



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique Et Populaire
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère De L'enseignement Supérieur Et De La Recherche Scientifique



Université Constantine 1 Frères Mentouri
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

جامعة قسنطينة 1 الإخوة منتوري
كلية علوم الطبيعة والحياة

Département : Biologie Animale

قسم : بيولوجيا الحيوان

Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Génétique

N° d'ordre :

N° de série :

Intitulé :

Génétique des déficiences intellectuelles

Présenté par : MESSAI Boutheina

Le : 13/06/2024

Jury d'évaluation :

Président : REZGOUNE M. Larbi (Prof- U Constantine 1 Frères Mentouri).

Encadrant : GHARZOULI Razika (MCA - U Constantine 1 Frères Mentouri).

Examineur(s): Boudokhane M. Ibtissem (MCB - U Constantine 1 Frères Mentouri).

Année universitaire
2023 – 2024

Remerciements

Je remercie en premier Dieu le tout puissant qui m'a donné le

Courage et la volonté pour réaliser ce travail.

En second lieu, je tiens de remercier mon

*Encadrante **Mme Razika Gharzouli** pour son aide et ses précieux conseils, pour sa disponibilité et pour son investissement constant.*

*Je remercie vivement les **membres de Jury** de ma soutenance : **Mme Ibtissem Boudokhane** et **Mr Mouhamed Larbi Rezgoune** qui*

ont accepté d'examiner mon projet de fin d'études .

*J'adresse aussi mes remerciements, à **tous les enseignants** de la spécialité génétique, qui m'ont donné les bases de la science et qui ont contribué à ma formation.*

*Je remercie enfin, **ma famille** et **mes amis** pour leur*

soutien sans limites et pour m'avoir encouragé tout au long de ce travail.



Dédicace

À la bonne âme de ma mère, qui donne sens à ma vie. Les mots ne suffisent pas pour exprimer tout mon amour et ma reconnaissance envers toi. Je t'aime, Que Dieu ait pitié de toi, je suis reconnaissante d'avoir une mère comme toi dans ma vie.

À mon père, je souhaite exprimer toute ma gratitude et mon amour envers toi, tu as été un soutien constant tout au long de ma vie et de mes études et un pilier solide. Je te remercie aussi pour les sacrifices et l'amour exceptionnel que tu me portes depuis mon enfance, mon travail est le fruit de votre aide et encouragement

À ma chère sœur Rahma ma source d'inspiration et mon modèle de force et de détermination. Je te remercie pour tout le soutien et les sacrifices que tu m'as donné pour que je puisse atteindre mes objectifs. Je suis consciente que tout ce que j'ai accompli jusqu'à présent est le résultat de ton effort et ton amour inconditionnelle

À Mes chères neveux : ward joury et Tadjeddine vous êtes une partie de mon cœur, vos sourires m'ont donné toujours l'effort et le courage pour continuer à travailler

À Mohammed le mari de ma sœur qui m'a aidé vraiment durant mon travail de fin d'études je vous remercie énormément

À Mon fiancée Amir mon amour précieux qui a été toujours présent à mes côtés par son aide, son encouragement. Ta présence a été une véritable bénédiction, remplie d'amour, de sagesse et de force je te remercie mon homme

À toute personne de ma famille surtout ma chère tante maternelle ainsi que mes cousines pour leur soutien sans limites et pour m'avoir encouragé tout au long de ce travail.

À ma belle Sara et mes chéris Raouf et Bassem vous êtes comme mes petits frères je vous aime et je vous remercie pour vos encouragements

À mes amies Oumeima et Malek mes belles je vous remercie pour votre effort et soutien tout au long de mon parcours universitaire, vous êtes l'une de mes sources de bonheur je vous aime énormément que dieu vous protège pour moi

À Mes copines Ahlem et Lamiss qui m'ont aidées et encouragée lors de la réalisation de ce modeste travail, que ce travail soit l'accomplissement de vos vœux,, un grand merci pour vous

À mes chéries Meriem , Randa ,Oumeima , Dikra , Nada et Lina vous m'avez donner le soutien moral et l'encouragement pour terminer ce mémoire je vous aime du fond du cœur

Merci d'être toujours là pour moi.

BOUTHEINA

Liste des abréviations

AAIDD : Association Américaine des Déficiences Intellectuelles et Mentales.

ADN : Acide désoxyribonucléique

APA : Association Psychiatrique Américaine.

CDkL5 : cyclin dependent kynase –like 5

CGH-array : Comparative Genomic Hybridization array.

CIM10 : Classification Internationale des Maladies de l'Organisation mondiale de la Santé

DI : Déficience Intellectuelle

DI-AR : Déficience intellectuelle autosomique récessive.

DSM: Diagnostic and Statistical Manual

DSM-5: Diagnostic and Statistical Manual, Fifth Edition .

FISH: Fluorescence *In Situ* Hybridization.

FMR1 : Fragile X Mental Retardation 1.

MECP2 :Methyl –CpG Binding protein 2

OMS : Organisation Mondiale de la Santé.

QI : Quotient Intellectuel.

RTT : syndrome de Rett

UTR : Untranslated region

Liste des figures

Figure 1 : modèle multidimensionnel de fonctionnement humain de l'AAIDD.....	19
Figure 2 : modèle conceptuel de la CIF.....	20
Figure 3 : modèle de production du handicap (PPH).....	20
Figure 4 : répartition des causes de déficience intellectuelle	26
Figure 5 : caryotype de trisomie 21.....	28
Figure 6 : les étapes de technique de CGH.....	29
Figure 7 : Fish interphasique de trisomie 18.....	30
Figure 8 : Fish métaphasique.....	30
Figure 9: Caryotype d'une fille présentant une trisomie 13(47,XX, +13).....	40
Figure 10 : Le Caryogramme du sujet révèle une translocation robertsonienne (45,XX,rob(13;14)(q10;q10))	40
Figure 11 : Le mosaïcisme chez une fille atteinte du syndrome de Patau.....	41
Figure 12 : La chronologie du syndrome de Rett (1966-2023).....	42
Figure 13 : La structure du gène MECP2.....	43
Figure 14 : La structure du gène CDKL5.....	44

Liste des tableaux

Tableau 1 : la classification étiologique de la déficience intellectuelle selon l'AAIDD.....	18
Tableau 2 : Résumé des principales anomalies de nombre responsable de retard intellectuel.....	32
Tableau 3 : principaux syndromes liés aux anomalies de structure de déficience intellectuelle.....	33
Tableau 4 : exemples des gènes de maladies métaboliques liées à la déficience intellectuelle.....	34
Tableau 5 : exemples des gènes de neurogénèse impliqués à la déficience intellectuelle.....	35
Tableau 6 : exemples des gènes de l'expression géniques impliqués à la déficience intellectuelle..	36

Table des matières

Remerciements	
Dédicaces	
Liste des abréviations	
Liste des figures	
Liste des tableaux	
Introduction	12

Chapitre I : Généralité

1- Définition de la déficience intellectuelle	15
1-1 Selon l'AAIDD.....	15
1-2 Selon APA	15
1-3 Selon OMS	15
2- Historique	16
3- Classification	16
3-1 selon le degré de gravité	17
3-2 selon le besoin de soutien	17
3-3 selon la classification étiologique.....	18
3-4 selon le modèle de fonctionnement.....	19

4- Diagnostic	20
---------------------	----

Chapitre II : Epidémiologie

Epidémiologie	22
---------------------	----

Chapitre III : Etiologie

1- Les facteurs environnementaux	25
A) Les causes prénatales	25
B) Les causes périnatales	25
C) Les causes portnatales	25
2- Les facteurs génétiques.....	25
➤ Anomalie chromosomique	25
➤ Anomalie monogénique	25
3- Les facteurs inconnus	26

Chapitre VI : La génétique et la déficience intellectuelle

1- Les stratégies de recherche des gènes de la DI	28
1-1 Le caryotype standard	28
1-2 La CGH – array.....	29
1-3 La Fish.....	30
2- Les causes génétiques de la déficience intellectuelle	31
1- Les anomalies chromosomiques	31
1-1 anomalie de nombre	31
1-2 anomalie de structure	32
➤ Réarrangement équilibrée.....	32
➤ Réarrangement déséquilibrée	33
2- Les anomalies monogéniques.....	33
2-1 Déficience intellectuelle liée à l’X	33
2-2 déficiences intellectuelles autosomiques dominant	33
2-3 déficiences intellectuelles autosomiques récessives.....	34
3 - 3- La classification des gènes impliqués dans la déficience intellectuelle.....	34
3-1 Les gènes impliqués dans les voies métaboliques.....	34
3-2 les gènes impliqué dans la neurogenese	35

3-3 les genes impliqué dans la régulation épigénétique de transcription	35
---	----

Chapitre V : les maladies génétiques liées à la déficience intellectuelle

1- Le syndrome de Patau	39
1-1 Manifestation clinique	39
1-2 Aspect génétique	39
1-3 Diagnostic	41
1-4 Traitement	41
2- Syndrome de Rett.....	41
1-1 manifestation clinique	42
1-2 aspect génétique.....	42
1-3 traitement	44

Chapitre VI : Prise en charge de la déficience intellectuelle

Prise en charge de la déficience intellectuelle.....	47
Conclusion.....	49
Références bibliographiques	51
Annexe	
Résumés	

Introduction

Introduction

La déficience intellectuelle se manifeste comme une limitation significative du fonctionnement intellectuel et du comportement adaptatif, affectant les compétences pratiques et sociales nécessaires à la vie quotidienne. Elle se manifeste généralement avant l'âge de 18ans (Ouellet *et al.*, 2012) .

La classification des déficiences peut se faire selon divers critères, tels que leur cause, leur gravité, leur impact fonctionnel. L'évaluation des personnes atteintes de déficience intellectuelle repose sur des tests d'intelligence ainsi que sur un examen physique réalisé par un psychiatre ou un pédiatre.

La déficience intellectuelle touche environ 2,6% de la population générale (OMS, 2020). En Algérie, selon les données de l'Office National de Statistique en 2010, les personnes atteintes de handicap mental représentaient 0,45% de la population.

La déficience intellectuelle peut avoir différentes origines, et souvent, elle est le résultat d'une combinaison de facteurs génétiques, environnementaux et pré et postnataux.

En utilisant des techniques de cytogénétiques telles que le caryotype, la CGH-array et la Fish, il est possible de détecter les anomalies chromosomiques, qui représentent la principale cause des déficiences intellectuelles d'origine génétiques. Leur prévalence est estimée à 6 pour 1000 dans la population générale. Deux types d'anomalies existent : les anomalies de nombre se traduisent par une altération de leur quantité sans affecter leur structure. Les anomalies de structure surviennent également lorsqu'il ya des cassures sur un ou plusieurs chromosomes, entraînant des réarrangements anormaux de ces chromosomes.

Notre mémoire présente une recherche bibliographique dont le principal but est d'étudier les anomalies chromosomiques associés à la déficience intellectuelle, ainsi que les gènes impliqués dans ce trouble. De plus, elle vise à examiner les maladies souvent associées à la déficience intellectuelle afin de mieux comprendre les relations entre les gènes impliqués dans ce trouble et les divers syndromes qui en découlent.

Notre manuscrit englobe des généralités sur les déficiences intellectuelles et leur classification, un deuxième chapitre qui résume des données épidémiologique et étiologique. Dans le troisième chapitre nous avons met l'accent sur la génétique des déficiences intellectuelles, enfin nous avons détaillé certaines maladies génétiques associées à ce trouble et les meilleures façons pour la prise en charge des patients.

Chapitre I
Généralité

I- Généralité

1. Définition de la déficience intellectuelle

1-1 Selon l'AAIDD

L'American Association Intellectual and Développemental Disabilities (AAIDD) (2010), définit la déficience intellectuelle comme une limitation significative de fonctionnement intellectuel et de comportement adaptatif, affectant les compétences pratique et sociales de la vie quotidienne. Cette déficience doit apparaître avant l'âge de 18ans. (Ouellet *et al.*, 2012)

1-2 Selon APA

La définition de l'American Psychiatric Association (APA), issue de manuel DSM-5, est la plus couramment utilisée aux Etats-Unis et dans la littérature scientifique. La déficience intellectuelle y est définie comme une faiblesse généralisée des capacités mentales ayant un impact sur le fonctionnement adaptatif dans trois domaines distincts :

- a) **Le domaine conceptuel** : englobe le langage, la lecture, l'écriture, les mathématiques, le raisonnement, les connaissances, la mémoire, le sens du temps, de l'espace et la gestion de l'argent.
- b) **Le domaine social** : englobe l'empathie, la responsabilité sociale, le jugement social, les compétences de communication interpersonnelle, le discrètement entre méfiance et naïveté appropriés, la capacité à établir et entretenir des relations amicales, ainsi que la capacité à résoudre les problèmes sociaux.
- c) **Le domaine pratique** : se concentre sur l'autonomie dans plusieurs aspects tels que l'hygiène personnelle, l'utilisation des moyens de transport, les responsabilités professionnelles, la gestion de budget, l'organisation du temps, ainsi que la planification et l'exécution du travail.

La définition du DSM-5 ne fixe pas de limite d'âge spécifique, mais les symptômes doivent apparaître pendant la période de développement (Keren ; 2013).

1-3 Selon L'OMS

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) la définit comme un développement incomplet ou insuffisant des capacités intellectuelles. Selon Tredgold (1937), elle correspond à un développement arrêté ou incomplet du cerveau. Ces troubles surviennent souvent pendant l'enfance.

Elle est caractérisé par des altérations fonctionnelles de l'encéphale de sévérité variable, avec ou sans autres anomalies neurologiques, du comportement, des troubles métaboliques, voire des anomalies malformatives (Khan ; 2012).

