

Diagnostic des retards mentaux et des troubles du comportement d'origine génétique chez l'enfant

A. Munnich, M.C. Nolen, J. Lena, département de génétique, hôpital des Enfants-Malades, Paris

Le retard mental constitue un enjeu de santé publique majeur, de par sa fréquence et sa complexité. Au fil des années, le voile de mystère qui recouvre cette douloureuse réalité se lève progressivement. Le but de cette revue est de donner au pédiatre et au généticien quelques clés cliniques au moyen d'algorithmes diagnostiques dans la nécessaire enquête étiologique qui accompagne la découverte d'un retard mental. Il faut tout d'abord s'interroger sur la possibilité d'un retard mental lié au sexe (RMX) et savoir reconnaître les RMX syndromiques, en raison du risque des récives pour les parents et les apparentés maternels. Cette nécessité est d'autant plus impérieuse qu'un nombre croissant de gènes de RMX sont maintenant localisés ou identifiés, permettant la détection des conductrices et le diagnostic prénatal.

Il faut ensuite s'interroger sur la possible origine métabolique d'un retard mental et savoir demander les examens complémentaires qui permettront de reconnaître cette étiologie en fait assez rare. Enfin et surtout, il faut savoir évoquer la possibilité d'une anomalie cytogénétique à l'origine du retard mental. La grande majorité des anomalies chromosomiques s'accompagne de retard mental, habituellement syndromique, associé à d'autres symptômes que l'examen clinique permet de détecter. Toutefois, les progrès récents de la génétique nous apprennent que les remaniements des télomères, particulièrement riches en gènes, pourraient être à l'origine d'un grand nombre de retards mentaux (entre 6 et 20 %). Hélas, la détection de ces remaniements subtélomériques se heurte à des difficultés techniques, car ces derniers échappent bien souvent à l'analyse chromosomique conventionnelle. La mise au point d'outils moléculaires nouveaux devrait permettre d'améliorer considérablement la détection de ces remaniements des télomères. Encore faut-il savoir porter l'indication de ces examens en milieu spécialisé : il faut évoquer la possibilité d'un remaniement subtélomérique dans le retard mental lorsqu'on est en présence d'un retard mental avec dysmorphie ou lorsque, en l'absence de dysmorphie évidente, le retard mental s'associe à l'un des signes suivants : anamnèse familiale informative, croissance anormale (avance ou retard), troubles du comportement, crises convulsives.

INTRODUCTION

Porter le diagnostic positif de retard mental (RM) revêt souvent un caractère arbitraire, car ce diagnostic se réfère au quotient intellectuel (QI) de la popula-

tion générale arbitrairement fixé à 100. On parle, par convention, de RM léger lorsque le quotient intellectuel (QI) est inférieur de 2 ou 3 DS (QI : 70-50) à celui de la population générale (100). On parle de RM modéré pour des QI voisins

de 50-35 (< -2-3 DS), de RM sévère pour des QI de 35-20 (< -4-5 DS) et de RM profond pour des QI inférieurs à 20 (< -5 DS). L'incidence des RM légers est chiffrée à 20 pour 1000 et celle des RM dits sévères et profonds à 4 pour

Tableau I
Étiologie des retards mentaux
syndromiques liés au chromosome X selon
le signe d'appel principal

I. RMX avec macrocéphalie

- FG
- Simpson-Golabi-Rosen
- Hydrocéphalie liée à l'X
- Lujan-Fryns
- FRAXA, FRAXE
- Hunter

II. RMX avec microcéphalie

- Borjeson
- Aicardi
- Goltz
- Incontinentia pigmenti
- Rett
- Norrie
- Golabi-Ito
- Déficit en pyruvate déshydrogénase
- ATRX
- Renpenning

III. RMX avec macroorchidisme

- FRAXA
- Lujan-Fryns

IV. RMX avec hypogénitalisme

- Borjeson (microgénéralisme, gynécomastie)
- Aarskog (scrotum en châte, cryptorchidie)
- FG (hypospadias, cryptorchidie)
- Simpson-Golabi-Rosen (cryptorchidie)
- Lowe (cryptorchidie)
- Juberg-Marsidi (scrotum rudimentaire, cryptorchidie, micropénis)
- Norrie (cryptorchidie)
- Rud (hypogonadisme)
- Renpenning (hypogonadisme)

V. RMX avec anomalies cutanées

- Incontinentia pigmenti (rashes vésiculaires néonataux en lignes, cicatrices dépigmentées)
- Goltz (hypoplasie dermique en aire, hypopigmentation, alopecie, hernie cutanée)
- Rud (ichtyose)
- RMX avec kératose folliculaire
- Ehlers-Danlos type 2-3 et 5

