

التخلف العقلي عند 510 حالة فحصت في قسم علم الوراثة

S. CHERKAoui DEQUAQUI*, A. BELKHAYAT, A. SBITI,
A. ARAZAM, F. EL KERCH, A. NATIQ, A. SEFIANI

ملخص : يتضمن هذا البحث دراسة لأسباب التخلف العقلي لدى 510 حالة تمت معاينتها خلال الفحص الوراثي. أغلبية هذه الحالات كانت قد أحليت على المختبر من أجل اجراء تحليلات وراثية خلوية أو من أجل التشخيص نظرا لوجود بعض التشوهات الخلوية. لقد تم التوصل لتشخيص اسباب التخلف العقلي عند 441 حالة منها 426 حالة ذو أصل صبغي من بينها على وجه الخصوص، 398 حالة ثلاثية الصبغية 21، إحدى عشر حالة ثلاثية الصبغية 18، ثلاث حالات لمتلازمة وولف، حالة واحدة لمتلازمة وليامس، ثلاث حالات ناتجة عن خلل في الصبغيات الجنسية وعشر حالات عن التغيرات الصبغية التركيبية. كما أن التخلف العقلي كان راجعا لأسباب جينية لدى حالة منها 8 تم فيها انتقال المرض عبر الصبغية X، 6 حالات تعتبر داءا وراثيا صبغيا ذاتيا صاعرا وحالة واحدة كان فيها انتقال المرض صبغيا ذاتيا مهيمنا. إن التشخيص الدقيق لأسباب التخلف العقلي يمكن من الرعاية الملائمة للشخص المعاق كما أنه يمكن الطبيب المختص من تقديم المشورة الوراثية المناسبة لأفراد العائلة.

Résumé : Nous rapportons dans cet article l'analyse étiologique de 510 observations de retard mental vues à notre consultation de génétique. La plupart des patients nous ont été adressés pour analyse cytogénétique ou pour avis diagnostique en raison d'un tableau dysmorphique associé.

Le diagnostic étiologique a été déterminé dans 441 cas. Le retard mental était d'origine chromosomique dans 426 cas, avec en particulier 398 enfants trisomiques 21, onze trisomiques 18, trois syndromes de Wolf-Hirschhorn, un syndrome de Williams, trois anomalies des gonosomes et dix anomalies de structure. Le retard mental était d'origine génique chez 15 patients avec une transmission liée au chromosome X dans 8 cas, une transmission autosomique récessive dans 6 cas et une transmission autosomique dominante dans 1 cas.

La connaissance de l'étiologie précise du retard mental permet une prise en charge adaptée de la personne handicapée et surtout elle permet au généticien de prodiguer un conseil génétique adéquat aux membres de sa famille.

Mots-clés : Retard mental, consultation de génétique.

Abstract : We report in this communication analyzis of the etiology of 510 observations of mental retardation seen in genetic service. The more part of our patients are children addressed to us for cytogenetic analysis or for opinion diagnosis by reason of a dysmorphic aspect.

Etiological diagnosis has been determined in 441 cases. The mental retardation was chromosomal origin in 426 cases, with in particular 398 children with down syndrom, eleven trisomy 18, three syndroms of Wolf-Hirschhorn, one syndrom of Williams, three anomalies of gonosomes and ten chromosomal structure aberration.

The mental retardation was origin genic in 15 patients with a transmission linked to the X chromosome in 8 cases, autosomal recessive transmission in 6 cases and autosomal dominant transmission in 1 case.

The knowledge of the precise etiology of the mental retardation permits to pick up the handicapped person and especially it allows the geneticist to lavish an adequate genetic advice to his family's members.

Key-words : Mental retardation, genetic consulting.

INTRODUCTION

Le retard mental est un terme générique regroupant de multiples tableaux cliniques dont les causes sont très nombreuses et variées. Il peut être dû à des facteurs génétiques, à des facteurs environnementaux ou à une combinaison des deux. Le diagnostic d'un retard mental et sa sévérité sont appréciés de manière approximative par la mesure du niveau des performances intellectuelles, grâce à des tests psychométriques standardisés dont le résultat est exprimé en quotient intellectuel (QI): 100 étant la moyenne générale du QI et 15 la valeur d'une déviation standard (DS), le retard mental est alors défini par un QI inférieur à 70, soit inférieur à la moyenne moins 2 DS (1).

