

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE  
SCIENTIFIQUE  
UNIVERSITE SAAD DAHLAB - BLIDA 1



Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

Département de Biologie

**Mémoire de fin d'études**

En vue de l'obtention du diplôme de Master dans le domaine SNV  
Filière Sciences Biologiques

Option :

**Biologie Moléculaire et cellulaire**

Thème

**Apport de la cytogénétique dans le diagnostic du retard mental**

Présenté par :

**Assenine Louiza**

**Ait Yahia Radia**

Date de soutenance :

**14/07/2022**

Devant les jurys :

**Mme AISSANI-EL FERTAS R.**

**MCB USDB1**

**Présidente**

**Mme GUESSAIBIA N.**

**MCA USDB1**

**Examinatrice**

**Mr AIT ABDELKADER B.**

**Professeur**

**Promoteur**

**Mme ZEGGAR H.**

**MAA**

**Co-promotrice**

**Promotion : 2021-2022**

**REMERCIEMENT**

**ET**

**DEDICACES**

## *Remerciements*

On tient à remercier avant tout, Dieu le plus puissant pour la force et la patience qui nous a donné durant tout notre parcours.

Nous adressons nos vifs remerciements à notre promoteur **Pr. Ait Abdelkader.B**, chef de service d'Hormonologie au niveau du centre Pierre et Marie Curie ; qui nous a ouvert les portes du laboratoire de génétique et rejoint l'équipe de cytogénétique, en nous proposant un thème très intéressant.

Votre disponibilité, votre précieuse directive et la qualité de votre suivi ; ont été d'une grande aide dans la préparation de ce mémoire.

Un grand merci à tous les biologistes de laboratoire, Karima, Tania, Widad et Kenza pour leurs disponibilités et leurs conseils qui nous ont éclairées sur le chemin de la recherche.

Ce mémoire n'aurait pas été réalisé sans l'aide et l'orientation de notre jeune Co-promotrice **Dr. Zeggar.H**.

Merci pour votre motivation, Encadrement et vos précieux conseils.

Nous remercions Madame **AISSANI.R** d'avoir Accepter de présider le jury de notre Soutenance.

Nous remercions Madame **Guessaibia.N** avoir accepté d'examiner notre travail, nous comptons sur vos remarques sans doute enrichissantes.

Nous remercions également tous les enseignants du Département de Biologie

A tous ceux qui ont contribué dans de près ou de loin à la réalisation De ce travail.

## *Dédicaces*

On dédie ce modeste travail à tous les enfants qui souffrent du retard mental.

Je dédie ce travail à :

Mes chers parents Rachid & Ait Mohammed Aldjia.

Mes sœurs et frères Fatima, Kahina, Ghenima, Amokrane, Amer, Djidji,  
Nacima.

Mes Neveux et mes nièces.

À mes amis.

Et à tous les membres du club Bibliophiles.

***Radia.***

Je serais ravie de dédier ce travail à :

Toute la Famille Assenine.

Mes chers parents Assenine Ahmed & EL Hadi Halima.

Mes frères et sœurs Leila, Mahdia, Sonia, Hassen, et Wahib.

Mon oncle Assenine Benaouda et sa femme Haffif Zohra.

Ma tante EL Hadi Aicha.

Mes cousines.

Et à tous mes amis.

***Louiza.***

# Résumé

## ***Résumé :***

Le retard mental, encore appelé la déficience intellectuelle, il peut être dû à plusieurs facteurs, l'étiologie génétiques (les anomalies de nombre et de structure), environnementaux et métaboliques, ou à une combinaison entre eux. L'analyse cytogénétique classique et moléculaire est un examen indispensable dans le diagnostic étiologique génétique du retard mental isolé ou syndromique. Nous avons réalisé une étude rétrospective, dont le but d'étudier l'étiologie génétique du retard mental devant 382 cas.

L'unité de cytogénétique, laboratoire d'hormonologie, au centre pierre et marie curie, a reçu, en l'espace de 3 ans, 382 patients avec un retard mental isolé ou un retard psychomoteur.

Parmi les 382 patients, l'étiologie du retard mental a été confirmé chez 149 cas, soit 39 %; dont 127 cas présentent un caryotype pathologique dont les anomalies de nombre (le syndrome de Down qui constitue la première cause du retard mental de l'enfant, la trisomie 18, la trisomie 13), et les anomalies de structures dont les MCS, l'anneau de X et la Délétion 18p ; et 22 cas de retard mentaux syndromiques ( Syndromes microdélétionnels) ont été identifiés par une analyse FISH on utilisant des sondes spécifique pour chaque région du génome dont Syndrome de Prader wili (15q11-q13), Crit du chat (5p15.2), williams Beurn (7q11.23).

L'objectif de ce travail à constituer le diagnostic étiologique génétique et l'illustration du rôle de la cytogénétique dans la prise en charge du retard mental d'origine génétique.

**Mots clés :** Cytogénétique, Retard mental, Chromosome, FISH.

## ***Abstract :***

Mental retardation, also known as intellectual disability, has a wide variety of causes. It can be due to genetic, environmental and metabolic factors, or to a combination of them. Classical and molecular cytogenetic analysis is an indispensable examination in the etiological diagnosis of isolated or syndromic mental retardation. We performed a retrospective study, to know the genetic origin of mental retardation in 382 cases.

The cytogenetic unit, hormoneology laboratory, at Pierre and Marie Curie center, has received, in the space of 3 years, 382 patients with isolated or psychomotor mental retardation. Among the 382 patients, the etiology of mental retardation was confirmed in 149 cases (39%); 127 cases had a pathological karyotype including number anomalies (Down syndrome which is the first cause of mental retardation in children, trisomy 18, trisomy 13), and structural anomalies including MCS, X-ring and 18p deletion; and 22 cases of syndromic mental retardation (microdeletional syndromes) were identified by FISH analysis using specific probes for each region of the genome including Prader Willi syndrome (15q11-q13), Cri du chat (5p15.2), Williams Beuren (7q11.23).

The objective of this work is to constitute the etiological diagnosis and the illustration of the role of cytogenetics in the management of mental retardation of genetic origin.

**Key words:** Cytogenetics, Mental retardation, Chromosome, FISH.

## ملخص

التخلف العقلي، وتسمى أيضا الإعاقة الذهنية، أسبابها متنوعة للغاية، ويمكن أن يكون ذلك بسبب العوامل الوراثية والبيئية والأبضية

التحليل الوراثي الخلوي الكلاسيكي والجزيئي فحص لا غنى عنه في تشخيص التخلف العقلي المعزول أو المتلازمي. أجرينا دراسة استعادية، كان الهدف منها دراسة الأصل الجيني للتخلف العقلي أمام 382 حالة

استقبلت وحدة علم الوراثة الخلوية، مختبر الهرمونات، في مركز بيير وماري كوري، في غضون 3 سنوات، 382 مريضًا يعانون من تخلف عقلي منعزل أو تخلف حركي. ومن بين 382 مريضا تأكدت مسببات التخلف العقلي في 149 حالة أو 39%. بما في ذلك 127 حالة (متلازمة داون التي هي السبب الأول للتخلف العقلي عند الأطفال، والتثلث الصبغي 18، والتثلث الصبغي 13)،

والتشوهات الهيكلية بما في ذلك MCS و X ring و Deletion 18p؛ تم تحديد 22 حالة من حالات التخلف العقلي المتلازم من خلال تحليل FISH باستخدام تحقيقات محددة لكل منطقة من الجينوم بما في ذلك متلازمة دي برادر ويلي (15q11-q13)، Crit du chat (5p15.2)، وويليامز بيرن (7. q11.23).

هدفنا من هذا العمل هو تشكيل هذا التشخيص المسبب وتوضيح دور علم الوراثة الخلوية في إدارة التخلف العقلي من أصل وراثي

**الكلمات المفتاحية:** الوراثة الخلوية، التخلف العقلي، الكروموسوم



# SOMMAIRE

## *Sommaire*

<b>Introduction.....</b>	<b>1</b>
<b>Chapitre 1 : Synthèse bibliographique.....</b>	<b>2</b>
I. Rappel sur notre patrimoine génétique.....	3
1) Organisation morphologique des chromosomes.....	3
2) Chromosome métaphasique.....	3
II. La Cytogénétique.....	3
1) Les techniques de cytogénétiques.....	4
1-1) La cytogénétique conventionnelle.....	4
1-2) La cytogénétique moléculaire.....	7
III. Le Retard Mental.....	10
1) Classification du Retard Mental.....	11
A. La classification “Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders” (DSM)	
B. La classification française des troubles mentaux de l'enfant et de l'adolescent (CFTMEA)	
C. La Classification selon le Quotient intellectuel (QI)	
2) L'épidémiologie.....	13
3) L'éthologie du Retard Mental.....	14
3-1) Facteurs environnementaux .....	15
3-2) Les facteurs organiques.....	15
3-3) Facteurs génétiques :	
3-3-1) Les aberrations chromosomiques.....	16
3-3-1-1) Anomalies de nombre.....	17
3-3-1-2) Anomalies de structure.....	17
3-3-2) Syndromes microdélétionnels.....	22
4) Démarches de diagnostic du Retard Mental.....	24
<b>Chapitre 2 : Matériel et méthodes.....</b>	<b>27</b>
<b>Chapitre 3 : Résultats et discussions.....</b>	<b>38</b>
<b>Conclusion et perspectives.....</b>	<b>72</b>
<b>Références bibliographiques</b>	
<b>Annexe.</b>	

## Liste des Figures :

<b>Figure1:</b> Aspect morphologique d'un chromosome métaphasique.....	4
<b>Figure2:</b> Caryotype montrant les chromosomes et leurs bandes pour un homme normal,46,XY.....	5
<b>Figure 3:</b> Principe de l'hybridation in situ en fluorescence. ....	7
<b>Figure 4:</b> Différents types de sondes utilisées en hybridation in situ. ....	8
<b>Figure 5:</b> Courbe de distribution des QI dans la population générale avec critères déterminant les 4 niveaux .....	13
<b>Figure 6:</b> Délétion terminale.....	18
<b>Figure 7:</b> Mécanisme de formation d'un isochromosome.....	19
<b>Figure 8 :</b> Mécanisme de formation d'un anneau chromosomique .....	19
<b>Figure 9:</b> Mécanisme de formation d'une translocation robertsonienne entre un chromosome 13 et un chromosome 14. ....	20
<b>Figure 10:</b> Les différentes structures des marqueurs chromosomiques. ....	21
<b>Figure 11 :</b> Exemple de sonde utilisé pour le diagnostic du syndrome de Prader-willi.....	37
<b>Figure 12:</b> Les 04 Réseaux Régionaux des Registres de RM (centre-Est-Oust-Sud). ....	39
<b>Figure 13:</b> Répartition des patients selon l'origine géographique.....	40
<b>Figure 14:</b> Répartition des patients selon le motif de diagnostic a la première visite.....	41
<b>Figure 15:</b> Répartition des patients selon le sexe.....	42
<b>Figure 16:</b> Répartition des patients selon l'âge a la première visite.....	43
<b>Figure 17:</b> Caryotype standard montrant une trisomie 21 .....	46
<b>Figure 18:</b> Caryotype montrant une trisomie 18 .....	48
<b>Figure 19:</b> Caryotype montrant une trisomie 13.....	49
<b>Figure 20:</b> Caryotype montrant un chromosome X en anneau.....	50
<b>Figure 21:</b> Image du caryotype standard montrant le chromosome surnuméraire 18.....	51
<b>Figure 22:</b> Résultat de FISH illustrant le Tétrasonie 18p.....	51
<b>Figure 23:</b> Caryotype standard montrant une délétion 18p. ....	53
<b>Figure 24:</b> Résultat d'une FISH illustrant la délétion 15q11.....	57
<b>Figure 25:</b> Résultat d'une FISH illustrant la délétion 15q11.....	59

<b>Figure 26:</b> Résultat d'une FISH illustrant la délétion 22q11.....	60
<b>Figure 27:</b> Résultat d'une FISH illustrant la délétion 7q11 .....	61
<b>Figure 28:</b> Caryotype standard en bandes R montrant une délétion 5p13, avec la formule chromosomique 46, XX, del5 (p13pter).....	63
<b>Figure 29:</b> Résultat d'une Fish illustrant la délétion 5p15.....	64
<b>Figure 30:</b> Résultat d'une FISH illustrant la délétion 4p16.....	66
<b>Figure 31:</b> Caryotype standard montrant une délétion sur la région télomérique du Chromosome 22.....	67
<b>Figure 32:</b> Résultat d'une Fish illustrant la délétion 22q13.....	68
<b>Figure 33:</b> Résultat d'une FISH illustrant la délétion 5q35. ....	69
<b>Figure 34:</b> Résultat d'une FISH illustrant la délétion 7p21.1.....	71

## **Liste des tableaux :**

<b>Tableau I :</b> Propriété des bandes chromosomiques. ....	<b>6</b>
<b>Tableau II :</b> Types de sondes utilisées pour la FISH. ....	<b>8</b>
<b>Tableau III :</b> Causes principales de retard mental et leur fréquences.....	<b>14</b>
<b>Tableau IV :</b> Principaux syndromes microdélétionnels comportant un RM, reconnaissables cliniquement et diagnostiqués par FISH.....	<b>23</b>
<b>Tableau V :</b> Répartition des résultats du caryotype selon l'orientation clinique.....	<b>44</b>
<b>Tableau VI :</b> Résultats du caryotype pathologique.....	<b>45</b>
<b>Tableau VII :</b> Résultats de la FISH.....	<b>54</b>

## **Liste des annexes :**

- Annexe 1 :** Canevas du formulaire de demande d'examen Cytogénétique.
- Annexe 2 :** Matériel spécifique à la réalisation d'un Caryotype et une FISH.
- Annexe 3 :** Préparation des réactifs.
- Annexe 4 :** Stockage et archivage des encoches et les résultats.

## **Liste des abréviations :**

**ACPA** : Analyse chromosomique sur puce d'ADN.

**Bandes G** : Bandes Giemsa.

**Bandes R** : Bandes Reserve.

**CFTMEA** : Classification française des troubles mentaux de l'enfant et de l'adolescent.

**CGH** : Hybridation génomique comparative.

**CNV** : Copy Number Variant.

**DAPI** : 4',6'-DiAmidino-2-PhénylIndole

**DGS** : Le syndrome de DiGeorge

**DSM** : Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders.

**DUP** : Disomie uniparentale.

**Dup** : Duplication.

**FAS** : Le syndrome d'alcoolisme fœtal.

**FISH** : Fluorescent in situ hybridation.

**Inv** : Inversion.

**Mb** : Mégabases

**MCS** : Marqueurs chromosomiques surnuméraire.

**MLPA** : Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification

**NGS** : Next generation sequencing

**OMS** : Organisation mondiale de la santé.

**p** : Bras court.

**PCR** : Réaction de polymérisation en chaîne

**PHA** :Phytohémagglutinine

**q:** Bras long

.

