

Ministère de l'enseignement
Supérieur et de la recherche Scientifique

République du Mali
Un Peuple Un But Une Foi

UNIVERSITE DES SCIENCES DES TECHNIQUES ET DES TECHNOLOGIES DE BAMAKO

FACULTE DE MEDECINE ET D'ODONTOSTOMATOLOGIE



Année Universitaire 2020-2021

Numéro

TITRE

**ETUDES CLINIQUE ET GÉNÉTIQUE DE LA
DÉFICIENCE INTELLECTUELLE DANS LE
SERVICE DE NEUROLOGIE DU CHU POINT G**

THESE

Soutenue publiquement le 17/6/2022 devant la Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie par

M. Moussa Aly SANGARE

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine Diplôme d'Etat

JURY :

Président(e) : Professeur Cheick Oumar GUINTO

Directeur/trice : Professeur Souleymane COULIBALY

Co-Directeur/trice : Docteur Guida LANDOURE

Membre(s) : Docteur Souleymane Papa COULIBA

Sommaire

Dédicaces

Remerciements

Hommages aux membres du jury

Sigles, abréviations et acronymes

Liste des tableaux

Liste des figures

Résumé

DEDICACES

Dédicaces

Je dédie ce travail à Allah, au prophète Mohammad paix et bénédiction sur lui et à mes parents sans qui cette réalisation serait impossible.

REMERCIEMENTS

Remerciements

A ma très chère mère, **Djénéba Saali Diallo**. Chère mère, je ne trouve pas les qualificatifs qu'il faut pour t'exprimer mon amour et ma gratitude. Tu as toujours priorisé les enfants d'autrui sur les tiens et tu restes la mère que tout fils, fille désirerait avoir pour l'éternité. Je te remercie de m'avoir toujours encouragé à poursuivre mes rêves.

Pour toutes les fois où tu as essuyé mes larmes, où tu m'as câliné tendrement, je te dois des remerciements. Toi ma mère aimante. Pour toutes les leçons que tu m'as apprises, pour les sourires que tu m'as offerts, pour mes chagrins que tu as transformés en rires, je te remercie infiniment. Et je t'aime maman.

Gloire à Allah et puisse-t-il t'accorder santé, longue vie et beaucoup de bonheur en notre compagnie. Merci pour ta bonté sans pareil.

Ce travail est totalement le tien. Trouve ici chère mère l'expression de notre amour illimité.

A toi très cher père, **Aly Saydou Sangaré**. Père, tu as été mon premier enseignant, ami et conseiller et continues toujours à l'être pour nous tous. Je te dois mes premiers pas dans les premières sourates du coran et les 26 lettres de l'alphabet français.

Tu as fait de nous de vrais *Einstein Brains* avant même qu'on découvre les murs de l'école.

Tu m'as personnellement appris à écrire et à lire tous les chapitres du syllabaire mais aussi à lire le coran dès mes 7ans. Tu nous as inculqué une éducation qu'est un modèle parfait.

Ce travail ne serait aucunement possible aujourd'hui sans tes sacrifices, ta patience ton assistance de tous les jours. Trouve ici l'expression de ma très haute considération.

Puisse Allah t'accorder santé, longue vie, beaucoup de bonheur afin que nous continuions à bénéficier de tes conseils et assistance de tous les jours.

A mon très regretté ami et frère, **Abdallah Ben Souleymane**. Nous avons fait un long chemin ensemble ; du lycée jusqu'à la faculté de médecine. Nous avons tracé des projets de vie et étions dans le sens de leurs réalisations. Mais, ce mercredi 27 Février 2019 aux environs de 4h du matin ; tu as été rappelé par Allah. Nul doute que l'ordre d'arrivée n'est pas celui de départ. Tu nous as quitté à la fleur de l'âge. Sans appel, ceci créa un énorme vide chez moi qui demeure jusque-là. Humoristique avec un bon cœur, tu resteras à jamais au plus profond de mon cœur. C'est juste un aurevoir car nous sommes tous appelé à quitter ce bas monde un beau jour. Tout en priant Rabboul Izza de t'accorder le repos éternel, je te dédie ce travail, et je ne regrette aucun moment passé en ta compagnie. Aussi, puisse Allah m'accorder santé et longue vie afin que je réalise l'essentiel de nos rêves.

A toute ma famille, mes frères et sœurs : **Aminata Sangaré dite Antu dikko, Oumou Sangaré dite Ummu kummo, Mariam Sangaré dite Maamu penno, Afssatou Sangaré dite Hawssatu jiba, Abdoulaye Sangaré dit Allaye sambo, Maimouna Sangaré dite Maimouna daado** ; fratrie dans laquelle j'ai grandi entourer d'amour, d'admiration et d'ineestimable soutien.

Merci pour l'assistance dans toutes les étapes de la vie jusqu'à ce jour. Et, chaque semaine, me demander quant à l'évolution de ma thèse dénote votre grand souci de voir ce travail bien accompli. Je n'oublie pas ici ma très chère **Mouné Awa Touré** pour tous ces moments d'encouragement, de motivation et de confiance quand tout semblait aller contre moi.

Un grand merci à mes oncles, tantes et cousins de **Kebila, Koumantou, Sikasso, Djamogo, Mopti, Magnambougou faso kanu, Baco djicoroni ACI, Yirimadjo, Kalaban koura, Kalaban Koro, N'tabacoro ; Banconi, Zerny, Sabalibougou kouranin** ; un simple merci est insuffisant pour exprimer ma profonde gratitude. Vous avez tous participé d'une manière ou d'une autre à la réussite de ce travail. Aussi, permettez-moi de souligner les innombrables dépôts d'argent hebdomadaires dans mes comptes respectifs depuis mon admission à la faculté de médecine. Trouvez ici l'expression de ma profonde gratitude. Le monde serait sans nul doute un meilleur endroit s'il n'y avait qu'une fratrie comme la nôtre. Puisse Allah vous accorder santé, longue vie et beaucoup de bonheur et vous assister dans vos projets respectifs.

A la grande famille Sankaré de **Mopti (Ouenkoro-Togon) à Sikasso (Koutiala, Kolondieba, Kadiana, Kadiolo, Kébila)**, en passant par **Bamako, Cameroun, Guinée**. Vous avez tous participé d'une manière ou d'une autre à la réalisation et à la bonne réussite de ce travail. Il est sans nul doute le fruit de vos supports de tous les jours. Permettez-moi d'utiliser ce simple mot (merci) car je ne trouve de qualificatifs pour vous remercier pour tout.

Plus-haut, je soulignais mon père biologique. **Cher Kaou Niangadou** que j'appelle très affectueusement "*Babaa*" ; je n'oublierais jamais tout ce que tu as fait et continues à faire pour moi. En toi, j'ai trouvé père, mère bref une vraie famille, au moment où tout semblait basculer dans ma vie. Car, je quittais pour la toute première fois la chaleur maternelle pour me retrouver dans la capitale Malienne au milieu de nulle part. Tu m'accueillais dans tes bras un jour d'Octobre 2009 à Magnambougou pour mes études secondaires. Tu m'as toujours traité comme ton propre enfant avec toutes les assistances dont un élève du lycée à besoin. Je ne saurais aller plus loin sans citer ici mes braves tantes **Tata Condé, Haajara Niangadou, Mah Touré** ; mes oncles **Morifing Niangadou, Amadi Sine Niangadou, Bakary Niangadou** et mes frères et sœur **Aliou Niangadou dit le Loup, Aminata Niangadou dite Mina, Bakary Traore dit Bako** et à toute la grande famille Niangadou.

Votre contribution dans la réalisation de la présente est de taille. Puisse Allah vous accorder santé longue vie et beaucoup de bonheur afin qu'on profite davantage de plusieurs années de bonheur.

A mes amis feu **Abdallah Ben Souleymane, Yaya Sankaré, Mohamed Lamine Maïga dit Dr Snake, Yahya Koné, Amoro Traoré, Fatoumata dite Mah Diallo, Seydina Oumar Maguiraga, Djeneba Niantao, Nana Dembélé, Siré dit Richard Diarra**, mes amis d'enfance, de l'école fondamentale de **Kébila**, mes camarades du lycée Ibrahima Ly, mes camarades de la 10-ème promotion du numerus clausus.

Ce travail n'est rien d'autre que le fruit de nos efforts conjugués courant toutes ces années. C'est ici l'occasion pour moi de vous exprimer ma profonde gratitude.

Aux membres de toutes les associations au sein desquelles j'ai appris l'essentiel de la vie associative.

Je cite ici la **Jeunesse Tabital Pulaaku FMOS-FAPH (JTP-FMOS/FAPH)**, l'association **Sumpu Kafo**, le **club d'anglais de la FMOS-FAPH (MESCHEP-MALI)**, l'**Amical pour la Promotion de la Sante au Mali (APS-MALI)**, le **Comité Universitaire pour la Coordination des Arts Martiaux (CUCAM)**, la **Jeunesse Fina Tawa Seeno (JFTS)**, L'**association des étudiants ressortissants de Mopti et sympathisants (AERMOS)**, la **coordination des thésards du Mali**). Ici, j'ai appris la conduite en équipe. Vous avez été un élément décisif dans la réalisation de ce travail. Trouvez ici mes sincères remerciements.

A tous les frères et sœur de **Badeyna** de la cours Massa Sanogo du point G. Il n'y a nul doute que vous êtes principaux acteurs dans l'élaboration de ce travail. Merci pour l'esprit de famille dans un environnement quasi hostile comme le village du point G.

Aux internes du Service de Neurologie du CHU point G. Ensemble, nous avons passé de moments forts qui se répartissent en moments de joie, de pression et de dépression, de partage d'expérience. Unis dans cet environnement, nous sommes sans nul doute d'idéaux et de backgrounds différents ; mais chacun accorde à l'autre le respect et la considération qui lui sont dus. Je cite ici **Aissata Touré, Linda Fotsa, Moussa Ziguimé, Mahamadou Kotioubé, Ibrahim Guindo, Samuel Ephrata, Sounkalo Koné** et pour finir mon binôme de garde **Ali Soulemanou**. Votre collaboration est hautement instructive. Et, ce travail est entièrement le vôtre. Trouvez ici l'expression de ma profonde gratitude.

A mes maitres et aines **Pr Cheick Oumar Guinto, Dr Guida Landouré, Dr Mahamadou Karambé, Dr Thomas Coulibaly, Dr Oumar Samassékou, Dr Souleymane Papa Coulibaly, Dr Adama Sissoko, Dr Toumani Coulibaly, Dr Zeinab Koné, Dr Lassana Cissé, Dr Samba O**

Djimdé, Dr Salimata Diallo, Dr Saybou H Diallo, Dr Ousmane Dicko, Dr Salimata Diarra, Dr Mahamadou Sacko, Dr Ousmane Dicko, Dr Abdoulaye Yalcouyé, Dr Abdoulaye Taméga, Dr Cristel Nderbé, Dr Alhassane dit Baneye Maiga, Dr Abdoulaye Bocoum, Dr Mohamed Emile Dembélé, Dr Aba Cissé, Dr Cheick Abdel Kader Cissé, Dr Oumou Traoré, Dr Hassane Samir, Mr Salia Bamba, Mme Diallo Kadidiatou Diallo, Mr Youssouf Ballo, Mr Soumaila Niaré, Mr Aboubacar Karambé. Ce fut un moment riche en partage de connaissance. Là-dessus, n'ayez aucun doute, j'ai apprécié chaque seconde passée en vos compagnies et ce fut une grande chance pour moi de passer cette période d'internat dans un environnement hautement scientifiques avec de très aimables personnes que vous êtes.

Aussi, un grand merci à tous les neurologues du Mali d'avoir contribué d'une manière ou d'une autre à la réussite de ce travail. Il s'agit-là du fruit de vos sacrifices de tous les jours. Soyez en remercié et que le tout puissant vous accorde santé et longue vie en notre compagnie afin qu'on continue à bénéficier de vos enseignements de tous les jours.

Au personnel infirmier et à tous les techniciens de surface du Service de Neurologie du CHU pont G. Merci pour l'assistance courante toutes ces stressantes gardes passées ensemble dans le seul but de faire renaître le sourire sur des visages meurtris. Ce travail est bien le fruit de votre franche collaboration. Puisse Allah vous accorder longue vie et vous protéger des méfaits de ce combat quotidien.

A toutes les familles des patients ayant participé à cette étude.

Au consortium Human Heredity and Health in Africa (**H3Africa**) pour les opportunités d'apprentissage. A toute l'équipe de recherche sur les maladies héréditaires au Mali.

HOMMAGES AUX MEMBRES DU JURY

Hommages aux membres du jury

A notre maître et Président de jury

Professeur Cheick Oumar Guinto

Professeur honoraire de neurologie à la FMOS ;

Responsable de l'enseignement de la neurologie à la FMOS ;

Coordinateur du DES de Neurologie du Mali ;

Ancien chef du Service de Neurologie au CHU du Point G ;

Membre fondateur de la Société Malienne de Neurosciences. ;

Président de la Société Malienne de Neurologie ;

Membre du consortium Human Heredity and Health in Africa (H3Africa) ;

Cher maître, la première fois que nous avons mis les pieds dans votre bureau en 2018 pour l'obtention d'un accord de stage de rotation, continuera à nous marquer pour le restant de notre vie. L'humilité avec laquelle vous nous avez accueilli et orienté nous a marqué jusque-là.

Vos qualités pédagogiques et scientifiques, votre disponibilité, votre abord facile, votre bonté et votre humilité sont parmi d'innombrables autres des éléments de conduite que tout apprenant désirera avoir. Merci de nous avoir accepté parmi vos étudiants, et soyez rassuré, nous ne vous décevrons pas et resterons à votre entière disponibilité. Puisse Allah vous accorder une santé d'acier, une longue vie et beaucoup de bonheur en notre compagnie ; car vous savez toujours donner le bon exemple.

A notre maitre et juge

Docteur Souleymane Papa Coulibaly

Ancien interne des hôpitaux du Mali

Médecin Psychiatre et praticien hospitalier au CHU du Point G

Maitre-assistant à la FMOS

Membre de la Société Malienne de Santé Mentale (SOMASAM)

Membre de la Société Africaine de Santé Mentale (SASM)

Membre du Consortium Human Heredity and Health in Africa

Membre de la Société Malienne de Neurosciences (SMN)

Cher maitre, nous avons toujours été admiratif de vos qualités humaines et scientifiques ; ceci dès les toutes premières secondes de notre rencontre. Votre simplicité, votre sens de l'écoute, vos qualités intellectuelles, morales et sociales forcent l'admiration. Recevez ici l'expression de notre très haute considération.

A notre Maitre et co-directeur de Thèse

Docteur Guida Landouré

Spécialiste en Neuro génétique (MD, PhD) ;

Praticien hospitalier au CHU du Point G ;

Maitre-Assistant à la FMOS ;

Investigateur principal de l'étude sur les pathologies héréditaires au Mali ;

Secrétaire général de la Société Malienne de Génétique Humaine ;

Membre de la Société Malienne de Neurosciences ;

Membre de la Société Africaine de Génétique Humaine ;

Membre de la Société Américaine de Génétique Humaine ;

Membre du consortium Human Heredity and Health in Africa (H3Africa) ;

Membre du Réseau International des Maladies Rares.

Cher maitre, ce passage fait partie des parties de cette thèse qui m'ont fait le plus réfléchir ; ceci, le comment de votre qualificatif. Je vous assure qu'il est pratiquement impossible pour moi de vous décrire. Mais laissez moi être naturel. C'est à la faculté de médecine que j'ai eu l'honneur d'être appelé le sosie de Guida, rire. C'est ainsi que je décidai de découvrir celui qui se cache derrière tous ces éloges afin de faire de lui mon éventuel model parfait. Et, ce fut ainsi jusque-là. Me voilà en neurologie, je n'oublierai jamais ma première visite avec vous ou je devrais répondre à une série de questions d'observation et y tirer une récompense à la fin si satisfaction. C'était le début de l'admiration que j'ai pour vous, qui ne cesse de s'intensifier chaque matin ; ceci pour votre intelligence, votre courage, votre honnêteté, vos convictions, votre solidité, votre force de caractère, votre patience et votre grande générosité pour ne citer que ceux-ci parmi vos innombrables qualités. Cher maitre, je suis fier de faire partie de vos étudiants. Chaque instant passé en votre compagnie est pour moi un plus sur le savoir, le savoir être et le savoir vivre. Je n'ai aucun doute que vous m'aidez à dépasser vos qualités humaines et scientifiques. Vous êtes une chance pour toute l'humanité. Puisse Rabboul Izza vous accorder une santé de fer, une longue vie et beaucoup de bonheur en notre compagnie afin que tout le Mali, voire toute l'Afrique continue à bénéficier de votre savoir être, faire et vivre.

A notre maitre et Directeur de Thèse

Professeur Souleymane Coulibaly

Spécialiste de psychologie clinique et psychopathologie au CHU point G

Professeur titulaire de l'enseignement de la Psychologie Clinique à la FMOS

Secrétaire général de la Société Malienne de Santé Mentale (SOMASAM)

Président de l'Association Malienne des Psychologues Praticiens pour le Développement de l'Education et de la Santé (AMPPDES)

Membre de la Société Africaine de Santé Mentale (SASM)

Membre de la Société Malienne de Neurosciences (SMN)

Cher maitre, vous nous faites un grand honneur en acceptant avec une spontanéité totale de diriger ce travail. Ceci malgré votre agenda chargé d'autres priorités. Votre inestimable volonté de pérenniser la culture de l'excellence dans le domaine des sciences fait de vous un enseignant model. Merci d'avoir guidé nos pas jusque-là

Puisse Allah vous accorder santé longue vie et beaucoup de bonheur en compagnie de la jeune génération. Trouvez ici l'expression de notre profonde gratitude.

Sigles, abréviations et acronymes

AAIDD : American Association of Intellectual and Developmental Disorders

ACC : Agénésie du Corps Calleux

ACPA : Analyse chromosomique sur Puce à ADN

ADN : Acide désoxyribonucléique

AGAT : Glycine Aminotransférase

AMALDEME : Association Malienne de Lutte contre les Déficiences Mentales chez l'Enfant

APA : American Psychiatric Association

ASS : Afrique Sub-Saharienne

ATCD : Antécédents

ATP : Adénosine Tri Phosphate

ART-X : Alpha thalassemia X-linked intellectual disability

CDG : Congenital Disorders of Glycosylation

CGH array : Comparative Genomic Hybridization array

CGH : Comparative Genomic Hybridation

CHU : Centre Hospitalo-Universitaire

CIM : Classification Internationale des Maladies

CNV : Copy Number Variant

CRTR : CP2-Related Transcriptional Repressor

DIAD : Déficience Intellectuelle Autosomique Dominante

DIAR : Déficience Intellectuelle Autosomique Récessive

DES : Diplôme d'Etudes Spécialisées

DI : Déficience Intellectuelle

DILX : Déficience Intellectuelle Liée au Chromosome X

DMR : Differentially Methylated Regions

DNA : Desoxyribonucleic Acid

DS : Down syndrome

DSM : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

E/I : Excitateur/Inhibiteur

EIM : Erreurs Innées du Métabolisme

EDTA : Ethylenediaminetetraacetic Acid

EEG : Electroencéphalogramme

FMOS : Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie

FAPH : Faculté de Pharmacie

FMRP : Fragile Mentale Retardation Protein

FO : Fond d'Œil

FXS : Fragile X Syndrome

GABA : Gamma Aminobutyric Acid

GAMT : Guanidinoacétate Méthyltransférase

GluR1 : Glutamate Receptor 1

H3Africa : Human Heredity and Health in Africa

IEEE : Institute of Electric and Electronics Engineers

IGOLD : International Genetics of Learning Disability

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

MCT8 : Monocarboxylate Transporter 8

MGlu5 : glutamate métabotrope subtype 5

NFS : Numération de la Formule Sanguine

NGS : Next Generation Sequencing

NIH : National Institute of Health

NINDS : National Institute for Neurological Disorders and Stroke

NMDA : N-methyl-D-Aspartate

LTD : Long Term Depression

OGE : Organes Génitaux Externes

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

ORL : Otorhinolaryngologie

PAH : Phenylalanine4 Hydroxylase

PCR : Polymerase Chain Reaction

PCU : Phénylcétonurie

POCS : Pointes Ondes Continues du Sommeil

PTEN : Phosphatase and Tensin

QI : Quotient Intellectuel

S2D : Synapse to Disease

SEP : Sclérose en plaque

SNC : Système Nerveux Central

SNP array : Single Nucleotide Polymorphism array

SNP : Système Nerveux Périphérique

SYNGAP : Synaptic Ras GTPase-activating protein

TSA : Trouble du spectre autistique

TSH us : Thyroid Stimulating Hormone (ultra-sensible)

T3 : Tri iodothyronine

T4 : Thyroxine

TDM : Tomodensitométrie

TSH : Thyroid Stimulating Hormone

UBE3A : Ubiquitin-protein ligase E3A

USA : United States of America

VIP : Very Important Personnage

Table des matières

Sommaire.....	I
Dédicaces.....	II
Remerciements	III
Sigles, abréviations et acronymes.....	XI
Table des matières	XIII
Table des figures.....	XV
Table des tableaux	XVI
1. Introduction	1
2. Objectifs	2
2.1. Général	2
2.2. Spécifiques	2
3. Généralités.....	3
3.1. Définition.....	3
3.2. Intérêts	3
3.2.1. Épidémiologique.....	3
3.2.2. Diagnostique.....	3
3.2.3. Thérapeutique	4
3.3. Rappels anatomique et fonctionnel du système nerveux	5
3.3.1. Système nerveux central (SNC)	5
3.3.2. Le système nerveux périphérique (SNP)	6
3.3.3. La synapse	7
3.4. Rappel génétique	7
3.4.1. Le mode de transmission autosomique dominant :.....	8
3.4.2. Le mode de transmission autosomique récessive :.....	10
3.4.3. Le mode dominant lié au chromosome X :.....	11
3.4.4. Le mode de transmission récessif lié à l’X :.....	12
3.4.5. La transmission liée à l’Y :.....	14
3.4.6. Transmission de nature codominante :.....	15
3.4.7. Transmission de nature mitochondriale :.....	16
3.5. Physiopathologie de la déficience intellectuelle.....	17
3.6. Clinique de l’évaluation d’un patient avec DI.....	17
3.6.1. Les antécédents familiaux	17
3.6.2. Antécédents personnels du patient	18
3.6.3. Examen clinique	19
3.6.4. Diagnostic positif.....	19

3.6.5.	Critères de gravité.....	20
3.6.6.	Diagnostic étiologique.....	21
A.	Les causes environnementales.....	21
B.	Les causes génétiques :.....	25
3.6.7.	Diagnostic différentiel.....	33
3.7.	Les examens paracliniques.....	33
3.7.1.	Examens non génétiques.....	33
3.7.2.	Examens génétiques.....	35
3.8.	Prise en charge/accompagnement.....	36
3.8.1.	Essais en cours et perspectives.....	36
4.	Méthodologie.....	37
4.1.	Cadre et lieu d'étude.....	37
4.1.1.	Cadre d'étude :.....	37
4.1.2.	Lieu d'étude :.....	37
4.2.	Type d'étude et période d'étude.....	38
4.3.	Population d'étude.....	38
4.3.1.	Critères d'inclusion.....	38
4.3.2.	Critères de non inclusion.....	38
4.4.	Echantillonnage.....	38
4.4.1.	<i>Type et technique d'échantillonnage.....</i>	38
4.4.3.	<i>Taille de l'échantillon.....</i>	38
4.5.	Procédure d'enrôlement.....	38
4.5.1.	Évaluation clinique, paraclinique et génétique.....	39
4.5.2.	Evaluation paraclinique.....	41
4.6.	Variables :.....	43
4.7.	Recueil et analyse des données :.....	44
4.8.	Considérations éthiques :.....	44
4.9.	Sources de financement :.....	44
4.10.	Limites de l'étude :.....	44
4.11.	Conflit d'intérêt :.....	44
5.	Résultats.....	45
5.1.	Variables socio-démographiques.....	45
5.2.	Variables cliniques.....	47
5.3.	Variables paracliniques.....	54
5.3.1.	Biologie générale.....	54
5.3.2.	Imagerie cérébrale.....	54

5.3.3.	Caryotype	55
5.3.4.	Séquençage de l'exome ou du génome entier.....	55
6.	Commentaires et discussion	59
7.	Conclusion.....	61
8.	Recommandations	61
9.	Références	63
10.	Annexes	68

Table des figures

Figure 1 : Organisation générale du système nerveux (12).....	5
Figure 2: Organisation générale de la synapse (14).....	7
Figure 3 : Le mode de transmission autosomique dominant	9
Figure 4 : Le mode de transmission autosomique dominant (nouvelle mutation).....	10
Figure 5: Le mode de transmission autosomique récessif	11
Figure 6: Le mode de transmission dominant lié au chromosome X	12
Figure 7 : Le mode de transmission récessif lié au chromosome X	13
Figure 8 : Le mode de transmission lié au chromosome Y	14
Figure 9 : Le mode de transmission de nature codominante	15
Figure 10 : Le mode de transmission dite mitochondriale	16
Figure 11: Principes du séquençage Sanger par utilisation de DiDeoxynucleotide (ddNTP) et de Désoxynucléotide (dNTP)(51)	43
Figure 12 : Répartition des patients selon la tranche d'âge	45
Figure 13 : Répartition des patients selon le sexe	45
Figure 14 : Répartition des familles selon le groupe ethnique	46
Figure 15 : Répartition des familles selon la région de provenance.....	46
Figure 16 : Répartition des patients selon l'âge maternel à la conception	47
Figure 17 : Répartition des patients selon l'âge paternel à la conception.....	47
Figure 18 : Répartition des familles selon le profil consanguin	48
Figure 19 : Répartition des familles selon le mode de transmission	48
Figure 20 : Répartition des patients selon la présence d'une dysmorphie faciale	51
Figure 21 : Répartition des patients selon la présence de malformations des membres.....	52
Figure 22 : Répartition des patients selon la présence de malformations du rachis	52
Figure 23 : Répartition des patients selon le résultat de la biologie générale.....	54
Figure 24 : Répartition des patients selon le résultat de l'imagerie cérébrale	54
Figure 25 : Répartition des patients selon le caryotype.....	55

Figure 26: Le pedigree d'une famille malienne consanguine avec le récessif pour mode de transmission suspecté	56
Figure 27 : Visualisation au microscope à fluorescence de chromosomes à la métaphase de la division cellulaire	57
Figure 28 : Schéma de visualisation de la mutation du gène SDHA sur le logiciel IGV	58
Figure 29: Visualisation de la conservation de l'acide amine remplace dans plusieurs espèces	58
Figure 30: Etapes d'extraction de l'ADN suivant la procédure Puregene	75

Table des tableaux

Tableau I : L'évaluation de la sévérité de la déficience intellectuelle selon le DSM-V	20
Tableau II : examens standards non génétiques	34
Tableau III : Répartition des patients selon les antécédents per natalis	49
Tableau IV : Répartition des patients selon les antécédents néo et post natalis	49
Tableau V : Répartition des patients selon le développement psychomoteur	50
Tableau VI : Répartition des patients selon l'âge au début des symptômes	50
Tableau VII : Répartition des patients selon le motif de consultation	51
Tableau VIII : Répartition des patients selon les signes neurologiques	53
Tableau IX : Répartition des patients selon la sévérité de la déficience	53

INTRODUCTION

1. Introduction

L'American Association of Intellectual and Developmental Disabilities (AAIDD) définit la déficience intellectuelle comme une incapacité caractérisée par des limitations significatives du fonctionnement intellectuel inférieur à la moyenne et du comportement adaptatif qui se manifeste dans les habiletés conceptuelles, sociales et pratiques survenant durant la période développementale (1). Elle est cliniquement caractérisée par trois éléments principaux à savoir : un trouble de l'intelligence caractérisée par une incapacité à comprendre une information nouvelle ou complexe ; d'apprendre et d'appliquer de nouvelles compétences, un trouble du fonctionnement social se traduisant par une attitude diminuée à faire face à toute situation de façon indépendante, survenant dans la période développementale. Les causes environnementales représentent 15 à 20% des étiologies des DI et celles génétiques représentent plus des 2/3 (2). Le diagnostic clinique repose essentiellement sur l'interrogatoire et l'examen physique ; mais aussi et surtout l'évaluation psychométrique dans la mesure du possible (absence de déficits ou de malformations limitant l'administration du test). Parfois, l'anamnèse à elle seule permet de supposer une étiologie. Cependant, la réalisation d'examen complémentaires plus poussés tels génétiques est nécessaire pour poser le diagnostic étiologique. Il s'agit d'une affection fréquente et environ 1 à 3% de la population seraient concernés. Elle peut être associée à d'autres troubles tels que : (*l'épilepsie, le déficit de l'attention avec hyperactivité, des malformations et le trouble du spectre autistique*) ; rendant les diagnostics encore plus complexes. La reconnaissance et l'intégration des personnes concernées constituent un enjeu et une responsabilité importants pour une société démocratique basée sur l'universalité des droits (3). Une méta-analyse réalisée en 2011 qui avait inclus 52 études à travers le monde a retrouvé des prévalences variées suivant le niveau de revenu des pays. Ceux à faible et moyen revenus ayant les plus fortes prévalences qui étaient respectivement de 16,41 et 15,94/1000, et 9,21/1000 pour les pays à revenu élevé (4). Elle rapportait 6,95/1000 en Australie-2007 ; 30,75/1000 en Zambie; 35,56/1000 en Afrique du Sud en 2002 (4). Peu d'études existent sur la DI en Afrique et particulièrement au sud du Sahara. Malgré les avancées majeures dans l'identification de gènes/variants génétiques en cause dans d'autres populations, en Afrique Sub-Saharienne (ASS), les études portent principalement sur la clinique et l'identification des causes secondaires. Au Mali, aucune étude traitant des causes génétiques de la DI n'avait eu lieu jusque-là, ceci malgré les taux élevés de consanguinité et fertilité que connaît notre pays, faisant de celui-ci une zone propice à la survenue de pathologies génétiques, surtout récessives. C'est fort de ces constats que nous avons entrepris ce travail dans le but d'identifier d'éventuelles anomalies génétiques en cause des cas de DI que nous rencontrons dans la pratique quotidienne.