Le retard mental peut être isolé ou associé à des anomalies neurologiques, morphologiques, viscérales ou biochimiques caractéristiques. Plusieurs classifications du retard mental sont proposées dans la littérature. Cependant, et conformément aux recommandations de l'Organisation Mondiale de la Santé, nous adoptons la classification simplifiée (2), qui définit deux groupes: le retard mental léger pour un QI compris entre 50 et 70; et le retard mental sévère pour un QI inférieur à 50. Les principales causes connues du retard mental léger sont les souffrances fœtales et les syndromes malformatifs. Une origine génétique est retrouvée dans environ 5 % des cas. Par contre, dans 55 % de ces retards mentaux légers, les causes restent inconnues et concernent plus d'une fois sur deux des cas familiaux (3). Dans le groupe des retards mentaux sévères (QI<50), une cause est retrouvée dans plus de 80 % des cas. Parmi celles-ci, les causes anténatales représentent plus de la moitié, avec une forte proportion d'anomalies chromosomiques (la trisomie 21 représente environ 30 % des retards mentaux sévères), les causes périnatales 15 % et les embry-foetopathies infectieuses 8 %. Les retards mentaux sévères de cause inconnue représentent 18 % des cas dont 25 % sont héréditaires (3).

La prévalence des retards mentaux reste difficile à évaluer. Elle dépend de la qualité et de l'organisation des systèmes de santé ainsi que de la standardisation des critères de diagnostic. Plusieurs études ont estimé la fréquence du retard mental à environ 3 % de la population générale (4). Dans la population infantile, la fréquence globale du retard mental est estimée entre 1 et 2 % dont la plupart sont des cas de retard mental léger (5).

Il est à noter que les garçons sont plus souvent atteints de retard mental que les filles. Le sexe ratio varie entre 1,3/1 et 1,9/1, ce qui laisse supposer que cet excès pourrait être dû à l'existence de retards mentaux liés au chromosome X (6).

PATIENTS ET METHODES

Nous avons vu en consultation de génétique pour motif de retard mental 510 patients dont la majorité sont des enfants. Le retard mental chez ces patients est soit isolé (le retard mental étant la seule manifestation pathologique: retard mental non spécifique), ou associé à d'autres anomalies cliniques, morphologiques, viscérales ou biochimiques caractéristiques (retard mental syndromique). Ces patients nous ont été adressés par des médecins exerçant dans des hôpitaux publics, par des médecins libéraux ou par des associations d'handicapés mentaux. Un prélèvement sanguin est effectué chez les patients quand c'est nécessaire. Ce prélèvement se fait sur héparine l'étude cytogénétique ou sur acide éthylène diamine tétra-acétique (EDTA) pour l'étude moléculaire.

Pour les 510 patients, l'étude comprenait :

- un interrogatoire et une analyse dysmorphologique afin de préciser le type de retard mental (syndromique ou non spécifique). Dans le cas d'un retard mental syndromique, tous les signes associés sont notés.
- l'établissement d'un arbre généalogique détaillé.
- une prise de photos après consentement des parents.
- une analyse cytogénétique et/ou moléculaire.

Parmi les 510 patients, 426 cas (83,53 %) ont fait l'objet d'une étude cytogénétique à la recherche d'anomalies de nombre ou de structure des chromosomes. Cette technique permet l'établissement du caryotype. L'hybridation in situ par fluorescence (FISH) a été utilisée pour rechercher des microremaniements non visibles sur chromosomes métaphasiques.

Les techniques de biologie moléculaire, par l'analyse de l'ADN génomique extraite à partir des lymphocytes de patients, ont été réalisées pour étudier les retards mentaux d'origine génique (étude de liaison, recherche de mutations).

RESULTATS ET DISCUSSION

Notre étude a porté sur 510 patients dont la quasi-totalité présentent un retard mental sévère. L'étiologie du retard mental a été retrouvée dans 441 cas, soit 86,47 %; alors qu'aucune cause n'a pu être identifiée chez 69 patients (13,53 %). Le retard mental était familial dans 18,97 % des cas et 20,63 % des patients étaient issus de mariage consanguin. Le sexe ratio dans notre série, s'établit à 1,2/1, légèrement inférieur à celui retrouvé dans la littérature et qui varie entre 1,3/1 et 1,9/1 (6). Le tableau ci-après résume les étiologies du retard mental dans notre série.

