute l'équipe de service de génétique de Marrakech*

*A tous ceux qui me sont chers et que j'ai omis de citer*



# *REMERCIEMENTS*



*A notre maître et président de thèse  
Professeur Bouskraoui Mohamed  
Professeur titulaire en Pédiatrie  
Au CHU Mohammed VI de Marrakech*

*Vous nous avez fait le grand honneur de bien vouloir accepter la présidence de notre jury de thèse. Veuillez trouver ici, professeur, l'expression de nos sincères remerciements.*

*A notre maître et rapporteur de thèse  
Professeur Aboussair Nisrine  
Professeur agrégé en génétique  
Au CHU Mohammed VI de Marrakech*

*Vous nous avez fait un grand honneur en acceptant de nous confier ce travail. Nous vous remercions de votre patience, votre disponibilité, de vos encouragements et de vos précieux conseils dans la réalisation de ce travail.*

*Votre compétence, votre dynamisme et votre rigueur ont suscité en nous une grande admiration et un profond respect.*

*Vos qualités professionnelles et humaines nous servent d'exemple.*

*Veillez croire à l'expression de ma profonde reconnaissance et de mon grand respect.*

*A notre maître et juge de thèse  
Professeur Asri Fatima  
Professeur en Psychiatrie  
Au CHU Mohammed VI de Marrakech*

*Nous tenions à vous exprimer nos plus sincères remerciements  
pour avoir accepté de siéger auprès de ce noble jury. Votre  
présence nous honore.*

*Veillez trouver ici, professeur, l'expression de notre profond  
respect.*

*A notre maître et juge  
Professeur BOURROUS Mounir  
Professeur agrégé en Pédiatrie  
Au CHU Mohammed VI de Marrakech*

*Nous tenions à vous exprimer nos plus sincères remerciements  
pour avoir accepté de siéger auprès de ce noble jury. Votre  
présence nous honore.*

*Veillez trouver ici, Professeur, l'expression de notre profond  
respect.*

*A tout le personnel du service de génétique au CHU  
mohammed VI de Marrakech*

*En témoignage de ma gratitude et de mes remerciements.*

*A toute personne qui de près ou de loin a contribué à la  
réalisation de ce travail.*



---



*ABRÉVIATIONS*

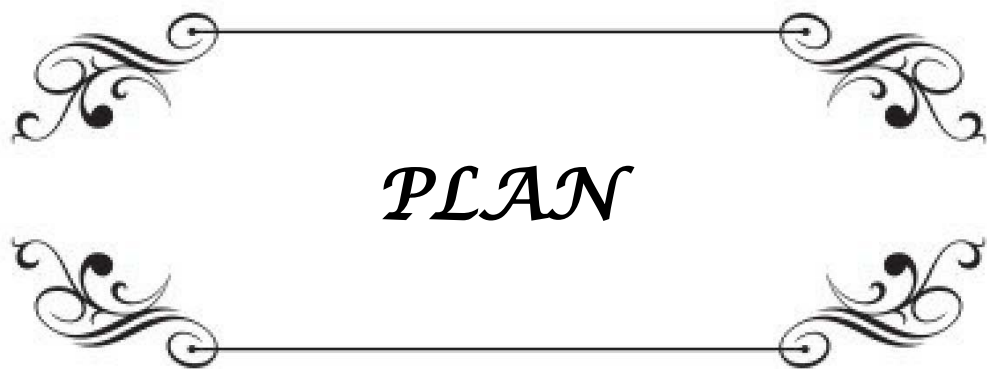


---



## Liste des abréviations

<b>CGH</b>	:	Hybridation génomique comparative
<b>CIV</b>	:	Communication interventriculaire.
<b>CIA</b>	:	Communication interauriculaire
<b>Del</b>	:	Délétion.
<b>DPI</b>	:	Diagnostic préimplantatoire.
<b>DPM</b>	:	Développement psychomoteur
<b>DPN</b>	:	Diagnostic prénatal
<b>DS</b>	:	Déviation standard
<b>Iso</b>	:	Isochromosome.
<b>FISH</b>	:	Hybridation in situ en fluorescence.
<b>FO</b>	:	Fond d'œil
<b>Mar</b>	:	Marqueur chromosomique.
<b>MPS1</b>	:	Mucopolysaccharidose type 1
<b>PCR</b>	:	Réaction en chaîne par polymérase.
<b>QI</b>	:	Quotient intellectuel.
<b>RM</b>	:	Retard mental.
<b>RMX</b>	:	Retard mental lié au Chromosome X.
<b>RMXS</b>	:	Retard mental lié au chromosome X syndromique.
<b>RMXNS</b>	:	Retard mental lié au chromosome X non syndromique.
<b>RMXNS</b>	:	Retard mental lié au chromosome X non syndromique.
<b>Rob</b>	:	Translocation robertsonienne
<b>SK</b>	:	Syndrome de Kabuki.
<b>SPW</b>	:	Syndrome de Prader-Willi.



*PLAN*

<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>1</b>
<b>PATIENTS ET METHODES.....</b>	<b>3</b>
<b>I. Objectifs de l'étude .....</b>	<b>4</b>
<b>II. Type d'étude .....</b>	<b>4</b>
<b>III. CRITERES D'INCLUSION .....</b>	<b>4</b>
<b>IV. CRITERES D'EXCLUSION .....</b>	<b>5</b>
<b>V. METHODOLOGIE .....</b>	<b>5</b>
<b>VI. Considérations éthiques .....</b>	<b>8</b>
<b>RESULTATS.....</b>	<b>9</b>
<b>DISCUSSION.....</b>	<b>21</b>
<b>I. Un peu d'histoire.....</b>	<b>22</b>
<b>II. Classification.....</b>	<b>23</b>
<b>III. Epidémiologie.....</b>	<b>26</b>
<b>IV. Etiologies.....</b>	<b>26</b>
• <b>Causes environnementales.....</b>	<b>28</b>
• <b>Causes génétiques .....</b>	<b>29</b>
○ <b>Anomalies chromosomiques .....</b>	<b>30</b>
▪ <b>Anomalies des gonosomes .....</b>	<b>31</b>
▪ <b>Anomalies des autosomes .....</b>	<b>31</b>
• <b>Anomalies de nombre.....</b>	<b>31</b>
• <b>Anomalies de structure.....</b>	<b>31</b>
• <b>Syndromes microdélétionnels.....</b>	<b>38</b>
• <b>Anomalies subtélomériques.....</b>	<b>45</b>
○ <b>Anomalies monogéniques.....</b>	<b>45</b>
• <b>Liées à l'X.....</b>	<b>45</b>
• <b>Autosomiques récessives.....</b>	<b>51</b>
• <b>Empreinte parentale.....</b>	<b>56</b>
<b>V. Diagnostic étiologique.....</b>	<b>59</b>
• <b>Enquête anamnestique .....</b>	<b>59</b>
• <b>Enquête généalogique.....</b>	<b>59</b>
• <b>Examen clinique.....</b>	<b>61</b>
○ <b>Examens complémentaires .....</b>	<b>66</b>
▪ <b>Caryotype.....</b>	<b>66</b>
▪ <b>Cytogénétique moléculaire.....</b>	<b>68</b>
▪ <b>Génétique moléculaire.....</b>	<b>74</b>
○ <b>Imageries.....</b>	<b>75</b>
○ <b>Explorations métaboliques.....</b>	<b>76</b>
<b>VI. Conseil génétique.....</b>	<b>77</b>
<b>VII. Diagnostic prénatal.....</b>	<b>80</b>
<b>VIII. Diagnostic préimplantatoire.....</b>	<b>81</b>
<b>IX. Discussion des résultats.....</b>	<b>82</b>
<b>X. Arbre décisionnel.....</b>	<b>98</b>
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>99</b>

<b>Annexes.....</b>	<b>101</b>
<b>RESUMES.....</b>	<b>104</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>108</b>



*INTRODUCTION*

## Le retard mental d'origine génétique à propos de 18 cas

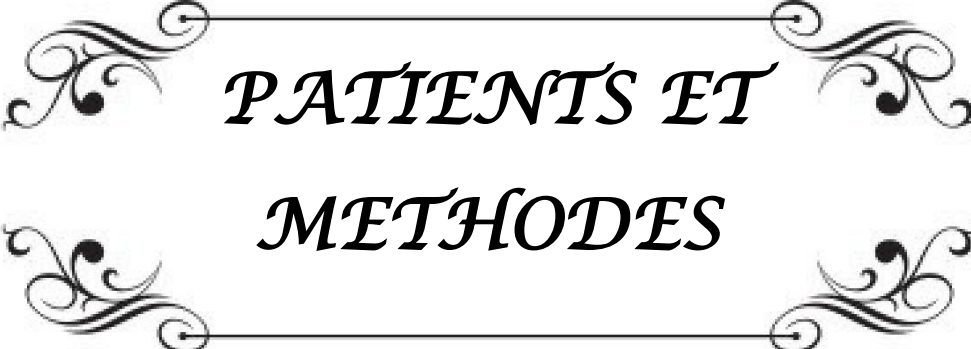
Le retard mental (RM) ou handicap mental, est un arrêt du développement mental ou un développement mental incomplet, caractérisé par une insuffisance des facultés et du niveau global d'intelligence, notamment des fonctions cognitives, du langage, de la motricité et des performances sociales....Des capacités intellectuelles réduites sont le trait dominant de ce trouble, mais on ne pose le diagnostic que si elles s'accompagnent d'une moindre capacité d'adaptation aux exigences quotidiennes de l'environnement social (1). Certains auteurs utilisent le terme de Retard Mental, tandis que d'autres préfèrent celui de Déficience Intellectuelle ou Déficience Mentale.

C'est un enjeu majeur de santé publique et un motif fréquent en consultation de génétique médicale. Sa prévalence est estimée à environ 1 à 3 % de la population (2).

Le retard mental n'est pas une entité clinique unitaire. Il s'agit d'un phénomène complexe regroupant un ensemble de déficits à la fois cognitifs et comportementaux. Sa caractéristique essentielle est un fonctionnement intellectuel général significativement inférieur à la moyenne et qui s'accompagne de limitations significatives du fonctionnement adaptatif dans au moins deux des secteurs suivants : communication, autonomie, vie domestique, aptitudes sociales et interpersonnelles, mise à profit des ressources de l'environnement, utilisation des acquis scolaires, travail, loisirs, santé et sécurité (3).

L'identification de l'origine génétique d'un RM est essentielle tant sur le plan du diagnostic positif qui est indispensable pour assurer une prise en charge adaptée que sur le plan du conseil génétique.

Le diagnostic étiologique n'est porté que dans environ 60 % des RM sévères et 25 % des RM légers (34). Or on considère qu'une cause génétique serait impliquée dans 30 à 50 % des cas de RM (31). En pratique, quand les causes les plus fréquentes ont été exclues, le diagnostic étiologique d'un RM se révèle d'une grande complexité et la collaboration entre neuropédiatres et généticiens est essentielle.



*PATIENS ET  
METHODES*

## **I. Objectifs de l'étude :**

L'objectif de notre étude est de :

- Illustrer le rôle de la génétique dans la prise en charge du retard mental d'origine génétique.
- Dresser un arbre décisionnel devant un retard mental d'origine génétique.

## **II. Type d'étude :**

Notre étude a été réalisée au service de génétique du Centre Hospitalier Universitaire Mohammed VI de Marrakech sur une période de 2 ans (janvier 2012 – janvier 2014). Il s'agit d'une étude, descriptive, type série de cas, qui intéresse 18 patients parmi 141 cas (dont 77 cas de trisomie 21) présentant un retard mental d'origine génétique colligés au service de génétique du CHU Mohamed VI de Marrakech.

Ces patients ont été référés essentiellement par les services de pédiatrie du Centre Hospitalier Universitaire Mohammed VI de Marrakech et les autres services de pédiatrie du secteur publique ou libéral de la région du sud Marocain. Néanmoins certains patients ont été adressés par les services de gynécologie ou de cardiologie.

## **III. Critères d'inclusion :**

Nous avons inclus dans cette série, les patients ayant un retard mental d'origine génétique retenu sur des critères cliniques ou biologiques (génétiques ou biochimiques).

#### **IV. Critères d'exclusion :**

Ont été exclus de cette série :

- Le retard mental d'origine environnementale (infection, souffrance néonatale).
- Les patients ayant un âge moins de 4 ans.
- 76 cas de trisomie 21 étant donné la fréquence de ce syndrome et la facilité de son diagnostic clinique sauf un seul cas qui a été retenu dans cette étude car le tableau clinique est atypique.
- 47 cas ayant un retard mental dont l'étiologie n'a pas été élucidée.

#### **V. Méthodologie :**

Les renseignements cliniques, paracliniques ont été recueillis à partir des dossiers des malades au niveau des archives de service de génétique du CHU Mohamed VI, à l'aide d'une fiche d'exploitation.

Notre étude s'est basée sur l'analyse des éléments cliniques suivants : l'âge, la consanguinité, le motif de consultation, l'âge de consultation, examen dysmorphologique l'histoire naturelle prénatale et postnatale, l'arbre généalogique, l'âge maternel, les examens paracliniques et l'exploration génétique effectués pour le diagnostic positif ainsi que la prise en charge thérapeutique.

##### **1. Anamnèse familiale :**

Il s'agit d'un temps important de la consultation. Un arbre généalogique comprenant 3 générations est réalisé. On recherche plus particulièrement la présence d'autres membres de la famille atteints par la même symptomatologie que le cas index, ainsi que d'autres malformations congénitales ou handicap moteur. Il est important de faire préciser la présence d'une éventuelle

## Le retard mental d'origine génétique à propos de 18 cas

---

consanguinité, ainsi que de fausses couches ou d'enfants décédés en bas âge, ces informations étant souvent omises spontanément.

### **2. Anamnèse anté- et péri-natale :**

Il est important de rechercher des éléments environnementaux pouvant expliquer la présence de malformations congénitales. Il sera ainsi important de rechercher une prise médicamenteuse pendant la grossesse ou une infection virale par exemple. L'évolution des données échographiques, de la quantité de liquide amniotique, des mouvements fœtaux, de la croissance fœtale sont également des éléments importants à recueillir. Enfin, les données de l'accouchement (prématurité, souffrance fœtale) sont importantes à considérer dans le développement neurologique.

### **3. Déroulement des premiers mois/années de vie :**

On appréciera le développement psychomoteur et staturopondéral de l'enfant. On recherchera des antécédents de convulsion, de troubles du comportement, de difficultés alimentaires, d'une constipation sévère...

### **4. Examen clinique :**

Il vise à établir le "catalogue" des anomalies présentées par l'enfant. L'examen doit être complet, déshabillé et systématique. Dans un premier temps sont recueillies les données concernant la taille, le poids et le périmètre crânien de l'enfant. L'examen recherchera ensuite la présence de malformations mineures au niveau facial, des membres, du tronc, du périnée, de la peau et de ses dérivés. Dans l'appréciation de ses anomalies mineures, il est indispensable de comparer l'enfant à ses parents pour tenir compte des traits familiaux et des caractères ethniques.

## **5. Investigations paracliniques :**

Celles ci pourront être des examens non génétiques (biochimiques, radiologiques...). Elles pourront permettre de compléter le bilan morphologique (IRM cérébrale par exemple) ou préciser des anomalies notées lors de l'examen clinique (radiographies des extrémités pour des doigts courts ou semblant anormaux par exemple).

Ces examens pourront également être demander pour rechercher des anomalies spécifiques pour étayer une hypothèse diagnostique (recherche d'une cardiopathie minime, d'une surdité par exemple qui pourrait s'intégrer dans le diagnostic évoqué sur les éléments précédemment recueillis).

Enfin des examens à visée génétique seront dans la plupart des cas demandés soit orientés pour confirmer un diagnostic évoqué cliniquement (recherche d'une microdélétion chromosomique, d'une mutation génique...) soit dans le cadre d'un premier bilan en l'absence de diagnostic précis évoqué :

### **5.1 Caryotype :**

Il est réalisé à partir de cultures de lymphocytes T à 37°C pendant 72 heures. Les cellules sont bloquées en métaphase par un inhibiteur du fuseau mitotique (colchicine). Après un choc hypotonique au chlorure de potassium (KCl), les mitoses sont fixées par un mélange méthanol/acide acétique. Les préparations chromosomiques ainsi obtenues sont dénaturées par la chaleur (bandes RHG). Par la suite les lames sont colorées au Giemsa puis 20 à 50 mitoses sont observées au microscope à contraste de phase tout en utilisant un logiciel de traitement des chromosomes. La formule chromosomique a été rédigée initialement selon la nomenclature internationale ISCN 2009 (An International System For human Cytegenetic Nomenclature). Il est à signaler que dans cette étude nous avons repris les formules chromosomiques de tous les patients selon la récente nomenclature internationale ISCN 2009.

## **Le retard mental d'origine génétique à propos de 18 cas**

---

### **5.2 Hybridation in situ en fluorescence(FISH) :**

L'hybridation in situ en fluorescence (FISH, de l'anglais fluorescence in situ hybridization) est une technique de biologie moléculaire d'hybridation in situ utilisant des sondes marquées à l'aide d'un marqueur fluorescent et utilisées sur des coupes en microscopie et en imagerie moléculaire. elle est utilisée en association avec un caryotype à la recherche de microdélétions caractéristiques par exemple dans le cas de syndrome de Williams.

### **5.3 Méthylation-Specific PCR (MS-PCR) :**

Un traitement de l'ADN par le bisulfite de sodium convertit toutes les cytosines non méthylées en uracile, puis est réalisé au locus SNRPN :

- une amplification au moyen d'amorces spécifiques du brin méthylé et spécifique de l'allèle maternel, générant un produit de 174 pb,
- une amplification au moyen d'amorces spécifiques du brin non méthylé et spécifique de l'allèle paternel, générant un produit de 100 pb.

Après migration sur gel d'agarose, la visualisation de deux bandes à 100 et 174 pb permet d'exclure le diagnostic de Syndrome de Prader-Willi (SPW). En revanche, l'existence d'une bande unique à 174 pb conduit à affirmer le diagnostic de SPW.

## **VI. Considérations éthiques :**

Le recueil des données a été effectué avec respect de l'anonymat des patients et de la confidentialité de leurs informations.



*RESULTATS :*

**Le retard mental d'origine génétique à propos de 18 cas**

**I. Anamnèse :**

	Age	sexe	Age maternel	Antécédents			Développement psychomoteur				Motif de consultation
				Consanguinité	personnels	familiaux	Tenue de la tête	Station assise	Station debout	marche	
Cas 1	6 ans	M	36 ans	Non	-	-	8 mois	17 mois	-	-	Retard mental et syndrome dysmorphique
Cas 2	12 ans	F	42 ans	Non	-	-	+	+	+	+	Retard mental et syndrome dysmorphique
Cas 3	8 ans	F	36 ans	Non	-	-	6 mois	12 mois	-	-	Retard mental et dysmorphie faciale
Cas 4	4 ans	F	31 ans	Oui	-	-	8 mois	12 mois	2 ans	2 ans et demi	Retard mental et syndrome dysmorphique
Cas 5	8 ans	M	36 ans	Non	-	-	-	2 ans	4 ans	4 ans et demi	Retard mental et syndrome dysmorphique

**Le retard mental d'origine génétique à propos de 18 cas**

	Age	sexe	Age maternel	Antécédents			Développement psychomoteur				Motif de consultation
				Consanguinité	personnels	familiaux	Tenue de la tête	Station assise	Station debout	marche	
Cas 6	5 ans	M	18 ans	Non	-	-	8mois	-	-	-	Retard mental et syndrome dysmorphique
Cas 7	15 ans	M	44 ans	Non	-	-	+	+	+	+	Retard mental et trouble de comportement
Cas 8	8 ans	M	40 ans	Non	Hypotonie néonatale avec un RCIU	-	+	+	+	+	Retard mental et syndrome dysmorphique
Cas 9	14 ans	F	36 ans	Non	-	-	-	12 mois	3 ans	4 ans	Retard mental et syndrome dysmorphique

## Le retard mental d'origine génétique à propos de 18 cas

	Age	sexe	Age maternel	Antécédents			Développement psychomoteur				Motif de consultation
				Consanguinité	personnels	familiaux	Tenue de la tête	Station assise	Station debout	marche	
Cas 10	6 ans	F	27 ans	Non	-	-	-	12 mois	18 mois	-	Retard mental et syndrome dysmorphique
Cas 11	5 ans	M	21 ans	Non	-	-	+	+	+	+	Retard mental et surdité
Cas 12	12 ans	F	43 ans	Oui	Opérée pour persistance du Canal artériel	-	-	12 mois	2 ans	-	Retard mental et syndrome dysmorphique
Cas 13	5 ans	F	44 ans	Oui	Poids de naissance à 2kg	-	6 mois	12 mois	2 ans	3 ans	Retard mental et retard staturo-pondéral
Cas 14	15 ans	F	35 ans	Oui	Hypotonie néonatale	-	8 mois	12 mois	2 ans	2 ans et demi	Retard mental et autisme
Cas 15	6 ans	F	34 ans	Non	-	-	12 mois	18 mois	2 ans et 4 mois	2 ans et demi	Retard mental et retard staturo-pondéral
Cas 16	4 ans	M	30 ans	Non	-	-	-	6 mois	11 ans	20 mois	Retard mental et syndrome dysmorphique
Cas 17	12 ans	M	42 ans	Non	Hypotonie néonatale	-	-	12 mois	3 ans	4 ans	Retard mental et obésité
Cas 18	12 ans	F	45 ans	Non	-	-	+	+	+	+	Retard mental et troubles de la marche

## II. Examen clinique:

	Examen clinique	Diagnostic évoqué
Cas 1	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dysmorphie faciale : Un synophrys, présence d'un duvet, palais haut, lèvre supérieure mince, anomalies dentaires, micrognathie. (figure 1)</li> <li>- Retard staturo-pondéral : Retard pondéral à -3DS. Retard statural à -2DS.</li> </ul>	Syndrome de Cornelia de Lange
Cas 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dysmorphie faciale : Fentes palpébrales allongées, narines antéversées, sourcils arqués, grandes oreilles larges et décollées, Palais ogival (figure 2a),</li> <li>- Retard scolaire</li> </ul>	Syndrome de Kabuki
Cas 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dysmorphie faciale : Fentes palpébrales allongées, eversion de la partie latérale du 1/3 externe de la paupière inférieure, grands sourcils arqués, grandes oreilles décollées. (figure 2b),</li> <li>- Présence d'anomalies squelettiques et dermatoglyphiques</li> </ul>	Syndrome de Kabuki
Cas 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dysmorphie faciale : Des oreilles larges, une dentition anormale, un épicanthus bilatéral, un philtrum court. (figure 3a)</li> <li>- Strabisme droit convergent.</li> </ul>	Anomalie chromosomique
Cas 5	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dysmorphie faciale : Une microcéphalie, un Visage allongé, un épicanthus, une hypoplasie des ailes du nez, une rétrognathisme, une absence de tragus, sourcils obliques en haut et en dehors. (figure 4a)</li> <li>- Hypotonie avec une ectopie testiculaire</li> </ul>	Anomalie chromosomique

## Le retard mental d'origine génétique à propos de 18 cas

	Examen clinique	Diagnostic évoqué
Cas 6	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dysmorphie faciale : Petites oreilles bas implantées, appendices préauriculaires bilatérales (figure 5b), palais ogival. (figure 5a)</li> <li>- Ectopie testiculaire, clinodactylie avec une légère camptodactylie.</li> </ul>	Anomalie chromosomique
Cas 7	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dysmorphie faciale : Un visage allongé, des oreilles décollées et bas implantées, un léger épicanthus, un front étroit, un Philtrum effacé, un menton très développé et très long. (figure 6a),</li> <li>- Très sociable et hyperactif</li> </ul>	Anomalie chromosomique
Cas 8	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dysmorphie faciale : Des fentes palpébrales anti-mongoloïdes, des oreilles mal ourlées et bas implantées, des narines antéversées, une bouche en carpe. (figure 7a)</li> <li>- Présence d'une clinodactylie avec une hyperlaxité ligamentaire.</li> </ul>	Anomalie chromosomique
Cas 9	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dysmorphie faciale : Visage large, nez très long, rétrognathisme, anomalies de la dentition. (figure 8a),</li> </ul>	Anomalie chromosomique
Cas 10	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dysmorphie faciale : Epicanthus bilatéral avec des narines antéversées. (figure 9a)</li> <li>- Présence d'un chevauchement des doigts avec un pied plat.</li> </ul>	Anomalie chromosomique
Cas 11	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dysmorphie faciale : un visage allongé, une saillie de la suture métopique, un hypertélorisme, des oreilles petites et bas implantées (figure 10a)</li> <li>- Trouble du langage et trouble du comportement.</li> </ul>	Anomalie chromosomique
Cas 12	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Syndrome dysmorphique : Rétraction bitemporale, angiome frontal, oreilles bas implantées, philtrum long, anomalies dentaires, palais ogival, asymétrie faciale. (figure 11a)</li> </ul>	Anomalie chromosomique
Cas 13	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dysmorphie faciale : Une Hypoplasie de l'hémiface droit, hypoplasie de l'oreille droite, visage asymétrique et triangulaire, bouche en chapeau de gendarme, dentinogénèse imparfaite. (figure 12a)</li> <li>- Hypertrichose.</li> </ul>	Anomalie chromosomique

## Le retard mental d'origine génétique à propos de 18 cas

	Examen clinique	Diagnostic évoqué
Cas 14	-Dysmorphie faciale : Une microcéphalie, un épicanthus, une macroglossie, des oreilles petites ; mal ourlées ; asymétriques, et bas implantées. (figure 13a)	Trisomie 21
Cas 15	- Dysmorphie faciale : Un petit visage, comblement périorbitaire, narines antéversées, bouche large, philtrum court, joues tombantes, Léger rétrognathisme. (figure 14a) -Baisse sévère de l'acuité visuelle. - Très sociable	Anomalie Chromosomique
Cas 16	-Dysmorphie faciale : Petit visage, épicanthus, comblement périorbitaire, narines antéversées, joues pleines et tombantes, hypoplasie du lobule de l'oreille, macrostomie, rétrognathisme avec des dents écartées. (figure 14b)	Anomalie chromosomique
Cas 17	- Obésité : Poids de 40kg (+5DS) - Retard statural : taille de 110cm (-3DS) (figure 15b), - Présence de petites mains et de petits pieds, rétraction bitemporale, micropénis et une cryptorchidie bilatérale. (figure 15) - Boulimie	Syndrome de Prader-Willi
Cas 18	- Facies de surcharge : hypertélorisme, narines antéversées, macroglossie, lèvres épaisses. (figure 16) - Doigts bloqués en flexion. - Marche sur la pointe des pieds. - Hernie ombilicale.	Anomalie chromosomique ou maladie métabolique

III. Les explorations complémentaires :

	Radiologiques	Biologique non génétique	Génétique	Diagnostic retenu
Cas 1	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Echographie cardiaque : CIV minime de 4,4 mm avec un foramen ovale et perméable.</li> <li>-Echographie abdominale : une ectopie testiculaire droite.</li> <li>-Fond d'œil était sans anomalies</li> </ul>	Hyperplaquetose	-	Syndrome de Cornelea de Lange
Cas 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Echographie abdominale : normale</li> <li>-Echographie cardiaque : CIV musculaire du 1/3 du septum et CIA avec un shunt gauche-droit modéré.</li> </ul>	-	-	Syndrome de Kabuki
Cas 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Audiométrie : disparition de l'onde V à partir de 50db au niveau de l'oreille gauche.</li> <li>-TDM est sans particularités</li> </ul>	-	-	Syndrome de Kabuki
Cas 4	TDM cérébrale : normale.	-	Caryotype : 46,XX,del(5)(p14) (figure 3b),	Cri de Chat
Cas 5	<ul style="list-style-type: none"> <li>-L'échographie abdominale : une ectopie testiculaire.</li> <li>- Echographie cardiaque : normale</li> </ul>	-	Caryotype : 46,XY,del(5)(p13) (figure 4b)	Cri de chat

## Le retard mental d'origine génétique à propos de 18 cas

	Radiologiques	Biologique non génétique	Génétique	Diagnostic retenu
Cas 6	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Echographie cardiaque : sans particularités.</li> <li>- Echographie abdominale : une ectopie testiculaire.</li> <li>- Le Fond d'Œil : normal.</li> </ul>	-	Caryotype : 46,XY,del(7)(p13p15) (figure 5c)	Délétion du bras court du Chromosome 7 au niveau de la région (p13; p15).
Cas 7	-	-	Caryotype : 46,XY,del(10)(p14) (figure 6b),	Délétion au niveau du bras court du chromosome 10 en p14
Cas 8	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Echographie abdominale : normale.</li> <li>- Fond d'œil : atrophie chorio-rétinienne.</li> </ul>	-	Caryotype : 46,XY,del(18)(q22) (figure 7b)	Délétion terminale du Chromosome 18 en q22
Cas 9	-	-	46,XX,der(9) (figure 8b),	Dérivé du Chromosome 9
Cas 10	- TDM : normal	-	Caryotype : 46,XX,der(15) add(15)(p11) (figure 9b)	Chromosome dérivé du 15 par ajout de matériel en p11
Cas 11	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Le potentiel évoqué auditif : une baisse de l'acuité auditive.</li> <li>- Echographie cardiaque : normale</li> <li>- TDM cérébrale : normal</li> </ul>	-	-Caryotype : 47,XY,+mar (figure 7b), -FISH: un Isochromosome 18p (figure 10c),	Tétrasomie 18p
Cas 12	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Echographie cardiaque : CIV postérieure.</li> <li>- Radiographie thoracique : cardiomégalie</li> </ul>	-	Caryotype : 46,XX,der(18)t(13;18)(q14;p11) (figure 11b)	Trisomie 13 partielle.