OBJECTIFS

2. Objectifs

2.1. Général

Étudier les aspects cliniques et génétiques de la déficience intellectuelle dans le Service de Neurologie du CHU Point G.

2.2. Spécifiques

- Décrire les aspects cliniques des patients atteints de déficience intellectuelle.
- Identifier et décrire les anomalies génétiques sous-jacentes.

GENERALITES

3. Généralités

3.1. Définition

La déficience intellectuelle (DI) est, selon l'Organisation Mondiale de la Santé, « la capacité sensiblement réduite de comprendre une information nouvelle ou complexe, d'apprendre et d'appliquer de nouvelles compétences (trouble de l'intelligence : QI d'environ 70 ou au-dessous pour un test de QI passé de façon individuelle) ; Il s'ensuit une aptitude diminuée à faire face à toute situation de manière indépendante (trouble du fonctionnement social), un phénomène qui commence avant l'âge adulte et exerce un effet durable sur le développement »(5).

La limitation significative du fonctionnement adaptatif est visible dans divers secteurs d'aptitudes tels que la communication, les apprentissages scolaires, l'autonomie, la responsabilité individuelle, la vie sociale, le travail, les loisirs, la santé, ou encore la sécurité (5).

3.2. Intérêts

3.2.1. Épidémiologique

La DI est un problème majeur de santé publique car concerne environ 1 à 3% de la population générale (6). Malgré sa fréquence élevée, elle demeure sous diagnostiquée et constitue un handicap majeur pour le développement des pays. Les causes sont diverses et incluent celles environnementales et génétiques. Sous-estimée aussi en termes de fréquence compte tenu de la rareté des études à son sujet, surtout celles de larges populations.

Le sexe masculin est le plus touché par la DI, 58% rapportait une étude Ecossaise en 2017 (8).

Les pays à faible revenu ont une prévalence nettement plus élevée de DI que ceux de revenu élevé pour de multiples raisons tel le mode de vie (7).

Peu d'études sur la génétique de la déficience intellectuelle en Afrique et plus particulièrement au sud du Sahara et aucune étude de cette nature au Mali.

3.2.2. Diagnostique

La DI est une affection très fréquente avec une très grande hétérogénéité clinique et génétique. La démarche diagnostique est rigoureuse et assez complexe surtout dans notre contexte compte tenu du caractère limité de l'accès aux examens clés.

Des multiples étiologies de la DI, celles génétiques représentent entre un quart et la moitié des causes identifiées qui peuvent se décliner en anomalies chromosomiques, anomalies monogéniques et autres anomalies génétiques non mendéliennes dont le phénomène d'empreinte parentale. L'implication d'un très grand nombre de gènes dans la DI et leur rareté relative rendent le diagnostic étiologique

difficile à établir ; ce d'autant que la majorité de ces gènes est responsable de DI non syndromique qu'un petit nombre seulement est testé en diagnostic dans la pratique quotidienne (9).

3.2.3. Thérapeutique

La déficience cognitive doit évidemment être comprise et diagnostiquée comme un trouble du neurodéveloppement et nécessite une prise en charge adéquate. Affection incurable, le but de la prise en charge doit être axé sur la normalisation du comportement du sujet en concordance avec les règles et normes de conduite en société.

La prise en charge des personnes avec déficience intellectuelle représente un système complexe de paradigmes professionnels, de politique publique sociale, de disponibilité et d'organisation de services et voies de financement (10). Il s'agit de soins médicaux assez complexes nécessitant une réflexion au-delà des frontières disciplinaires voire des connaissances et de compétences particulières.

Cette prise en charge s'articule autour de principaux éléments à savoir ; le traitement de la cause, le traitement des troubles psychiatriques associés et l'assistance physique. Aussi, l'aide à l'autonomisation, l'évaluation et la prise en charge de la douleur, la prévention de la maltraitance, le soutien psychologique et sans exhaustivité, la facilitation de la réinsertion sociale sont aussi d'éléments complémentaires clés dans la prise en charge de sujets atteints de DI.

La pharmacothérapie est fonction de la cause et l'accès à certains médicaments reste limité en termes de coût (ex. Ganaxolone, R-baclofène etc.) en phase III d'essais dans la sclérose en plaque (SEP), trouble du spectre autistique (11).

Aussi, au-delà de la caractérisation de nouveaux gènes responsables de DI, les défis de demain seront de mieux comprendre l'ensemble des mécanismes physiopathologiques sous-jacents et d'identifier des processus cellulaires dans lesquels interviennent les produits de ces gènes, qui pourraient représenter de cibles thérapeutiques.

3.3. Rappels anatomique et fonctionnel du système nerveux

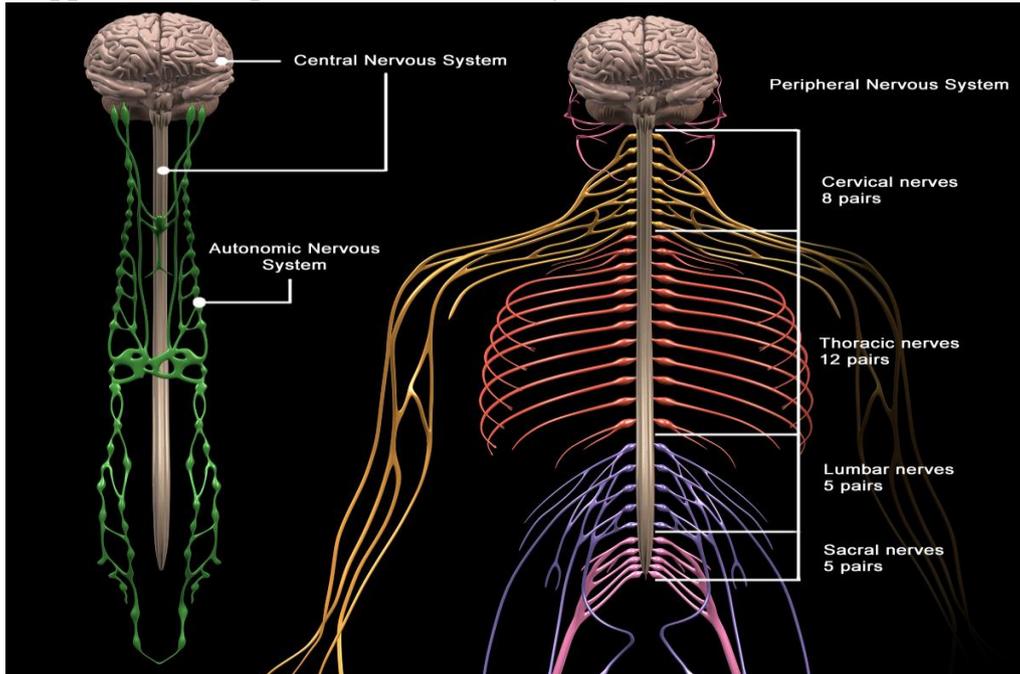


Figure 1 : Organisation générale du système nerveux (12).

Le système nerveux correspond à l'ensemble des structures qui permettent la réception, l'intégration, la transformation et la transmission des informations provenant de l'organisme et de son environnement. Il a principalement trois fonctions.

- Une fonction sensitive et sensorielle de détection grâce à des récepteurs qui détectent toutes les notifications de l'organisme et de l'environnement extérieur ;
- Une fonction d'intégration et d'analyse des informations qu'il reçoit des récepteurs ;
- Une fonction motrice permettant la contraction des diverses cellules musculaires de l'organisme ;

Le système nerveux est divisé en deux grandes parties : le système nerveux central (SNC) et le système nerveux périphérique (SNP).

3.3.1. Système nerveux central (SNC)

Il comprend l'encéphale, (le cerveau, le cervelet, le tronc cérébral) et la moelle épinière.

Chez l'adulte, l'encéphale contient environ 100 milliards de cellules nerveuses (13).

Le système nerveux est composé de cellules nerveuses spécialisées, les neurones, et de cellules de soutien, les cellules gliales. L'association des neurones et des cellules gliales est différente dans le système nerveux périphérique et dans le système nerveux central. Les cellules gliales du système nerveux périphérique sont les cellules capsulaires et les cellules de Schwann ; celles du système nerveux central sont les cellules épendymaires, les astrocytes et les oligodendrocytes (13).

La moelle épinière émerge, se prolonge du tronc cérébral et sort de la boîte crânienne par le foramen magnum au niveau de l'os occipital et se limite au niveau de la première vertèbre lombaire par le cône terminal. Elle chemine l'information sensitive vers le cerveau et motrice du cerveau vers les effecteurs (muscles, glandes etc.) Toutes les informations de l'organisme affluent vers le SNC à partir de détecteurs sensoriels de différents types. L'encéphale contrôle la plupart des fonctions du corps, dont la perception, les mouvements, les sensations, les pensées, la parole et la mémoire. La moelle épinière se rattache à l'encéphale au niveau du tronc cérébral et est protégée par les vertèbres qui forment la colonne vertébrale. Les nerfs émergent de la moelle épinière pour innerver les parties du corps. La moelle épinière fait circuler les signaux nerveux leurs permettant d'aller et venir entre l'encéphale et le reste des nerfs du corps.

3.3.2. Le système nerveux périphérique (SNP)

Il permet de connecter le SNC aux récepteurs (sensitivo-sensoriels) et effecteurs périphériques (moteurs) et est constitué des ganglions nerveux, de 31 paires de nerfs rachidiens qui émergent de la moelle épinière et des 12 paires de nerfs crâniens, qui émergent pour la plupart du tronc cérébral.

Il se subdivise en deux voies.

Voies sensibles (ou afférentes) constituées de neurones sensitifs somatiques et viscéraux et au niveau desquelles la propagation de l'influx vient des récepteurs périphériques.

Voies motrices (ou efférentes) constituées de neurones moteurs dont l'origine des influx est le SNC. Cette même voie peut être divisée en deux composantes qui sont le système nerveux somatique, volontaire ; (ici l'influx nerveux provenant du SNC est envoyé vers les muscles striés squelettiques) et le système nerveux autonome, végétatif, involontaire ; (ici l'influx provenant du SNC est envoyé vers les muscles lisses, le myocarde, les glandes. Ce dernier a une composante sympathique qui tend à activer les organes et une parasympathique tendant à les mettre au repos. Mais les deux peuvent être inhibiteurs et excitateurs.

3.3.3. La synapse

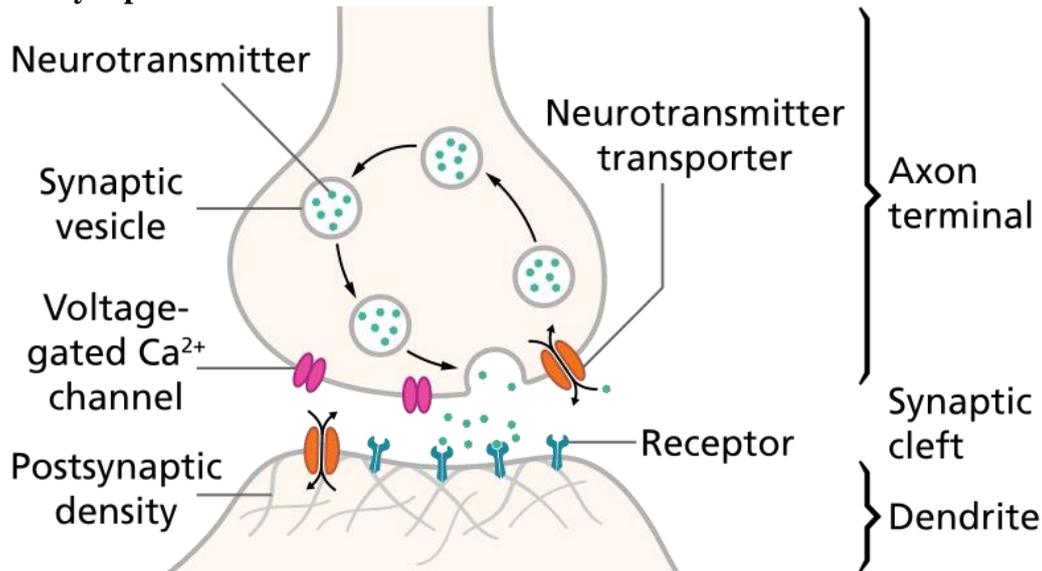


Figure 2: Organisation générale de la synapse (14)

La synapse correspond au point de connexion fonctionnelle entre deux neurones. Un millimètre cube de substance grise du cortex peut contenir 5 millions de synapses. Les synapses peuvent être électriques ou chimiques.

Les synapses électriques correspondent à des jonctions de type GAP (ou nexus) présentes dans de nombreux tissus de l'organisme. Ces synapses sont formées par des protéines transmembranaires qui forment "un tunnel" entre les cellules permettant des échanges. Les synapses chimiques quant à elles sont uniquement présentes dans le tissu nerveux ; et, suivant les structures impliquées on aura : des synapses neuro neuronales ; jonction entre deux neurones parmi lesquelles on trouve les axo-dendritiques (entre axone et les dendrites), axo-somatiques (entre axone et les corps cellulaires) ;

Des synapses neuro effectrices : jonction entre un neurone (moteur) et une cellule effectrice (cellule musculaire ou cellule sécrétrice d'une glande tel la surrénale).

Des synapses neuro sensorielles : jonction entre des cellules sensorielles et des neurones.

3.4. Rappel génétique

Le corps humain est constitué de plusieurs milliards de cellules, unité structurelle et fonctionnelle du vivant. Nos cellules contiennent des organites dont le noyau, contenant la chromatine appréciable sous forme de chromosomes courant la division cellulaire. Chaque chromosome est constitué d'ADN hyper enroulé autour de protéines dites histones. Cet acide nucléique dit désoxyribonucléique est lui-même constitué d'une succession de plusieurs gènes formés à leur tour par une série de plusieurs paires de bases. Gènes codant pour les protéines indispensables à la constitution et au fonctionnement des organismes vivants.

Une altération au niveau de ces gènes peut conduire à un désordre dans la production de la protéine correspondante qui à son tour peut entraîner une perte de sa fonction. La sévérité dépendra de la fonction de la protéine altérée. L'anomalie qui en résulte peut-être transmise par les parents aux futures générations selon plusieurs modes de transmission. L'hérédité mendélienne classique ou monogénique est basée sur la transmission d'un seul gène sous un mode autosomique dominant, codominant, récessif ou lié au chromosome sexuels X ou Y. Les découvertes sur la structure de l'ADN, le code génétique, le génome et l'observation de caractères et maladies génétiques ne répondant pas aux lois de la génétique formelle (hérédité mendélienne) ont orienté les chercheurs vers d'autres modes de transmission dont ceux liés à l'hérédité multifactorielle et mitochondriale. L'hérédité multifactorielle fait appel à la synergie de gènes et de facteurs environnementaux. L'hérédité mitochondriale extra nucléaire ne peut être transmise que par la mère dont les cellules contiennent un grand nombre de mitochondries. Plusieurs facteurs peuvent modifier le phénotype attendu chez un individu. Il est d'ores et déjà acquis que nos connaissances sur le mode de transmission des caractères normaux et des maladies seront décuplées dans un avenir plus ou moins rapproché avec une compréhension de la structure des gènes, leur rôle et l'interaction des gènes entre eux et avec l'environnement (2).

3.4.1. Le mode de transmission autosomique dominant :

La présence d'une seule copie du gène muté est suffisante pour que l'individu ait le caractère. Les individus hétérozygotes et homozygotes pour l'allèle muté ont tous le caractère. Exemple de la maladie de **Huntington** et du **syndrome de Marfan** (15).

Un individu atteint a forcément un parent atteint et le risque pour chaque enfant est de 50%.

Un sujet non affecté issu d'un parent affecté ne peut transmettre le caractère à ses descendants (15).
Les deux sexes sont atteints.

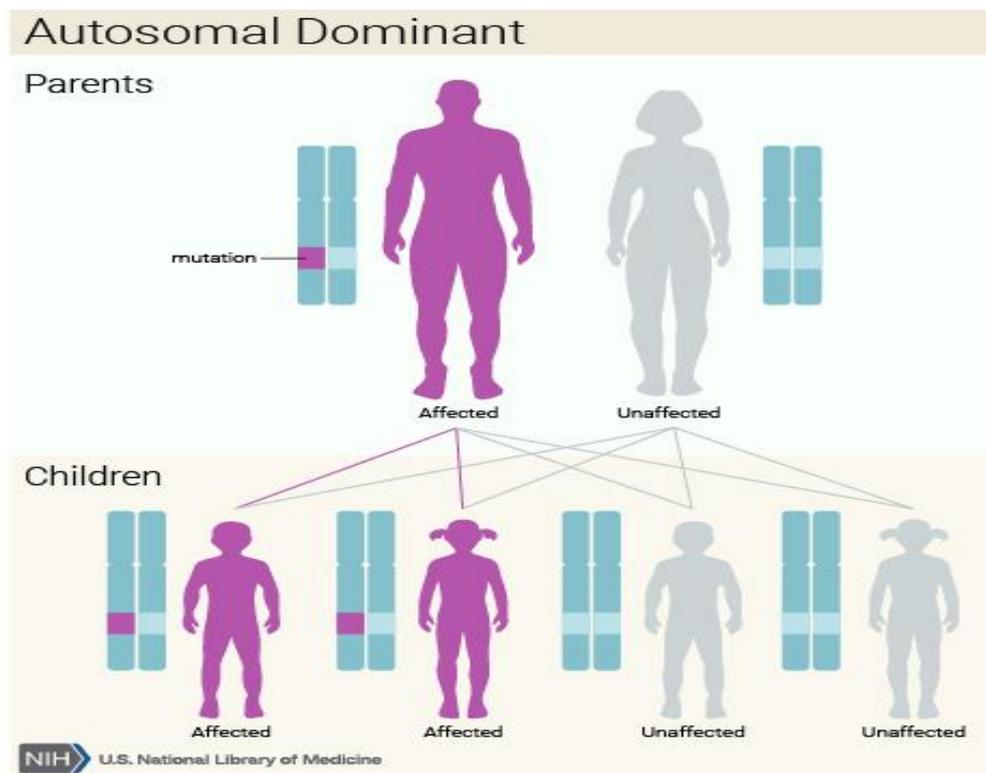


Figure 3 : Le mode de transmission autosomique dominant

Père porteur de l'allèle muté transmettant celui-ci à ses enfants avec l'atteinte des deux sexes (15).

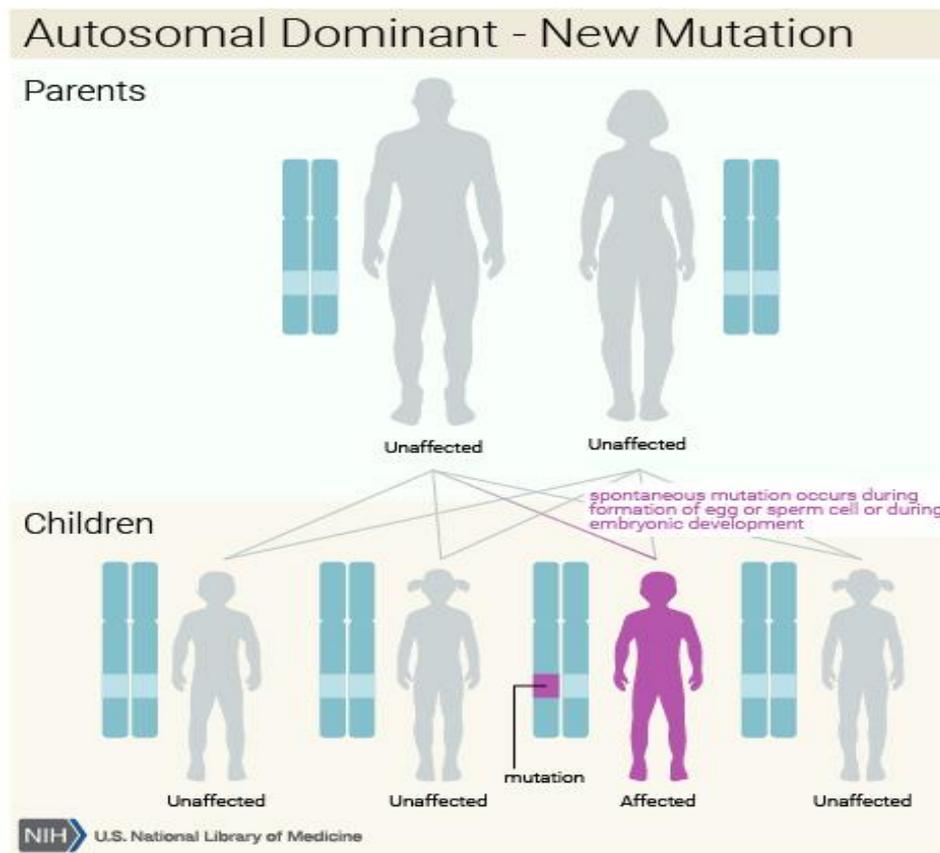


Figure 4 : Le mode de transmission autosomique dominant (nouvelle mutation)

Une mutation spontanée est apparue durant la gamétogenèse ou le développement embryonnaire. Il s'agit d'une mutation dite *de novo*.

3.4.2. Le mode de transmission autosomique récessive :

La présence de deux copies de l'allèle anormal est requise pour que l'individu ait le trait ou la maladie. Si des parents normaux ont un enfant atteint, ils sont tous hétérozygotes pour l'allèle en question. En moyenne 25% des enfants sont atteints, 25% sont normaux et 50% sont hétérozygotes (15). L'exemple de la **Fibrose cystique** et de la **Drépanocytose**.

Tous les enfants issus d'un parent affecté, et d'un parent génotypiquement normal sont des hétérozygotes phénotypiquement normaux.

En moyenne, 50% des enfants d'un parent affecté et d'un hétérozygote sont affectés et 50% sont hétérozygotes (15). Tous les enfants de deux parents affectés sont eux aussi affectés sans distinction de sexe. Les hétérozygotes sont phénotypiquement normaux mais sont porteurs de l'allèle muté et la consanguinité augmente le risque d'affection des enfants.

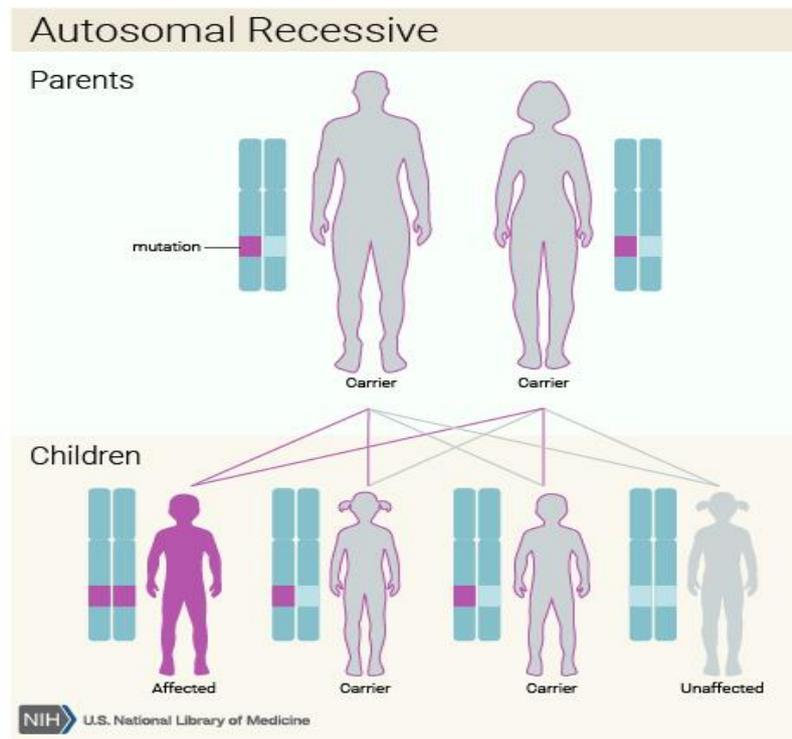


Figure 5: Le mode de transmission autosomique récessif

Les deux parents possèdent l'allèle muté, et cet état est nécessaire pour que les enfants aient le caractère considéré. Les deux sexes sont atteints (15).

3.4.3. Le mode dominant qu'est lié au chromosome X :

Ces traits sont portés par le chromosome X et sont rares. Le sexe masculin est atteint avec grande sévérité et certaines de ces affections lui sont létales.

Les individus du sexe féminin ayant un allèle anormal sont atteints mais avec moins de sévérité. L'exemple du **syndrome de l'X fragile**.

Le père transmet le trait à toutes ses filles, mais à aucun de ses garçons et les femmes hétérozygotes transmettent le trait à 50% des enfants sans distinction de sexe (15). Celles homozygotes transmettent le trait à tous leurs enfants.

Il n'est pas aisé de différencier une transmission autosomique dominante d'une transmission dominante liée à l'X ; de vastes pedigrees sont requis avec une attention particulière aux enfants dont les pères sont atteints car la transmission père-fils est ici exclue (15).

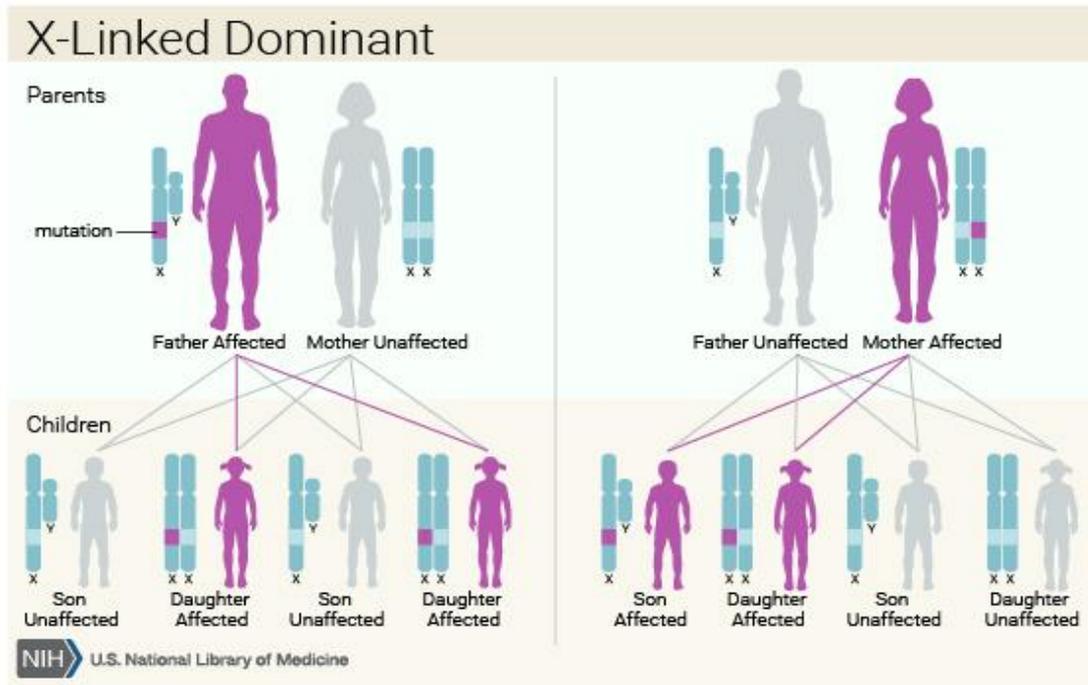


Figure 6: Le mode de transmission dominant qu'est lié au chromosome X

L'un ou l'autre des deux parents porte l'allèle anormal. Le père s'il est affecté transmet le caractère à toutes ces filles mais jamais à ses garçons. La mère par contre peut aussi bien transmettre aux filles qu'aux garçons (15).

3.4.4. Le mode de transmission récessif lié à l'X :

Il s'agit-là de traits portés par le chromosome X. Presque tous les sujets atteints sont du sexe masculin car le féminin a le plus souvent une copie normale de l'allèle muté sur l'X homologue (hétérozygotes). L'exemple de l'hémophilie et de la **maladie de Fabry**.

Les femmes hétérozygotes sont habituellement phénotypiquement normales, mais comme porteuses, transmettent le trait à 50% de leurs enfants. Cinquante pourcents des garçons d'une porteuse sont atteints et 50% de ses filles sont porteuses (15).

Le père atteint ne transmet jamais le trait à ses garçons et toutes les filles d'un sujet masculin atteint sont des porteuses.