2- Historique

La plus ancienne référence connue à la déficience intellectuelle a été retrouvée à Thèbes sur un parchemin de l'Égypte ancienne datant de -1552. (Scheerenberger, 1983, Harris, 2006, Beirne-Smith et al. 2006, Harbour, 2010).

Pendant l'Antiquité grecque et romaine, la déficience intellectuelle était perçue comme une punition divine, par conséquent, ce qui en était atteints étaient souvent victime de maltraitance, voire mis à mort.

En 1690, le philosophe John Locke publia son « essai sur l'entendement humain », où il fit également, pour la première fois, la distinction entre les idiots et les fous (Keren ; 2013).

En 1799, le Dr Jean Itard, rendu célèbre par sa tentative d'éducation et d'insertion de l'enfant sauvage Victor de l'Aveyron, considérait cet enfant comme atteint d'un retard mental (Keren; 2013).

En 1838, J.E. Esquirol établit une distinction entre l'idiotie et la démence : « l'homme en démence est privé des biens dont il jouissait autrefois. C'est un riche devenue pauvre, l'idiot a toujours dans l'infortune et la misère. L'état de l'homme en démence peut varier, celui de l'idiot est toujours le même. Celui-ci a beaucoup des traits de l'enfance. Celui la conserve beaucoup de la physionomie de l'homme fait ». (Salbreux et Mises ; 2005)

En 1876, le Dr Edouard Séguin fonda l'association of médical officers American institutions for idiotic and feeble-minded persons, connue aujourd'hui sous le nom AAIDD. (Keren; 2013)

En 1905, A Binet et Th Simon ont avancé que les enfants concernés étaient «lents à se développer», introduisant ainsi la notion d'âge mental. (Salbreux et Mises; 2005)

En 1911, W Stern a enrichi leur concept en proposant le quotient intellectuel pour décrire et classifier la déficience intellectuelle. (Salbreux et Mises; 2005)

En 1933, en Allemagne, Hitler applique la discipline de l'eugénisme sur les personnes malades en déficience intellectuelle : isolement, avortement. Plus de 300000 malades et déficients seront stérilisés en l'espace de 5 ans. (Constance; 2003).

En 1945, l'eugénisme a été abandonné et est aujourd'hui interdit par la charte européenne des droits fondamentaux. La plus part des pays ont désormais des lois qui protègent les personnes atteints de la déficience intellectuelle et leur accordent des droits (Keren ; 2013).

3- Classification

3-1 Selon la gravité de la DI

La CIM10 et le DSM ont établi une classification basée sur le degré de la gravité de la déficience intellectuelle, en se fondant sur le niveau intellectuel exprimé en termes du quotient intellectuel (QI). (Buntix *et al.*, 2016) :

- DI légère : le QI est situé entre 50/55 et 70
- DI moyen : le QI est situé entre 35/40 et 50/55
- DI grave : le QI est situé entre 20/25 et 35 /40
- DI profond : le QI est inférieur à 20/25 (Kadence; 2019).

3-2 Selon le besoin de soutien

La classification basée uniquement sur le QI pour évaluer la gravité de la DI est peu fiable pour les individus ayant un QI inférieur à 50. De plus, elle ne tient pas compte des besoins spécifiques de chaque personne. C'est pourquoi, bien que cette mesure soit nécessaire dans certaines démarches administratives, les spécialistes l'ont complétée par une approche basée sur l'étude des besoins en termes de soutien (Kadence; 2019).

En 2007, l'AAIDD a proposé une échelle visant à évaluer de manière standardisé, stable et fiable les besoins de soutien quotidien ainsi que les objectifs personnels des individus présentant une déficience intellectuelle. L'échelle SIS-F est divisée en trois sections :

a. La première section est une échelle sur les besoins de soutien composé de 6 domaines :

- les activités de la vie quotidienne
- les activités communautaires
- les activités d'apprentissage
- les activités reliées au travail
- Les activités reliées à la santé et la sécurité
- les activités sociales

b. la deuxième section est une échelle additionnelle concernant la protection et la défense des droits.

c. la troisième section traite des besoins particuliers en soutien médical et comportemental.

(DIACQUENOD 2012)

3- Selon la classification étiologique

Selon l'AAIDD (2002 et 2010), la classification étiologique est présentée dans le tableau suivant (Buntix *et al.*, 2016) :

Tableau 1 : la classification étiologique de la déficience intellectuelle selon l'AAIDD(Buntix *et al.*, 2016).

Période	Biomédical	Social	comportemental	Educationnel
Prénatale	<p>Trouble chromosomique</p> <p>Trouble génétique</p> <p>Syndromes</p> <p>Troubles métaboliques</p> <p>Dysgénésie cérébrale</p> <p>Pathologies maternelles</p> <p>Age parental</p>	<p>Pauvreté</p> <p>malnutrition</p> <p>maternelle violence</p> <p>familiale manque d'accès</p> <p>Aux soins prénatals</p>	<p>Abus de drogue par le parent</p> <p>Abus d'alcool par le parent</p> <p>Parent fumeur</p> <p>Immaturité parentale</p>	<p>Incapacité cognitive du parent et absence de soutien</p> <p>Manque de préparation à la parentalité</p>
Périnatale	<p>Prématurité</p> <p>Traumatisme à la naissance</p> <p>Troubles néonatales</p>	<p>Manque d'accès aux soins néonatales</p>	<p>Rejet par le parent de la responsabilité de dispenser des soins à l'enfant</p> <p>Abondant de l'enfant par le parent</p>	<p>Manque de références médicales pour des services d'intervention</p>
Postnatale	<p>Blessure traumatique cérébrale</p> <p>Malnutrition</p> <p>Méningo – encéphalite</p> <p>Troubles convulsifs</p> <p>Troubles</p>	<p>Incompétence de tuteur de l'enfant</p> <p>Manque de stimulation</p> <p>Pauvreté familiale</p> <p>Maladie chronique dans la famille</p> <p>Institutionnalisation</p>	<p>Agression et négligence envers l'enfant</p> <p>Violence familiale</p> <p>Mesures de sécurités inadéquates</p> <p>Privation sociale</p> <p>Comportement</p>	<p>Habilité parentale déficitaire</p> <p>Diagnostic tardif</p> <p>Service d'intervention précoce inadéquats</p> <p>Services spécialisés</p>

	dégénératifs		difficile de l'enfant	inadéquats Soutien familial inadéquat
--	--------------	--	-----------------------	--

4- Selon le modèle de fonctionnement

Il y a trois modèles de fonctionnement :

a. Le modèle de fonctionnement de l'AAIDD :

L'AAIDD a proposé un modèle théorique multidimensionnel de fonctionnement humain dans le cadre de la déficience intellectuelle, comme illustré dans la figure 1.

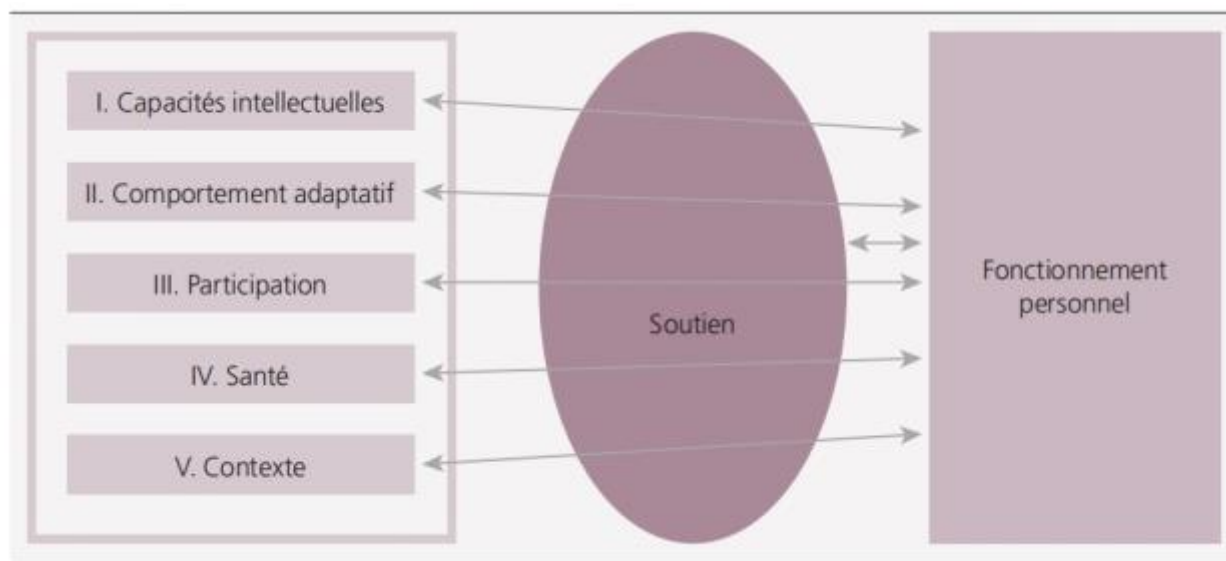


Figure 1 : Modèle multidimensionnel de fonctionnement humain de l'AAIDD (Schalock *et al.*, 2010).

Dans ce modèle, l'adaptation à son environnement dépend de cinq facteurs : les capacités intellectuelles, le comportement adaptatif, la santé, la participation et le contexte, l'influence de ces cinq facteurs est médiatisée par la dimension de soutien. Cela inclut les sources et les stratégies qui visent à promouvoir le développement, l'éducation, les intérêts et le bien être personnel, et qui améliorent le fonctionnement humain (Luckasson *et al.*, 2002).

b. Le modèle de fonctionnement de la CIF

Le schéma illustré à la figure 2 met en lumière le rôle potentiel des facteurs contextuels (c'est-à-dire environnementaux et personnels) dans le processus.

Ces facteurs interagissent avec la personne confrontée à un problème de santé et déterminent le niveau et le degré de son fonctionnement. (Weltgesundheitsorganisation ; 2001)

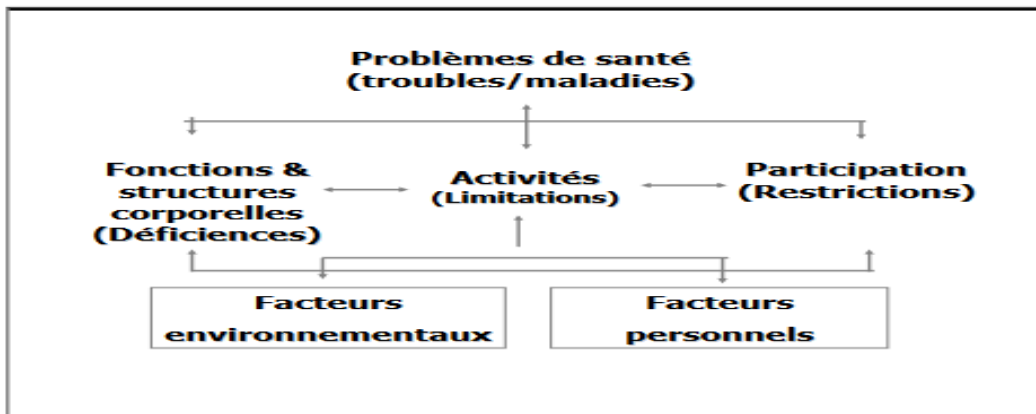


Figure 2 : Modèle conceptuel de la CIF (OMS;2001)

c. Modèle de la production du handicap

En 1998, Patrick Fougeyrollas publie le modèle de développement humain – processus de production du handicap (MDH-PPH). Ce modèle découle d'une approche anthropologique et vise à documenter et à expliquer les causes et les conséquences des maladies, des traumatismes, et autres atteintes à l'intégrité ou au développement de la personne. Dans ce modèle (Fig.3), le fonctionnement individuel est représenté au niveau de l'interaction en tant que le produit ou résultat dynamique d'un processus complexe (Buntix *et al.*,2016).