## Le retard mental d'origine génétique à propos de 18 cas

	Radiologiques	Biologique non génétique	Génétique	Diagnostic retenu
Cas 13	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Echographie abdominale : normale</li> <li>- Echographie cardiaque : normale</li> </ul>	Bilan thyroïdien : normal	Caryotype : 47,XX,+18[14]/46,XX[25] (figure 12b)	Trisomie 18 libre et en mosaïque
Cas 14	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Echographie cardiaque : normale</li> </ul>	-Bilan thyroïdien : normal	-Caryotype : 46,XX,rob(21;21)(q10;q10)+21[5]/46,XX[45] (figure 13b),	Trisomie 21 par translocation robertsonienne (21;21)
Cas 15	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Radiographie de la main gauche : l'âge osseux est celui d'une fille de 5 ans.</li> <li>- Echographie transfontanellaire : sans particularités</li> <li>- Echographie abdominale : normale</li> <li>- Echographie cervicale : normale</li> <li>- Echographie cardiaque : présence d'une régurgitation mitrale grade 2 associée a une insuffisance aortique grade 1</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Hypercalcémie.</li> <li>-Bilan rénal normal.</li> <li>-Anticorps antitransglutaminase (IgA) : négatifs.</li> </ul>	-FISH : Ish del(7)(q11.23q11.23) (figure 14c)	Syndrome de Williams-Beuren
Cas 16	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Echographie cardiaque : CIV haute</li> </ul>	-	-FISH : Ish del(7)(q11.23q11.23) (figure 14c)	Syndrome de Williams-Beuren

**Le retard mental d'origine génétique à propos de 18 cas**

	<b>Radiologiques</b>	<b>Biologique non génétique</b>	<b>Génétique</b>	<b>Diagnostic retenu</b>
Cas 17	<ul style="list-style-type: none"> <li>- IRM cérébrale : normale.</li> <li>- Echographie abdominale : normale.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Glycémie à jeune : normale</li> <li>-Cortisol plasmatique de 8h diminué (5,2microg/dl)</li> <li>-Somatomedine C: (IGF1 =45ng/ml)</li> </ul>	-Méthyl-PCR : Absence de contribution paternelle en position 15q11_13	Syndrome de Prader-Willi
Cas 18	- TDM cérébrale : atrophie cortico-sous cérébrale.	-le profil électrophorétique a montré la présence de bandes anormales évoquant la Mucopolysaccharidose type 1 (maladie de Hurler). ce diagnostic a été confirmé par le dosage biochimique de l'alpha-L-iduronidase.	-	Mucopolysaccharidose type 1

IV. Figures :



**Figure 1:** Dysmorphie faciale caractéristique du syndrome de Cornelia de Lange



a)



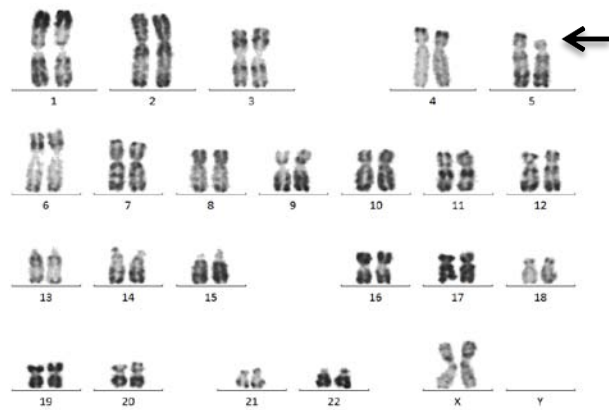
b)

**Figure 2 :** Syndrome de Kabuki

a) et b): Dysmorphie faciale caractéristique du syndrome de Kabuki chez 2 patientes.



a)



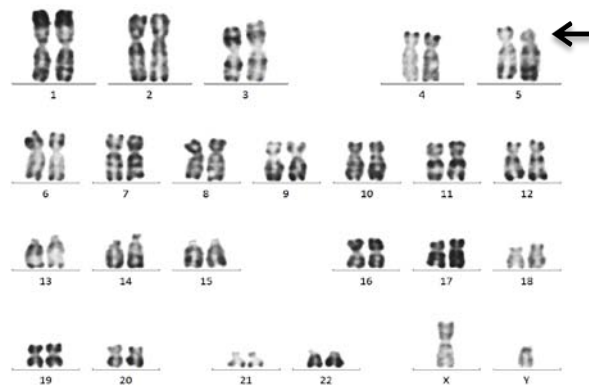
b)

**Figure 3:** syndrome de Cri de Chat chez une fille

- a) Dymorphie faciale.
- b) Caryotype anormal: 46,XX,del(5)(p14).



a)



b)

**Figure 4:** Syndrome de cri de chat chez un garçon.

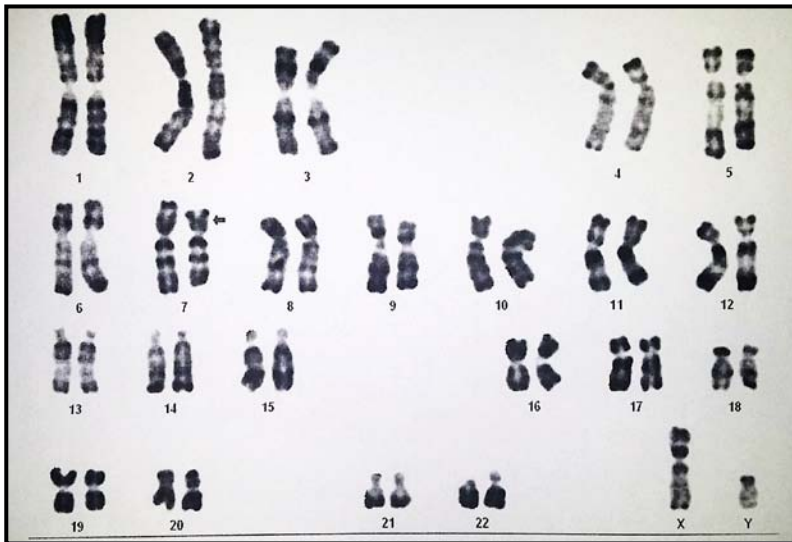
- a) Dymorphie faciale.
- b) Caryotype anormal: 46,XY,del(5)(p13).



a)



b)



c)

**Figure 5:** Délétion du bras court du chromosome 7 chez un garçon

- a. Dysmorphie faciale
- b. Petite oreille bas implantée d'orientation postérieure + appendice préauriculaire.
- c. Caryotype anormal: 46,XY,del(7)(p13p15)



a)



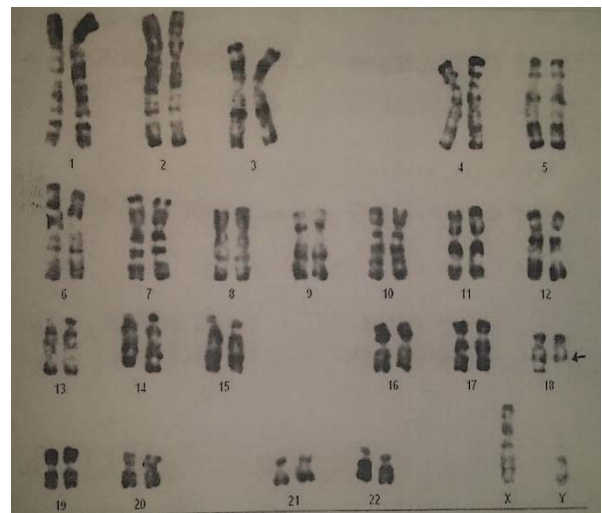
b)

**Figure 6** : Délétion au niveau du bras court du chromosome 10

- a) Dysmorphie faciale (visage allongé, front étroit, menton très développé et long).
- b) Caryotype anormal: 46,XY,del(10)(p14).



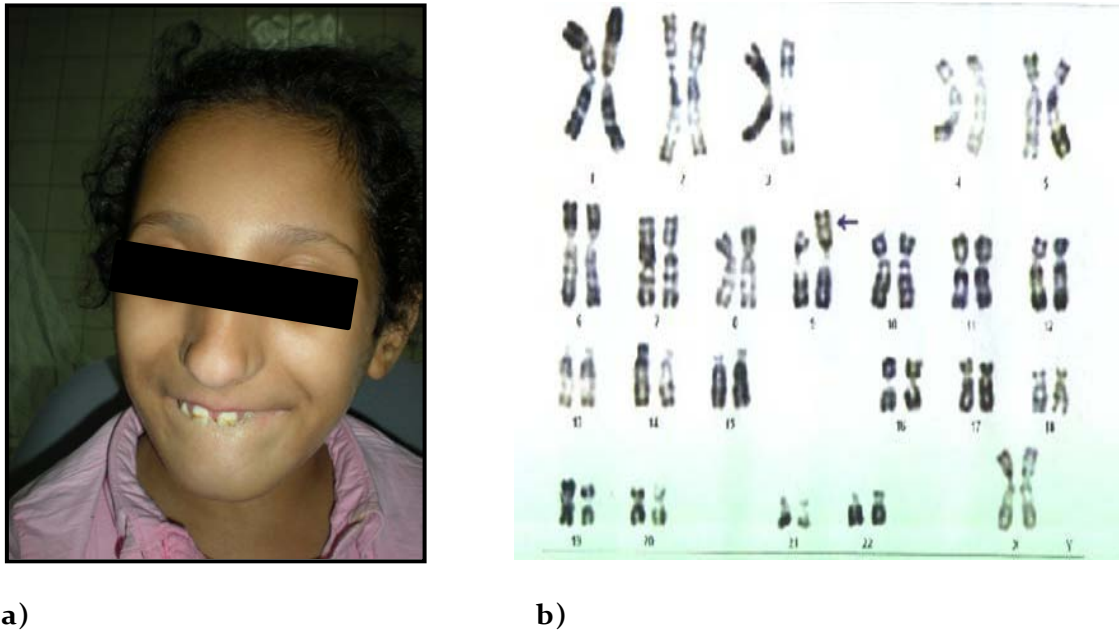
a)



b)

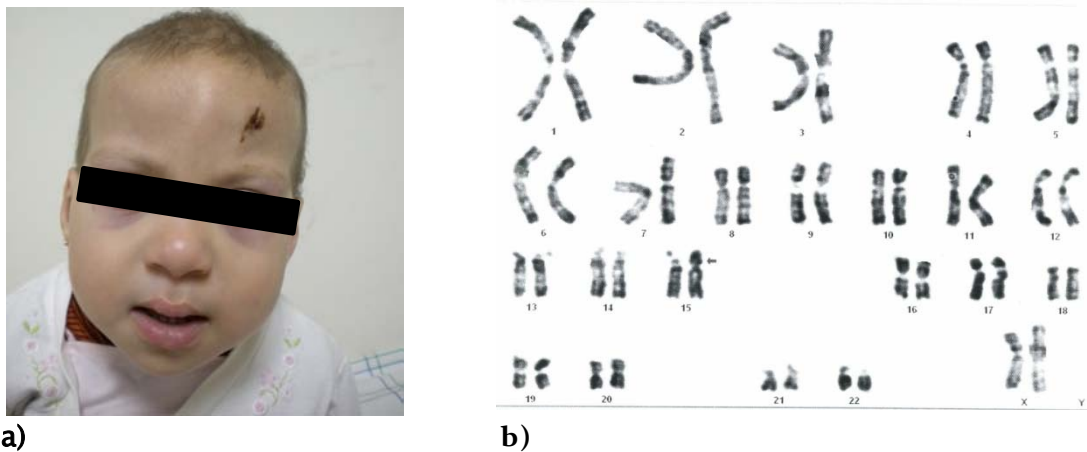
**Figure 7** : Délétion terminale du bras long du chromosome 18

- a) Dysmorphie faciale.
- b) Caryotype anormal: 46,XY,del(18)(q22).



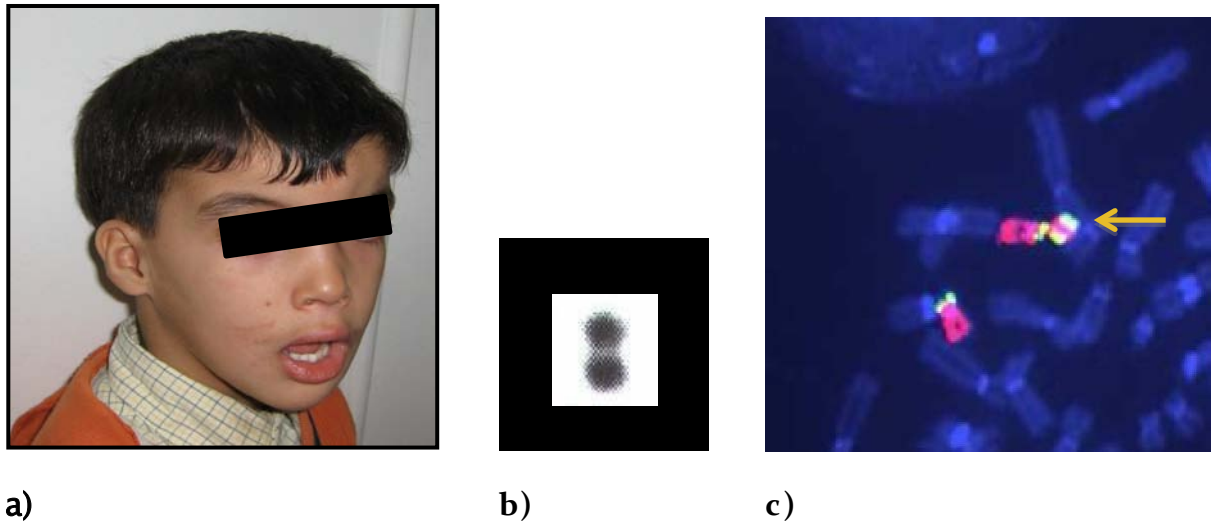
**Figure 8 :** Dérivé du chromosome 9 chez une fille

- a) Dysmorphie faciale
- b) Caryotype anormal: 46,XX,der(9)



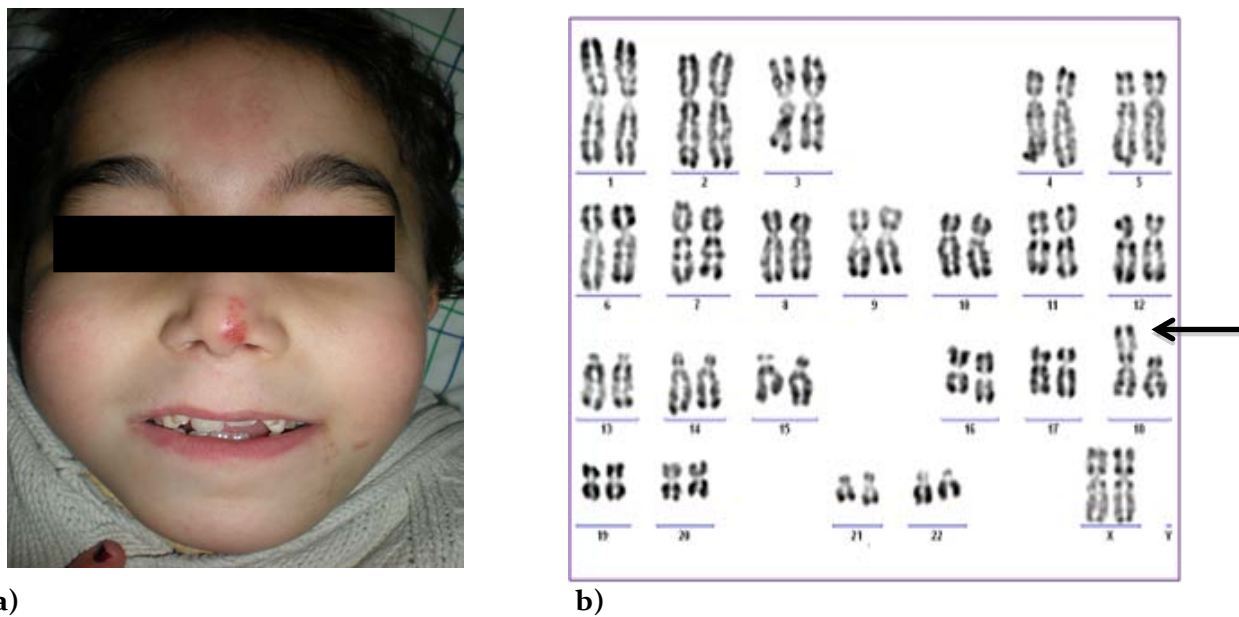
**Figure 9:** Dérivé du chromosome 15 chez une fille.

- c) Dysmorphie faciale.
- d) Caryotype anormal: 46,XX,der(15)add(15)(p11).



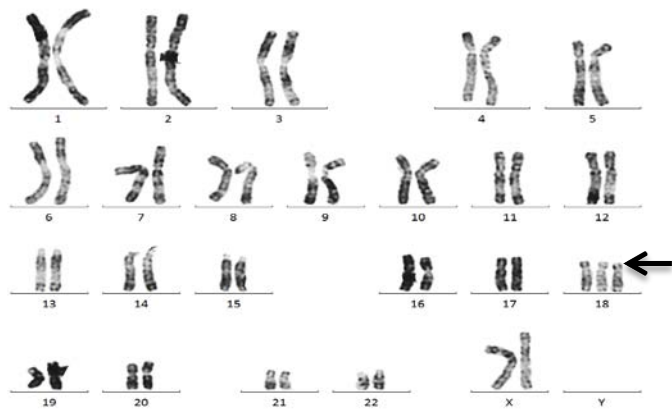
**Figure 10** : Tétrasonie 18p

- a) Dysmorphie faciale.
- b) Marqueur chromosomique surnuméraire sur caryotype constitutionnel.
- c) FISH: la sonde de peinture du chromosome 18 (WCP 18 en rouge) peint les 2 chromosomes 18 ainsi que le marqueur (flèche jaune).



**Figure 11** : Trisomie 13 partielle chez une fille.

- a) Dysmorphie faciale.
- b) Caryotype anormal : 46,XX,der(18)t(13;18)(q14;p11).

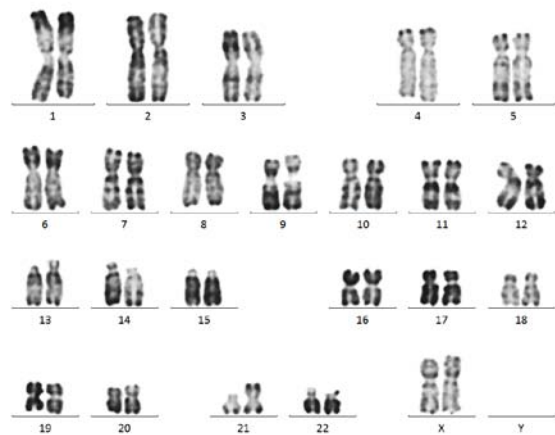


a)

b)

**Figure 12:** Trisomie 18 libre et homogène chez une fille.

- a) Dysmorphie faciale.
- b) Caryotype anormal: 47,XX,+18



a)

b)

**Figure 13 :** Trisomie 21 en mosaïque par translocation robertsonienne (21;21)

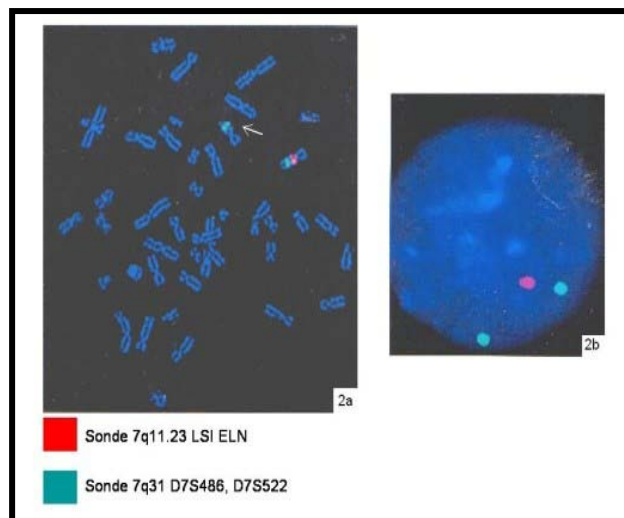
- a) Dysmorphie faciale.
- b) Caryotype anormal : 46,XX,rob(21;21)(q10;q10),+21[5]/46,XX[45].



a)



b)



c)

**Figure 14:** Syndrome de Williams–Beuren

a) et b) Dysmorphie faciale en visage d'elfe caractéristique du syndrome de Williams–Beuren chez 2 patients.

c) FISH: Ish del(7)(q11.23q11.23).



a)



b)



c)



d)

**Figure 15:** syndrome de Prader-Willi chez un garçon

- a) Dysmorphie faciale.
- b) Obésité + Retard statural.
- c) Petits pieds.
- d) Petites mains.



**Figure 16** : Mucopolysaccharidose type 1 chez une fille



*DISCUSSION*

## **I. Un peu d'histoire :**

Les termes utilisés pour définir les personnes présentant un retard mental ont beaucoup évolués au cours du temps. Actuellement, la plupart des auteurs nomment cette population de « retard mental » de manière moins péjorative que par le passé où le terme consacré était « débile ». Au XIX siècle, Esquirol établit une classification des arriérations mentales en se basant sur des critères tels que la dysmorphie, l'état du langage, le déficit de jugement, l'incapacité mnésique et le manque de volonté. Par la suite, c'est avec l'obligation scolaire que la déficience intellectuelle a été associée à l'insuffisance de moyens intellectuels. Seguin, en 1837, fut le premier à différencier les idiots, les imbéciles et les débiles. En 1904 Binet met en place une mesure scientifique de l'intelligence, le Quotient Intellectuel (QI) à partir de laquelle il propose une classification exposée ci-dessous :

- Un idiot est un enfant incapable de communiquer avec ses semblables; son âge mental correspond à celui d'un enfant de 0 à 2ans et il est inapte à la parole.
- Un imbécile est un enfant qui n'arrive pas à communiquer par écrit avec ses semblables, ni à lire ni écrire et qui présente un âge mental d'un enfant de 3 à 7 ans.
- Un débile est un enfant qui sait communiquer avec ses semblables par écrit et par la parole mais qui présente une déficience intellectuelle qui se traduit par un retard mental dans ses études; son âge mental est celui d'un enfant de 8 à 12ans.

En 1959 l'Association Américaine sur la déficience mentale propose une définition de l'arriération : état dans lequel les aptitudes mentales sont diminuées par suite de causes pathologiques. La même année les recherches en génétique humaine ont permis la découverte de la trisomie 21 par l'équipe du Dr Jérôme Lejeune. On lui donne également le nom de syndrome de Down en référence au Dr Down qui avait préalablement fait une description très détaillée des personnes atteintes de trisomie 21. Il les a comparés aux orientaux considérés à l'époque comme une race inférieure et dont le développement ne serait pas terminé, d'où le terme «

## Le retard mental d'origine génétique à propos de 18 cas

---

mongolien », qui a largement été utilisé jusqu'à récemment pour qualifier cette population. Cette découverte a permis de mieux comprendre le fonctionnement cérébral et physiologique de la personne. Selon Zazzo (1965), la déficience mentale est une insuffisance intellectuelle irréversible, d'origine biologique, due à l'hérédité ou à un accident précoce, compatible avec l'acquisition scolaire de base mais ne permettant pas d'atteindre le minimum intellectuel exigé par l'école. Malgré la multiplicité des termes (déficience, retard, arriération, oligophrénie, débilité), un consensus se dégage, une définition des déficiences mentales est établie selon deux caractéristiques : un fonctionnement intellectuel général significativement inférieur à la moyenne et la notion de désadaptation sociale.

## **II. Classification :**

Trois classifications définissent les critères diagnostiques de la déficience mentale :

### **1. La classification "Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders" (DSM):**

Le Retard mental est défini par la classification américaine DSM-IV de 1994, comme "un fonctionnement intellectuel général significativement inférieur à la moyenne, qui s'accompagne de limitations significatives du fonctionnement adaptatif dans les secteurs d'aptitudes tels que communication, autonomie, apprentissage scolaire, vie sociale, responsabilité individuelle, travail, loisirs, santé et sécurité. Le tout doit survenir avant l'âge de 18 ans" (..). (4)

Cette définition comporte donc deux aspects fondamentaux, le fonctionnement intellectuel et la faculté d'adaptation.

## **2. La classification française des troubles mentaux de l'enfant et de l'adolescent (CFTMEA) :**

Cette classification a une approche exclusivement descriptive des troubles mentaux des enfants et des adolescents et définit le niveau mental et la catégorie de la déficience. Le retard mental peut être léger, modéré ou profond. Les déficiences sont classées en plusieurs catégories :

- Harmonieuses : elles sont fixes et peu évolutives.
- Disharmonieuses : elles présentent un processus évolutif avec des polyhandicaps sensoriels et/ou moteurs et des démences. (5)

De façon consensuelle et selon les classifications officielles, le retard mental est un arrêt de développement mental ou un développement mental incomplet, caractérisé par une insuffisance des facultés et du niveau global d'intelligence notamment des fonctions cognitives, du langage, de la motricité et des performances sociales. L'âge de survenue doit être inférieur à 18 ans.

## **3. La Classification selon le Quotient intellectuel (QI) :**

Le quotient intellectuel ou QI est le résultat d'un test psychométrique qui, lorsqu'il est corrélé avec les autres éléments de l'examen psychologique, entend fournir une indication quantitative standardisée liée à l'intelligence abstraite. Le QI mesure l'avance ou le retard de l'enfant par rapport à sa classe d'âge :  $QI = \text{âge mental} / \text{âge réel} \times 100$ .

Le test de Wechsler est l'outil d'évaluation psychométrique le plus utilisé au monde.

La première version date de 1949. la dernière version, le Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC) date de 2005.

## Le retard mental d'origine génétique à propos de 18 cas

---

Il comprend 4 indices d'évaluation : compréhension verbale, raisonnement perceptif, mémoire de travail et vitesse de traitement. (6)

Le résultat est exprimé sous forme d'un score, le Quotient intellectuel.