VI. RMX avec signes neurologiques

- Borjeson (hypotonie, ptosis, nystagmus, convulsions)
- Aicardi (convulsions, agénésie du corps calleux)
- Double cortine (lissencéphalie, anomalies de migration neuronale)
- FG (hypotonie, constipation, convulsions, agénésie du corps calleux, strabisme)

- Simpson-Golabi-Rosen (hypotonie)
- Hydrocéphalie liée à l'X (pouce adductus, spasticité)
- Incontinentia pigmenti (convulsions, spasticité)
- Lowe (hypotonie, amyotrophie, convulsions, aréflexie)
- MASA (« mental retardation, aphasia, shuffling gait, spastic paraplegia, adducted thumbs »)
- Rett (convulsions, accès d'hyperventilation, ataxie, spasticité, régression psychomotrice et dystonie)
- Rud (convulsions)
- Paraplégie spastique liée à l'X (SPG1, allélique de MASA)
- Paraplégie spastique liée à l'X (SPG2, spasticité, nystagmus)
- Dystrophie musculaire de Duchenne
- Dystrophie musculaire scapulo-péronière avec cardiomyopathie (Emery-Dreifuss)
- Dandy Walker avec atteinte des noyaux gris centraux et spasticité
- Déficit en pyruvate déshydrogénase
- Déficit en ornithine transcarbamylase
- Menkes
- Hunter

VII. RMX avec dysmorphie faciale

- Borjeson (saillie orbitaire, énophtalmie, grandes oreilles charnues)
- Coffin-Lowry (hypertélorisme, nez grossier, lèvres lippues)
- Aarskog (hypertélorisme, ptosis, fente antimongoloïde, philtrum long, narines antéversées)
- FG (bosses frontales, épi médian, malposition anale)
- Hunter
- Simpson-Golabi-Rosen (faciès grossier, hypertélorisme, macrosomie, fente, viscéromégalie)
- Incontinentia pigmenti (atrophie hémifaciale, alopecie, anodontie partielle, dystrophie de l'émail)
- Lowe (faciès grossier, bosse frontale, énophtalmie)
- Lujan-Fryns (aspect marfanoïde)
- Microophtalmie de Lenz (anomalies dentaires, urogénitales, fente)
- FRAXA (faciès long, grandes oreilles, prognathisme)
- Juberg-Marsidi (fente mongoloïde, philtrum long, racine du nez plate)
- Norrie (hypotélorisme, grandes oreilles, racine nasale large, hypoplasie malaire)

VIII. RMX avec anomalies squelettiques

- Borjeson (petite taille, cyphoscoliose, anomalies vertébrales, doigts en baguettes, retard de l'âge osseux)
- Coffin-Lowry (petite taille, cyphoscoliose,

- doigts en baguettes de tambour, hyperlaxité, hypodontie)
- Aicardi (hémivertèbres fusionnées)
- Aarskog (pectus excavatum, clinobrachydactylie, retard de l'âge osseux)
- FG (raideur, contracture, pouce large, camptodactylie)
- Goltz (oligopolysyndactylie, dents et ongles dysplasiques)
- Simpson-Golabi-Rosen (avance staturale pré- et postnatale, avance de l'âge osseux, polydactylie postaxiale)
- Lowe (petite taille, cyphoscoliose, acidose tubulaire)
- Lujan-Fryns (phénotype de Marfan)
- Microophtalmie de Lenz (épaules tombantes, thorax long, duplication des pouces, polysyndactylie)

IX. RMX avec atteinte oculaire

- Aicardi (choriorétinite, colobome)
- Goltz (microophtalmie unilatérale, colobome)
- Incontinentia pigmenti (strabisme, cataracte)
- Lowe (cataracte, glaucome, buphtalmie)
- Microophtalmie de Lenz (anophtalmie, microophtalmie, microcornée, cataracte, colobome)
- Nance-Horan (cataracte, microcornée, anomalies dentaires)
- Norrie (masse rétro-lentale bilatérale)
- Rud (rétinite pigmentaire)

X. RMX avec surdité

- Coffin-Lowry
- FG
- Juberg-Marsidi
- Norrie
- Rud

XI. RMX avec atteinte cardiaque

- FG (myocardiopathie)
- Hunter (myocardiopathie)
- Emery-Dreifuss (myocardiopathie)
- Simpson-Golabi-Rosen (troubles du rythme)
- Duchenne-Becker (myocardiopathie)