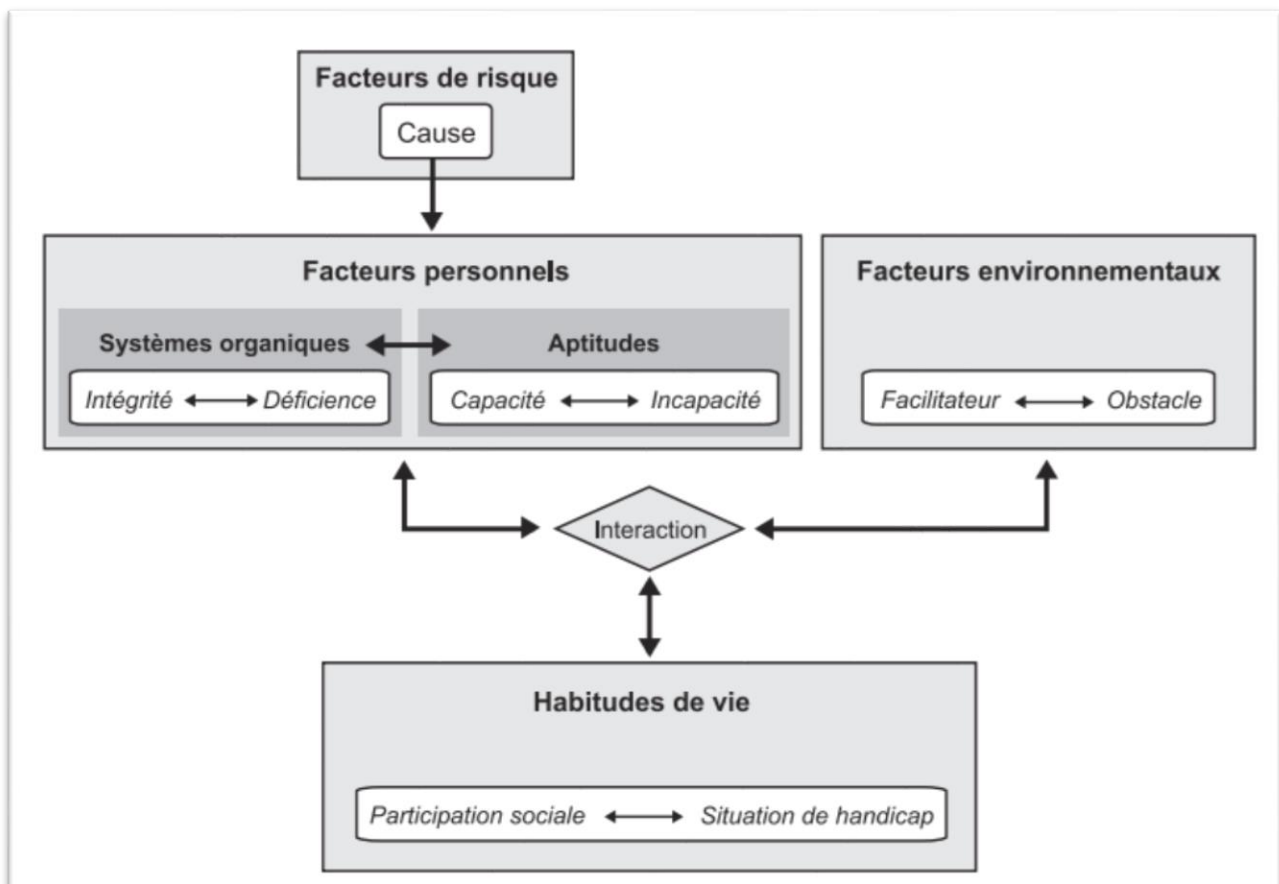


Figure 3 : Modèle de production du handicap (PPH) (Buntix *et al.*, 2016)

4- Diagnostic

L'évaluation des personnes atteintes de déficience intellectuelle se base sur les tests d'intelligence, qui portent sur : le raisonnement, la résolution des problèmes, la pensée abstraite, la difficulté de jugement, l'apprentissage théorique (académique) et l'apprentissage par l'expérience.

Parmi ces tests, il ya :

WAIS : Wechsler Adult Intelligence Scale : à partir de 16 ans.

WISC : Wechsler Intelligence Scale For Children : entre 6 et 16 ans.

WPPSI : Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence : entre 3 et 7 ans.

Echelle de Stanford –Binet : entre 3 et 23 ans, c'est le test le plus ancien mais n'est plus celui que l'on utilise le plus couramment (Keren, 2013).

En revanche, certains cas nécessitent un examen physique par un psychiatre ou un pédiatre, axé sur les symptômes associés à la déficience intellectuelle. par exemple, des caractéristiques telles que le faciès aplati et élargi du syndrome de down ou les taches de Brushfield (de petits point blanc ou gris /marron en périphérie de l'iris) peuvent alerter le clinicien sur une possible déficience intellectuelle(Ke et Liu ,2012).

Chapitre II
Epidémiologie

II- Epidémiologie

Environ deux millions de personnes sont affectés par un handicap mental, défini par un QI inférieur à 75, ce qui représente environ 2,6% de la population mondiale (OMS ,2020).

La prévalence de la déficience intellectuelle profonde, sévère ou modéré est de 3,8 pour mille, comparé à 2,5% pour la déficience intellectuelle légère. Par conséquent, la déficience intellectuelle légère est environ 10 à 12 fois plus fréquente que la déficience intellectuelle sévère. Il est bien rapporté que les garçons sont plus fréquemment atteints par la déficience intellectuelle que les filles, mettant en évidence le rôle de mutations dans les gènes liés à l'X (Khan,2012).

Le taux d'handicap mental dans le monde varie d'un pays à un autre. En états unis, 2,3% de la population ont un QI inférieur à 70, et 5,5% ont un QI inférieur à 75 (Armatas ; 2009). La prévalence de retard mental léger était deux fois plus élevée chez les noirs américains (Marshall et al ;1995). La prévalence de la déficience intellectuelle en Asie est globalement estimée entre 0,06 et 1,3%. Une étude chinoise, menée en 2006, estime une prévalence de 0,75, plus faible dans les zones urbaines (0,4%) que dans les zones rurales (1,02%) (Ke et Liu ; 2012).

En France, selon Sophie Cluzel secrétaire d'état chargé de personnes handicapées, 1 français sur 5,8% des handicaps surviennent au cours de vie (Houari, 2024), environ 85% des personnes atteintes présentent un handicap mental léger, 10% ont un handicap mental modéré et 5% ont un handicap mental sévère (Yvon *et al* .,2014).

En Algérie, selon les données de l'office nationale de statistique en 2010, les personnes atteintes de l'handicap mental représentaient 167280 personne, ce qui correspond à 0,45 de la population algérienne.

Chapitre III
Etiologie

III- Etiologie

La déficience intellectuelle est une maladie hétérogène. Environ 20% des cas de la DI peuvent être attribués à des facteurs environnementaux, tandis que 40% sont liés à des causes génétiques connues. Cependant, l'étiologie de la DI demeure inexplicée dans près de 40% des cas (Royer ; 2011).

1- Les facteurs environnementaux

A) Les causes prénatales

- L'âge de la mère.
- La Malnutrition de la mère.
- L'état de santé maternel : tabagisme, diabète, obésité, épilepsie, hypertension.
- Une infection maternelle : la rubéole, toxoplasmose, cytomégalovirus et VIH.(Pillet; 2018).

B) Les causes périnatales

- Maladies chez la mère : maladies cardiaques, rénales et le dysfonctionnement placentaire qui peuvent entraîner la fin prématurée de grossesse.
- La prématuré sévère, le faible poids de naissance, l'asphyxie et les traumatismes sont des complications possibles associés à la naissance.
- Pendant la période néonatale (les 4 premières semaines de la vie), des complications telles que la septicémie, l'ictère néonatal et l'hypoglycémie peuvent survenir (Ke et Liu; 2012).

C) Les causes postnatales

- Infection cérébrale comme la tuberculose et l'encéphalite japonaise.
- Les traumatismes crâniens.
- Exposition chronique au plomb.
- Malnutrition sévère et prolongée.
- Déprivation sévère (Ke et Liu; 2012).

2- Les facteurs génétiques

A) Anomalies chromosomiques

Les anomalies chromosomiques sont à l'origine de 22% des cas des déficiences intellectuelles sévères, la plus courante étant la trisomie 21, qui affecte 0,1% des naissances (Pillet ;2018), d'autres exemples incluent les syndromes de l'X fragile, le syndrome de Prader Willi, le syndrome de Klinefelter... (Ke et Liu; 2012).

B) Anomalies monogéniques

Comme la phénylcétonurie, maladie de Tay-Sachs, syndromes de neuro-cutané comme les microcéphalies génétiques, syndrome dysmorphologique comme le syndrome de l'Aurence –Moon – Biedl (Ke et Liu; 2012).

3- Les facteurs inconnus

Dans deux tiers des cas de DI légère et un tiers des cas de DI sévère, aucune cause n'est identifiée (Ke et Liu ; 2012). Dans de telles situations, le clinicien se trouve confronté à une situation extrêmement délicate, tant du point de vue de conseil génétique que de la prise en charge.

La compréhension des bases physiopathologies des DI représente l'un des grands défis scientifiques et médicaux des prochaines années (Fig.4).En effet, identifier des gènes associés aux DI et élucider les mécanismes physiopathologiques sous – jacents à ces phénotypes revêt une importance cruciale pour envisager des stratégies préventives ou thérapeutiques .(Royer; 2011).

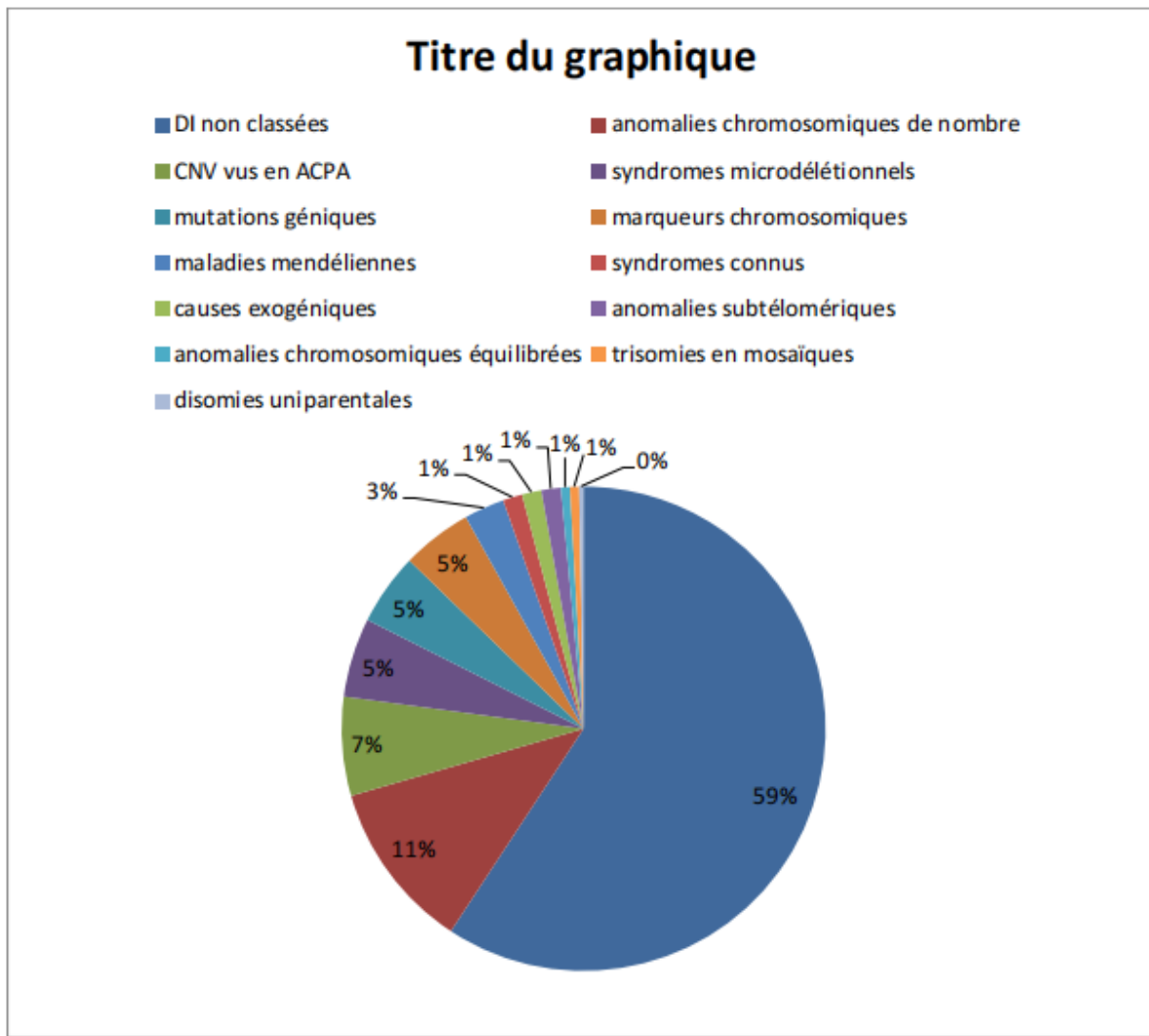


Figure 4 : Répartition des causes de déficience intellectuelle (Rauch *et al.* , 2006).

Chapitre IV
La génétique et la
déficiência intellectuelle

IV- La génétique et la déficience intellectuelle

3- Les stratégies de recherche des gènes de la DI

1-1 Le caryotype standard

Le caryotype était, jusqu'à récemment, la principale méthode utilisée en première intention pour examiner globalement le génome d'un enfant présentant une déficience intellectuelle.

Cette technique consiste à analyser des chromosomes fixés et étalés au stade « métaphase » généralement obtenus à partir d'une culture de cellules sanguines nucléées. Le délai d'obtention du résultat est de 3 semaines, ces chromosomes sont classés selon leur taille et leurs formes.

Le caryotype détecte les anomalies de nombre et de structure(Fig.5) (Royer; 2011). En effet, on évalue actuellement à 10-15% la proportion des DI dues à une anomalie chromosomiques détectable avec le caryotype en bande (Raucha *et al* ; 2006). Pour les 60% des cas pour lesquels aucune autre étiologie n'est identifiée, se pose alors la question d'une anomalie chromosomique infra-microscopique. En effet, la sensibilité actuelle de cette technique est d'environ 5Mb (Keren; 2013).