Le QI moyen dans la population générale est, par définition, de 100. On parle de déficience intellectuelle lorsque le QI est inférieur à 70.

On peut spécifier quatre degrés de sévérité du déficit intellectuel évalué par la mesure du QI :

- Le retard léger : QI entre 50 et 69, personnes connaissant des difficultés scolaires mais Capables de s'intégrer à la société de façon autonome à l'âge adulte.
- Le retard moyen : QI entre 35 et 49, personnes connaissant dans l'enfance des retards de développement importants mais de bonnes capacités de communication et une dépendance partielle, avec, à l'âge adulte, nécessité de soutiens de différents niveaux pour s'intégrer à la société.
- le retard grave : QI entre 20 et 34, personnes ayant besoin d'un soutien prolongé.
- le retard profond : QI inférieur à 20, personnes ayant peu de capacités à communiquer, à se déplacer et à prendre soin d'elles-mêmes. (7)

Dans notre étude la totalité de nos patients n'ont pas bénéficiés d'une consultation psychologique pour évaluer le QI et déterminer leur degré de sévérité de retard mental vu leur bas niveau socioéconomique.

### **III. Epidémiologie:**

La prévalence de la déficience mentale et de l'ordre de 1 à 3% de la population générale. (14)

On estime qu'il y a 1,2 garçons pour une fille (15), voir 2,2 garçons pour une fille lorsque le retard mental est sévère, suggérant que les gènes localisés sur le chromosome X seraient impliqués dans une proportion non négligeable des déficiences mentales (16). Les retards mentaux (RM) sévères ont une incidence estimée entre 0,3 et 0,4%, les retards mentaux légers quant à eux pourraient concerner jusqu'à 3% de la population générale (17) La prévalence des patients atteints de retard mental sévère représente 10 à 20% des retards mentaux (18). La plupart des retards mentaux modérés ont tendance à être d'ordre familial ou polygénique comparativement aux retards mentaux sévères qui apparaissent plus sporadiquement (16).

### **IV. Etiologies:**

Toutes les atteintes du système nerveux central quelle qu'en soit la cause, sont susceptibles d'entraîner une diminution des capacités intellectuelles. Sur le plan statistique, il existe une corrélation entre la profondeur du déficit intellectuel et l'existence d'une étiologie organique : plus le déficit est profond, plus la probabilité de trouver une cause organique est grande.

Les causes de retard mental sont multiples et variées, elles sont identifiées dans environ 50% des cas et présentées dans le Tableau 5 (40). Plus de 1000 maladies ont, par ailleurs, été associées au retard mental (40).

Le retard mental peut être qualifié de syndromique lorsqu'il est associé à des signes cliniques, radiologiques, métaboliques ou biologiques. Dans les formes de retard mental non

## Le retard mental d'origine génétique à propos de 18 cas

syndromiques le déficit cognitif est isolé. Cependant la frontière entre les deux n'est pas si aisée à définir, car lorsque les signes cliniques sont détaillés, des formes, jusqu'alors non syndromiques, peuvent apparaître syndromiques (41,42).

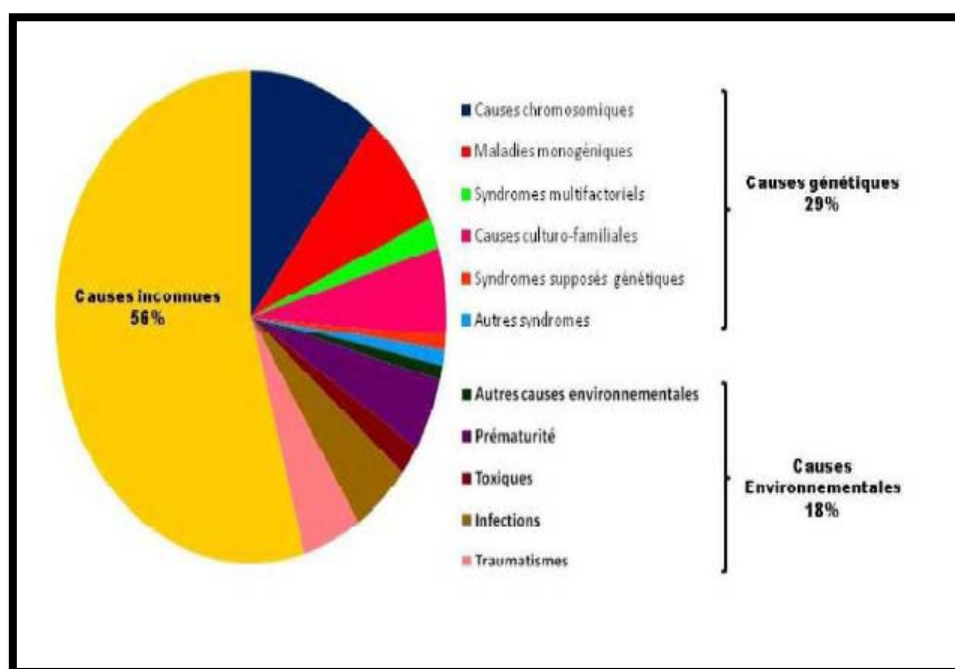
**Tableau 1** : Causes principales de retard mental et leur fréquence (40)

Les Causes	Les fréquences
Anomalies chromosomiques	4 - 28%
Syndromes dysmorphiques	3 - 7%
Maladies génétiques connues	4 - 14%
Anomalies morphologiques du système nerveux central	7 - 17%
Complications liées à la prématurité	2 - 10%
Retard mental lié à l'environnement-familial	3 - 12%
Facteurs environnementaux et médicamenteux	5 - 13%
Causes endocriniennes	1 - 5%
Inconnues	30 - 50%

Les causes anténatales représentent environ 80% des déficiences mentales, les causes périnatales et postnatales représentent, quant à elles, environ 10% chacune. La majorité des causes anténatales a un déterminisme génétique hormis les embryopathies et les fœtopathies toxiques ou infectieuses qui sont liées à des facteurs environnementaux. Les causes périnatales et postnatales semblent, quand à elles, avoir une étiologie environnementale.

## Le retard mental d'origine génétique à propos de 18 cas

Une étude menée par Stevenson (2003) et reprise par Rogers en 2008, sur une population de 10997 individus de Caroline du Sud, âgés de 20 ans et dont 59% étaient des garçons, illustre la fréquence des causes de déficience mentale classées d'un point de vue génétique et environnemental. Cette répartition est illustrée sur la Figure 17.



**Figure 17:** Répartition des causes de déficience mentale d'après Stevenson en 2003 et Rogers en 2008. (43,44)

### 1. Les causes environnementales :

Les fœtopathies et les embryopathies d'origine toxique, infectieuse ou métabolique peuvent expliquer le développement d'un retard mental d'origine prénatale. Par ailleurs, le syndrome d'alcoolisme fœtal (FAS) est sans doute une des causes les plus fréquentes de retard mental. Selon les communautés, la prévalence varie entre 0,6 et 3/1000 (45). Les personnes

## **Le retard mental d'origine génétique à propos de 18 cas**

---

atteintes de FAS présentent un QI variant de normal à sévèrement bas. La plupart des individus ont des difficultés d'apprentissage, des déficits d'attention de fonctionnement adaptatif, une hyperactivité et ces caractères sont associés à une dysmorphie faciale. En outre, des retards mentaux ont été observés chez des patients ayant souffert, in utero, de déficits en iode ou ayant été exposés à l'iode radioactif. Les infections intra-utérines liées à la toxoplasmose, la rubéole, ou au cytomégalovirus, semblent être responsables de 3 à 8% des retards mentaux (46). Parmi les anomalies métaboliques citons le cas de la Mucopolysaccharidose type I et phénylcétonurie maternelle traitée puis oubliée ou asymptomatique qui provoque un retard dans 100% des cas avec microcéphalie et retard de croissance intra-utérin. Les retards mentaux liés à la souffrance fœtale existent encore, malgré les progrès liés à l'obstétrique; l'anoxie cérébrale et l'ictère nucléaire (lié à un taux élevé de bilirubine) en sont les principales manifestations. Ces retards mentaux associés à ceux liés à la prématurité représentent, quant à eux, environ 5% des cas.

Les causes postnatales sont responsables de 3 à 15% des retards mentaux, dont la moitié par traumatisme (enfants secoués), les autres cas englobent les séquelles d'affections cérébrales (tumeurs cérébrales, hydrocéphalies, encéphalites aiguës), les effets des psychotropes (15% des enfants recevaient des psychotropes de façon chronique), la malnutrition et un environnement socioculturel défavorable.

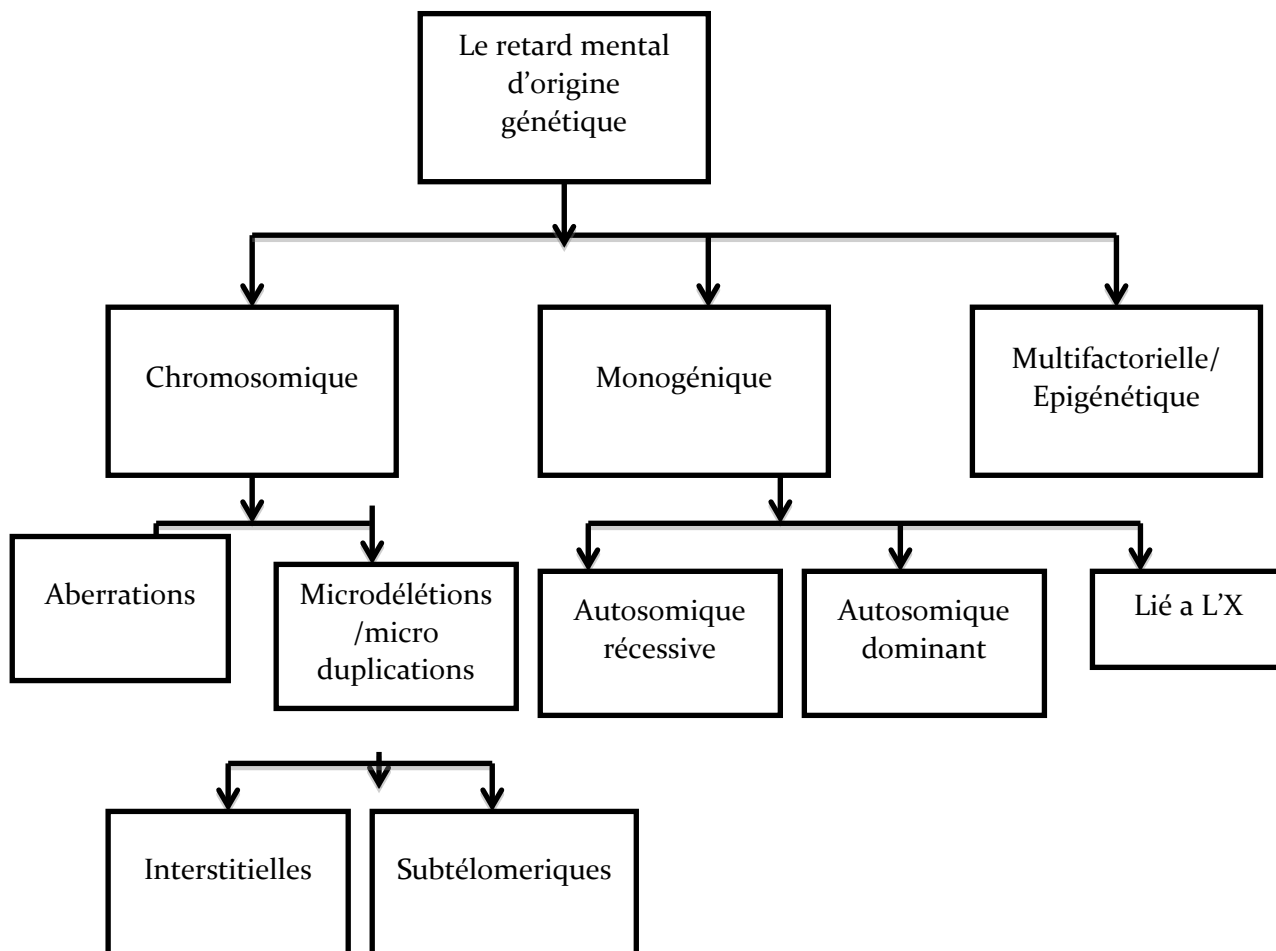
### **2. Les Causes Génétiques :**

On estime qu'environ 1/3 des gènes humains sont exprimés au niveau du cerveau, et que plusieurs d'entre eux jouent un rôle essentiel dans le développement et le fonctionnement cérébral (47). En effet les grandes délétions et les réarrangements chromosomiques s'accompagnent presque toujours d'un retard mental sévère à modéré traduisant l'implication d'une grande partie de nos gènes dans le développement du cerveau fœtal (48).

Les principales causes génétiques de retard mental sont exposées au Figure 18, Il est actuellement admis qu'environ 50% des déficiences mentales seraient d'origine génétique (43,

## Le retard mental d'origine génétique à propos de 18 cas

49, 50). Des mutations, préalablement décrites dans certains cas de déficience mentale, impliqueraient plusieurs gènes simultanément (51).



**Figure 18** : les Principales causes génétiques de la déficience mentale (52).

### 2.1 Les anomalies chromosomiques :

On appelle anomalie chromosomique tout remaniement du nombre ou de la structure des chromosomes.

Ces remaniements peuvent s'observer de manière constitutionnelle (ils sont alors

## Le retard mental d'origine génétique à propos de 18 cas

---

présents dès la naissance) soit de manière acquise au cours de processus malins (ils ne sont observés alors qu'au niveau des cellules tumorales). Ils résultent d'un accident survenant soit au cours de la méiose, soit au cours d'une mitose. Ils peuvent impliquer un ou plusieurs chromosomes.

On reconnaît par ailleurs les anomalies dites homogènes (quand toutes les cellules examinées portent l'anomalie) et les anomalies en mosaïque quand une fraction seulement des cellules est anormale).

Leurs conséquences sont variables en fonction du remaniement considéré. En règle générale, les remaniements dits équilibrés n'ont habituellement pas de conséquence pour le sujet porteur mais plutôt sur la descendance, alors que les remaniements déséquilibrés se traduisent par des manifestations cliniques d'autant plus graves que la perte ou le gain de matériel est plus important.

Il existe une association constante d'un pays à l'autre entre l'âge maternel supérieur à 35 ans et la survenue de malformations chromosomiques [53] notamment avec les trisomies 21 mais aussi avec les trisomies 13 et 18 [54].

Dans notre étude de série de 18 cas, 14 patients ont des anomalies chromosomiques et la moyenne d'âge maternel de ces patients était de 34 ans avec des extrêmes allant de 18 ans à 43 ans.

A part l'âge maternel, peu de facteurs ont été associés à des malformations chromosomiques. Les résultats des études existantes divergent concernant la relation entre malformations chromosomiques et l'exposition maternelle aux rayonnements ionisants [55] [56] et la consommation maternelle de tabac [57].

### 2-1-1 Les anomalies des gonosomes :

La part des dysgonosomies dans l'ensemble des causes des retards mentaux est vraisemblablement faible mais elle n'est pas nulle et pour celle on va se contenter de parler seulement des anomalies autosomiques.

### 2-1-2 Les anomalies des autosomes :

#### a. Les anomalies des nombres :

Par définition, les anomalies de nombre affectent le nombre des chromosomes et non leur structure qui demeure normale. Les plus fréquentes sont les aneuploïdies c'est à dire la perte ou le gain d'un ou quelques chromosomes. Les polyploïdies désignent un nombre anormal de lots haploïdes entiers.

Dans notre travail, le caryotype a mis en évidence un cas de trisomie 21 en mosaïque par translocation robertsonienne et un cas de trisomie 18 libre et en mosaïque.

#### a.1 Les trisomies :

Une trisomie correspond à la présence d'un chromosome supplémentaire. Le nombre de chromosomes est donc de 47 et non plus de 46. Tous les chromosomes peuvent être impliqués, mais seulement trois trisomies autosomiques sont viables à l'état homogène dans l'espèce humaine :

- Trisomie 21 (Syndrome de Down)
- Trisomie 13 (Syndrome de Patau)
- Trisomie 18 (Syndrome d'Edwards)

#### ➤ **La trisomie 21 :**

Il reste la cause la plus fréquente de déficience intellectuelle. En l'absence de dépistage prénatal elle représenterait environ 10% des déficiences intellectuelles (60), C'est une anomalie chromosomique définie par la présence en 3 copies au lieu de deux de tout ou partie du

## **Le retard mental d'origine génétique à propos de 18 cas**

chromosome 21, dans l'immense majorité des cas accidentels. Le seul facteur de risque reconnu est l'augmentation de l'âge maternel. La trisomie 21 augmente la probabilité de certaines malformations ou complications médicales dont aucune n'est pathognomonique. Ceci justifie un suivi médical systématique orienté. La déficience intellectuelle est le plus souvent légère, permettant dans au moins la moitié des cas l'acquisition de la lecture et une certaine autonomie en milieu ordinaire. Il n'y a actuellement pas de traitement de cette anomalie chromosomique et de ses conséquences cognitives, mais la prise en charge précoce et durant toute la vie par un accompagnement multidisciplinaire médical, éducatif et rééducatif, avec une attitude éducative amenant les personnes à l'autodétermination, permet d'améliorer leurs compétences et, pour une grande part d'entre elles, de parvenir à un certain degré d'autonomie en milieu ordinaire. Les autres, en raison d'une moins bonne autonomie ou d'un choix de vie familial ou personnel, vivront dans un milieu plus protégé. L'espérance de vie est actuellement supérieure à 55ans, limitée par le développement d'une démence de type Alzheimer dans 30 à 40% des cas. (60)

### ➤ **La trisomie 18 ou syndrome D'Edward :**

Pour mémoire, le diagnostic de trisomie 18 est évoqué devant un nouveau né hypotrophique, hypertonique, présentant une microcéphalie avec saillie de l'occiput et une dysmorphie faciale associant un front fuyant, des oreilles bas implantées et pointues caractéristiques, « faunesques », une bouche petite avec un palais ogival, une micrognathie, des anomalies des membres : position du « suppliant » des bras, mains avec des doigts en flexion permanente, l'index recouvrant le 3e doigt, le 5e recouvrant le 4e, des pieds botsvarus équin et en piolet. Il existe un cortège de malformations viscérales, cardiaques, digestives (omphalocèle, hernies diaphragmatiques), rénales. (61)

### ➤ **La Trisomie 13 ou Syndrome de Patau :**

Elle est diagnostiquée devant un nouveau né hypotrophique présentant des malformations sévères du système nerveux central de type holoprosencéphalie due à un défaut de clivage du

## Le retard mental d'origine génétique à propos de 18 cas

---

proscéphale. Ces malformations sont constantes. Elles sont responsables d'anomalies médianes de la face avec une fente labiopalatine bilatérale ou « gueule de loup », des anomalies oculaires allant de la microphthalmie avec hypotélorisme jusqu'à la cyclopie. Ils'associe une microcéphalie avec aplasie cutanée du vertex, des anomalies des extrémités avec une hexadactylie uni ou bilatérale aux mains et aux pieds, des malformations viscérales cardiaques, digestives et uro-génitales. La trisomie 13 est due dans la majorité des cas à un accident de non disjonction chromosomique. La deuxième cause est la malségrégation parentale d'une translocation roberstonienne impliquant le chromosome 13. Lorsqu'elle est en mosaïque, la trisomie 13 peut entraîner des tableaux cliniques variables sur le plan malformatif et neurodéveloppemental. Il n'existe pas de corrélation entre le taux de la mosaïque et le pronostic vital ou mental, ce qui rend difficile le conseil génétique en cas de diagnostic prénatal de mosaïque. (62).

### **a.2 Les anomalies de structure :**

9 patients dans notre étude ont une anomalie chromosomique de structure :

- 5 patients par délétion dont la maladie de Cri de Chat
- 3 patients par chromosome dérivé : Chromosome dérivé de 9, de 15 et de 18.
- 1 patient par isochromosome : Isochromosome 18p

### **b. Délétions (del) :**

Les délétions résultent d'une cassure chromosomique avec perte du segment distal (délétion terminale), ou de deux cassures sur un même bras chromosomique avec perte du segment intercalaire (délétion intercalaire ou interstitielle). Les délétions terminales supposent un mécanisme de restitution d'un télomère pour assurer la stabilisation du chromosome.

Les délétions surviennent le plus souvent de novo. Dans le cas des délétions terminales, une minorité (10 à 15%) résulte de la malségrégation d'une translocation parentale équilibrée (64) ; elles s'accompagnent généralement dans ce cas d'une trisomie pour un autre chromosome (on parle de duplication/déficience).

## Le retard mental d'origine génétique à propos de 18 cas

Nous avons choisi de décrire deux délétions très classiques décrites dès les débuts de la cytogénétique reconnaissables cliniquement. Il s'agit de la délétion de la région distale du bras court du chromosome 4 et de la région télomérique du bras court du chromosome 5.

Délétion 5p ou maladie du Cri du Chat.

### ➤ **Le syndrome du Cri du Chat :**

C'est une anomalie chromosomique résultant d'une délétion de taille variable de l'extrémité du bras court du chromosome 5 (5p-). Cette délétion survient de novo dans 90% des cas mais peut être héritée d'un remaniement parental équilibré. (67)

Son tableau clinique classique est identifiable cliniquement à la naissance. Sa caractéristique clinique la plus remarquable est l'existence d'un cri chez le bébé monochromatique présent à la naissance, évoquant le miaulement d'un chat qui a donné son nom à cette maladie. Ce cri anormal est lié à une anomalie laryngé, il disparaît spontanément dans les premières semaines de vie. Ceci oriente vers la recherche des autres signes très évocateurs et constants: une microcéphalie associée à une dysmorphie faciale. Elle associe une arête nasale large et plate, un hypertélorisme, un épicanthus, une micrognathie. Ces enfants présentent un retard psychomoteur important. Les malformations sont rares.

A l'âge adulte, le retard mental est sévère. On note une absence de langage avec une compréhension qui semble meilleure. Ils ont une autonomie réduite. La dysmorphie à cet âge se modifie avec un allongement du visage et l'apparition d'un prognathisme. Cette délétion est caractérisée par une taille très variable d'un patient à l'autre. Les analyses moléculaires ont permis de cartographier cette région chromosomique 5p. Les études de corrélation génotype-phénotype ont montré une importante variabilité clinique et cytogénétique. (67)

## Le retard mental d'origine génétique à propos de 18 cas

### ➤ Délétion 4p ou Syndrome de Wolf-Hirschhorn :

Le syndrome du Wolf-Hirschhorn est une anomalie chromosomique résultant d'une délétion de taille variable de l'extrémité du bras court du chromosome 4 (4p-). Elle a été décrite en 1965 par Wolf et Hirschhorn indépendamment. Cette délétion survient de novo dans 85% des cas mais peut être héritée d'un remaniement parental équilibré (65). Il est cliniquement bien défini et reconnu dans la petite enfance. Les signes constants sont un retard de croissance sévère à début anténatal et une microcéphalie (< 3DS), associée à une dysmorphie faciale. Cette dysmorphie faciale est très caractéristique. Elle évoque un casque de « guerrier grec » avec un front haut, un hypertélorisme, une hypoplasie orbitaire, une exophtalmie, la glabella est large avec parfois un hémangiome, les fentes palpébrales horizontales ou obliques en haut et en dehors, un nez aux bords rectilignes et parallèles, un philtrum court. Les anomalies oculaires sont fréquentes avec ptosis, strabisme, nystagmus ou phénomène de Marcus Gunn. La bouche est caractéristique avec une lèvre supérieure fine et des coins tombants, le menton petit. Une fente labiopalatine est fréquemment présente. Des anomalies dentaires sont fréquentes. Le cou est long, le thorax allongé. Il existe des anomalies des extrémités avec un pouce digitalisé. Les malformations associées les plus fréquentes sont une fente labiopalatine, des anomalies cardiaques et osseuses (scoliose).

Le retard mental est sévère avec un retard des acquisitions psychomotrices. La marche est acquise en moyenne à l'âge de 4 ans. Le langage reste très pauvre. Une surdité est aussi souvent signalée. Une épilepsie est présente chez 90% des patients. Elle débute chez le nourrisson et peut être sévère. Un aspect particulier du tracé EEG a été décrit. Le phénotype clinique est plus difficile à reconnaître à l'âge adulte, la dysmorphie faciale étant moins caractéristique. Il a d'ailleurs été reporté sous le nom d'un autre syndrome ; le syndrome de Pitt-Rogers-Danks qui n'est autre que le tableau clinique de l'adulte présentant cette délétion. (66)

## Le retard mental d'origine génétique à propos de 18 cas

---

### **b.2 Isochromosome (iso):**

Un isochromosome est un chromosome anormal formé de deux bras longs ou de deux bras courts d'un même chromosome avec perte de l'autre bras (Figure 35). Un isochromosome peut être monocentrique ou dicentrique selon le mécanisme de formation. L'isochromosome le plus souvent rencontré est l'isochromosome pour le bras long du chromosome X qui constitue une variante cytogénétique du syndrome de Turner. Un isochromosome peut remplacer un chromosome normal, ou coexister avec les deux chromosomes normaux de la même paire réalisant alors une tétrasomie pour le bras dupliqué. L'exemple le plus connu est la tétrasomie 12p secondaire à la présence d'un isochromosome 12p responsable du syndrome de Pallister Killian. (68)

### **b.3 Chromosome dérivé (der) :**

La définition selon la terminologie ISCN est l'un des chromosomes de structure remanié à la suite d'un réarrangement affectant deux chromosomes ou plus. (58)(106)

### **b.4 Les Translocations robertsonienne (rob) :**

Elles se produisent entre chromosomes acrocentriques (13, 14, 15, 21 et 22) par fusion centrique ou, le plus souvent, par cassures dans les régions juxtacentromériques, les translocations robertsoniennes entraînent la perte apparente d'un centromère et donc un caryotype à 45 chromosomes dans leur forme équilibrée. La perte du bras court des chromosomes transloqués n'a pas d'effet phénotypique. Il existe lors de la méiose un risque de formation de gamètes déséquilibrés donnant des zygotes trisomiques ou monosomiques pour la totalité d'un chromosome. Les translocations robertsoniennes sont responsables de la majorité des formes familiales de trisomie 21 et 13. Lorsque deux acrocentriques homologues sont impliqués, seuls des gamètes déséquilibrés peuvent être formés ; les polymorphismes de l'ADN montrent qu'il s'agit le plus souvent d'isochromosomes, et non de translocations robertsoniennes proprement dites. (58) (106).

### c. Syndromes microdélétionnels :

#### c.1 Définitions :

Les syndromes microdélétionnels, bien connus par les pédiatres et les généticiens, correspondent à une entité clinique particulière, associant généralement : un retard mental, une dysmorphie avec des malformations d'organes et des troubles du comportement.

Ils sont liés à une microdélétion particulière, d'un segment chromosomique couvrant plusieurs gènes délétères, pouvant chacun contribuer indépendamment au phénotype et non visible sur un caryotype standard. Il s'agit d'un syndrome de gènes contigus le plus souvent de novo par perte de fragments chromosomiques de petites tailles infra-microscopiques (< 5 mégabases). Cette microdélétion est décelable uniquement par l'utilisation des techniques de haute résolution ou de cytogénétique moléculaire dont la plus utilisée en pratique médicale est l'hybridation in situ fluorescente « FISH » [69][70].

#### c.2 Données fondamentales :

Les premiers syndromes par microdélétion/duplication ou syndromes de gènes contigus ont été décrits dès 1978 grâce aux techniques de cytogénétique de haute résolution.

Ces remaniements de petite taille, inférieure à 5 Mb, le plus souvent, sont associés de façon spécifique à des syndromes cliniques décrits indépendamment de l'anomalie chromosomique.

Le phénotype anormal résulte d'un dosage inapproprié de certains gènes dans une région critique. Ce déséquilibre peut résulter d'un mécanisme structurel (délétion ou duplication) ou fonctionnel (empreinte ou disomie uniparentale).