**QI** : Le Quotient Intellectuel.

**RCIU** : Retard de croissance intra-utérin.

**RM** : Le retard mental.

**SA** : Syndrome d'Angelman

**SCC** : Syndrome de Saethre-Chotzen

**SCS** : Saethre-Chotzen syndrome

**SE** : Satellite Énumération

**SPW** : Syndrome de Prader-Willi

**WBS** : Williams-Beuren syndrome

**WHS** : Wolf-Hirschhorn Syndrome

**WISC** : Wechsler Intelligence Scale for Children.

# **INTRODUCTION**



## **Introduction :**

Le retard mental, (RM) est défini par l'organisation mondiale de la santé, comme un arrêt du développement mental, ou un développement mental incomplet, caractérisé par une insuffisance des facultés et du niveau global d'intelligence, notamment au niveau des fonctions cognitives, du langage, de la motricité et des performances sociales.

L'identification de l'origine génétique d'un RM est essentielle tant sur le plan du diagnostic positif qui est indispensable pour assurer une prise en charge adaptée que sur le plan du conseil génétique. **(Golgenberg, 2010).**

A travers ce travail, nous mettrons à jour les dernières actualités scientifiques sur l'étiologie du retard mental ainsi que l'intérêt d'une approche multidisciplinaire :

- En définissant les causes génétiques et les syndromes liés au retard mental.
- En rappelant les aspects cytogénétiques et moléculaires dans le diagnostic du retard mental.
- En citant les principaux outils pour le diagnostic ainsi que l'intérêt de la cytogénétique moléculaire dans l'approche des anomalies chromosomiques associées au retard mental.

# **SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE**

## **I. Rappel sur notre patrimoine génétique de l'homme :**

### **1) Organisation morphologique des chromosomes :**

**Généralité :** Le génotype, qui conditionne l'apparence du sujet son «phénotype», est porté par la molécule d'ADN contenue dans le noyau des cellules eucaryotes. Dans la cellule, l'ADN se lie à des protéines, les nucléoprotéines, pour former la chromatine, qui revêt l'aspect d'euchromatine ou d'hétérochromatine dans le noyau interphasique et celui de chromosome lors des phases du cycle cellulaire. **(Vagoa, 2009)**

On peut donc envisager deux états fonctionnels du génome pendant le cycle cellulaire :

- Un état décondensé pendant l'interphase, où l'ADN est visible en microscopie optique sous la forme de chromatine dans le noyau et permettant l'expression des gènes. **(Ridgway, 2002).**

- Un état condensé au moment de la division, plus précisément en métaphase, où chaque molécule d'ADN est compactée sous la forme d'un chromosome avec une perte provisoire de la fonction transcriptionnelle. De ce point de vue, le chromosome au sens microscopique n'est donc pas un élément stable de la cellule mais une structure dynamique et transitoire. **(Ridgway, 2002).**

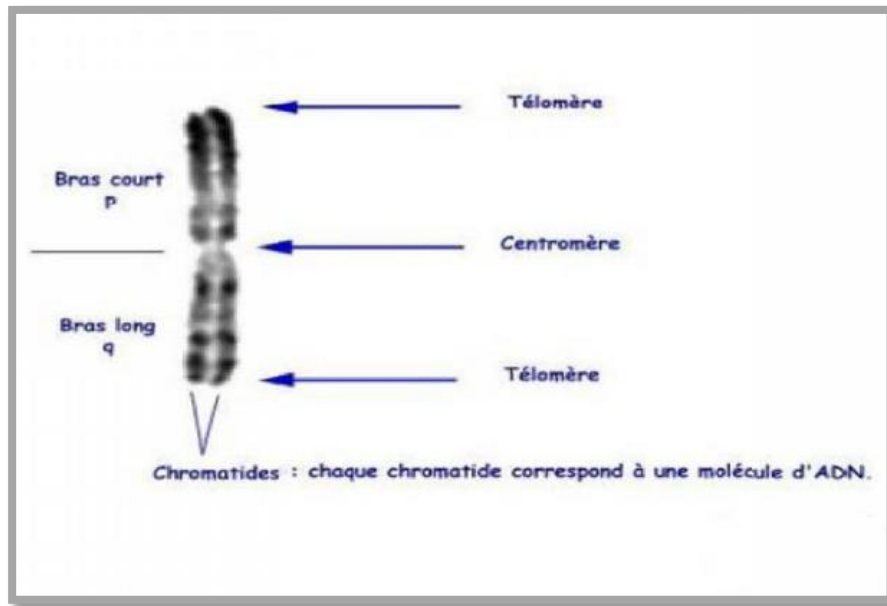
### **2) Chromosome métaphasique :**

Les chromosomes métaphasiques sont constitués de deux chromatides sœurs réunies par un centromère dont la position définit les deux bras du chromosome le bras court (noté p) et le bras long (noté q) **(Figure 1). (Ridgway, 2002).**

## **I. La Cytogénétique :**

### **Historique :**

La cytogénétique est née dans le début des années cinquante, est une discipline jeune. Les premières techniques de cytogénétique permettaient de bien visualiser les chromosomes et donc de les compter. La connaissance de l'organisation des chromosomes a permis de rendre compte des particularités et des variations de l'ADN constitutif. **(Berger., 2007)**  
**(Vago, 2009) (Achouria, 2012)**



**Figure 1** : Aspect morphologique d'un chromosome métaphasique. (Ridgway, 2002)

## 1) Les techniques Cytogénétiques :

### 1-1) La Cytogénétique conventionnelle :

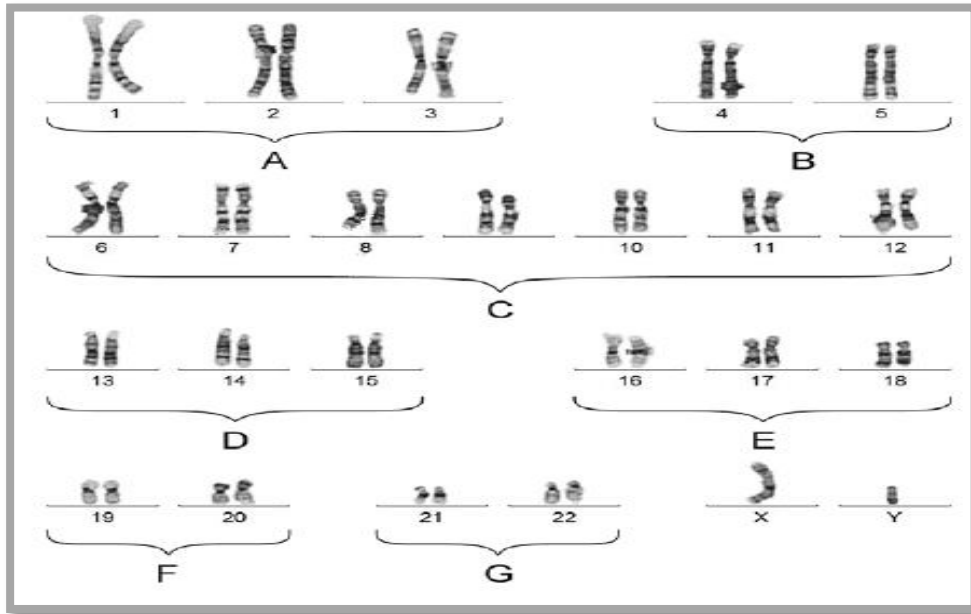
#### Le Caryotype :

Le caryotype est le premier examen permettant une analyse globale du génome qui a permis d'identifier des anomalies chromosomiques. La réalisation d'un caryotype est basée sur la culture cellulaire avec un blocage du cycle cellulaire au stade métaphase de la mitose ; il permet de mettre en évidence les anomalies de nombre ou de structure des chromosomes. La résolution d'un caryotype standard est celle d'une bande chromosomique, soit environ 5 à 10 millions de paires de bases (5 à 10 méga bases). (Dimassi, 2017) (Goldenberg, 2009) (Avet-Loiseau, 2000).

#### a. Classification chromosomique :

Le caryotype humain comporte 46 chromosomes, soit 22 paires d'autosomes et une paire de gonosomes : en général, deux chromosomes X dans le sexe féminin ; un X et un Y dans le sexe masculin. Le caryotype normal s'écrit : 46, XX ou 46, XY. Les chromosomes humains sont normalement répartis en sept groupes (de A à G), auxquels s'ajoute une paire d'hétérochromosomes X et Y. Les groupes de chromosomes sont les suivants : A : 1-3, B : 4

et 5, C : 6 –12, D : 13–15, E : 16–18, F : 19 et 20 et G : 21 et 22. (Le Caignec, 2010)(Ainsbury, 2011).



**Figure 2 :** Caryotype montrant les chromosomes et leurs bandes pour un homme normal,46,XY.(Ainsbury, 2011).

En fonction de la taille respective des bras courts et longs et la position du centromère, on reconnaît trois groupes morphologiques de chromosomes : (Ridgway, 2002)

- i. **Les chromosomes métacentriques** : dont les bras courts et longs sont de taille semblable. L'index centromérique (rapport de la taille du bras court sur la taille du bras court + la taille du bras long) est autour de 0,5. Exemples : chromosomes 1, 2, 3, 16, 19, 20, X.
- ii. **Les chromosomes submetacentriques** : dont les bras courts sont franchement plus courts que les bras long. L'index centromérique est très inférieur à 0,5. Exemples : chromosomes 4, 5, 6 à 12, 17, 18, Y.
- iii. **Les chromosomes acrocentriques** :  
Dont le bras court est peu ou pas visible. L'index centromérique est proche de 0. La particularité essentielle de ce groupe de chromosomes est qu'ils hébergent les mêmes gènes sur leur bras courts, qui ont tous une structure identique. Il s'agit des gènes responsables de la synthèse des ARN ribosomiques, présents à plusieurs centaines d'exemplaires dans la cellule. Exemple : chromosomes 13, 14, 15, 21, 22.

**b. Techniques de marquage :**

Pour reconnaître spécifiquement chaque paire chromosomique, on utilise donc des techniques de marquage particulières. C'est la succession de bandes sombres et claires le long d'un chromosome, identique chez tous les individus pour un chromosome donné.

Il existe deux principales techniques de marquage en bandes des chromosomes (Banding), utilisées en routine :

**Les bandes G**, obtenues après traitement des chromosomes par la trypsine. (Dénaturation enzymatique).

**Les bandes R** obtenues par un traitement à la chaleur. (Dénaturation thermique).**(Dupont, 2008).**

Dans les deux cas, les bandes ne deviennent visibles qu'après une coloration avec le Giemsa. Ces deux techniques donnent un marquage réciproque, c'est-à-dire que là où l'on obtient une bande sombre avec l'une des deux techniques, on observe une bande claire avec l'autre. **(Dupont, 2008)** Les bandes chromosomiques correspondent à des caractéristiques précises résumées dans le **Tableau I**.

**Tableau I:** Propriété des bandes chromosomiques. (Adapté de Bickmore et Sumner ,1989).

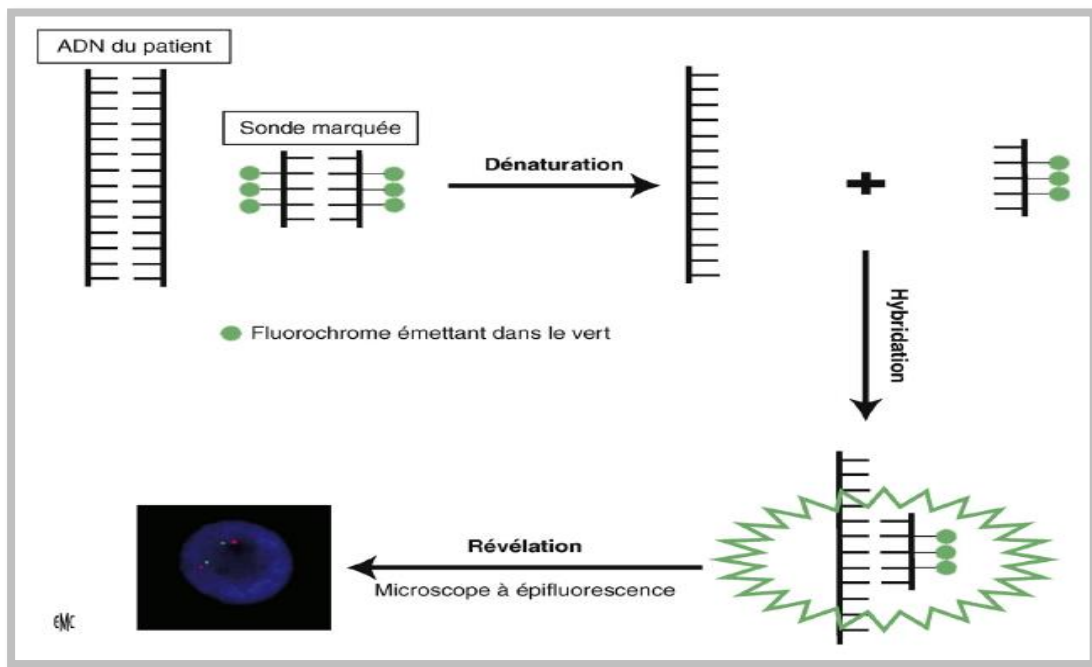
Bandes G (sombres avec la technique GTG)	Bandes R (sombres avec la technique RHG)
Riches en AT	Riches en GC
Pauvres en gènes	Riches en gènes
Pauvres en séquences Alu	Riches en séquences Alu
Riches en séquences Line	Pauvres en séquences Line
Réplication tardive	Réplication précoce
Peu de points de cassures correspondant à des remaniements	Contiennent la plupart des points de cassure correspondant à des remaniements

L'avantage le plus évident de la cytogénétique est la vision globale qu'elle donne des anomalies génétiques, détection des anomalies chromosomiques numériques et structurales ; alors qu'elle a ses limites, une mauvaise résolution (5 à 10 mb) donc ne détecte pas des anomalies dont la taille < 5 mb, ce qui nécessite à améliorer ces résultats en utilisant des techniques de cytogénétique moléculaire.