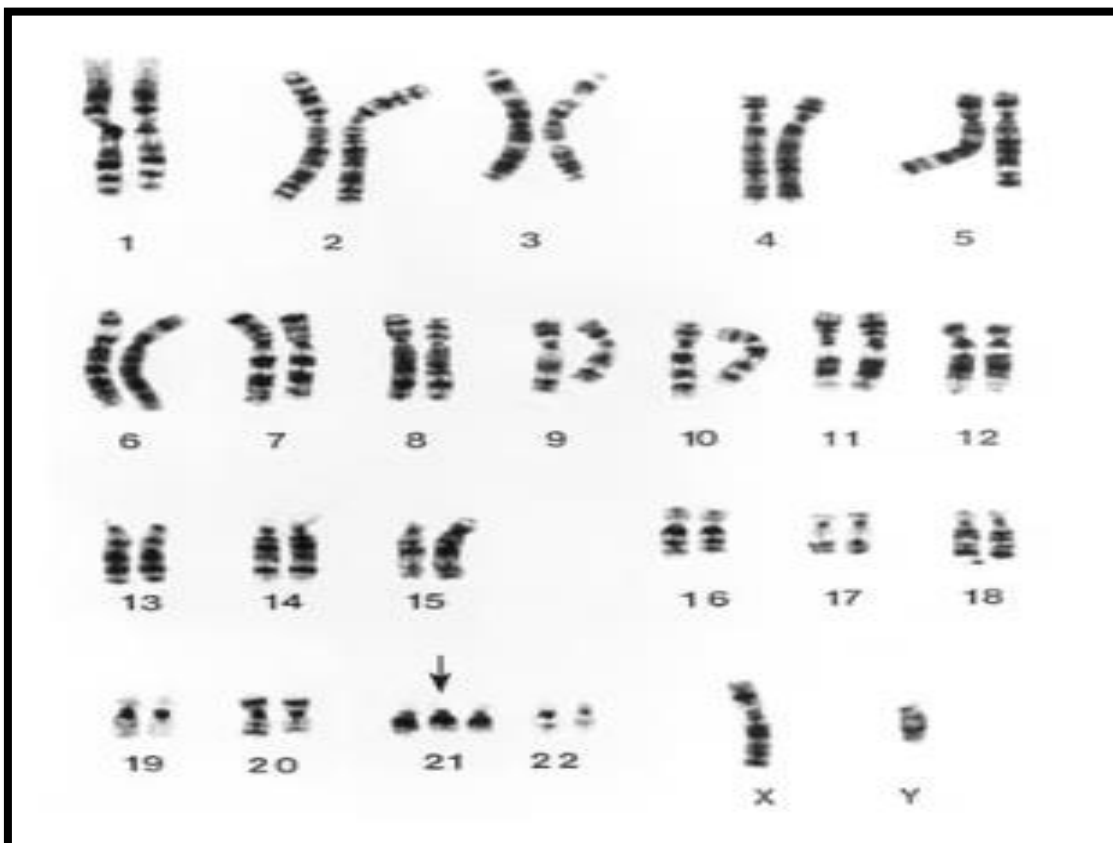


Figure 5 : Caryotype de trisomie 21 (Nina et Powell ; 2023).

1-2 CGH array

La CGH array est une technique qui a supplanté le caryotype pour l'étude du génome en offrant une résolution 10 à 500 fois supérieure, permettant ainsi l'accès au contenu génique de la région remaniée (Fig.6) (Masson; 2012).

Cette technique repose sur la cohybridation de deux ADN équimoléculaires et compétitifs : l'un provenant d'un témoin et l'autre de patient. Ces deux ADN sont marqués par un fluorophore différent (cyanine 5 et cyanine 3) sur des sondes de séquences connues fixés sur une lame en verre. En comparant le ratio des intensités relatives de fluorescence mesurées par un scanner, il est possible d'identifier les gains et les pertes le long des chromosomes (Khan; 2012).

Dans certains cas, jusqu'à 10 à 15% des patients présentant une déficience intellectuelle peuvent avoir des anomalies qui ne sont pas visibles sur les caryotypes standard, mais qui deviennent apparentes grâce la technique de CGH array (Masson; 2012). De plus, plusieurs nouveaux syndromes microdélétionnels et des gènes candidats ont été identifiés. Les réarrangements complexes sont bien caractérisés après la détection par CGH array, en particulier des translocations apparemment équilibrées révélant ainsi des déséquilibres submicroscopiques (Khan ; 2012).

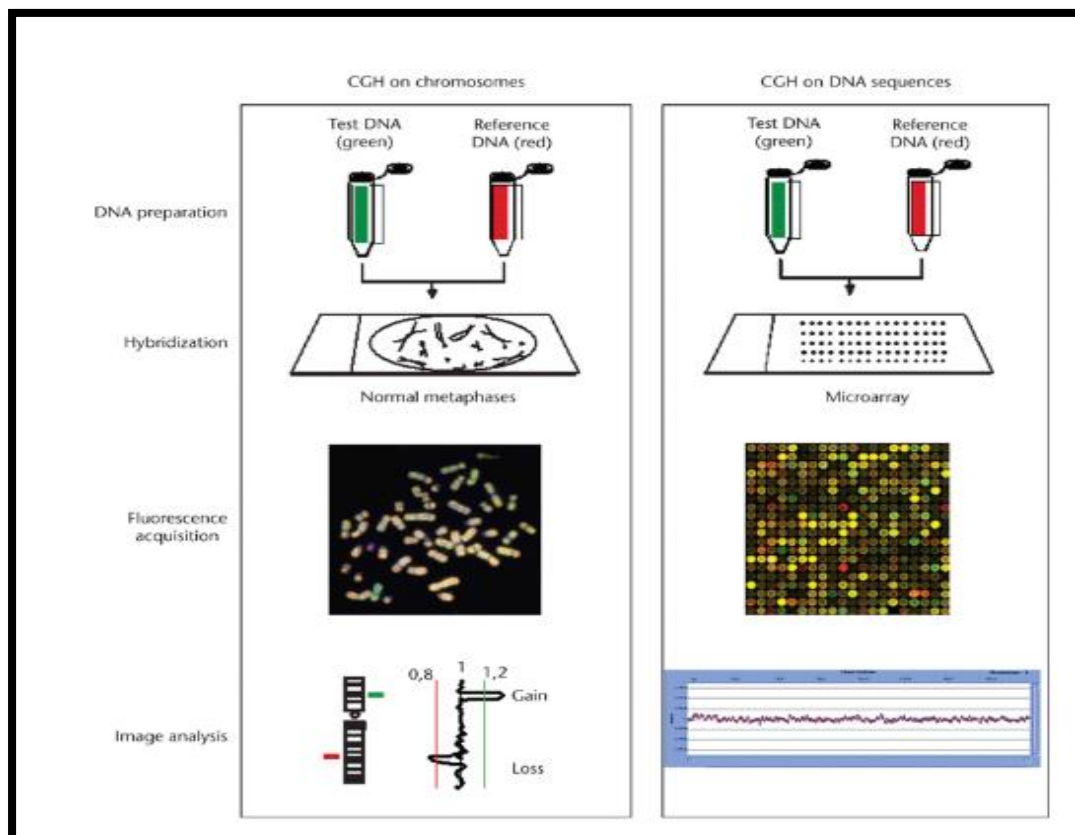


Figure 6 : Les étapes de technique de CGH array (D'Amours ; 2013).

1-3 La FISH

Il s'agit d'une technique ciblée de recherche de remaniements dans une région chromosomique connue et précise (Royer; 2011).

Cette méthode repose sur le principe d'hybridation entre deux brins d'ADN de séquence complémentaire. La FISH utilise ce processus pour créer une molécule double brin et localise des sondes sur des chromosomes de la région étudiée, qu'il soit en métaphase ou sur noyaux interphasique. Ces sondes sont marquées par une molécule fluorescente (Fig.7, 8). La lecture se fait par microscopie à épifluorescence (Khan ; 2012) . Elle s'applique suite à un examen clinique des patients présentant des syndromes cliniquement identifiables tels que le syndrome de Prader willi, williams beuren, Miller dieken et Di George (Bouazzi; 2016)

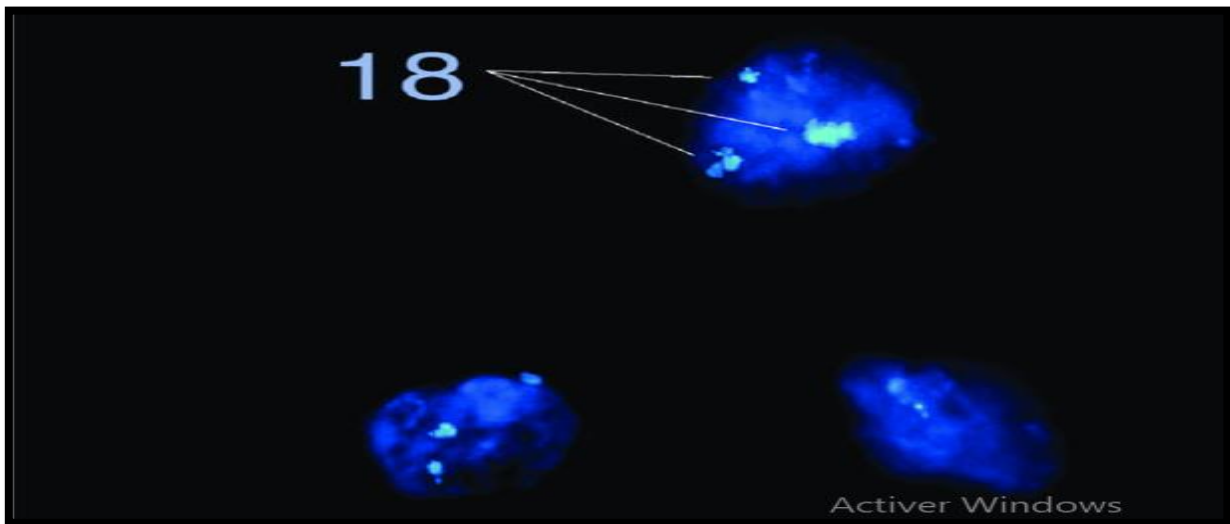


Figure 7 : FISH interphasique de trisomie 18 (Conrad et Bena ;2005)

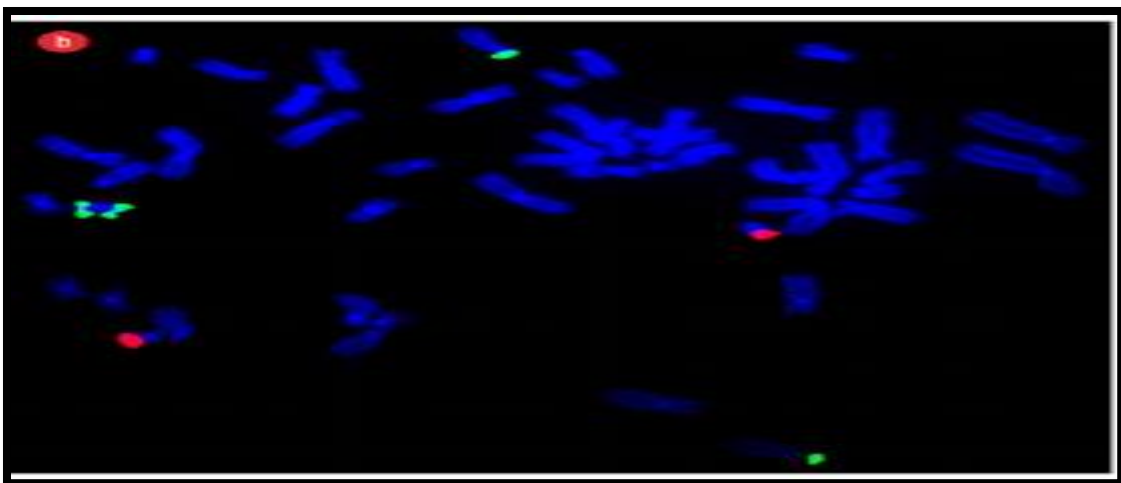


Figure 8 : FISH métaphasique (Elsheikh *et al.*, 2019).

2- Les causes génétiques de la déficience intellectuelle

2-1 Les anomalies chromosomiques

Les anomalies chromosomiques représentent la principale cause des déficiences intellectuelles d'origine génétique. Leur prévalence est estimée à 6 pour 1000 dans la population générale. Selon diverses études, on observe une présence d'anomalie chromosomique chez environ 15% des patients atteints de déficience intellectuelle sévère (Leonard and Wen ; 2002) et chez 5% des patients présentant une déficience intellectuelle légère (Royer ,2011).

On distingue deux types d'anomalies chromosomiques : les anomalies chromosomiques de nombre , qui consistent en un gain ou une perte d'un chromosome entier (Khan ;2012), représentant environ la moitié des causes chromosomiques de déficience intellectuelle (Keren 2013). Les anomalies de structure se caractérisent quant à elles par la cassure et le recollement de fragments chromosomiques (Khan ;2012).

2-1-1 Anomalie de nombre

Les anomalies de nombre de chromosomes se manifestent par une altération de leur quantité sans affectant leur structure. Selon le moment où ces anomalies surviennent au cours de développement embryonnaire. Elles peuvent être homogènes, présente dans toutes les cellules de l'organisme, ou en mosaïque, c'est-à-dire observées uniquement dans certaines cellules de l'individu. Lorsqu'elles sont homogènes, elles sont méiotiques lors de la gamétogénèse parentale, pouvant conduire à une trisomie (présence d'un chromosome supplémentaire) ou à une monosomie (perte d'un chromosome). En revanche, les anomalies mosaïques résultent d'une non disjonction mitotique survenue aux premiers stades du développement embryonnaire (Buntix et al. 2016). Parmi les anomalies de nombre, celles qui sont viable et responsable de la déficience intellectuelle, on compte les trisomies 13, 18 et 21, également connues sous le nom de syndrome de Patau, d'Edwards et de Down respectivement (tableau 2). La trisomie 21 est de très loin la plus fréquente parmi ces anomalies avec une incidence spontanée de 1 naissance sur 700 et une incidence en France de 1 naissance sur 4000 en raison de diagnostic prénatal. Elle constitue également la principale cause de déficience intellectuelle, représentant entre 7 et 11% des cas. Outre ces trois syndromes, il existe d'autres trisomies qui peuvent entraîner des déficiences intellectuelles, soit en mosaïque (par exemple , les trisomies 8 et 9 en mosaïque), soit sous forme incomplète avec un marqueur chromosomique surnuméraire (Keren ;2013). La seule monosomie complète viable concerne le chromosome X, également connue sous le nom de syndrome de Turner (Khan ;2012).