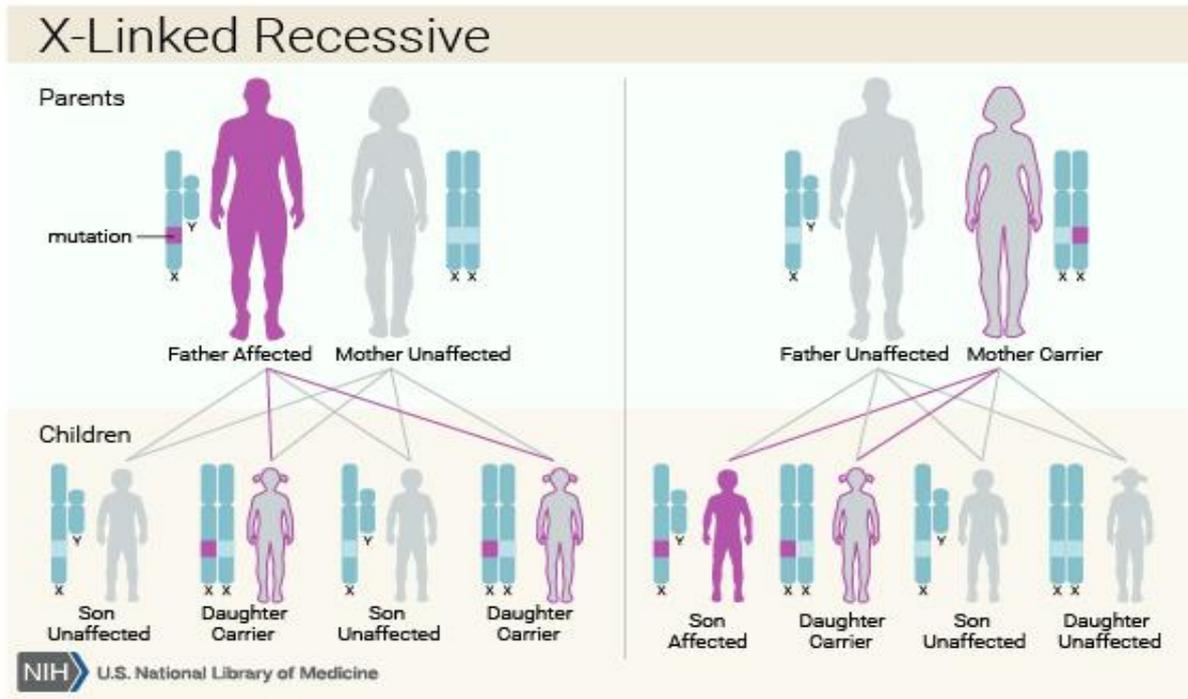


Figure 7 : Le mode de transmission récessif lié au chromosome X

L'allèle muté est porté par le chromosome X et le père ne peut le transmettre à ses garçons. Si l'allèle anormal est porté par la mère, 25% des garçons sont atteints du fait de l'absence de deux chromosomes X susceptibles de protéger ces derniers. En lieu et place ils possèdent le chromosome Y qui ne peut avoir l'allèle homologue de celui muté (15).

3.4.5. La transmission liée à l'Y :

Une pathologie est dite liée à l'Y lorsque le gène altéré en cause est porté par le chromosome Y. Un des chromosomes sexuels porté par le sexe masculin. La transmission se fait uniquement de male en male (père-fils). L'exemple de la **stérilité masculine par délétion du chromosome Y** (15).

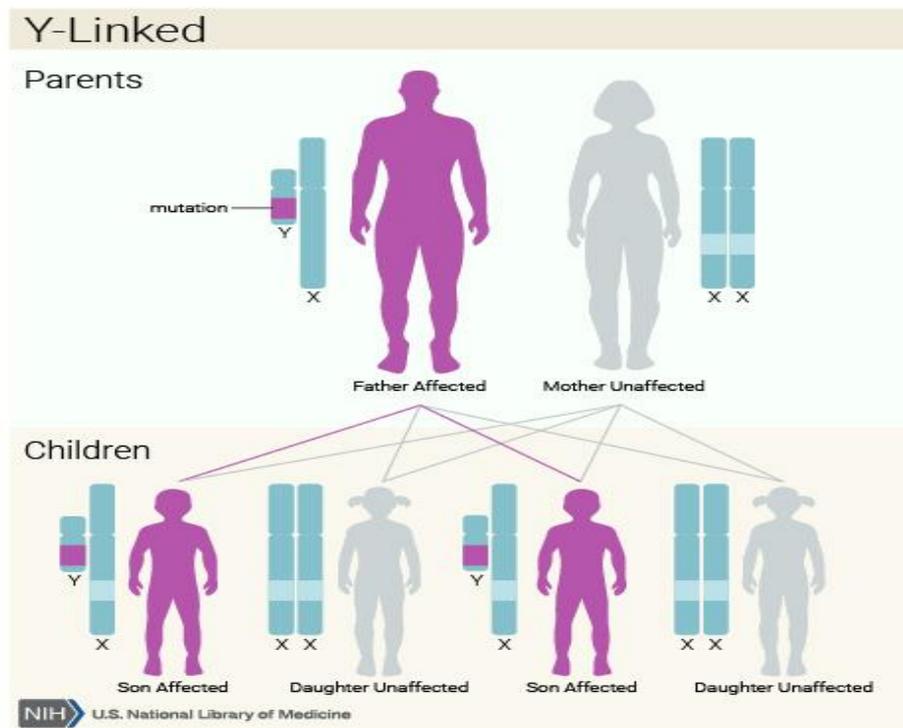


Figure 8 : Le mode de transmission lié au chromosome Y

Transmission assez particulière. Il ne s'agit que de caractères transmissibles aux garçons, seuls recevant le chromosome Y de leur père. Le sexe féminin est épargné par ces conditions (15).

3.4.6. Transmission de nature codominante :

Dans cette transmission, les deux versions d'un gène s'expriment de façon concomitante. Chaque gène contribue à la production d'une partie de la protéine correspondante. Chaque allèle a une influence sur le trait considéré. Exemple du **groupe sanguin ABO** et de la **déficience en alpha-1 antitrypsine** (15).

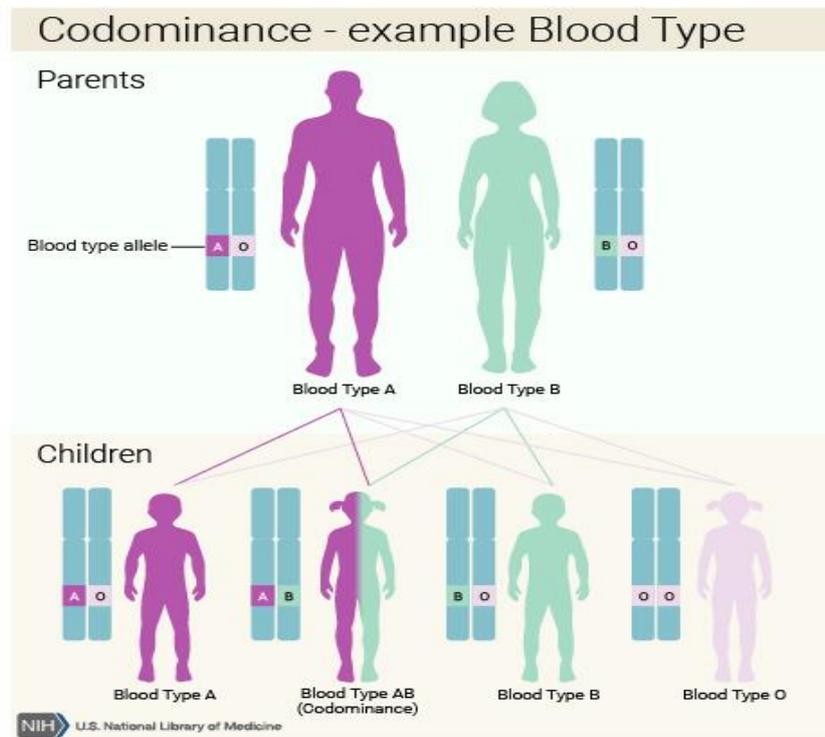


Figure 9 : Le mode de transmission de nature codominante

Expression concomitante des deux versions du même gène. Chacun participe à l'expression du caractère considéré (15).

3.4.7. Transmission de nature mitochondriale :

Aussi dite transmission maternelle, concerne l'ADN mitochondrial.

Les mitochondries sont des organites cellulaires qui convertissent les molécules en énergie utilisable par la cellule. Elles contiennent une petite quantité d'ADN dit mitochondrial. Les anomalies transmises selon ce mode ne peuvent l'être que par la mère. Les ovocytes étant les seuls fournissant des mitochondries courant la fécondation. Il n'y a pas de transmission père-fils (15). L'exemple de la **neuropathie optique héréditaire de Leber**.

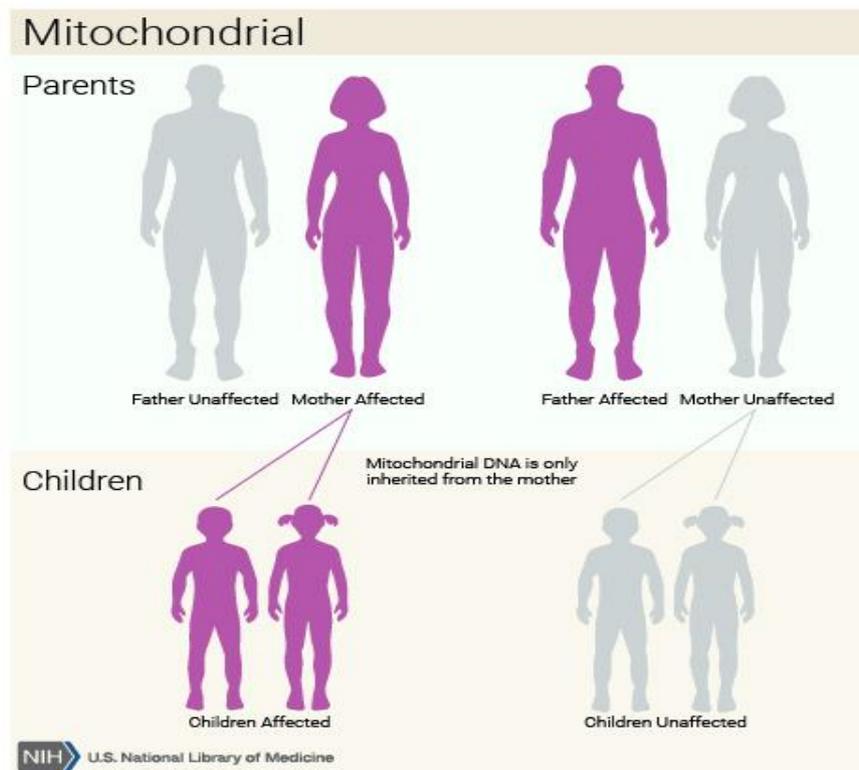


Figure 10 : Le mode de transmission dite mitochondriale

Il s'agit de conditions exclusivement transmises par la mère aux deux sexes dans la descendance. Le père porte l'anomalie mitochondriale mais ne peut en aucun cas le transmettre à ses enfants(15).

NB : les maladies résultant d'anomalie de structure ou de nombre des chromosomes et les pathologies secondaires à l'action de plusieurs gènes ou d'interaction gène/environnements n'obéissent pas à ces différents modes de transmission suscités (15).

3.5. Physiopathologie de la déficience intellectuelle

Environ 1/3 des 25 000 voire 30 000 gènes humains s'expriment au niveau du cerveau participant à son développement et fonctionnement. L'altération d'un de ces gènes peut avoir des répercussions sur le fonctionnement normal de plusieurs fonctions de l'organisme dont celle cognitive (2).

Cette altération peut survenir à tous les niveaux dans le génome (ensemble des gènes d'un individu). Il y a une très grande hétérogénéité étiologique de la DI avec plusieurs centaines de gènes déjà connus ; parmi lesquels ceux intervenant dans la pathogenèse d'autres troubles neurologiques (16).

Le gène SYNGAP1 code pour la protéine SynGAP qui joue un rôle important dans la cellule nerveuse. Protéine agissant surtout au niveau des synapses, zones de contact et de communication entre cellules. Les synapses ont les capacités de changer de structure et de fonction au cours du temps, processus indispensable pour la mémoire et l'apprentissage. La protéine SynGAP assure l'adaptation synaptique et le câblage nerveux. Cette protéine joue un rôle plus important durant la période neurodéveloppementale, étape cruciale dans la définition de la capacité cognitive future (17). Une mutation affectant la production de la protéine correspondante conduit à un trouble du fonctionnement cognitif frein pour l'apprentissage et la mémoire.

3.6. Clinique de l'évaluation d'un patient avec DI

Adopter une démarche systématisée visant à aboutir à un diagnostic étiologique de certitude reste fondamentale même avec l'avènement des nouvelles techniques de *Next Generation Sequencing* (NGS) ou séquençage haut débit pouvant laisser penser que la clinique n'a plus d'importance ou est secondaire. Dans un grand nombre de cas, l'intervention de neuro pédiatres, généticiens cliniciens et de pédopsychiatres est nécessaire. L'examen clinique peut permettre de poser d'emblée le diagnostic. L'identification de variants rendra nécessaire dans la majorité des cas un retour à la clinique pour leur interprétation. Elle comporte plusieurs étapes la consultation médicale initiale (9).

3.6.1. Les antécédents familiaux

Permettant éventuellement de s'orienter vers un mode de transmission préférentiel, la réalisation de l'arbre généalogique est un moment crucial de la consultation. Le maximum de temps doit être consacré au recueil des antécédents familiaux avec focus sur ceux d'épilepsie, de troubles psychiatriques ou psychologiques, mais également de malformations. Il est crucial de reconstituer l'histoire familiale sur trois générations : le patient et sa fratrie, ses parents et leurs fratries, les enfants des oncles et tantes, les grands-parents (et, si possible, leur fratrie et leur descendance). Aussi, l'âge des parents sera noté : un âge maternel élevé pouvant orienter vers une pathologie chromosomique, tandis qu'un âge paternel élevé oriente plus vers une mutation *de novo* dans le cadre d'une pathologie autosomique dominante (9).

Dans certains cas, il est possible d'évoquer un mode de transmission. L'exemple de l'existence, dans la branche maternelle, de plusieurs sujets masculins (frères, oncles) présentant des troubles cognitifs permet de poser l'hypothèse d'une déficience intellectuelle dont le gène responsable est situé sur le chromosome X (DILX) et, un lien de parenté entre les parents peut orienter vers une pathologie autosomique récessive. Dans les affections dominantes, la variabilité d'expression peut rendre certains signes inconstants, et c'est en combinant les signes présentés par différents membres d'une même famille qu'on peut arriver à compléter un cadre syndromique. C'est le cas par exemple de la maladie de Steinert, de la micro-délétion 22q11, des mutations du gène PTEN etc. (9)

À l'inverse, des tableaux cliniques de DI sans rapport les uns avec les autres dans une même famille, des fausses-couches à répétition ou des décès néonataux suggèrent une anomalie chromosomique déséquilibrée ; une translocation équilibrée familiale pouvant engendrer des phénotypes différents en rapport avec des remaniements déséquilibrés différents. Il faut s'inquiéter de la survenue de fausses-couches, de morts fœtales, et même de décès dans la fratrie du patient, car cette information n'est pas forcément donnée spontanément.

Un handicap intellectuel touchant tous les enfants d'une fratrie doit faire évoquer une cause maternelle toxique (alcool) ou métabolique (phénylcétonurie) (9).

3.6.2. Antécédents personnels du patient

Les antécédents personnels du patient sont recueillis avec les éléments suivants.

- Le contexte et les circonstances de la grossesse (naturelle ou médicalisée, antécédents d'hypofertilité), le déroulement de la grossesse (sérologies, exposition à l'alcool, prises médicamenteuses, mouvements actifs, échographies etc.) et les conditions de la naissance (score d'Apgar, adaptation à la vie extra-utérine)
- Mensuration de naissance (poids, taille, périmètres crânien et thoracique) et la période néonatale (modalités d'alimentation, courbe de poids, séjour en néonatalogie ou réanimation)
- Chronologie des acquisitions psychomotrices (tenue de la tête, station assise, debout, âge de la marche, des premiers mots, des premières associations de mot, de propreté etc.
- Existence de troubles comportementaux (sommeil, angoisse, tolérance aux changements, communication, sociabilité etc.) ; le parcours scolaire (redoublements, orientations, auxiliaire de vie scolaire/emplois vie scolaire etc.) ; les rééducations mises en place et leur chronologie (orthophonie, psychomotricité, soutien psychologique etc.) ; l'histoire médicale (éventuelles malformations mineures ou majeures, opérées ou non, à savoir le cœur, les reins, les extrémités, les organes génitaux externes: OGE etc.).

- On s'intéressera à l'existence de convulsions dont il faut définir le type et la chronologie, le caractère fébrile ou non, les traitements, le caractère pharmaco-résistant éventuel ; au phénotype comportemental (hyperactivité sévère, comportement autistique, rires inappropriés et absence de langage trouble du comportement alimentaire, automutilation, stéréotypies, réactivité au bruit)
- La présence de troubles sensoriels ou malformations mineurs qu'il faut savoir rechercher

3.6.3. Examen clinique

Celui-ci est général et complet en insistant sur l'examen neurologique qui recherche surtout les signes d'atteinte centrale. Les mensurations seront notées et les courbes de croissance faites (poids, taille et périmètre crânien).

Lorsqu'il existe une anomalie du périmètre crânien, ne pas oublier de mesurer le périmètre crânien parental. En fonction du contexte clinique et de l'âge, l'avis d'autres spécialistes sera sollicité (9).

L'avis d'un généticien clinicien est toujours souhaitable lorsqu'il existe une dysmorphie, des malformations ou qu'il existe des antécédents familiaux.

L'examen morphologique vise à détecter des anomalies même mineures susceptibles d'orienter vers une étiologie. On recherche la présence d'une dysmorphie (anomalie de la face, des oreilles, du palais, des dents etc.), une déformation du thorax ou du rachis (*pectus*, mamelons accessoires, scoliose), des anomalies cutanées (pigmentation anormale, malformations vasculaires), des anomalies des extrémités (hyperlaxité, malformations mineures, pieds bots etc.), des phanères, des OGE etc. L'examen neurologique vise à détecter des signes neurologiques permettant d'orienter vers une étiologie. Il recherche des anomalies motrices, sensorielles, des signes pyramidaux, extrapyramidaux, cérébelleux, dystoniques etc., une hypotonie globale ou segmentaire, des mouvements anormaux etc.

3.6.4. Diagnostic positif

Le diagnostic positif de la DI est posé devant la réunion de trois critères de diagnostic du DSM-5

- Constat de déficits dans le fonctionnement intellectuel tel le raisonnement, la résolution de problèmes, le jugement, la pensée abstraite, la planification, l'apprentissage académique, l'apprentissage par expérience et la compréhension pratique. Déficiences confirmées à la fois par une évaluation clinique et par un test d'intelligence personnalisé et normalisé.
- Des limitations significatives du comportement adaptatif en général c'est-à-dire dans les habiletés conceptuelles, pratiques et sociales apprises qui permettent de fonctionner dans la vie quotidienne.

L'apparition de ces déficits intellectuels et de ces limitations adaptatives courant la période développementale.

3.6.5. Critères de gravité

Critères de gravité de la déficience intellectuelle selon le DSM-5

Tableau I : L'évaluation de la sévérité de la déficience intellectuelle selon le DSM-V

Gravité	Domaine conceptuel	Domaine social	Domaine pratique
Légère	La personne a une manière plus pragmatique de résoudre des problèmes et de trouver des solutions que ses pairs du même âge...	La personne a une compréhension limitée du risque dans les situations sociales ; à un jugement social immature pour son âge...	La personne occupe souvent un emploi exigeant moins d'habiletés conceptuelles...
Modérée	D'ordinaire, la personne a des compétences académiques de niveau primaire et une intervention est requise pour toute utilisation de ces compétences dans la vie professionnelle et personnelle...	Les amitiés avec les pairs tout-venants souffrent souvent des limitations vécues par la personne aux chapitres des communications et des habiletés sociales...	Présence chez une minorité importante de comportements mésadaptés à l'origine de problèmes de fonctionnement social...
Grave	La personne a généralement une compréhension limitée du langage écrit ou des concepts faisant appel aux nombres, quantités, temps et à l'argent...	Le langage parlé est relativement limité sur le plan du vocabulaire et de la grammaire...	La personne a besoin d'aide pour toutes les activités de la vie quotidienne ; y compris pour prendre ses repas, s'habiller, se laver et utiliser les toilettes...
Profonde	La personne peut utiliser quelques objets dans un but précis (prendre soin de soi, se divertir) ... Des problèmes de contrôle de la motricité empêchent souvent un usage fonctionnel	La personne peut comprendre des instructions et des gestes simples...	La personne dépend des autres pour tous les aspects de ses soins physiques, pour sa santé et pour sa sécurité, quoi qu'elle puisse participer à certaines de ces activités...

3.6.6. Diagnostic étiologique

L'identification de l'étiologie d'une déficience intellectuelle (DI) est une question primordiale car elle seule permet d'apporter la réponse au « pourquoi » des parents, d'optimiser la prise en charge des patients, de ne pas passer à côté d'une cause curable et enfin, d'évaluer le risque de transmission dans la fratrie et la famille. Mais l'extrême hétérogénéité clinique et génétique des déficiences intellectuelles rend ce travail difficile et souvent infructueux. Si une DI est toujours la conséquence d'un événement qui perturbe le développement cérébral soit avant la naissance (prénatal), soit en période périnatale soit durant l'enfance (postnatal), les causes sont multiples et peuvent être environnementales ou génétiques acquises ou héréditaires (2).

A. Les causes environnementales

Les causes environnementales représentent environ 15 à 20 % des étiologies des DI. Elles sont regroupées ici en fonction de la période de survenue ; à savoir celles prénatales qui regroupent les embryo-fœtopathies, l'intoxication durant la grossesse, la prématurité et certaines pathologies maternelles comme l'hypothyroïdisme et l'hyperphénylalaninémie maternelles (2).

Causes prénatales

Embryo-fœtopathies

Les infections fœtales dues au cytomégalovirus (CMV), au toxoplasme, aux virus de l'herpès et de la rubéole, etc., augmentent considérablement le risque de déficit neurologique postnatal (OR=2,97 ; IC 95 % [1,52-5,80]) (18).

Le CMV est la cause la plus fréquente d'infection congénitale et touche 0,3 à 0,5% des naissances en Europe de l'Ouest. Selon une étude sud-africaine de 2017 ayant concerné 302 naissances, la prévalence de l'infection au CMV était de 5.96%. Environ 5 à 10% des enfants infectés in utero naissent avec des anomalies cliniques : le nouveau-né est hypotrophe, présente un tableau ictéro-hémorragique (hépatosplénomégalie, pétéchies, purpura), une microcéphalie, des calcifications intracrâniennes ou une dilatation ventriculaire peuvent y être associées (2).

Environ 10 à 20% des nouveau-nés présentant ce tableau décèdent et les survivants présentent des séquelles neurosensorielles (retard psychomoteur, surdité uni ou bilatérale, cécité, retard de langage). Cependant, la grande majorité des enfants infectés ne présente aucune symptomatologie à la naissance, mais 5 à 15 % d'entre eux développeront une surdité neurosensorielle, une chorioretinite et une DI.

Intoxication courant la grossesse : l'exemple du syndrome d'alcoolisation fœtale

L'exposition in utero à certaines substances tels que des médicaments (certains antiépileptiques), l'alcool, le tabac, certaines drogues (cocaïne), ou à d'autres produits neurotoxiques (arsenic, mercure, plomb etc.) peut altérer le développement du système nerveux central (19). L'ensemble de ces intoxications serait responsable d'environ 2% des cas de DI. L'exemple emblématique est celui de l'alcool. Une exposition prénatale à l'alcool peut altérer le développement de tous les organes mais l'éthanol exerce ses principaux effets sur le système nerveux central avec parfois de lourdes conséquences sur le développement psychomoteur de l'enfant. Les manifestations les plus graves de l'exposition prénatale à l'alcool portent le nom de syndrome d'alcoolisation fœtale. Les effets tératogènes de l'alcool se traduisent par des malformations crâniofaciales (de petites fentes palpébrales, un étage moyen de la face plat, un petit nez retroussé, un philtrum convexe lisse et long et une lèvre supérieure fine), un retard de croissance, des troubles cognitifs et comportementaux.

Les nombreuses observations chez l'Homme et les études réalisées dans des modèles expérimentaux ont permis de mieux comprendre les mécanismes de la toxicité de l'alcool sur le cerveau en développement (20). Au cours du développement cérébral, l'éthanol modifie la prolifération neuronale, il induit également une mort neuronale excessive. De plus, l'éthanol interfère avec diverses étapes de la gliogenèse cérébrale, en particulier, il induit une transformation précoce de la glie radiaire, qui joue un rôle clé dans le développement neuronal, constituant un support dans la migration neuronale au niveau du néocortex. Un tel effet de l'éthanol pourrait être la base des ectopies neuronales et d'autres anomalies corticales souvent décrites chez les enfants de mères consommant de l'alcool. Au niveau moléculaire, l'éthanol interagit avec les récepteurs au glutamate de type N-méthyl-D-aspartate et avec les récepteurs au GABA, deux types de récepteurs clés dans le développement et le fonctionnement cérébral. L'éthanol induit également un stress oxydatif et interfère avec divers facteurs trophiques (6).

Prématurité

La prématurité (naissance avant 37 semaines d'aménorrhée révolues) concerne dans le monde 15 millions d'enfants par an, soit 11% des naissances vivantes. Les risques de handicap moteur ou de déficience intellectuelle sont 2 à 3 fois plus élevés chez les enfants nés entre 34 et 37 semaines d'aménorrhée que chez les enfants nés à terme (21). La grande prématurité augmente de façon importante le risque de troubles cognitifs.

Pathologies maternelles

Une plus forte prévalence des malformations congénitales et de déficience intellectuelle est observée en présence de certaines carences nutritionnelles durant la période péri conceptionnelle. L'hypothyroïdie et l'hyperphénylalaninémie maternelle sont deux cas de figure.

L'hypothyroïdisme

La grossesse entraîne d'importantes modifications de la fonction thyroïdienne maternelle, susceptibles de favoriser l'apparition d'une hypothyroïdie ou son aggravation, particulièrement en cas de carence iodée ou d'auto-immunité. Au cours de la grossesse, les besoins en iode augmentent d'environ 50 µg/j, en raison d'une augmentation de la clairance rénale de l'iode, du transfert fœto-placentaire de celui-ci et d'une stimulation de la thyroïde maternelle (22).

De par leur rôle dans la neurogenèse, la migration neuronale, la myélinisation et la régulation de la neurotransmission, les hormones thyroïdiennes sont essentielles au développement cérébral du fœtus et du nouveau-né. La synthèse des hormones thyroïdiennes par la thyroïde fœtale débute vers la 20^{ème} semaine de gestation ; aussi, les besoins du fœtus au cours des deux premiers trimestres de la grossesse sont assurés par la thyroïde maternelle grâce au passage transplacentaire (6). Une hypothyroïdie maternelle affecte le développement neurologique du nouveau-né et de l'enfant par carence en iode.

Hyperphénylalaninémie maternelle :

L'hyperphénylalaninémie maternelle est une forme rare de phénylalaninémie qui résulte d'une anomalie du métabolisme d'un acide aminé (la phénylalanine). Faute d'enzyme adaptée, la phénylalanine ne peut être détruite et son taux augmente anormalement dans le sang et les urines. La phénylcétonurie résultante peut être compensée par un régime alimentaire adapté. En cas de grossesse, l'excès de phénylalanine dans le sang maternel est un puissant agent tératogène pour l'embryon et le fœtus. C'est la raison pour laquelle les enfants nés de mères phénylcétonuriques, dont le régime a été élargi à l'adolescence présentent une fœtopathie caractérisée par une DI associée à une microcéphalie, un retard de croissance intra-utérin et une dysmorphie faciale rappelant le syndrome d'alcoolisation fœtale (23). Le retard de développement psychomoteur est d'autant plus sévère que la phénylalanine maternelle est élevée. La phénylalanine a un effet toxique tout au long de la grossesse, avec en début de gestation, des perturbations de l'organogenèse responsables des diverses malformations, puis des troubles de la croissance fœtale avec microcéphalie et retard de croissance intra-utérin. Les atteintes cérébrales retrouvées chez ces enfants montrent des anomalies de la myélinisation identiques à celles retrouvées chez les patients phénylcétonuriques.

En l'absence de régime correct, les risques sont maximaux ; en revanche, avec un régime pré conceptionnel et une phénylalanine normalisée, la croissance fœtale et le développement psychomoteur ultérieur sont normaux, sans malformations. Devant tout enfant présentant un retard mental associé à une microcéphalie, il est absolument indispensable de rechercher une phénylcétonurie maternelle pour, le cas échéant, mettre en place le traitement adéquat et prévenir les risques de récurrence (2).