## Le retard mental d'origine génétique à propos de 18 cas

L'étude moléculaire de ces régions a permis de définir les régions minimales critiques impliquées dans l'apparition du phénotype. [71]

Les caractéristiques communes des syndromes microdélétionnels :

- Leur identification est clinique.
- Dans certains cas, un des signes cliniques peut apparaître isolément et transmission mendélienne.
- L'anomalie chromosomique associée est décelable par les techniques de haute résolution avec une fréquence variable. Les exemples les plus connus des syndromes microdélétionnels incluent le syndrome de Prader-Willi (PWS) en 15q11-q13, le syndrome de Williams en 7q11, le syndrome de Smith-Magenis (SMS) en 17p11.2, et le syndrome de DiGeorge/vélocardiofacial (DG/VCFS) en 22q11.2. Ces microdélétions/duplications surviennent habituellement de novo avec un taux de mutation élevé dans la population générale. Cette observation suggérait fortement l'existence de facteurs favorisant leur survenue. Le clonage des points de cassure de certains de ces syndromes microdélétionnels a mis en évidence des répétitions de séquences d'ADN d'un type particulier. Ces éléments très particuliers, appelés répétitions segmentaires, duplons ou encore LCR (low-copy repeats) représentent au moins 5 % de notre génome et constituent la base moléculaire de ces remaniements intrachromosomiques récurrents. [72] En effet, la présence de séquences d'ADN répétées favorise l'apparition des réarrangements chromosomiques à l'origine du syndrome, du fait de leur rôle important dans différents processus méiotiques comme l'appariement de régions chromosomiques homologues et la recombinaison génétique. Un appariement défectueux de ces séquences entraîne une recombinaison anormale avec comme conséquence l'apparition d'une aneusomie segmentaire (anomalie quantitative du matériel génétique).

Certaines régions du génome, plus particulièrement les régions péri-centromériques et sub-télomériques des chromosomes, sont enrichies en ce type de séquences. [73]

## Le retard mental d'origine génétique à propos de 18 cas

---

Ainsi, les syndromes microdélétionnels peuvent être classés en deux grands groupes :

- ❖ Les microdélétions interstitielles, parmi lesquelles les microdélétions péracentromériques occupant une place tout à fait essentielle.
- ❖ Les microdélétions subtélomériques, qui font actuellement l'objet de nombreux travaux mais qui restent cependant encore mal définies cliniquement.

### **c.3 Microdélétions interstitielles :**

#### **✓ Microdélétions péracentromériques :**

De façon remarquable, il est apparu que les microdélétions localisées dans les régions proches des centromères étaient d'une taille équivalente chez la grande majorité des patients. La découverte des séquences répétées d'ADN (LCR) à ce niveau a envisagé un mécanisme commun de survenue en favorisant des échanges inégaux lors de la méiose expliquant ainsi le caractère accidentel et récurrent des aneusomies segmentaire de taille égale dans la population. [72]

Si le caractère accidentel correspond à la grande majorité des cas, il faut retenir que des remaniements chromosomiques parentaux apparemment équilibrés ont été rapportés : une donnée très récente, dans le syndrome de Williams, montre que certains parents présentent une inversion de la région 7q11.23, facteur favorisant l'apparition de la délétion. Il a également été rapporté des cas de mosaïque germinale, deux dans le syndrome de DiGeorge et un dans le syndrome de Williams.

Ces données imposent sur un plan pratique de réaliser des analyses chromosomiques des parents en vérifiant avec la technique la plus adaptée la structure de la paire chromosomique impliquée d'une part, et prendre en compte dans l'évaluation du risque de récurrence, les cas de mosaïques germinales. [74]

L'expression phénotypique de ces syndromes a été étudiée sur de larges populations de

## Le retard mental d'origine génétique à propos de 18 cas

patients permettant de définir les critères de diagnostic clinique englobant signes dysmorphiques, malformations connues et profil comportemental caractéristique.

Dans notre étude de série de 18 cas, on a deux cas de syndrome de Williams et un cas de syndrome de Prader-Willi, raison pour laquelle on va se contenter de détailler les deux syndromes.

### ➤ **Le syndrome de Williams et Beuren et délétion 7q11.23 :**

Le syndrome de Williams ou syndrome de Williams-Beuren est une maladie génétique rare (MIM 194050) caractérisée par une anomalie du développement qui associe malformation cardiaque (sténose aortique supra- valvulaire -SASV- le plus souvent) dans 75% des cas, retard psychomoteur, dysmorphie du visage évocatrice et profil cognitif et comportemental spécifique. L'incidence à la naissance des formes typiques est de 1/20 000, mais il existe des formes partielles dont l'incidence est mal connue. [75]

Les enfants atteints ont des traits dysmorphiques caractéristiques : racine du nez aplatie avec extrémité bulbeuse, macrostomie avec lèvre inférieure large et éversée, joues pleines, œdème périorbitaire, épicanthus et souvent des iris stellaires. Avec l'âge, les traits deviennent plus grossiers avec un cou long. Le faciès est décrit habituellement comme visage d'Elfe. Des anomalies buccodentaires avec fréquence des caries ont été observées. 40% des patients présentent des signes ophtalmologiques à type de strabisme et trouble de la réfraction. [76][78]. Il existe un retard de croissance postnatal avec une taille en dessous du 10e percentile et une microcéphalie modérée en rapport avec la taille.

Les anomalies cardiovasculaires caractéristiques sont la sténose aortique supra- valvulaire et les sténoses des branches de l'artère pulmonaire. On peut observer des sténoses des branches collatérales de l'aorte: artères rénales, cérébrales ou coronaires à l'origine d'une hypertension artérielle rénovasculaire. Une hypercalcémie néonatale idiopathique est parfois présente, avec

## **Le retard mental d'origine génétique à propos de 18 cas**

---

risque d'évolution vers une néphrocalcinose. [76]

Le retard mental est généralement modéré et le profil cognitif est dominé par un défaut des repères visuo-spatiaux contrastant avec un langage correct. Ces enfants ont un comportement de type hypersociable, amical avec un contact social très facile et familial ; ils présentent une hypersensibilité au bruit et des dispositions pour la musique.

La description clinique du syndrome s'est faite en 1961 respectivement par le cardiologue néo-zélandais J.C.P. Williams et le pédiatre allemand A.J. Beuren d'où le nom du syndrome. [78]

Le diagnostic de la microdélétion est fait grâce à la technique de FISH (positive dans 95% des cas) avec actuellement recours à la CGHarray afin de délimiter avec plus de précision la taille de la région impliquée et les gènes délétères. Cependant, un caryotype de haute résolution peut s'avérer nécessaire si une microdélétion importante ou une translocation impliquant le chromosome 7 sont suspectées. [77]

### ➤ **Le syndrome de Prader-Willi et d'Angelman, région 15q11-q13 :**

Ces deux syndromes sont un exemple des pathologies liées à l'empreinte parentale car les deux sont dus à la délétion de la région q11-q13 du chromosome 15, mais selon le chromosome atteint (maternel ou paternel) la présentation clinique est différente.

A l'état normal, chacun de nous possède deux chromosomes 15 dont l'un provient du père, l'autre de la mère. La région 15q11-q13 du chromosome 15 a une particularité : elle est soumise à ce que l'on appelle le phénomène d'empreinte parentale. Les gènes situés dans cette région remplissent différemment leur fonction selon qu'ils sont situés sur le chromosome hérité du père ou de la mère. Ainsi, à l'état normal, sur le chromosome 15 transmis par le père, les gènes localisés dans la région 15q11-q13 sont fonctionnels, alors que ces mêmes gènes portés par la région 15q11-q13 du chromosome 15 transmis par la mère sont méthylés et donc « silencieux » et ne remplissent pas de fonction. [79]

## **Le retard mental d'origine génétique à propos de 18 cas**

---

### ➤ **Syndrome de Prader-Willi (SPW):**

Le syndrome de Prader-Willi (SPW) est une maladie génétique rare, qui se caractérise par un dysfonctionnement hypothalamohypophysaire associé à une hypotonie majeure pendant la période néonatale et les deux premières années de vie. De l'enfance à l'âge adulte, les problèmes principaux sont l'apparition d'une hyperphagie avec le risque d'obésité morbide, des difficultés d'apprentissage et des troubles du comportement, voire des troubles psychiatriques majeurs. Il est dû à une anomalie du chromosome 15 et concerne un cas sur 25 000 naissances. À la naissance, ces enfants présentent une hypotonie particulièrement sévère qui s'améliore partiellement. Elle explique les troubles de la succion-déglutition et le décalage des acquisitions. Des traits caractéristiques (front étroit, yeux en amande, lèvre supérieure fine et coins de la bouche tombants) ainsi que des pieds et des mains très petits sont fréquemment observés. Dès l'âge de deux ans, il y a un risque d'installation d'une obésité sévère, due à une absence de satiété avec une hyperphagie qui s'aggrave rapidement et qui explique une grande partie de la morbidité et de la mortalité de ces patients. On observe des anomalies hypothalamohypophysaires, associant un retard statural dû à un déficit en hormone de croissance et un développement pubertaire incomplet. Le déficit intellectuel est rarement majeur et est extrêmement variable d'un enfant à l'autre. Il est associé à des difficultés d'apprentissage et d'expression orale majorées par les troubles psychologiques et comportementaux quand ils sont présents. Il s'agit d'une affection très hétérogène sur le plan clinique et génétique. Il y a aujourd'hui un consensus parmi les experts sur le fait que la suspicion diagnostique de la maladie est clinique et sa confirmation génétique se fait par méthylation PCR du gène SNRPN. Ces anomalies génétiques sont souvent accidentelles et sporadiques et la récurrence familiale est très rare, ce qu'il faut expliquer aux couples concernés, au cours d'une consultation de génétique. Le diagnostic et la prise en charge précoces ainsi que l'utilisation d'hormone de croissance ont transformé la qualité de vie de ces enfants. Il n'y a pas encore de recul sur l'effet du traitement à l'âge adulte, en particulier sur les troubles du comportement et l'autonomie.

## Le retard mental d'origine génétique à propos de 18 cas

---

Chez l'adulte, les complications liées à la maladie et essentiellement à l'obésité, au cours d'une consultation de génétique. Il est nécessaire de mettre en place une prise en charge globale et multidisciplinaire.[79].

### **c.4 Autres microdélétions interstitielles :**

A côté des microdélétions péricentromériques sus décrites, ils existent plusieurs ne portant que sur une bande chromosomique dont certaines ont été corrélées à un syndrome connu et d'autres à un tableau clinique sans syndrome connu.

#### **✚ Exemples :**

- **Syndromes connus et microdélétions interstitielles :**
  - Syndrome de WAGR et délétion 11p13 (tumeur de Wilms, aniridie, anomalies génito-urinaires, retard mental) (81).
  - Syndrome de Langer-Giedon et délétion 8q24.1 (syndrome tricho-rhino-phalangien de type 2) (81).
  - Syndrome d'Alagille et délétion 20p11.23 (SAG) (75,81).
  - Syndrome de Rubinstein-Taybi et délétion 16p13.3 (81,82).
  
- **Délétions interstitielles et nouvelles entités syndromiques :**
  - Délétion 8p23.1 (monosomie 8p) (81).
  - Délétion 2q22-q23 (syndrome de Mowat Wilson) (81).

### **D. LES ANOMALIES SUBTELOMERIQUE :**

La structure particulière des régions télomériques et leur richesse en séquences répétées permettent de penser qu'elles sont des sites préférentiels de survenue de remaniements chromosomiques.

## **Le retard mental d'origine génétique à propos de 18 cas**

---

La première étude de l'ensemble des régions subtélomériques sur une population atteinte d'un retard mental idiopathique a permis de révéler une fréquence élevée des délétions subtélomériques (6%), ouvrant un large champ d'étude des retards mentaux.

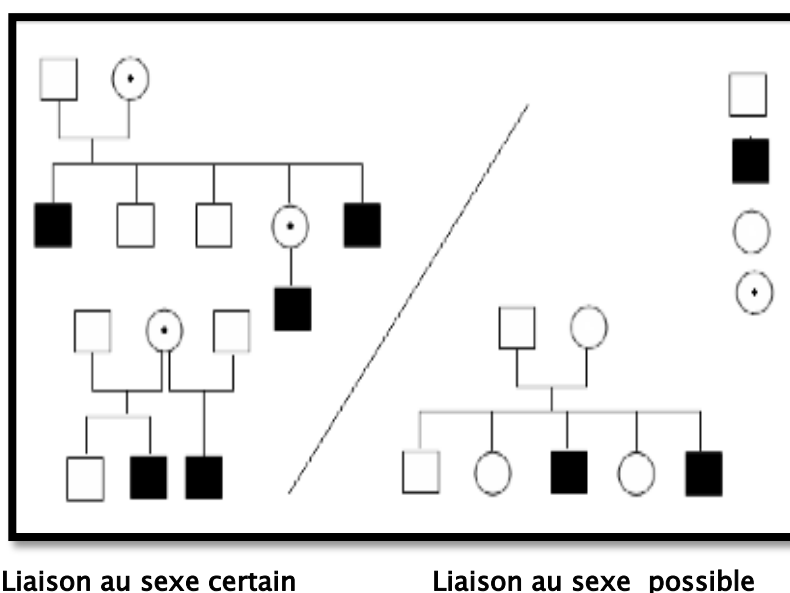
Les microdélétions subtélomériques ont des caractéristiques communes. Elles présentent en effet une grande variabilité de taille et de distribution des points de cassure. Elles résultent très fréquemment de la malségrégation d'une translocation cryptique parentale et ont, de ce fait, une récurrence non négligeable.

### **2-2 Les anomalies monogéniques:**

Le retard mental peut être attribué à un gène localisé, soit sur un autosome, soit sur le chromosome X.

#### **2.2.1 Les retards mentaux liés à l'X (RMX) :**

Les retards mentaux liés au chromosome X sont la cause la plus fréquente des retards mentaux d'origine génique. Ces pathologies atteignent donc préférentiellement les garçons et sont habituellement transmises par des femmes conductrices, pas (ou peu) retardées (figure 19).



**Figure 19:** Arbres généalogiques de familles ayant au moins deux garçons présentant un retard mental (83).

Les déficiences mentales liées au chromosome X constituent un ensemble de pathologies qui sont cliniquement différentes et qui traduisent des mutations de gènes différents. Dans cet ensemble d'affections encore regroupé sous le terme de «retards mentaux liés au chromosome X», certaines se distinguent par l'adjonction de signes cliniques précis à la déficience mentale, à savoir des anomalies morphologiques, viscérales ou biochimiques caractéristiques ce qui facilite leur reconnaissance chez les garçons atteints: il s'agit de formes spécifiques ou syndromiques (84).

Celles-ci s'opposent aux formes non spécifiques ou non syndromiques, bien plus fréquentes, définies par un retard mental non progressif, isolé sans autre anomalie clinique.

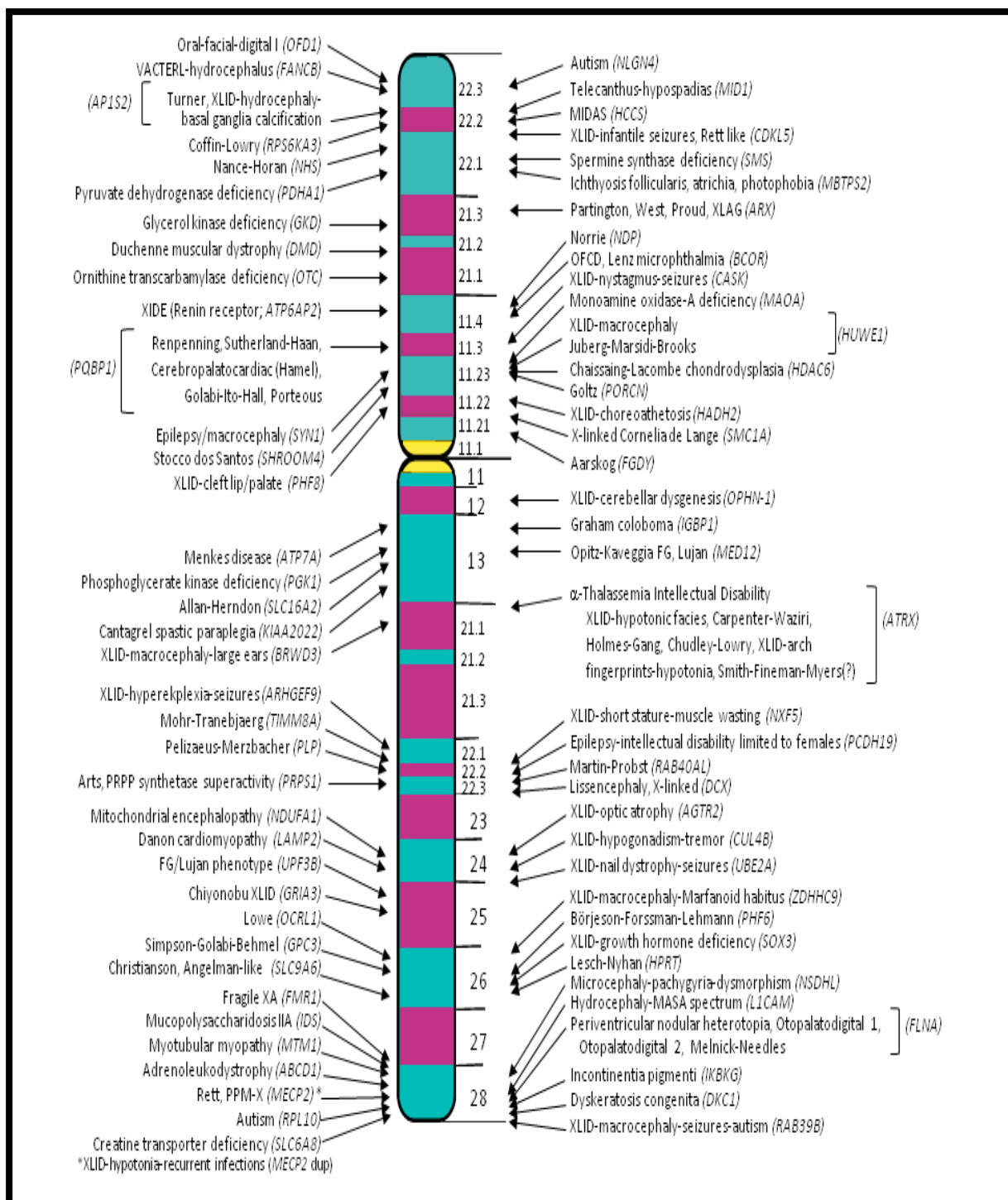
## Le retard mental d'origine génétique à propos de 18 cas

---

### a. Les RMX syndromiques (RMXS) :

Grâce à des signes cliniques caractéristiques propres à chaque syndrome, des analyses de liaison génétique peuvent être effectuées en additionnant les données de plusieurs familles atteintes d'une même maladie. C'est ainsi que de nombreux gènes responsables de retards mentaux syndromiques ont été identifiés depuis quelques années. Le premier de ces gènes, et non des moindres, est celui qui est responsable du syndrome X fragile, dont la dysmorphie caractéristique a été décrite par Martin Bell dès 1943. Plus tard, une fragilité du chromosome X qui est une anomalie cytogénétique, a été rapportée par Harvey puis Sutherland (86). C'est l'équipe de Jean-Louis Mandel à Strasbourg qui découvre le mécanisme original de mutation par amplification de triplet CGG (85), associée à une inactivation du gène FMR-1 (Fragile X Mental Retardation-1). En plus de ce mécanisme mutationnel fascinant qui ouvrait la voie à de nombreuses autres mutations dynamiques impliquées en pathologie humaine, l'étude de ce gène a révélé que certaines femmes atteintes de retard mental sont en fait conductrices hétérozygotes, d'où un élargissement aux filles le champ des retards mentaux liés à l'X jusque là réservé aux seuls garçons. Depuis la découverte du gène FMR-1, plusieurs autres gènes impliqués dans des formes syndromiques ont été identifiés.

## Le retard mental d'origine génétique à propos de 18 cas



**Figure 20 :** Formes syndromiques de RMX ainsi que les gènes en cause. Figure extraite du site internet <http://www.ggc.org/xlmr.htm>. Carte réalisée par l'équipe de Stevenson R.E. et Schwartz C.E. (mise à jour juillet 2010). (87)

## Le retard mental d'origine génétique à propos de 18 cas

### ➤ **Syndrome de l'X fragile :**

Le syndrome de l'X fragile (ou syndrome de Martin-Bell) représente la cause la plus fréquente de retard mental sévère, après celui qui est lié à la trisomie 21. Le syndrome occupe toutefois la première place des formes héréditaires de retard mental, affectant environ un garçon sur 5000 et une fille sur 9000. Les symptômes n'apparaissent que lorsqu'une mutation de nature dynamique du gène FMR1 (Fragile X Mental Retardation 1), située sur le chromosome X en position q27.3, atteint une forme dite « complète ».

Le tableau clinique est variable. Dans l'enfance, les garçons ont un retard des acquisitions motrices et/ou du langage. Chez les garçons et 50 % des filles, les troubles intellectuels s'associent à des troubles du comportement et/ou à des signes dysmorphiques. Otites et sinusites récurrentes et convulsions sont possibles. Le déficit intellectuel va de troubles mineurs de l'apprentissage avec QI normal, à un déficit sévère pouvant toucher la mémoire immédiate et de travail, les fonctions exécutives, les capacités visuo-spatiales et mathématiques. Les troubles du comportement peuvent être discrets (humeur instable) ou sévères, de type autisme (battements de mains, contact oculaire pauvre, évitement du regard, morsures de mains, défense tactile et désinhibition). Troubles de l'humeur, anxiété et agressivité sont possibles. Chez les filles, les troubles intellectuels et du comportement sont en règle discrets, à type de troubles affectifs et de l'apprentissage. Dans les deux sexes les signes physiques sont discrets : visage étroit et allongé, oreilles et front proéminents, hyperlaxité des doigts, pieds plats et macro-orchidie chez le garçon après la puberté.[81].

Les diagnostics différentiels sont les autres déficits intellectuels liés à l'X, le syndrome de Sotos, les syndromes de microdélétion (vélo-cardio-facial par exemple), le syndrome d'alcoolisme foetal (voir ces termes) et l'autisme idiopathique.

Le diagnostic prénatal repose sur l'hybridation en Southern blot des prélèvements de chorio- ou amniocentèse.

## Le retard mental d'origine génétique à propos de 18 cas

---

La transmission est dominante liée à l'X, à pénétrance incomplète chez les filles. Un conseil génétique doit être proposé aux familles, expliquant le mode de transmission des mutations.

La prise en charge est symptomatique et pluridisciplinaire. Les médicaments tels que les stimulants et les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) (anxiété, troubles obsessionnels compulsifs) ou les antipsychotiques atypiques (automutilation, agressivité, autisme) sont à associer à l'orthophonie, l'ergothérapie d'intégration sensorielle, les programmes éducatifs personnalisés et aux thérapies comportementales. Les résultats préliminaires des nouveaux traitements ciblés (antagonistes mGluR5, agonistes GABA A et B et minocycline) sont prometteurs : ils pourraient modifier l'évolution et le pronostic du syndrome.[81].

### **b. Les RMX non spécifiques ou non syndromiques (RMXNS) :**

Les RMXNS se caractérisent par un retard mental sans autre manifestation somatique, neurologique, biochimique ou comportementale associée. La prévalence des RMXNS semble être égale ou supérieure à 1 pour 1000 garçons (83). Approximativement deux tiers des patients avec un RMLX sont considérés comme atteints de RM non syndromique (88).

La recherche de gènes impliqués dans les RMX a été très active ces dernières années, ayant permis l'identification de nombreux gènes.

Cependant, grâce à l'amélioration des corrélations génotype/phénotype, et grâce à l'examen plus détaillé des patients, la proportion des cas syndromiques diagnostiqués va en augmentant avec une diminution concomitante des cas non syndromiques.

### c. Frontière entre les RM syndromiques et non syndromiques

La frontière entre les RM syndromiques et non syndromiques semble de plus en plus floue (41) puisque de plus en plus de gènes de RMXNS apparaissent impliqués à la fois dans les RM syndromiques et non syndromiques. La différence de phénotype observée pour un gène impliqué à la fois dans un RM syndromique et non syndromique pourrait être fonction du type de mutation affectant le gène. Nous garderons, néanmoins la classification conventionnelle en RM "syndromiques" et "non syndromiques".

### **2-2-2 Les retards mentaux liés aux gènes autosomiques**

#### a. Les retards mentaux autosomiques syndromiques :

Durant ces vingt dernières années, un très grand nombre de gènes autosomiques ont été identifiés et impliqués dans diverses formes de RM syndromiques autosomiques. On distingue généralement les RM syndromiques en fonction des symptômes qui leur sont associés. Parmi les RM autosomiques récessifs, on peut citer l'exemple de la phénylcétonurie, maladie autosomique fréquente avec dérèglement métabolique, provoquée par un déficit de la phénylalanine hydroxylase, enzyme permettant la transformation de la phénylalanine en tyrosine (89). L'absence de dégradation de la phénylalanine provoque son accumulation toxique. La phénylalanine a une toxicité sur le développement fœtal et sur le cerveau surtout pendant l'enfance provoquant ainsi un RM métabolique. Le dépistage néonatal systématique a été mis en place en France depuis 1970 en raison de son incidence (1/17000 naissances en France) et de l'existence d'un traitement efficace (régime alimentaire très strict); ce dépistage se fait également dans d'autres pays.

D'autres exemples de maladies autosomiques dominantes ont également été décrits, comme par exemple le syndrome de Rubinstein- Taybi. Ce syndrome dysmorphique associe retard mental, aspect caractéristique de la face et des extrémités, retard de croissance,

## Le retard mental d'origine génétique à propos de 18 cas

malformations diverses et propension aux tumeurs. Il s'agit d'une anomalie rare et généralement sporadique (néo-mutations) dont l'incidence est estimée à 1/125000 nouveaux-nés vivants. Le gène responsable, CBP, localisé sur le chromosome 16p13.3, est un facteur de remodelage de la chromatine.(82).

### ➤ **Syndrome de Kabuki :**

Le syndrome de Kabuki (SK) comporte de multiples anomalies congénitales associant dysmorphie faciale caractéristique, anomalies squelettiques, déficit intellectuel léger ou modéré et retard de croissance postnatal. Le premier cas a été rapporté au Japon mais le SK a depuis été observé dans tous les groupes ethniques. Sa prévalence est estimée à 1/32 000.[64].

Le spectre clinique est large et variable. Au niveau crânio-facial : fentes palpébrales allongées avec éversion de la partie latérale du 1/3 inférieur de la paupière, grands sourcils arqués avec 1/3 externe clairsemé ou en encoche, columelle courte avec pointe nasale aplatie; grandes oreilles, proéminentes et en cornet; fente labiale/palatine ou palais ogival; dentition anormale. La taille est normale à la naissance, mais les nouveau-nés présentent rapidement un retard de croissance puis un retard staturo-pondéral variable. La microcéphalie est inconstante. Les anomalies musculo-squelettiques incluent brachydactylie de type 5, brachymésophalangie, clinodactylie du 5e doigt, scoliose, hyperlaxité et dislocation articulaires. Des anomalies dermatoglyphiques avec persistance de coussins palmaires de type foetal font partie des signes cardinaux. Presque tous les patients ont un déficit intellectuel léger ou modéré et des manifestations neurologiques telles qu'hypotonie et convulsions. Un retard de développement global est fréquent. Des traits autistiques et une hyperactivité ont été observés dont la fréquence ne semble pas plus élevée que la normale. Une perte de l'audition est fréquente, d'origine neurosensorielle ou secondaire à une otite moyenne chronique due à la malformation crânio-faciale ou à une sensibilité aux infections. Les symptômes oculaires sont rares (sclérotique bleue, strabisme, ptose, colobome et anomalies de la cornée). Les malformations cardiaques

## Le retard mental d'origine génétique à propos de 18 cas

congénitales sont fréquentes: lésions obstructives du coeur gauche ou communications interventriculaires. Les anomalies rénales et de l'appareil urinaire sont moins répandues (environ 25% des cas). Chez les filles, une thélarche précoce est possible qui ne nécessite pas de traitement, à moins d'être accompagnée d'autres signes de puberté précoce. Un déficit immunitaire à l'origine de maladies auto-immunes et d'une susceptibilité accrue aux infections a aussi été rapporté, surtout chez les adolescents.