**1-1) La cytogénétique moléculaire :**

**1-2-1) L'hybridation In Situ Fluorescente ou FISH (Fluorescence In Situ Hybridation) :**

La toute première technique de cytogénétique moléculaire s'appelle l'hybridation in situ Fluorescente ou FISH. La FISH se base sur les propriétés de dénaturation et de renaturation de la double hélice d'ADN. Son principe (**Figure 3**) repose sur la complémentarité possible entre le segment d'ADN donné et la sonde qui est dit être complémentaire à ce segment (Appelé « sonde fluorescente ») après dénaturation thermique et hybridation.



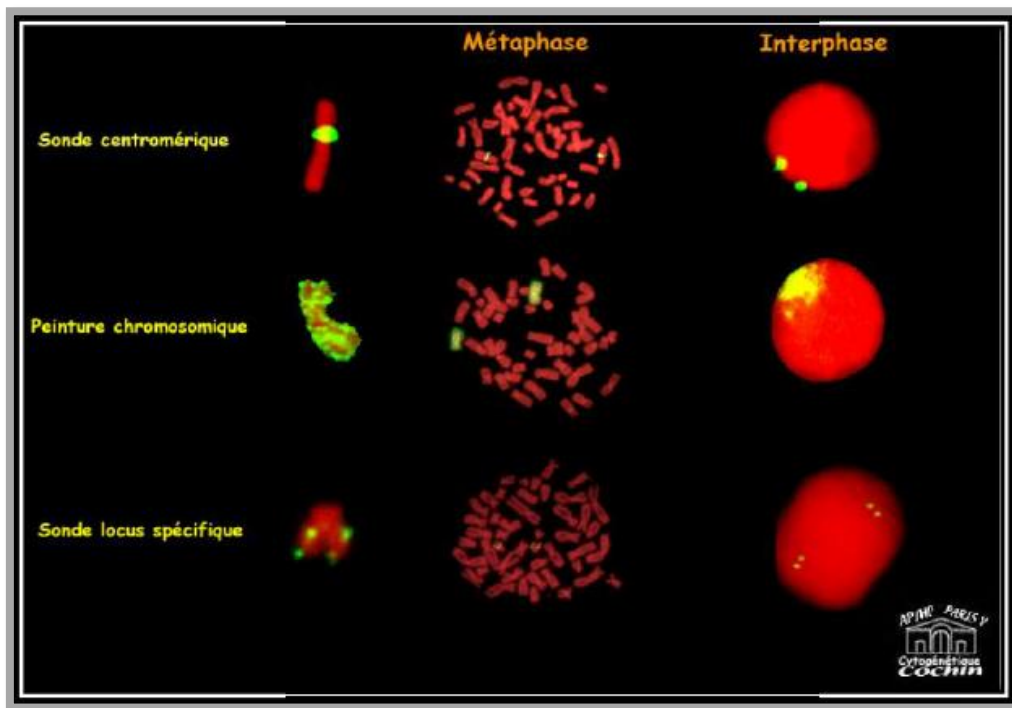
**Figure 3** : Principe de l'hybridation in situ en fluorescence. (Dimassi et al, 2017).

La FISH est une technique de cytogénétique qui peut être utilisée sur préparations chromosomiques et donc sur chromosomes obtenus après culture (FISH métaphasique), ou sur noyaux cellulaires (FISH interphasique). La FISH inter-phasique peut être réalisée sur les tissus frais ou congelés. Un résultat peut donc être obtenu sans culture cellulaire. (Dimassi et al,2017).

a) **Sondes d'hybridation in situ en florescence** :De nombreuses sondes sont actuellement disponibles et commercialisées. Il en existe quatre types : (Abdellali, 2015) :

**Tableau II:** Types de sondes utilisées pour la FISH. (Abdellali, 2015).

Les sondes centromeriques	Les sondes de peinture chromosomique	Les sondes locus-spécifique
Reconnaissent des séquences répétitives spécifiques des régions centromériques. Elles sont utiles pour dénombrer les chromosomes, aussi bien en métaphase qu'en interphase et pour identifier l'origine de chromosomes marqueurs.	Spécifique d'un chromosome entier ou d'un bras court ou d'un bras long. Ces sondes sont utiles pour l'interprétation des translocations complexes, et d'identifier l'origine précise d'un fragment.	Les sondes locus spécifiques sont construites pour explorer spécifiquement une région chromosomique donnée.



**Figure 4 :** Différents types de sondes utilisées en hybridation in situ.(Dupont, 2008).

La Fish est une analyse de cytogénétique moléculaire, ces principaux avantages sont : sa spécificité, sa sensibilité, sa rapidité (24-48 heures pour l'étude d'un locus spécifique) et le fait- qu'elle Peut être exécutée sur des cellules de métaphase ou des noyaux d'interphase. Mais la Fish ne permet d'avoir une notion sur le gène ciblé, ce qui mettre à améliorer cette analyse en utilisant la puce à ADN.



**1-2-2) L'Hybridation Génomique Comparative sur réseau d'ADN ou CGH Array :**

Le principe de la méthode est relativement simple ; elle consiste en une cohybridation sur métaphase normale de l'ADN à tester marqué (Cyanine-5 Dctp donnant une couleur virtuelle rouge) et d'un ADN témoin marqué (Cyanine-3 Dctp de couleur virtuelle verte), en quantité égale. L'hybridation est compétitive entre les deux ADN pour les mêmes loci sur un logiciel analyse le ratio rouge / vert (**Romana et Malan, 2010**).

La CGH array permet la détection des déséquilibres chromosomiques dont la taille varie avec la résolution de la puce utilisée, parce que la CGH est une comparaison de nombre de molécules d'ADN d'un individu par rapport à un autre. Un déséquilibre génomique de plus de 1 kb détecté par cette technique est appelé CNV pour « Copy Number Variant » ou « Variation de Nombre de Copies »(**Romana et Malan, 2010**).

## **Introduction au retard mental :**

Les termes utilisés pour définir les personnes présentant un retard mental ont beaucoup évolué au cours du temps. Actuellement, la plupart des auteurs nomment cette population de « retard-mental » de manière moins péjorative que par le passé où le terme consacré était « débile ».

**AuXIX siècle, Étienne Esquirol** établit une classification des arriérations mentales en se basant sur des critères tels que la dysmorphie, l'état du langage, le déficit de jugement, l'incapacité mnésique et le manque de volonté. Par la suite, c'est avec l'obligation scolaire que la déficience intellectuelle a été associée à l'insuffisance de moyens intellectuels. **(Estienne, 2010).**

**Édouard Seguin, en 1837**, fut le premier à différencier les idiots, les imbéciles et les débiles par la suite **En 1904 Binet avec Théodore Simon** mettent en place une mesure scientifique de l'intelligence, le Quotient Intellectuel (QI) à partir de laquelle ils proposent une classification exposée ci-dessous : **(Schlicht, 2021)**

- **Un idiot** est un enfant incapable de communiquer avec ses semblables ; son âge mental correspond à celui d'un enfant de 0 à 2ans et il est inapte à la parole
- **Un imbécile** est un enfant qui n'arrive pas à communiquer par écrit avec ses semblables, ni à lire ni écrire et qui présente un âge mental d'un enfant de 3 à 7 ans.
- **Un débile** est un enfant qui sait communiquer avec ses semblables par écrit et par la parole mais qui présente une déficience intellectuelle qui se traduit par un retard mental dans ses études ; son âge mental est celui d'un enfant de 8 à 12 ans **(Carleier et Ayoun, 2007).**

**En 1959 l'Association Américaine** sur la déficience mentale propose une définition de l'arriération : état dans lequel les aptitudes mentales sont diminuées par suite de causes pathologiques **(Serge, 2001).**

**Selon Zazzo (1965)**, la déficience mentale est une insuffisance intellectuelle irréversible, d'origine biologique, due à l'hérédité ou à un accident précoce, compatible avec l'acquisition scolaire de base mais ne permettant pas d'atteindre le minimum intellectuel exigé par l'école **(Zazzo, 1996).**

Malgré la multiplicité des termes (déficience, retard, arriération, oligophrénie, débilité), un consensus se dégage, une définition des déficiences mentales est établie selon deux caractéristiques : un fonctionnement intellectuel général significativement inférieur à la moyenne et la notion de désadaptation sociale.

### **III. le Retard mental :**

**L'Organisation mondiale de la santé (OMS)**, dans sa classification internationale des maladies, définit le retard mental comme un « arrêt du développement mental ou un développement mental incomplet, caractérisé par une insuffisance des facultés et du niveau global d'intelligence, notamment au niveau des fonctions cognitives, du langage, de la motricité et des performances sociales Le retard mental peut accompagner un autre trouble mental ou physique, ou survenir isolément. ».

Le retard mental est un syndrome clinique et un trouble neuro-développemental débutant pendant la période de développement (avant 18 ans). Les enfants représentent des limitations des capacités cognitives (langage, mémoire, attention, pensée, raisonnement logique,...) évaluée par des tests psychométriques, des limitations importantes dans la sphère de l'adaptation sociale (la communication avec autrui, les soins personnels et domestiques, le repérage dans la société, pratiques et normes, l'utilisation des ressources communautaires, l'autonomie, etc.) susceptibles de gêner l'insertion dans la vie de la communauté, notamment à travers la scolarité et la formation professionnelle, le travail, l'indépendance économique, l'accès aux loisirs et aux équipements communs. **(Fritsch, et al., 2017)**

#### **1) Classification du retard mental :**

Trois classifications définissent les critères diagnostiques de la déficience mentale :

##### **A. La classification "Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders" (DSM-5) :**

Le DSM-5 modifie les critères diagnostiques qui permettent de conclure à la présence de ce trouble. La déficience intellectuelle (déficience intellectuelle développementale) se définit comme suit : « est un trouble qui inclut un déficit intellectuel ainsi qu'un déficit

touchant le fonctionnement adaptatif dans les domaines conceptuel, social et pratique, débutant pendant la période développementale. » (Girouard, 2014)

**B. La classification française des troubles mentaux de l'enfant et de l'adolescent (CFTMEA) :**

Cette classification a une approche exclusivement descriptive des troubles mentaux des enfants et des adolescents et définit le niveau mental et la catégorie de la déficience. Le retard mental peut être léger, modéré ou profond. Les déficiences sont classées en plusieurs catégories :

- Harmonieuses : elles sont fixées et peu évolutives.

- Disharmonieuses : elles présentent un processus évolutif avec des polyhandicaps sensoriels et/ou moteurs et des démences.(Misès, 2012)

**C. La Classification selon le Quotient intellectuel (QI) :**

Le quotient intellectuel ou QI est le résultat d'un test psychométrique qui, lorsqu'il est corrélé avec les autres éléments de l'examen psychologique, entend fournir une indication quantitative standardisée liée à l'intelligence abstraite. Le QI mesure l'avance ou le retard de l'enfant par rapport à sa classe d'âge :

$$\text{QI} = \text{âge mental} / \text{âge réel} \text{ multiplié par } 100.$$

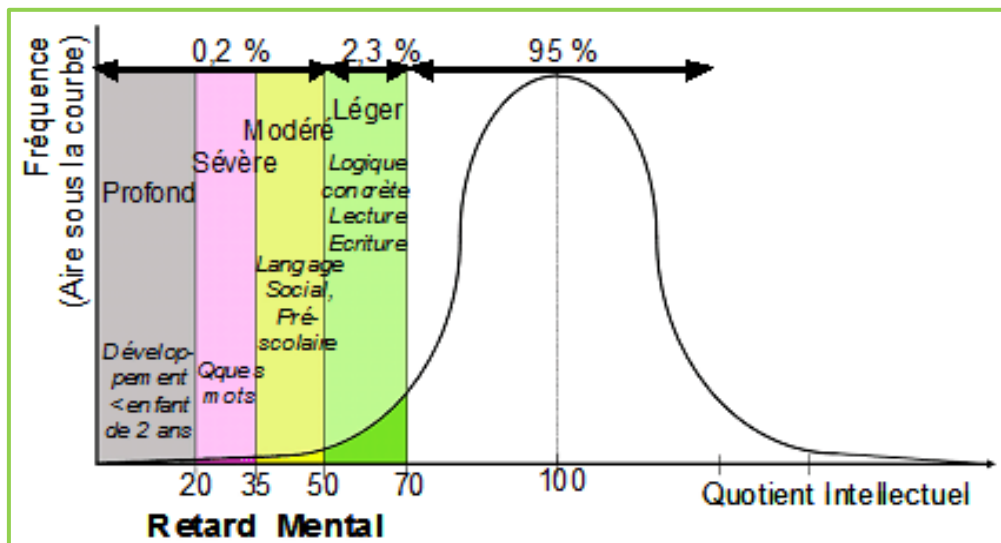
Le test de Wechsler est l'outil d'évaluation psychométrique le plus utilisé au monde. La première version date de 1949. la dernière version, le Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC) date de 2005. Il comprend 4 indices d'évaluation : compréhension verbale, raisonnement perceptif, mémoire de travail et vitesse de traitement.(Zhu, et al., 2005)

Le résultat est exprimé sous forme d'un score. Le QI moyen dans la population générale est, par définition, de 100. On parle de déficience intellectuelle lorsque le QI est inférieur à 70.

On peut spécifier quatre degrés de sévérité du déficit intellectuel évalué par la mesure du QI :

- Le retard léger : QI entre 50 et 69, personnes connaissant des difficultés scolaires mais Capables de s'intégrer à la société de façon autonome à l'âge adulte.

- Le retard moyen (modéré) : QI entre 35 et 49, personnes connaissant dans l'enfance des retards de développement importants mais de bonnes capacités de communication et une dépendance partielle, avec, à l'âge adulte, nécessité de soutiens de différents niveaux pour s'intégrer à la société.
- le retard grave (sévère) : QI entre 20 et 34, personnes ayant besoin d'un soutien prolongé.
- le retard profond : QI inférieur à 20, personnes ayant peu de capacités à communiquer, à se déplacer et à prendre soin d'elles-mêmes (Bussy, et al., 2008).



**Figure 5:** Courbe de distribution des QI dans la population générale avec critères déterminant les 4 niveaux (Bussy, et al., 2008).

## 2) Epidémiologie :

La prévalence de la déficience mentale est de l'ordre de 1 à 3% de la population générale. On estime qu'il y a 1,2 garçons pour une fille, voir 2,2 garçons pour une fille lorsque le retard mental est sévère.