Causes péries et postnatales

Le terme périnatal est généralement réservé à la période se situant entre le début du travail et le 7^e jour de vie, le terme postnatal couvrant la période ultérieure au 7^e jour de vie. Au cours de ces périodes, des accidents périnatals (anoxie cérébrale, hémorragie cérébrale, ictère nucléaire etc.) ou des maladies infectieuses de la petite enfance (méningite, encéphalite, encéphalopathies post-vaccinales) peuvent survenir et être cause de DI (6).

Intoxication

Le mercure traverse facilement la barrière placentaire et se concentre dans certains compartiments fœtaux (placenta, méconium, organes : foie, rein, rétine, cervelet, hypophyse). Il peut entraîner une hypothyroïdie fœtale susceptible de provoquer de graves perturbations dans le développement cérébral (24). Le système nerveux est particulièrement vulnérable aux effets toxiques du plomb, notamment chez l'enfant où une exposition, même à de faibles doses, peut entraîner des anomalies du développement psychomoteur. Outre ses effets sur la production de l'acide delta aminolévulinique déshydratase (ALAD), une protéine essentielle à la biosynthèse de l'hème, élément constitutif de l'hémoglobine, le plomb interfère également avec certains systèmes de neurotransmission. Plusieurs actions pharmacologiques ont été décrites : liaison avec les protéines, action sur la libération de certains neurotransmetteurs (glutamate, dopamine), action sur les canaux calciques voltage-dépendants et ceux liés au récepteur glutamatergique de type N-méthyl-D-aspartate (NMDA), action sur la protéine C et sur le métabolisme énergétique de la mitochondrie. Enfin, des effets délétères du plomb sur la différenciation astrocytaire ont également été observés. Il altère la majorité des mécanismes neurobiologiques essentiels du développement cérébral (6).

Traumatisme crânien

Atteinte cérébrale ou bulbaire provoquée par le contact brusque (accélération, décélération ou rotation) entre le tissu cérébral et la boîte crânienne, le traumatisme crânien de l'enfant est fréquent, le plus souvent causé par les accidents de la voie publique (60%), des chutes (25%), et des accidents de sport pour les 15 pourcents restants. Il est la première cause de mortalité chez les moins de 15 ans

et l'une des principales causes de handicap avec de multiples séquelles cognitives. Après un traumatisme crânien sévère, une perte d'une quinzaine de points de QI, en moyenne, est observée chez l'enfant. Des résultats récents montrent un QI inférieur de 18 à 26 points 10 ans après un traumatisme sévère survenu chez des enfants de 2 à 7 ans par rapport au groupe contrôle (25). Parallèlement, d'autres fonctions cognitives sont également altérées : la mémoire à court et à long terme, de travail et la mémoire prospective. Dans tous les cas, la gravité des séquelles cognitives est corrélée à l'ampleur du traumatisme crânien.

Les facteurs psycho-sociaux et économiques (malnutrition, abus, carence émotionnelles)

Plusieurs études convergent pour suggérer un impact des facteurs psychosociaux et économiques (stress maternel, statut socio-économique de la famille, manque de cohésion sociale, maltraitance) sur la survenue d'un déficit intellectuel. Pour se développer au mieux, les enfants ont besoin de trouver dans leur entourage, parental ou autres, un soutien émotionnel et une stimulation cognitive. Contrairement aux facteurs organiques, les facteurs psychosociaux apparaissent d'autant plus importants qu'on se situe dans le cadre de la déficience légère. Par exemple, une étude finlandaise a établi une corrélation positive entre le niveau d'instruction des parents, leur statut socio-économique et la prévalence de DI (26). Une étude américaine a montré l'effet protecteur significatif d'un niveau élevé d'éducation maternelle (de plus de 13 années ou niveau bac) (27). Enfin, il est important de noter que, même pour les DI de cause organique déterminée, les conditions environnementales, psychologiques et sociales jouent un rôle dans l'aggravation ou l'atténuation des troubles.

B. Les causes génétiques :

On estime qu'environ 1/3 des 25000 voire 30000 gènes humains sont exprimés au niveau du cerveau, participant à son développement et fonctionnement. C'est sans doute l'une des explications de l'extrême hétérogénéité génétique des déficiences intellectuelles, l'altération de l'un ou l'autre de ces gènes pouvant affecter le développement cognitif. Tous les modes de transmission mendéliens (autosomique ou lié au chromosome X, dominant ou récessif) et non mendéliens (c'est-à-dire sans altération de la séquence du génome nucléaire) sont décrits.

Les anomalies chromosomiques

Étiologie la plus fréquente de la DI, les anomalies chromosomiques sont observées dans 0,7% des naissances vivantes, et concernent environ 16% des DI sévères, 5% des DI légères (16). Il s'agit de modifications du nombre de chromosomes par perte ou gain d'un chromosome complet (**aneuploïdie**), ou d'anomalies de structures telles que des délétions, duplications, dérivés de translocations ou d'inversions.

Anomalies de nombre

Il s'agit d'anomalies affectant le nombre des chromosomes et non leurs structures. Ces anomalies peuvent être retrouvées de façon homogène, dans toutes les cellules de l'organisme ou en mosaïques, (c'est-à-dire que dans certaines cellules de l'individu). Lorsqu'elles sont homogènes, elles résultent surtout d'une non disjonction méiotique survenue lors de la gamétogenèse parentale et peuvent se traduire par une trisomie (présence d'un chromosome normal surnuméraire) ou par une monosomie (perte d'un chromosome). Lorsqu'elles sont mosaïques, elles résultent d'une non disjonction mitotique survenue durant les premiers stades du développement de l'embryon (2). La trisomie 21 ou le syndrome de Down est une anomalie chromosomique correspondant à la présence en totalité ou en partie d'un chromosome 21 supplémentaire. Elle est fréquemment associée à des malformations, plus rarement des malformations du tube digestif, une atteinte auditive et visuelle et un retard des acquisitions psychomotrices. Il s'agit de la première cause de DI dans le monde (28). Aussi, la probabilité d'avoir un enfant trisomique augmente avec l'âge maternel. Outre la trisomie 21, les anomalies autosomiques observables à la naissance et associées à une DI sont les trisomies 13 et 18. Décrites en 1960, ces anomalies sont extrêmement sévères et rapidement létales. Elles sont en général diagnostiquées *in utero* en raison du tableau malformatif dépistable à l'échographie. Lorsque la trisomie 13 est présente en mosaïque (car survenue dans les premiers stades du développement et donc ne concernant qu'une partie des cellules), elle peut entraîner des tableaux cliniques variables sur le plan malformatif et neurodéveloppemental (2).

Anomalies de structures

Les anomalies de structure résultent de cassures chromosomiques suivies par un ou plusieurs recollements anormaux. Les anomalies de structure peuvent affecter un chromosome ou plusieurs chromosomes, homologues ou non. Elles peuvent être équilibrées ou non équilibrées. Les anomalies équilibrées n'entraînent généralement pas de déséquilibre du matériel chromosomique et n'ont donc pas d'effet phénotypique sauf si la cassure interrompt un gène ou altère son expression. Cependant, les anomalies équilibrées peuvent entraîner, lors de la méiose, la formation de gamètes déséquilibrés donnant des zygotes anormaux, ce qui se traduira par la survenue d'avortements ou par la naissance d'enfants porteurs d'anomalies congénitales. Les anomalies non équilibrées peuvent survenir *de novo* ou être la conséquence d'un remaniement parental équilibré (2).

Remaniements télomériques

Les régions télomériques sont particulièrement riches en gènes, mais aussi en séquences minisatellites hypervariables qui facilitent les cassures. Les séquences répétées en tandem de petites

tailles (<60pb) composant ces structures favorisent l'apparition d'erreurs d'alignement (mésappariement), conduisant à des crossing-over inégaux. Ce mécanisme aboutit à l'élimination d'une région sur l'un des chromosomes et à la duplication sur l'autre chromosome. Ces événements submicroscopiques échappent à une étude cytogénétique de routine. En 1995, en étudiant la transmission de régions polymorphiques présentes au niveau des télomères, Flint et coll ont mis en évidence 5% d'anomalies chromosomiques cryptiques chez des patients présentant une DI syndromique (29). Deux ans plus tard, un premier panel de sondes explorant les régions subtélomériques permettant de détecter des anomalies dans la même population de patients était développé.

Micro délétions, duplications

Dans les années 2000, l'avènement de la technique de l'analyse comparative sur puce à ADN (*CGH Array* pour *Comparative Genomic Hybridation array*) a permis de déceler deux fois plus d'anomalies chromosomiques chez les patients avec DI, mettant en évidence des remaniements submicroscopiques (appelés CNV pour *Copy Number Variant*), non visibles sur caryotype, car de taille inférieure à 5 Mb. Les progrès considérables de cette technique (jusqu'à 2 millions de sondes sur les dernières puces CGH) permettent de visualiser des remaniements aussi petits que 10 kb de taille (2). Classiquement, les syndromes ont été initialement décrits cliniquement (comme la trisomie 21) et les bases génétiques élucidées secondairement. La technique de *CGH array* a conduit à la démarche inverse avec l'identification de l'anomalie chromosomique précédant la description phénotypique. En effet, la recherche systématique d'anomalies chromosomiques chez les patients présentant une DI idiopathique a permis, par l'analyse clinique rétrospective des patients, de décrire de nouveaux syndromes associés à des micro délétions ou microduplications. La reconnaissance clinique de ces syndromes favorise ensuite une recherche ciblée du remaniement chez d'autres patients par des techniques de FISH (Fluorescence In Situ Hybridation) ou de biologie moléculaire (PCR quantitative). Plusieurs dizaines de syndromes ont été décrits à ce jour, la majorité de ces syndromes ayant une prévalence faible, de l'ordre de 1/10000. En pratique, la technique de *CGH array* de résolution moyenne (400 kb) est aujourd'hui l'un des piliers de l'évaluation diagnostique de l'enfant atteint d'une DI syndromique. Les nombreuses études publiées à ce jour montrent que cet examen révèle une anomalie chromosomique chez environ 7 à 20% des patients présentant une DI syndromique (2).

Déficiences intellectuelles liées au chromosome X

Il s'agit de déficiences intellectuelles par une mutation survenue sur le chromosome X, un des chromosomes sexuels. Hormis les 22 autosomes, l'espèce humaine possède une 23ème paire de

chromosomes dits sexuels. Deux X (XX) chez le sexe, un X et un Y (XY) chez le sexe masculin (15). À ce jour, les DILX regroupent plus de 150 syndromes dans lesquels la DI apparaît comme la caractéristique première (30), avec 102 gènes responsables décrits. La très grande majorité des cas de DILX est causée par des mutations ponctuelles inactivant ces gènes, et environ 10% des cas de DILX seraient liés à de petites anomalies (délétion ou duplication) touchant ces gènes. Parmi ces DILX, le syndrome de l’X fragile (FXS) qui est la deuxième cause la plus fréquente des DI soit 1%, et représente la première cause monogénique. Cette maladie génétique rare est associée à un déficit intellectuel léger à sévère pouvant être associé à des troubles du comportement et à des signes physiques caractéristiques. Le FXS est dû à l’inactivation transcriptionnelle du gène *FMR1* (*Fragile X Mental Retardation 1*), localisé en Xq27.3 : l’expansion d’une répétition de triplets d’acides nucléiques (CGG)_n, dans la région 5’ non traduite de ce gène aboutit à un nombre de répétitions supérieur à 200, et favorise des méthylations qui répriment l’expression du gène (31). En absence de FMRP, on observe la surexpression de protéines importantes pour la structure et la fonction synaptique provoquant l’altération de la dépression à long terme (LTD) et de la morphologie des épines dendritiques, et perturbant la plasticité synaptique (32). L’absence de FMRP cause également une up-régulation du récepteur à glutamate métabotropique subtype 5 (mGlu5). Cette observation est à l’origine de plusieurs essais cliniques utilisant des antagonistes de ces récepteurs. De plus, au-delà de la démonstration de l’extrême hétérogénéité génétique des DILX, ces travaux révèlent également l’extrême variabilité phénotypique intra et inters familiaux des mutations de ces gènes. Un même phénotype peut résulter d’altération de gènes différents du chromosome X et, inversement, un même gène peut occasionner différents phénotypes (2).

Formes autosomiques dominantes

Il s’agit là de DI transmises selon le mode autosomique dominant. Dans le sexe féminin, la présence d’une seule copie du gène muté est suffisante pour la survenue de la maladie. Chez le sexe masculin, la déficience intellectuelle est fréquemment retrouvée dans les syndromes poly malformatifs. Dans l’immense majorité des cas, ces syndromes surviennent de façon sporadique. Cette prépondérance de cas sporadiques suggère la survenue d’une mutation hétérozygote *de novo*. Cependant, devant l’extrême hétérogénéité clinique et probablement génétique de ces syndromes, peu d’études ont tenté d’établir leurs bases génétiques. C’est grâce à la cytogénétique que les premiers gènes de DIAD ont été identifiés. Il s’agissait d’analyser les points de cassure de translocations apparemment équilibrées à phénotype anormal, ou de séquencer les gènes contenus dans des micro-délétions chez un grand nombre de patients ayant une DI (*SHANK2* ou *ARID1B* par exemple) (33). Toutefois, seuls quelques gènes ont pu être identifiés par ces approches. Les développements technologiques en matière de

séquençage de l'ADN ont permis de nouvelles avancées sur les connaissances étiologiques génétiques des DIAD. Le projet canadien « Synapse to Disease » (S2D), initié en 2006, a été le premier à utiliser une stratégie de séquençage systématique de gènes candidats. Il portait sur l'analyse de 500 gènes codant des protéines synaptiques dans une cohorte comprenant 95 sujets avec DI non-syndromiques, 142 autistes non-syndromiques, 134 schizophrènes et 190 individus contrôles. Ceci a permis l'identification, chez des patients ayant une DI non syndromique, de mutations délétères survenues *de novo* dans des gènes codant des protéines du système glutamatergique : *SYNGAP1*, *STXBPI*, *SHANK3*, *KIF1A*, *GRIN1*, *CACNG2*, *EPB41L1* (34). Depuis une décennie, la révolution génomique a conduit au développement de nouveaux outils de séquençage à très haut débit. Si la dernière génération des séquenceurs à capillaires, utilisant la technique Sanger, permettait de lire jusqu'à 2 millions de bases en une demi-journée, de nouvelles machines dotées de débits de 50 à 1000 fois supérieurs sont apparues sur le marché en 2007. Ces séquenceurs de nouvelle génération ont permis de s'affranchir d'un certain nombre de biais de la méthode Sanger comme la nécessité de cloner l'ADN à séquencer. C'est grâce notamment à la lecture de plusieurs millions de séquences en parallèle que ces nouveaux séquenceurs à « haut débit » ont pu révolutionner les analyses en génomique en permettant, entre autres, le re séquençage massif de tout ou partie d'un génome pour en identifier les variations. L'exome, qui correspond à l'ensemble des exons codant du génome et représente 1% ou 2% de notre ADN, semble donc particulièrement intéressant à analyser pour identifier de nouveaux gènes responsables de maladies génétiques. L'intérêt d'une approche combinée d'enrichissement par hybridation et de séquençage d'exome pour identifier des mutations rares dans des pathologies humaines est aujourd'hui largement démontré (35). Plusieurs informations essentielles résultent de ces travaux. Tout d'abord, ils indiquent qu'environ 20% des DI ont une origine génétique autosomique dominante. Comme observé dans les formes liées au chromosome X, les résultats attestent de l'extrême hétérogénéité génétique de ces anomalies et du très petit nombre de patients souffrant de mutations d'un même gène. Enfin, ils apportent une nouvelle démonstration de la variabilité de l'expression clinique des mutations de gènes de DI.

Formes autosomiques récessive

Bien qu'un effort considérable ait été consenti pour l'étude des gènes du chromosome X, il n'en reste pas moins que les formes autosomiques récessives sont considérées, comme de beaucoup, les plus fréquentes. Elles représentent environ un quart des cas de DI.

Erreurs innées du métabolisme

Parmi les formes de DI d'hérédité récessive autosomique, le groupe des erreurs innées du métabolisme (EIM) occupe une place prépondérante. Les EIM sont des maladies génétiques

caractérisées par la dysfonction d'une enzyme ou d'une protéine impliquée dans le métabolisme cellulaire. Elles constituent environ un tiers des maladies génétiques d'étiologie connue et peuvent toucher tous les organes. Plus de 400 maladies différentes sont connues qui ont, chez l'enfant, une incidence globale entre 1/2 000 et 1/4 000 (6). La majorité de ces déficits entraîne l'absence d'un composé situé en aval de la voie biochimique ainsi bloquée et/ou l'accumulation d'un composé situé en amont du déficit enzymatique. Un désordre cellulaire en découle soit par carence (anomalie de biosynthèse), soit par intoxication par accumulation d'un des composés. Entités nombreuses, mais chacune étant rare, leur présentation clinique est très polymorphe. Responsables de déficiences intellectuelles rarement isolées. Atteinte auditive, visuelle, viscérale, squelettique et des signes neurologiques comme une régression des acquisitions, ataxie, convulsions, mouvements anormaux et troubles du comportement sont souvent présents. Toutefois, l'anomalie de certaines voies métaboliques peut être responsable d'une DI fixée, non syndromique ou associée à des signes cliniques peu spécifiques, comme la phénylcétonurie, le déficit en créatine, le défaut de synthèse des purines, l'acidurie 4-hydroxybutyrique (36). Le diagnostic des maladies métaboliques est crucial car, en dehors du conseil génétique, il autorise un traitement dans un grand nombre de cas. Il peut s'agir soit d'un traitement diététique (suppression d'un composé toxique pour le patient, apport calorique, évitement du jeûne selon les cas), soit de l'apport d'un cofacteur qui ne peut être synthétisé ou qui peut pallier le déficit enzymatique, soit enfin d'une enzymothérapie apportant l'enzyme manquante.

Phénylcétonurie

L'exemple classique de maladie d'intoxication est celui de la phénylcétonurie (PCU) car la plus commune des EIM. Elle est caractérisée par un déficit mental léger à sévère chez les patients non traités. Elle fut décrite pour la première fois par Asbjorn Folling en 1934 à l'école de médecine de l'Université d'Oslo chez 2 enfants présentant une DI et une présence d'acide phénylpyruvique dans les urines. Sa prévalence a une variabilité géographique considérable. Elle est d'environ 1/10000 naissances en Europe (1/17000 en France ; 1/4000 en Turquie) (37).

Cette affection est due au déficit d'une enzyme hépatique, la phénylalanine 4-hydroxylase (PAH), qui catalyse la transformation de la phénylalanine contenue dans l'alimentation en tyrosine. Les dysfonctionnements de la PAH conduisent à une accumulation de phénylalanine dans l'organisme, atteignant des niveaux toxiques en particulier dans le cerveau. Depuis le début des années 1960, un dépistage systématique de la PCU est réalisé chez les nouveau-nés grâce au test de Guthrie, afin d'introduire un régime alimentaire dès les premiers jours de vie et d'éviter une détérioration mentale irréversible. Les enfants chez qui le taux de phénylalanine est maintenu tout au long de leur vie, dans les normes conseillées, auront un développement neurologique normal.

Anomalies de la biosynthèse de la créatine

Les anomalies de la biosynthèse de la créatine regroupent trois groupes de maladies qui entraînent un déficit en créatine (38). La créatine synthétisée dans le foie et le pancréas à partir de l'arginine, passe dans le sang pour être véhiculée vers les muscles, le cœur, le cerveau et d'autres tissus ou elle est phosphorylée par la créatine kinase pour être stockée sous forme de phosphocréatine. Cette forme phosphorylée constitue une source de phosphates pour la synthèse de l'ATP dans les cellules cérébrales et musculaires. Les déficits de deux enzymes intervenant dans la synthèse de la créatine, la guanidinoacétate méthyltransférase (GAMT) et l'arginine glycine aminotransférase (AGAT) ainsi que celui du récepteur de la créatine (Xq28) sont à la source des trois maladies responsables de handicap intellectuel. Cette DI peut être isolée ou associée à un autisme, à un syndrome extrapyramidal ou à une épilepsie. La créatinine plasmatique dosée par l'ionogramme sanguin peut être diminuée ou normale selon la méthode biochimique utilisée. Les dosages de guanidinoacétate et de créatine dans les urines et le plasma orientent le diagnostic de façon précise. L'imagerie anatomique cérébrale est normale, le plus souvent, ou peut parfois montrer une anomalie de signal des *globi pallidi*. La spectroscopie IRM, quant à elle, montre l'absence de pic de créatine dans tous les cas, même en cas de défaut du récepteur. Ainsi la spectroscopie IRM, qui devrait idéalement être réalisée avec toute IRM cérébrale dans l'investigation étiologique d'un retard psychomoteur, permet le diagnostic des déficits en créatine (6). Les déficits en GAMT et AGAT sont traités de façon efficace par la créatine orale (350 mg/kg/jour-2 g/kg/jour) alors que le déficit en transporteur ne semble pas répondre aux traitements par créatine, arginine et lysine (précurseurs de la créatine). Un régime pauvre en arginine et riche en ornithine est également prescrit dans le déficit en GAMT du fait d'une possible toxicité cérébrale du guanidinoacétate (39). Cependant, l'administration de créatine peut parfois suffire à diminuer le taux de guanidinoacétate car la créatine exerce un contrôle négatif sur l'enzyme AGAT.

Déficiences intellectuelles de transmission non mendélienne

Au début des années 1980, des expériences de transfert nucléaire réalisées chez la souris révélèrent l'existence d'un phénomène de marquage des génomes parentaux, appelé empreinte génomique parentale. Par la suite, l'identification de gènes spécifiques soumis à empreinte parentale a permis de montrer que cette empreinte conduit à une expression monoallélique, c'est-à-dire un seul des deux allèles (maternel ou paternel) est actif alors que les deux allèles de la plupart des gènes sont actifs ou inactifs de la même façon. Un gène peut être soumis à empreinte seulement dans un tissu particulier (par exemple uniquement dans le placenta) ou à un moment particulier (par exemple au cours du développement embryonnaire). À ce jour, plus de 100 gènes humains soumis à empreinte ont été

caractérisés, mais on estime à environ 1% la fraction de ces gènes présentant une expression différentielle des 2 allèles. Ces gènes sont le plus souvent regroupés dans des domaines chromatinien placés sous le contrôle d'un centre d'empreinte appelés DMR (*Differentially Methylated Regions*) (40). Les caractéristiques moléculaires de ce phénomène de marquage épigénétique ont maintenant été décrites et permettent d'expliquer certaines maladies humaines liées à des gènes soumis à empreinte (41)(42). Il s'agit principalement des méthylations de l'ADN, mais aussi des acétylations et méthylations des histones. Les syndromes de Prader-Willi et d'Angelman sont les deux exemples emblématiques de DI résultant d'anomalies d'empreinte (43). Le syndrome de Prader-Willi est caractérisé par une hypotonie sévère pendant la période néonatale, des troubles majeurs du comportement alimentaire (entraînant une obésité sévère et des complications pouvant conduire jusqu'au décès précoce), une petite taille postnatale, un hypogonadisme hypogonadotrophique, des mains et des pieds courts, un visage caractéristique, un retard mental modéré (44). L'incidence du syndrome de Prader-Willi est de l'ordre de 1/15000 naissances. Cette affection est un syndrome des gènes contigus lié à l'absence ou l'inactivation des allèles paternels actifs d'un ensemble de gènes de la région 15q11-q13 du chromosome 15, non compensés par la présence des allèles maternels inactifs. L'anomalie moléculaire sous-jacente responsable du syndrome peut être soit : une délétion de la région 15q11-q13 du chromosome 15 d'origine paternelle pour 70 % des malades ; une disomie uniparentale maternelle du chromosome 15 pour 28 % des malades (les deux chromosomes 15 proviennent de la mère) ; une mutation du centre d'empreinte pour 2% des malades (2). Lorsque le centre d'empreinte est muté, les cellules germinales perdent la possibilité de donner l'épigénotype approprié. Le syndrome d'Angelman est cliniquement distinct du syndrome de Prader Willi, bien qu'également lié à des anomalies de la région 15q11-q13 (45). Il se caractérise par un retard mental sévère, une absence de langage, des accès de rires inappropriés, une microcéphalie, une ataxie, des convulsions, un EEG caractéristique et parfois une hypopigmentation (certaines délétions). L'incidence est de 1/20000 naissances. Seule la copie maternelle du gène *UBE3A*, codant une ubiquitine ligase, est active dans le système nerveux central, alors que l'expression du gène est bi allélique dans tous les autres tissus (46). C'est l'absence de contribution maternelle, qui est responsable de cette pathologie. L'anomalie moléculaire sous-jacente responsable du syndrome peut être soit : une délétion de la région 15q11-q13 du chromosome 15 d'origine maternelle pour 70% des malades ; une mutation du gène *UBE3A* pour 20% des malades ; une disomie uniparentale paternelle est responsable de 5% des cas (les deux chromosomes 15 proviennent du père) ; une mutation du centre d'empreinte dans environ 5% des cas.

3.6.7. Diagnostic différentiel

Le DSM-5 précise que les critères diagnostiques de la déficience intellectuelle ne comprennent aucun critère d'exclusion. Le diagnostic devrait donc être posé dès que les trois conditions sont réunies, qu'un autre trouble soit associé ou non. Par contre, le diagnostic d'un trouble cognitif spécifique (dysphasie, dyslexie, dyspraxie, dyscalculie, troubles déficitaires de l'attention) demande de vérifier que les difficultés observées ne sont pas attribuables (entre autres) à une déficience intellectuelle (1). Principalement : troubles neurocognitifs modérés et sévères, trouble de la communication et de l'apprentissage, trouble du spectre autistique (1).

3.7. Les examens paracliniques

3.7.1. Examens non génétiques

❖ Bilan métabolique :

- ✓ Parmi les maladies métaboliques s'accompagnant de DI, la phénylcétonurie est la plus connue. Pathologie héréditaire affectant le métabolisme, elle est due à un déficit enzymatique permettant de transformer la phénylalanine en tyrosine. Sans traitement, elle entraîne un retard mental sévère. Le dosage de la phénylalanine permet d'orienter le diagnostic (9).
- ✓ Les anomalies du métabolisme de la créatine rassemblent essentiellement le déficit en guanidinoacétate méthyltransférase (GAMT), le déficit en glycine aminotransférase (AGAT) et le déficit en transporteur membranaire de la créatine (CRTR). Caractérisées par un déficit intra-cérébral de créatine se présentent sous forme de retard mental avec trouble sévère du langage, pouvant s'associer à une épilepsie et un trouble du comportement. Un dosage sanguin et urinaire de la créatine et du guanidinoacétate ou une spectro-IRM orientent le diagnostic.
- ✓ La grossesse est une période accompagnée de multiples modifications au sein des organismes aussi bien maternel que fœtal, la fonction thyroïdienne n'en fait pas exception avec un risque d'hypothyroïdie due au caractère accru des besoins en iode secondaire à une clearance et un transfert fœto-placentaire accrus. De par leur rôle dans la neurogenèse, la migration neuronale, la myélinisation et la régulation de la neurotransmission, les hormones thyroïdiennes sont essentielles au développement cérébral du fœtus et du nouveau-né. De ce fait, une hypothyroïdie maternelle affecte le neurodéveloppement du fœtus et de l'enfant compte tenu du début vers la 20ème semaine de gestation de la synthèse des hormones thyroïdiennes par la thyroïde fœtale. De nombreuses études ont montré que l'hypothyroïdie au cours du premier trimestre de grossesse est associée à un faible score développemental des enfants durant la première année de vie, à un QI global inférieur chez les enfants nés de mères hypothyroïdiennes non diagnostiquées pendant la grossesse en comparaison aux enfants témoins.

Le risque de difficultés d'apprentissage scolaire est multiplié par quatre chez les enfants de mères ayant une hyperthyroïdie gestationnelle mal contrôlée (47). Le dosage des hormones thyroïdiennes permet d'orienter le diagnostic.

- ✓ Le syndrome de Smith-Lemli-Opitz, habituellement syndromique (dysmorphie faciale, retard de croissance, microcéphalie et syndactylie des orteils), mais pour lequel il existe des formes atténuées. Le diagnostic se fait avec le dosage du 7-déhydrocholestérol.

❖ **Biologie générale**

Tableau II : examens standards non génétiques

Examen biologiques	Pathologies
Calcémie	Syndrome d'Albright Syndrome de Williams Délétion 22q11
NFS/Plaquettes	Neutropénie : syndrome de Cohen Thrombopénie : délétion 22q11, syndrome de Jacobsen... Corps de Heinz sur le frottis : alpha-thalassémie avec DI (syndrome ATR-X)
Coagulation	Syndrome de Noonan, CDG syndrome
Dosage des hormones thyroïdiennes (T3, T4 et TSH)	Déficit en transporteur cérébral de la T3 (gène MCT8) : affection récessive liée à l'X, caractérisée par des taux élevés de T3, contrastant avec des valeurs de TSH normales et de T4 basses ou normales

❖ **Imagerie cérébrale**

Que ce soit le scanner ou l'IRM, il n'y a pas dans la littérature médicale de consensus sur la place de l'imagerie cérébrale dans la DI. Certains auteurs préconisent une imagerie cérébrale chez tous les patients avec DI, d'autres seulement sur certaines indications et surtout en fonction de la clinique.