Les critères diagnostiques du SK ne sont pas établis. Le diagnostic repose sur 5 signes cardinaux: dysmorphie crânio-faciale, retard de croissance postnatal, anomalies squelettiques, persistance des coussins de type foetal, déficit intellectuel. L'analyse moléculaire peut confirmer le diagnostic.

Un diagnostic prénatal est possible pour les familles qui ont déjà eu un enfant atteint et quand la mutation à l'origine de la maladie est connue. Le SK est d'apparition généralement sporadique mais peut être transmis sur le mode autosomique dominant avec un risque de récurrence de 50%.[64].

### ➤ **Syndrome de Cornelia de Lange :**

Le syndrome de Cornelia de Lange est un syndrome malformatif d'expression variable caractérisé par une dysmorphie faciale très reconnaissable accompagnée d'un déficit intellectuel de sévérité variable, d'un important retard de croissance à début anténatal (deuxième trimestre), d'anomalies des extrémités (oligodactylie, voire amputation plus sévère, brachymétopie du premier métacarpien constante) et parfois de malformations associées (cardiaques, rénales...). Les caractéristiques distinctives du visage incluent des sourcils bien dessinés, arqués et confluent (synophrys), des cils longs, des narines antevernées, une bouche aux coins tombants avec une lèvre supérieure très fine, et une micrognathie. Les problèmes d'alimentation sont généralement importants les premières années, souvent aggravés par un reflux gastro-oesophagien. L'affection évolue toujours vers un retard psychomoteur et des difficultés

## **Le retard mental d'origine génétique à propos de 18 cas**

d'acquisition du langage, et parfois vers des troubles du comportement de la série autistique. Il existe un risque de surdité.[107,108].

L'échographie prénatale peut parfois évoquer le diagnostic en révélant un retard de croissance intra-utérin et des anomalies des membres.

Presque tous les cas sont sporadiques. Une transmission familiale, avec un mode autosomique dominant, est parfois observée. Si une mutation est identifiée dans une famille, un test ADN doit être réalisé pour établir le diagnostic prénatal et doit être également proposé aux parents apparemment indemnes de la maladie en raison du risque de mosaïque germinale.[107,108].

### ➤ **La Mucopolysaccharidose type 1 (MPS1) :**

C'est une maladie rare du stockage lysosomal de transmission autosomique récessive appartenant au groupe des Mucopolysaccharidoses. Il existe 3 formes, de gravité très variable, avec le syndrome de Hurler pour la forme la plus grave, le syndrome de Scheie pour la forme la plus légère, et le syndrome de Hurler-Scheie qui présente un phénotype intermédiaire. La prévalence est estimée à 1/100 000, avec le syndrome de Hurler comptant pour 57% des cas, le syndrome de Hurler-Scheie pour 23% et le syndrome de Scheie pour 20%. Dans la forme grave (syndrome de Hurler ou MPS1H), les symptômes principaux sont déformations squelettiques, retard moteur et déficit intellectuel. La maladie apparaît entre 6 et 8 mois après la naissance. D'autres manifestations incluent opacification de la cornée, organomégalie, maladie cardiaque, petite taille, hernie, dysmorphie faciale et hirsutisme. Les radiographies du squelette révèlent les caractéristiques d'une dysostose multiple. On note parfois l'apparition d'une hydrocéphalie à l'âge de 2 ans. Les patients avec la forme adulte (syndrome de Scheie ou MPS1S) ont une taille presque normale, raideurs articulaires, opacités cornéennes, syndrome du canal carpien et légers changements squelettiques sans déficit intellectuel. Une valvulopathie aortique peut être présente. La compression de la moelle épinière, due à l'infiltration de la dure-mère par les

## **Le retard mental d'origine génétique à propos de 18 cas**

---

glycosaminoglycanes (GAG), peut entraîner une paralysie spastique si elle n'est pas corrigée. Les patients avec la forme intermédiaire (syndrome de Hurler-Scheie ou MPS1H/S) ont une intelligence normale ou presque normale, mais montrent divers degrés de détérioration physique. Les différents phénotypes sont dus à des mutations alléliques du gène alpha-L-iduronidase (IDUA) (4p16.3) qui conduisent à une déficience enzymatique complète dans le syndrome de Hurler et partielle dans le syndrome de Scheie, entraînant une surcharge de sulfate de dermatane (SD) et d'héparane (SH). Un diagnostic précoce est difficile du fait des premiers signes cliniques non spécifiques, mais est essentiel pour une mise en place rapide du traitement. Le diagnostic biologique dépend de la détection d'une augmentation des excréments urinaires de SD ou de SH, et de la démonstration de la déficience enzymatique (plasma, leucocytes, fibroblastes, cellules trophoblastiques ou amniocytes).[109].

### **b. Les retards mentaux autosomiques non syndromiques :**

Le nombre de gènes connus impliqués dans les formes non syndromiques de RM autosomique est très faible. Cela s'explique par la difficulté à cartographier et identifier ces gènes en raison de la petite taille des familles et de faible nombre de mariages consanguins dans les pays développés, mais surtout à cause de l'hétérogénéité génétique des RM non syndromiques. En effet, le défaut de familles consanguines limite l'utilisation de l'analyse de liaison par homozygotie et l'hétérogénéité génétique empêche le rassemblement des intervalles de liaison de différentes familles pour réduire l'intervalle candidat. Jusqu'à aujourd'hui, aucun gène de RM autosomique non syndromique dominant n'a été trouvé. Et bien que de nombreux gènes liés à l'X aient été identifiés, seulement six loci sont connus comme étant une cause de RM non syndromique autosomique récessif (90).

Le premier, c'est le gène PRSS12, sur le bras long du chromosome 4 (4q25-q26) chez une famille algérienne (91), ensuite le gène CRBN sur le bras court du chromosome 3 (3p26.2) chez

## Le retard mental d'origine génétique à propos de 18 cas

---

une grande famille américaine (92)(93), puis le gène CC2D1A sur le bras court du chromosome 19(19p13.2) chez une grande famille Arabo-Israélienne (94)(95). Ensuite, le gène GRIK2 situé sur le chromosome 6q16.1-q21 chez une grande famille Iranienne, puis le gène TUSC3 sur le chromosome 8p22-p23.1. Enfin, un sixième locus situé sur le bras court du chromosome 1(1p21.1-p13.3) chez une grande famille consanguine turque (96).

### **2-2-3 Empreinte parentale :**

L'empreinte parentale est une inactivation sélective de quelques gènes, durant la spermatogénèse ou l'ovogénèse, de sorte que le génome diploïde issu de la fécondation est fonctionnellement haploïde pour ces gènes (haploïdie fonctionnelle).

Pour les gènes soumis à l'empreinte (inactivation) paternelle, seul l'allèle maternel est exprimé. Pour les gènes soumis à l'empreinte (inactivation) maternelle, seul l'allèle paternel est exprimé.

L'empreinte a lieu au cours de la formation des cellules sexuelles. Elle est donc refaite avant chaque fécondation.

#### **a. Caractéristiques :**

L'empreinte parentale est caractérisée par une absence d'altération de la séquence des gènes et par une réversibilité à chaque génération.

Lorsqu'un homme transmet à ses enfants un gène soumis à empreinte paternelle, ce gène sera inactif quel que soit le sexe de cet enfant. Si ce gène est transmis par son fils, il continuera à être inactif puisque soumis à nouveau à une empreinte paternelle.

Par contre, s'il est transmis par sa fille, il sera à nouveau actif puisque l'empreinte sera reconfigurée selon le sexe féminin. (98)

## Le retard mental d'origine génétique à propos de 18 cas

### b. Implications :

En raison de l'haploïdie fonctionnelle des régions soumises à empreinte, toute anomalie génétique qui empêchera la transcription de cet exemplaire unique entraînera la suppression totale de l'expression du gène concerné.

C'est pourquoi les maladies causées par un gène à empreinte maternelle sont transmises exclusivement par le père alors que les maladies causées par un gène à empreinte paternelle sont transmises exclusivement par la mère.

Le mode de transmission des phénotypes dépendant de gènes sous empreintes parentales est particulier car, bien qu'il soit autosomique, il dépend aussi du sexe.

### c. Exemples :

#### Délétion d'un gène soumis à empreinte maternelle :

Une délétion de la région PW du chromosome 15, soumise à empreinte maternelle, n'aura pas la même conséquence si elle est transmise par le père ou si elle est transmise par la mère

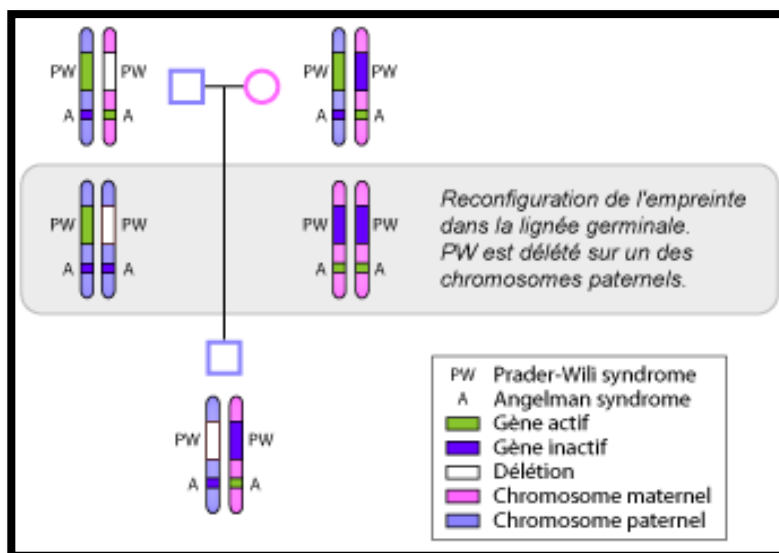


Figure 21 : Syndrome de Prader-Willi par délétion

## Le retard mental d'origine génétique à propos de 18 cas

La délétion présente chez le père n'avait eu aucun effet car elle était apportée par le chromosome maternel sur lequel le gène PW, quand il existe, est inactivé.

Mais la même délétion est responsable, chez le fils, d'un syndrome de Prader-Willi, car elle est portée par le chromosome paternel qui est le seul supposé avoir un gène PW actif (inactivation du gène maternel). (98)

### Délétion d'un gène soumis à empreinte paternelle :

Une délétion de la région A du chromosome 15, soumise à empreinte paternelle, n'aura pas la même conséquence si elle est transmise par le père ou si elle est transmise par la mère.

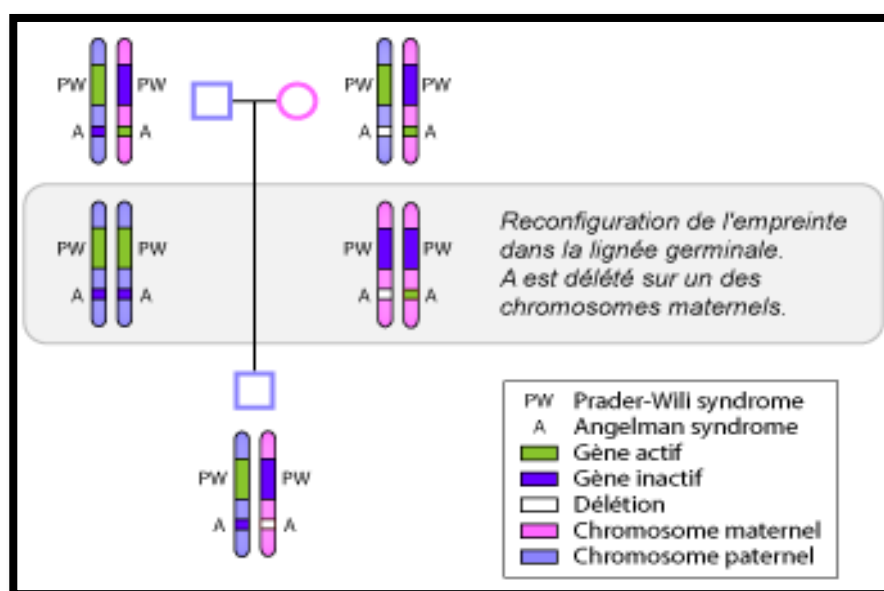


Figure 22: Syndrome d'Angelman par délétion

## **V. Diagnostic étiologique:**

### **1. Enquête anamnestique et généalogique :**

L'anamnèse est un temps majeur de la démarche diagnostique et l'une des plus importantes étapes du conseil génétique, elle comprend l'interrogatoire des parents avec réalisation d'un arbre généalogique (au minimum trois générations), le recueil des informations concernant la grossesse, l'accouchement, le déroulement des premiers mois de vie, jusqu'à l'âge du patient à la consultation. En effet l'arbre généalogique permet d'évoquer un mode de transmission et ainsi de restreindre les cadres diagnostiques [19;20]. Une hérédité horizontale, c'est-à-dire la récurrence du même tableau clinique dans une fratrie est évocatrice d'une hérédité récessive autosomique, de même une telle situation peut être liée à une mosaïque germinale parentale d'une mutation autosomique dominante ou déséquilibre d'une anomalie chromosomique parentale.

La consanguinité est une situation très évocatrice, mais non obligatoire, d'une pathologie récessive autosomique. [19; 20 ; 21].

3 cas dans notre étude de série de 18 cas sont issus d'un mariage apparenté donc 16,6%.

Au Maroc, Cherkaoui et al. (J. Biosoc. Sci., 2009) ont estimé le taux de consanguinité dans la population marocaine à 15.25%.(8)

L'existence de plusieurs garçons atteints dans la branche maternelle est évocatrice d'une pathologie liée au chromosome X. L'hérédité autosomique dominante se reconnaît aisément dans le schéma classique d'une transmission verticale à transmission complète, le diagnostic d'une pathologie à hérédité autosomique dominante est plus difficile en cas d'expressivité variable. Un certain nombre des syndromes dysmorphiques qui surviennent de façon sporadique sont liés à des mutations dominantes de novo dans les gènes de développement [21]. L'âge parental est un

## Le retard mental d'origine génétique à propos de 18 cas

---

élément important, en effet la notion d'un âge paternel avancé est un argument en faveur d'une mutation de novo. Alors que l'âge maternel avancé est corrélé à un risque plus important de trisomies 21, 13 et 18. La notion de fausses couches spontanées à répétition constitue un argument important en faveur d'une anomalie chromosomique [19].

La récupération de dossiers médicaux des apparentés en respectant le secret médical et le consentement (dossiers cliniques, photographies, bilans...) est nécessaire, en particulier dans les maladies autosomiques dominantes à expressivité variable [19]. L'histoire de la grossesse doit être détaillée et doit aussi être axée sur la notion de prise ou d'exposition (toxiques, médicaments...), ainsi que la recherche des épisodes d'infections. La récupération d'échographies (dates et résultats) et des bilans biologiques est aussi très importante [22]. De l'accouchement à la date de la consultation, l'interrogatoire clinique doit être minutieux et reconstituer le déroulement de l'accouchement [21]. La notion de souffrance néonatale, ainsi que toutes les mensurations prises en néonatale. la notion d'hypotonie néonatale peut orienter vers un retard mental syndromique tel que le syndrome de Prader-Willi. C'est ainsi que la reconstitution de l'histoire pédiatrique de l'enfant, et la mention de tout événement même d'allure banale (eczéma, éruptions cutanées, fièvre récurrente...) ou de troubles fonctionnels (diarrhées, constipation) peuvent par leur répétition, attirer l'attention. L'existence, chez un enfant dysmorphique ou malformé, d'atteintes organiques multiples sans relation apparente ou d'une défaillance polyviscérale ne doit plus être considérée comme une coïncidence et doit faire suspecter une anomalie du métabolisme énergétique, en particulier peroxysomal ou mitochondrial. [23].

## **2. Examen clinique :**

L'exploration d'un patient présent un retard mental débute toujours par un temps clinique permettant d'émettre des hypothèses diagnostiques et d'envisager des examens complémentaires.

En pratique, l'évaluation d'un patient adulte présentant un retard mental est plus complexe que celle d'un enfant car l'histoire clinique est parfois difficile à reconstituer.

La présence des parents est très souhaitable. La consultation comprend d'abord un interrogatoire minutieux puis un examen clinique avec réalisation des courbes staturo-pondérale et du périmètre crânien (PC) et s'attache particulièrement à l'examen neurologique (neurologue) et dysmorphologique (Généticien).

A l'issue de cette première étape, il sera souvent possible de parler schématiquement de retard mental syndromique (associés à des malformations, une dysmorphie, des signes neurologiques spécifiques, un trouble de la croissance, un déficit sensoriel. . .) et les RM non syndromiques, dits non spécifiques.

### **2-1 Examen dysmorphologique (généticien) :**

Cet examen est essentiellement descriptif et il est indispensable de noter tous les éléments recueillis et d'établir les mensurations [19]. Les photographies font partie intégrante de cet examen. Pour des observations complètes et détaillées il est indispensable de différencier deux types de malformations ou d'anomalies rencontrées en dysmorphologie, les anomalies mineures et majeures [22]. L'approche doit être systématique par régions anatomiques mais n'obéit pas obligatoirement à un rituel. A la fin, il faut comparer le sujet examiné à ses parents et à sa fratrie [19].

## **Le retard mental d'origine génétique à propos de 18 cas**

---

### **2-1-1 Analyse de la face :**

Le visage est observé de face et de profil. Son aspect général est étudié : sa forme (allongée, rond, asymétrique...), ses traits (épais, infiltrés...) et son aspect (vieilli, amimique...). Il est ensuite étudié par étage, supérieur, moyen et inférieur.

#### **a. Etage supérieur :**

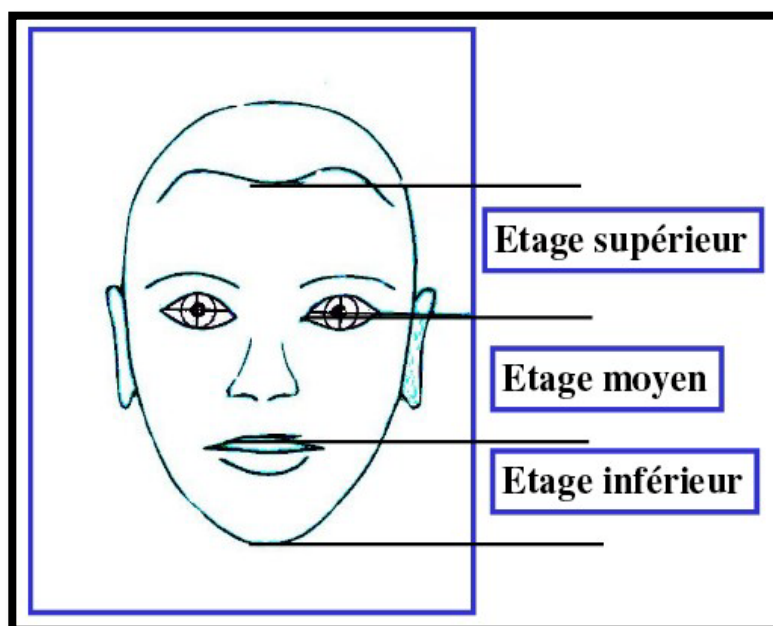
Il correspond à la partie entre le front et les yeux. On étudiera la forme du front (court, long), des orbites des sourcils. On recherchera un écartement trop (hypertélorisme) ou pas assez important (hypotélorisme). On notera l'orientation des fentes palpébrales. On s'intéressera également à la pigmentation de l'iris et à l'implantation des cils.

#### **b. Etage moyen :**

Il comprend le nez, le philtrum (portion entre la pointe du nez et la lèvre supérieure), la bouche et les oreilles. On pourra décrire ainsi des anomalies du nez (racine saillante ou déprimée, nez tubulaire, une hypoplasie des ailes du nez, des narines antéversées...), du philtrum (long ou court, marqué ou déprimé), de la bouche (petite ou grande, anomalies du palais, de la langue, des dents, des lèvres, des gencives...) et des oreilles (petites grandes, basses implantées, en rotation postérieure, dysplasiques...).

#### **c. Etage inférieur :**

Il s'agit essentiellement de l'étude du menton (petit, en retrait, proéminent...



**Figure 23:** Subdivision de la face (21)

#### **2.1.2 Analyse des membres :**

On recherchera la présence de membres courts, longs ou asymétriques. Au niveau des extrémités (mains et pieds) on recherchera des anomalies du nombre (oligodactylie et polydactylie), des adhérences (syndactylies), des doigts ou orteils longs ou courts (brachydactylie), des déviations (clinodactylie), des contractures (camptodactylie)...Au niveau des pieds on recherchera également des anomalies de position (pied-bot, pied creux, pied plat, en piolet...).

#### **2-1-3 Analyse du tronc :**

On recherchera des anomalies mamelonnaires (surnuméraires, écartés, ombiliqués..), une déformation du thorax (pectuscarinatum, excavatum, étroitesse thoracique), des anomalies de fermeture de la paroi abdominale (hernie ombilicale, laparoschisis...).

## **Le retard mental d'origine génétique à propos de 18 cas**

---

### **2-1-4 Analyse du périnée :**

On examine les organes génitaux externes à la recherche d'anomalie (ambiguïté sexuelle, hypospadias, cryptorchidie...). On recherchera également des anomalies anales (fistules, sténose, antéposition...).

### **2-1-5 Analyse de la peau et de ses dérivés :**

On recherchera la présence d'anomalies de la pigmentation, de tumeurs, de zone d'aplasie, d'une hyper élasticité cutanée ou articulaire...On regardera l'implantation des cheveux et leur structure (fins, bouclés, cassants...). On notera la présence d'une éventuelle pilosité trop (hypertrichose) ou trop peu (hypotrichose) marquée. Les ongles seront également examinés (absence, dysplasie...). Enfin on recherchera d'éventuels troubles de la sudation (hypohidrose notamment).

### **2-2 L'examen neurologique (neurologue):**

L'examen neurologique recherchant en particulier un déficit moteur ou sensitif, une ataxie, une dystonie ou des troubles du comportement et de la relation, est essentiel dans la démarche diagnostique d'un patient présentant un retard mental, et contribue au diagnostic étiologique dans presque la moitié des cas.

### **2-3 Mesures standard et développement général :**

Les mesures standards (poids, taille, périmètre crânien...) sont des éléments indispensables dans l'examen dysmorphologique. Les mesures les moins courantes peuvent être comparées à des valeurs de référence [26].

Plusieurs syndromes dysmorphiques s'accompagnent d'anomalies du développement psychomoteur de gravité variable [20]. Dans certains cas, ces désordres neurologiques, psychomoteurs et comportementaux sont très particuliers [20]. Flint et Yule exigent deux conditions pour définir un phénotype comportemental. Premièrement il doit y avoir un

## **Le retard mental d'origine génétique à propos de 18 cas**

comportement distinctif particulier retrouvé dans presque tous les cas du syndrome en cause et rarement dans les autres conditions et deuxièmement un rapport direct entre l'anomalie génétique et les manifestations physiques doit être démontré [27,28]. Pour mieux évaluer le fonctionnement psychologique et comportemental, il est préférable d'adopter une approche systématisée, tenant en compte, le niveau intellectuel, le langage, le déficit de l'attention, le comportement social, et les troubles du sommeil [27]. Le phénotype comportemental peut parfois permettre une réelle orientation diagnostique, tel que la grande sociabilité chez les patients ayant un syndrome de Williams et les comportements obsessionnels avec des crises brutales de colère chez les patients ayant un syndrome de Prader-Willi.

### **2-4 Reste de l'examen somatique :**

L'examen somatique doit être complet, appareil par appareil, mais aussi guidé par les éléments anamnestiques et physiques précités.

### **2-5 Prise des photographies :**

Les photographies font partie intégrante de l'examen en dysmorphologie, l'évolution du morphotype avec l'âge implique parfois de retrouver des photographies du patient à différents âges. La prise de films à petites séquences est nécessaire dans certains cas où le phénotype comportemental est très évocateur d'un syndrome, ou en cas de signes neurologiques [21 ; 29].

L'examen clinique en génétique constitue l'étape primordiale pour poser le diagnostic étiologique ou pour orienter les examens complémentaires.

Dans notre travail, le diagnostic de syndrome de Kabuki et le syndrome de Cornelia de Lange est posé grâce à l'examen clinique.

### **3. Examens complémentaires:**

Il faut éviter d'être systématique et proscrire les examens inutiles. Outre les raisons économiques évidentes, cette prudence dans les indications doit être guidée par un souci de confort et de respect de l'enfant et de sa famille. Chez l'enfant handicapé, tout examen requérant une immobilité parfaite peut nécessiter une contention traumatisante ou une anesthésie générale. Compte tenu du nombre et de la diversité des retards mentaux, Les indications doivent se faire au cas par cas. L'approche multidisciplinaire est nécessaire, faisant intervenir plusieurs spécialités, rendant le diagnostic et la prise en charge plus orientée, de l'enfant et de sa famille [24].

#### **3-1 Examens de nature génétique :**

Les avancées considérables de la génétique médicale ont conduit au développement de nouveaux outils de diagnostic et de conseil génétique. Le généticien dispose actuellement de trois catégories d'outils qui diffèrent par leur niveau de résolution [22].

##### **3-1-1 Caryotype :**

Le caryotype, permet l'observation et la classification des chromosomes présents au cours de la métaphase ou de la prométaphase de la mitose, il représente le premier examen permettant une analyse globale du génome et permet de détecter les anomalies de nombre ou de structure des chromosomes.

Le caryotype standard permet de visualiser 300 à 500 bandes par lot haploïde de chromosomes.

Alors que le caryotype en haute résolution, réalisé sur des cellules en prométaphase, permet, L'observation de 700 à 850 bandes par lot haploïde de chromosomes. Des remaniements plus fins de la structure chromosomique, de 3 mégabases (Mb) au minimum,

## Le retard mental d'origine génétique à propos de 18 cas

---

peuvent être observés mais l'interprétation est délicate et plus efficace si elle est focalisée sur un chromosome ou une région chromosomique donnée, orientée par le tableau clinique [30,31].

La première étape du caryotype est la culture cellulaire, Pour cela, il est nécessaire d'avoir des cellules en phase de multiplication active, La durée de cette culture est variable en fonction du type cellulaire considéré et de la quantité du matériel biologique disponible au départ. L'étape suivante consiste à bloquer les cellules en métaphase afin de pouvoir observer les chromosomes. Pour cela, on utilise un poison du fuseau de division (classiquement c'est la Colchicine) qui empêche la progression de la mitose vers l'anaphase. Les cellules sont alors plongées dans une solution hypotonique ce qui entraîne leur gonflement et leur éclatement ainsi que la dispersion des chromosomes. Cette étape est indispensable à l'obtention d'un étalement correct des chromosomes. Enfin, la dernière étape consiste en une fixation par un mélange d'alcool et d'acide acétique. La préparation est alors étalée en laissant tomber une goutte de la suspension cellulaire sur une lame. Lorsqu'on colore des préparations chromosomiques avec du Giemsa, les chromosomes prennent un aspect rose violacé à peu près homogène sur toute leur longueur. On ne peut donc les distinguer les uns des autres que par leur taille et leur forme.

Cependant, ces critères sont insuffisants pour assurer la reconnaissance et l'interprétation correcte des anomalies chromosomiques [21].

Pour reconnaître spécifiquement chaque paire chromosomique, on utilise donc des techniques de marquage particulières qui permettent d'obtenir une coloration inhomogène des chromosomes par le Giemsa et l'apparition de bandes. C'est la succession de bandes sombres et claires le long d'un chromosome, identique chez tous les individus pour un chromosome donné, qui en permet l'identification précise.