XII. RMX avec anomalies hématologiques ou métaboliques

- Adrénoleucodystrophie (augmentation des acides gras à très longue chaîne)
- Déficit en ornithine transcarbamylase (hyperammonémie)
- Déficit en pyruvate déshydrogénase (E1 α , hyperlactacidémie)
- Maladie de Hunter (déficit en idurono sulfatase)
- Maladie de Lesch Nyhan (hyperuricémie)
- Maladie de Menkes (hypocuprémie)
- ATRX (RMX avec alphasémiémie)
- Déficit en adénylosuccinase (succinyl-purinurie)

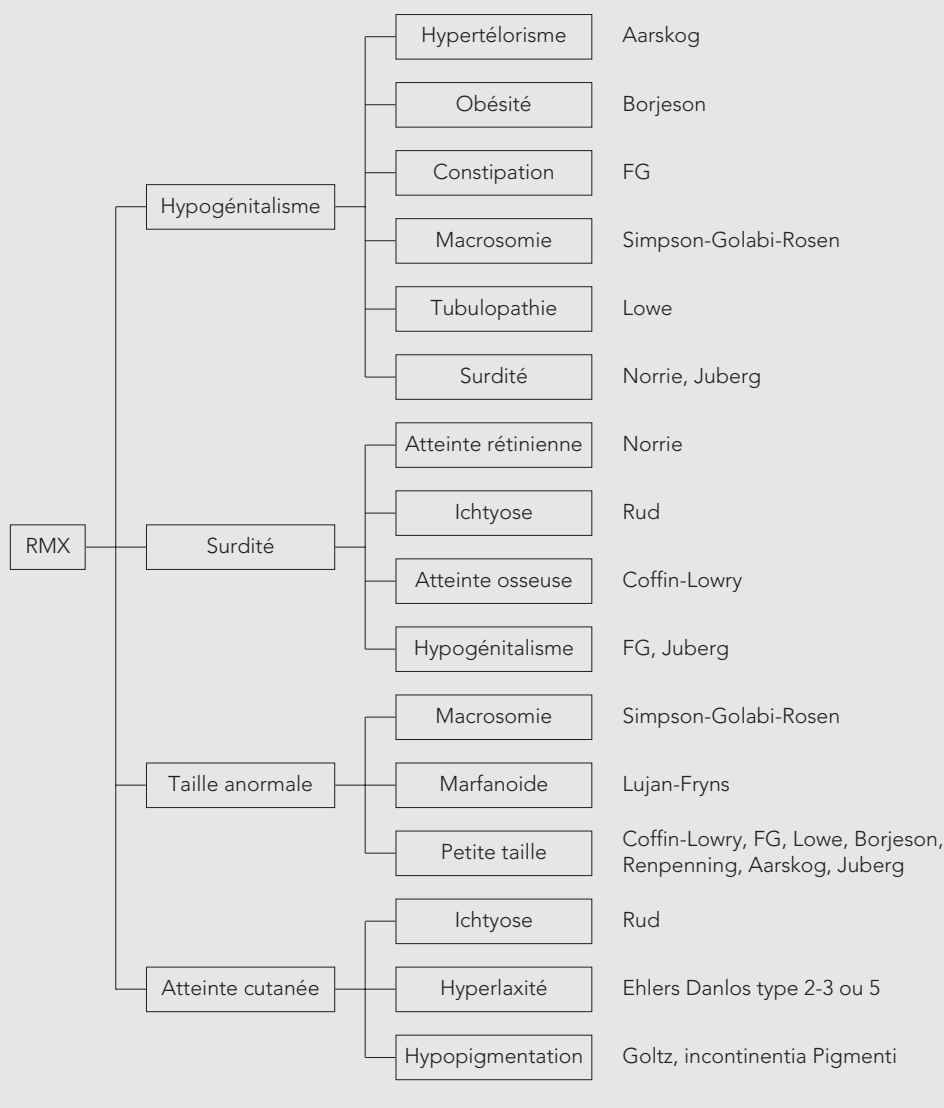
1 000 dans les pays anglo-saxons [1]. Beaucoup d'auteurs estiment que 25 à 50 % des RM dits sévères sont d'origine génétique. De fait, des affections génétiques précises ont pu être identifiées chez des enfants présentant des retards mentaux légers, souvent considérés comme représentatifs de la queue de la distribution normale de l'intelligence [1].