Notons que l'examen neuroradiologique prescrit chez une personne avec DI vise à mettre en évidence une anomalie du système nerveux central (malformation, anomalie de signal etc.), mais n'est pas l'équivalent d'un diagnostic étiologique. Par exemple, observer une agénésie du corps calleux (ACC), ou un trouble de la giration, ou une malformation de la fosse postérieure etc. n'est pas un diagnostic en soi, mais un élément supplémentaire pouvant aider à celui-ci, et permettre d'orienter les analyses génétiques vers les gènes adéquats (9).

Electro-encéphalogramme (EEG)

Peu de données sont disponibles sur l'utilité d'un EEG systématique en l'absence de comitialité. L'EEG oriente rarement vers un diagnostic précis, même si certains profils EEG sont évocateurs d'un syndrome d'Angelman, de Rett ou de certaines anomalies chromosomiques (délétion 4p, duplication 15 etc.). Un tracé de 24 heures peut se révéler indispensable dans des situations cliniques particulières : régression cognitive, dissociations importantes entre les registres mentaux (langage versus capacités visuo-spatiales...) qui peuvent résulter d'encéphalopathies épileptiques telles que les POCS (Pointes Ondes Continues du Sommeil) ou le syndrome de Landau-Kleffner (9).

Explorations sensorielles

L'audition doit être évaluée systématiquement en cas de retard de langage.

L'examen ophtalmologique est également important car il est anormal dans 20 à 50% des cas de DI (48). Les examens du fond de l'œil et à la lampe à fente sont indispensables en cas de retard important, d'anomalie significative du périmètre crânien ou de troubles neurologiques, mais peu utiles au diagnostic étiologique dans le cas d'une DI isolée non syndromique (9).

3.7.2. Examens génétiques

Caryotype conventionnel

Permettant de mettre en évidence les anomalies de nombres (trisomies 13, 18 et 21 en particulier) ; certaines anomalies de structures (translocations diverses) correspondants à des syndromes connus ou non. Son rendement diagnostique dans la DI (avec ou sans malformations associées) est autour de 9,5% (de 5,4 % en milieu scolaire à 13,3 % en milieu institutionnel) et augmente avec la gravité de la DI (49).

D'autres techniques de biologie moléculaires telle la cytogénétique moléculaire ciblée sur lame et la cytogénétique moléculaire ciblée quantitative ; la cytogénétique moléculaire pangénomique (CGH-array et SNP-array) ou analyse chromosomique sur puce à ADN (ACPA) ; examens génétiques ciblés sur un seul gène ; étude du gène *FRAXA* (syndrome de l'X fragile) ; recherche d'altérations dans d'autres gènes de DI sur le chromosome X ; séquençage haut débit (*Next Generation Sequencing*)

3.8. Prise en charge/accompagnement

Il est à noter que le soutien en tant que tel, est tout à fait normal dans la vie de toute personne. Dans nos sociétés complexes, personne n'est capable de fonctionner sans le soutien d'autres personnes et d'institutions. Les sujets vivants avec une DI ont des besoins supplémentaires différents (spéciaux) pour pouvoir fonctionner comme membres de la société et pour atteindre une qualité de vie satisfaisante (10). La majorité des établissements de santé ne sont pas organisés pour répondre efficacement à la demande spécifique de personnes en situation de handicap. Les soins requis engendrent des surcoûts que les familles ont parfois du mal à assurer, les personnels médicaux et paramédicaux sont parfois peu formés, l'enseignement du handicap est très limité (10).

3.8.1. Essais en cours et perspectives

Parmi les différentes causes de DI, les malformations importantes du cerveau (holoprosencéphalies, hydrocéphalie ou malformations corticales sévères) ne sont actuellement pas propices à un traitement car, outre une intervention très précoce lors de la gestation, ces défauts anatomiques majeurs sont un obstacle au développement des circuits neuronaux (11). À l'inverse, les synaptopathies sont plus favorables à une intervention, puisqu'elles touchent principalement au fonctionnement de la synapse. Ainsi la fenêtre thérapeutique est étroitement liée à là ou aux protéines incriminées dans la DI et le neurodéveloppement (11). Concernant les synaptopathies responsables de DI et de troubles autistiques, la plupart des thérapies en cours d'essais cliniques repose sur la restauration de l'équilibre, soit dans la balance entre les neurotransmissions excitatrices et inhibitrices (E/I) soit dans la plasticité synaptique (11). Des agonistes ou antagonistes plus ou moins spécifiques de récepteurs aux différents neurotransmetteurs sont ainsi administrés pour tenter de corriger la balance E/I dans le syndrome de l'X fragile associé à une réduction de la transmission inhibitrice, l'administration d'*AR BACLOFÈNE* ou de *GANAXOLONE*, deux agonistes de la GABA améliore le comportement social, l'anxiété et le déficit d'attention des patients X fragile (11).

METHODOLOGIE

4. Méthodologie

4.1. Cadre et lieu d'étude

4.1.1. Cadre d'étude :

C'est une étude multicentrique dont la partie clinique s'est déroulée dans le Service de Neurologie du Centre Hospitalier Universitaire du Point G (CHU du Point "G"), la partie biologique dans le laboratoire de biologie moléculaire dudit Service et dans les laboratoires partenaires du *National Institute of Health* (NIH) aux USA et *Columbia University*, New York, USA.

Situé sur la colline du Point G en commune III du district et au Nord Est de la ville de Bamako, le CHU du point G est un hôpital de troisième référence et occupe le sommet de la pyramide dans l'organisation du système sanitaire du Mali.

4.1.2. Lieu d'étude :

Notre étude s'est déroulée dans le Service de Neurologie du CHU du Point G qui est dirigé par un professeur titulaire de Neurologie. Le personnel est composé de huit médecins spécialistes dont un Professeur titulaire et trois Maîtres-Assistants en neurologie, huit étudiants en DES, huit internes thésards, deux Surveillants d'unité (A et B), quinze infirmiers dont huit fonctionnaires de l'Etat, six bénévoles et un contractuel ; dix techniciens de surface. Le Service dispose de deux salles de consultations, deux salles d'examen électro neurophysiologiques (EEG et ENMG) d'un laboratoire de biologie moléculaire ainsi que deux unités d'hospitalisations au rez-de-chaussée composées de 20 salles avec 37 lits d'hospitalisation répartis comme suit :

Unité A : (18 lits pour 10 salles dont deux salles VIP, une salle de 1^{ère} catégorie, 6 salles de 2^{ème} catégorie et 1 salle de 3^{ème} catégorie) avec un bureau de surveillant, une salle d'archivage et une salle d'infirmiers. L'unité est constituée par trois médecins spécialistes, quatre étudiants en DES, quatre thésards, un surveillant, huit infirmiers et six techniciens de surface.

Unité B : (19 lits pour 10 salles dont deux VIP, une salle de 1^{ère} catégorie, 5 salles de 2^{ème} catégorie et deux salles de 3^{ème} catégorie) avec un bureau de surveillant, une salle des infirmiers et une salle de techniciens de surface. Cette unité est constituée par quatre spécialistes, quatre étudiants en DES en stage, quatre thésards, un surveillant et quatre techniciens de surface. A l'étage se trouvent le bureau et le secrétariat du chef de Service, sept bureaux pour les médecins spécialistes, une salle des internes thésards, une salle des étudiants en DES, une salle des techniciens de surface, une salle de formation, une salle de réunion, une salle de staff, un laboratoire de biologie moléculaire et une salle de bio-informatique.

4.2. Type d'étude et période d'étude

Il s'agissait d'une étude de recherche active, longitudinale et descriptive qui s'est déroulée sur une période de sept (7) ans, allant de février 2015 à juin 2021.

4.3. Population d'étude

Patients ayant consulté au Service de Neurologie du CHU du Point "G" ou vus à domicile, enrôlés dans le protocole de *H3Africa* « **U01HG007044** » et répondant aux critères d'inclusion.

4.3.1. Critères d'inclusion

Patients présentant les signes cliniques de déficience intellectuelle avec ou sans notion de cas similaires dans la famille, sans cause lésionnelle établie et ayant donné leur consentement.

4.3.2. Critères de non inclusion

Patients répondant aux critères cliniques mais n'ayant pas donné leur consentement et ceux ayant une cause autre que génétique.

4.4. Echantillonnage

4.4.1. Type et technique d'échantillonnage

Il s'agissait d'un échantillonnage exhaustif concernant tous les patients vus en consultations pour pathologies neurologique héréditaire. Et, ceux répondant aux critères d'inclusions étaient retenus.

4.4.3. Taille de l'échantillon

Nous avons au total colligé 24 patients avec un phénotype de déficience intellectuelle.

4.5. Procédure d'enrôlement

Conformément au protocole de recherche numéro « **U01HG007044** » sur les maladies héréditaires au Mali déjà en cours et approuvé par le Comité d'Ethique de recherche de la FMOS du Mali, les familles ont été enrôlées après un consentement écrit libre et éclairé et un assentiment pour les patients mineurs ou inaptes. Le tout s'est déroulé dans des locaux non accessibles au public pendant l'entretien dans le but de garder les échanges confidentiels. Après présentation des membres de l'équipe de recherche composée de neurologues, d'internes en neurologie et d'un neurogénéticien, une explication minutieuse du but, des risques, des inconvénients et des avantages potentiels de l'étude dans la langue du participant, le consentement a été pris. Un accent particulier a été mis sur le caractère libre et volontaire de la participation. Une permission de prise d'images à des fins d'enseignement et de publication a été demandée aux patients ou leurs garants au besoin. Deux exemplaires (un pour le participant et un pour les archives de l'étude) de la fiche de consentement (fiche de consentement de l'étude de recherche **U01HG007044**) ont été signés par le participant ou son ayant droit, l'investigateur principal et un témoin.

Ces enrôlements se déroulaient au cours de nos consultations de routine ou à domicile. Il s'agit parfois de patients référés par des collègues d'autres structures. Un numéro d'anonymat unique d'étude a été attribué à chaque participant et les familles ont été numérotées par ordre d'enrôlement. Aussi, les parents proches affectés ou non ont été enrôlés pour tester la ségrégation d'éventuelles mutations et serviront dans d'autres études futures après consentement.

4.5.1. Évaluation clinique, paraclinique et génétique

Avant de procéder à l'examen clinique, l'histoire familiale a été recueillie et un arbre généalogique (pedigree) dessiné sur un support papier puis PowerPoint.

Histoire du développement

Histoire de la grossesse :

Les éléments de l'histoire de la grossesse tels que l'âge maternel, les ATCD gynéco obstétricaux de la mère, l'âge et le type de grossesse, la nature de la conception, les notions d'infection et de prise de toxiques ont été recueillis.

Histoire de la naissance :

Le terme de la grossesse, le type d'accouchement, la notion de réanimation à la naissance, le poids de naissance, le périmètre crânien et thoracique ont aussi été recueillis.

Période post et périnatales, acquisitions

D'éventuelles signes d'infection périnatale, l'âge à la tenue de la tête, à la position assise, à la marche à quatre pattes, à la marche proprement dite, et celui à l'acquisition du langage ont aussi été recueillis.

Evaluation psychométrique/gravité de la déficience intellectuelle

Une évaluation de la gravité de la DI selon le DSM-5 a été faite en complément des éléments de l'évaluation clinique classant les probands dans les catégories : légère, modérée, grave ou profonde. Ceci en lieu et place du test psychométrique dont l'administration était limitée chez nos patients

Déficience intellectuelle légère (QI 50/55 – 70 ou 2 écarts-types en dessous de la moyenne)

- *Domaine conceptuel*

Le sujet a une manière plus pragmatique de résoudre des problèmes et de trouver des solutions que ses pairs du même âge.

- ***Domaine social***

Le sujet a une compréhension limitée du risque dans les situations sociales ; à un jugement social immature pour son âge.

- ***Domaine pratique***

Le sujet occupe souvent un emploi exigeant moins d'habiletés conceptuelles...

Déficience intellectuelle modérée (QI 35/40 – 50/55 ou 3 écarts-types en dessous de la moyenne)

- ***Domaine conceptuel***

Le sujet a des compétences académiques de niveau primaire et une intervention est requise pour toute utilisation de ces compétences dans la vie professionnelle et personnelle.

- ***Domaine social***

Sujet dont les amitiés avec les pairs tout-venants souffrent souvent des limitations vécues par la personne aux chapitres des communications et des habiletés sociales.

- ***Domaine pratique***

Présence de comportements mésadaptés à l'origine de problèmes de fonctionnement social.

Déficience intellectuelle grave (QI 20/25 – 35/40 ou 4 écarts-types en dessous de la moyenne)

- ***Domaine conceptuel***

Le sujet a une compréhension limitée du langage écrit ou des concepts faisant appel aux nombres, quantités, temps et à l'argent.

- ***Domaine social***

Le sujet a un langage parlé relativement limité sur le plan du vocabulaire et de la grammaire.

- ***Domaine pratique***

Le sujet a besoin d'aide pour toutes les activités de la vie quotidienne ; y compris pour prendre ses repas, s'habiller, se laver et utiliser les toilettes...

Déficience intellectuelle profonde (QI inférieur à 20/25 ou 5 écarts-types en dessous de la moyenne)

- **Domaine conceptuel**

Le sujet peut utiliser quelques objets dans un but précis (prendre soin de soi, se divertir). Des problèmes de contrôle de la motricité empêchent souvent un usage fonctionnel.

- **Domaine pratique**

Le sujet peut comprendre des instructions et des gestes simples.

- **Domaine social**

Le sujet dépend des autres pour tous les aspects de ses soins physiques, pour sa santé et pour sa sécurité, quoi qu'elle puisse participer à certaines de ces activités.

Examen physique

Les patients ont bénéficié d'un examen clinique complet réalisé par une équipe multidisciplinaire comprenant des neurologues (du CHU du Point G, de Gabriel Touré), un neurogénéticien et d'autres spécialités au besoin. Toutes les informations ont été rédigées sous forme de dossiers médicaux et questionnaires.

4.5.2. Evaluation paraclinique

Des examens complémentaires en vue de plus de précision ont été réalisés. La phénylalanine, la créatinine, les hormones thyroïdiennes, NFS/plaquettes, coagulation, IRM, EEG ont été réalisés. Des consultations spécialisées selon l'orientation clinique et les plaintes du patient ont été faites pour éliminer des causes courantes telles les pathologies péri et postnatales ou maternelles à répercussion fœtale.

Génétique

Extraction d'ADN

Un prélèvement de 10 ml de sang veineux a été effectué dans un tube EDTA pour extraire l'ADN dans le but de faire les analyses génétiques. L'extraction d'ADN a été faite selon le protocole de Pure Gene DNA Kit C (QIAGEN, Valencia, CA, USA)

Caryotype

4 ml de sang veineux ont été prélevés dans un tube hépariné. La culture et la récolte cellulaires ont été faites suivant le protocole en *annexe 2*.

Traitement des lames en cours.

Séquençage

Séquençage de l'exome, du génome et de Sanger :

Le séquençage haut débit permet l'analyse simultanée de nombreux gènes. En fonction des besoins diagnostiques, il est donc possible d'analyser soit un nombre limité de gènes à travers des panels de plus ou moins grande taille, soit l'ensemble des régions codantes des gènes (*exome ou WES Whole Exome Sequencing*), soit l'ensemble du génome (*WGS ou Whole Genome Sequencing*) (50).

La technique :

Il se fait en différentes étapes

- Hybridation de l'ADN
- Ligature à l'adaptateur
- PCR puis capture sur plaque ou liquide
- Séquençage et analyse

Dans les cas où les précédents tests sont revenus négatifs, un séquençage de tout l'exome a été fait dans le laboratoire de NIH Intramural Sequencing Center (Bethesda, MD 20892) ou dans un laboratoire privé (Omega, Emory University, Columbia University, Atlanta, GA). Pour ça, les ADN d'un trio ou d'un quartet (les deux parents, au moins un patient et un frère ou sœur non atteint), si disponibles étaient enrichis en utilisant la technique d'enrichissement ciblé SureSelect Exome (Version 1.0; Agilent Technologies, Santa Clara, CA) et séquencé dans un Genome Analyzer Iix (Illumina, San Diego, CA). En moyenne, 91,3 à 98% des régions avaient une couverture supérieure ou égale 10X. L'alignement de séquence et l'appel des variants étaient faits contre le génome de référence humain (UCSC hg19) en utilisant Genome Analysis Toolkit (Broad Institute, Cambridge, MA). Les variantes de séquence étaient filtrées contre la base de données dbSNP de NCBI (Build 135). L'analyse des données a été faite dans notre laboratoire en utilisant le logiciel Varsifter et sa fonction Varsifter.command pour les échantillons faits à NISC et Illumina Studio pour les échantillons faits à Omega. Les variants ont été arrangés selon leur fréquence et ceux avec une fréquence 0,00000 ont été sélectionnés et vérifiés à leur tour dans la base des données gnomAD, ExAc Browser (Broad Institute, Texas, USA), NCBI et Ensembl. Finalement, les variants inexistant dans ces bases ou avec des fréquences très faibles ont été retenus pour une confirmation par le séquençage conventionnel Sanger. Une exclusion de rares polymorphismes s'est faite par le séquençage de variantes putatives chez les autres membres de la famille et dans des contrôles de même origine ethnique.

- Comme dans les techniques précédentes, les variants nécessiteront plusieurs vérifications à travers les logiciels en ligne tels que :
- CADD (combined annotation dependent depletion) score : il s'agit d'un logiciel en ligne qui permet d'évaluer si les variantes d'un seul nucléotide pour les substitutions ainsi que les variantes d'insertion ou de délétion sont délétères. Lorsque ce score est supérieur à 15 et plus, la variation est délétère et donc pathogène.
- BLOSUM (blocks substitution matrix) : c'est une matrice de substitution utilisée pour l'alignement de séquences de protéines. Il nous a permis d'évaluer la différenciation de fonction entre deux acides aminés substitués permettant de dire si la mutation entraîne un impact sur le fonctionnement de la protéine.

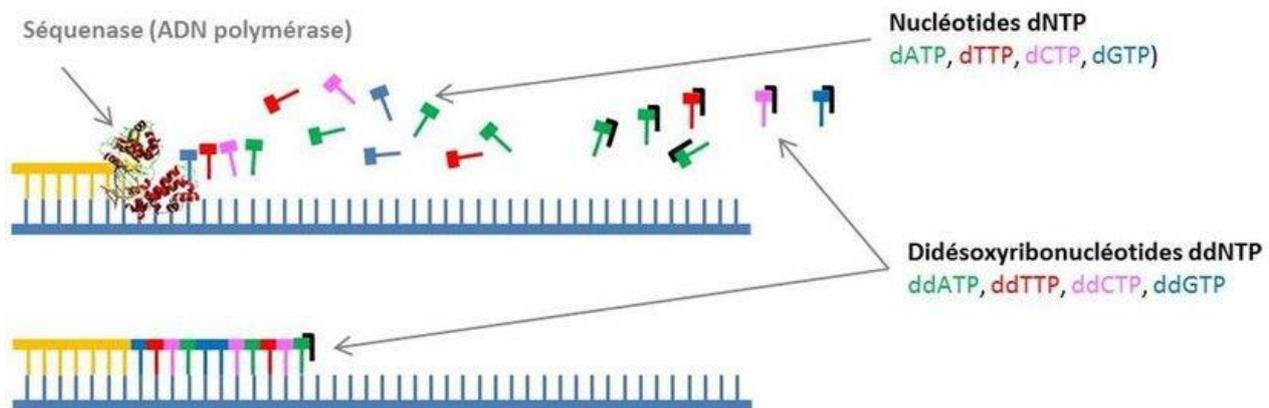


Figure 11: Principes du séquençage Sanger par utilisation de DiDeoxynucleotide (ddNTP) et de Désoxynucléotide (dNTP)(51)

4.6. Variables :

Les variables sociodémographiques telles que l'âge, le sexe, l'ethnie, la provenance, la profession, le statut matrimonial, le niveau d'instruction, l'âge maternel à la conception, l'âge paternel à la conception, la nature de la conception, la notion de consanguinité ont été décrites. Les variables cliniques comme le motif de consultation, l'âge de début des symptômes, le poids, la taille, les signes neurologiques et extra neurologiques (ORL, ophtalmologiques, cardiaques) ont également été mesurées. Celles paracliniques ; à savoir le résultat de l'IRM ou de la TDM, de l'EEG et celles biologiques (hormones thyroïdiennes, NFS...) et génétiques (le gène muté, les mutations, les variants retrouvés et le mode de transmission) ont aussi été décrites.

4.7. Recueil et analyse des données :

Le recueil des données a été fait sur le dossier médical/questionnaire et la rédaction du texte sur Word 2019. Les graphes ont été générés à partir de Excel 2019 et les références par le logiciel Mendeley suivant le style Vancouver.

4.8. Considérations éthiques :

Cette étude a été approuvée par les comités d'éthique et de la recherche de la FMOS du Mali (numéro **2020/129/CE/FMOS/FAPH**). Les patients et certains membres de leurs familles ont été enrôlés après un consentement libre et éclairé. Le caractère volontaire de leur participation et la possibilité de retrait sans répercussion sur la qualité des soins ont été soulignés. Les données et échantillons ont été codés et mis sous scellés. La confidentialité était renforcée au sein de l'équipe de recherche en limitant l'accès aux données des patients. Le coût des analyses (bilans biologiques et d'imagerie), le transport, les frais de subsistance (nourriture) lors des rendez-vous étaient à la charge du projet. Chaque patient enrôlé a perçu une somme de 3000 FCFA comme frais de compensation le premier jour. Les médicaments prescrits ont été assurés par le projet jusqu'à hauteur de 35.000 FCFA par an et par patient.

4.9. Sources de financement :

Ces travaux ont été financés par le *National Institute of Neurological Disorders and Stroke* du NIH (Etats-Unis) à travers le projet *H3Africa*.

4.10. Limites de l'étude :

Les limites de notre étude furent entre autres : la difficulté d'évaluation psychométriques des patients compte tenu du phénotype de nos patients (handicap moteur, état psycho-clinique avancés/malformations, tests disponibles non adaptés), l'accessibilité de certaines zones, la non faisabilité de certaines analyses au-delà du caryotype conventionnel telles que la cytogénétique moléculaire ciblée sur lame et la cytogénétique moléculaire ciblée quantitative ; cytogénétique moléculaire pangénomique (*CGH-array* et *SNP-array*) ou analyse chromosomique sur puce à ADN (ACPA), la non disponibilité des résultats de caryotype des patients, le retard dans la réalisation des analyses génétiques telle que le *whole exome sequencing*, le décès de certains patients ou parents avant réalisation de certains examens, l'impossibilité de réaliser l'IRM cranio-encéphalique chez la plupart de nos patients due à leur jeune âge ou état aggravé. Certains patients n'ont pas été réévalués. Aussi, l'évaluation de plusieurs patients a été retardée à cause de l'infection du personnel par la COVID-19 voire la fermeture momentanée du service.

4.11. Conflit d'intérêt :

Les investigateurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt matériel ou financier lié à cette étude.

RESULTATS

5. Résultats

Au total, 12 familles totalisant 57 individus dont 24 patients ont été enrôlés, soit **3,05%** de toutes les familles enrôlés pour pathologies neurologiques héréditaires.

5.1. Variables socio-démographiques

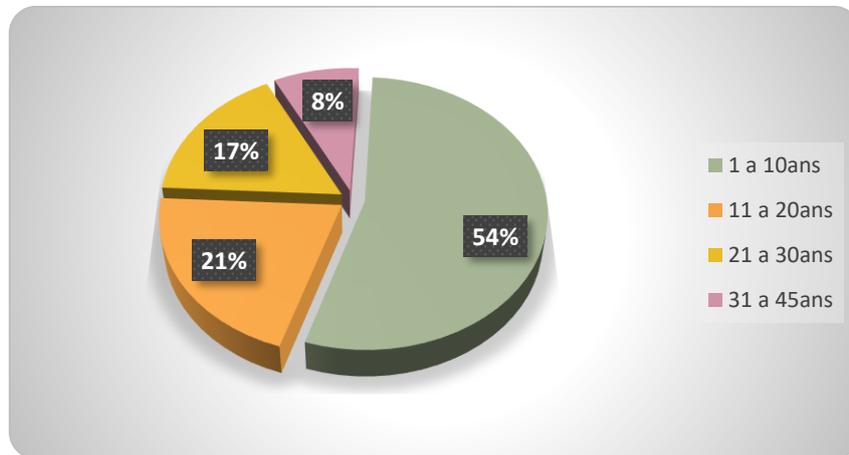


Figure 12 : Répartition des patients selon la tranche d'âge

Plus de la moitié de nos patients avait un âge compris entre 1 et 10 ans avec une moyenne d'âge de **13,6 ans**

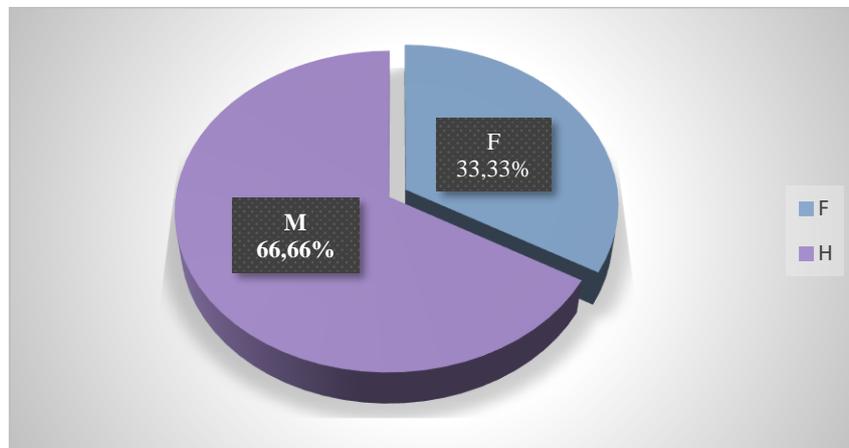


Figure 13 : Répartition des patients selon le sexe

66,66% étaient de sexe masculin ; avec un ratio de **1,66**

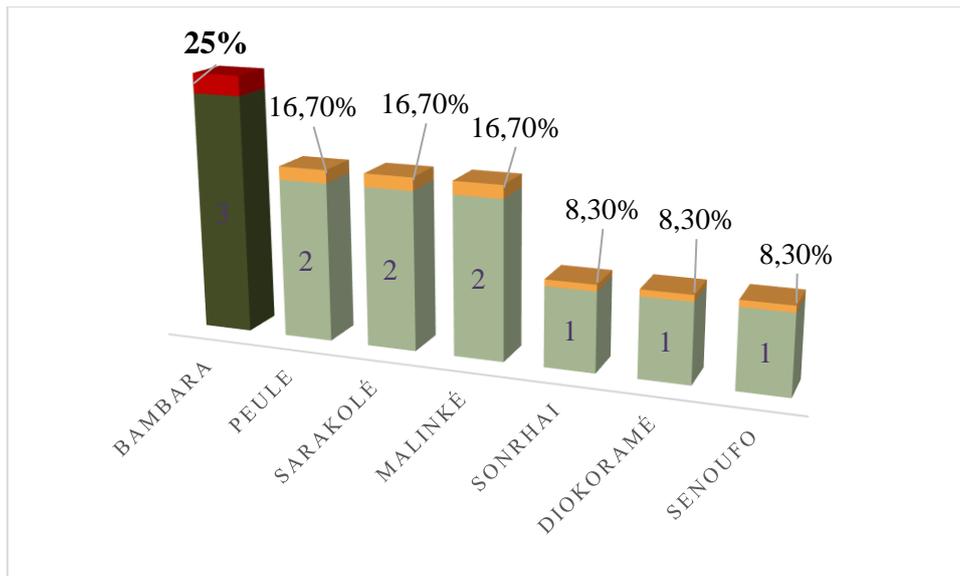


Figure 14 : Répartition des familles selon le groupe ethnique

L'ethnie bambara était la plus représentée, soit **25%**

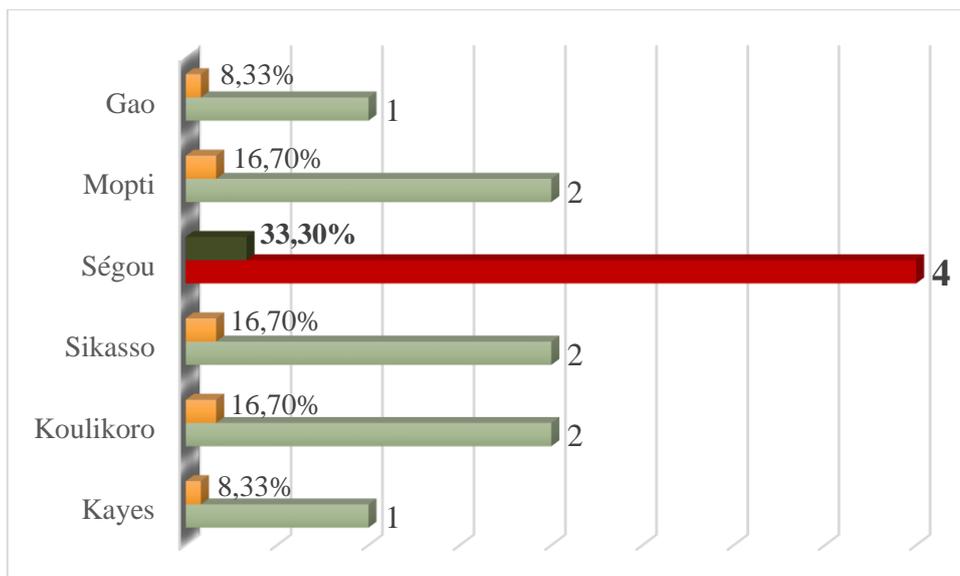


Figure 15 : Répartition des familles selon la région d'origine

La région de Ségou était la plus représentée avec **33,3%**

5.2. Variables cliniques

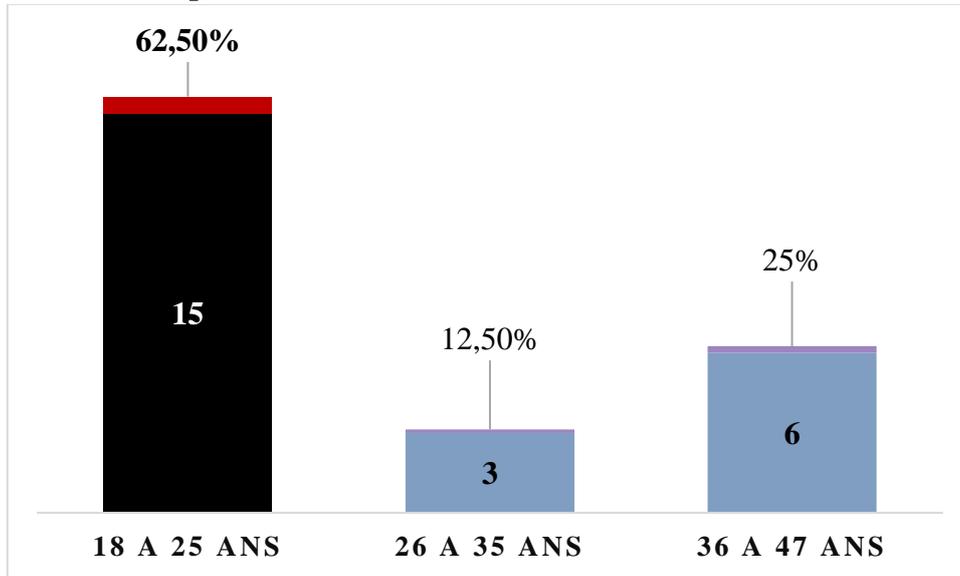


Figure 16 : Répartition des patients selon l'âge maternel à la conception

Soixante-deux pourcent de nos patients avaient un âge maternel entre 18 et 25 ans