Il existe deux principales techniques de marquage en bandes des chromosomes (Banding), utilisées en routine :

## **Le retard mental d'origine génétique à propos de 18 cas**

---

- Bandes R : Le marquage est obtenu par dénaturation thermique. Les bandes obtenues sont l'inverse de celles obtenues par la trypsine.
- Bandes G : Les lames sur lesquelles sont fixés les chromosomes sont trempées dans de la trypsine (enzyme entraînant une dénaturation chimique). Il y a dénaturation de certaines parties du chromosome qui deviennent presque blanches, alors que les parties non dénaturées restent noires.

Dans les deux cas, les bandes ne deviennent visibles qu'après une coloration avec le Giemsa.

D'autres techniques de marquage complémentaires existent qui permettent d'analyser certaines régions particulières du génome telles que les Bandes C et la Technique NOR (technique qui consiste en un dépôt de nitrate d'argent qui met en évidence les organisateurs nucléolaires).

Un caryotype normal comporte 46 chromosomes répartis en 44 autosomes et 2 gonosomes. La formule chromosomique normale de l'espèce humaine est 46,XX chez la femme et 46,XY chez l'homme.

Dans notre étude 11 patients ont bénéficié d'un caryotype qui a montré la présence d'anomalies chromosomiques.

### **3-1-2 Cytogénétique moléculaire :**

D'apparition relativement récente, la cytogénétique moléculaire est une discipline frontière entre la cytogénétique et la génétique moléculaire qui a révolutionné l'approche traditionnelle de la cytogénétique. Actuellement, ses outils principaux sont l'hybridation in situ en fluorescence (Fluorescence In Situ Hybridization (FISH) sur préparation chromosomique et l'hybridation génomique comparative sur micropuce (Comparative Genomic Hybridization (CGH-array)). Leur pouvoir de résolution, de quelques milliers de paires de bases, permet une analyse fine de la structure des chromosomes. Les applications en sont multiples, tant en recherche qu'en

## Le retard mental d'origine génétique à propos de 18 cas

---

diagnostic. L'utilisation pratique de la FISH est relativement facile et rapide (2 à 3 jours) [31].

### a. Hybridation in situ en fluorescence (FISH) :

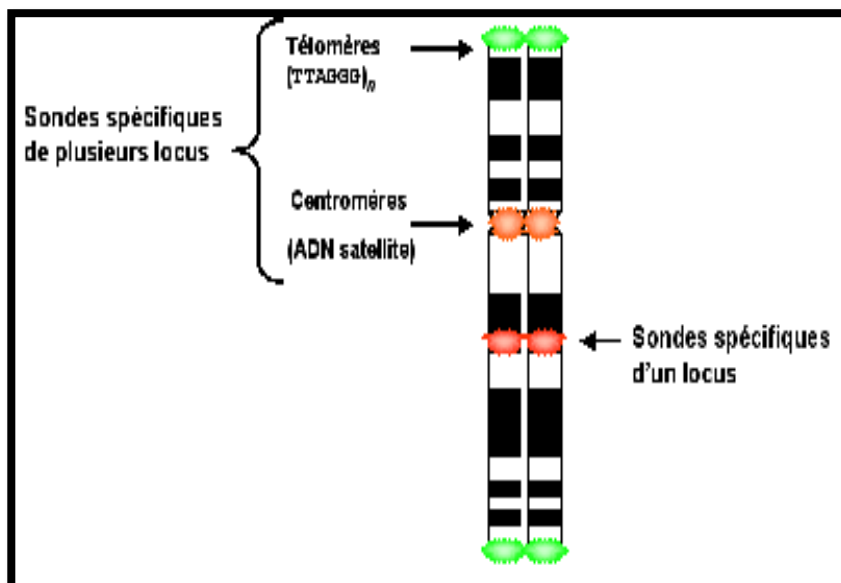
La technique de FISH est l'une des techniques de cytogénétique moléculaire les plus utilisées en pratique courante dans les départements de génétique médicale.

Le principe de la FISH repose sur la propriété de l'ADN à pouvoir se dénaturer et se renaturer dans des conditions précises de température, de salinité et de pH. Elle nécessite une sonde et les chromosomes du patient (qui constituent la cible).

Une sonde est un fragment d'ADN, spécifique d'une région chromosomique, dans lequel a été introduit des bases nucléotidiques couplées à un composé repérable, comme des composés fluorescents (on parle d'ADN marqué). Cette sonde marquée, une fois hybridée sur les chromosomes du patient, permet de détecter en particulier des anomalies du nombre de copies pour la région testée [31].

La FISH est un moyen validé dans l'exploration des patients ayant un retard mental, trois approches techniques relèvent actuellement de la pratique médicale [5], En premier les sondes locus spécifiques, les sondes de peinture chromosomique en second et les sondes spécifiques des régions subtelomériques en dernier (Figure 24).

Les sondes locus spécifiques, représentent un outil indispensable dans l'exploration des microremaniements non détectables sur caryotype standard. En effet grâce à ce type des sondes, et à travers une orientation clinique (dysmorphie /profil comportemental), plusieurs syndromes microdélétionnels peuvent être confirmés aisément (Tableau 2).



**Figure 24:** Disposition des différentes sondes dans un chromosome métaphasique (sondes télomériques, centromériques et à locus spécifique).

## Le retard mental d'origine génétique à propos de 18 cas

**Tableau2** : Principaux syndromes microdélétionnels comportant un retard mental, reconnaissables cliniquement et diagnostiqués par hybridation in situ en fluorescence (FISH) [31].

Syndrome	Localisation génétique	Clinique
Syndrome de Williams–Beuren	7q11.23	Faciès d' « elfe », Cardiopathie, Comportement extraverti, Désorientation temporo-spatiale.
Syndrome de Prader–Willi	15q11.q13	Troubles précoces du tonus et de la succion–dégltition, Obésité par hyperphagie
Syndrome d'Angelman	15q11.q13	Microcéphalie, Epilepsie Absence de langage, Ataxie
Syndrome de Smith–Magenis	17p11.2	Troubles massifs du comportement et du sommeil.
Syndrome de Miller–Dieker	17p13.3	Lissencéphalie, Dysmorphie
Syndrome de DiGeorgeVélocardiofacial	22q11.2	Cardiopathie conotruncale , Anomalie vélopalatine Dysmorphie, Troubles schizoides
Syndrome de Rubinstein–Taybi	16p13.3	Microcéphalie, Dysmorphie, Anomalies des pouces
Syndrome de Langer–Giedion (syndrome tricho–rhino–phalangien)	8q24.1	Dysmorphie, Exostoses, Anomalies osseuses

## Le retard mental d'origine génétique à propos de 18 cas

---

Les régions subtélomériques des chromosomes sont riches en gène, et particulièrement sujettes à des réarrangements chromosomiques, qui ne sont pas visibles sur caryotype. Les indications pour l'usage de cette technique, évoluent toujours, mais il s'avère que jusqu'à 8% d'enfants ayant un retard mental syndromique associant une dysmorphie et un retard mental modéré ou grave présentant des anomalies subtélomériques indétectables sur caryotype [35].

Les indications de la cytogénétique moléculaire en cas de retard mental peuvent être résumées en ces situations [21,20]:

- Caractérisation d'un remaniement de novo et/ou complexe faisant intervenir plusieurs chromosomes.
- Précision des points de cassure des anomalies de structure.
- Détermination de l'origine des petits chromosomes surnuméraires (marqueurs).
- Étude des translocations cryptiques et semi-cryptiques.
- Remaniements subtélomériques.
- Évaluation d'un mosaïcisme
- Diagnostic des microremaniements (essentiellement les microdélétions, mais rarement des microduplications).

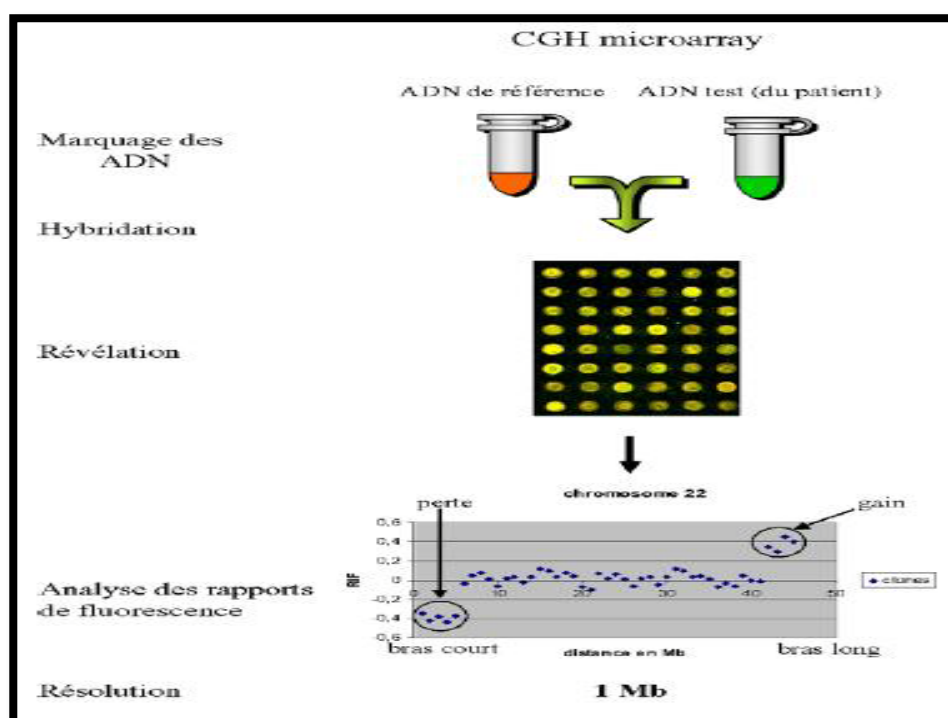
2 cas étudiés dans notre travail ont bénéficié de l'Hybridation in situ en fluorescence (FISH).

### **b. La CGH microarray :**

C'est une technique en pleine expansion. Son principe est le suivant : des clones qui correspondent à des séquences d'acide désoxyribonucléique (ADN) régulièrement réparties sur le génome sont immobilisés sur une micropuce en verre. L'ADN d'un patient et d'un sujet contrôle, chacun marqué par un fluorochrome différent, sont cohybridés sur cette puce à ADN. Les signaux de fluorescence sont lus et intégrés. Chez un patient donné, une délétion, c'est-à-dire la perte sur un chromosome d'un segment de matériel génétique, sera détectée par une sur-représentation du fluorochrome de l'ADN du sujet contrôle tandis qu'une duplication, qui

## Le retard mental d'origine génétique à propos de 18 cas

correspond à la situation où un segment de chromosome est présent en plus d'un exemplaire dans le génome haploïde, sera détectée par la surreprésentation du fluorochrome de l'ADN du patient. Cette méthode sensible et précise permet d'explorer la totalité du génome avec une meilleure résolution que le caryotype en haute résolution puisque certaines puces contiennent plus de 3 500 clones et ont donc une résolution de l'ordre de 1 Mb, soit 1 million de paires de bases (figure 25) [31,36]. Il s'agit cependant d'une méthode coûteuse encore peu utilisée en routine. Cette technique va permettre dans un future proche, grâce à sa généralisation, une meilleure exploration des plusieurs syndromes dysmorphiques, jusqu'a maintenant sans étiologie précise et permettra l'identification des gènes impliqués dans l'embryogenèse normale et pathologique [36].



**Figure 25 :** Principe de la CGH microarray (36)

Les applications de la CGH microarray dans le domaine de la pathologie constitutionnelle

## **Le retard mental d'origine génétique à propos de 18 cas**

sont importantes en particulier en dysmorphologie et dans le retard mental.

Nous savons déjà l'importance des anomalies télomériques dans l'exploration du retard mental. Les puces permettant mieux que la FISH, de détecter des remaniements subtélomériques. En fonction des clones fixés sur la lame, la CGH microarray permet aussi de détecter des remaniements intercalaires. Le plus souvent, les puces utilisées comportent environ 3500 clones offrant un niveau de résolution moyen de l'ordre d'une mégabase. Mais il a été démontré, d'une part qu'il est difficile de faire un lien direct entre un déséquilibre chromosomique de petite taille identifier par CGH microarray, surtout une duplication, et le phénotype (d'où la nécessité d'étudier les parents) et d'autre part de confirmé l'existence de polymorphismes [36].

Aucun des patients de notre série n'a bénéficié de cette technique car elle est actuellement non disponible au Maroc.

### **3-1-3 Génétique moléculaire :**

Les nouvelles technologies en biologie moléculaire ainsi que les informations recueillis à travers le projet du génome humain, ont accéléré la découverte de nouveaux gènes responsables des syndromes d'origine génétique [22]. Les techniques de biologie moléculaire représentent l'étape ultime de résolution pour l'exploration du génome, en particulier, le séquençage qui permet l'identification de mutations dans un gène donné [31].

La complexité du diagnostic moléculaire est très variable en fonction de la pathologie et du type de mutation. L'identification d'une mutation permet de confirmer un diagnostic suspecté cliniquement. Actuellement, l'analyse par biologie moléculaire, est plus facile pour des gènes de petite taille et/ou ceux qui montrent des mutations récurrentes à un nombre restreint de codons spécifiques. Pour des gènes de grandes tailles avec des mutations nombreuses et même privées,

## **Le retard mental d'origine génétique à propos de 18 cas**

c'est à dire spécifiques de chaque patient et réparties le long de la région codante, ce qui rend la technique longue et nécessitant plusieurs mois de travail. Cette situation s'améliorera avec le développement ultérieur des microarrays assistées par bio-informatique [37]. La disponibilité d'un test moléculaire n'est pas une bonne raison de réaliser l'analyse de mutation. Un diagnostic clinique non ambigu n'exige pas la confirmation moléculaire. Dans ce cadre le diagnostic moléculaire peut être indiqué si les parents le souhaitent et dans une vision de conseil génétique et diagnostic prénatal ou préimplantatoire. Néanmoins dans un doute diagnostique ou dans la présence des formes atypiques d'un syndrome, l'exploration moléculaire vient reconforter le diagnostic. Dans tous les cas, le praticien doit se rendre compte des limitations des explorations moléculaires, telles que l'hétérogénéité causale d'un syndrome ou de l'incapacité fréquente de trouver toutes les mutations dans un gène [22].

Dans ce travail on a pu confirmer le diagnostic de Prader-Willi chez notre patient grâce à la méthylation PCR du gène SNRPN.

### **3-2 Imageries :**

L'imagerie cérébrale (scanner ou IRM), l'échographie transfontanellaire, sont extrêmement importantes dans des formes cliniques, telle que les craniosténoses graves, les microcéphalies, les macrocéphalies, ou les syndromes connus pour être associés aux malformations du système nerveux central, par exemple syndrome d'Acrocallosal, syndrome de Miller-Dieker [20]. Néanmoins dans ces explorations, l'avis du neuropédiatre est capital, s'intégrant dans le cadre du bilan neurologique [21].

L'échocardiographie doit être orientée par l'examen clinique, tel que l'aspect dysmorphique d'un syndrome de la délétion 22q11 [20], recherche de sténoses supra-avalvulaires aortiques, d'hypertension artérielle en cas de Syndrome de Williams-Beuren.

## **Le retard mental d'origine génétique à propos de 18 cas**

---

Les techniques d'investigation non invasives (échographie, Imagerie par Résonance Magnétique IRM...) rendent maintenant accessible les malformations des organes internes qui n'ont pas toujours une traduction clinique. L'échographie abdominale et rénale, doit être d'indication large car, elle permet non seulement de compléter le bilan malformatif mais parfois de détecter une malformation encore silencieuse.

Les radiographies du squelette ne font pas partie du bilan systématique, mais sont indispensables dès qu'il existe une petite taille ou une suspicion de chondrodysplasie. En revanche les clichés des extrémités sont utiles, à part la détermination de l'âge osseux, elles permettent d'explorer le profil métacarpophalangien, élément utile pour certains syndromes dysmorphiques avec un retard mental [20; 21].

### **3-3 Explorations métaboliques :**

Les explorations métaboliques en cas de retard mental ont été en premier associées aux maladies de surcharges telle que les Mucopolysaccharidose (par exemple le syndrome de Hurler) Cependant, il y a une liste croissante des maladies métaboliques héréditaires associées à un retard mental. Ainsi, qu'il ne faut jamais écarter un diagnostic de maladie métabolique en raison de la présence d'un retard mental. Les exemples incluent les pathologies du péroxysome (syndrome de Zellweger, chondrodysplasiapunctata), des tableaux associés aux cytopathies mitochondriales, les syndromes dysmorphiques associés aux anomalies du métabolisme du cholestérol (syndrome de Smith-Lemli-Opitz) [22;38;39].

## **VI. Conseil génétique :**

Le conseil génétique en cas de retard mental, comme tout conseil génétique ne varie pas dans sa définition. Il s'agit d'une procédure par laquelle des parents qui pourraient être porteurs d'anomalies héréditaires sont mis au courant des conséquences de ces anomalies, des risques de les développer et de les transmettre ainsi que de la façon dont elles pourraient être prévenues, évitées ou améliorées [100]. Le conseil génétique peut déboucher sur un diagnostic prénatal s'il est possible. Il doit délivrer une information la plus précise possible et proposer la meilleure prise en charge possible. Son but est d'informer le couple sur l'estimation du risque, sur l'évolution de la recherche et les méthodes d'analyse génétique [99].

Le conseil génétique repose sur la collaboration d'une équipe multidisciplinaire permettant d'aider à la gestion des problèmes médicaux, obstétricaux, psychologiques et éthiques soulevés [99].

Il existe deux grandes situations pour une demande de conseil génétique en cas de retard mental. La présence d'un enfant présentant un retard mental, dont le conseil génétique dépendra de la confirmation diagnostique, soit suite à des antécédents familiaux d'un retard mental potentiellement héréditaire au diagnostic non certain ou certain [19;24].

Il permet d'expliquer, avec une formulation adaptée à l'interlocuteur, le mode de transmission et le type d'analyse effectuée ainsi que ses résultats et leurs conséquences, afin de lui permettre de bien comprendre la situation dans le dessein de prendre les décisions qui lui conviennent le mieux.

Par ailleurs, il permet d'informer le couple sur l'état actuel du diagnostic prénatal pour les grossesses suivantes, et quand celui-ci est possible, il précise le type de prélèvement, la fiabilité des résultats, les avantages et les inconvénients des examens à effectuer.

## Le retard mental d'origine génétique à propos de 18 cas

---

Une affection connue et confirmée peut avoir un mode de transmission déterminé, alors, le conseil génétique consistera à expliquer, le mode de transmission, le risque de récurrence et les possibilités du diagnostic prénatal et ses indications.

Un mode de transmission inconnu ou difficile à déterminer, le conseil génétique sera difficile quant à l'estimation du risque de récurrence, et les possibilités du diagnostic prénatal dépendront de la pathologie.

Une hérédité autosomique dominante, les anomalies des protéines de structure [100] se transmettent selon ce mode, Le risque théorique de récurrence est de 50 % quand l'un des parents est atteint. Dans les maladies autosomiques dominantes à expressivité et/ou à pénétrance variable pour lesquelles des gènes ont été localisés ou isolés, mais dont le conseil génétique est d'une très grande difficulté [99].

Les maladies autosomiques récessives pour lesquelles on dispose actuellement d'un diagnostic certain par la biologie soit métabolique, soit moléculaire, Le risque de récurrence est de 25 % [101].

Dans les maladies récessives liées à l'X, les femmes hétérozygotes sont conductrices de l'affection, transmettant la maladie à la moitié des garçons qui seront hémizygotés, tandis que l'autre moitié des garçons seront indemnes. Par ailleurs, la moitié de leurs filles seront hémizygotés conductrices comme elles, et l'autre moitié indemnes. Il n'y a aucune transmission père-fils et toutes les filles des hommes hétérozygotés atteints seront conductrices [100].

Plus rarement des maladies dominantes liées à l'X, dans ces formes de transmission, le caractère étant dominant, aussi bien les sujets masculins hémizygotés que les sujets féminins hétérozygotés seront atteints et transmettront la maladie. Il n'y a aucune transmission père fils, et toutes les filles des pères atteints auront l'affection. Les femmes atteintes hétérozygotés verront la moitié de leurs fils et la moitié de leurs filles atteints et l'autre moitié rester sains [99].

## **Le retard mental d'origine génétique à propos de 18 cas**

---

En cas d'hérédité multifactorielle, le risque de récurrence est plus élevé chez les couples ayant déjà eu un enfant atteint par rapport à la population générale [99;101].

Le conseil génétique dans les anomalies chromosomiques, dépend essentiellement de la formule chromosomique. Devant une anomalie de structure, il faut toujours faire le caryotype des parents. Dans les trisomies autosomales, le caryotype est toujours indiqué pour déterminer s'il s'agit d'une trisomie libre (47 chromosomes) ou par translocation non équilibrée. Dans le cadre d'une trisomie libre, le risque de récurrence est environ 1%, mais pour les femmes de 35 ans ou plus, le risque est basé sur l'âge maternel pour chaque grossesse [100]. Si une translocation non équilibrée est identifiée, un caryotype chez les deux parents est indiqué pour déterminer si l'un des parents est un porteur équilibré de translocation, retrouvée approximativement dans un tiers des cas. Le risque de récurrence d'une translocation parentale est évidemment plus grand, mais il est souvent inférieur au risque théorique. Informer des parents que leur enfant a une trisomie autosomale est capital pour le conseil génétique, et pour le pronostic ultérieur de l'enfant, soit en rapport avec le pronostic vital (trisomie 13,18), ou le pronostic mental (trisomie 21) [100].

La majorité des microdélétions sont de Novo, le risque de récurrence est négligeable, mais il est de 50% pour la progéniture de l'individu affecté. L'exploration des parents par technique de FISH ou par caryotype à haute résolution est indiquée, puisque la transmission verticale du syndrome microdélétionnel a été rapportée [100].

Avec les avancées actuelles, un diagnostic prénatal et parfois préimplantatoire sont possible une fois l'anomalie en cause est reconnue chez le malade. Mais leur réalisation doit obéir à la réglementation et aux règles d'éthique du pays d'exercice. [102][103].

## **VII. Le diagnostic prénatal :**

Le diagnostic prénatal répond à un besoin d'identifier tôt durant la grossesse un certain nombre d'anomalies fœtales ou maladies génétiques. Réalisable depuis les années soixante, le diagnostic prénatal des maladies génétiques n'est devenu une pratique courante de l'évaluation des grossesses à risque qu'au cours des trois dernières décennies. Dès 1976 trois études multi-sites, réalisées en Amérique et en Europe, ont confirmé que le prélèvement du liquide amniotique au second trimestre de la grossesse, en vue d'une étude des cellules fœtales (amniocytes), était une technique fiable et peu risquée pour la mère et le fœtus.

On évalue à environ 3% le nombre de fœtus viables qui présenteraient une anomalie sévère à la naissance. L'impact du diagnostic prénatal commence à être perçu sur la fréquence des anomalies congénitales graves puisque plusieurs d'entre elles sont dépistées dès la fin du premier trimestre. (104)

Si, de par l'anamnèse familiale ou l'histoire obstétricale, la femme est reconnue comme étant à risque de concevoir un enfant atteint d'une anomalie génétique, un diagnostic prénatal peut alors être envisagé. Ce diagnostic peut être réalisé en imagerie médicale avec ou sans prélèvement de liquide amniotique ou autre tissu d'origine fœtale selon la nature de l'anomalie recherchée. Avant de procéder à toute intervention, ou technique invasive, le sine qua non est de s'assurer qu'il y a possibilité de dépister ou d'exclure la présence d'une anomalie génétique qui toucherait le sujet atteint. Le diagnostic prénatal permet aux couples à risque d'envisager une grossesse puisqu'une alternative leur est maintenant offerte. (104).

## **VIII. Le diagnostic préimplantatoire :**

Le diagnostic préimplantatoire (DPI) permet de détecter la présence d'éventuelles anomalies génétiques ou chromosomiques dans les embryons conçus après fécondation in vitro. Le but étant de différencier les embryons atteints d'une maladie génétique de ceux porteurs sains ou indemnes. Pour cela une à deux cellules (blastomères) sont prélevées sur l'embryon au troisième jour de développement. Le matériel génétique de ces blastomères est ensuite analysé par des techniques de PCR ou d'hybridation in situ en fluorescence afin de sélectionner les embryons dépourvus d'affection génétique qui seront transférés dans l'utérus de la future mère.

Le DPI repose sur une fécondation in vitro et la possibilité qu'un nombre important d'embryons puisse être obtenu assurant statistiquement la présence d'au moins un embryon sain qui pourra être transféré. Cette production importante d'embryons soulève la question sur l'avenir des embryons surnuméraires qui n'auront pas été sélectionnés pour l'implantation. Le diagnostic préimplantatoire est considéré comme une alternative au diagnostic prénatal qui implique en cas d'enfant atteint par l'affection génétique une éventuelle interruption médicale de grossesse (IMG), sans compter le risque accru de fausses-couches lié à la biopsie nécessaire pour réaliser le diagnostic prénatal. Les expériences traumatisantes et douloureuses qu'impliquent des IMG parfois répétées et l'incertitude sur l'état de santé de l'enfant à venir et son pronostic vital peuvent ainsi être évitées au couple qui peut envisager une grossesse plus sereine.[102,104].

## **IX. Discussion des résultats :**

Dans notre étude de série de 18 cas on peut distinguer 5 catégories dont le diagnostic étiologique est confirmé par l'examen clinique, par cytogénétique classique ou caryotype, par cytogénétique moléculaire, par biologie moléculaire ou par dosage biochimique.