. LES ABERRATIONS CHROMOSOMIQUES

Les anomalies chromosomiques sont la première cause du retard mental dans notre série. Elles représentent 426

ETIOLOGIES	NB DE CAS	%
Connues	441	86,47
Aberrations chromosomiques	426	83,53
• Trisomie 21	398	78,04
• Trisomie 18	11	2,16
• Syndrome de Wolf-Hirschhorn	3	0,59
• Syndrome de Williams	1	0,20
• Anomalies de nombre des Gonosomes	3	0,59
• Marqueurs chromosomiques	4	0,78
• Translocations réciproques	6	1,18
Maladies monogéniques	15	2,95
• Retard Mental lié au chromosome X	8	1,57
· Syndrome de l'X-Fragile	4	0,78
· Retard mental non spécifique	3	0,59
· Syndrome ATRX	1	0,20
• Maladies autosomiques récessives	6	1,18
· Microcéphalie vera	4	0,78
· Phénylcétonurie	1	0,20
· Maladie de San-philippo (MPSIII)	1	0,20
• Maladies autosomiques dominantes	1	0,20
· Sclérose tubéreuse de Bourneville (S.T.B.)	1	0,20
Inconnues	69	13,53

cas, soit 83,53 %. La trisomie 21 constitue à elle seule 78,04 % des cas. Ces aberrations chromosomiques ont été diagnostiquées par le biais de la cytogénétique. Ce fort pourcentage montre l'intérêt de cette technique pour le diagnostic du retard mental syndromique.

Les anomalies de nombre

La trisomie 21 ou syndrome de Down

Sur les 441 cas d'étiologie connue, 398 cas (78,04 %) sont des trisomies 21. Ce fort pourcentage s'explique par le fait que la trisomie 21 constitue la première cause du retard mental de l'enfant et l'aberration chromosomique viable la plus fréquente chez l'homme. Sa fréquence est estimée à 1 pour 700 naissances, quel que soit le groupe ethnique ou socio-économique étudié (7).

Sur les 398 caryotypes réalisés, nous avons observé 388 trisomies 21 libres et homogènes, soit 97,49 % des cas. Deux patients avaient une trisomie 21 libre en mosaïque soit 0,50 % et 8 avaient une trisomie 21 par translocation Robertsonienne, soit 2,01 % dont 3 étaient secondaires à des remaniements chromosomiques équilibrés chez les parents alors les 5 autres étaient de novo.

La trisomie 18

La trisomie 18 est un tableau polymalformatif majeur qui entraîne en règle générale, le décès dans les premières semaines de la vie. En cas de survie prolongée, le retard mental est profond (8).

La trisomie 18 a été retrouvée chez 11 de nos patients; avec 6 cas de trisomie 18 libre et homogène, 3 cas de trisomie 18 en anneau, 1 cas de trisomie 18 libre en mosaïque et une trisomie 18 partielle secondaire à une translocation.

Les anomalies des gonosomes

Les anomalies des chromosomes sexuels sont fréquentes dans l'espèce humaine. Ce sont surtout des aneuploidies. Ces anomalies des gonosomes ont, par rapport aux anomalies autosomiques, deux particularités principales: elles ne sont pas obligatoirement associées à une débilité mentale; elles sont souvent en mosaïque. La débilité mentale est souvent retrouvée dans les cas où le nombre de chromosome dépasse 47.

Nous avons identifié par le biais des techniques cytogénétiques 1 homme porteur de 48 chromosomes: 48,XXXXY ainsi que 2 garçons ayant une pentasomie avec la formule chromosomique 49,XXXXY.

Les anomalies de structure

Le syndrome de Wolf-Hirshhorn (monosomie 4p)

Le syndrome de Wolf-Hirshhorn ou 4p- est un syndrome dont la fréquence est estimée à 1/50000 naissances. Cette fréquence est sous-estimée car elle ne tient pas compte des patients dont la délétion est submicroscopique. L'arriération mentale très prononcée est probablement l'une des plus graves dans les maladies par anomalie chromosomique (9).

Dans cette étude, nous avons identifié 3 cas porteurs d'une délétion au niveau du bras court du chromosome 4. La délétion est terminale dans deux cas alors qu'elle est interstitielle chez un patient.

Le syndrome de Williams

Le syndrome de Williams Beuren est caractérisé par l'association d'une cardiopathie congénitale à type de sténose aortique supra valvulaire et de l'artère pulmonaire périphérique associée à une dysmorphie faciale spécifique (visage d'ELF) et à un retard mental.

Le syndrome de Williams Beuren est une maladie génétique. Son incidence est évaluée à 1/10000 et elle est due dans 95 % des cas à une délétion du locus du gène de l'élastine en 7q11-23 (10). Le diagnostic du syndrome de Williams a été confirmé chez un de nos patients par la technique de FISH.