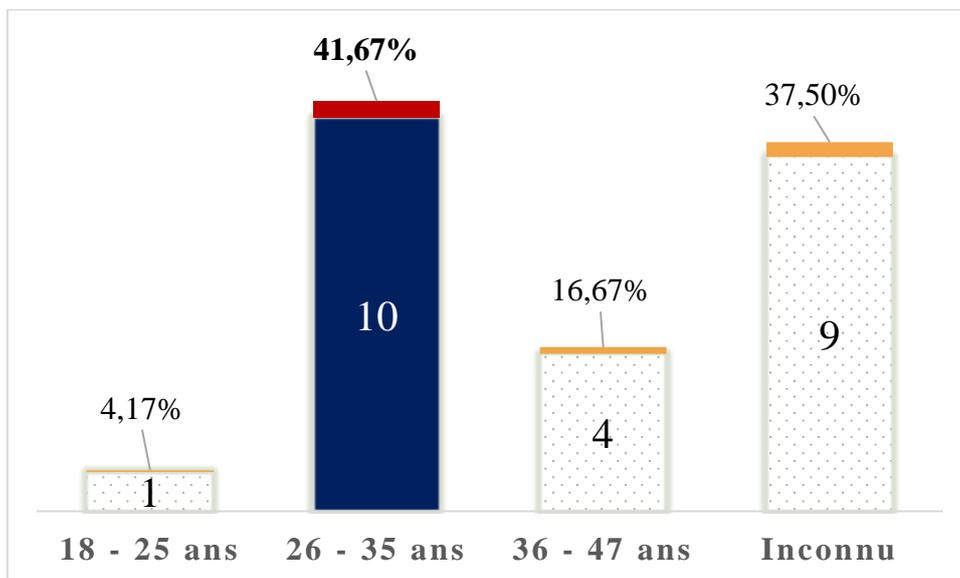


Figure 17 : Répartition des patients selon l'âge paternel à la conception

L'âge du père au moment de la conception était de 26 à 35 ans chez 41,67% des patients

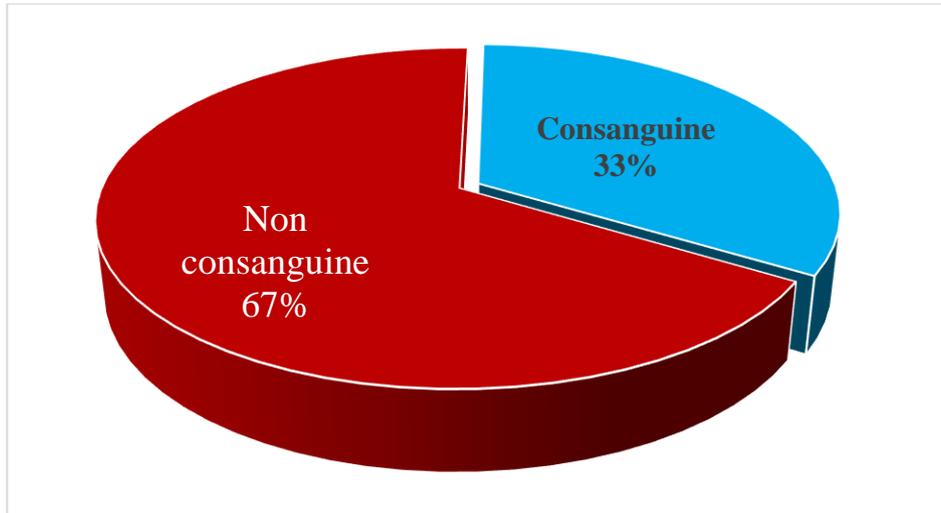


Figure 18 : Répartition des familles selon le profil consanguin

Le mariage consanguin représentait 33% des cas

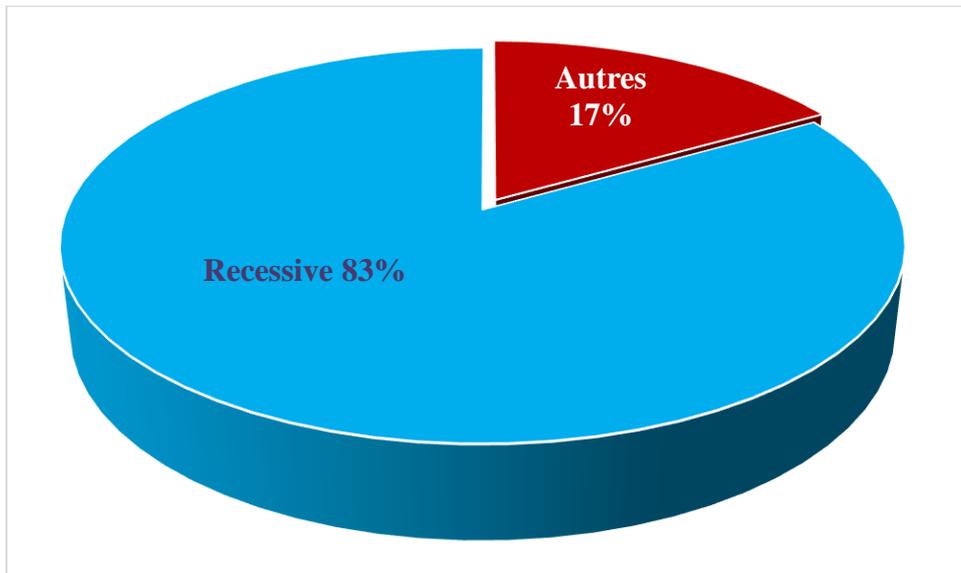


Figure 19 : Répartition des familles selon le mode de transmission suspecté

Le mode de transmission récessif a été suspecté chez 83%% de nos patients.

Tableau III : Répartition des patients selon les antécédents per natalis

Antécédent per natal	Fréquence	Proportion
Prématurité	1	4,17%
Traumatisme per natal	2	8,33%
Hypoxie	3	12,5%
Normal	18	75%
Total	24	100%

Soixante-quinze pour cent de nos patients n’avaient pas d’antécédents per natalis.

Tableau IV : Répartition des patients selon les antécédents néo et post natalis

Antécédent néonatal	Fréquence	Proportion
Jaunisse	1	4,17%
Anomalie congénitale (microcéphalie)	2	8,33%
Hypotonie	3	12,5%
Fièvre	5	20,83%
Crises convulsives	3	12,5%
Méningite	1	4,17%
Trouble du comportement	1	4,17%
Normal	8	33,33%
Total	24	100%

Avec **20,83%** la fièvre était l’antécédent néo et post natal le plus fréquent chez nos patients.

Tableau V : Répartition des patients selon le développement psychomoteur

Nature du développement	Fréquence	Proportion
Acquisitions normales	0	0%
Retard des acquisitions	18	75%
Pas d'acquisitions	0	0%
A revoir	6	25%
Total	24	100%

Dix-huit sur 24 de nos patients avaient un retard des acquisitions psychomotrices, soit **75%**.

Tableau VI : Répartition des patients selon l'âge au début des symptômes

Age au début des symptômes	Fréquence	Proportion
0 – 5 mois	2	8,33%
6 – 11 mois	5	20,83%
12 – 17 mois	5	20,83%
18 – 23 mois	0	0%
24 mois et plus	2	8,33%
Méconnu	10	41,67%
Total	24	99,99%

Les tranches d'âge 6 – 11 mois et 12 – 17 mois étaient les plus représentées quant à l'âge au début des symptômes, soit **20,33%**.

Tableau VII : Répartition des patients selon le motif de consultation

Motif de consultation	Fréquence	Proportion
Retard des acquisitions psychomotrices	13	54,16%
Hypotonie	3	12,5%
Microcéphalie	2	8,33%
Trouble de la déglutition	1	4,17%
Crise convulsives	3	12,5%
Photophobie	1	4,17%
Trouble du comportement	1	4,17%
Total	24	100%

Le retard des acquisitions psychomotrices était le motif de consultation chez **54,16%** de nos patients.

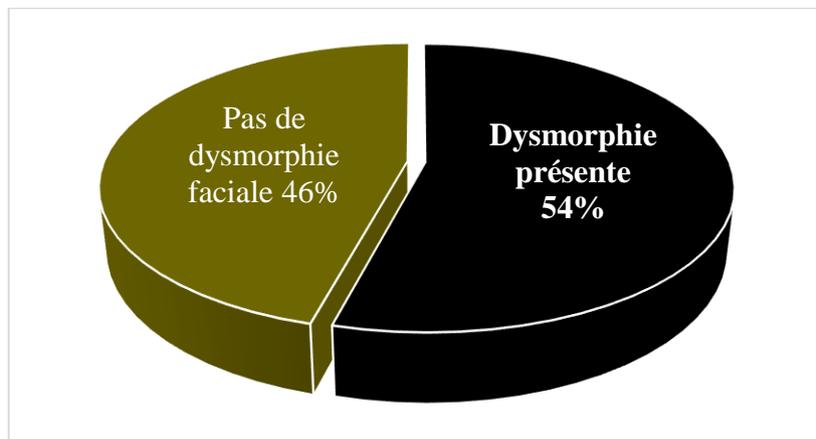


Figure 20 : Répartition des patients selon la présence d'une dysmorphie faciale

Cinquante-quatre pourcent de nos patients avaient une dysmorphie faciale

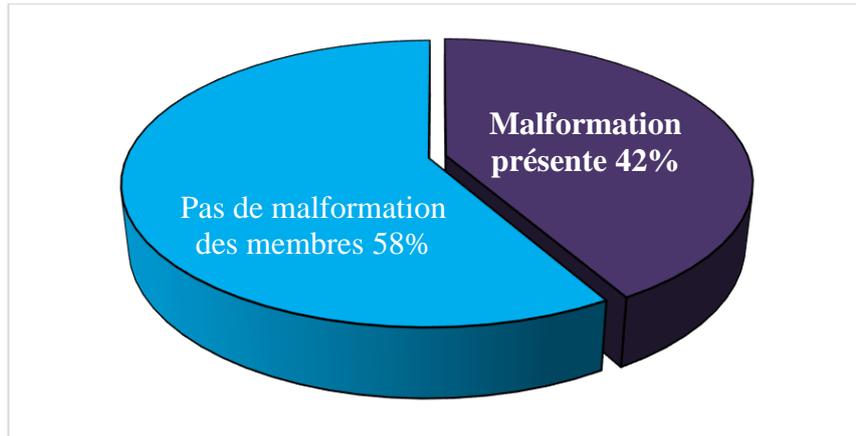


Figure 21 : Répartition des patients selon la présence de malformations des membres

Quarante-deux pourcent de nos patients avaient une malformation des membres supérieurs et ou inférieurs.

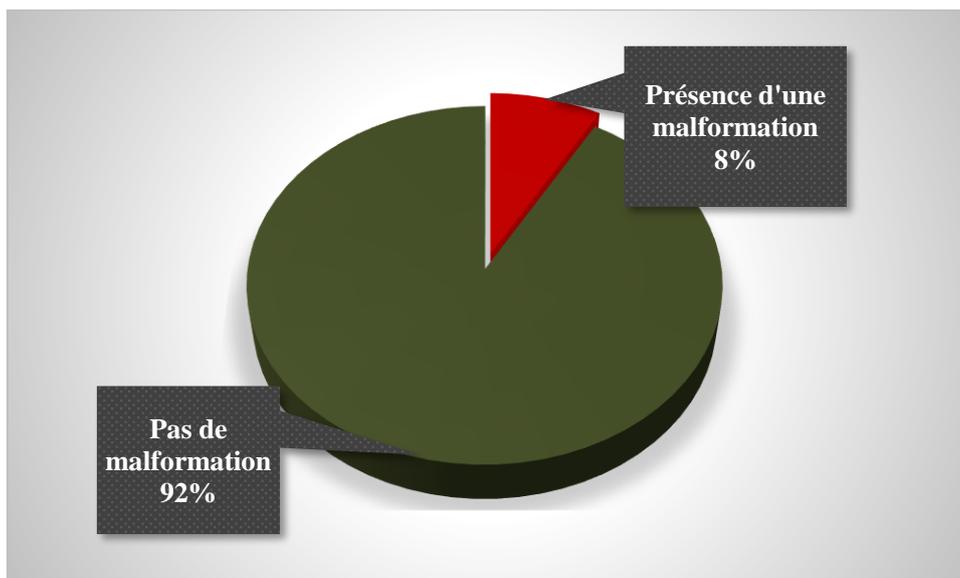


Figure 22 : Répartition des patients selon la présence de malformations du rachis

Deux sur 24 de nos patients avaient une malformation du rachis, soit **8%**

Tableau VIII : Répartition des patients selon les signes neurologiques

Signes neurologiques	Fréquence	Proportion
Syndrome pyramidal	13	54,16%
Syndrome cérébelleux	3	12,5%
Syndrome d'irritation corticale	7	29,17%
Autres	1	4,17%
Total	24	100%

Le syndrome pyramidal était le regroupement syndromique le plus fréquent chez nos patients, soit **54,16%** suivi du syndrome d'irritation corticale avec **29,17%**

Tableau IX : Répartition des patients selon la sévérité de la déficience

Degré de sévérité	Fréquence	Proportion
Légère	0	0%
Modérée	1	4,17%
Grave	3	12,5%
Profonde	2	8,33%
Non évalués	18	75%
Total	24	100%

La déficience intellectuelle sévère était le degré de sévérité le plus fréquent chez nos patients, soit **12,5%**.

5.3. Variables paracliniques

5.3.1. Biologie générale

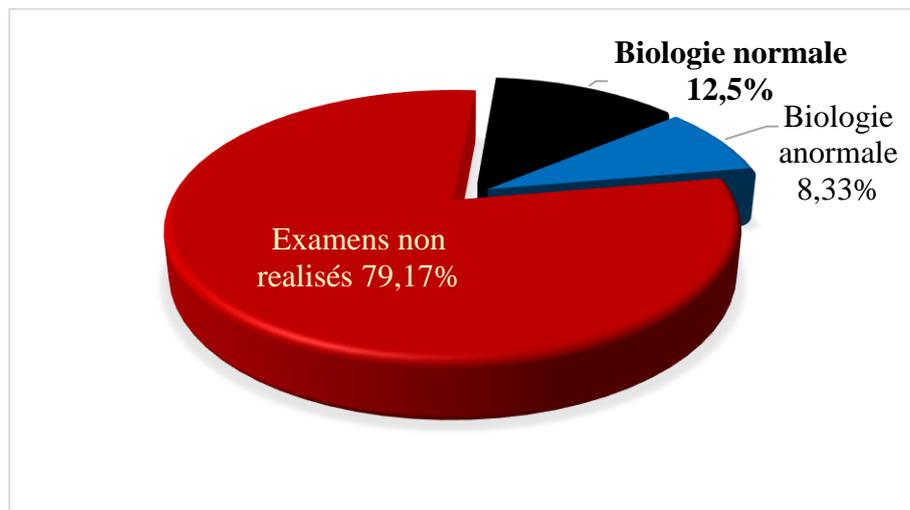


Figure 23 : Répartition des patients selon le résultat de la biologie générale

Douze pourcents de nos patients avaient leurs examens biologiques normaux (bilan thyroïdien, NFS, ionogramme sanguin complet, glycémie, créatinine, phénylalanine).

5.3.2. Imagerie cérébrale

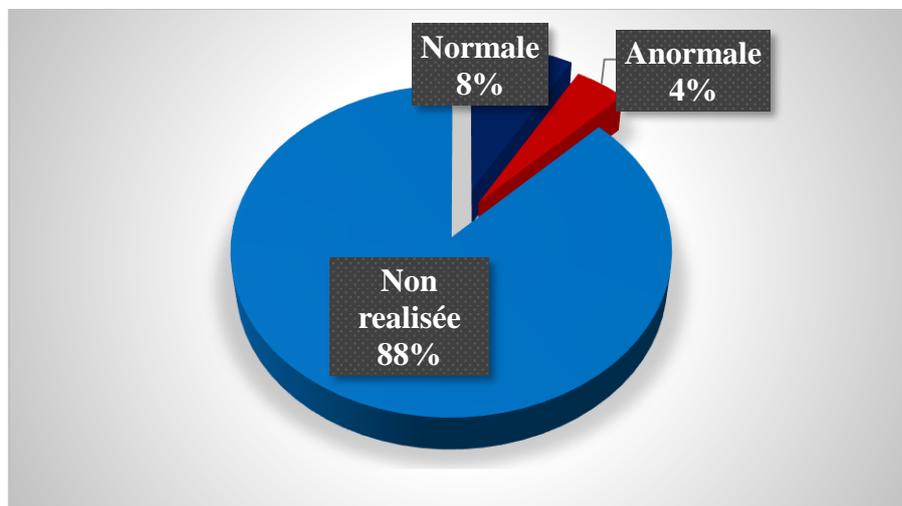


Figure 24 : Répartition des patients selon le résultat de l'imagerie cérébrale

Sur les 12% ayant réalisé une imagerie cérébrale, 4% avaient une atrophie du corps calleux et/ou une atrophie corticale.

5.3.3. Caryotype

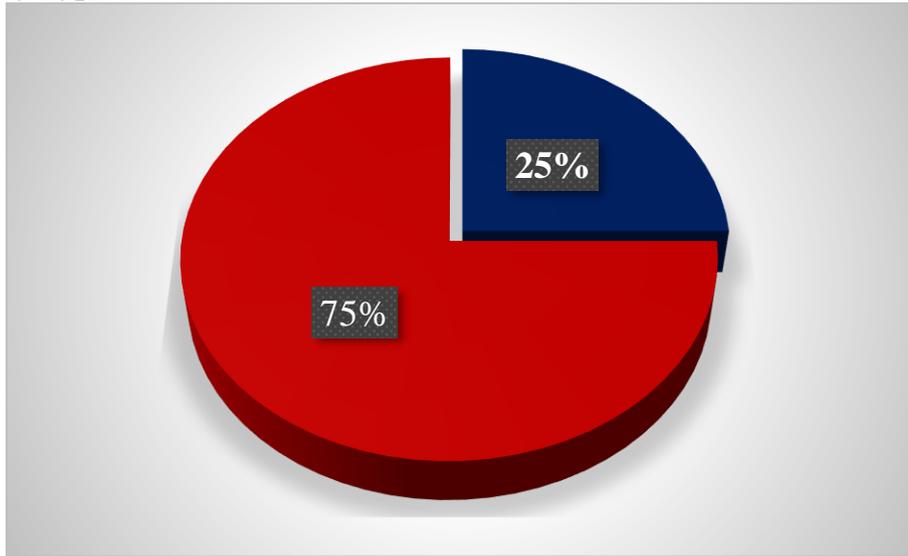


Figure 25 : Répartition des patients selon le caryotype

Vingt-cinq pourcent de nos patients, soit 6 sujets ont bénéficié le caryotype dont l'analyse est en cours.

5.3.4. Séquençage de l'exome ou du génome entier

Le séquençage du génome a été fait chez deux patients dans une famille. La première analyse avait retrouvé un variant qui n'a pas été confirmé par la méthode de séquençage Sanger. Un séquençage de l'exome entier a été entrepris chez tous nos patients, soit **100%**.

L'analyse bioinformatique des données génomiques a permis d'identifier un nouvel variant pathogène sur le gène *SDHA* (*succinate deshydrogenase complex flavoprotein subunit A*) chez un patient de 16 ans que nous décrivons en observation clinique plus bas.

Observation de cas

Première observation :

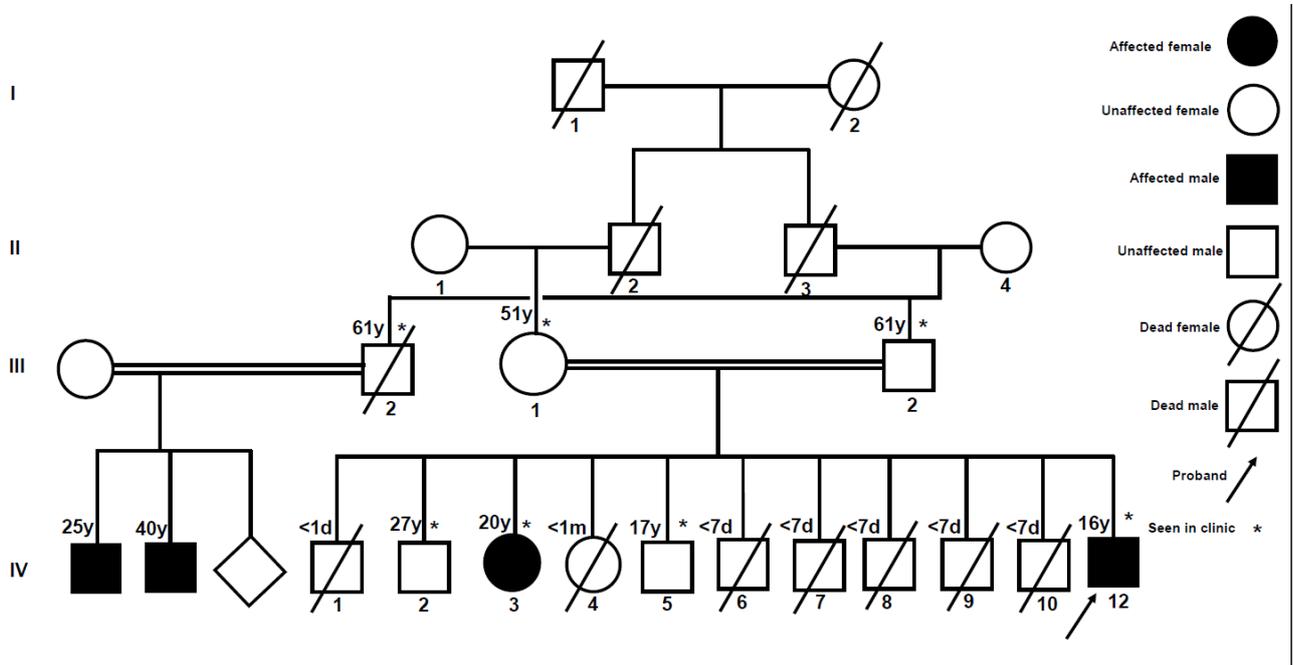


Figure 26: Le pedigree d'une famille malienne consanguine avec le récessif pour mode de transmission suspecté

Il s'agit d'une patiente issue d'un mariage consanguin, d'une grossesse et d'une naissance normales vue à 20 ans pour un retard des acquisitions psychomotrices portant sur le langage et la marche associé à un trouble de la déglutition. Il y avait une notion de décès néonataux (7 cas) chez le couple. Il n'y avait pas de notion de traumatisme ou d'infection du système nerveux. Aussi, pas de notion d'infection ou de prise maternelle de produits tératogènes. L'examen physique avait retrouvé un syndrome cérébelleux cinétique ; une dysmorphie faciale (des oreilles bas implantées, un philtrum long, une bouche de carpe avec une mauvaise denture, une camptodactylie de tous les doigts et des orteils) ; un trouble du comportement caractérisé par une auto-agressions. L'évaluation du degré de la déficience retrouvait une déficience intellectuelle de degré modéré.

Le tout faisant penser à une anomalie chromosomique.

Lymphocytes mises en culture, récolte cellulaire faite, étalement des chromosomes sur lames, coloration avec le DAPI puis analyse microscopique donna les images suivantes.

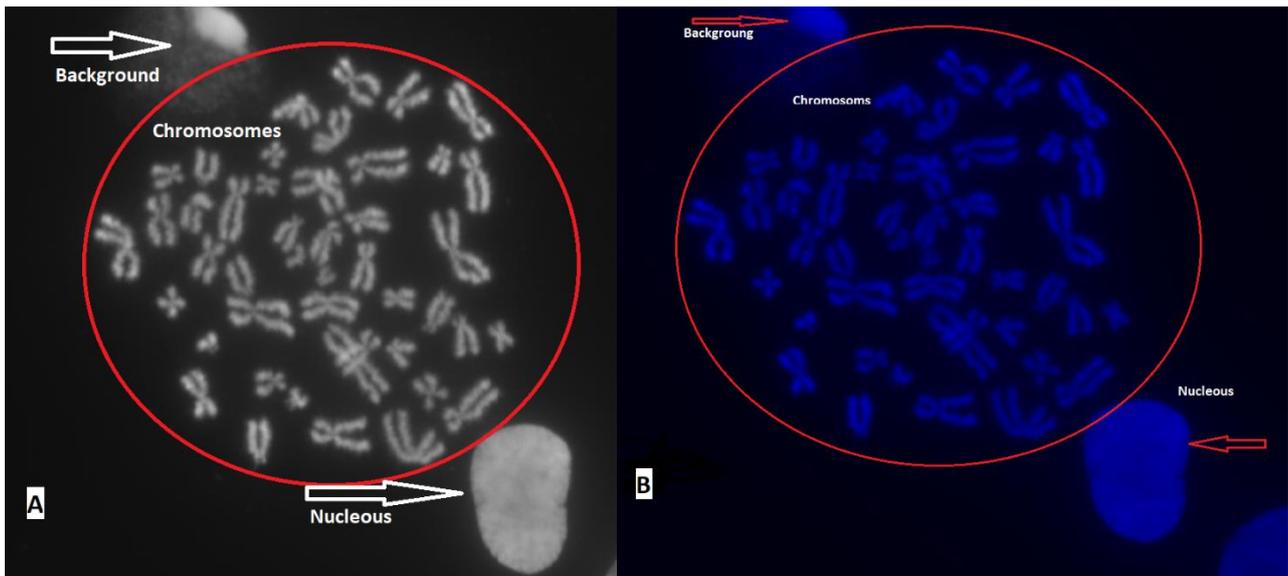


Figure 27 : Visualisation au microscope à fluorescence de chromosomes à la métaphase de la division cellulaire

Avant et après coloration au 4',6-diamidino-2-phenylindole (DAPI) : **A et B**

Au total 46 chromosomes, soit 46, XX. Les anomalies de structure ne sont pas appréciables avec cette technique d'observation. Des techniques cytogénétiques plus poussées sont requises pour déceler les éventuelles anomalies de structure. La kinésithérapie motrice et une myorelaxation (Baclofène) ont été préconisées.

Deuxième observation : La seconde observation concerne le frère cadet de la patiente précédemment citée et présentant les symptômes similaires. Il s'agit d'un patient de 11 ans, admis pour un retard des acquisitions psychomotrices constaté vers le 4ème mois de vie. L'examen physique a retrouvé un syndrome cérébelleux cinétique, une microcéphalie, oreilles bas implantées, hypertélorisme, cyphose dorsale, bouche de carpe, mauvaise denture et nystagmus horizontal

Hypothèse : Une DI syndromique de sévérité profonde a été évoquée.

L'analyse bioinformatique de ces données génomiques a permis d'identifier un nouvel variant pathogène sur le gène *SDHA* (*succinate deshydrogenase complex flavoprotein subunit A*). Le séquençage de Sanger en vue de la confirmation de ce variant est en cours.