On connaît depuis longtemps déjà

l'existence d'un excès de garçons dans les institutions pour handicapés mentaux. Cet excès de garçons, variable selon les séries (16 à 49 %) a constitué un argument fort à l'appui de l'implication de gènes localisés sur le chromosome X dans la pathogénie des RM [2]. Ces observations conduisirent à la reconnaissance du syndrome de fragilité du chromosome X, ainsi qu'à la mise au point des conditions expérimentales de sa re-

connaissance cytogénétique [3]. Aujourd'hui, on estime à 1,8 pour 1 000 l'incidence, toutes formes confondues, des RM liés au chromosome X (RMX) chez le garçon (fréquence estimée des conductrices : 2,4 pour 1 000), et l'on considère que la fragilité du chromosome X représente à elle seule pas moins de 40 % de tous les RMX ! Depuis quelques années, on connaît un peu mieux les composantes génétiques des

Tableau II
Arbre décisionnel à deux symptômes dans la recherche étiologique d'un retard mental lié au chromosome X



retards mentaux non pas isolés (elles restent très largement méconnues), mais plutôt syndromiques.

Nous examinerons donc d'abord les causes de retard mental syndromique lié au sexe, puis les autres causes de retard mental et de troubles du comportement en rapport avec une anomalie des autosomes. Nous mettrons tout particulièrement l'accent sur les retards mentaux d'origine métabolique, ainsi que sur les anomalies microcytogénétiques et les remaniements des télomères, dont l'impact, en matière de retard mental, s'avère prépondérant à la lumière des travaux de recherche les plus récents.

Pour la clarté et la simplicité de l'exposé, nous aurons largement recours à des algorithmes diagnostiques reposant sur la combinatoire de signes ainsi qu'à des tableaux récapitulatifs des étiologies et les protocoles d'explorations cliniques et paracliniques chez les enfants suspects de retard mental.

LES RMX SYNDROMIQUES

On parle de RMX syndromique lorsqu'au RM s'associe un signe clinique aisément reconnaissable, et de RM non syndromique lorsque le retard est isolé. Porter le diagnostic de RMX chez un garçon n'est donc pas chose facile, surtout lorsque l'on a affaire à un RM en apparence isolé, non syndromique. En l'absence d'anamnèse familiale, le risque de récurrence peut dès lors être méconnu. C'est dire l'importance cruciale de rechercher systématiquement et de savoir reconnaître les formes syndromiques de RMX devant tout retard mental de l'enfant.

Les présentations cliniques des RMX syndromiques sont maintenant mieux connues. Beaucoup des gènes en cause sont aujourd'hui localisés ou identifiés, et le conseil génétique, comme le diagnostic prénatal sont souvent possibles.

Le but des tableaux I et II est de fournir au pédiatre une liste de signes cliniques qui, pris isolément (tableau I) ou par deux (tableau II), devraient faciliter le diagnostic des RMX syndromiques. Le tableau III résume les signes cliniques principaux de ces syndromes, la localisation et l'identification des gènes en cause. Le tableau IV propose un canevas d'explorations cliniques et paracliniques des garçons suspects de RMX et de leurs familles.

Il est intéressant de constater que certains RMX ne s'expriment qu'à l'état hétérozygote. Il en est ainsi de l'incontinencia pigmenti, de l'hypoplasie dermique en aire de Goltz, du syndrome de Rett et du syndrome d'Aicardi, qu'on observe exclusivement chez les filles. Il s'agit vraisemblablement de mutations dominantes liées à l'X avec létalité chez le garçon. D'autres RMX pourraient également avoir un mode de transmission dominant lié à l'X, mais à pénétrance incomplète, puisque, comme le montre le tableau V, certains RMX s'accompagnent de signes cliniques chez les femmes conductrices. Ce fait, en apparence surprenant (car les femmes possèdent deux chromosomes X), s'explique par le phénomène d'inactivation non aléatoire des chromosomes X (lyonisation) avec maintien de l'X muté actif. Cette réalité peut être aujourd'hui appréhendée par analyse moléculaire au moyen d'enzymes de restriction sensibles à la méthylation de l'ADN, car l'inactivation des gènes se fait par méthylation.

UN GÈNE, PLUSIEURS RMX

L'hétérogénéité génétique des RMX complique la tâche du pédiatre et du généticien, car on sait aujourd'hui qu'un même gène porté par le chromosome X peut occasionner différents phénotypes et que, à l'inverse, un même phénotype peut résulter de l'effet de gènes différents sur le chromosome X. De surcroît, en l'absence de marqueurs biologiques ou génétiques de certitude, le démembrement des RMX syndromiques reste délicat, de sorte que des entités iden-

Tableau III

Principaux signes cliniques
des retards mentaux syndromiques liés au
chromosome X

Aarskog

- Hypertélorisme, brachydactylie, syndactylie, petite taille, scrotum en châte.
- Localisation du gène : Xp11.21.
- Identification du gène : facio-génito-dysplasia 1 (FGD1).