Les retards mentaux (RM) sévères ont une incidence estimée entre 0,3 et 0,4%, les retards mentaux légers quant à eux pourraient concerner jusqu'à 3% de la population générale. La prévalence des patients atteints de retard mental sévère représente 10 à 20% des retards mentaux. La plupart des retards mentaux modérés ont tendance à être d'ordre familial ou polygénique comparativement aux retards mentaux sévères qui apparaissent plus sporadiquement. (Lemay, 2003).

### **3) L'éthologie du Retard Mental.**

Les causes de retard mental sont multiples et variées (**Tableau III**), elles sont identifiées dans environ 50% des cas, et entre 30 à 50% d'autre cas on ne peut malheureusement pas déterminer l'origine d'un déficit intellectuel.

Sur le plan statistique, il existe une corrélation entre la profondeur du déficit intellectuel et l'existence d'une étiologie organique : plus le déficit est profond, plus la probabilité de trouver une cause organique est grande. Le retard mental peut être qualifié de syndrome lorsqu'il est associé à des signes cliniques, radiologiques, métaboliques ou biologiques. Dans les formes de retard mental non syndromiques, le déficit cognitif est isolé. Par ailleurs, plus de 1000 maladies ont, été associées au retard mental Cependant la frontière entre les deux n'est pas si aisée à définir, car lorsque les signes cliniques sont détaillés, des formes, jusqu'alors non syndromiques, peuvent apparaître syndromiques (**FRAYEN, 2002**).

**Tableau III:** Causes principales de retard mental et leur fréquences(**Chelly et al, 2006**).

<b>Les Causes</b>	<b>Les fréquences</b>
Anomalies chromosomiques	4 – 28%
Syndromes dysmorphiques	3 – 7%
Maladies géniques	4 – 14%
Anomalies morphologiques du système nerveux central	7 – 17%
Complications liées à la prématurité	2 – 10%
Retard mental lié à l'environnement-familial	3 – 12%
Facteurs environnementaux et médicamenteux	5 – 13%
Causes endocriniennes	1 – 5%
Inconnues	30 – 50%

- ° Les causes anténatales représentent environ 80% des déficiences mentales, les causes périnatales et postnatales représentent, quant à elles, environ 10% chacune. La majorité des causes anténatales a un déterminisme génétique hormis les embryopathies et les fœtopathies toxiques ou infectieuses qui sont liées à des facteurs environnementaux. Les causes périnatales et postnatales semblent, quant à elles, avoir une étiologie environnementale. (CHELLY, 2006)

### **3-1) -Les facteurs environnementaux :**

Ces facteurs renvoient aux conditions de vie (alimentation, génétique, hygiène, situation économique et culturelle...) qui peuvent entraver le développement optimal de l'enfant. Le poids de ces facteurs sociaux et culturels a été mis au premier plan par les sociologues, à partir de 1960, sous l'expression de handicap socio culturel et leur influence sur l'échec scolaire des élèves de milieux défavorisés ont été démontrée.

Les fœtopathies et les embryopathies d'origine toxique, infectieuse ou métabolique peuvent expliquer le développement d'un retard mental d'origine prénatale. Par ailleurs, le syndrome d'alcoolisme fœtal (FAS) est sans doute une des causes les plus fréquentes de retard mental. Selon les communautés, la prévalence varie entre 0,6 et 3/1000.

Les personnes atteintes de FAS présentent un QI variant de normal à sévèrement bas. La plupart des individus ont des difficultés d'apprentissage, des déficits d'attention de fonctionnement adaptatif, une hyperactivité et ces caractères sont associés à une dysmorphie faciale (Lemay, 2003).

### **3-2) Les facteurs métaboliques :**

Des troubles métaboliques héréditaires peuvent aussi déboucher sur des déficiences mentales. Les Signes d'orientation vers une maladie métabolique sont :(Goldenberg, 2010) :

- Signes musculaires associés
- Accès de décompensation par facteurs déclenchant,
- accès récurrents de troubles de la conscience ou de troubles digestifs
- Difficulté de prise de poids
- Surdité associé

- Signes ophtalmologiques associés
- Aggravation progressive
- Dysmorphie faciès grossier, hyperpilosité
- Phénotype paranoïde
- Accidents vasculaires
- épilepsie, ataxie

Des retards mentaux causés par les facteurs métaboliques ont été observés chez des patients ayant souffert, in utero, de déficits en iode ou ayant été exposés à l'iode radioactif.

Les infections intra-utérines liées à la toxoplasmose, la rubéole, ou au cytomégalovirus, semblent être responsables de 3 à 8% des retards mentaux.

Parmi les anomalies métaboliques citons le cas de la Mucopolysaccharidose type 1 et phénylcétonurie maternelle traitée puis oubliée ou asymptomatique qui provoque un retard dans 100% des cas avec microcéphalie et retard de croissance intra-utérin (RCIU) (Wen, 2002).

### **3-3) Les facteurs génétiques :**

Certaines formes de retards mentaux sont liées à des anomalies chromosomiques ou à des mutations génétiques.

#### **3-3-1) Les aberrations chromosomiques :**

On appelle aberration chromosomique tout remaniement du nombre ou de structure des chromosomes.

Ces remaniements peuvent s'observer de manière constitutionnelle (ils sont alors présents dès la naissance) soit de manière acquise au cours de la carcinogenèse (ils ne sont observés alors qu'au niveau des cellules tumorales). Ils résultent d'un accident survenant soit au cours de la méiose, soit au cours d'une mitose. Ils peuvent impliquer un ou plusieurs chromosomes. On reconnaît par ailleurs les anomalies dites homogènes (quand toutes les cellules examinées portent l'anomalie) et les anomalies en mosaïque quand une fraction seulement des cellules est anormale) (Khoshnood et al, 2008).

#### **3-3-1-1) Les anomalies des nombres :**



Par définition, les anomalies de nombre affectent le nombre des chromosomes et non leur structure qui demeure normale. Les plus fréquentes sont les aneuploïdies c'est -à -dire la perte ou le gain d'un ou quelques chromosomes. Les polyploïdies désignent un nombre anormal de lots haploïdes entiers(Sanlaville et Turleu, 2010).

**a) Les Polyploïdies :**

Elles correspondent à un nombre anormal de lots haploïdes entiers. Normalement chaque individu est constitué d'un lot haploïde maternel (n) et d'un lot haploïde paternel (n) soit 2n. Chez l'homme ont été décrit des (Moncla, 2010) :

- Triploïdie (3n) : 69 chromosomes.
- Tétraploïdie (4n) : 92 chromosomes.

**b) Les aneuploïdies :**

Elles correspondent une perte ou un gain d'un ou quelques chromosomes résultent le plus souvent d'une nondisjonction méiotique et peuvent se traduire par :

Une trisomie : présence d'un chromosome normal surnuméraire, Le nombre de chromosomes est donc de 47 et non plus de 46. Tous les chromosomes peuvent être impliqués, mais seulement trois trisomies autosomiques sont viables à l'état homogène dans l'espèce humaine :(Iarmarcovai, 2007)

- Trisomie 21 (Syndrome de Down).
- Trisomie 13 (Syndrome de Patau).
- Trisomie 18 (Syndrome d'Edwards).

Une monosomie : correspond à la perte d'un chromosome, Le nombre de chromosome est donc de 45. Pour ce qui concerne les chromosomes sexuels, la monosomie X est responsable du syndrome de Turner, il s'agit de la seule monosomie homogène viable dans l'espèce humaine (Sanlaville et Turleu, 2010).

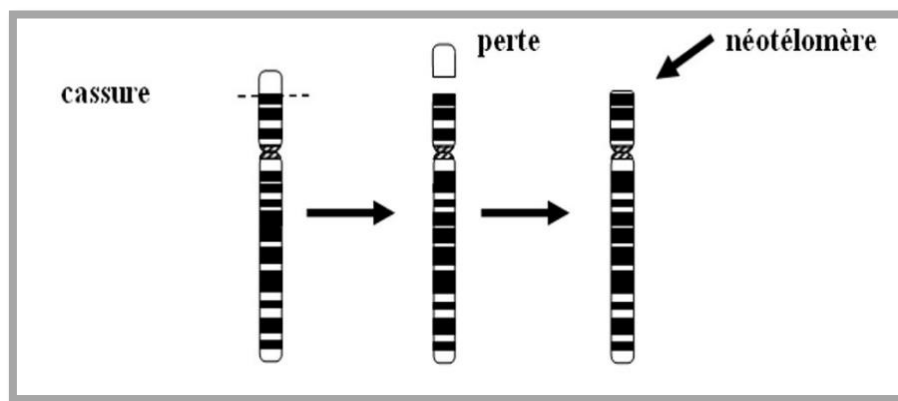
**3-3-1-2) Les anomalies de structure :**

Les anomalies de structure sont le résultat de cassures des chromosomes durant la méiose. Une délétion, une duplication ou la formation d'un isochromosome se traduiront par un phénotype anormal, tandis que l'insertion, l'inversion, ainsi que la translocation peuvent être équilibrées (Sanlaville et Turleu, 2010).

### 3-3-1-2-1) Délétions (Del) :

Les délétions résultent d'une cassure chromosomique avec perte du segment distal (délétion terminale), ou de deux cassures sur un même bras chromosomique avec perte du segment intercalaire (délétion intercalaire ou interstitielle). Les délétions surviennent le plus souvent de novo.

Les délétions terminales supposent un mécanisme de restitution d'un télomère pour assurer la stabilisation du chromosome (Figure 8).



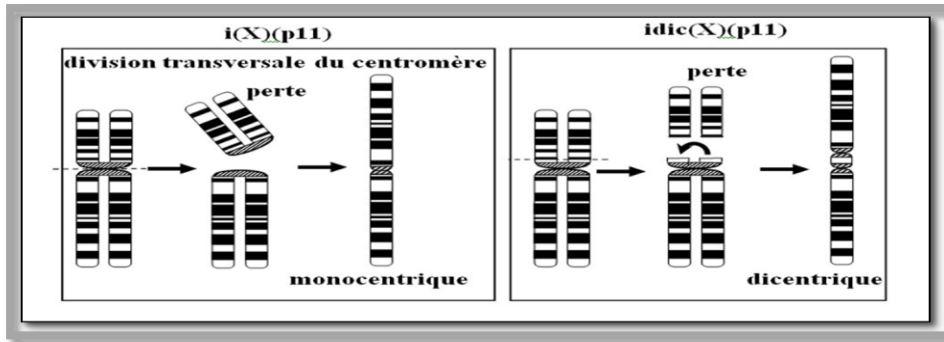
**Figure 6 : Délétion terminale(Sanlaville et Turleu, 2010).**

Les délétions surviennent le plus souvent de novo. Dans le cas des délétions terminales, une minorité (10 à 15%) résulte de la malségrégation d'une translocation parentale équilibrée. (Sanlaville et Turleu, 2010).

### 3-3-1-2-2) Un isochromosome :

Un isochromosome est un chromosome anormal formé de deux bras longs ou de deux bras courts d'un même chromosome avec perte de l'autre bras. Un isochromosome peut être monocentrique ou dicentrique selon le mécanisme de formation (figure 9). L'isochromosome le plus souvent rencontré est l'isochromosome pour le bras long du chromosome X qui constitue une variante cytogénétique du syndrome de Turner. Un isochromosome peut remplacer un chromosome normal, ou coexister avec les deux chromosomes normaux de la

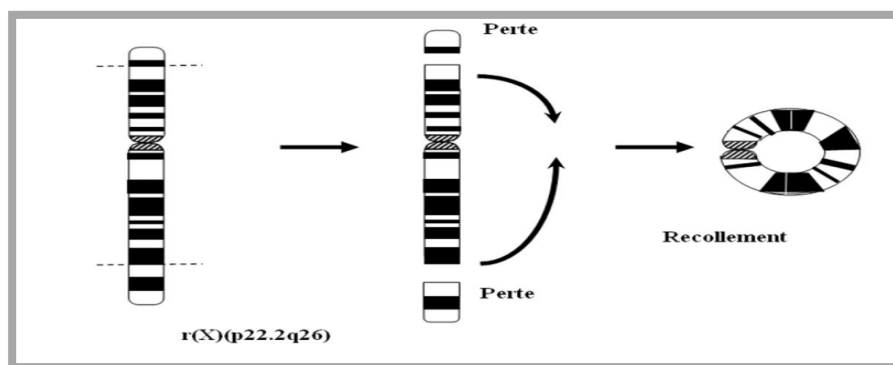
même paire réalisant alors une tétrasomie pour le bras dupliqué. L'exemple le plus connu est la tétrasomie 12p secondaire à la présence d'un isochromosome 12p responsable du syndrome de Pallister Killian (Samri, 2013).



**Figure 7 :** Mécanisme de formation d'un isochromosome (Sanlaville et Turleu, 2010).

### 3-3-1-2-3) chromosomes en anneau :

Les anneaux résultent d'une cassure à chaque extrémité d'un chromosome suivie par un recollement avec perte des segments distaux (Figure 10). Ils sont donc assimilables à une double délétion. Exceptionnellement un anneau peut dériver de plusieurs chromosomes. Les chromosomes en anneau sont instables lors de la mitose.



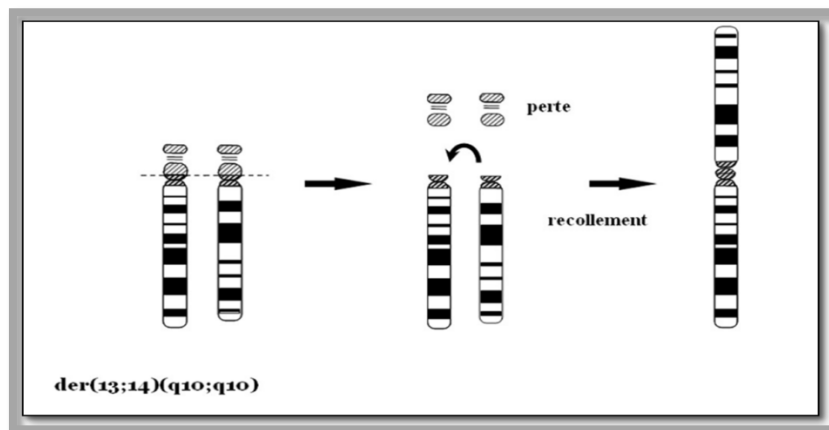
**Figure 8 :** Mécanisme de formation d'un anneau chromosomique (Sanlaville et Turleu, 2010).