Les marqueurs chromosomiques

Un marqueur chromosomique est un fragment anormal de chromosome dont l'origine n'a pu être déterminée avec

précision par les techniques de cytogénétique habituelles. Le retard mental chez 4 enfants de notre série (0,78 %) s'explique par la présence d'un marqueur chromosomique. Chez deux d'entre eux ce marqueur était en mosaïque.

Les translocations réciproques

Ce sont des échanges de matériel génétique entre deux chromosomes n'appartenant pas à la même paire avec formation de nouvelles séquences d'ADN au niveau des points de recollement. Les translocations réciproques sont en général sans altération quantitative du matériel génétique. Dans de rares cas elles s'accompagnent de manifestations pathologiques. Le tableau ci-dessous montre les différentes formules chromosomiques identifiées chez 6

FORMULE CHROMOSOMIQUE	NOMBRE DE CAS
46, XY, t(14;?) (p11;?)	1
46, XX, t(9;15)	1
46, XY, t(8;14)	1
46, XY, t(3;10)	2
46, X, t(X;2) (p11.4; p21.3)	1

de nos patients :

- La translocation 46,XY, t(3; 10) (q25 p26) a été retrouvée chez un garçon et son cousin germain à l'état homozygote. Ces deux garçons présentent un tableau dysmorphique avec retard mental et sont issus de parents consanguins qui présentent cette translocation à l'état hétérozygote.

- La translocation réciproque X/autosome: 46, X, t(X; 2) (p11.4; p21.3) a été retrouvée chez une patiente avec RM et troubles psychotiques. L'étude moléculaire de l'ADN de cette patiente et le clonage du point de cassure sur le chromosome X de cette translocation ont permis l'identification d'un gène à l'origine d'un retard mental génique (11).

Les maladies monogéniques

Les anomalies monogéniques génératrices d'handicaps représentent 2,95% des cas. Ce faible pourcentage s'explique par le fait que la plus part des patients nous ont été adressés pour analyse cytogénétique. Le syndrome de l'X fragile et la microcéphalie vera sont les principales causes du retard mental héréditaire de notre série.

Le retard mental lié au chromosome X

- Le syndrome de l'X-fragile

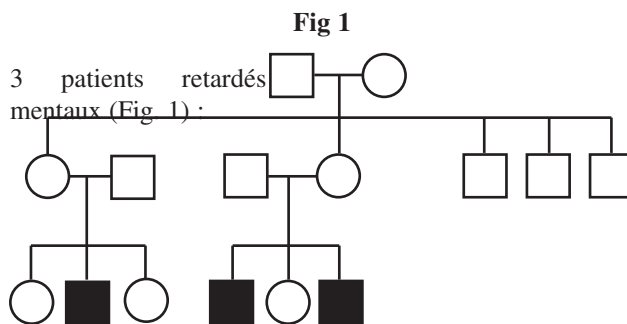
Le syndrome du retard mental avec X-fragile est la cause

la plus fréquente du retard mental héréditaire monogénique. Son incidence est estimée à environ 1/4000 garçons et 1/6000 femmes (12). Le clonage moléculaire du gène de l'X-Fragile a révélé l'existence d'une expansion de triplets CGG à l'extrémité 5' de ce gène. La recherche de cette expansion par étude moléculaire constitue aujourd'hui un test fiable pour le diagnostic de la maladie. Vingt de nos patients avec suspicion d'X-Fragile ont été analysés par la technique du Southern Blot et 4 d'entre eux avaient l'expansion CGG caractéristique de l'X-Fragile.

- Le retard mental non spécifique lié au chromosome X

Il est défini par un retard mental non progressif isolé (sans autres anomalies cliniques) transmis selon le mode dominant ou récessif lié au chromosome X. Puisque ces retards mentaux liés au chromosome X n'ont pas de phénotype spécifique connu, ils sont répertoriés selon leur localisation génétique établie par des analyses de liaisons génétiques.

Nous avons étudié par liaison génétique une famille avec



Arbre généalogique d'un retard mental familial récessif lié au chromosome X.

Cette étude de liaison nous a permis de localiser le gène morbide à l'origine de ce retard mental que nous avons désigné MRX55 au niveau de la région péricentromérique Xp11 (13).

- Le retard mental lié au chromosome X avec α -thalassémie: ATRX

Le syndrome α -thalassémie avec retard mental lié à l'X (ATRX) est une forme syndromique très sévère du retard mental. Elle est caractérisée par la présence de l'association d'un retard psychomoteur sévère, une dysmorphie faciale caractéristique et de signes hématologiques. Ce diagnostic a été retrouvé chez l'un de nos patients dont les parents étaient demandeurs d'un diagnostic prénatal.