Adrénoleucodystrophie

- Tétraplégie spastique, ataxie, rétinite pigmentaire.
- Localisation du gène : Xq28.
- Identification du gène : peroxisomal membrane protein.

Aicardi

- Spasmes infantiles, agénésie du corps calleux, chorio-rétinite, microphthalmie, hétérotopie corticale.
- Létal chez le garçon.
- Localisation du gène : Xp22.31-p22.2.
- Identification du gène : ?

ATRX

- MRX avec alphathalassémie, microcéphalie, retard de croissance, anomalies génitales.
- Corps de Heinz présents (HbH). Allélique du syndrome de Juberg ?
- Localisation du gène : Xq12-q21.31.
- Identification du gène : alphahélicase ?

Borjeson

- Faciès grossier, saillie du rebord orbitaire, convulsions, obésité, petite taille et hypogonadisme.
- Localisation du gène : Xq26-q27.
- Identification du gène : ?

Coffin-Lowry

- Faciès grossier, hypertélorisme, sourcils épais, fente antimongoloïde, hypotonie, anomalies squelettiques, petite taille, phalanges en baguettes de tambour.
- Localisation du gène : Xp22.2-p22.1.

Déficit en ornithine transcarbamylase

- Accès de coma hyperammonémique.
- Localisation du gène : Xp21.1.
- Identification du gène : ornithine transcarbamylase.

Déficit en pyruvate déshydrogénase

- Encéphalopathie métabolique avec hyperlactacidémie ou épilepsie myoclonique ou neuropathie périphérique ou malformations cérébrales.
- Localisation du gène : Xp22.1.
- Identification du gène : sous-unité E1 α de la PDH.

Ehlers-Danlos type 1-3 et 5

- Hyperlaxité cutanée.
- Localisation du gène : ?

Emery-Dreifuss

- Dystrophie musculaire progressive des ceintures scapulaires et du péroné, contractures, myocardiopathie et troubles du rythme, défaillance cardiaque.
- Localisation du gène : Xq27.3-q28.
- Identification du gène : Emerine.

FG

- Macrocéphalie, constipation avec ou sans anomalies anales, front haut, épi médian, hypertélorisme, agénésie du corps calleux, convulsions.
- Localisation du gène : Xq.
- Identification du gène : ?

Golabi-Ito

- Microcéphalie, visage triangulaire, saillie de la métopique, macrodontie, cheveux cassants, petite taille.
- Localisation du gène : ?
- Identification du gène : ?

Goltz

- Atrophie dermique en aires, lignes hyperpigmentées, hernies cutanées, ostéopathie striée.
- Létal chez le garçon.
- Localisation du gène : Xp22.
- Identification du gène : ?

Hunter

- Mucopolysaccharidose de type 2.
- Localisation du gène : Xq27.3-q28.
- Identification du gène : idurono sulfate sulfatase.

Hydrocéphalie liée à l'X

- Sténose de l'aqueduc de Sylvius, paraplégie spastique par absence de faisceaux pyramidaux, pouce adductus, allélique de MASA.
- Localisation du gène : Xq28.
- Identification du gène : L1CAM.

Incontinentia pigmenti

- Rashes vésiculaires puis cicatrices dépigmentées, anomalies dentaires.
- Localisation du gène : Xq28.
- Identification du gène : ?

Juberg-Marsidi

- Petite taille, hypogénitalisme, surdité, microcéphalie, convulsions.
- Localisation du gène : Xq12-q21.
- Identification : alphahélicase ?

Lenz

- Microphthalmie colobomateuse, anomalies cutanées, squelettiques, urogénitales.
- Localisation du gène : Xp22.
- Identification du gène : ?

Lesch-Nyhan

- Hypotonie, automutilation.
- Localisation du gène : Xq26.1.
- Identification du gène : hypoxanthine guanine phosphoribosyl transférase.

Lujan-Fryns

- Syndrome marfanoïde.
- Localisation du gène : ?

Lowe

- Hypotonie sévère, tubulopathie proximale, rachitisme vitaminorésistant, cataracte et glaucome congénital.
- Localisation du gène : Xq25-q26.1.
- Identification du gène : Inositol polyphosphate-5-phosphatase.

MASA : voir hydrocéphalie liée à l'X.