Tableau 02 : Résumé des principales anomalies de nombre responsable de retard intellectuel (Keren ,2013).

Syndrome	Trisomie	Fréquence	Signes classiques
Down	21	1 /4000	Dysmorphie caractéristique, canal atrio ventriculaire, MC digestives
Edwards	18	1/6-8000	Hypertonie, MC cardiaques et cérébrales, décès avant un an dans 95% des cas
Patau	13	1/8-15000	Polydactylie, MC cardiaques, holoprosencéphalies, décès avant un an dans 95% des cas.

2-1-2 Anomalie de structure

Les anomalies de structures surviennent lorsqu'il y a des cassures sur un ou plusieurs chromosomes, entraînant des réarrangements anormaux de ces chromosomes. Ces altérations peuvent se produire sans entraîner de gain ou de perte apparente de matériel génétique, ce qui caractérise les anomalies équilibrées. À l'inverse, elles peuvent induire un gain ou une perte de matériel génétique, qualifiées alors d'anomalies déséquilibrées (Royer ;2011).

❖ Réarrangements équilibrés

Les anomalies équilibrées comprennent les translocations (robertsonniennes, réciproques) et les inversions, qui ne présentent généralement pas de conséquences phénotypiques, sauf dans de rare cas de pathologie de point de cassure. Dans ces situations, le point de cassure peut perturber la structure ou la régulation de l'expression d'un gène crucial pour le développement (Khan ;2012).

❖ Réarrangements déséquilibrés

Les réarrangements déséquilibrés représentent 1/4 des anomalies de structures détectées (Royer ; 2011). Ce type de réarrangement englobe les délétions et les duplications, caractérisées par une perte ou un excès de

matériel chromosomique, et entraînant des conséquences cliniques plus ou moins sévères, selon le nombre et la fonction des gènes en déséquilibre. Les délétions peuvent se manifester sous forme interstitielle ou terminale. Par exemple, la délétion de bras court du chromosome 5, connue sous le nom de syndrome de cri de chat, est associée à une déficience intellectuelle due à une perte spécifique de la sous –bande 5p15.2 (Khan; 2012).

Tableau 03 : Principaux syndromes liés aux anomalies de structure de la déficience intellectuelle (Buntix *et al.*, 2016).

Syndrome	Locus	Réarrangement
Williams – beuren	7q11.23	Délétion
Angelman	15q11-q12	Délétion maternelle, disomie uniparentale paternelle
Prader Willi	15q11-q12	Délétion paternelle, disomie uniparentale maternelle
Miller Dieker	17p13.3	Délétion
Smith Megenis	17p11.2	Délétion
Di George	22q11.2	Délétion
Pelisaeus – Merzbacher	Xq22.2	Duplication, délétion

2-2 Les anomalies monogéniques

2-2-1 Déficience intellectuelle liée à l’X

Les retards mentaux liés à l’X sont la cause la plus fréquente des retards mentaux d’origine génétique (Fig. 9). Ces affections touchent préférentiellement les garçons et sont généralement transmises par des femmes conductrice (Lubs *et al.*, 1996). Le syndrome de l’X fragile, une maladie génétique rare, est associé à un déficit intellectuel légère à sévère pouvant être accompagné de trouble du comportement et de caractéristique physique spécifique. Sa prévalence estimée est d’environ 1/2500 naissance pour les cas de mutation complète et de 1/4000 pour les cas symptomatiques, dans les deux sexes. Cette condition est due à l’inactivation transcriptionnelle du gène FMR1 (Fragile X Mental Retardation 1) situé en Xq27 .3. Pour les autres gènes impliqué dans les retards mentaux liés au chromosomes X les recherches indiquent que chacun de ces gènes ne concerne qu’un petit nombre de cas, ce qui rend difficile leur diagnostic moléculaire (Buntix *et al.*, 2016).

2-2-2 Déficience intellectuelle autosomique dominant

Environ 20% des cas de déficience intellectuelle ont une origine génétique autosomique dominante (Buntix et al. 2016). Les formes sévères de DI d'origine autosomiques dominants sont généralement causées par des mutations de « *novo* » (Royer ;2011). La transmission dominante de cette condition est mal comprise en raison de son expressivité variable et sa pénétrance incomplète. Des affections neurocutanées telles que la sclérose tubéreuse et la neurofibromatose de type I sont des maladies génétiques à transmission dominante associés à la déficience intellectuelle, souvent sévère dans le cas de la première et légère dans le cas de la seconde (Bouazzi; 2016).

2-2-3 Déficience intellectuelle autosomique récessive

La déficience intellectuelle autosomique récessive (DI-AR) représente la forme la plus courante de la DI. Ce mode de transmission présente un risque de récurrence élevé, en particulier au sein des populations où la consanguinité parentale est fréquente (Bouazzi 2016). La consanguinité est associé à des nombreuses maladies récessives et augmente de manière significative le risque d'avoir un enfant avec une DI de 0,012 pour un couple non apparenté à 0,062 pour un couple de cousins germains (Buntix et al. 2016). Parmi les syndromes de la déficience intellectuelle transmis selon un mode récessif, on retrouve le syndrome de Joubert, le syndrome de Smith Lemli Opitz et le syndrome de Dubowitz (Bouazzi 2016).

3- La classification des gènes impliqués dans la déficience intellectuelle

3-1 Les gènes impliqués dans les voies métaboliques

Les déficiences intellectuelles liées à des gènes des voies métaboliques représentent 1 à5% des déficiences intellectuelles, sont pour la plupart d'origine monogéniques et transmises selon un mode autosomique récessif. Elles sont généralement regroupées dans une catégorie distincte appelée maladies métaboliques (Tableau04). Dans ces pathologies, la déficience intellectuelle peut résulter de l'accumulation d'un substrat toxiques, d'un déficit en un substrat nécessaire au développement cérébrale ou d'un manque d'énergie pendant une étape critique du développement cérébral (Keren ;2013).

Tableau 04 : Exemples de gènes de maladies métaboliques liées à la déficience intellectuelle (Keren, 2013).

Gène	Locus	Voie métabolique	Principaux Signes associées
ALDH5A1	6p22.2	Métabolisme des acides organiques	TSA, épilepsie, Ataxie
SGSH	17q25.3	Métabolisme des polysaccharides	Régression, agressivité, très épais

ADSL	22q13.1	Métabolise des purines	TSA, épilepsie, Ataxie
ATP7A	Xq21.1	Métabolisme du cuivre	Anomalie musculo-squelettique, épilepsie
SLC6A8	Xq28	Transporteur de la créatine	TSA, épilepsie

3-2 Gènes impliqués dans la neurogenèse

Pendant le développement la neurogenèse et la migration neurale dépendent à la fois de mécanisme intracellulaire et d'interactions intercellulaire. Les principales protéines impliquées dans la neurogenèse régulent la division cellulaire. Toute perturbation de ce processus peut conduire à une déficience intellectuelle et à une microcéphalie (Tableau 05).

Tableau 05 : Exemples de gènes de neurogenèse impliqués à la déficience intellectuelle (Bessa *et al* ;2012).

Gene	Locus	Fonction	Signe associés ou syndrome
ASPM	1q31.3	Régulation de fuseau mitotiques des neuroblastes	Microcéphalie
MCPH1	8p23.1	Microcéphaline, réponses aux dommages de l'ADN, blocage de la mitose de neuroblastes	Microcéphalie
CDK5RAP2	9q33.2	Régulation de fuseau mitotiques des neuroblastes	Microcéphalie
CENPJ	13q12.12	Régulation de fuseau mitotiques des neuroblastes	Microcéphalie

3-3 Gènes impliqués dans la régulation épigénétique de la transcription

Le bon fonctionnement cérébral dépend de manière cruciale de la régulation de transcription génique. Un très grand nombre de gènes impliqués dans ce processus associés aux déficiences intellectuelles. Il s'agit fréquemment de facteurs de transcriptions, de protéines impliquées dans la méthylation de l'ADN, dans la méthylation et l'acétylation des histones ,ou dans le remodelage de la chromatine (tableau 06) (Keren; 2013).

Tableau 06 : exemples des gènes de l'expression génique impliqués à la déficience intellectuelle (Van Bockoven *et al* ; 2011).

Gene	Locus	Fonction	Signes associés ou syndrome
HDAC4	2q 37. 3	Histone déacétyltransférase	Brachydactylie ,brachy métacarpe , Obésité
NSD1	5q35.3	Histone méthyltransférase	Syndromes de Sotos et de Weaver
CHD7	8q12.2	Hélicase , régulation de la transcription	Syndrome CHARGE
EHMT1	9q34.3	Histone méthyltransférase	Syndrome de kleefstra
MED17	11q21	Sous – unité du complexe médiateur, rôle dans la pré-initiation de la transcription	Microcéphalie Epilepsie Atrophie cérébrale
MLL2	12q13.12	Histone méthyltransférase	Syndrome kabuki
CREBBP	16p13.3	Histone acétyltransférase	Syndrome de Rubinstein-Taybi
RAI1	17p11.2	Facteur de	Syndrome de Smith –

		transcription	Megenis
SETBP1	18q12.3	Replication de l'ADN	Syndrome de Schinzel-Giedion
TCF4	18q21.2	Facteur de transcription(hélice double hélice)	Syndrome de Pitt Hopkins
DNMT3B	20q11.21	DNA méthyltransférase	Syndrome ICF
EP300	22q13.2	Histone acétyltransférase	Syndrome de Rubinstein-Taybi
CDKL5	Xp22.13	Sérine thérionine kinase, trafic et épissage des ARN	Encéphalopathie épileptique
BCOR	Xp11.4	Répression de facteur de transcription BCL6	Microphthalmie
ATRX	Xq21.1	Hélicase , sous unité de complexe SWI/SNF,remodelage de la chromatine	Alpha –talasémie Retard mental lié à l'x
PHF6	Xq26 .2	Facteur de transcription (doigts de zinc)	Syndrome de Borjeson –Forssman –Lehmann
MECP2	Xq28	Liaison à l'ADN méthylé, répression de la transcription	Syndrome de Rett

Chapitre V

*Les maladies génétiques
liées à la déficience
intellectuelle*

V- les maladies génétiques liées à la déficience intellectuelle

1- Le syndrome de Patau

La trisomie 13 (T13), également connue sous le nom de syndrome de Patau (Pereira; 2023), figure parmi les trois aneuploïdies les plus courantes chez les nourrissons nés vivants (Kepple *et al* ;2021) .

Ce syndrome survient lorsque toutes ou certaines cellules du corps contiennent une copie supplémentaire du chromosome 13, décrite pour la première fois comme la cause d'un syndrome clinique distinct en 1960 par le Dr Patau. La trisomie 13 est associée à des taux de mortalité pouvant atteindre 90% au cours de la première année de vie (Kepple *et al* ; 2021). Son incidence est d'environ 1naissance sur 10000 à 20000 (Cammarata-Scalisi *et al.* 2019).

1-1 Manifestation clinique

Les nourrissons affectés par le syndrome de Patau présentent généralement un retard de croissances intra-utérines et une microcéphalie. Les défauts faciaux se concentrent principalement le long de la ligne médiane et incluent la cyclopie, la fente labiale et la fente palatine. Les caractéristiques faciales comprennent un front incliné, de petites oreilles mal formées, une anophtalmie ou une microphtalmie, une micrognathie et des étiquettes pré-auriculaires. Les anomalies du système nerveux central sont également généralement situées le long de la ligne médiane, l'holoprosencéphalie alobaire étant l'anomalie la plus courante. Les anomalies de membres courantes comprennent la polydactylie postaxiale, les pieds en varus équin congénitaux ou les pieds en éventail (Williams et Brady; 2024).

Il est intéressant de noter que les malformations cardiaques, à elles seules, ne sont généralement pas mortelles durant la petite enfance, l'enfance, même si elles ne sont pas traitées (Wyllie *et al.* 1994). D'autres systèmes organiques sont également affectés par des anomalies, notamment les poumons, le foie, les reins, le tractus génito-urinaire, le tube digestif et le pancréas.

Les patients qui ont survécu après la petite enfance souffrent de troubles psychomoteurs graves, de retard de croissance, de déficience intellectuelle et de convulsions (Tsukada *et al.*, 2012).

1-2 L'aspect génétique de syndrome de Patau

La principale cause du syndrome de Patau réside dans la présence de trois copies du chromosome 13, généralement due à une non – disjonction lors de la méiose (Fig.9). Cette anomalie survient plus fréquemment chez les mères d'un âge avancé (plus de 35ans) (Wyllie *et al.* 1994).



Figure 9 : Caryotype d'une fille présentant une trisomie 13(47,XX, +13) (Padilla *et al.* 2020).

Une autre cause de syndrome de Patau est une translocation robertsonienne déséquilibrée, résultant en deux copies normales de chromosome 13 et un bras long supplémentaire du chromosome 13 (Fig.10) (Wyllie *et al.* 1994).