### 3-3-1-2-4) Les Translocations robertsonienne (rob) :

Elles se produisent entre chromosomes acrocentriques (13, 14, 15, 21 et 22) dont le bras court et très petit, par fusion centrique ou, le plus souvent, par cassures dans les régions juxta-centromériques, les translocations robertsoniennes entraînent la perte apparente d'un

centromère et donc un caryotype à 45 chromosomes dans leur forme équilibrée (**Figure 11**) (**Briard, 2006**).

La perte du bras court des chromosomes transloqués n'a pas d'effet phénotypique. Il existe lors de la méiose un risque de formation de gamètes déséquilibrés donnant des zygotes trisomiques ou monosomiques pour la totalité d'un chromosome. Les translocations robertsoniennes sont responsables de la majorité des formes familiales de trisomie 21 et 13. Lorsque deux acrocentriques homologues sont impliqués, seuls des gamètes déséquilibrés peuvent être formés ; les polymorphismes de l'ADN montrent qu'il s'agit le plus souvent d'isochromosomes, et non de translocations robertsoniennes proprement dites (**Briard, 2006**).



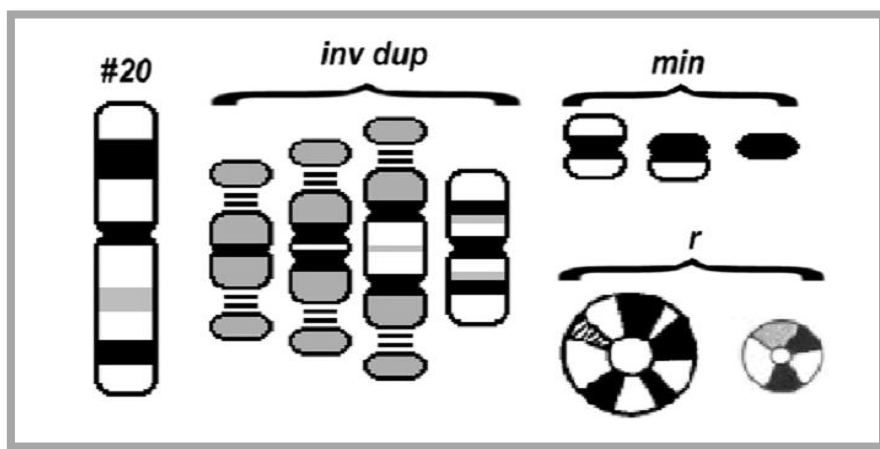
**Figure 9** : Mécanisme de formation d'une translocation robertsonienne entre un chromosome 13 et un chromosome 14. (**Sanlaville et Turleu, 2010**).

### **3-3-1-2-5) marqueurs chromosomiques surnuméraires (MCS) :**

Les marqueurs chromosomiques surnuméraires (MCS) sont définis comme des chromosomes de structure anormale et qui ne peuvent pas être identifiés par les techniques de cytogénétique conventionnelle seules, ils ont une taille égale ou inférieure au chromosome 20 de la même préparation métaphasique (**Liehr et al, 2006**). Ils peuvent être présents dans un caryotype normal à 46 chromosomes, un caryotype avec anomalie de nombre (ex : trisomie 21) ou dans un caryotype avec anomalie de structure mais équilibrée (ex : translocation robertsonienne ou chromosome en anneau). (**Samri, 2013**).

Les MCS peuvent dériver de tous les chromosomes, autosomes et gonosomes, avec une fréquence plus importante des dérivés des chromosomes acrocentriques et plus particulièrement les chromosomes 15 et 22. (Samri, 2013).

La structure des marqueurs chromosomiques surnuméraires est également extrêmement variable : dérivés (der), inversion duplication (inv, dup), anneau (r), isochromosomes (i), chromosomes minutes (min) (Figure 12). Ainsi, la description des MCS comme «marqueurs», fait sens et devrait être maintenue, même après leur identification par cytogénétique moléculaire. (Samri, 2013).



**Figure 10 :** Les différentes structures des marqueurs chromosomiques. (Samri, 2013)

Les personnes portant un MCS, ont une large gamme de variabilité clinique qui peut être due à la différence de l'origine des MCS, leur taille, la présence et/ou l'absence de matériel euchromatique, le degré de mosaïcisme et/ou une disomie uniparentale (DUP). Les MCS sont retrouvés dans 0.288% en cas de retard mental, 0.125% en cas d'hypofertilité (hommes 0.165% versus femmes 0.022%) (Liehr et al, 2006).

Mais certains MCS sont sans conséquence phénotypique. Ils impliquent essentiellement les régions péri-centromériques, les régions satellites des bras courts des chromosomes acrocentriques et ne contiennent généralement pas d'euchromatine (Balkan et al, 2010).

### **3-3-1-2-6) La Disomie uniparentale (DUP) :**

Les disomies uniparentales (DUP) se définissent par la présence chez le même individu de deux chromosomes homologues issus d'un même parent (Engel et Genet, 1995). Deux types de DUP sont décrits :

•l'hétéro-disomieuniparentale : si l'individu hérite de deux chromatides/chromosomes de chacun des chromosomes homologues d'un même parent ;

•l'iso-disomieuniparentale : si l'individu hérite de deux chromatides/chromosomes issus d'un même chromosome d'un même parent.

Les conséquences d'une absence de contribution biparentale pour une paire de chromosomes seront différentes selon le chromosome impliqué et si les gènes sont soumis ou non à empreinte (**Dimassi et al, 2017**).

Mécanismes des DUP : Les trois principaux mécanismes de formation sont :

- une complémentation gamétique
- la correction d'une monosomie
- la correction d'une trisomie.
- Conséquences des DUP et traduction phénotypique :

Si les DUP ont été décrites pour tous les chromosomes, la traduction clinique n'est pas du tout la même. Certaines n'auraient aucun retentissement, comme celles affectant les chromosomes 13 et 22, alors que d'autres auront des traductions phénotypiques assez sévères selon le chromosome impliqué. Les conséquences phénotypiques d'une DUP seront expliquées par deux hypothèses : la première est la révélation d'une pathologie autosomique récessive si le chromosome en question porte l'allèle muté, le deuxième est que le chromosome impliqué dans la DUP contient des gènes « soumis à empreinte »(**Dimassi et al, 2017**).

### **3-3-2) Syndromes microdélétionnels:**

Les syndromes microdélétionnels, bien connus par les pédiatres et les généticiens, correspondent à une entité clinique particulière, associant généralement : un retard mental, une dysmorphie avec des malformations d'organes et des troubles du comportement. Ils sont liés à une microdélétion particulière, d'un segment chromosomique couvrant plusieurs gènes délétères, pouvant chacun contribuer indépendamment au phénotype et non visible sur un caryotype standard. Il s'agit d'un syndrome de gènes contigus le plus souvent de novo par perte de fragments chromosomiques de petites tailles infra-microscopiques (< 5 mégabases). Cette microdélétion est décelable uniquement par l'utilisation des techniques de haute

résolution ou de cytogénétique moléculaire dont la plus utilisée en pratique médicale est l'hybridation in situ fluorescente « FISH ». (Goumi et al, 2006)

Les premiers syndromes par microdélétion/duplication ou syndromes de gènes contigus ont été décrits dès 1978 grâce aux techniques de cytogénétique de haute résolution. Ces remaniements de petite taille, inférieure à 5 Mb, le plus souvent, sont associés de façon spécifique à des syndromes cliniques décrits indépendamment de l'anomalie chromosomique. Le phénotype anormal résulte d'un dosage inapproprié de certains gènes dans une région critique. L'étude moléculaire de ces régions a permis de définir les régions critiques impliquées dans l'apparition du phénotype (Goldenberg, 2010)

**Tableau IV:** Principaux syndromes microdélétionnels comportant un RM, reconnaissables cliniquement et diagnostiqués par FISH. (Goldenberg, 2010)

Syndrome	Localisation génétique	Clinique
Syndrome de Williams-Beuren	7q11.23	Faciés Cardopathie Comportement extraverti Désorientation temporo-spatiale.
Syndrome de Prader-Willi	15q11.q13	Troubles précoces du tonus et de la succion déglutition Obésité par hyperphagie
Syndrome d'Angelman	15q11.q13	Microcéphalie épilepsie Absence de langage Ataxie
Syndrome de Smith-Magenis	17p11.2	Troubles massif du comportement Troubles du sommeil
Syndrome de Miller-Diecker	17p13.3	Lissencéphalie Dysmorphie

Syndrome de DiGeorge – vélocardiofacial	22q11.2	Cardiopathie conotruncale Anomalie vélopalatine Dysmorphie  Troubles schizoïdes
Syndrome de Rubinstein-Taybi	16p13.3	Microcéphalie Dysmorphie Anomalies des pouces
Syndrome de LangerGiedon (syndrome trichorhinophalangien)	8q24.1	Dysmorphie Exostoses, anomalies osseuses

- Les syndromes microdélétionnels peuvent être classés en deux grands groupes :
  - Les microdélétions interstitielles, parmi lesquelles les microdélétionspéricentromériques occupant une place tout à fait essentielle.
  - Les microdélétionssubtélomériques, qui font actuellement l'objet de nombreux travaux mais qui restent cependant encore mal définies cliniquement. **(Rio et al, 2004).**

### **3-3-2-1) Les Microdélétions interstitielles :**

Les Microdélétion spéricentromériques sont les microdélétions localisées dans les régions proches des centromères. Elles sont d'une taille équivalente chez la grande majorité des patients. **(Rio et al, 2004).**

### **3-3-2-2) Les microdélétionssubtélomériques:**

La structure particulière des régions télomériques et leur richesse en séquences répétées permettent de penser qu'elles sont des sites préférentiels de survenue de remaniements chromosomiques. Les microdélétionssubtélomériques ont des caractéristiques communes. Elles présentent en effet une grande variabilité de taille et de distribution des points de cassure. Elles résultent très fréquemment de la malségrégation d'une translocation cryptique parentale et ont, de ce fait, une récurrence non négligeable. **(Rio et al, 2004).**

## **4) Démarche de diagnostic du retard mental :**



Avec les progrès de la génétique médicale dans le domaine de la syndromologie et de la dysmorphologie, des centaines de syndromes avec RM ont été dénombrés.

La multiplicité de ces syndromes et la prévalence faible de chacun d'eux explique les difficultés rencontrées par le clinicien. Dans certains cas, le diagnostic pourra être confirmé sur des bases moléculaires ou cytogénétiques ; dans d'autres cas, le substratum génétique n'étant pas identifié, on s'en tiendra à un diagnostic clinique (**Goldenberg, 2010**).

En effet, dans la pratique clinique quotidienne, quand une cause évidente n'est pas retrouvée par l'anamnèse ou l'examen clinique, le diagnostic étiologique d'un retard mental devient très vite un art d'une grande complexité, qui requiert souvent la collaboration multidisciplinaire de neuropédiatres, généticiens cliniciens, cytogénéticiens et biologistes moléculaires. C'est pourquoi la Société française de neuropédiatrie a constitué un groupe de travail dont l'objectif était de proposer au praticien une stratégie diagnostique cohérente devant une déficience mentale de l'enfant. (**Des-Portes et al, 2002**).

Cette démarche clinique comporte trois étapes successives de complexité croissante, selon la difficulté du diagnostic :

#### **La Première étape :**

La première étape, basée quasi exclusivement sur les données anamnestiques familiales, personnelles et l'examen clinique de l'enfant, est accessible à tout praticien et comporte quatre objectifs :

- 1) repérer les "signes d'alerte" d'une déficience intellectuelle en fonction de l'âge
- 2) éliminer les pathologies rentrant dans le diagnostic différentiel (déficits sensoriels, troubles psychiatriques, troubles spécifiques d'apprentissage)
- 3) affirmer le retard mental avec recherche d'éventuels troubles associés
- 4) orienter le diagnostic étiologique en fonction de la chronologie de survenue : s'agit-il d'un événement postnatal, périnatal ou anténatal ? (**Des-Portes et al, 2002**).

#### **La deuxième étape :**

Concerne les enfants sans diagnostic clinique évident, chez qui une cause anténatale est présumée "par défaut", du fait de l'absence d'événement périnatal ou postnatal identifié. Cette étape diagnostique nécessite le plus souvent le recours aux avis spécialisés d'un neuropédiatre et d'un généticien clinicien afin d'orienter au mieux le choix des examens complémentaires.

(**Des-Portes et al, 2002**).

**La troisième étape :**

Concerne les enfants, encore nombreux, dont le retard mental souvent apparemment isolé reste de cause indéterminée malgré une exploration exhaustive. Il s'agit d'une phase de recherche clinique, dans le cadre de projets multicentriques qui tentent d'identifier des gènes responsables ou des facteurs environnementaux pré et postnataux en cause. Les études génétiques en cours concernent généralement les retards mentaux familiaux. **(Des-Portes et al,2002).**

**MATERIEL**  
**ET**  
**METHODES**

Notre travail au niveau du CPMC qui a duré 3 mois est une étude qui concerne 382 patients de sexe différent adressés au laboratoire, pour un retard mental, dysmorphie et/ ou retard psychomoteur.

Notre étude consistait l'étroite association entre l'évaluation clinique et cytogénétique des dossiers des patients ; à la recherche de cas Retard mental d'origine génétique chromosomique qui sont l'objet de notre mémoire.

### **I. Recrutement des patients :**

Les critères cliniques de sélection de nos patients reposent essentiellement sur la présence d'un retard mental mais aussi sur d'autres critères établis par « **De Vries** » énumérés ci-après :

Antécédents familiaux de retard mental rapportés par les parents du patient lors de la consultation génétique.

- Retard staturo-pondéral.
- Retard psychomoteur (retard des acquisitions)
- Malformations congénitales : cardiopathies, anomalies viscérales, malformations génitales...etc.
- Crises convulsives.
- Troubles comportementaux : agressivité, stéréotypie...etc.
- Troubles alimentaires et troubles du sommeil.

Une consultation de cytogénétique est réalisée pour chaque patient avec un dossier médical qui doit être bien remplie par les médecins (**annexe 1**). Une prise de photo de patient avec un consentement éclairé signée a été obtenu chez tous les patients (**annexe 1**).

Il est important de préciser que les examens biochimiques des patients retenus pour une analyse cytogénétique n'ont révélés aucune anomalie, excluant ainsi une étiologie métabolique au retard mental. Cependant l'imagerie médicale et autres examens cardiologiques et neurologiques ont aidé à compléter le tableau clinique et ainsi à mieux orienter le clinicien généticien dans son choix diagnostique.

