



**Approche diagnostique dans la prise en charge de déficience intellectuelle chez l'enfant:  
 Expérience de notre laboratoire**

S.Hallal, A.N Tarafi, M.Abbaci, M.Maria, L.Yargui  
 Laboratoire Central de Biochimie du Centre Hospitalo-universitaire de Mustapha

**INTRODUCTION**

Le retard mental (RM) chez l'enfant constitue la cause la plus fréquente de consultation en pédiatrie et en neurologie. Il s'agit d'un handicap fréquent dans notre population; au regard de la consanguinité décrite (environ 30%).  
 Ces Etiologies sont diverses, et souvent mal identifiées.  
 Même si son évocation est purement clinique, l'identification de l'anomalie moléculaire responsable demeure incontournable pour confirmer le diagnostic.  
 Le nombre de gène incriminé dépasse les milles, et seules une centaine ont été identifiés à ce jour.  
 Les demandes exponentielles, durant ces dernières années par nos cliniciens, nous a poussé à mettre au point en fonction des capacités techniques de notre laboratoire, le diagnostic moléculaire de 4 pathologies: Syndrome de l'X Fragile, le Syndrome de Prader Willi, le Syndrome d'Angelman, et le Syndrome de Rett.

**MATERIEL ET METHODE**

**Patients:**

Il s'agit d'un bilan d'activité qui s'étend sur 5 années (Janvier 2017-Décembre 2021, et qui porte sur 856 enfants, dont l'âge moyen est de (6±3 ans). Les prescriptions émanent de l'ensemble du territoire algérien.

**Syndrome de l'X-Fragile**

L'une des principales causes de RM héréditaire  
 Il s'agit d'affection dominante liée à l'X, due à une mutation dynamique du gène FMR1, par expansion des triplets CGG (99% des cas)

**Chez les hommes:**

RM modéré à sévère, associant un syndrome dysmorphique, autistique et hyperkinétique. Une Macro-orchidie est retrouvée.

**Chez les femmes:** l'atteinte est plus modérée

**Méthode:**

- Screening: PCR des triplets CGG (Figure I)
- Confirmation: Méthyl-PCR (Figure II)



**Diagnostic génétique du Retard Mental Algérie**

**Syndrome de Rett**

Maladie neurologique progressive, touchant essentiellement la fille.

Caractérisé par un trouble grave et global du développement du système nerveux central.

Transmis selon un mode dominant lié à l'X, létale chez le garçon.

Due à des mutations du gène MECP2, en Xq28, et formé de 4 exons dont le premier est non-codant

**Méthode:**

PCR- Séquençage direct



**Syndrome de Prader-Willi**

Le RM est léger

En période néonatale; Hypotonie et difficultés d'alimentation  
 Hyperphagie à partir de 2 ans, **obésité**, et **Microgénitalisme** sont retrouvés



**Génétique:**

Il s'agit de gènes soumis à empreinte parentale (SNRPN:PW/ UBE3A: Angelman)

Etiologies: Ils sont dues à une absence de contribution des gènes de la région 15q11-q12:

- Micro délétion (Paternelle) (70% des cas)
- Isodisomie uniparentale (Maternelle) du ch. 15

**Syndrome d'Angelman**

Le RM est profond

Microcéphalie, Rires inappropriés et ataxie sont décrits

**Méthode:**

Méthyl-PCR (Analyse du statut de méthylation au niveau de la région incriminée (Figure III))

**RESULTATS ET DISCUSSION**

L'outil moléculaire reste la seule alternative lorsque le diagnostic phénotypique revient négatif, ou encore non informatif pour le diagnostic du retard mental.

Sur l'ensemble des demandes traités, nous avons pu mettre une étiquette étiologique sur 84 enfants, (Tableau 1).

Le syndrome de l'X fragile est le plus fréquent, suivies du syndrome de Rett (Tableau 2), rejoignant ainsi les chiffres publiés, même si ce nombre demeure encore sous estimé dans notre population en raison d'un manque d'information, et l'inaccessibilité au diagnostic pour certaines régions éloignées de la capitale.

Assurer un diagnostic précis permettra une meilleure prise en charge des patients, préciser le pronostic, et proposer un conseil génétique précis et fiable aux familles.

**Tableau 1: Bilan d'Activité des 5 dernières années**

Syndromes	Nombre total de patients testés	Patients Normaux	Patients Atteints	Age moyen des Patients atteints
X Fragile	385	312	73	12±3
Syndrome de Rett.	201	150	51	7±3
Prader-Willi	192	132	60	10±5
Angelman	78	53	25	3±1

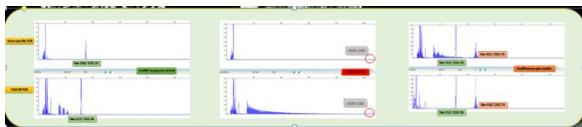


Figure I.3: Profil électrophorétique d'un homme sain

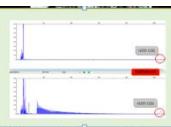


Figure I.1: Profil électrophorétique d'un garçon atteint

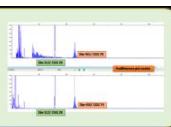


Figure I.2: Profil électrophorétique d'une femme pré-mutée

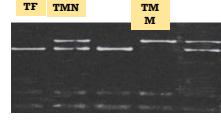


Figure II: Méthyl-PCR X-Fra

Mutations Faux-Sens	Mutations Non-Sens	Mutations Frame-shift
p.T158M	p.R168X	c. Del 806G
p.R306C	p.R255X	c. 1119-1189 Del 71
p.E394K	p.R270X	c. 1155-1197 Del 44
p.K135E	p.R294X	c. 1157-1197 Del 41
p.R106W	p.Q297X	c. 1450-1453 Del 4
p.P152R		

Tableau 2: Résultats des différentes mutations identifiées du gène Mecp2 en Algérie

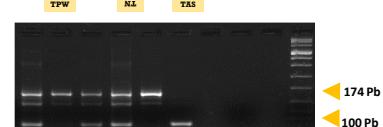


Figure III: Electrophorèse sur gel de Nusieve-agarose 4% des produits PCR; des ADN traités (Méthyl-PCR) TFW: Témoin Prader-Willi TAS: Témoin Angelman TN: Témoin sauvage (normal)

**CONCLUSION**

Le diagnostic étiologique du RM relève d'une collaboration multidisciplinaire, et les techniques de génétique moléculaire reste le seul moyen d'en confirmer le diagnostic. Il s'agit d'affection répondu dans notre population, et mettre un nom sur une maladie est déjà un acte thérapeutique pour ces familles. Devant l'absence de traitement efficace, notre laboratoire se propose de porter un conseil génétique adapté aux familles concernées.

**REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

1- Rejeb I, Ben Jemaa L, Chaabouni H. Genetique du retard mental lié au chromosome X. La tunisie Medicale - 2009 ; Vol 87 ( n°05 ) : 311 - 318  
 2- Jin P, Zarnescu D.C, Ceman S, Nakamoto M, Mowrey J, Jongens T.A, Nelson D.L, Moses K, Warren S.T. Biochemical and genetic interaction between the fragile X mental retardation protein and the microRNA pathway. Nature Neuroscience 7, 113 - 117 (2004)  
 3- Buiting K. Prader-Willi syndrome and Angelman syndrome. Genes and Human Disease Volume 154C Issue 3 pages 365-376, 15 August 2010  
 4- Merlin G. Butle. Prader-Willi syndrome: Current understanding of cause and diagnosis. American Journal of Medical Genetics Volume 35, Issue 3 pages 319-332, March 1990