Ce gène code pour la sous-unité A d'une flavoprotéine qu'est une classe de transporteurs d'électrons intervenant dans la chaîne respiratoire cellulaire (*mitochondriale*). L'altération de cette protéine par une mutation conduit à la perte de cette fonction au niveau de la membrane mitochondriale qu'est à son tour un frein au fonctionnement normal de la mitochondrie. Les organes ou systèmes directement atteints sont entre autres (*nerveux, cardiovasculaire, le cou, la tête, le muscle et tissus mous*). Il s'agit

ici d'un remplacement à la position codante 185 de la thymine par l'adénine ; avec pour effet ; le remplacement de la phénylalanine par la tyrosine à la position aminique 62 [c.185T>A/p.Phe62Tyr)].

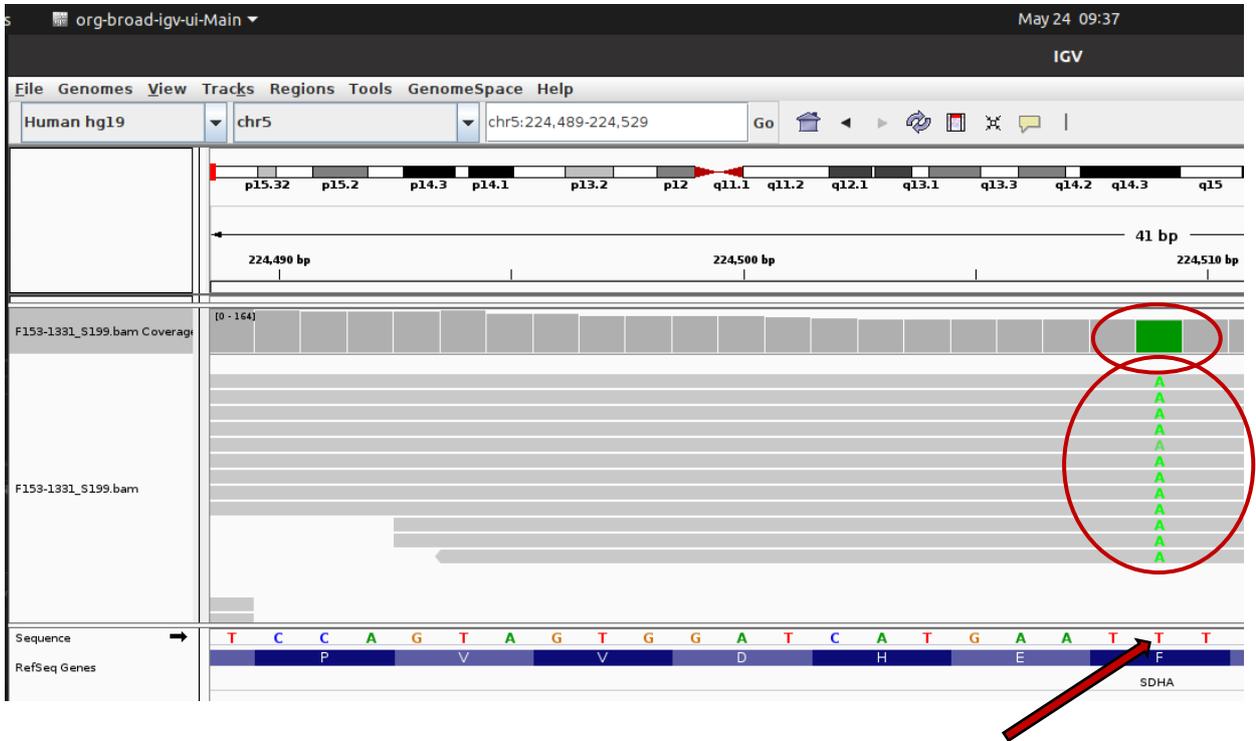


Figure 28 : Schéma de visualisation de la mutation du gène SDHA sur le logiciel IGV

Le premier cercle indique la mutation homozygote, le second indique l'allèle muté, et la flèche rouge l'allèle de référence.

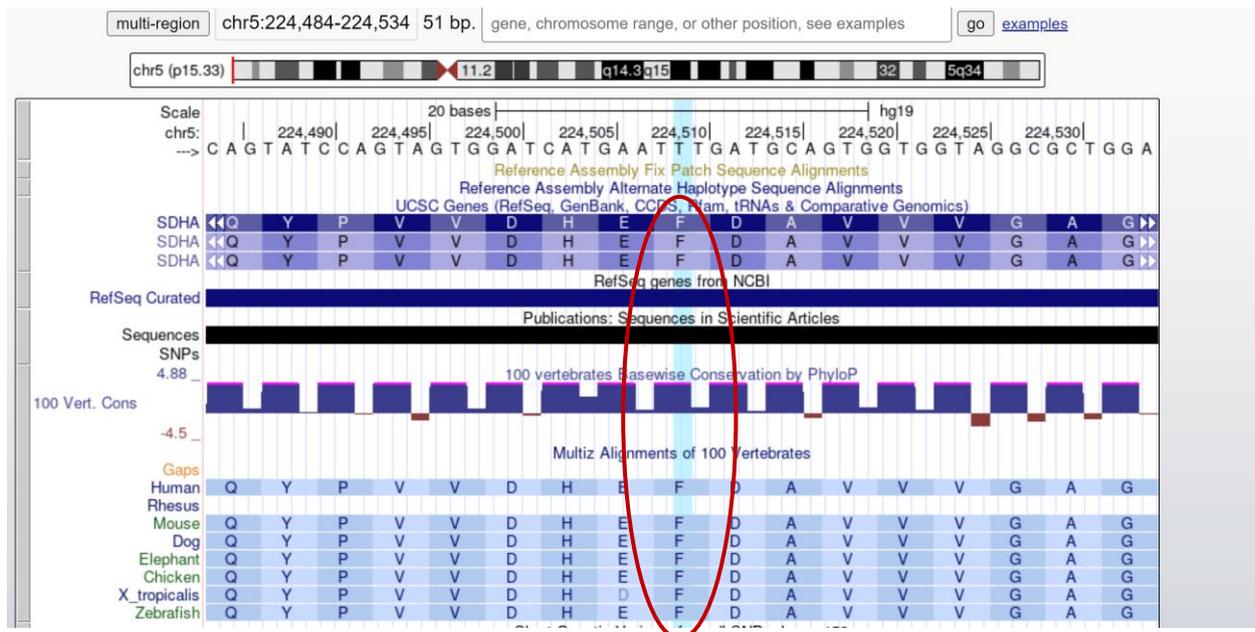


Figure 29: Visualisation de la conservation de l'acide aminé remplacé dans plusieurs espèces

COMMENTAIRES & DISCUSSION

6. Commentaires et discussion

Nous avons entrepris une étude de recherche longitudinale active et descriptive dont la partie clinique s'est déroulée dans le Service de Neurologie du CHU Point G et celle biologique dans le laboratoire dudit Service et de ceux des partenaires du Columbia University (USA), de 2014 à 2021, soit une période de 7 ans. L'objectif était de caractériser (cliniquement et génétiquement) les patients déficients intellectuels dans le Service de Neurologie du CHU point G. Au total, 12 familles totalisant 57 individus ont été enrôlées, soit **3,05%** de toutes les familles enrôlées pour pathologies héréditaires. **Vingt-quatre** individus étaient affectés, soit **42,1%** des participants. **Quinze** étaient de sexe masculin et neuf de sexe féminin, avec un ratio de **1,66**. Il s'agissait de sujets ayant un âge compris entre 8 mois et 42 ans et la tranche d'âge comprise entre 1 et 10 ans était la plus représentée, soit **54%**. La moyenne d'âge était de **13,6** ans. Cette observation est similaire à celle de la littérature qui rapporte une fréquence plus élevée avant l'âge de 18 ans (1). Cette similarité s'expliquerait par la nature même de la déficience intellectuelle qu'est une affection survenant courant la période développementale. Les tranches d'âge 6 – 11 mois et 12 – 17 mois étaient les plus représentées quant à l'âge au début des symptômes, soit **20,33%**. Ce résultat est différent de celui du *Oxford textbook of the psychiatry of intellectual disability* en 2020 qui rapportait 5 et 7 ans comme âges de début des symptômes les plus fréquents (7). Cette divergence s'expliquerait par la différence entre les populations d'études. En effet notre étude concernait les tous vénus. Le sexe masculin représentait plus de la moitié des cas soit **66,66%** avec un ratio de **1,66**. Observation faite dans la littérature qui stipule une nette prédominance masculine (7). L'ethnie bambara était la plus représentée soit **25%**. Ce résultat est comparable à celui de **Lelli, S** en **2009** qui avait retrouvé l'ethnie bambara comme la plus fréquente (**35,7%**) (53). Cette similarité pourrait s'expliquer par la fréquence élevée de cette ethnie dans la population malienne. La région de Ségou était la plus représentée avec **33,3%**. Cette similarité s'expliquerait par le caractère commun de la stigmatisation des sujets déficients intellectuels et de la difficulté de leur insertion professionnelle. La tranche d'âge 18 et 25 ans était l'âge maternel à la conception la plus représentée, soit **62%** avec celui paternel compris entre 26 et 35 ans soit **41,67%**. Ce résultat est concordant avec celui observé dans la littérature qui rapporte une fréquence élevée dans la même tranche d'âge (55). Cette observation s'expliquerait par la nature active de cette population dans la procréation

Trente-trois pourcent de nos patients étaient issus d'un mariage consanguin et aucun n'avait un antécédent anténatal. Le mode de transmission récessif était le plus fréquent chez nos patients, soit **71%**. Ce résultat concorde avec celui de **Hu Hao et al.** en Angleterre en 2019 qui ressortait le mode récessif comme le premier mode de transmission de la déficience intellectuelle (56). Ceci s'expliquerait par la fréquence élevée de consanguinité dans notre population. Avec **20,83%**, la fièvre était l'antécédent néo et post natal le plus fréquent chez nos patients. Le caractère tropical de notre zone géographique pourrait expliquer la présence en tête de liste de la fièvre comme antécédent néo et postnatal le plus fréquent chez les sujets déficients intellectuels. Dix-huit sur 24 de nos patients avaient un retard des acquisitions psychomotrices, soit **75%**, principaux éléments dans le diagnostic positif de la déficience intellectuelle. Le retard des acquisitions psychomotrices était le motif de consultation chez **54,16%** de nos patients et était retrouvé chez **75%**, qui est aussi retrouvé dans la littérature comme le plus fréquent motif de consultation à savoir ; le retard de la tenue de la tête, la position assise, la marche d'ours, la marche proprement dite et le langage(7). En effet, il s'agit globalement des signes prépondérants chez le sujet déficient intellectuel. Plus de la moitié de nos patients avaient une dysmorphie faciale et **42%** une malformation des membres supérieurs et/ou inférieurs. Ce résultat est comparable à celui rapporté par *the psychiatry of intellectual disability* en 2020 qui a rapporté ces dysmorphies comme principaux signes associés (7). Le syndrome pyramidal était le regroupement syndromique le plus fréquent chez nos patients, soit **54,16%** suivi du syndrome d'irritation corticale avec **29,17%**. Ces observations diffèrent de celles du *the psychiatry of intellectual disability* en 2020 qui trouvait les troubles psychiatriques au premier plan. La déficience intellectuelle sévère était le degré de sévérité le plus fréquent chez nos patients, soit **12,5%**. Ce résultat ne corrobore pas celui de la littérature qui souligne une fréquence nettement élevée de la DI modérée. Cette disparité pourrait s'expliquer par le retard de consultation dans notre contexte, qui est le plus souvent associé à un retard diagnostic. Les patients généralement vus à un stade assez avancé de la maladie. **Vingt-cinq** pourcent de nos patients ont bénéficié le caryotype dont l'analyse est en cours. Avec un rendement de **3 à 15%** dans le diagnostic étiologique de la DI, il s'agit d'un outil de diagnostic très important dans notre contexte. Il permet d'écarter certaines anomalies chromosomiques servant ainsi de repère quant à la réalisation d'examen plus poussés tel le séquençage de l'exome ou du génome. Le séquençage du génome a été fait chez deux de nos patients. Quant au séquençage de l'exome ; des trios ou deux sujets affectés de chaque famille ont été envoyés aux partenaires du Columbia University. L'analyse bio-informatique des données du séquençage de l'exome a retrouvé un variant pathogène (mutation homozygote) sur le gène *SDHA* (*succinate deshydrogenase complex flavoprotein subunit A*). Les mutations de *SDHA* sont connues associées à la DI comme témoignent les études de Taylor et al. (1996), Birch-Machin et al. (2000),

Trente-trois pourcent de nos patients étaient issus d'un mariage consanguin et aucun n'avait un antécédent anténatal. Le mode de transmission récessif était le plus fréquent chez nos patients, soit **71%**. Ce résultat concorde avec celui de **Hu Hao et al.** en Angleterre en 2019 qui ressortait le mode récessif comme le premier mode de transmission de la déficience intellectuelle (56). Ceci s'expliquerait par la fréquence élevée de consanguinité dans notre population. Avec **20,83%**, la fièvre était l'antécédent néo et post natal le plus fréquent chez nos patients. Le caractère tropical de notre zone géographique pourrait expliquer la présence en tête de liste de la fièvre comme antécédent néo et postnatal le plus fréquent chez les sujets déficients intellectuels. Dix-huit sur 24 de nos patients avaient un retard des acquisitions psychomotrices, soit **75%**, principaux éléments dans le diagnostic positif de la déficience intellectuelle. Le retard des acquisitions psychomotrices était le motif de consultation chez **54,16%** de nos patients et était retrouvé chez **75%**, qui est aussi retrouvé dans la littérature comme le plus fréquent motif de consultation à savoir ; le retard de la tenue de la tête, la position assise, la marche d'ours, la marche proprement dite et le langage(7). En effet, il s'agit globalement des signes prépondérants chez le sujet déficient intellectuel. Plus de la moitié de nos patients avaient une dysmorphie faciale et **42%** une malformation des membres supérieurs et/ou inférieurs. Ce résultat est comparable à celui rapporté par *the psychiatry of intellectual disability* en 2020 qui a rapporté ces dysmorphies comme principaux signes associés (7). Le syndrome pyramidal était le regroupement syndromique le plus fréquent chez nos patients, soit **54,16%** suivi du syndrome d'irritation corticale avec **29,17%**. Ces observations diffèrent de celles du *the psychiatry of intellectual disability* en 2020 qui trouvait les troubles psychiatriques au premier plan. La déficience intellectuelle sévère était le degré de sévérité le plus fréquent chez nos patients, soit **12,5%**. Ce résultat ne corrobore pas celui de la littérature qui souligne une fréquence nettement élevée de la DI modérée. Cette disparité pourrait s'expliquer par le retard de consultation dans notre contexte, qui est le plus souvent associé à un retard diagnostique. Les patients généralement vus à un stade assez avancé de la maladie. **Vingt-cinq** pourcent de nos patients ont bénéficié le caryotype dont l'analyse est en cours. Avec un rendement de **3 à 15%** dans le diagnostic étiologique de la DI, il s'agit d'un outil de diagnostic très important dans notre contexte. Il permet d'écarter certaines anomalies chromosomiques servant ainsi de repère quant à la réalisation d'examen plus poussés tel le séquençage de l'exome ou du génome. Le séquençage du génome a été fait chez deux de nos patients. Quant au séquençage de l'exome ; des trios ou deux sujets affectés de chaque famille ont été envoyés aux partenaires du Columbia University. L'analyse bio-informatique des données du séquençage de l'exome a retrouvé un variant pathogène (mutation homozygote) sur le gène *SDHA* (*succinate deshydrogenase complex flavoprotein subunit A*). Les mutations de *SDHA* sont connues associées à la DI comme témoignent les études de Taylor et al. (1996), Birch-Machin et al. (2000),

Courage et al., 2017) qui ont tous rapporté différents variants associés à la DI. Nous rapportons ici un nouvel variant dans la population malienne jamais rapporté ailleurs.

CONCLUSION

7. Conclusion

La DI touche **1 à 3%** de la population générale et reste un problème majeur de santé publique. Des avancées majeures ont été réalisées dans l'étude de cette condition dans les pays industrialisés telle la découverte de gènes en cause et la démarche vers des axes thérapeutiques dans ce sens. Quelques rares études sur la déficience intellectuelle ont été rapportées en Afrique du Sud. Il eut moins de caractérisation de cette affection en Afrique de façon globale notamment au sud du Sahara et les quelques rares cas se résumant à la caractérisation clinique. Au Mali, aucune étude traitant la clinique et la génétique de la déficience intellectuelle n'avait été réalisée jusque-là. Celle-ci nous a permis de caractériser cliniquement et génétiquement les patients déficients intellectuels. Elle a par ailleurs permis de savoir que ces pathologies bien connues dans d'autres pays existent dans notre contexte et y sont sous-estimées en termes de fréquence et d'impact socio-économique. Le Service de Neurologie du CHU point G nous a servi de cadre d'étude dans la réalisation de cette étude de recherche longitudinale active et descriptive. Nous avons retrouvé un nouvel variant pathogène sur le gène *SDHA* (*succinate deshydrogenase complex flavoprotein subunit A*) situé sur le bras long du chromosome 5 (5p15.33) jamais rapporté ailleurs, chez un patient de 16 ans issu d'un mariage consanguin dans une famille malienne avec un phénotype de la **neurodégénérescence avec ataxie et atrophie optique tardive (NDAXOA)**. Il s'agit ici d'un remplacement à la position codante 185 de la thymine par l'adénine ; avec pour effet ; le remplacement de la phénylalanine par la tyrosine à la position aminique 62 [**c.185T>A (p. Phe62Tyr)**], **CADD score : 20**

Les données de séquençage des autres patients sont attendu pour être analysées.

RECOMMENDATIONS

8. Recommandations

Au terme de notre travail, nous formulons les recommandations suivantes.

Aux autorités politiques et sanitaires :

Mettre un accent particulier sur l'enseignement de la génétique dans nos écoles de sciences.

Financer la formation des professionnels en génétiques médicales et en techniques de diagnostic des pathologies héréditaires.

- ✓ Renforcer le dépistage systématique d'un trouble du neurodéveloppement par un examen néonatal systématique avec consigne des éléments d'alerte dans le carnet de naissance et orienter d'éventuels sujets atteints vers les professionnels compétents dans le domaine.
- ✓ Permettre l'accès au diagnostic étiologique génétique en subventionnant les nouvelles techniques de diagnostic.
- ✓ Favoriser le développement de l'autonomisation des patients déficients intellectuels et l'accompagnement dans le lieu de vie par l'institutionnalisation.
- ✓ Promouvoir le droit à l'éducation et à l'accès aux services communs par des actions pluridisciplinaires.
- ✓ Accompagner l'accès à l'emploi et à la vie sociale par la facilitation de la formation inclusive et l'insertion professionnelle et sociale.
- ✓ Améliorer les conditions d'accès dans tous les lieux publics en l'occurrence les centres de santé.
- ✓ Mettre un accent particulier sur le conseil génétique et le dépistage prénuptial des pathologies héréditaires les plus fréquentes dans notre contexte

Aux populations :

- ✓ Éviter la stigmatisation et consulter le plus tôt possible devant toute suspicion de retard d'acquisition psychomotrice.
- ✓ Soutenir les familles avec des sujets déficients intellectuels
- ✓ Participer à la sensibilisation sur les modes de transmission des pathologies héréditaires en général et la déficience intellectuelle particulièrement qui ne saurait être l'apanage exclusif des professionnels de la santé.
- ✓ Retenir que les manifestations cliniques observées durant la déficience intellectuelle ne vont au-delà de des sorts ou intervention divines ou punitions des ancêtres. En effet, la génétique apporte beaucoup de réponses aux questions quotidiennes.

REFERENCES

9. Références

1. Ayres JL. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders [Internet]. 5th ed. Michael B. First, M.D, Maria N. Ward, M.Ed., RHIT C-P, editor. The 5-Minute Clinical Consult Standard 2016: Twenty Fourth Edition. Arlington: American Psychiatric Publishing; 2013. 1-970 p. Available from: www.psych.org
2. Buntinx W, Cans C, Colleaux L, Courbois Y, Debbané M, Desportes V, et al. Étiologies Environnementales Et Génétiques. In: Fabienne BONNIN A-LP, editor. Déficiences intellectuelles Expertise collective [Internet]. Inserm. Montrouge: EDP Sciences; 2016. p. 157–86. Available from: <https://www.hal.inserm.fr/inserm-02102567>
3. Buntinx W, Cans C, Colleaux L, Courbois Y, Debbané M, Desportes V, et al. Prévalences des déficiences intellectuelles. In: Fabienne BONNIN A-LP, editor. Déficiences intellectuelles Expertise collective [Internet]. Inserm. Montrouge: EDP Sciences; 2010. p. 135–56. Available from: <https://www.hal.inserm.fr/inserm-02102567>
4. Maulik PK, Mascarenhas MN, Mathers CD, Dua T, Saxena S. Prevalence of intellectual disability: a meta-analysis of population-based studies. *Res Dev Disabil*. 2011;32(2):419–36.
5. Buntinx W, Cans C, Colleaux L, Courbois Y, Debbané M, Desportes V, et al. Terminologie, définitions, classifications. In: Fabienne BONNIN A-LP, editor. Déficiences intellectuelles Expertise collective [Internet]. Inserm. Montrouge: EDP Sciences; 2016. p. 109–33. Available from: <https://www.hal.inserm.fr/inserm-02102567>
6. Buntinx W, Cans C, Colleaux L, Courbois Y, Debbané M, Desportes V, et al. Déficiences intellectuelles [Internet]. Inserm, 20. Fabienne BONNIN A-LP, editor. France: EDP Sciences; 2016. 1145 p. Available from: <https://www.hal.inserm.fr/inserm-02102567>
7. Textbook O. Psychiatry of Intellectual Disability [Internet]. 1st ed. Sabyasachi Bhaumik (Leicestershire Partnership NHS Trust and University of Leicester, UK), Regi Alexander (Hertfordshire Partnership University NHS Foundation Trust and University of Leicester U,), editors. Great Britain: Oxford University Press 198 Madison Avenue, New York, NY 10016, United States of America; 2020. 345 p. Available from: Oxfordmedicine.com
8. Hughes-McCormack LA, Rydzewska E, Henderson A, MacIntyre C, Rintoul J, Cooper S-A. Prevalence and general health status of people with intellectual disabilities in Scotland: a total population study. *J Epidemiol Community Health*. 2018 Jan;72(1):78–85.
9. Buntinx W, Cans C, Colleaux L, Courbois Y, Debbané M, Desportes V, et al. Démarche du diagnostic étiologique génétique. In: Fabienne BONNIN A-LP, editor. Déficiences intellectuelles Expertise collective [Internet]. Inserm. Montrouge: EDP Sciences; 2014. p. 315–59. Available from:

<https://www.hal.inserm.fr/inserm-02102567>

10. Buntinx W, Cans C, Colleaux L, Courbois Y, Debbané M, Desportes V, et al. Accompagnement et lieux de vie. In: Fabienne BONNIN A-LP, editor. Deficiences intellectuelles Expertise collective [Internet]. Inserm. Montrouge: EDP Sciences; 2016. p. 863–905. Available from: <https://www.hal.inserm.fr/inserm-02102567>
11. Buntinx W, Cans C, Colleaux L, Courbois Y, Debbané M, Desportes V, et al. Physiopathologie et axes thérapeutiques des déficiences intellectuelles d'origine génétique. In: Fabienne BONNIN A-LP, editor. Deficiences intellectuelles Expertise collective [Internet]. Inserm. Montrouge: EDP Sciences; 2012. p. 413–27. Available from: <https://www.hal.inserm.fr/inserm-02102567>
12. MotionCow. 2005; Available from: <https://motioncow.com/index.php/product/brain-nervous-system/>
13. Michel H. Principes d'organisation topographique du cerveau humain [Internet]. 2013. 1-20 p. Available from: <http://resodys.org%0Amichel.habib@resodys.org>
14. Splette. Structure of a synapse [Internet]. 2019. Available from: www.scistyle.com
15. Help Me Understand Genetics.pdf [Internet]. MedlinePlus. Birmingham: MedlinePlus; 2017. 232 p. Available from: <https://ghr.nlm.nih.gov/>
16. Ellison JW, Rosenfeld JA, Shaffer LG. Genetic basis of intellectual disability. *Annu Rev Med*. 2013;64:441–50.
17. Clement JP, Aceti M, Creson TK, Ozkan ED, Shi Y, Reish NJ, et al. Pathogenic SYNGAP1 mutations impair cognitive development by disrupting maturation of dendritic spine synapses. *Cell*. 2012 Nov;151(4):709–23.
18. Benoist G, Jacquemard F, Leruez-Ville M, Ville Y. [Cytomegalovirus (CMV) congenital infection]. *Gynecol Obstet Fertil*. 2008 Mar;36(3):248–60.
19. Clifford PR, Davis CM. Alcohol treatment research assessment exposure: a critical review of the literature. *Psychol Addict Behav J Soc Psychol Addict Behav*. 2012 Dec;26(4):773–81.
20. Miranda RC. MicroRNAs and Fetal Brain Development: Implications for Ethanol Teratology during the Second Trimester Period of Neurogenesis. *Front Genet*. 2012;3:77.
21. Torchin H, Ancel P-Y, Jarreau P-H, Goffinet F. [Epidemiology of preterm birth: Prevalence, recent trends, short- and long-term outcomes]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2015 Oct;44(8):723–31.
22. Zimmermann MB. The effects of iodine deficiency in pregnancy and infancy. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2012 Jul;26 Suppl 1:108–17.

23. Prick BW, Hop WCJ, Duvekot JJ. Maternal phenylketonuria and hyperphenylalaninemia in pregnancy: pregnancy complications and neonatal sequelae in untreated and treated pregnancies. *Am J Clin Nutr.* 2012 Feb;95(2):374–82.
24. Marie GROSMAN et André PICOT. RISQUES LIÉS A L ' EXPOSITION PRENATALE ET POSTNATALE AU MERCURE Résumé Sommaire. Stockholm; 2010. 7-11 p.
25. Anderson V, Catroppa C, Godfrey C, Rosenfeld J V. Intellectual ability 10 years after traumatic brain injury in infancy and childhood: what predicts outcome? *J Neurotrauma.* 2012 Jan;29(1):143–53.
26. Heikura U, Taanila A, Hartikainen A-L, Olsen P, Linna S-L, von Wendt L, et al. Variations in prenatal sociodemographic factors associated with intellectual disability: a study of the 20-year interval between two birth cohorts in northern Finland. *Am J Epidemiol.* 2008 Jan;167(2):169–77.
27. Bilder DA, Pinborough-Zimmerman J, Bakian A V, Miller JS, Dorius JT, Nangle B, et al. Prenatal and perinatal factors associated with intellectual disability. *Am J Intellect Dev Disabil.* 2013 Mar;118(2):156–76.
28. Bénédicte PSDDTRDDF, CRMR. Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Texte du PNDS [Internet]. Lyon; 2020. Available from: <http://www.trisomie21-france.org/>
29. Flint J, Wilkie AO, Buckle VJ, Winter RM, Holland AJ, McDermid HE. The detection of subtelomeric chromosomal rearrangements in idiopathic mental retardation. *Nat Genet.* 1995 Feb;9(2):132–40.
30. Lubs HA, Stevenson RE, Schwartz CE. Fragile X and X-linked intellectual disability: four decades of discovery. *Am J Hum Genet.* 2012 Apr;90(4):579–90.
31. Verkerk AJMH, Pieretti M, Sutcliffe JS, Fu YH, Kuhl DPA, Pizzuti A, et al. Identification of a gene (FMR-1) containing a CGG repeat coincident with a breakpoint cluster region exhibiting length variation in fragile X syndrome. *Cell.* 1991;65(5):905–14.
32. Bassell GJ, Warren ST. Fragile X syndrome: loss of local mRNA regulation alters synaptic development and function. *Neuron.* 2008 Oct;60(2):201–14.
33. Berkel S, Marshall CR, Weiss B, Howe J, Roeth R, Moog U, et al. Mutations in the SHANK2 synaptic scaffolding gene in autism spectrum disorder and mental retardation. *Nat Genet.* 2010 Jun;42(6):489–91.
34. Hoyer J, Ekici AB, Ende S, Popp B, Zweier C, Wiesener A, et al. Haploinsufficiency of ARID1B, a member of the SWI/SNF-a chromatin-remodeling complex, is a frequent cause of intellectual disability. *Am J Hum Genet.* 2012 Mar;90(3):565–72.
35. Ng SB, Bigham AW, Buckingham KJ, Hannibal MC, McMillin MJ, Gildersleeve HI, et al. Exome

- sequencing identifies MLL2 mutations as a cause of Kabuki syndrome. *Nat Genet.* 2010 Sep;42(9):790–3.
36. García-Cazorla A, Wolf NI, Serrano M, Moog U, Pérez-Dueñas B, Póo P, et al. Mental retardation and inborn errors of metabolism. *J Inher Metab Dis.* 2009 Oct;32(5):597–608.
37. Blau N, van Spronsen FJ, Levy HL. Phenylketonuria. *Lancet (London, England).* 2010 Oct;376(9750):1417–27.
38. Braissant O, Henry H, Béard E, Uldry J. Creatine deficiency syndromes and the importance of creatine synthesis in the brain. *Amino Acids.* 2011 May;40(5):1315–24.
39. Valayannopoulos V, Boddaert N, Chabli A, Barbier V, Desguerre I, Philippe A, et al. Treatment by oral creatine, L-arginine and L-glycine in six severely affected patients with creatine transporter defect. *J Inher Metab Dis.* 2012 Jan;35(1):151–7.
40. Franklin TB, Mansuy IM. The involvement of epigenetic defects in mental retardation. *Neurobiol Learn Mem.* 2011 Jul;96(1):61–7.
41. Lim DHK, Maher ER. Genomic imprinting syndromes and cancer. *Adv Genet.* 2010;70:145–75.
42. Chamberlain SJ, Lalande M. Neurodevelopmental disorders involving genomic imprinting at human chromosome 15q11-q13. *Neurobiol Dis.* 2010 Jul;39(1):13–20.
43. Chamberlain SJ, Lalande M. Angelman syndrome, a genomic imprinting disorder of the brain. *J Neurosci.* 2010 Jul;30(30):9958–63.
44. Cassidy SB, Schwartz S, Miller JL, Driscoll DJ. Prader-Willi syndrome. *Genet Med.* 2012 Jan;14(1):10–26.
45. Van Buggenhout G, Fryns J-P. Angelman syndrome (AS, MIM 105830). *Eur J Hum Genet.* 2009 Nov;17(11):1367–73.
46. Williams SR, Mullegama S V, Rosenfeld JA, Dagli AI, Hatchwell E, Allen WP, et al. Haploinsufficiency of MBD5 associated with a syndrome involving microcephaly, intellectual disabilities, severe speech impairment, and seizures. *Eur J Hum Genet.* 2010 Apr;18(4):436–41.
47. Grosse SD, Van Vliet G. Prevention of intellectual disability through screening for congenital hypothyroidism: How much and at what level? *Arch Dis Child.* 2011;96(4):374–9.
48. Menacker SJ. Visual function in children with developmental disabilities. *Pediatr Clin North Am.* 1993;40(3):659–74.
49. Van Karnebeek CDM, Scheper FY, Abeling NG, Alders M, Barth PG, Hoovers JMN, et al. Etiology of mental retardation in children referred to a tertiary care center: A prospective study. *Am J Ment*

Retard. 2005;110(4):253–67.