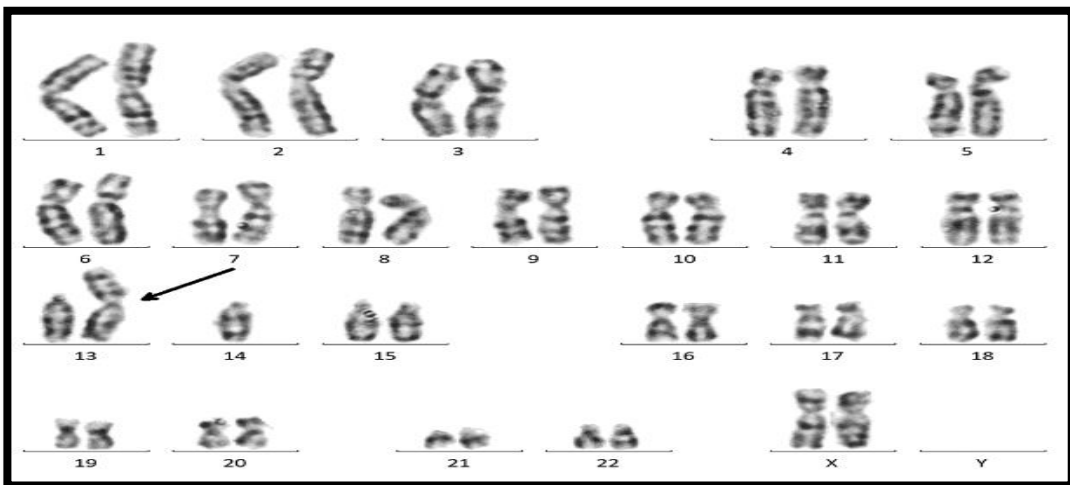


Figure10 : Le Caryogramme du sujet révèle une translocation robertsonienne (45,XX,rob(13;14)(q10;q10)) (Saeed *et al.*, 2022).

Une cause moins courante est le mosaïcisme, où certaines cellules présentent trois copies du chromosome 13 (Fig.11) tandis que d'autres en ont deux. Ce phénomène résulte d'une erreur de non-disjonction mitotique et n'est pas lié à l'âge maternel (Williams et Brady; 2024).

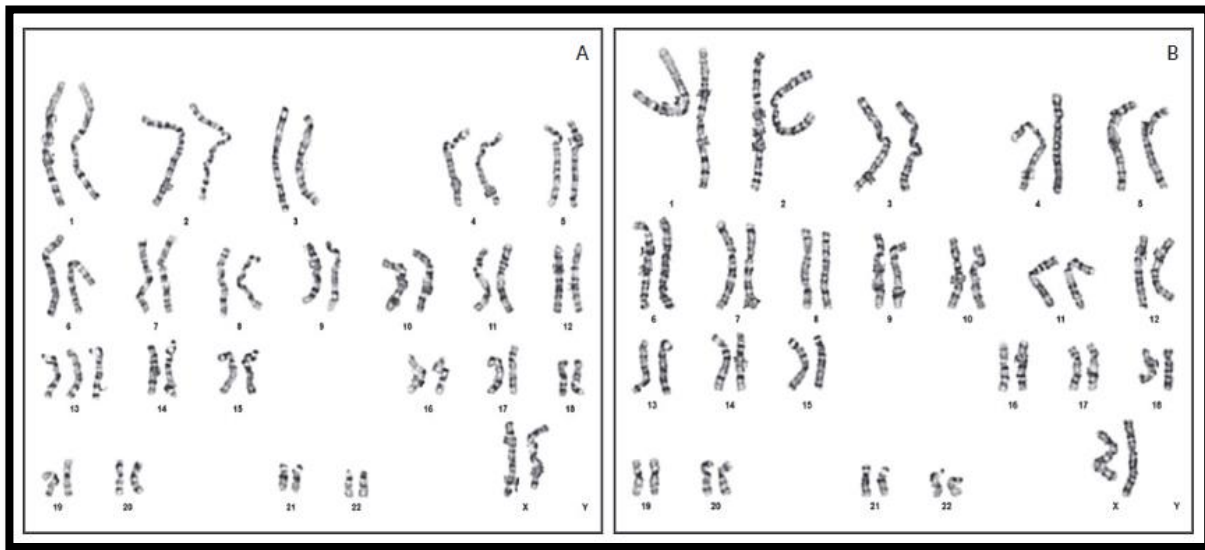


Figure 11 : Le mosaïcisme chez une fille atteinte du syndrome de Patau. (Padilla *et al.*, 2020)

1-3 Diagnostic

Le diagnostic de syndrome de Patau peut être établi avant la naissance par le prélèvement de villosité choriales, l'amniocentèse ou l'analyse de l'ADN libre de fœtus (Wyllie *et al.*, 1994). L'échographie prénatale peut également aider à détecter les malformations associées au syndrome de Patau, étant plus sensible après 17 semaines de gestation. Tout résultat anormal doit être confirmé par une évaluation cytogénétique des cellules fœtales (Williams et Brady ; 2024).

1-4 Traitement

Quatre –vingt –dix pour cent des patients atteints du syndrome de Patau ne survivent qu'un an après la naissance et beaucoup décèdent in utéro (Williams et Brady; 2024) à la naissance, les nourrissons diagnostiqués avec le syndrome de Patau peuvent nécessiter une oxygénation et une ventilation ; cela peut impliquer une intubation ou une trachéotomie en raison de défauts faciaux. Ce présentant des malformations cardiaques pourraient requérir une chirurgie cardiaque pour corriger ces anomalies (Tsukada *et al.*, 2012).

D'autres interventions chirurgicales telles que la réparation d'une hernie, d'une fente labiale ou des chirurgies orthopédiques correctives, pourraient également être nécessaire (Tsukada *et al.*, 2012).

Des traitements complémentaires incluent des régimes alimentaires spécialisés, une prophylaxie, contre les crises, des antibiotiques prophylactiques pour les infections urinaires et l'utilisation d'appareils auditifs (Peroos *et al.*, 2012).

Malgré l'existence de traitement, l'approche du traitement intensif du syndrome de Patau est controversée en raison de pronostic universellement sombre des patients (Tsukada *et al.*, 2012).

2- Syndrome de Rett

Le syndrome de Rett (RTT) est un trouble neurodéveloppemental d'origine génétique qui doit être pris en compte chez un enfant présentant une régression des compétences précédemment acquises après une période de développement normal. Il est considéré comme l'une des causes les plus fréquentes de handicap mental chez les femmes, avec une incidence d'environ 1 sur 10000 à 15000 (Chahil et Bollu ;2024). Cette condition a été initialement identifiée par Andreas Rett en 1966. L'histoire et la chronologie du syndrome de Rett ,depuis sa découverte jusqu'aux avancées majeures actuelles sont succinctement présentées dans la figure 12(Lopes *et al* ; 2024).

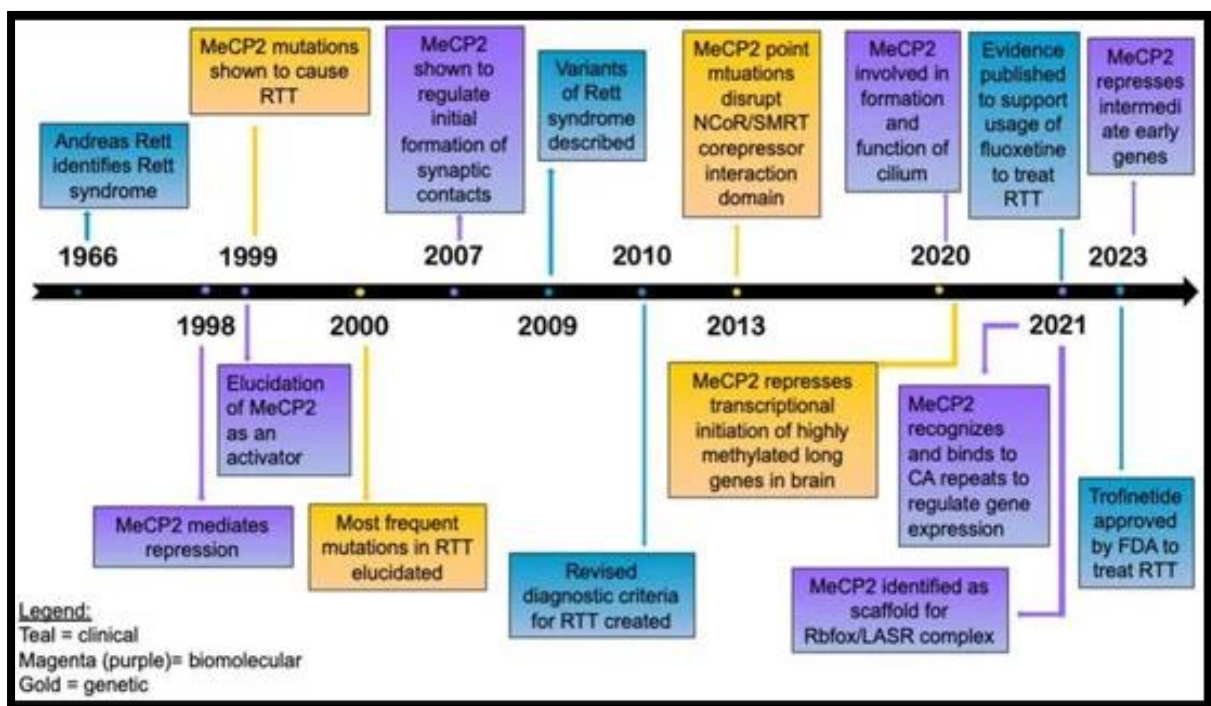


Figure 12 : La chronologie du syndrome de Rett (1966-2023) (Lopes *et al* ., 2024).

2-1 Les Manifestations cliniques

Le syndrome de Rett peut se manifester par un large éventail de symptômes, notamment un ralentissement de la croissance de la tête, des anomalies de démarche une perte de la capacité à effectuer des mouvements ciblés avec les mains, souvent remplacé par des mouvements stéréotypés et répétitifs tels que se tordre les mains, une perte d'élocution, des anomalies respiratoires, des troubles de sommeil, des convulsions, l'autisme. La pneumonie est la principale cause de décès chez les patients atteints du syndrome de Rett , avec un taux de survie de 77,8% à l'âge de 25 ans .

Ces symptômes sont évalués dans une fiche de renseignement clinique permettant d'établir un score clinique (voir annexe). Elle facilite la transcription des éléments phénotypiques en score, guidant ainsi une stratégie diagnostique : l'analyse de MECP2 est effectuée pour toute patiente présentant un score clinique supérieure

à 4. Un syndrome de RTT est considéré comme typique si le score dépasse 8. L'analyse de CDKL5 est réalisé en cas d'épilepsie sévère ou précoce (avant l'âge de 8 semaine) (Lambert; 2007).

2-2 L'aspect génétique

Le RTT est une maladie dominante liée à l'X, entraînant des conséquences mortelles chez les hommes hémizyotes. Environ 90% des cas de RRT signalés héritent de mutations de gène MECP2 (protéine 2 de liaison au méthyl –CPG). Des études récentes ont identifié deux gènes supplémentaire impliqués dans la pathogénèse du RTT : CDKL5 (kinase –like 5 dépendante de la cycline) et FOXP1 (boite de forkhead G1)(Chahil et Bollu; 2024).

✓ MECP2

Le gène MECP2 est localisé sur la bande 28 du bras long du chromosome X(Fig.13), il se trouve à proximité du gène de la kinase associé au récepteur de l'interleukine-1 et du gène de l'opsine rouge, qui code pour une protéine essentielle à la vision des couleurs. La structure du gène MECP2 comprend une région non traduite en 5', 4 exons et un UTR 3'polyadénylé. La protéine MECP2 est constituée de plusieurs structures répétées, comprenant un domaine N-terminal et un domaine C-terminal aux extrémités, un domaine de liaison méthyl CPG, suivie d'un interdomaine, d'un domaine crochet AT, d'un autre interdomaine, et enfin d'un domaine de répression transcriptionnelle, suivi d'un second domaine crochet AT et d'un autre domaine de répression transcriptionnelle. La phosphorylation et l'activité du domaine de répression transcriptionnelle dépendant de l'activation du gène cible (Lopes *et al.*, 2024).

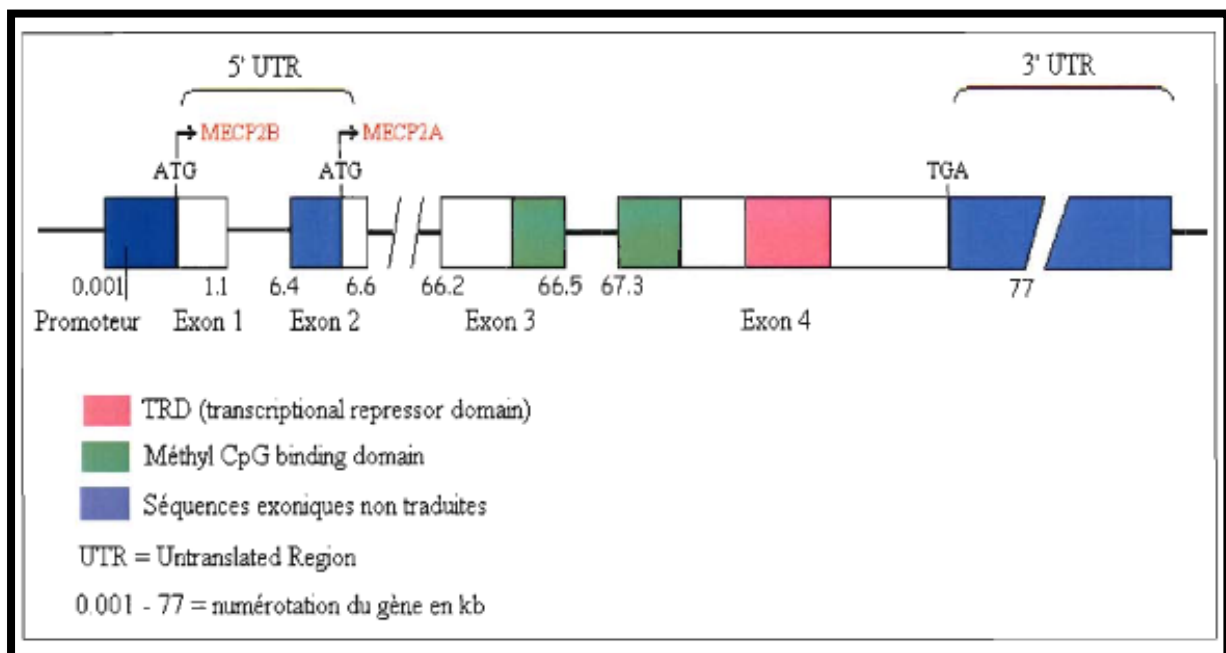


Figure13 : La structure du gène MECP2 (Lambert 2007).