Menkes

- Retard de croissance, poliodystrophie, convulsions, pili torti, cheveux rares, hyperlaxité cutanée et articulaire, hypothermie.
- Localisation du gène : Xq13.3.
- Identification du gène : Copper-transporting ATPase (ATP7A).

Nance-Horan

- Cataracte congénitale, microcornée, incisives en cône, dents surnuméraires, brièveté des métacarpes.
- Localisation du gène : Xp22.3-p21.1.

Norrie

- Cataracte, pseudogliome de la rétine, surdité.
- Localisation du gène : Xp11.4-p11.3.
- Identification du gène : Mucin-like protein ?

Paraplégie spastique liée à l'X (SPG1) : voir hydrocéphalie liée à l'X et MASA.

Paraplégie spastique liée à l'X (SPG2)

- Spasticité, nystagmus.
- Localisation du gène : Xq22.1-q22.3.
- Identification du gène : protéolipide protéine (allélique du syndrome de Pelizaeus)

Renpenning

- Microcéphalie, hypogonadisme, petite taille.
- Localisation du gène : ?

Rett

- Microcéphalie acquise, convulsions, mouvements désordonnés, perte des performances manuelles.
- Létal chez le garçon.
- Localisation du gène proposée : Xp11-p21.
- Identification du gène : ?

Rud

- Ichtyose, hypogénitalisme, convulsions.
- Localisation du gène : Xp22.
- Identification du gène : ?

Simpson-Golabi-Rosen

- Avance staturale, macrosomie, macrostomie, faciès grossier, troubles du rythme, parfois hexadactylie.
- Localisation du gène : Xq25-q27.
- Identification du gène : glypican III.

tiques ont pu être décrites sous des noms différents, par des auteurs différents, de manière plus ou moins exhaustive et à différents stades de la maladie. C'est grâce à la cartographie génétique fine des RMX syndromiques, puis à

l'identification des mutations dans les gènes en cause que l'on parvient aujourd'hui à démembrer ou à réunir ces syndromes. Ainsi, nous avons pu localiser génétiquement la paraplégie spastique liée à l'X (SPG2) dans un interval-

le étroit (Xq22) qui comportait déjà le gène de la maladie de Pelizaeus (protéolipide protéine, PLP). Cette observation nous a conduits à tester le gène de PLP et à conclure que SPG2 et maladie de Pelizaeus sont, malgré leurs diffé-

Tableau IV
Examens cliniques et paracliniques chez
un enfant suspect de RMX

I. Anamnèse et arbre généalogique
approfondis

- Antécédents maternels ?
- Frères, oncles maternels ?

II. Mensurations détaillées

- Poids, taille, périmètre crânien.
- A comparer aux normales pour l'âge.

III. Examen clinique complet appareil par
appareil, particulièrement :

- Description des éléments dysmorphiques, en particulier faciaux (photographies face + profil du visage et corps entier).
- Examen neurologique.
- Examen viscéral et des organes génitaux externes (photographies).
- Examen de la peau et des phanères.
- Examen du rachis, des membres et des extrémités.
- Examen des dents et de la cavité buccale.

IV. Examen clinique orienté des apparentés

- Mère, grand-mère maternelle, autres garçons (photographies).

V. Entretien psychologique et tests
psychométriques

- Chez un enfant reposé.
- A reprendre si nécessaire.
- Tests de QI confidentiels (souvent inutiles à transmettre aux parents).

VI. Examens biologiques

- Caryotype en prométaphase.
- Recherche moléculaire du FRAXA et de

FRAXE.

- Recherche de corps de Heinz (HbH, alphathalassémie)
- Dosages des enzymes lysosomiales et recherche de mucopolysaccharides urinaires.
- Ammoniémie (cycle nyctéméral) et oroturie de 12 heures.
- Mesure des lactates et pyruvates (sang et éventuellement LCR).
- Chromatographie des acides aminés sanguins et organiques urinaires (succinylpurines urinaires).
- Acides gras à très longue chaîne, acide phytanique.
- Uricémie, uricurie.
- Cuprémie, céruloplasminémie.
- CPK, LDH.
- Ionogramme urinaire.
- Bilan endocrinien (éventuellement).

VII. Conservation de l'ADN leucocytaire du
patient et de la famille en banque

VIII. Examen ophtalmologique

- Fond d'œil.
- Potentiels évoqués visuels ± électrorétinogramme.

IX. Examen ORL

- Audiogramme ± potentiels évoqués auditifs.

X. Examens échographiques et radiologiques

- Echographie cardiaque.
- Radiographie du squelette (âge osseux, rachis, bassin, membres supérieurs et inférieurs).
- Scanner cérébral et IRM cérébrale.