<b>Les diagnostics confirmés cliniquement</b>	<b>Les diagnostics confirmés par caryotype</b>	<b>Les diagnostics confirmés par cytogénétique moléculaire</b>	<b>Les diagnostics confirmés par biologie moléculaire</b>	<b>Les diagnostics confirmés par dosage biochimique</b>
-2 cas desyndrome de Kabuki - Syndrome de Cornelia de Lange	- Trisomie 21 - Trisomie 18 - Délétion de chromosome 5 -2 cas de la maladie de Cri de Chat. - Délétion de chromosome 7 - Délétion de chromosome 10 - Délétion de chromosome 18 - Chromosome dérivé de 5 - Chromosome dérivé de 9 - Chromosome dérivé de 18 - Isochromosome 18p	-2 cas de syndrome de Williams-Beuren	- Syndrome de Prader-Willi	- Mucopolysaccharidose type I

## Le retard mental d'origine génétique à propos de 18 cas

### 1) Les patients dont le diagnostic est confirmé cliniquement :

Diagnostic retenu	Définition et diagnostic	Conseil génétique et Diagnostic anténatal	prise en charge et évolution
1) Le syndrome de Cornelia de Lange (Observation n° 1)	<p>Le syndrome de Cornelia de Lange est un syndrome malformatif d'expression variable caractérisé par une dysmorphie faciale très reconnaissable accompagnée d'un déficit intellectuel de sévérité variable, d'un important retard de croissance à début anténatal (deuxième trimestre), d'anomalies des extrémités (oligodactylie, voire amputation plus sévère, brachymétabasipie du premier métacarpien constante) et parfois de malformations associées (cardiaques, rénales...). Les caractéristiques distinctives du visage incluent des sourcils bien dessinés, arqués et confluent (synophrys), des cils longs, des narines anteversées, une bouche aux coins tombants avec une lèvre supérieure très fine, et une micrognathie. Les problèmes d'alimentation sont généralement importants les premières années, souvent aggravés par un reflux gastro-oesophagien. L'affection évolue toujours vers un retard psychomoteur et des difficultés d'acquisition du langage, et parfois vers des troubles du comportement de la série autistique. Il existe un risque de surdité. [107,108].</p> <p>Notre patient s'est présenté avec un tableau clinique caractéristique du syndrome de Cornelia de Lange.</p>	<p>Les parents de notre patient sont asymptomatique ce qui est en faveur d'une néomutation, donc le conseil génétique est rassurant.</p>	<p>Il n'existe pas de traitement curatif mais la prise en charge psychoéducative est indispensable. Le reflux gastro-oesophagien nécessite une prise en charge spécifique comprenant souvent une gastrostomie et une intervention anti-reflux. Une consultation pour notre patient chez un cardiologue pour sa cardiopathie et un chirurgien pédiatre pour son ectopie testiculaire est indispensable,</p>

## Le retard mental d'origine génétique à propos de 18 cas

Diagnostic retenu	Définition et diagnostic	Conseil génétique et Diagnostic anténatal	prise en charge et évolution
<p>2) Les deux cas de syndrome de Kabuki (Observations n° 2 et 3)</p>	<p>Le syndrome de Kabuki comporte de multiples anomalies congénitales associant dysmorphie faciale caractéristique, anomalies squelettiques, déficit intellectuel léger ou modéré et retard de croissance postnatal.</p> <p>Les critères diagnostiques du syndrome de Kabuki ne sont pas établis. Le diagnostic repose sur 5 signes cardinaux: dysmorphie crânio-faciale, retard de croissance postnatal, anomalies squelettiques, persistance des coussins de type fœtal, déficit intellectuel. L'analyse moléculaire qui se fait dans le cadre de recherche peut confirmer le diagnostic [64].</p> <p>Pour nos deux cas, nous avons retenu le diagnostic devant le tableau clinique évocateur du syndrome de Kabuki.</p>	<p>Le syndrome de Kabuki est d'apparition généralement sporadique mais peut être transmis sur le mode autosomique dominant avec un risque de récurrence de 50%[112].concernant les 2 cas, après l'analyse des arbres généalogiques, il s'agit de 2 cas sporadiques donc le conseil génétique est rassurant pour nos deux patientes.</p>	<p>Le traitement est symptomatique : La prise en charge nutritionnelle peut nécessiter la pose d'une sonde de gastrostomie. Une surveillance annuelle de l'audition de la vision et des dents est recommandée. Si les résultats immunologiques sont anormaux ou en cas d'infections récurrentes, une consultation d'immunologie doit être envisagée. Le suivi chez un cardiologue en cas de Cardiopathie (le cas des 2 patientes). Les 2 enfants doivent aussi recevoir un soutien familial et de l'entourage avec une scolarisation bien adaptée, une Inscription comme un membre de l'association de la maladie de Kabuki est toujours souhaitable</p>

## Le retard mental d'origine génétique à propos de 18 cas

### 1) Les patients dont le diagnostic est confirmé par caryotype :

Diagnostic retenu	Définition et diagnostic	Conseil génétique et Diagnostic anténatal	prise en charge et évolution
3) Les deux cas de syndrome de cri de chat (Observations n° 4 et 5)	<p>La maladie du cri du chat ou syndrome de la monosomie 5p est une pathologie chromosomique rare, le signe le plus caractéristique est le cri plaintif ressemblant au miaulement d'un chat[67].</p> <p>Le diagnostic est essentiellement clinique, notamment à la naissance, le cri ou miaulement spécifique, la dysmorphie avec en particulier la microcéphalie, puis le retard psychomoteur et le retard mental. L'hypotonie est constante. Le phénotype peut comprendre également des malformations: cardiaques, cérébrales, rénales, ou oculaires, et aussi des troubles de la coordination et du langage[67].</p> <p>chez nos 2 patients, il avait un tableau clinique typique, pour cette raison, nous avons demandé un caryotype standard qui a mis en évidence des délétions chromosomiques, qui sont de taille variable, incluant la région critique 5p14 pour l'observation n° 4 et 5p13 pour l'observation n° 5 ce qui confirme le syndrome de cri de chat.</p>	<p>La découverte d'une monosomie 5p impose la réalisation d'un caryotype des parents. Sa survenue de novo permet de rassurer le couple. Mais si une translocation parentale impliquant le chromosome 5 (et responsable de la délétion) est retrouvée, le risque de récurrence est de 15 à 25%. Le diagnostic anténatal peut éventuellement être réalisé sur prélèvement amniotique [67]. Pour les 2 cas le conseil génétique est rassurant puisque le caryotype des parents est normal.</p>	<p>Il n'y a pas de traitement spécifique mais une prise en charge précoce permettant la réadaptation et l'éducation des malades a amélioré le pronostic, et des progrès considérables ont été réalisés au niveau de l'intégration sociale des patients. Les généticiens, Les cardiologues, les pédiatres ont un rôle crucial dans la prise en charge symptomatique. L'enfant doit recevoir une scolarisation bien adaptée et un soutien familial et de l'entourage.</p>
4) Délétion du chromosome 7 (Observation n° 6)	<p>Notre patient a été adressé pour un retard mental et un syndrome dysmorphique (Petites oreilles bas implantées, appendices préauriculaires bilatérales, palais ogival), devant le retard mental et le syndrome dysmorphique, nous avons demandé un caryotype standard, qui avait objectivé une délétion du bras court du Chromosome 7 au niveau de la région (p13p15).</p>	<p>le caryotype des parents est normal donc c'est une délétion de novo et par conséquent le conseil génétique est rassurant pour les grossesses ultérieures des parents de ce patient</p>	<p>Prise en charge doit être multidisciplinaire inclut une consultation chez un pédiatre, orthodontiste, psychomotricien, orthophoniste, psychologue.</p>

## Le retard mental d'origine génétique à propos de 18 cas

Diagnostic retenu	Définition et diagnostic	Conseil génétique et Diagnostic anténatal	prise en charge et évolution
5) délétion du chromosome 10 (Observation n° 7)	Notre patient a été adressé pour un retard mental , trouble de comportement( très social et hyperactif) avec un syndrome dysmorphique(un Visage allongé .Des oreilles décollées et bas implantées . un léger épicanthus. un front étroit .un philtrum effacé. un menton très développé et très long), devant le retard mental et le syndrome dysmorphique, nous avons demandé un caryotype standard, qui avait objectivé une délétion au niveau du bras court du chromosome 10 en p14	le caryotype des parents est normal donc c'est une délétion de novo et par conséquent le conseil génétique est rassurant.	La prise en charge doit inclure un suivi chez un pédiatre, orthophoniste, psychomotricien, psychologue.
6) Délétion terminale du Chromosome 18 (Observation n° 8)	Notre patient a été adressé pour un retard scolaire, mental et un syndrome dysmorphique (fentes palpébrales antimangloides, narines antéversés, bouche en carpe, les oreilles mal ourlées et bas implantés , clinodactylie),et qui avait comme antécédent un retard de croissance intra-utérin et hypotonie à la naissance. Devant le retard mental et le syndrome dysmorphique, nous avons demandé un caryotype standard, qui avait objectivé une délétion terminale de la bande 2 de la région 2 du bras long du chromosome 18 (q22).	Pour le conseil génétique, il est nécessaire de réaliser le caryotype des parents.	Prise en charge doit être multidisciplinaire inclure une consultation chez un pédiatre, orthodontiste, psychomotricien, orthophoniste, psychologue.

## Le retard mental d'origine génétique à propos de 18 cas

Diagnostic retenu	Définition et diagnostic	Conseil génétique et Diagnostic anténatal	prise en charge et évolution
7) Dérivé du Chromosome 9 (Observation n° 9)	Notre patient a été adressé pour un retard scolaire, mental et un syndrome dysmorphique (Visage large. Nez allongé. Rétrognathisme. Anomalie de la dentine.), Devant le retard mental et le syndrome dysmorphique, nous avons demandé un caryotype standard, qui avait objectivé un dérivé du chromosome 9	Pour le conseil génétique, il est nécessaire de réaliser le caryotype des parents.	Prise en charge doit être multidisciplinaire inclut une consultation chez un pédiatre, orthodontiste, psychomotricien, orthophoniste, psychologue.
8) Chromosome dérivé du 15 par ajout de matériel en p11 (Observation n° 10)	Notre patient a été adressé pour un retard scolaire, mental et un syndrome dysmorphique (Epicanthus bilatérale avec des narines antéversés), Devant le retard mental et le syndrome dysmorphique, nous avons demandé un caryotype standard, qui avait objectivé Chromosome dérivé du 15 par ajout de matériel en p11	Pour le conseil génétique, il est nécessaire de réaliser le caryotype des parents.	Prise en charge doit être multidisciplinaire inclut une consultation chez un pédiatre, orthodontiste, psychomotricien, orthophoniste, psychologue.
9) Tétrassomie 18p (Observation n° 11)	Notre patient a été adressé pour un retard mental, surdité et un syndrome dysmorphique (un visage allongé, une saillie de la suture métopique, un hypertélorisme, des oreilles petites et bas implantées), Devant le retard mental et le syndrome dysmorphique, nous avons demandé un caryotype standard, qui avait objectivé Un chromosome surnuméraire et la FISH qui a confirmé une Tétrassomie 18p	Pour le conseil génétique, il est nécessaire de réaliser le caryotype des parents.	Prise en charge doit être multidisciplinaire inclut une consultation chez un pédiatre, orthodontiste, psychomotricien, orthophoniste, psychologue.

## Le retard mental d'origine génétique à propos de 18 cas

Diagnostic retenu	Définition et diagnostic	Conseil génétique et Diagnostic anténatal	prise en charge et évolution
10) Trisomie 13 partielle. (Observation n° 12)	<p>Notre patient a été adressé pour un retard mental et un syndrome dysmorphique( une Rétraction bitemporale, un angiome frontal. des oreilles basses implantées, un philtrum long, des anomalies dentaires, dn palais ogival, une asymétrie faciale).</p> <p>Devant le retard mental et le syndrome dysmorphique, nous avons demandé un caryotype standard, qui avait objectivé une trisomie 13 partielle</p>	<p>Le caryotype des parents a objectivé une traslocation équilibrée chez le père et donc il y'a un risque de récurrence.</p>	<p>Une survie prolongée (parfois jusqu'à l'âge adulte) est toutefois possible, en particulier en cas de trisomie partielle ou de mosaïcisme, et s'il n'y a pas de malformation cérébrale majeure.</p> <p>La prise en charge médicale de la trisomie 13 est limitée aux soins de support et de confort. Un traitement chirurgical des malformations ne modifie pas le pronostic de façon sensible, d'où l'intérêt du conseil génétique[62].</p>
11) La trisomie 18 libre et mosaïque (Observation n° 13)	<p>La trisomie 18 est une anomalie chromosomique due à la présence d'un chromosome 18 supplémentaire.</p> <p>La trisomie 18 est caractérisée par un retard de croissance, une dolichocéphalie, un visage caractéristique, des anomalies des membres et des malformations viscérales[61], notre patient a consulté pour un retard mental et un retard staturo-pondéral et qui avait un tableau clinique évoquant la trisomie 18, nous avons demandé un caryotype standard qui a mis en évidence un chromosome 18 supplémentaire libre et en mosaïque.</p>	<p>Le conseil génétique est rassurant en cas de trisomie 18 libre homogène ou en mosaïque, c'est l'exemple de notre patient. En cas de trisomie 18 par translocation, le risque de récurrence peut être plus élevé si l'un des parents porte la translocation équilibrée. La trisomie 18 peut être suspectée en cours de grossesse à l'échographie (retard de croissance, malformations, kystes multiples des plexus choroïdes, etc.) et confirmée par le caryotype fœtal. Les marqueurs sériques (utilisés pour le dépistage de la trisomie 21) peuvent être anormaux[61] .</p>	<p>Le patient doit bénéficier d'un bilan polymalformatif complet, La prise en charge médicale est limitée aux soins de support et de confort. Le pronostic de la trisomie 18 est très sévère : 90% des enfants décèdent avant 1 an de complications cardiaques, rénales, neurologiques ou de surinfection. Une survie prolongée (parfois jusqu'à l'âge adulte) est toutefois possible, en particulier en cas de mosaïcisme ou de trisomie partielle (par translocation) [61]..</p>

## Le retard mental d'origine génétique à propos de 18 cas

---

Diagnostic retenu	Définition et diagnostic	Conseil génétique et Diagnostic anténatal	prise en charge et évolution
12) Trisomie 21 (Observation n° 14)	<p>La trisomie 21 reste la cause la plus fréquente de retard mental. En l'absence de dépistage prénatal elle représenterait environ 10% des déficiences intellectuelles (60), C'est une anomalie chromosomique définie par la présence en 3 copies au lieu de deux de tout ou partie du chromosome 21.</p> <p>Notre patient a été adressé pour un retard mental et un autisme avec un syndrome dysmorphique (une microcéphalie, un epicanthus, une macroglossie, des oreilles petites, mal ourlées, asymétriques, bas implantées)</p> <p>Devant le retard mental et le syndrome dysmorphique, nous avons demandé un caryotype standard, qui avait objectivé Une trisomie 21 par translocation robertsonienne (21;21)</p>	Le conseil génétique pour notre patient est rassurant	Il ny'a pas actuellement de traitement spécifique pour cette anomalie mais la prise en charge pluridisciplinaire précoce a de bonnes résultats afin d'établir une vie autonome pour ces patients.

**2) Les patients dont le diagnostic est confirmé par cytogénétique moléculaire :**

Diagnostic retenu	Définition et diagnostic	Conseil génétique et Diagnostic anténatal	prise en charge et évolution
<p>13) les deux cas de syndrome de Williams (Observations n° 15 et 16)</p>	<p>Le syndrome de Williams–Beuren, est une maladie génétique chromosomique monosomique liée à la perte d'un petit fragment du chromosome 7 (microdélétion). Il se caractérise par une anomalie du développement qui associe malformation cardiaque (sténose aortique supra- valvulaire –SASV– le plus souvent) dans 75% des cas, retard psychomoteur, dysmorphie du visage évocatrice et profil cognitif et comportemental spécifique [76, 77,78].</p> <p>Pour nos deux patients, nous avons évoqué le syndrome de Williams devant la dysmorphie faciale caractéristique, le retard psychomoteur et la présence de malformation cardiaque, par la suite, nous avons réalisé une étude cytogénétique moléculaire (FISH) et qui a montré la présence une microdélétion chromosomique située dans la région q11.23 d'un des chromosomes 7 en confirmant le syndrome de Williams.</p>	<p>Dans le cas du notre couple, phénotypiquement normal, il n'y pas d'indication d'explorer les parents par FISH, la survenue de ce syndrome s'explique par une microdélétion de novo (il n'y a jamais eu de cas rapporté de microdélétion en 7q11.23 avec un phénotype normal). Le risque de récurrence d'un syndrome de williams chez notre couple est très faible mais non nul, lié au mosaïcisme germinale.[76,78].</p>	<p>La prise en charge est surtout symptomatique : les 2 patients sont adressés chez un cardiologue pour la prise en charge de leur cardiopathie. L'hypercalcémie est traitée par un régime pauvre en calcium, la supplémentation en vitamine D n'est donnée que après la régression spontanée de cette hypercalcémie. L'éducation à l'hygiène et la familiarisation avec les soins dentaires sont essentiels, un soutien psychologique avec une scolarisation bien adaptée sont toujours recommandés.</p>

**3) Les patients dont le diagnostic est confirmé par biologie moléculaire :**

Diagnostic retenu	Définition et diagnostic	Conseil génétique et Diagnostic anténatal	prise en charge et évolution
<p>14) Le syndrome de PraderWilli (Observation n° 17)</p>	<p>Le syndrome de Prader-Willi est une pathologie de l'empreinte parentale, qui se caractérise par un dysfonctionnement hypothalamohypophysaire secondaire à l'absence ou perte de la fonction de la région 15q11-q13 d'origine paternelle[79]. Le syndrome de Praderwilli se caractérise par une hypotonie majeure pendant la période néonatale et les deux premières années de vie. De l'enfance à l'âge adulte, les problèmes principaux sont l'apparition d'une hyperphagie avec le risque d'obésité morbide, retard pubertaire, des difficultés d'apprentissage et des troubles du comportement, voire des troubles psychiatriques majeurs[79,80]. Notre patient présente un tableau clinique typique ; hypotonie à la naissance, obésité, retard psychomoteur, et pour confirmer ce syndrome nous avons réalisé une méthylation PCR du locus SNRPN qu'a noté l'absence de contribution paternelle en position 15q11-q13 ce résultat confirme le diagnostic de syndrome Praderwilli.</p>	<p>Anomalies génétiques sont souvent accidentelles et sporadiques et la récurrence familiale, sachant qu'il y a le risque de récurrence, afin d'évaluer le risque de récurrence il est important de terminer le mécanisme impliqué (délétion, disomie maternelle ou anomalie du centre de l'empreinte)[79]. Chez notre patient la méthylation par PCR qui a confirmé le diagnostic ne permet pas de préciser le mécanisme (microdélétion...), le conseil génétique a cette étape reste difficile, il faut d'autres explorations génétique à envisager.</p>	<p>À l'heure actuelle, il n'existe aucun traitement pouvant guérir la maladie. Dans plusieurs études, les hormones de croissance se sont révélées bénéfiques dans le traitement du syndrome de Prader-Willi. Ils permettent d'augmenter la taille, mais également de réduire la masse graisseuse, d'augmenter la masse musculaire, d'améliorer la répartition du poids, d'augmenter l'énergie ainsi que la densité minérale osseuse. De plus, au moins une étude a démontré des effets positifs sur le comportement.il faut aussi améliorer la qualité de vie des patient par un régime alimentaire équilibré, orthophonie avec un soutien psychologique et une scolarisation bien adaptée.</p>

4) Les patients dont le diagnostic est confirmé par dosage biochimique :

Diagnostic retenu	Définition et diagnostic	Conseil génétique et Diagnostic anténatal	prise en charge et évolution
15) Mucopolysaccharidose type 1 (MPS1) (Observation n° 18)	<p>La Mucopolysaccharidose type 1 (MPS1) est une maladie génique rare du stockage lysosomal appartenant au groupe des Mucopolysaccharidoses., les symptômes principaux sont déformations squelettiques, retard moteur et mental.[109].</p> <p>Notre patient a été adressé pour un retard mental associé à des troubles de la marche et un faciès de surcharge (hypertélorisme, narines antéversées, macroglossie, lèvres épaisses).</p> <p>Nous avons évoqué le diagnostic du syndrome de MPS1 devant le tableau clinique évocatrice et qui a été confirmé par le dosage biochimique qui a objectivé un déficit en enzyme alpha-L-iduronidase.</p>	<p>les parents n'ont pas fait un dosage de l'enzyme alfa-L-iduronidase donc le conseil génétique est impossible à cette étape, la transmission de la maladie est récessive, donc la probabilité d'avoir un enfant malade si les deux parents sont porteurs du gène défectueux est de 25%.</p>	<p>Un traitement symptomatique doit être offert par une équipe multidisciplinaire. La greffe de cellules souche hématopoïétiques (GCSH) a montré de bons résultats chez certains patients. Le substitut enzymatique (laronidase) a obtenu l'autorisation de mise sur le marché européen en tant que médicament orphelin en 2003, il est actuellement disponible au Maroc.</p>

x. Arbre décisionnel

Retard mental

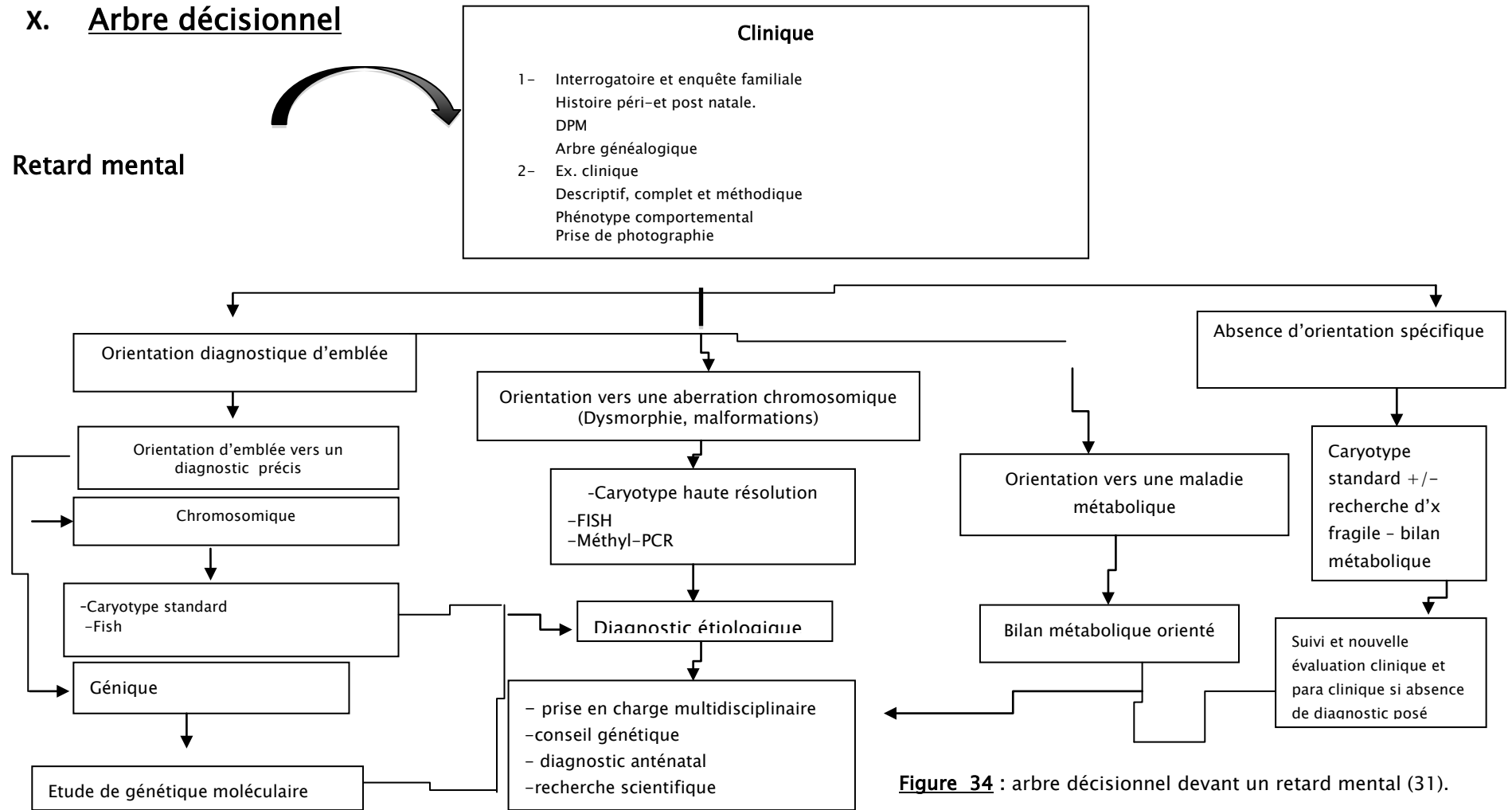
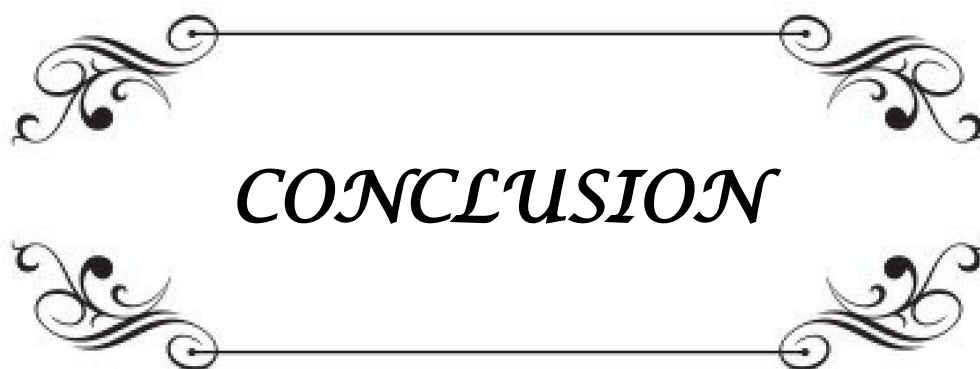


Figure 34 : arbre décisionnel devant un retard mental (31).

A decorative rectangular frame with ornate, symmetrical scrollwork at each corner. The word "CONCLUSION" is centered within the frame in a bold, italicized, serif font.

***CONCLUSION***

## **Le retard mental d'origine génétique à propos de 18 cas**

Le retard mental est un enjeu majeur de santé publique et un motif fréquent en consultation de génétique médicale. Sa prévalence est estimée à environ 1 à 3 % de la population. 30 % à 50% des cas de retard mental sont d'origine génétique.

Face à un enfant ayant un retard mental, le premier souci est de déterminer l'étiologie chromosomique, génique ou multifactorielle. La détermination du diagnostic étiologique permet d'instaurer une prise en charge adaptée et de prodiguer un conseil génétique adéquat. De même un diagnostic anténatal peut être proposé aux couples qui le souhaitent.

Dans notre étude de série de 18 cas, on a pu conclure que :

- ✓ Le rôle du généticien est primordial pour l'aide au diagnostic clinique, particulièrement pour les patients ayant un retard mental dont le diagnostic étiologique est retenu à l'étape clinique.
- ✓ L'apport de l'examen dysmorphologique pour orienter les explorations cytogénétiques et moléculaires afin de retenir un diagnostic étiologique.
- ✓ Le retard mental nécessite une prise en charge multidisciplinaire.

Il serait beaucoup plus intéressant de poursuivre cette étude avec une plus grande cohorte afin d'estimer le pourcentage des patients ayant un diagnostic étiologique confirmé à l'aide de la plate forme technologique disponible actuellement au Maroc.



*ANNEXES*

## Fiche d'exploitation

CHU Mohamed VI de Marrakech

Service de Génétique

Intitulé de la thèse : le retard mental d'origine génétique a propos de  
18 cas

### Identité :

Nom : ..... Prénom : .....

Age : ..... Sexe : .....

Numéro de dossier génétique:..... Date de 1 ère consultation : .....

### Histoire prénatale :

• Age maternel.....

• Déroulement de la grossesse

-Prise médicamenteuse tératogène :  oui  non

-Infection materno-fœtale :  oui  non

### Histoire post-natale :

• Comitialité.....

• Phénotype comportemental.....

• Troubles de communication.....

Motif de consultation.....

Développement psychomoteur.....

Retard mental : léger  modéré  sévère

### Examen clinique

➤ Examen dysmorphologique

• Examen de la face





*RESUMES*

## **Résumé**

Le retard mental (RM) est un enjeu majeur de santé publique et un motif fréquent en consultation de génétique médicale et en pédiatrie. Sa prévalence est estimée à environ 1 à 3 % de la population, 30% à 50% des cas de retard mental sont d'origine génétique.

Le diagnostic étiologique n'est porté que dans environ 60% des RM sévères et 25% des RM légers. 4% à 28% des RM sont dus à des anomalies chromosomiques.

L'objectif de notre étude est d'illustrer le rôle de la génétique dans la prise en charge du retard mental d'origine génétique, et de dresser un arbre décisionnel devant un retard mental d'origine génétique. Nous avons réalisé une étude, descriptive, type série de cas sur une période de 2 ans (janvier 2012 – janvier 2014) et qui s'est intéressée aux patients ayant un retard mental d'origine génétique, Ces patients ont été référés essentiellement par les services de pédiatrie du Centre Hospitalier Universitaire Mohammed VI de Marrakech et les autres services de pédiatrie du secteur publique ou libéral de la région du sud Marocain, Ces enfants ont bénéficié d'un diagnostic étiologique confirmé après un examen dysmorphologique bien détaillé et des examens complémentaires demandés selon l'orientation clinique, nous avons exploité 18 patients présentant un retard mental d'origine génétique retenu sur des critères cliniques ou biologiques (génétique ou biochimique). L'analyse des données de cette série a noté que le diagnostic étiologique de 3 patients est retenu d'emblée cliniquement sans recours aux examens complémentaires alors que pour des autres cas, le recours à des examens de nature génétique était indispensable pour confirmer leur diagnostic étiologique : soit par la cytogénétique conventionnelle (ou le caryotype) (11 cas), soit par cytogénétique moléculaire (ou FISH) (2 cas), soit par biologie moléculaire (ou méthyl-PCR) (1 cas), soit par dosage biochimique (1 cas), ce

## **Le retard mental d'origine génétique à propos de 18 cas**

qui nous a permis d'élaborer un conseil génétique adéquat ainsi qu'une prise en charge multidisciplinaire spécifique a chaque patient.