50. Xue Y, Ankala A, Wilcox WR, Hegde MR. Solving the molecular diagnostic testing conundrum for Mendelian disorders in the era of next-generation sequencing: single-gene, gene panel, or exome/genome sequencing. *Genet Med*. 2015 Jun;17(6):444–51.
51. Ezratty. D. Principe du séquençage Sanger par utilisation de DiDéoxynucléotide... | Download Scientific Diagram. 2017.
52. Hisaoka T, Komori T, Kitamura T, Morikawa Y. Abnormal behaviours relevant to neurodevelopmental disorders in Kirrel3-knockout mice. *Sci Rep*. 2018 Jan;8(1):1408.
53. LELLI S. ETUDE DE LA DEFICIENCE MENTALE CHEZ LES ENFANTS DE 3 A 60 MOIS AU CMPE DE L'AMALDEME. Keneya. 2009.
54. Bush KL, Tassé MJ. Employment and choice-making for adults with intellectual disability, autism, and down syndrome. *Res Dev Disabil*. 2017 Jun;65:23–34.
55. Cohen PN, University. Parental age and cognitive disability among children in the United States. *Univ Maryland, Coll Park*. 2010;1–16.
56. Hu H, Kahrizi K, Musante L, Fattahi Z, Herwig R, Hosseini M, et al. Genetics of intellectual disability in consanguineous families. *Mol Psychiatry*. 2019 Jul;24(7):1027–39.

ANNEXES

10. Annexes

Annexe 1 (*Fiche technique d'évaluation de la déficience intellectuelle*)

I. Profil sociodémographique :

Age : _____

Sexe : _____

Profession : _____

Statut matrimonial : _____

Ethnie : _____

Provenance : _____

Identifiant :

Age à la 1ère consultation :

II. Histoire prénatale : (*check the boxes*)

a. Type de conception : ___/Naturel ; ___/Artificiel

b. Prise médicamenteuse tératogène : ___/Oui ; ___/Non

c. Infection materno-fœtale : ___/Oui ; ___/Non

d. Alcoolisme maternel : ___/Oui ; ___/Non

e. Jumelage : ___/Oui ; ___/Non

III. Histoire péri et post-natale : (*check the boxes*)

➤ Poids à la naissance : ___/Normal ; ___/Anormal ; ___/Inconnu

➤ Taille à la naissance : ___/Normal ; ___/Anormal ; ___/Inconnu

➤ Périmètre crânien à la naissance : ___/Normal ; ___/Anormal ; ___/Inconnu

➤ Périmètre thoracique à la naissance : ___/Normal ; ___/Anormal ; ___/Inconnu

➤ Prématurité : ___/Oui ; ___/Non

➤ Phénotype comportemental : ___/Oui ; ___/Non

Si oui, préciser :

➤ Comitialité : ___/Oui ; ___/Non

➤ Nature de l'accouchement : ___/Normale ; ___/Anormale

➤ Infection néonatale : ___/Oui ; ___/Non

➤ Ictère néonatal : ___/Oui ; ___/Non

➤ Motif de consultation : _____

➤ Age de début des symptômes : _____

IV. Développement psychomoteur : (*write*)

➤ Age à la tenue de la tête : _____

➤ Age à la position assise : _____

➤ Age à la marche d'ours : _____

➤ Age d'acquisition du langage : _____

➤ Age à la marche proprement dite : _____

V. Evaluation de la sévérité de la déficience intellectuelle : (check the boxes below)

Gravité	Domaine conceptuel	Domaine social	Domaine pratique
Légère	La personne a une manière plus pragmatique de résoudre des problèmes et de trouver des solutions que ses pairs du même âge...	La personne a une compréhension limitée du risque dans les situations sociales ; à un jugement social immature pour son âge...	La personne occupe souvent un emploi exigeant moins d'habiletés conceptuelles...
Modérée	D'ordinaire, la personne a des compétences académiques de niveau primaire et une intervention est requise pour toute utilisation de ces compétences dans la vie professionnelle et personnelle...	Les amitiés avec les pairs tout-venants souffrent souvent des limitations vécues par la personne aux chapitres des communications et des habiletés sociales...	Présence chez une minorité importante de comportements mésadaptés à l'origine de problèmes de fonctionnement social...
Grave	La personne a généralement une compréhension limitée du langage écrit ou des concepts faisant appel aux nombres, quantités, temps et à l'argent...	Le langage parlé est relativement limité sur le plan du vocabulaire et de la grammaire...	La personne a besoin d'aide pour toutes les activités de la vie quotidienne ; y compris pour prendre ses repas, s'habiller, se laver et utiliser les toilettes...
Profonde	La personne peut utiliser quelques objets dans un but précis (prendre soin de soi, se divertir) ... Des problèmes de contrôle de la motricité empêchent souvent un usage fonctionnel	La personne peut comprendre des instructions et des gestes simples...	La personne dépend des autres pour tous les aspects de ses soins physiques, pour sa santé et pour sa sécurité, quoi qu'elle puisse participer à certaines de ces activités...

➤ Léger : ___/ ; Modéré : ___/ ; Grave : ___/ ; Profond : ___/

VI. Examen clinique :

➤ Mesures standards

✓ Poids : _____

✓ Taille : _____

✓ Périmètre crânien : _____

✓ Périmètre thoracique : _____

✓ Température : _____

✓ Pression artérielle : _____

- ✓ Fréquence cardiaque : _____
- ✓ Fréquence respiratoire : _____
- Examen dysmorphique
 - ✓ Examen de la face
 1. Etage supérieur : (*décrié*)

 2. Etage moyen : (*décrire*)

 3. Etage inférieur : (*décrire*)

 - ✓ Examen du tronc :
 1. Mamelons : (*décrire*)

 2. Thorax : (*describe*)

 3. Abdomen : (*describe*)

 - ✓ Examen du périnée :
 1. Organes génitaux externes : (*describe*)

 2. Anus :

 - ✓ Examen de la peau et de ses dérivées :
 1. Peau : (*describe*)

 2. Phanères : (*describe*)

 3. Aires ganglionnaires : (*describe*)

✓ Examen des membres :

1. Bras : (*describe*)

2. Avant-bras : (*describe*)

3. Mains : (*describe*)

4. Pieds : (*décrire*)

➤ Examen neurologique :

✓ Glasgow Coma Score : _____

✓ Les paires de nerfs crâniens :

✓ Le rachis :

✓ La motricité :

✓ Le tonus

✓ La sensibilité :

✓ La station debout et la marche :

- ✓ La coordination :

- ✓ Les réflexes :
 - Ostéotendineux

 - Cutanéomuqueux

- ✓ Les troubles sphinctériens :

- Le reste de l'examen clinique :
 - ✓ Cardiovasculaire :

 - ✓ Respiratoire :

 - ✓ Urinaire :

VII. Etude généalogique :

- Consanguinité : ___/Oui ; ___/Non
- Mode de transmission :
 - a. ___/Autosomique récessive
 - b. ___/Autosomique dominante
 - c. ___/Dominante liée au chromosome X
 - d. ___/Récessive liée au chromosome X
 - e. ___/Liée à Y
 - f. ___/Mitochondriale
 - g. ___/Sporadique

- Age maternel à la conception : _____
- Age paternel à la conception : _____
- Antécédents familiaux : _____

VIII. Hypothèses diagnostiques

IX. Examens complémentaires

➤ **Examens sanguins :**

Numération de la formule sanguine, Créatinine, Urémie, Ionogramme sanguin complet, transaminases, Taux de prothrombine, Vitamine B12 B9 B6, TSHus, FT4, FT3, Glycémie, Sérologie HIV, Glycémie.

➤ **Examens radiologiques**

IRM cranio-encéphalique sinon TDM cranio-encéphalique, Radiographie du thorax de face.

➤ **Examens électrophysiologiques**

EEG.

➤ **Examens génétiques**

- ✓ Chromosomal microarray/Karyotype, Molecular diagnostic test for fragile X
- ✓ Test génétique spécifique (Sanger Sequencing and Copy Number analysis) for suspected monogenic disorder
- ✓ Next Generation Sequencing (and Copy Number analysis) of panel of genes (e.g., suspected X-linked disorder or based on phenotype, e.g., epilepsy or neuro-imaging abnormality)
- ✓ Methylation tests at imprinted chromosomal loci, including methylation-specific MLPA test for Prader-Willi and Angelman syndromes
- ✓ Clinical Exome Sequencing or Whole Exome Sequencing
- ✓ Whole Genome Sequencing

Annexe 2 (Procédure d'extraction de l'ADN)

On a procédé à l'extraction selon 6 étapes en utilisant les tubes FALCON de 50ml, avec les numéros des stickers correspondant qui sont les numéros d'enrôlements et de confidentialité des patients.

1ère étape

But : elle a pour but d'obtenir les globules blancs puisqu'ils contiennent de l'ADN. La mise en tube (FALCON de 50ml) de 30ml de RBC *cell lysis solution*, et on ajoute 10ml de sang puis on remue 10 fois environ afin d'obtenir un mélange homogène. Ce mélange est mis au repos pendant 5min à une température (15-25°C), puis centrifugé à 25°C à 2000 x g (rcf)*pendant 8 min. On verse avec précaution le surnageant (hématocytes) dépourvus d'ADN, en gardant 200 µl du liquide résiduel et le culot de globules blancs au fond du tube.

2ème étape

But : lyser les leucocytes contenant l'ADN. On procède par l'application du vortex vigoureusement sur le pellet dans le liquide résiduel brièvement jusqu'à ce que le pellet soit complètement fondu dans

le liquide. On ajoute 10 ml de *cell lysis solution* puis vortex fortement pendant de 10s et ainsi une solution gluante est obtenue.

3ème étape

But : précipiter les protéines (d'assembler les protéines) par l'ajout de 3.33 ml de *protein precipitation* à la solution obtenue de l'étape précédente et vortexer vigoureusement pendant 20s puis centrifuger à 25°C 2000 x g (rcf)* pendant 5 secondes.

4ème étape

But : précipiter L'ADN (rassembler l'ADN) par mise en tube de 10 ml de propanol-2 dans le nouveau tube FALCON 50 ml avec les mêmes numéros d'échantillons respectifs. Une fois la centrifugation terminée le liquide surnageant sera versé dans de nouveaux tubes contenant du propanolol, puis remué 50fois jusqu'à la visualisation à l'œil nu d'un filament blanc flottant. Centrifugé à 25°C, 2000 x g (rcf)* pendant 3 secondes. Après la centrifugation, on jette le liquide surnageant en gardant le dépôt blanchâtre au fond du tube qui correspond au pellet d'ADN à sécher pendant 5 min.

5ème étape

But : le lavage de l'ADN par l'ajout de 10 ml d'éthanol 70% : préparé à partir de 35 ml d'éthanol pur et 15 ml d'eau pour un tube de 50ml. Pour débarrasser le culot de toute impureté après de multiples manipulations, il va être lavé en le remuant plusieurs fois. Centrifuger à 25°C à 2000 x g (rcf)*pendant une seconde car l'étape suivante est très délicate. Une fois la centrifugation terminée, on verse délicatement le liquide surnageant tout en gardant le culot d'ADN, et en laissant sécher pendant 15 minutes.

6ème étape

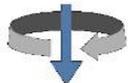
But : réhydratation d'ADN Après le séchage, on ajoute 500 ul d'ADN *hydration solution* et secouer à une vitesse moyenne jusqu'à une dissolution complète du culot dans la solution, puis placer dans le bain-marie à 65°C pendant une heure. Une fois l'heure épuisée, centrifugé l'ADN sur une courte durée de quelques secondes pour pouvoir rassembler les gouttelettes éparpillées dans le tube suite de l'évaporation. Placer l'échantillon en léger balancement durant toute la nuit. Le lendemain l'échantillon d'ADN pur sera centrifugé brièvement et mis dans un nouveau tube gradué avec le sticker correspond, conservé à -80°C pour un stockage prolongé. Et ainsi l'extraction prend fin.

Puregene DNA Procedure

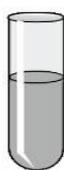
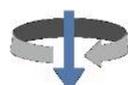
Sample



Lysis



Protein precipitation



DNA precipitation



Wash with ethanol



DNA hydration

Pure DNA

Figure 30: Etapes d'extraction de l'ADN suivant la procédure Puregene

Des 4 ml de sang veineux est prélevé dans un tube hépariné, culture et récolte cellulaires faites suivant la procédure en annexe. Les lames ont été ainsi séchées et l'observation faite à l'aide d'un microscope à fluorescence de grossissement 100.

Objectif :

Cette procédure permet l'obtention des chromosomes au stade de métaphase après la mise en culture des lymphocytes provenant du sang périphérique veineux. Les chromosomes ainsi obtenus pourraient être analysés par des approches conventionnelles ou moléculaires de cytogénétiques.

I) Principes de procédures :

Les lymphocytes T sont mis en culture dans un milieu riche en acide aminé, sérum de veau et sel minéraux et stimulés par la phytohematogglutinine pour entraîner leur division. La mise en culture dure en moyenne 72 heures pour permettre aux cellules de proliférer suffisamment pour que la majeure partie des lymphocytes T entre en division cellulaire. Ensuite la colcémide qui est toxique pour les microtubules est ajoutée au milieu de culture pour arrêter la division cellulaire à la métaphase. Subséquemment les cellules subissent un choc hypotonique pour aider les chromosomes à s'étaler uniformément avec peu de chevauchement chromosomique. Enfin, les cellules sont fixées par un mélange d'acide acétique et de méthanol.

II) Responsabilité et précaution :

Le chef de laboratoire doit veiller à la bonne exécution de ce protocole en s'assurant que le technicien qui performe cette procédure a suivi les formations adéquates telle que édictées par les SOPs du laboratoire. Le technicien doit suivre les consignes de cette procédure et rapporté toute modification. En outre le technicien doit s'assurer que les mesures de travail dans une zone confinement ayant une biosécurité 2 sont respectées.

III) Échantillon sang périphérique veineux (4 ml)

Recueillir et conserver le sang dans des tubes Vacutainer à bouchon vert (contenant de l'héparine sodique) à température pièce (20-25oC) au plus 4 heures.

IV) Instruments et équipements :

Micropipettes (200 et 1000 µL) et embouts appropriés ; Pipettes (Pasteur, jetables) ; Tubes Héparinés (4 ml) ; Tubes Falcon : 15 ml ; Éprouvette graduée ; Minuteur ; Vortex ; Coplin jar ; Micro

centrifugeuse ; Bains-marie ($37 \pm 2^{\circ}\text{C}$) ; Réfrigérateur ($2^{\circ}\text{C} \pm 8^{\circ}\text{C}$) ; Incubateur à CO_2 ($37 \pm 2^{\circ}\text{C}$ et 5% de CO_2)

V) Procédures

Réactifs nécessaires

- RPMI-1640 (Thermo Fisher, cat#11875085)
- Glutamax (Thermo Fisher, cat# 35050061)
- Antibiotic-Antimycotic(100X) ((Thermo Fisher, cat# 15240112)
- Phytohemagglutinin, M form (PHA-M) (Thermo Fisher cat# 10576015)
- Colcémide (KaryoMAX, $10 \mu\text{g} / \text{ml}$; Thermo Fisher, cat# 15212-012)
- Solution hypotonique : (*kcl 0.56% 5.6g de la poudre de KCl dans 1L d'eau distillée*)
- Solution de fixation (Carnoy) : (*40mL fraîchement préparée 30 ml de méthanol 10 ml d'acide acétique*)

VI) Mise en culture de lymphocytes

Toute la manipulation se passe sous la hotte (biosécurité de niveau 2)

Le Nettoyage et la manipulation sous la hotte se font selon les SOPs en vigueur

Préparer un milieu complet de RPMI contenant 8% de sérum de veau, 1% de Glutamax, 1% de Antibiotic-Antimycotic (100X) et 90% de RPMI.

Une grande quantité de ce milieu complet peut être préparé et aliquoté en 10 ml dans des tubes conique de 15 ml puis congelé à -20°C jusqu'à utilisation (faite).

Décongeler deux tubes 10 ml de RPMI complet aliquotés à température pièce pendant 30 minutes.

Ensuite, placé les tubes à 37°C pendant une heure.

Ajouter 0,1 ml de PHA dans chaque tube de RPMI complet

Ajouter 0,750 ml de sang total dans chaque tube

Serrer les bouchons.

Mélanger en retournant plusieurs fois.

Desserrez suffisamment les bouchons pour permettre l'échange de gaz.

Incuber la culture à 37°C dans une atmosphère à 5% de CO_2 pendant 72 heures, en inclinant pour former un angle de 45° .

Mélange le milieu de culture et les cellules en retournant plusieurs fois les tubes deux fois par jour (matin et soir).

Ajouter 50 µl de solution de colcémide dans chaque flacon, à 72h de culture et incubé dans l'incubateur.

Ajouter 0,5 µg/ml de solution de colcémide KaryoMAX (réf. 15212012 ou 15210040) dans chaque tube de culture.

Incuber la culture pendant 15 à 30 minutes supplémentaires.

Transférer la culture dans un tube à centrifuger et tourner à 500 x g pendant 5 min.

Retirer le surnageant et remettre les cellules en suspension dans 5 à 10 ml de KCl hypotonique 0,075 M (Cat. No. 10575090).

Incuber à 37°C pendant 10 à 12 minutes.

Essorez à 500 x g pendant 5 minutes.

Retirer le surnageant, agiter le sédiment cellulaire et ajouter goutte à goutte 5 à 10 ml de fixateur frais et glacé composé d'une partie d'acide acétique pour 3 parties de méthanol.

Laisser à 4°C pendant 10 minutes.

Répétez les étapes 7 et 8.

Essorez à 500 x g pendant 5 minutes à 45 minutes avant la récolte.

Remettez les tubes dans l'incubateur.

VII) Récolte de cellules

- Ajouter 50 µL de solution de colcémide dans chaque tube, à 72h de culture et incubé dans l'incubateur à CO₂ pendant 45 minutes puis retirer les tubes de l'incubateur.
- Centrifuger à 2000g pendant 10 min.
- Retirer soigneusement autant de surnageant que possible avec une pipette Pasteur, en prenant soin de ne pas perturber le culot cellulaire en laissant 0.5 ml de surnageant
- Mélanger doucement le culot cellulaire avec une pipette pasteur
- Ajouter lentement 1 ml de solution hypotonique (préchauffée à 37 ° C) goutte à goutte, en mélangeant bien avec la suspension cellulaire.
- Continuez à ajouter une solution hypotonique à un volume total final de 10 ml.

- Incuber les tubes dans un bain-marie à 37°C pendant 25 min.
- Ajouter doucement (goutte par goutte) 1 ml de solution de fixation de Carnoy fraîchement préparé dans chaque tube, fermer et inverser les tubes doucement
- Centrifuger les tubes à 2000g pendant 10 min.
- Retirer soigneusement le surnageant avec une pipette Pasteur, en prenant soin de ne pas perturber le culot cellulaire.
- Mettre en suspension le culot cellulaire à l'aide d'une pipette pasteur
- Ajouter doucement (goutte par goutte) du carnoy jusqu'à atteindre un volume de 6 ml sous vortex.
- L'ajout du carnoy se fait en maintenant les tubes sous vortex (une vitesse très faible).
- Continuez à ajouter du fixateur à un volume total final de 10 ml.
- Incuber les tubes pendant 10 minutes à 4°C
- Répéter les étapes 14 et 15 encore deux fois.
- Remettre en suspension le culot final par addition goutte à goutte de fixateur de Carnoy à un volume total final de 10 ml et incuber à 4°C pendant 16h.
- Ensuite, la suspension cellulaire dans les tubes de 1.5 ml et conserver le culot dans du 1 ml de Carnoy à -20°C jusqu'à l'étape de l'étalement.

VIII) Préparation des lames :

- Étiqueter les lames
- Laisser soigneusement 10 µL de la suspension cellulaire de l'étape 16 à tomber sur la lame.
- Laisser sécher la lame.
- Examiner la lame sous un microscope à contraste de phase pour évaluer la qualité de la préparation et l'étendue de l'étalement des chromosomes.
- Si la qualité est satisfaisante, préparez des diapositives supplémentaires en utilisant la même technique.
- Incuber les lames au moins pendant une nuit (ou jusqu'à 3 jours) sur un chauffe-lame 56°C-60°C, une plaque chauffante ou un four.

IX) Bande G 25 :

- Faire des préparations séchées à l'air en laissant tomber de petites gouttelettes de suspension cellulaire sur les lames et en les séchant par soufflage.
- Les bandes sont plus nettes si les préparations sont âgées de 7 à 10 jours à température ambiante, mais ce n'est pas essentiel.

- Incuber les lames dans des Coplin contenant de la solution de TBS X1 à 60-65° pendant 30 minutes. Transférer toutes les lames à 0,9% de Na Cl à température ambiante.
- Ensuite, rincez chaque lame dans du Na Cl frais et égouttez.
- Un rinçage complet est essentiel.
- Colorer 4-6 minutes dans une solution de trypsine-Giemsa (ci-dessous).
- Retirez le film métallique qui se forme sur la surface de la tâche avec une boule de coton avant de placer les diapositives dans un bocal Coplin ou faites flotter le film à l'eau courante avant de retirer les diapositives.
- Transférer toutes les diapositives dans un bocal dans un tampon frais (tampon : eau distillée). Rincer les lames individuellement dans 2 changements de tampon (tampon : eau distillée).
- [Un rinçage minutieux est essentiel.]
- Secouez l'excès de liquide et séchez avec un sèche-cheveux un jet d'air.
- Laisser sécher la lamelle pendant 2-3 min avant d'examiner l'échantillon au microscope.

X) Analyse chromosomique :

- Identifiez les cellules individuelles bien étalées et en bandes à faible grossissement (par exemple, en utilisant un objectif 10X, équivalent à un grossissement total d'environ 125X).
- Analyser les préparations appropriées à fort grossissement (par exemple, objectif 100X avec émersion d'huile, équivalent à un grossissement total d'environ 1250X).
- Pour une analyse cytogénétique diagnostique de routine, examinez au moins 20 cellules pour aider à éliminer le mosaïsme.
- Un nombre beaucoup plus grand de cellules doit être évalué pour les études de cassure chromosomique.
- À l'aide d'une station de caryotypage automatisée, enregistrez numériquement des images haute résolution de cellules métaphases individuelles. Trier et organiser les chromosomes dans un caryotype.
- Alternativement, les cellules peuvent être photographiées, imprimées et chaque chromosome coupé de l'image et disposé en caryotype.
- La reconnaissance des chromosomes normaux et anormaux nécessite une compétence considérable. L'assistance d'un expérimenté un cytogénéticien est recommandé.

1-<http://cshprotocols.cshlp.org/content/2008/9/pdb.prot5035.abstract>

<https://www.jax.org/research-and-faculty/resources/cytogenetic-and-down-syndrome-models-resource/protocols/gcbands-staining-protocol#>

FICHE SIGNALITIQUE

Nom : SANGARE

Prénom : Moussa Aly

Email: sank3444@gmail.com, **Telephone:** +223 71 16 70 39

Titre : Etudes clinique et génétique de la déficience intellectuelle dans le Service de Neurologie du Centre Hospital universitaire du point G.

Année universitaire : 2019-2020

Ville de soutenance : Bamako

Pays d'origine : Mali

Lieu de dépôt : Bibliothèque de la Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie (FMOS), Faculté de Pharmacie (FAPH)

Centre d'intérêt : Neurologie, Génétique, Bio-informatique, Recherche scientifique.

Résumé : Cette étude a concerné les patients atteints de déficience intellectuelle avec ou sans antécédents familiaux, référés par d'autres structures ou vus en consultation neurogénétique dans le Service de Neurologie du CHU point G de juin 2014 à juillet 2021 et enrôlés dans le protocole de recherche **U01HG007044**. Elle s'est déroulée en deux phases ; une première clinique et la seconde moléculaire. Sur 390 familles enrôlées pour maladies héréditaires courant cette période, une déficience intellectuelle était évoquée chez 12 familles, soit **3,05%**. Au total, 24 individus présentaient un phénotype de déficience intellectuelle, soit **41,2%** de tous les patients colligés pour maladies héréditaires. Quinze étaient de sexe masculin et neuf de sexe féminin, soit un ratio de **1,66**. Il s'agissait de sujets ayant un âge compris entre 8 mois et 42 ans avec pour tranche d'âge la plus représentée comprise entre 1 et 10 ans, soit **54%**. Une moyenne d'âge de **13,6** ans. Les études génétiques incluant le caryotype, le séquençage du génome et de l'exome entiers ont permis d'écarter une anomalie chromosomique de nombre chez certains patients et de trouver un nouvel variant chez un patient avec le phénotype de la **neurodégénérescence avec ataxie et atrophie optique tardive**. [**c.185T>A (p. Phe62Tyr)**], **CADD score : 20**. Il s'agit d'un nouvel variant jamais rapporté dans la littérature. Le séquençage de Sanger est en cours en vue sa confirmation.

Mots clés : Déficience intellectuelle, Clinique, Génétique, Mali

Abstract

Background & Objective: Intellectual disability (ID) is a major health issue that concerns 1 to 3 percent globally. Environmental causes are the most described in the developing world, making the remaining undiagnosed. High consanguinity and fertility rate in Mali offer a unique environment to investigate the genetics of ID.

Methods: After an informed consent, patients went through a clinical and laboratory evaluation to rule out other causes. DNA is extracted for genetic analyses including Karyotype and WES/WGS.

Results: Twelve families (24 patients) including 15 males and 9 females were enrolled with a mean of 13.6 years. Autosomal recessive was the leading inheritance pattern 83%. No maternal alcohol/drug intake or pathology were found. Development delay (Language impairment was the most frequent sign, and facial dysmorphism the most frequent abnormality).

Twelve-point five percent had severe ID, respectively. Laboratory testing ruled out other causes.

Chromosome abnormality was suspected in a family. No numeral abnormality was found.

One deleterious noval variant was found in two siblings. Amutation in KIRREL3 gene lead to profound syndromic intellectual disability. Sanger sequencing came negative.

Discussion: New genetic technology (NGS) has 25 to 30% of diagnosis yield in ID and is widely accessible and Karyotype analysis that is available and yields 3 to 15% in ID diagnosis globally, are of a paramount importance. A novel variant causing intellectual disability was found in KIRREL3 gene, but not confirmed by the Sanger sequencing. Another novel pathogenic variant associated with *the neurodegeneration with ataxia and late onset optic atrophy* was found in the *SDHA* gene [c.185T>A

(p. Phe62Tyr)], CADD score: 20.

Conclusion and next steps: Finding the genetic causes of ID in Africa will improve their management. Patient recruitment is ongoing. Karyotype and WES are underway. Putative variants performed in available family members for segregation. Cell or animal studies will be

Keywords: Intellectual disability, Clinical, Genetics, Mali

SERMENT D'HIPPOCRATE

- *En présence des Maîtres de cette faculté, de mes chers condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Etre Suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.*
- *Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.*
- *Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.*
- *Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.*
- *Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.*
- *Je garderai le respect absolu de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.*
- *Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !*
- *Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !*

Je le jure !