Chez les patients atteints du syndrome de Rett, la grande majorité des mutations délétères (88,5%) affectent l'exon 4 et l'exon 3, environ 8% des allèles délétères touchent le siège, alors qu'aucune altération n'affecte l'exon 2 de gène MECP2. En ce qui concerne l'exon 1, spécifique du transcrite MECP2, seules quelques mutations (0,5 à 1%) ont été décrites chez des filles présentant le syndrome de Rett. Les mutations ponctuelles présentent la grande majorité des altérations de MECP2. Huit mutations ponctuelle correspondant à des transitions C>T au niveau des nucléotides CPG, ont une fréquence relative à 3%. Ces mutations représentent 58,5% de l'ensemble des allèles délétères. 12% des allèles pathologiques sont des délétions de 20 à 500 bases affectant l'extrémité 3' du gène MECP2. Enfin, des grandes réarrangements du gène MECP2 touchant un ou plusieurs exons correspondant à au moins 5 des allèles délétères (Lambert ;2007).

- **CDKL5**

Le gène CDKL5 a été découvert en 1998 et est localisé sur le chromosome Xq22 (Fig.14). Il comprend 24 exons, cependant les trois premiers exons (1,1a et 1b) ainsi qu'une partie de l'exon 2 ne sont pas traduits en protéines (Williamson *et al.*, 2012).

L'activation du gène CDKL5 et sa traduction en protéine sont régulées par de facteurs épigénétiques, parmi lesquels MECP2 (Carouge *et al.*, 2010).

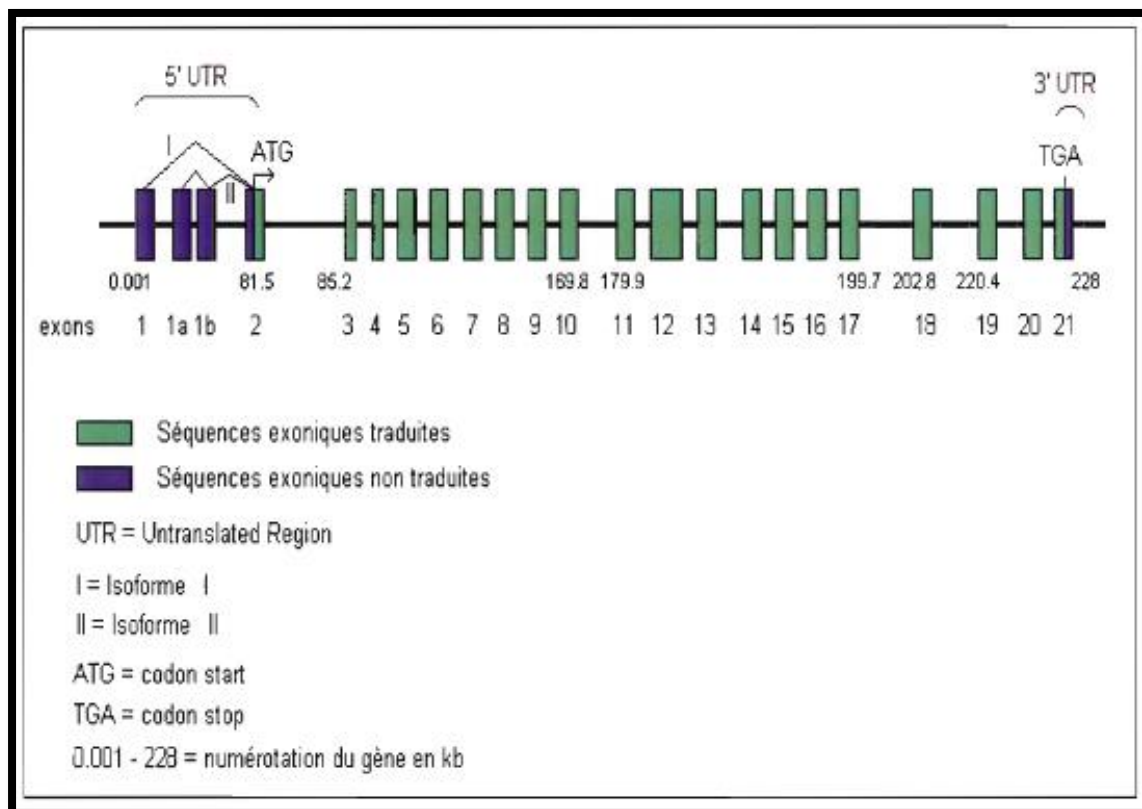


Figure 14: La structure du gène CDKL5 (Lambert; 2007).

En 2005, deux mutations délétères (c.1311dupC et 119C>T) ont été identifiées comme étant la cause du syndrome de Rett .récemment, trois remaniements génomiques de très grandes tailles (2,8 à 21Mb) englobant CDKL5 et des gènes contigus ont été rapportés. Plus récemment, une autre équipe a décrit une duplication de 21Mb en Xpter comprenant le gène CDKL5 (ainsi que les gènes NLGN4X et RPS6KA3). Actuellement, aucun remaniement partiel de CDKL5 a été décrit, probablement parce que les approches développées jusqu'à présent soit de type CGH-array avec une résolution insuffisante pour ce type d'anomalie, soit de type séquençage.(Lambert; 2007)

2-3 Traitement

La prise en soins médicale

Actuellement, il n'existe aucun remède contre le syndrome de Rett, et la prise en charge médicale vise à apporter un soulagement symptomatique aux patients grâce à une approche multidisciplinaire. Environ 60% des patients atteints de syndrome du Rett souffrent de troubles épileptiques. Les options de traitement pour soulager les consultations comprennent le valproate, la lamotrigine, le lévétiracétam, la carbamazépine et les AED.

Les altérations comportementales, souvent associées à l'anxiété, peuvent être plus efficacement traitées par des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRS)(Rizo; 2023).

La prise en soins paramédicale

Divers professionnels du secteur paramédical peuvent être consultés, notamment l'orthophoniste, le kinésithérapeute, l'orthoptiste, le psychomotricien, l'ergothérapeute, l'infirmier diplômé d'état, le diététicien et le psychologue.

La musicothérapie et la thérapie animale peuvent également être des options envisagées. Il est essentiel que les professionnels du secteur paramédical collaborent en partenariat pour ajuster les objectifs thérapeutiques dans l'intérêt de la personne (Rizo; 2023).

Chapitre VI
Prise en charge de la
déficiência intellectuelle

VI - Prise en charge de la déficience intellectuelle

Dans tous les cas de la déficience intellectuelle, le succès de traitement dépend de la détection et de l'intervention précoce. Etant donné qu'une étiologie précise n'est identifiable que dans 40% des cas, et que dans la plupart des cas les causes connues ne peuvent être guéries, l'objectif du traitement n'est pas de parvenir à une « guérison » mais plutôt de réduire les symptômes et le handicap en minimisant les risques, par exemples en assurant la sécurité des individus à domicile et à l'école, en enseignant des compétences essentielles, en améliorant la qualité de vie et en apportant un soutien aux familles et aux proches. Les objectifs et les modalités de traitement spécifiques pour chaque individu dépendront largement de la cause et de la gravité de la déficience intellectuelle ainsi que des Co-morbidités (Ke et Liu; 2012).

Les traitements pharmacologiques actuellement étudiés visent à améliorer les facultés cognitives et comportementales des personnes atteintes de DI. Cependant les essais cliniques menés jusqu'à présent n'ont pas produit des résultats significatifs. L'utilisation d'antipsychotiques a montré des changements positifs dans le comportement, notamment en traitant l'irritabilité souvent associée à la DI. Mais elle est accompagnée d'effets secondaires indésirables tels que des troubles de sommeil ou une prise de poids. Pour développer des traitements plus ciblés visant à améliorer non seulement le comportement mais aussi les facultés cognitives des patients, des études sur les protéines les voies dérégulées dans des modèles de DI sont envisagés et en cours de test (Pillet; 2018).

En ce moment, la recherche fondamentale se concentre sur les questions suivantes concernant l'étude d'un potentiel traitement pour la DI (Faundez *et al.*, 2018) :

Comment réussir à modaliser cette maladie aussi complexe en utilisant des organoïdes ou des modèles cellulaires issus de cellules souches pluripotentes humaines ?

Comment mettre en relation les interactomes protéomiques et génomiques pour définir les mécanismes responsables des DI ?

Comment choisir les cibles thérapeutiques et mettre en place des essais cliniques adaptés ?

Quelles stratégies adopter pour trouver des approches thérapeutiques innovantes en neurosciences ?

La déficience intellectuelle est donc une maladie incurable, aucun traitement pharmaceutique n'a été validé jusqu'à présent.

Conclusion et Perspective

Conclusion

La déficience intellectuelle est une condition permanente et incurable. Elle est extrêmement complexe, associée à diverses formes de mutations cognitives ou de « *novo* » sur différents chromosomes. Ces mutations entraînant l'apparition d'une large gamme de syndrome similaire tels que le syndrome de Patau, le syndrome de l'X fragile et le syndrome de Rett, rendant ainsi difficile l'évaluation de leur manifestation clinique et de leur pronostic.

Dans le but d'améliorer non seulement le comportement, mais aussi les facultés cognitives des patients, des études sont menées pour mieux comprendre les mécanismes génétiques et biologiques sous-jacents à cette pathologie. Ces approches permettent de découvrir et explorer des cibles thérapeutiques potentielles afin de traiter cette maladie neurologique.

De point de vue technique, les récents avancés majeurs en biologie moléculaire, notamment le séquençage à haut débit du génome, promettent d'améliorer considérablement le diagnostic génétique dans un avenir proche.

En résultat de cette recherche, je propose les prescriptions suivantes :

- 1- Conduire des études pratiques sur les techniques de cytogénétiques permettrait d'évaluer l'efficacité des méthodes de diagnostic et de dépistage actuelle pour les anomalies génétiques associée à la déficience intellectuelle. De plus, cela ouvrirait la voie à l'exploration des possibilités d'amélioration et de développement de nouvelles méthodes dans ce domaine crucial.
- 2- Effectuer des recherches et des études pratiques sur la thérapie génique est essentiel pour améliorer les stratégies de traitement.
- 3- L'enjeu du diagnostic étiologique dans la déficience intellectuelle est de permettre de donner un conseil génétique pour les parents et apparenté à risque.

*Références
bibliographiques*

Référence bibliographique

- 1- **American Association on Intellectual and Developmental Disabilities (AAIDD)**. 2010.
- 2- Armatas, V. (2009). Mental retardation: Definitions, etiology, epidemiology and diagnosis. *Journal of Sport and Health Research*, 1(2), 112-122.
- 3- Baudry, C. (2003, 10 février). Histoire de l'eugénisme. *Le Monde.fr*.
https://www.lemonde.fr/societe/article/2003/02/10/histoire-de-l-eugenisme_304125_3224.html
- 4- Bessa, C., Lopes, F., & Maciel, P. (2012). Molecular Genetics of Intellectual Disability. In U. Tan (Ed.), *Latest Findings in Intellectual and Developmental Disabilities* (pp. 149-176). Rijeka, Croatia: Intech Research.
- 5- Bouazzi, H. (2016). Contribution à l'identification de nouveaux gènes impliqués dans la Déficience intellectuelle liée au Sexe (X-LID) par séquençage à haut débit de l'exome du chromosome X avec la technologie SOLiD. *Génétique*. Université Sorbonne Paris Cité.
- 6- Buntinx, W., Cans, C., Colleaux, L., Courbois, Y., Debbané, M., Desportes, V., Detraux, J.-J., Facon, B., Haelewyck, M.-C., Heron, D., Petitpierre, G., & Plaisance, E. (2016). *La déficience intellectuelle*. Paris, France : Les éditions Inserm, 101 rue de Tolbiac, 75013.
- 7- Cammarata-Scalisi, F., Araque, D., Ramírez, R., Guaran, L., & Da Silva, G. (2019). Trisomy 13 mosaicism. *Boletín Médico del Hospital Infantil de México*, 76, 246-250.
- 8- Carouge, D., Host, L., Aunis, D., Zwiller, J., & Anglard, P. (2010). CDKL5 is a brain MeCP2 target gene regulated by DNA methylation. *Neurobiology of Disease*, 38(3), 414-424.
- 9- Chahil, G., & Bollu, P. C. (2024). Rett Syndrome. In StatPearls Publishing (Ed.), *Treasure Island (FL)*
- 10- Conrad, B., & Bena, F. (2005). Le diagnostic prénatal rapide des anomalies chromosomiques : du FISH à la QF-PCR. *Revue Médicale Suisse*.
- 11- D'Amours, G. (2013). Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures et postdoctorales en vue de l'obtention du grade de Maître ès science en Sciences biomédicales (Université de Montréal).
- 12- Elsevier, Masson. (2012). Diagnostic des anomalies chromosomiques par CGH array en pathologie constitutionnelle : la fin du caryotype en première intention. *Archive de pédiatre*, 149, rue de Sèvres, 75015 Paris, France.
- 13- Elsheikh, A., Al Shehhi, M., Goud, T., Itoo, B., & Al-Harasi, S. (2019). Pallister-Killian Mosaic Syndrome in an Omani Newborn: A Case Report and Literature Review. *Oman Medical Journal*, 34(3), 249-253.
- 14- Faundez, V., De Toma, I., Bardoni, B., Bartesaghi, R., Nizetic, D., de la Torre, R., Cohen Kadosh, R., Herault, Y., Dierssen, M., Potier, M.-C., Antonarakis, S., Contestabile, A., Coppus, T., De Deyn, P., Dekker, A., Delabar, J.-M., Fisher, E., Hérault, Y., Martinez-Cué, C., & Strydom, A. (2018).