XI. Extension des bilans paracliniques aux
apparentés maternels

- Mère, grand-mère maternelle, sœurs, tantes.
- A la recherche d'un statut de conductrice éventuel.

rences cliniques, des affections alléliques [4]. De la même manière, nous avons récemment montré que le syndrome de Juberg-Marsidi et le RMX avec alphathalassémie (ATRX) sont vraisemblablement des affections alléliques [5], car les gènes en cause sont localisés dans l'intervalle génétique qui contient, on le sait maintenant, le gène de l'alphahélicase responsable du syndrome ATRX (tableau III).

LE CONSEIL GÉNÉTIQUE DANS LES RMX

La localisation et/ou l'identification d'un grand nombre de gènes de RMX a transformé le conseil génétique de ces affections. Toutefois, les règles de la génétique formelle restent pleinement valables. En particulier, il faut se souvenir que, dans une affection récessive liée au sexe létale où le taux de mutations récentes est égal dans les deux sexes, deux tiers des garçons atteints naissent d'une mère conductrice. Dans les RMX, rien ne permet de prédire la létalité ni le taux de mutations récentes. C'est donc

de manière empirique qu'on estime à deux tiers a priori le risque d'hétérozygotie pour une mère de garçon atteint de RMX. Si la mère est symptomatique (tableau V) ou s'il existe un apparenté maternel atteint, le statut de conductrice est établi. Dans les autres cas, seule l'identification de la mutation (délétion, mutation ponctuelle, mutation instable) permet d'affirmer que la mère est conductrice. Cette identification de l'anomalie génétique causale permet le diagnostic prénatal direct et le diagnostic des conductrices.

Ailleurs, la localisation du gène de RMX en cause rend indirectement possible l'identification du chromosome maternel porteur de l'anomalie et donc le rendu du diagnostic prénatal ou du diagnostic de conductrice, grâce aux marqueurs flanquants. Encore faut-il se souvenir que, si la mère n'est pas conductrice, la découverte d'un fœtus haplo-identique au garçon atteint risque de conduire à l'interruption d'une grossesse normale. C'est là que peut prendre sa valeur l'étude du profil d'inactivation du chromosome X chez une femme suspecte d'être conductrice, car, si une inacti-

vation aléatoire ne permet pas de trancher, un biais d'inactivation est un argument fort en faveur du statut de conductrice. Il faut se souvenir également de la possible source d'erreur que constitue l'hétérogénéité génétique, un phénotype pouvant résulter de l'effet de plusieurs gènes. C'est la raison pour laquelle les diagnostics indirects les plus « confortables » sont ceux où l'on peut établir la liaison du gène malade à un locus polymorphe dans la famille étudiée. Cela requiert le prélèvement de tous les individus sains et atteints de la famille et l'obtention d'un lod-score > 2 (vraisemblance de la liaison/vraisemblance de l'indépendance > 100 contre 1).

LES RETARDS MENTAUX ET TROUBLES DU COMPORTEMENT EN RAPPORT AVEC UNE ANOMALIE MÉTABOLIQUE

Un grand nombre de maladies métaboliques autosomiques ou liées au sexe peuvent être causes de retard mental ou de troubles du comportement chez l'enfant, et ce quels que soient l'âge et le sexe. Il n'est pas possible de détailler ici chaque étiologie et il nous semble bien préférable d'en présenter la liste sous forme d'un tableau (tableau VI).

Averti, le praticien saura choisir les explorations et les centres de référence capables de concourir au diagnostic. Le centre d'informations sur les maladies génétiques Allo-Gènes peut du reste aider le praticien à identifier les centres de référence régionaux capables de contribuer à ces diagnostics souvent délicats (Allo-Gènes : 0 801 63 19 20).

Il est par contre tout à fait important de rappeler les circonstances dans lesquelles il faut penser à la possible origine métabolique d'un retard mental ou d'un trouble du comportement de l'enfant, et ce quelle qu'en soit la cause. Il faut penser à une origine métabolique d'un retard mental ou d'un trouble du comportement si ces derniers :

- ont un début précoce,

- une évolution par accès,
- sont accompagnés de régression,
- et surtout s'il y a d'autres atteintes d'organes
- et une histoire familiale informative.