Les maladies autosomiques récessives

Chez 6 de nos patients; le retard mental était lié à une

maladie autosomique récessive. A savoir 4 cas de microcéphalie verrea, 1 cas de phénylcétonurie et un autre cas de maladie de San-philippo.

Les maladies autosomiques dominantes

Le retard mental a été clairement associé à une pathologie autosomique dominante dans 1 cas. Il s'agit d'un enfant présentant tous les signes classiques de la sclérose tubéreuse de Bourneville.

L'étiologie du retard mental n'a pu être identifiée chez 69 patients avec caryotype normal (13,53%). Ce type de retard mental nécessite des investigations très poussées. Plusieurs cas peuvent rester inexplicables, bien que leur proportion tende à diminuer du fait de nouvelles méthodes d'investigations telle que l'imagerie par résonance magnétique nucléaire (IRMN) ou la biologie moléculaire. Une étude récente portant sur des enfants placés dans une institution spécialisée a montré qu'une étiologie avait été trouvée dans 75,6% des cas en 1994 contre 57% dix années plus tôt (14).

CONCLUSION

Le nombre de cas de retards mentaux inexplicables est en diminution continue. De nombreux syndromes associant un retard mental sévère sont maintenant bien identifiés sur le plan clinique et génétique et ceci grâce aux progrès récents de la biologie et de la cytogénétique moléculaire.

Le diagnostic étiologique du retard mental permet de comprendre la cause du retard chez le patient et par conséquent une meilleure prise en charge de la personne handicapée, de proposer un conseil génétique personnalisé aux familles et de rendre possible un diagnostic prénatal chez les couples qui le souhaitent.

Les progrès en matière de cartographie génétique et le séquençage du génome humain vont permettre d'identifier de plus en plus de gènes responsables de retards mentaux. La connaissance de la fonction de ces gènes et de leurs

REFERENCES

- 1- **IA . Glass.** X linked mental retardation. J Med Genet 1991, 28: 361-71.
- 2- **World Health organisation.** Nature of the problem. mental retardation: meeting the challenge. WHO Offest Publication 1985; 86: 8-10.
- 3- **B. Hagberg; M. Kyllerman.** Epidemiology of mental retardation. A swedish survey. Brain and Dev 1983; 5: 441-49.
- 4- **SJL. Knight; R. Regan; A. Nicool; SW. Hordley; L. Kearney; T. Homfray; RM. Winte; P. Bolton; J. Flint.** Subtle chromosomal rearrangements in children with unexplained mental retardation. The Lancet 1999, 354: 1676-81.
- 5- **J. Aicardi.** The etiology of developmental delay. Semin Pediatr Neurol 1998, 5: 15-20.
- 6- **RG. Lehrke.** A theory of X-linkage of major intellectual traits. Am J Ment Defic 1972, 13: 71-78.
- 7- **F. Giraud ; JF. Mattei.** Aspects épidémiologiques de la trisomie 21. J Genet Hum. 1975, 23: 1-30.
- 8- **JDE. Grouchy ; C. Turleau.** Atlas des maladies chromosomiques. Expansion a. Scientifique Française 2ème édition 1982 , 294-298.
- 9- **M. Higurashi ; M. Oda ; K. Lijima et al.** Live birth prevalence and follow up of malformation syndromes in 27472 newborns. Brain Dev 1990,12: 772-773.
- 10- **D. Donnai; RM. Winter.** Congenital malformation syndrome. chapman and hall Medical(ed) London 1995, 39-40.
- 11- **R. Zemni ; T. Bienvenu ; MC. Vinet ; A. Sefiani et al.** A new gene involved in X-linked mental retardation identified by analysis of an X;2 balanced translocation. Nature Genetics 2000 , 24 :167-170.
- 12- **M. Montserrat ; A. Sanchez; C. Badenas; C. Brun; D. Jiménez; MP. Villa; S. Castellvi-Bel; X. Estivill.** Screening for FMR1, and FMR2 mutations in 222 individuals from spanish special schools: Identification of cases FRAXE-associated mental retardation. Hum Genet 1997, 100: 503-07.
- 13- **SD. Cherkaoui; M. N'Guessan; J. Forner; A. Sbiti; C. Beldjod; J. Chelly; A. Sefiani; V. Des ports.** A gene for non specific X-Linked mental retardation (MRX55) is located in Xp11. Ann Génét 1998, 41: 11-16.
- 14- **F. Finlay ; H. Coleman; C. Smalley.** Severe learning difficulties- Is there a diagnosis? pediatrics today 1995, 3: 19-20.