- Translating molecular advances in Down syndrome and Fragile X syndrome into therapies. *European Neuropsychopharmacology*, 28(6), 675-690.
- 15- Houari, Amina. (2024). Speech Therapy Language Rehabilitation for Children with Mental Disabilities. *International Journal of Humanities and Educational Research*, 6(1), ISSN: 2757-5403, Volume 6, Issue 1, February 2024.
- 16- Keren, B. (2013). La déficience intellectuelle : du diagnostic en puces ADN à l'identification de gènes candidats (Thèse de doctorat, Université Paris Descartes).
- 17- Kepple, J. W., Fishler, K. P., & Peeple, E. S. (2021). Surveillance guidelines for children with trisomy 13. *American Journal of Medical Genetics*, 185(5).
- 18- Ke, X., & Liu, J. (2012). Intellectual disability. In J. M. Rey (Ed.), *IACAPAP e-Textbook of Child and Adolescent Mental Health* (French edition; D. Cohen, Ed.). Geneva: International Association for Child and Adolescent Psychiatry and Allied Professions.
- 19- Khan, A. A. (2012). Les analyses pangénomiques dans l'exploration génétique de la déficience intellectuelle : de la recherche de gènes candidats du syndrome d'Aicardi, à la caractérisation du spectre mutationnel des gènes IL1RAPL1 et MBD5 (Thèse de doctorat, Université de Lorraine).
- 20- Lambert, L. (2007). Étiologie moléculaire du syndrome de Rett : recherche de nouveaux mécanismes mutationnels affectant les gènes MECP2 et CDKL5. Thèse de doctorat, Sciences du Vivant [q-bio], hal-01732321.
- 21- Leonard, H., & Wen, X. (2002). The epidemiology of mental retardation: Challenges and opportunities in the new millennium. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews*, 8(3), 117-134.
- 22- Lopes, A. G., Loganathan, S. K., & Caliaperumal, J. (2024). Rett Syndrome and the Role of MECP2: Signaling to Clinical Trials. *Brain Sciences*, 14, 120
- 23- Lubs, H. A., Schwartz, C. E., Stevenson, R. E., et al. (1996). Study of X-linked Mental Retardation (XLMR): Summary of 61 Families in the Miami/Greenwood Study. *American Journal of Medical Genetics*, 64, 169-175.
- 24- Nina, N., & Powell Hamilton. (2023). Syndrome de Down (trisomie 21). Dans *Édition professionnelle du Manuel MSD - Pédiatrie*. Thomas Jefferson University.
- 25- Organisation mondiale de la santé. (2001). *Classification internationale du fonctionnement, du handicap et de la santé: CIF*. Genève, Suisse
- 26- Organisation mondiale de la santé. (2020). *Rapport mondial sur le handicap*. Genève
- 27- Ouellet, G., Morin, D., Mercier, C., & Crocker, A. (2012). Nouvelle normativité sociale et déficience intellectuelle : l'impasse pénale u sages institutionnels des catégories liées aux troubles mentaux. *Revue de psychoéducation et d'orientation*, 67, 139–158.
- 28- Padilla, C. D., Padilla, P. J. D., Tanchanco, L. B. S., de la Cruz, M. R., & Salonga, E. G. (2020). A Case Study of Mosaic Trisomy 13 in a 2-year-old Filipino Child. *Acta Medica Philippina*, 54(4).

- 29- Pereira, E. M. (2023). Trisomy 13. *Pediatr Rev*, 44(1), 53-54.
- 30- Peroos, S., Forsythe, E., Pugh, J. H., Arthur-Farraj, P., & Hodes, D. (2012). Longevity and Patau syndrome: What determines survival? *BMJ Case Reports*.
- 31- Pillet, L.-E. (2018). Interactions neurogliales dans la déficience intellectuelle : étude du modèle oligophrénine-1 (Thèse de doctorat, Sorbonne Paris Cité).
- 32- Rauch, A., Hoyer, J., Guth, S., et al. (2006). Diagnostic yield of various genetic approaches in patients with unexplained developmental delay or mental retardation. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 140, 2063-2074.
- 33- Rizo, C. (2023). Intervention orthophonique en communication dans le cadre d'un syndrome de Rett : création d'un support à destination des orthophonistes. *Médecine humaine et pathologie*.
- 34- Royer, G. (2011). Détection de réarrangements chromosomiques par la technique de CGH array chez des patients atteints de déficience intellectuelle syndromique. *Génétique humaine*. hal-01479236.
- 35- Salbreux, R., & Misès, R. (2005). La notion de déficience intellectuelle et ses applications pratiques. *Contraste*, 22-23(1), 23-47.
- 36- Schalock, R. L., Borthwick-Duffy, S. A., Bradley, V. J., et al. (2010). *Intellectual Disability: Definition, Classification, and Systems of Supports* (11th edition). Annapolis Junction, USA: American Association on Intellectual and Developmental Disabilities.
- 37- Scheerenberger, R. C. (1983). *A History of Mental Retardation*. Baltimore: Brookes Publishing Company
- 38- Tredgold, A. F. (1937). *A Textbook of Mental Deficiency (Amentia)* (6th ed.). London: Baillière, Tindall & Cox.
- 39- Tsukada, K., Imataka, G., Suzumura, H., & Arisaka, O. (2012). Better prognosis in newborns with trisomy 13 who received intensive treatments: a retrospective study of 16 patients. *Cell Biochemistry and Biophysics*, 63, 191–198.
- 40- Van Bokhoven, H. (2011). Genetic and epigenetic networks in intellectual disabilities. *Annual Review of Genetics*, 45, 81-104.
- 41- Williams, G. M., & Brady, R. (2024). *Patau Syndrome*. Treasure Island, FL: StatPearls Publishing.
- 42- Williamson, S. L., Giudici, L., Kilstrup-Nielsen, C., Gold, W., Pelka, G. J., Tam, P. P. L., ... Christodoulou, J. (2012). A novel transcript of cyclin-dependent kinase-like 5 (CDKL5) has an alternative C-terminus and is the predominant transcript in brain. *Human Genetics*, 131, 187–200.
- 43- Wyllie, J. P., Wright, M. J., Burn, J., & Hunter, S. (1994). Natural history of trisomy 13. *Archives of Disease in Childhood*, 71, 343-345.
- 44- Yvon, L., James, L., Robert, L., Nicola, L., Claude G & Fléchère F. (2010). *Handicaps et Retards. « De Développement Prévention et intervention précoce »*, Canada : Béliveau.

Annexes

Fiche de renseignements cliniques ⁽¹⁾ Syndrome de Rett
--

Période anténatale et périnatale normale	oui = 1	non
Périmètre crânien normal à la naissance	oui = 1	non
Infléchissement de la croissance du PC	oui = 1	non
Microcéphalie le jour de la demande	oui	non
Utilisation volontaire des mains		
Jamais acquise	oui = 1	non
Acquise puis perdue	oui = 2	non
Présente le jour de la demande	oui	non
Mouvements stéréotypés des mains	oui = 1	non
Développement psychomoteur normal Jusqu'à 6 mois	oui = 1	non
Retard sévère du développement psychomoteur oui = 1	non	
Tenue assise acquise	oui	non
Marche acquise	oui	non = 1
Trouble de la communication, traits autistiques oui = 1	non	
Développement du langage		
Jamais acquis	oui = 1	non
Acquis puis perdu	oui = 2	non
Epilepsie ⁽²⁾	oui	non
Sévérité + ++ +++		
Âge de la première crise convulsive :		
Troubles respiratoires (apnées, hyperventilation) oui	non	
Troubles vasomoteurs des extrémités	oui	non
Spasticité oui	non	
Scoliose oui	non	

Résumés

علم وراثاة الإعاقة الذهنية

ملخص

الإعاقة الذهنية تتميز فعلاً بوظيفة ذهنية دون المتوسطة، مما يمكن أن يؤدي إلى تأخير في التطور الإدراكي، والتعلم، والمهارات التكيفية. تتنوع أسباب الإعاقة الذهنية، حيث يُعزى حوالي 20% منها إلى العوامل البيئية و40% إلى أسباب وراثية معروفة. تمثل الشذوذات الكروموسومية السبب الوراثي الأكثر شيوعاً، والتي تُعثر عليها في 15% من المرضى الذين يعانون من إعاقة ذهنية شديدة.

من بين الاختبارات الوراثية المتاحة، تُستخدم فحوصات الكروموسومات مثل تحديد النوع الكاربوتيمي وتقنية شكل شائع. يتم cGH تأكيد التحويلات التي تم اكتشافها بواسطة تقنية فيش في المختبرات الجينية. ومع ذلك، تصل إلى حدود الدقة الخاصة بها، خاصة بالنسبة للطفرات المجاورة الصغيرة، مما يستدعي النظر في تقنيات علم الأحياء الجزيئي البديلة. تمثل الإعاقة الذهنية مجموعة متنوعة للغاية من الأمراض النادرة. على سبيل المثال، التثلث 13، المعروفة أيضاً باسم متلازمة باتاو، بالإضافة إلى متلازمة ريت، هي أمراض وراثية ذات نقل مهيم مرتبط بالصبغي الجنسي x

التشخيص الجزيئي ممكن، مع العثور على تحورات في جين ^{MECCP2} المسؤولة عن 90% بالمئة من حالات النمذجية الى جانب

موضع ثاني CDKL5

التخلف الذهني هو حالة غير قابلة للشفاء و لم يتم التحقق من صحة اي علاج دوائي الى الان
الكلمات المفتاحية الإعاقة الذهنية، النمط النووي، التثلث 13، متلازمة ريت .

1.

Genetics of Intellectual Disabilities

Abstract

Intellectual disability (ID) is indeed characterized by below-average intellectual functioning, which can result in delays in cognitive development, learning, and adaptive skills. The etiologies of ID are varied, with approximately 20% attributed to environmental factors and 40% to known genetic causes. Chromosomal abnormalities represent the most common genetic cause, found in 15% of patients with severe ID.

Among the available genetic tests, chromosomal examinations such as karyotyping and CGH-array technique are commonly used. Rearrangements detected by CGH are confirmed by FISH in cytogenetic laboratories. However, FISH reaches its resolution limits, especially for small adjacent duplications, necessitating consideration of alternative molecular biology techniques.

ID represents an extremely heterogeneous group of rare diseases. For example, trisomy 13, also known as Patau syndrome, as well as Rett syndrome, are genetic diseases with dominant X-linked transmission. Molecular diagnosis is possible, with mutations in the MECP2 gene responsible for 90% of typical RTT cases, along with a second locus, the CDKL5 gene. ID is an incurable condition, and no pharmaceutical treatment has yet been validated.

Keywords : Intellectual Disability (ID), Karyotype, Trisomy 13, Rett Syndrome

Année universitaire : 2023-2024

Présenté par : MESSAI Boutheina

Génétique des déficiences intellectuelles

Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en Génétique

Résumé :

La déficience intellectuelle (DI) est en effet caractérisée par un fonctionnement intellectuel inférieur à la moyenne, ce qui peut se traduire par un retard dans le développement cognitif, l'apprentissage, et les compétences adaptatives. Les étiologies de la DI sont variées, avec environ 20% attribuées à des facteurs environnementaux et 40% à des causes génétiques connues. Les anomalies chromosomiques représentent la cause génétique la plus fréquente, retrouvée chez 15% des patients atteints de DI sévère.

Parmi les examens génétiques disponibles, les examens chromosomiques, tels que le caryotype et la technique de CGH-array, sont couramment utilisés. Les remaniements détectés par la CGH confirmés par Fish dans les laboratoires de cytogénétique. Cependant, la Fish atteint ces limites de résolution notamment pour les duplications adjacentes de petites tailles, ce qui nécessite l'envisagement de techniques alternatives de biologie moléculaire.

La DI représente un groupe de maladies rares extrêmement hétérogènes, par exemple, la trisomie 13, également connue sous le nom de Patau, ainsi que le syndrome de Rett, est une maladie génétique de transmission dominante liée à l'X. Le diagnostic moléculaire est possible, les mutations du gène MECP2 étant responsables de 90% des cas de RTT typiques, avec un second locus, le gène CDKL5. La DI est une maladie incurable et aucun traitement pharmaceutique n'a encore été validé.

Mots-clés : Déficience Intellectuelle (DI), Caryotype, Trisomie 13, Syndrome de Rett.

Laboratoires de recherche : laboratoire de Biologie Moléculaire et cellulaire (U Constantine 1 Frères Mentouri).

Président : REZGOUNE M. Larbi (Prof- U Constantine 1 Frères Mentouri).

Encadrant : GHARZOULI Razika (MCA - U Constantine 1 Frères Mentouri).

Examineur(s): Boudokhane M. Ibtissem (MCB - U Constantine 1 Frères Mentouri).