### **II. Matériel**

❖ **Matériel biologique :**

Le protocole utilisé au sein du laboratoire d'hormonologie, unité de cytogénétique du Centre Pierre et Marie Curie, concerne uniquement le prélèvement de sang veineux périphérique.

5 ml de sang veineux périphérique sont prélevés stérilement dans un tube contenant de héparinate de lithium. Le sang peut être conservé 15 jours au réfrigérateur (+4°C).

Une cohorte de 382 patients atteints des signes cliniques d'un retard mental ont été recruté pour une étude cytogénétique.

❖ **Matériel non biologique :**

Le matériel non biologique Désigne les divers outils et ustensiles utilisés au niveau du laboratoire. Cela comprend aussi bien des appareils (des équipements spécialisés) et les réactifs qui permettent la réalisation de l'étude cytogénétique. (**Annexe 2**)

**III. Méthodes :**

➤ **Technique de caryotype standard :**

Le caryotype est une technique qui permet l'étude des chromosomes d'un individu. Cette technique permet d'obtenir une image, en microscopie optique, des chromosomes d'une cellule au cours de la métaphase ou de la prométaphase de la mitose. En génétique médicale, le caryotype contribue à la mise en évidence de remaniements chromosomiques équilibrés ou déséquilibrés.

**1) La mise en culture (j0) :**

Le jour du prélèvement (travail sous hôte)

- Prélèvement du sang à l'aide d'une pipette stérile de 1ml :

Sang	L'âge du patient
0.6 à 0.7 ml	Adulte
0.5ml	enfant de plus de 2 ans
0.3ml	enfant de moins de 2 ans

- Incubation 48 à 72 heures dans un milieu de culture contenant une Lectine à fort pouvoir mitogène (phytohémagglutinine ou PHA) permettant une stimulation de la croissance des lymphocytes T.

**Remarque :** Ne pas passer au-dessus des tubes coniques ouverts au risque de les contaminer

Contrôle de l'exactitude des noms.

- **Étiquetage :**

Étiquetage des tubes aux nom et prénom du patient en précisant la date du jour.

- **Homogénéisation :**

Homogénéisation de Chaque tube conique (par retournement) et les placer sur un plateau en inox (les tubes sont maintenus inclinés à l'aide d'un support en bois situer au niveau des cols).

- **Placement du plateau dans l'étuve à CO<sub>2</sub> (37°C) pendant 72 heures.**

**2) synchronisation (après 48h de culture cellulaire) (j2) :**

La synchronisation permet de stopper la croissance des cellules en milieu de phase S (phase de synthèse d'ADN) permettant ainsi à celles qui n'ont pas atteint ce stade de rejoindre les premières dans leur développement.

1/ sous la hotte, ajouter dans chaque tube conique, à l'aide d'une pipette automatique, sans toucher le haut de tubes avec la pointe du cône : 500UL de la préparation FRDU/URIDINE

2/ homogénéiser chaque tube par retournement et les replace a l'étuve a 37°C.

**3) relance de la croissance (~72h après la mise en culture) (j3) :**

Le cycle cellulaire prend son cours (phase S jusqu'en début de métaphase) par addition de thymidine dans le milieu de culture.

1/ ajouter dans chaque tubes 100UL de thymidine en solution avec une pipette automatique

2/ agiter les tubes par retournement

3/ les mettre dans l'étuve pendant 5 heures

**4) blocage de la division cellulaire (j3) :**

La calcimide est un antimitotique qui empêche la polymérisation des microtubules et par conséquent la formation des fuseaux mitotique.

Une fois ajouté aux milieux de culture elle stoppe la progression des chromosomes dans la cellule.

1/ ajouter dans chaque tube conique, à l'aide d'une pipette automatique 65UL de calcemid pure pour la sortie de culture.

2/ agiter les tubes par retournement

3/ les mettre à l'étuve pendant 30 minutes

### **5) le choc (j3) :**

Le choc hypotonique au **Kcl** (sérum hypotonique) provoque l'éclatement des membranes cytoplasmique des lymphocytes et des autres cellules sanguines. Après le choc il ne reste que les débris cytoplasmique, les chromosomes maintenus dans le cytosol et les noyaux.

1/ agiter des tubes par retournement

2/ centrifuger pendant 5 min a 1400Tr/min en veillant à équilibrer les plots de centrifugeuse.

3/ aspirer le surnageant jusqu'au culot à l'aide d'une pipette pasteur reliée à pompe à vide.

4/ sortir le sérum dilué de l'étuve

5/ l'ajouter le sérum dilué (a 37°C) dans chaque tube en versant directement avec l'Erlen Meyer jusqu'à la graduation 8ml.

6/ homogénéiser vigoureuse (aspirer-refouler une dizaine de fois) avec une pipette pasteur (1 pipette par patient).

**Remarque :** Chaque pipette doit être marquée au nom du patient attention à ne pas mélanger les pipettes.

7/ placer les tubes sur un portoir en polystyrène sans les reboucher et les remettre a 37°C pendant 20min (ne pas mélanger les bouchons).

### **6) préfixation :**

L'ajout de Carnoy-acétique permet l'arrêt du choc hypotonique par acidification du milieu. Après la centrifugation se trouve sous forme de culots blanchâtres et matériel biologique à récupérer.

1/ préparer le Carnoy-acétique : 3 volumes de méthanol + 1 volume d'acide acétique (le volume totale nécessaire de Carnoy est égal a 14 multiplie par le nombre total du tube)

2/ ajouter dans chaque tube 4 gouttes de Carnoy acétique a l'aide d'une pipette pasteur en laissant les tubes sur le portoir en polystyrène

3/ Homogénéiser chaque tube avec la pipette pasteur correspondante au patient

- 4/ centrifuger tous les tubes pendant 5 min a 1400 Tr/min a 1400tr/1min
- 5/ retirer le surnageant de chaque tubes jusqu'au culot avec pompe à vide
- 6/ dissocier délicatement chaque culot avec la pipette pasteur correspondante en veillant à ne pas aspirer au-delà de la partie effilée de la pipette.

**7) première fixation :**

La fixation des métaphases avec le Carnoy-acétique permet de maintenir définitivement dans un état stable les chromosomes obtenues il faut effectuer plusieurs fixations afin d'éviter l'altération du « matériel chromosomique ».

- 1/ Ajouter le carnoy-acétique dans chaque tube jusqu'à la graduation 8ml.
- 2/ Homogénéiser chaque tube avec la pipette pasteur correspondante puis reboucher les tubes.
- 3/ Laisser en contact pendant 20 min (a température ambiante ou au réfrigérateur)
- 4/ Centrifugation pendant 5min a 1400TR/mi.

**8) deuxième fixation :**

- 1/ retirer le surnagent jusqu'au culot a l'aide de la pipette pasteur reliée a la pompe a vide
- 2/ l'ajout du carnoy-acétique dans chaque tube jusqu'à la graduation 4ml
- 4/ laisser pendant 20 min (t0 ambiante ou a +4°C si forte chaleur).
- 5/ centrifuger pondant 5min a 1400 Tr/min

**Remarque :** les fixations peuvent se faire successivement jusqu'à ce qu'après centrifugation le fixateur au déçu du culot soit claire (en général 3 fixation), cette méthode permet un gain de temps.

**9) étalement :**

L'étalement permet la préparation des métaphases sur une lame. Il faut que le noyau ne soit pas aggloméré ainsi que les métaphases, et que pour ces derniers, les chromosomes ne soient pas trop enchevêtrés.

Il est nécessaire aussi de vérifier sur ces étalements la quantité approximative de l'indice mitotique, en résumé nombre et qualité.

- 1/retirer le surnagent de chaque tube a la pipette pasteur (manuellement) en laissant un peu de Carnoyau-dessus des culots.



2/ suspendre délicatement les culots sans faire remonter les milieux au-delà de la partie effiler de la pipette pasteur correspondante

3/ déposer sur chaque lame nettoyée aux ultrasons 2 goutte (cote à cote) de la suspension. (Compter 5 lames par patient + 2 a 3 pour la haute résolution + 1 lame pour une hydratation in situ) (Les lames sont dans de l'eau désiler a 4°C au moins 24h avant l'étalement)

4/ supprimer le surplus de liquide en l'essuyant avec du papier absorbant vers l'extérieur de la lame avec le doigt. Laisser sécher les lames sur un plateau en bois recouvert d'un papier filtre.

5/ marquer des lames au nom du patient et on note les indications, FUBU (pour haute résolution) au HIS (pour Hybridation) selon le cas

6/ observer les lames au microscope inverser afin de s'assurer du nombre et de la qualité des mitoses.

#### **10) nettoyage :**

Nettoyer de dispositif de pompe à vide avec de l'eau de javel diluée. Nettoyer la paillasse au surfanios.

#### **11) validation :**

Observer les lames au microscope a contraste interférentiel afin de s'assure du nombre et de qualité de mitose, pour pouvoir par la suite réaliser les traitements en bande R et G :

##### **▪ Dénaturation et Banding R et G :**

Utiliser la technique de marquage particulier qui permet d'obtenir une coloration inhomogène des chromosomes par le Giemsa et l'apparition de bandes.

C'est la succession de bandes sombres et claires le long d'un chromosome, identique chez tous les individus pour un chromosome donné, qui en permet l'identification précise, selon le même principe qu'un code à barres.

C'est les deux principales techniques de marquage en bandes des chromosomes (*banding*), utilisées en routine :

**Les bandes G**, obtenues après traitement des chromosomes par la trypsine.

**Les bandes R**, obtenues par un traitement des chromosomes à la chaleur 87° et à pH5.1

##### **▪ coloration avec du Giemsa :**

Coloration avec la Giemsa pour que les bandes deviennent visibles.

#### **12) observation microscopique :**

Observation microscopique avec un microscope optique de chercheur à un pouvoir séparateur inférieur à 0.1Um.

➤ **Technique d'hybridation In Situ en Fluorescence (Fish) :**

Initialement, la technique d'hybridation in situ en fluorescence utilisée pour localiser certaines séquences répétées de l'ADN sur des chromosomes métaphasiques, son champ d'application s'est progressivement diversifié. (Abdelmoula, et al., 2000)

Après une étape de culture cellulaire, les sondes spécifiques de la région à étudier, sont dénaturées (cas des sondes d'ADN double brin) et hybridées sur les deux chromosomes partenaires de l'hybridation ayant été rendus monocaténares. Une ultime étape consiste à révéler l'hybridation de manière directe ou indirecte grâce à des protéines spécifiques (molécules « signal ») couplées à des fluorochromes et à la contre-coloration du support chromosomique en utilisant le DAPI (4',6'-diamidino-2-phénylindole) comme fluorophore. Les lames hybridées sont lues avec un photomicroscope à fluorescence équipé de filtres spécifiques aux différents fluorochromes, et couplé à une caméra de capture d'image. (Wilkinson, 1998)

**Protocole :** Après étalement des lames :

Le protocole de FISH que nous avons utilisé pour cette étude est celui pratiqué en routine au laboratoire de cytogénétique du CPMC de, conforme au protocole « Cytocellaquariuscompany ».

La technique se fait de préférence dans une chambre noire (technique et lecture).

**1) Préparation :**

➤ **Préparation des lames :**

Préparer les lames de microscope avec les échantillons séchés à l'air selon les procédures standard de cytogénétique (culture cellulaire).

➤ **Préparation des réactifs : (voir Annexe 3)**

- Solution de Buffer (SSC)
- Ethanol 70%, 85%, 100%
- Tampon I (SSC 0,4x pH 7,0)
- Tampon II (SSC 2x, 0,05% Tween-20 pH 7.0)

**2) Prétraitement des lames échantillon :**

La lame est plongée dans la solution Buffer (SSC 2x) pendant 2 min, à température ambiante sans agitation. Afin de bien dénaturer les brins chromosomiques. La déshydratation est réalisée ensuite dans une série de bain d'éthanol (70%, 85%, 100%), pendant 2 min dans chaque bain à température ambiante. Les lames ensuite sont laissées sécher.

**3) Pré-dénaturation :**

Les sondes sont fournies prêtes à l'emploi (ready to use (RTU)). La sonde conservée à -20°C, est décongelée à température ambiante, puis homogénéisée. Ensuite 3 µl sont prélevés et placés dans un micro-tube à centrifugation. La lame échantillon et la sonde sont préchauffées sur une plaque chauffante à 37°C pendant 5 min. La sonde est déposée sur la lame échantillon puis couverte avec une lamelle. Sceller avec du robor cément et laisser sécher.

**4) Dénaturation et hybridation :**

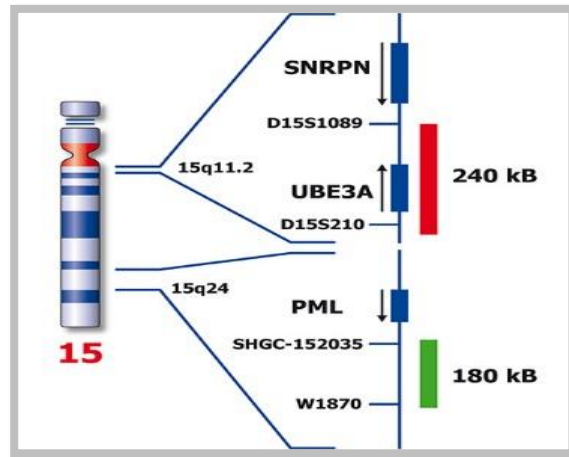
Cette étape repose sur l'association spécifique des acides nucléiques avec des bases complémentaires.

La lame est placée dans le ThermoBrite et incubée à 37°C pendant environ 5 minutes avant de lancer le programme de dénaturation/hybridation.

**Remarque :** le système ThermoBrite est un système ouvert programmable qui automatise les étapes de dénaturation et d'hybridation dans les procédures FISH :

- ✓ La dénaturation de la sonde et l'échantillon simultanément à 75°C pendant 2 min.
- ✓ l'hybridation est réalisée pendant une nuit à 37°C.

Dans la figure un exemple de sonde utilisée dans la FISH pour mettre en évidence des micro-délétions à l'origine du syndrome.



**Figure 11** : Exemple de sonde utilisé pour le diagnostic du syndrome de Prader-willi.

### 5) Lavage post-hybridation :

Dans cette étape les lames sont lavées avec un tampon I post lavage à 72c° pendant 2 min, et après dans un deuxième tampon II à température ambiante pendant 30 secondes sans agitation.

Après le séchage des lames on applique 3UL de DAPI sur chaque échantillon (Coloration des chromosomes en bleu).