LES RETARDS MENTAUX ET TROUBLES DU COMPORTEMENT EN RAPPORT AVEC UNE ANOMALIE MICROCYTOGÉNÉTIQUE

Toutes les anomalies chromosomiques déséquilibrées (délétions, disomies, translocations, etc.) s'accompagnent de retard mental. Ce dernier est habituellement accompagné d'un cortège de symptômes dysmorphiques et d'anomalies morphologiques qui orientent vers une anomalie chromosomique et qui conduisent à demander un caryotype. Pourtant, dans un certain nombre de cas, le retard mental d'une anomalie chromosomique peut rester en apparence isolé, et seul un examen patient et attentif permet de reconnaître sa nature syndromique : il s'agit des syndromes microdélétionnels et des remaniements des télomères.

Les syndromes microdélétionnels les mieux connus (tableau VI) sont le syndrome de Williams, le syndrome d'Angelman, le syndrome de Smith-Magenis et le syndrome vélocardiofacial. Tous ces syndromes microdélétionnels peuvent occasionner un retard mental, habituellement syndromique et facilement reconnaissable, mais parfois pauci symptomatique, se résumant, en apparence, à un retard mental ou à un trouble du comportement. C'est dire l'importance d'examiner très attentivement le patient en recherchant :

- dans le syndrome de Williams (délétion 7p) : un faciès très particulier avec bouffissure des paupières, grande bouche, iris stellaire, sténose supra-auriculaire aortique ;
- dans le syndrome de Smith-Magenis (chromosome 17) : des insomnies re-

Tableau V
Manifestations cliniques des RMX chez les hétérozygotes

- Aarskog : faciès anormal, anomalies des extrémités
- Borjeson : RM
- Coffin-Lowry : dysmorphie faciale, petite taille, anomalies des extrémités (radiologique et clinique)
- Déficit en ornithine transcarbamylase : comas à répétition, troubles digestifs, RM
- FRAXA : RM
- Hydrocéphalie liée à l'X, MASA : RM, spasticité
- Lissencéphalie liée à l'X (double cortine) : RM
- Lowe : opacités lenticulaires
- Lujan Fryns : grande taille, macrocéphalie, voix nasonnée
- Microphthalmie de Lenz : microcéphalie, anomalies des extrémités
- Paraplégie spastique SPG2 : spasticité
- Simpson Golabi Rosen : dysmorphie faciale
- Syndrome FG : dysmorphie faciale

belles, des auto- et hétéro-mutilations, des automatismes gestuels, une brachycéphalie avec microcéphalie et brachydactylie ;

dans le syndrome d'Angelman (15q15) : une ataxie avec troubles de l'humeur faits d'accès d'hilarité immotivée, une microcéphalie relative et un aspect électroencéphalographique caractéristique ;

dans le syndrome vélocardiofacial (22q11) : un visage long avec hypertélorisme, petite bouche, racine du nez saillante et, à l'auscultation, un souffle de cardiopathie conotruncale, etc.

Dans bien des cas, ces syndromes microdélétionnels sont des diagnostics cliniques et cytogénétiques délicats, et seules des techniques hautement spé-

Tableau VI
Retards mentaux d'origine métabolique

- I. Maladies de surcharge
 - syndrome de San Filippo B
 - maladie de Tay Sachs (late onset)
 - maladie de Krabbe (late onset)
 - leucodystrophie métagénétique
 - mannosidose
 - syndrome de Niemann Pick C
- II. Maladies du péroxysome
 - adrénoleucodystrophie
 - adrénomyélonéuropathie
 - maladie de Refsum
- III. Maladies du métabolisme des purines
 - déficit en adénylosuccinase
 - syndrome de Lesh Nyhan
 - déficit en créatine synthétase
- IV. Maladies du métabolisme intermédiaire
 - aminoacidopathie (phénylcétonurie)
 - hyperammoniémie (OTC, arginase)
 - homocystinurie
 - trouble de la reméthylation
 - acidurie organique : acidurie 2-hydroxyglutarique
 - MELAS ?
- V. Autres métabolismes
 - porphyrie
 - céroïde lipofuscinose
 - maladie de Wilson
 - maladie de Lafora
 - sclérose de Bourneville

cialisées, comme l'hybridation in situ fluorescente, permettent le diagnostic d'anomalies ayant échappé à l'analyse cytogénétique traditionnelle. Plus difficile encore est le diagnostic des remaniements des télomères, qui pourraient rendre compte de près de 6 % des retards mentaux chez l'enfant ! Longtemps méconnus, ces remaniements des télomères pourraient occuper une place d'une importance considérable en matière de retard mental chez l'enfant. Cela tient au fait que les télomères sont très riches en gènes. Leurs apparitions avec le chromosome homologue sont quasiment indispensables au déroulement de la méiose. La détection de ces anomalies échappe aux méthodes d'analyse cytogénétique traditionnelle pour des raisons techniques.