En somme, notre travail met l'accent sur l'apport de généticien dans le diagnostic étiologique des patients ayant un retard mental ainsi que l'élaboration d'un conseil génétique en permettant par la suite une prise en charge multidisciplinaire spécifique et globale.

## ملخص

التخلف العقلي هو مشكلة صحية عامة وسبب رئيسي للاستشارة في علم الوراثة الطبية و طب الأطفال. وتقدر وثيرته بنحو 1 إلى 3% من السكان، 30% إلى 50% من حالات التخلف العقلي هي راجعة لأسباب وراثية. لكن لا يتمكن من التشخيص السببي إلا في 60% من حالات التخلف العقلي الشديد و 25% من حالات التخلف العقلي البسيط، 4% إلى 28% من حالات التخلف العقلي ناتجة عن الشذوذ الصبغي .

الهدف من دراستنا هو تحديد أهمية الاستشارة الوراثية في رعاية التخلف العقلي وكذلك تقديم منهجية التشخيص , أجرينا دراسة وصفية إستعدادية عبارة عن مجموعة حالات مكونة من 18 حالة مرضية في مدة سنتين (يناير 2012 إلى يناير 2014) ولقد أجريت هذه الدراسة على المرضى الذين يعانون من التخلف العقلي الراجع لأسباب وراثية. هؤلاء المرضى تم معاينتهم خلال الاستشارة الوراثية بالمركز الإستشفائي الجامعي محمد السادس بمراكش. تحليل البيانات أظهر النتائج التالية : تم تشخيص 3 حالات عن طريق الفحص السريري دون اللجوء إلى فحوصات إضافية، على خلاف التشخيصات الأخرى كان من الضروري اللجوء إلى فحوصات مكملة ( فحص المادة الوراثية ) من أجل تأكيد التشخيص السببي للتخلف العقلي: إما عن طريق علم الوراثة الخلوية التقليدية (أو الخريطة الصبغية) (11حالة)، أو علم الوراثة الخلوية الجزيئية (حالتين)، أو علم البيولوجيا الجزيئية (حالة واحدة) أو عن طريق فحص الكيمياء الحيوية ( حالة واحدة). هذا التشخيص السببي المؤكد سمح لنا بإعطاء نصيحة وراثية مناسبة، وكذلك إقتراح رعاية محددة متعددة التخصصات لكل مريض.

هذه الدراسة تسلط الضوء على أهمية دور الإختصاصي بعلم الوراثة في التشخيص السببي للتخلف العقلي الراجع لأسباب وراثية وتقديم النصيحة الوراثية المناسبة.



***BIBLIOGRAPHIE***

1. Définition disponible sur le site web de L'organisation mondiale de la santé sous ''  
<http://www.who.int/whr/2001/overview/fr/index2.html> ''
2. **A. Verloes.**  
*Exploration raisonnée d'un handicap mental*  
*Département de Génétique, Hôpital Robert Debré, 2008; 708-710.*
3. **Delphine Héron, Aurélia Jacquette.**  
*Comment explorer une Déficience Intellectuelle chez l'adulte, 12-2009, 219-222.*
4. **American Psychiatric Association.**  
*DSM-IV, diagnostic and statistic manual of mental disorders: 4th ed. Washington DC; 1994.*
5. **Roger Misès.**  
*CFTMEA 2012 : nouvelle version de la Classification française des troubles mentaux de l'enfant et de l'adolescent. 5ème édition, 2012.*
6. **Zhu, Jianjun; Weiss, Larry; Flanagan, Dawn P. Harrison, Patti L.**  
*The Wechsler Scales, Contemporary Intellectual Assessment: Theories, Tests, and Issues. 2005; 297-324.*
7. **Gérald Bussy, Vincent des Portes.**  
*Définition du retard mental, épidémiologie, évaluation clinique, 2008; 196-201*
8. **Cherkaoui IJ, El Alaoui SC, Sbiti A**  
*Consanguineous marriages in Morocco and the consequence for the incidence of autosomal recessive disorders. Journal of Biosocial Science. 06/2009; 41(5):575-81*
9. **Catherine Turleau, Michel Vekemans.**  
*Nouvelles données en génétique chromosomique médecine sciences, Vol 21, 2005; 940-946.*
10. **Patrice Cuyenet, et Le André Mariage.**  
*Dessin de l'arbre généalogique comme épreuve projective, Le Divan familial 2004/2 (N° 13), 161-182.*

11. **A. Kerkeni, N. Babay, R. Sebai, S. Trabelsi, N. Hammami, C. Drissi, L. Belghith, M. Ben Hamouda.**  
*Apport de l'IRM dans l'exploration des retards mentaux, étude rétrospective de 110 patients recensés sur une période de 9 ans à Tunis. 2009.1-36.*
12. **Stephen G. Kahler, Michael C. Fahey.**  
*Metabolic disorders and mental retardation. American Journal of Medical Genetics Part C (Semin. Med. Genet.) 2003; 117C:31-41.*
13. **Gustavo Soto-Ares, Béatrice Joyes, Marie-Pierre Lemaître, Louis Vallée et Jean-Pierre Pruvo**  
*MRI in children with mental retardation. Pediatr Radiol 2003; 33:334-345*
14. **CHELLY J, KHELFAOUM, FRANCIS F, BELDJORDC, BIENVENUT**  
*Genetics and pathophysiology of mental retardation. Eur J Hum Genet 2006; 701-713*
15. **MCLAREN J, BRYSON S E**  
*Review of recent epidemiological studies of mental retardation: prevalence, associated disorders, and etiologies. Am J Ment Retard 1987; 9:243-254.*
16. **LEMAY J F, HERBERTAR, DEWEYD, INNESM.**  
*A rational approach to the child with mental retardation for the paediatrician. Peadiatr Child Health, 2003:345-56.*
17. **MOSER H W**  
*Genetic causes of mental retardation. Ann. NY. Acad. Sci., 2004; 1038: 44-48.*
18. **ROELEVELD N., ZIELHUIS G A.**  
*The prevalence of mental retardation: a critical review of recent literature. Devl Med-Chil Neurol. Vol 39(2), 2008; 125-132*
19. **V. Cornier-Daire.**  
*Approche clinique de l'enfant dysmorphique. Arch Pédiatr 2001; 8 Suppl 2: 382-4.*
20. **Puri RD, Verma IC**  
*Dysmorphology diagnosis. Indian J Pediatr 2004; 71:535-539*
21. **Marc Jean-pierre, Philippe Jonveaux, Didier Lacombe, Nathalie Leporrier.**  
*Génétique Médicale : formelle, chromosomique, moléculaire, clinique. Par le collège National des Enseignants et Praticiens de Génétique Médicale. Coordonné par Stanislas Lyonnet, Claude Mauraine. Masson, Paris, 2004*

**22. Alasdair G.W.**

*The diagnostic approach to the child with dysmorphic signs Hunter Medical genetics: 2. CMAJ 2002 167: 367-372.*

**23. Didier Lacombe.**

*LA REVUE DU PRATICIEN Service de génétique médicale, CHU de Bordeaux, VOL. 61 ; Avril 2011 ; 4 : 449-450*

**24. Aase JM.**

*Dysmorphology diagnosis for the pediatric partitioner. Pediatr clin North Am 1992; 39 : 135-156.*

**25. Jones KL., Jones MC, Casanelles MDC.**

*Smith's Recognizable Patterns of Human Malformations, Philadelphia; WB Saunders Company, 7th edn, 1997.*

**26. Hall JG, Froster-Iskenius UG, Allanson JE.**

*Hand book of normal physical measurements. Oxford Medical Publication, Oxford, 1989.*

**27. Turk J, Hill P**

*Behavioural phenotypes in dysmorphic syndromes. Clin Dysmorphol. 1995 Apr; 4(2): 105-15.*

**28. Flint J, Yule W.**

*Behavioural phenotypes : Conceptual and Methodological Issues American Journal of Medical Genetics (Neuropsychiatric Genetics) 1998 81:235-240*

**29. Stevenson RE, Hall JG, Goodman RM,**

*Human malformation and related anomalies. Oxford University Press, New-York and Oxford, 2006.*

**30. Cohen MM Jr.**

*Child with Multiple Birth Defects. New York; Oxford University Press, 2th edition 1997; 703*

**31. Goldenberg A., Saugier-Veber P.**

*Retards mentaux d'origine génétique. EMC (Elsevier SAS, Paris), Pathologie Biologie 58, 2010 ; 331-342.*

**32. D.Lacombe.**

*Dysmorphies et gènes du développement. médecine/sciences 1996 ; 12 : 825-30*

**33. Cohen MM Jr.**

*Child with Multiple Birth Defects. New York; Oxford University Press, 1996.*

**34. Cans C, Wilhelm L, Baille MF, du Mazaubrun C, Grandjean H, Rumeau-Rouquette**

*C.A etiological findings and associated factors in children with severe mental retardation. Dev Med Child Neurol 1999;41:233-9.*

**35. Knight SJL, Regan R, Nicod A, Horsley SW, Kearney L, Homfray T, et al.**

*Subtle chromosomal rearrangements in children with unexplained mental retardation. Lancet 1999; 354:1676-81.*

**36. D. Sanlaville, J.M. Lapierre, A. Coquin, C. Turleau, J. Vermeesch, L. Colleaux, G. Borck, M. Vekemans, A. Aurias, S.P. Romana.**

*La CGH microarray : principe et applications en pathologie constitutionnelle. Archives de pédiatrie 12, 2005; 1515-1520*

**37. Sinclair A.**

*Genetics 101: detecting mutations in human genes. CMAJ 2002; 167(3):275-9.*

**38. Stevenson RE, Hall JG, Goodman RM.**

*Human malformations and related anomalies. Vol 2. New York: Oxford University Press; 1993. p. 38-51.*

**39. Nowaczyk MJM, Whelan DT, Heshka T, Hill RE.**

*Smith-Lemli-Opitz syndrome: a treatable inherited error of metabolism causing mental retardation. CMAJ 1999;161(2):165-70.*

**40. CHELLY J, KHELFAOUI M, FRANCIS F, BELDJORD C, BIENVENU T**

*Genetics and pathophysiology of mental retardation. Eur J Hum Genet 2006 ; 14 : 701-713.*

**41. FRINTS SGM, FRAYEN G, MARYNEN P, FRYNS J-P.**

*X-linked mental retardation, vanishing boundaries between non-specific (MRX) and syndromic (MRXS) forms. Clin. Genet 2002; 62: 423-432.*

**42. ROPERS HH, HAMEL BEN C.J.**

*X-linked mental retardation. Nature reviews Genet 2005, Vol 6:46-87.*

**43. STEVENSON RE, PROCOPIO-ALLEN AM, SCHROER RJ, COLLINS JS**

*Genetic Syndromes among individuals with mental retardation. Am J medic genet, 2003, Vol 123A, Issue 1 : 29-32.*

- 44. ROGERS RC, STEVENSON RO, SIMENSEN RJ, HOLDEN KR, SCHWARTZ CE.**  
*Finding new etiologies of mental retardation and hypotonia : X marks the spots. Dev Med-Child Neurol, 2008, Vol 50, Issue 2 : 104-111.*
- 45. LEMAY JF, HERBERT AR, DEWEY D, INNES M.**  
*A rational approach to the child with mental retardation for the paediatrician. Paediatr Child Health, 2003, 8(6) : 345-56.*
- 46. Helen Leonardet XingyanWen**  
*The epidemiology of mental retardation: Challenges and opportunities in the new millennium. Mental Retardation and Developmental Disabilities, 2002, vol 8, 117-134*
- 47. TAKAHASHI N, HASHIDA H, ZHAO N, MISUMI Y, SAKAKI Y.**  
*High density DNA filter analysis of the expressions profiles of the genes preferentially expressed in human brain. Gene 1997; 164 : 219-227.*
- 48. FLINT J, WILKIE AO, BUCKLE VJ, WINTER RM, HOLLAND AJ, MC DERMID HE.**  
*The detection of subtelomeric chromosomal rearrangement in idiopathic mental retardation. Nat Genet 1995; 9 :132-40.*
- 49. Curry, C.J., Stevenson, R.E., Aughton, D., Byrne, J., Carey, J.C., Cassidy, S., Cunniff, C., Graham, Jr. J.M., Jones, M.C., Kaback, M.M., Moeschler, J., Schaefer, G.B., Schwartz, S., Tarleton, J., Opitz**  
*Evaluation of Mental Retardation: Recommendations of a Consensus Conference. American Journal of Medical Genetics 1997, 72 : 468-477.*
- 50. Winnepeninckx, B., Errijgers, V., Hayez Delatte, F., Reyniers, E. et Kooy, R.F.**  
*Identification of a family with non specific mental retardation (MRX79) with the A140V mutation in the MECP2 gene: Is there a need for routine screening? Human Mutation, 2002, 20 : 249-52.*
- 51. ROPERS HH, HOEL TZENBEIN M, KALSCHUEUR V, YNTEMA H**  
*Non-syndromic X-linked mental retardation: where are the missing mutations? Trends Genet, 2003, 19(6): 316-20.*
- 52. BASEL-VANAGAITE L**  
*Clinical approaches to genetic mental retardation. Isr Med Assoc J, 2008, 10 : 821-26.*

- 53. Khoshnood B, Bouvier-Colle MH, Leridon H, Blondel B.**  
*Impact of advanced maternal age on fecundity and women's and children's health* *J Gynecol Obstet Bio Reprod (Paris)* 2008;37:733-747.
- 54. Savva GM, Walker K, Morris JK.**  
*The maternal age-specific live birth prevalence of trisomies 13 and 18 compared to trisomy 21 (Down syndrome)* *Prenat Diagn* 2010;30:57-64.
- 55. Doyle P.**  
*Ionising radiation : The environmental causes of congenital anomalies: a review of the literature.* Dublin: Eurocat, 2003; 89-93.
- 56. Zatsepin I, Verger P, Robert-Gnansia E, et al.**  
*Down syndrome time-clustering in January 1987 in Belarus: link with the Chernobyl accident?* *Reprod Toxicol* 2007; 24:289-295.
- 57. Little J.**  
*Smoking : The environmental causes of congenital anomalies: a review of the literature.* Dublin: Eurocat, 2002; 83-88.
- 58. Briard ML, Morichon-delvallez N.**  
*Anomalies chromosomiques.* EMC (Elsevier SAS, Paris), Pédiatrie 2006 ;4-002-T-30.
- 59. Maria Castedo, Guido Kroemer**  
*La catastrophe mitotique : un cas d'apoptose*  
*Journal de la Société de Biologie*, 2004, 198 (2), 97-103.
- 60. M.M. Mokhtar, A.M. Abd El Aziz, N.A. Nazmy et H.S. Mahrous**  
*Cytogenetic profile of Down syndrome in Alexandria, Egypt* Département de génétique humaine, institut de recherche médicale, Université de Alexandria, Egypte Volume 9, janvier-2003.
- 61. Anna Cereda et John C Carey**  
*The trisomy 18 syndrome* *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2012, 7:81
- 62. A.C. Duarte, A.I.C. Menezes, E.S. Devens, J.M. Roth, G.L. Garcias and M.G. Martino-Roth**  
*Patau syndrome with a long survival. A case report* Département de Zoologie et Génétique, Institut de biologie, université fédérale de Pelotas, Brazil, 21-06-2014.
- 63. Reindollar RH**  
*Turner syndrome: contemporary thoughts and reproductive issues*, *Semin Reprod Med.* 2011 Jul;29(4):342-52.

64. M. Arnauld, M. Barat-Houari, V. Gatinois, E. Sanchez, S. Lyonnet, L. Touitou et D. Geneviève  
*Le syndrome Kabuki : mise au point et revue de la littérature, Volume 22, issue 6, Juin 2015, 653-660*
65. Agatino Battaglia, John C. Carey et Sarah T.  
*Wolf-Hirschhorn syndrome. American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics, Volume 169, issue 3, 2015; 216-226.*
66. Marcella Zollino, Daniela Orteschi, Mariken Rüter, Rolf Pfundt, Katharina Steindl, Concetta Cafiero, Stefania Ricciardi, Ilaria Contaldo, Daniela Chieffo, Domiziana Ranalli, Celeste Acquafondata, Marina Murdolo, Giuseppe Marangi, Alessia Asaro et Domenica Battaglia.  
*Unusual 4p16.3 deletions suggest an additional chromosome region for the Wolf-Hirschhorn syndrome-associated seizures disorder. Epilepsia, 2014, 55(6):849-857.*
67. Karim Ouldin, Imane Samri, Laila Bouguenouch, Hasna Hamdaoui, Ihsan El Otmani, Mohamed Hbib, Sana Chaouki, et Moustapha Hida  
*Le syndrome de Cri du Chat : A propos d'une observation Pan African Medical Journal. 2012; 11:4*
68. I SAMRI, L BOUGUENOUCHE, H HAMDIAOUI, IE OTMANI, NE OMAIRI, S CHAOUKI, M HIDA, K OULDIM,  
*Marqueurs chromosomiques: à propos d'un cas. Pan African Medical Journal. 2013; 15:104.*
69. C. Goumy, C. Benier, M. Giollant, M.N. Bonnet-Dupeyron, J.Y. Jaffray, P. Vago  
*Apport des techniques de CGH et CGH ARRAY en cytogénétique constitutionnelle pré et post-natale. Morphologie, Volume 90, Issue 289, Juin 2006, P 80.*
70. E Mornet  
*ADN, les 50 ans de la double hélice : du concept d'hybridation moléculaire aux biopuces. Gynécologie Obstétrique & Fertilité, Volume 31, Issue 11, November 2003, 895-899.*
71. A. Goldenberg, P. Saugier-Weber  
*Retards mentaux d'origine génétique Pathologie Biologie, Volume 58, Issue 5, October 2010, 331-342*
72. M Rio, L Colleaux, D Sanlaville, G Borck, F Molinari, A Munnich  
*Approche diagnostique du sujet présentant un retard mental sévère et syndromique Archives de Pédiatrie, Volume 11, Issue 6, Juin 2004, 566-568*

- 73. E. Excoffier, A. Verloes, P. Eydoux, D. Lacombe, M. Bouvard, M.C. Mouren- Siméoni**  
*Phénotypes psycho-comportementaux de l'enfant et de l'adolescent dans les syndromes microdélétionnels. Annales Médico-psychologiques, Volume 161, Issue 1, 1 février 2003, 54-58*
- 74. J.C Cuvelier, F Pandit, S Casalis, M.P Lemaître, J.M Cuisset, A Platof, L Vallée**  
*Analyse d'une population de 100 enfants adressés pour troubles d'apprentissage scolaire Archives de Pédiatrie, Vol 11, Issue 3, March 2004, 201-206*
- 75. Serge Romana, Valerie Malan**  
*Cytogénétique moléculaire, Aspects techniques. Collège National des Enseignants et Praticiens de Génétique Médicale, Service d'Histo-Embryo-Cytogenetique, Hôpital Necker, Paris, 2010*
- 76. Lacroix, M. Pezet, A. Capel, D. Bonnet, M. Hennequin, M.P., Jacob, G. Bricca, D. Couet, G. Faury, J. Bernicot, B. Gilbert-Dussardier,**  
*Le syndrome de Williams-Beuren : une approche pluridisciplinaire Archives de Pédiatrie, Volume 16, Issue 3, Mars 2009, 273-282*
- 77. N. Philip**  
*Génétique moléculaire du syndrome de Williams, Archives de Pédiatrie, Volume 8, Supplément 2, May 2001, 353-354*
- 78. T. Baubet**  
*Le syndrome de Williams importance d'une prise en charge pluridisciplinaire précoce, Journal de Pédiatrie et de Puériculture, Volume 12, Issue 4, Juin 1999, 225-230.*
- 79. G. Diene, A. Postel-Vinay, G. Pinto, M. Polak, M. Tauber**  
*Le syndrome de Prader-Willi Annales d'Endocrinologie, Vol 68, Issues 2-3, Juin 2007, 129-137*
- 80. JM Dupont, L Cuisset**  
*Bases génétiques des syndromes de Prader-Willi et d'Angelman implications pour la conduite du diagnostic biologique, Archives de Pédiatrie, Volume 5, Issue 4, Avril 1998, 418-424*
- 81. N El Hafidi, Z Ghanimi, A Gaouzi, B Benhamou, F Alaoui M'sseffer**  
*Syndrome de Rubinstein-Taybi : à propos d'une forme familiale. Archives de Pédiatrie, Volume 11, Issue 8, 8-2004, 978-979*
- 82. Pierre Billuart, Jamel Chelly, Simone Gilgenkrantz**  
*Les Retards mentaux liés à l'X. MEDECINE/SCIENCES 2005 ; 21 : 947-53*

**83. LUBS HA, SCHWARTZ CE, STEVENSEN RE, ARENA JF.**

*Study of X-linked Mental Retardation (XLMR): Summary of 61 Families in the Miami/Greenwood Study. Am. J. Med. Genet. 1996; 64:169 – 75.*

**84. OBERLE I, ROUSSEAU F, HEITZ D.**

*Instability of a 550–base pair DNA segment and abnormal methylation in fragile X syndrome. Science;1991,252:1097 –102.*

**85. SUTHERLANDGR.**

*Fragile sites on human chromosomes: demonstration of their dependence on the type of tissue culture medium. Science; 1977, 197: 265–6.*

**86. STEVENSEN RE, SCHWARTZ CE, SHOER RL**

*X-Linked Mental Retardation. Oxford University Press, 1<sup>er</sup> édition, 2000 ; 440.*

**87. FISCHBURN J, TURNER G, DANIEL A, BROOKWELL R**

*The diagnosis and frequency of X-linked conditions in a cohorte of moderately retarded males with affected brothers. Am. J. Med. Genet;1983, 14:713–724.*

**88. SCRIVER CR, WATERS PJ.**

*Monogenic traits are not simple: lessons from phenylketonuria. Trends Genet,1999,15 :267–272.*

**89. MHAMEDI O, KHARRAT M, MRAD R, MAAZOUL F, CHAABOUNI–BOUHAMED H.**

*Analyse génétique et moléculaire du retard mental non syndromique autosomique récessif chez des familles tunisiennes : Exclusion de la liaison pour les gènes GRIK2 et TUSC3. La Tunisie Médicale ;2011, Vol 89(n°05) : 479–484.*

**90. MOLINARIE F, RIO M, MESKENAITE V.**

*Truncating neurotrypsin mutation in autosomal recessive non-syndromic mental retardation. Science;2002, 298: 1779–1781.*

**91. HIGGINS JJ , ROSEN DR , LOVELESS JM , CLYMAN JC , GRAN MJ.**

*A gene for non-syndromic mental retardation maps to chromosome 3p25–pter .Neurology;2000, 55 :335 –340*

**92. HIGGINS JJ, PUCILOWSKA JMD, RONI QMS.**

*A mutation in a novel ATP-dependent Lon protease gene in a kindered with mild mental retardation Neurology;2004, 63(10) :1927 –1931.*

- 93. BASEL-VANAGAITE L , ALKLAI A , STRANSBERG R , MAGEL N, INBAR D, MAHAJNA M et SHOHAT M.**  
*Mapping of a new locus for autosomal recessive non-syndromic mental retardation in the chromosomal region 19p13.12-p13.2: further genetic heterogeneity J. Med .Genet;2003, 40 :729-732.*
- 94. BASEL - VANAGAITE L, ATTIA R, YAHAV M.**  
*The CC2D1A, a member of a new gene family with C2 domains, is involved in autosomalrecessive non-syndromic mental retardation.J. Med . Genet; 2006, 46 . 203-210.*
- 95. UYGUNER O, KAYSERILI H , LI Y , KARAMAN.**  
*A new locus for autosomal recessive non-syndromic mental retardation maps to 1p21.1-p13.3.Clin Genet;2007, 71 : 212-219 .*
- 96. J.M. Saudubray, F. Sedel**  
*Inborn errors of metabolism in adults, Annales d'Endocrinologie, 2009, 70 ; 14-24*
- 97. Dominique Bonneau, Anne Moncla, Patrizia Amati, Catherine Poles, Didier Lacombe**  
*Les syndromes génétiques avec obésité (revue), Volume 2, numéro 6, 11-12, 2000, 438-45  
Service de génétique médicale, CHU de Poitiers, Poitiers, France.*
- 98. M. Kassis, F. Galacteros, C. Ferec, M. Delpech**  
*Place du conseil génétique en médecine Fœtale. EMC-Pédiatrie, 2005, 2 ; 116-150*
- 99. P.S. Harper**  
*Practical Genetic Counseling. 4ème édition. Oxford, 1993.*
- 100. Jones KL.**  
*Smith's Recognizable Patterns of Human Malformations, Philadelphia; WB SaundersCompany, 6èmeédition, 2006.*
- 101. P. Labrune**  
*Le conseil génétique Journal de Pédiatrie et de Puériculture, Volume 6, Issue 8, 12-1993, 475-479*
- 102. P. Pellerin**

## **Le retard mental d'origine génétique à propos de 18 cas**

---

*Au-delà du diagnostic d'une maladie génétique, la question de l'information de la parentèle, Annales Pharmaceutiques Françaises, Volume 67, Issue 1, Janvier 2009, 20-24*

**103. S. Odent**

*Le rôle de généticien dans le diagnostic prénatal 10-2011*

**104. Marc Dommergues , Ségolène Aymé, Paul Janiaud , Valérie Seror**

*diagnostic prénatal : pratiques et enjeux INSERM Paris, 20-11-2003, 592p*

**105. Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology.**

**106. E.V. Badoe**

*Classical Cornelia de Lange syndrome Ghana Medical Journal Volume 40, Number 4 December 2006.*

**107. D.Cupta,S.Coyal**

*Cornelia de Lange syndrome ISSN 0970-4388 J India Soc Pedo Prev Dent March 2005*

**108. Susanna Bungea, Peter R. Clementsb, Sharon Byers, Wim J. Kleijer, Dough A. Brooks, John J. Hopwood.**

*Genotype-phenotype correlations in mucopolysaccharidosis type I using enzyme kinetics, immune quantification and in vitro turnover studies.*

*Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease, Volume 1407, Issue 3, 30 September 1998, P 249-256.*

**109. Orphanet database. Le site web "[www.orpha.net/](http://www.orpha.net/)".**

## قسم الطبيب

أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف والأحوال

بإذلاً وسعي في استنقاذها من الهلاك والمرض والألم والقلق.

وأن أحفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، وأكتم سرهم.

وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، بإذلاً رعايتي للطبية للقريب والبعيد، للصالح والطالح، والصديق والعدو.

وأن أتاير على طلب العلم، أسخره لنفع الإنسان .. لا لأذاه.

وأن أوقر من علمني، وأعلم من يصغرنني، وأكون أخاً لكل زميل

في المهنة الطبية متعاونين على البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سرّي وعلانيتي ،

نقية مما يشينها تجاه الله ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيد

## التخلف العقلي الوراثي

### الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2016 /07/14

من طرف

السيد جواد شاوي

المزاداد في 1987/09/06 ب زاكورة

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

### الكلمات الأساسية:

التخلف العقلي – دور الطب الوراثي – الأسباب الوراثية .

الرئيس

المشرف

الحكام



م. البوسكراوي

أستاذ في طب الأطفال

ن. أبو ساير

أستاذ مبرزة في الطب الوراثي

ف. العسري

أستاذة في طب النفس

م. بوروس

أستاذ مبرز في طب الأطفال

السيد

السيدة

السيدة

السيد