Recouvrir les lames avec une lamelle et enlever les bulles d'air.

#### ➤ Stabilité des lames :

Les lames FISH sont analysables pendant un mois si elles sont conservées à l'obscurité et/ ou au-dessous de température ambiante.

### Stockage et archivage des échantillons et les résultats : (Annexe 3)

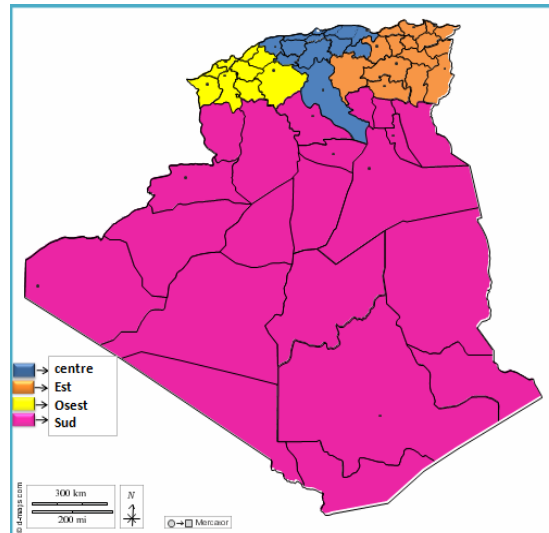
**RESULTATS**  
**ET**  
**DISCUSSION**

Dans ce mémoire, nous étudions l'apport de la cytogénétique conventionnelle (Le Caryotype) et moléculaire (La FISH) dans le diagnostic du Retard mental.

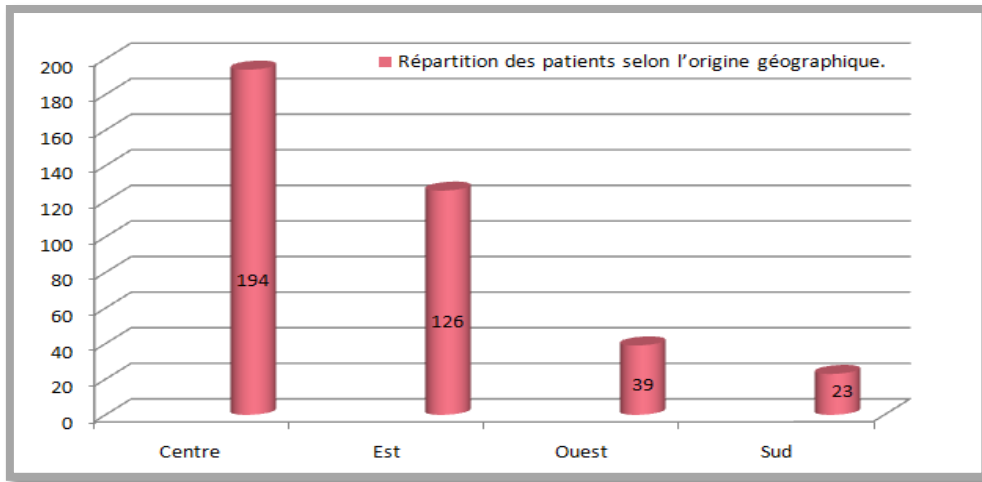
Notre travail de 3 mois au niveau du CPMC concentre sur les principes des techniques visant à nous donner de meilleurs résultats en démontrant ses intérêts et ses limites, ce qui pourrait élargir le champ de recherche pour améliorer la pratique de la cytogénétique.

### **I. Origine géographique des patients :**

Notre étude comprenait **382** patients suspectés d'atteindre le RM, recrutés par des pédiatres, neurologues et psychiatres répartis des différents régions du pays (Alger, Blida, Médéa, Boumerdes, TiziOuzou, Béjaïa, AïnDefla, Chlef, Sétif, Oran, Skikda, M'sila Biskra, Ouargla...etc.).



**Figure 12 :** les 04 Réseaux Régionaux des Registres de RM (centre-Est-Oust-Sud).



**Figure 13 :** Répartition des patients selon l'origine géographique.

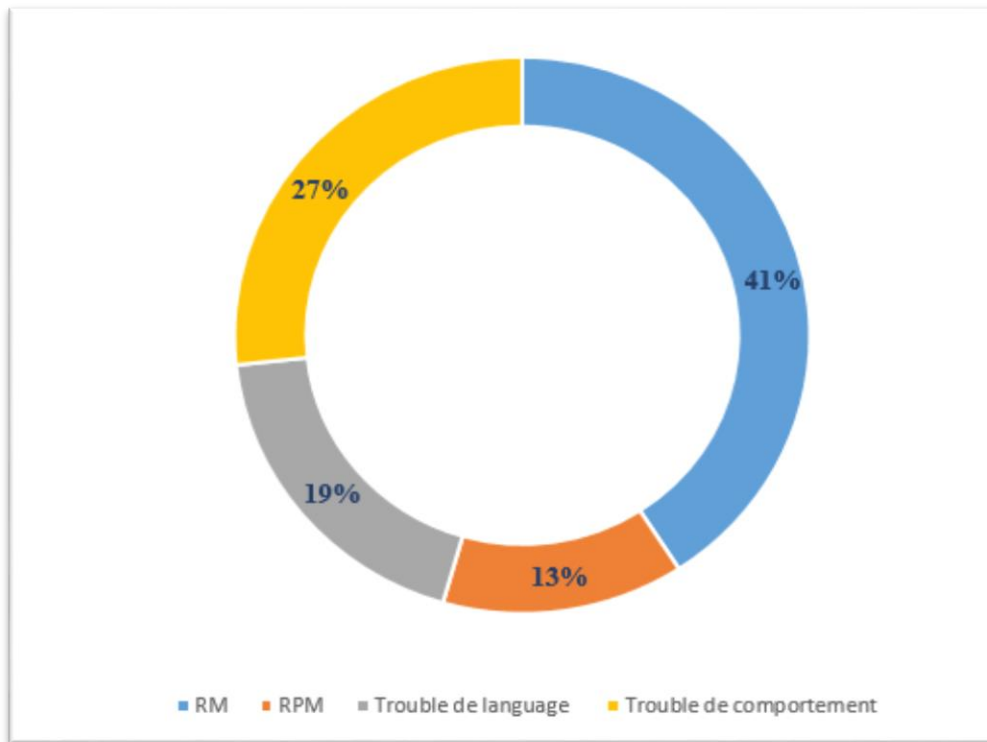
Le laboratoire étant situé à Alger (centre algérien), cette répartition nous permet de voir un pourcentage important des 50,9% de patients du centre. Quant aux patients restants, 33,04% provenaient de l'est, 10,20% et 5,86% de l'ouest et du sud de l'Algérie (**Figure 13**). C'est le seul laboratoire de cytogénétique à recruter des patients atteints de maladies rares (ambiguïté sexuelle, Turner, trisomie...)

Ces chiffres ne représentent pas une concentration plus élevée du RM dans le centre mais reflètent un biais de recrutement par rapport aux autres régions.

## **II. Caractéristique générale des patients :**

### **A- Répartition des patients selon le motif de consultation :**

Les patients présentant un retard mental syndromique ou non syndromique, ou un retard psychomoteur (RPM) sont orientés à une consultation de génétique. Dans notre cohorte de 382 patients, le premier motif de consultation est le retard mental (RM), qui représente la majorité des patients (156 patients), chez 41%, et le deuxième motif est le trouble du comportement chez 104 patients, chez 27%. Un trouble du langage est présent chez 73 patients (19 %) et un retard psychomoteur est présent chez 49 patients (13 %). (**Figure 14**)

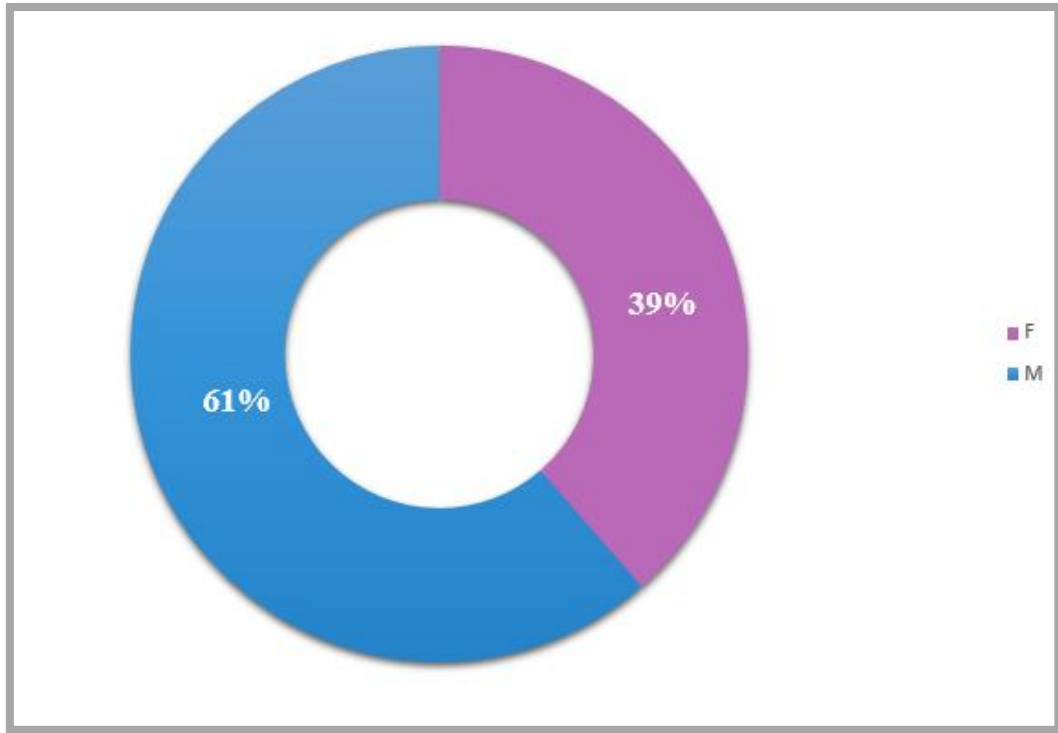


**Figure 14 :** Répartition des patients selon le motif de diagnostic a la première visite.

**B- Répartition des patients selon le sexe :**

Le sexe/ratio (Homme/Femme) de notre étude est de 1,56 avec 233 patients de sexe masculin et 149 patients de sexe féminin (**Figure 15**).





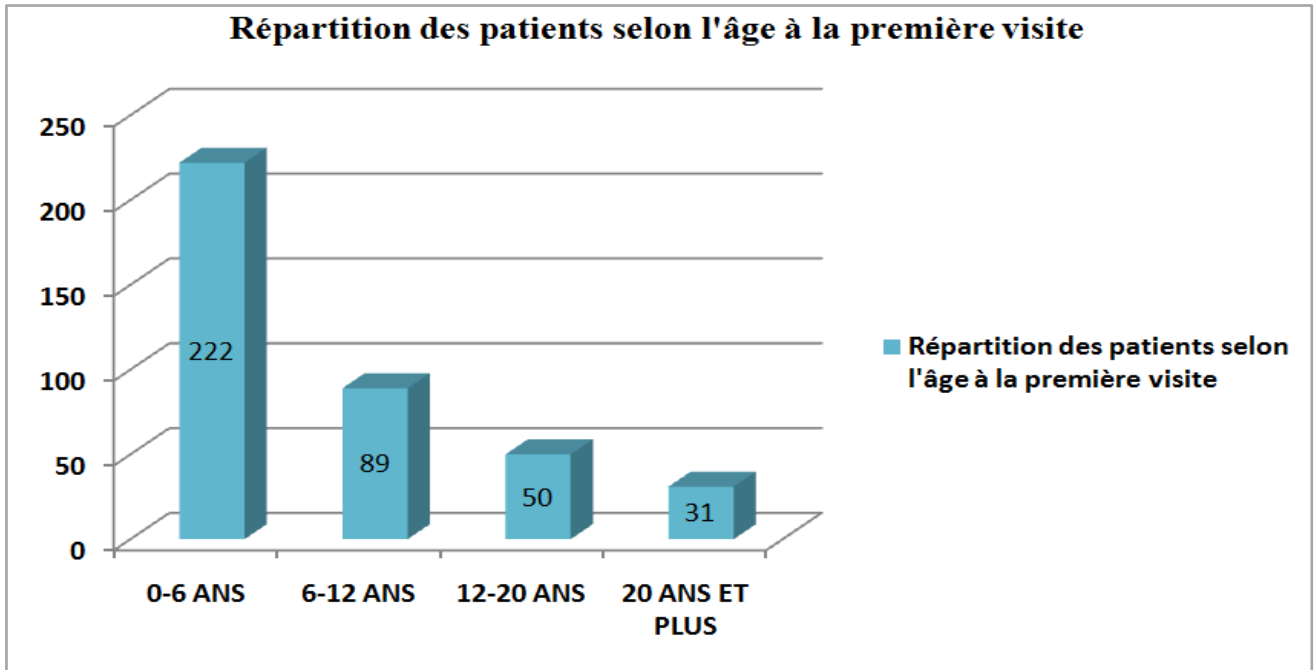
**Figure 15** : Répartition des patients selon le sexe.

Ce déséquilibre et cette prédominance masculine, est lié à une incidence plus élevée chez l'homme par rapport à la femme concernant certaines maladies, entre autres : les maladies liées à l'X, la trisomie 21 (syndrome de Down) et certains syndromes microdélétionnels, et la présence de gènes localisés sur le chromosome X, qui seraient responsables de 25% à 50 % des retards mentaux inexplicés (**Chelly, 2000**).

Ces données concordent avec ce qui a été décrit dans la littérature, où le ratio H/M varie entre 1,3/1 et 1,9/1. (**Cherkaoui, 2002**).

**C- Répartition des patients selon l'âge :**

Le total de nos patients était composé de patients allant du nouveau-né à l'âge adulte (32ans).



**Figure 16 :** Répartition des patients selon l'âge a la première visite.

L'histogramme a montré que plus de la majorité des patients (222) avec un pourcentage de 58.11% ont un âge relativement jeune (0-6 ans). Cela est dû à l'attention particulière portée aux enfants par les parents et les pédiatres. Grâce à cette vigilance, Les enfants peuvent être diagnostiqués rapidement, donc dans dès que possible, assurant ainsi à l'enfant une meilleure qualité de vie.

Les enfants âgés de 6 à 12 ans représentent 23.29% de nos patients. À cet âge, les enfants rencontrent un retard de langage, des difficultés d'adaptation sociale, des troubles des apprentissages scolaires.

Les deux derniers groupes de patients restant âgés de 12 à 18 ans, et de 18 ans et plus, représentés avec 13.08%, 8.11% respectivement, Dans cette catégorie Le phénotype clinique est plus difficile à reconnaître ce qui indique la difficulté de faire un diagnostic à l'âge d'adulte.

Ces résultats confirment que plus l'âge est précoce, plus on a la possibilité de faire un suivi bien orienté.

### **III. Analyse s cytogénétique**

Le caryotype standard a été effectué pour l'ensemble des 382 patients, ils représentent des caryotypes pathologiques et non pathologiques qui sont orientés ensuite vers la réalisation d'une hybridation in situ en fluorescence (FISH).

**Tableau VI:** Répartition des résultats du caryotype selon l'orientation clinique.

	<b>Avec orientation clinique</b>	<b>Sans orientation clinique</b>	<b>Total (%)</b>
<b>Caryotype pathologique</b>	124	3	<b>127 (33,3%)</b>
<b>Caryotype non pathologique</b>	<b>73</b>	182	255 (66,7%)
<b>Total (%)</b>	197 (51,5%)	185 (48,4%)	382 (100%)

**Les résultats du caryotype sur l'ensemble de 382 patients montrent :**

- **33.2%** (127 patients) qui présentent un caryotype pathologique (avec et sans orientation clinique)
- **66.8%** (255 patients) qui présentent un caryotype non pathologique dont 182 cas sans orientation clinique qui représentent un retard mental non syndromique ou isolé, et 73 cas avec orientation clinique qui sont suivie par une réalisation d'une analyse par FISH.

#### **❖ Répartition des résultats de Caryotype pathologique :**

Le tableau suivant représente l'ensemble des étiologies du retard mental résultent du caryotype pathologique avec et sans orientation clinique (**Tableau VI**).

**Tableau VI:** Résultats du caryotype pathologique.

<b>Etiologie</b>	<b>Nombre de cas</b>	<b>%</b>
<b>T 21</b>	110	<b>86,6%</b>
<b>T 18</b>	7	5,5%
<b>T 13</b>	1	0,8%
<b>MCS</b>	6	4,7%
<b>Anneaux de X</b>	1	0,8%
<b>Délétion 18p</b>	2	1,6%

Sur les 127 cas qui présentent un caryotype pathologique, 110 cas (86,6 %) sont des trisomiques 21. Ce fort pourcentage s'explique par le fait que la trisomie 21 constitue la première cause du retard mental de l'enfant et l'aberration chromosomique viable la plus fréquente chez l'homme. Sa fréquence est estimée à 1 pour 700 naissances, quel que soit le groupe ethnique ou socio-économique étudié (**Giraud et al, 1997**).

**1. Les anomalies de nombre :**

**A. Syndrome de down (trisomie 21) :**

**Critères cliniques :**

Ce syndrome a été diagnostiqué pour 110 patients de sexe déficient, qui portent des signes cliniques spécifiques : Un visage rond avec un nez de petite taille, des yeux en amande, des mains et des pieds plutôt petits et une taille inférieure à la moyenne à l'âge adulte.

**Résultats d'examen cytogénétique :**

Le caryotype est réalisé afin de confirmer le diagnostic de syndrome Down (**Figure 17**).

- Les résultats du caryotype montrent :
  - La formule chromosomique montre la présence de 47 chromosomes.
  - La présence en 3 copies de tout le chromosome 21.
  - La formule chromosomique : 47, XX+21

**La trisomie 21 existe sous différentes formules :**

**95 %** = Trisomie 21 libre et homogène.

47, XY, +21/ 47, XX, +21

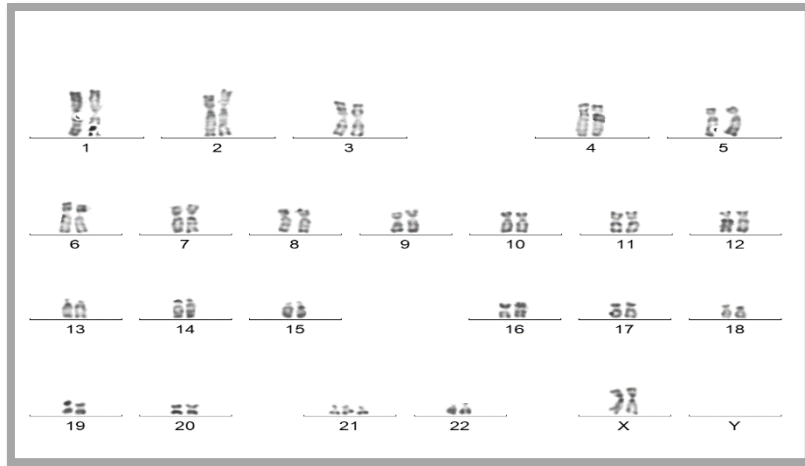
Le plus souvent homogène, rarement en mosaïque (2% des cas)

**5%** = Trisomie par translocation.

C'est une translocation robertsonienne dans 95% des cas

○ 60% = translocation entre les grands acrocentriques (chromosomes 13, 14, 15) et le chromosome 21. Deux fois sur trois, il s'agit d'une translocation (14;21). Dans 50% c'est une translocation de novo. Exemple de caryotype : 45, XY, der (14;21) (q10;q10), +21.

○ 40% = translocation entre les petits acrocentriques (chromosomes 21, 22) et le chromosome 21. Dans 80% des cas, il s'agit d'une translocation (21 ; 21). Dans 95% des cas c'est une translocation de novo. Exemple de caryotype : 45, XY, der(21) (21;21) (q10;q10), +21. (**Renaud Touraine, 2010-2011**)



**Figure 17** : Caryotype standard montrant une trisomie 21, libre et homogène .

La trisomie 21 est la plus fréquente des causes de déficience mentale et sa prévalence était de une pour 700 naissances dans les années 1990, avant le développement du diagnostic prénatal. Les études de séquençage récentes du chromosome 21 estiment à 329 le nombre de gènes portés par ce chromosome. Actuellement les études portent sur leur rôle dans le métabolisme, dix gènes au moins exerceraient une influence sur la structure et la fonction du système nerveux central et pourraient avoir un rôle dans la neuropathogénèse du syndrome.

**(ROIZEN & PATTERSON, 2003).**

### **B. La Trisomie 18 :**

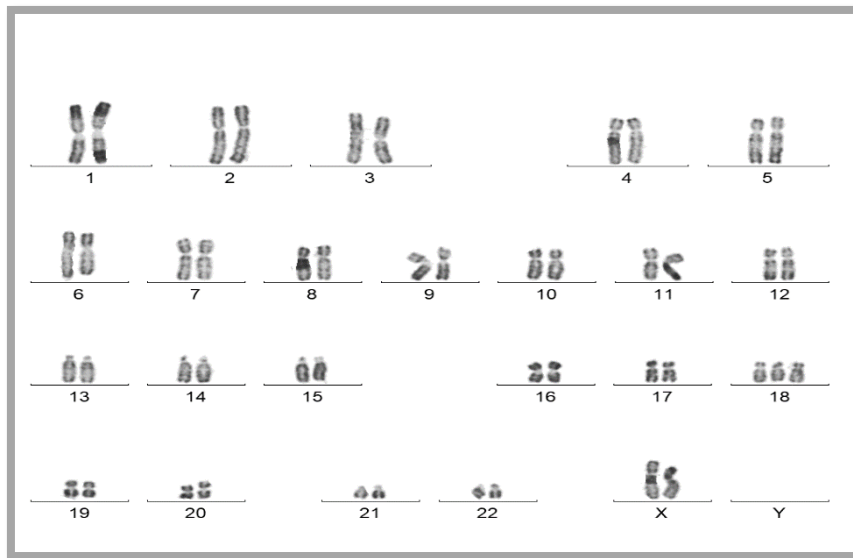
#### **Critères cliniques :**

La trisomie 18 est évoquée devant 7 patients qui présentent une dolichocéphalie, une microcéphalie avec saillie de l'occiput et une dysmorphie faciale associant un front fuyant et des malformations viscérales

#### **Résultats de l'examen cytogénétique :**

Le caryotype est réalisé afin de confirmer le diagnostic de syndrome d'Edward : **(Figure 18)**

- L'analyse Caryotypique montre :
  - La présence de 47 chromosomes.
  - La duplication du chromosome 18 en 3 copies
  - La formule chromosomique : 47, XX+18



**Figure 18 :** Caryotype montrant une trisomie 18

Ces résultats montrent la présence de la trisomie 18 qui définit par la présence en 3 copies au lieu de deux de tout ou partie du chromosome 18. C'est une anomalie chromosomique de nombre le deuxième syndrome de trisomie le plus fréquent après la trisomie 21. La trisomie 18 empêche une évolution normale du cerveau et entraîne automatiquement un retard mental important ainsi que des malformations diverses. (Carey., 2012)

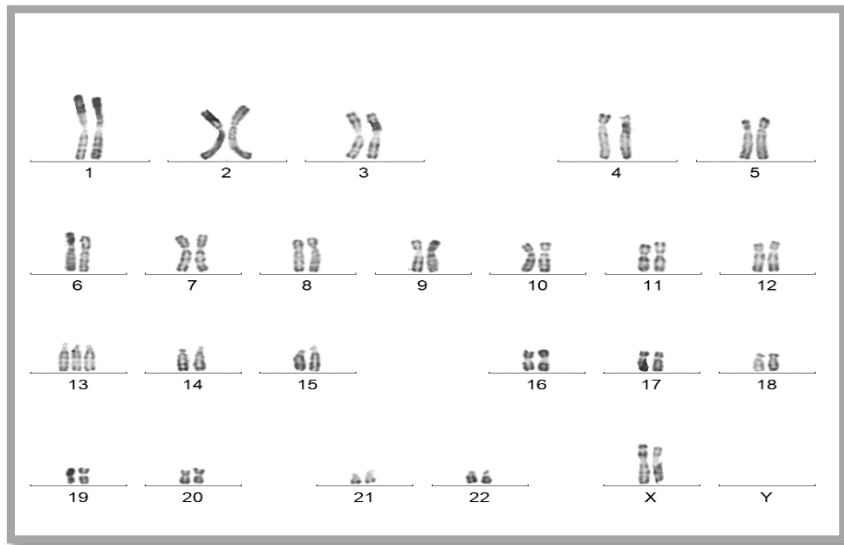
### **C. Trisomie 13:**

#### **Critères cliniques :**

Le syndrome a été diagnostiqué chez un nourrisson de 3 mois, qui présente des malformations cérébrales, oculaires, faciales et cardiaques majeures, s'associe à une microcéphalie avec aplasie cutanée du vertex, des anomalies des extrémités avec une hexadactylie aux mains et aux pieds, des malformations viscérales, digestives et uro-génitales.

#### **Résultats de l'examen cytogénétique :**

Le caryotype est réalisé afin de confirmer le diagnostic de syndrome de Patau (**Figure 19**) :



**Figure 19** : Caryotype montrant une trisomie 13.

- Les résultats du caryotype :
  - une formule chromosomique composée de 47 chromosomes
  - la présence d'un chromosome 13 supplémentaire
  - La formule chromosomique : 47, XX+13

Ce qui explique la présence du troisième syndrome de trisomie après la trisomie 21 et 18 qui est le syndrome de Patau ou la trisomie 13.

La trisomie 13 résulte dans la majorité des cas à un accident de non disjonction chromosomique qui entraîne un triplé au niveau du chromosome 13 responsable d'un déficit intellectuel sévère.(A.C. Duarte, 2014).

## 2) Anomalies de structure :

### A) Chromosome X en anneau :

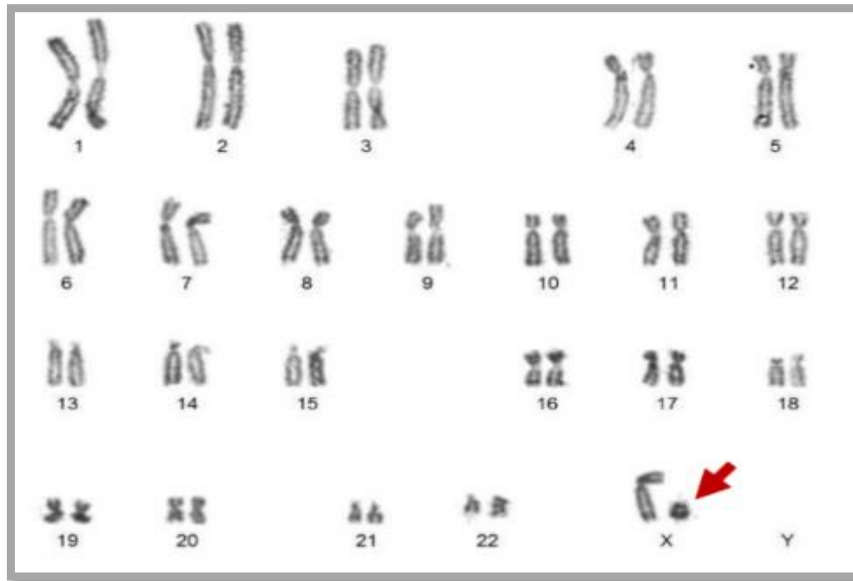
#### Critères clinique :

Ce remaniement a été trouvé chez une fille de 6 ans qui présente une Épilepsie typique suivie par des crises de panique, Impulsivité, Agressivité, microcéphalie, Dysmorphie faciale et des Malformations caractéristiques (strabisme, micrognathie, fentes palpébrales anti-mongoloïdes, et anomalies des oreilles).

#### Résultats de l'examen cytogénétique :



Le caryotype est révélé anormal (**Figure 20**) :



**Figure 20** : caryotype montrant un chromosome X en anneau.

- Les résultats du caryotype montrent :
  - une formule chromosomique composée de 46 chromosomes.
  - la présence d'un chromosome X en anneau.
  - La formule chromosomique : 46, XX, r(X).

Ce qui confirme l'existence d'un chromosome X en anneau qui est un remaniement de structure rare se produit lorsque les extrémités du même chromosome sont supprimées et se rejoignent pour former un anneau ou un cercle, les chromosomes en anneau sont dériver de plusieurs chromosomes et sont instable lors de la mitose (**Lozano, 2020**)

L'épilepsie typique résulté de ce remaniement, entraînent une dégradation cognitive progressive qui peut aboutir à un déficit intellectuel plus ou moins sévère (**Moncla, 2010-2011**)

### **B) Marqueur chromosomique surnuméraire :**

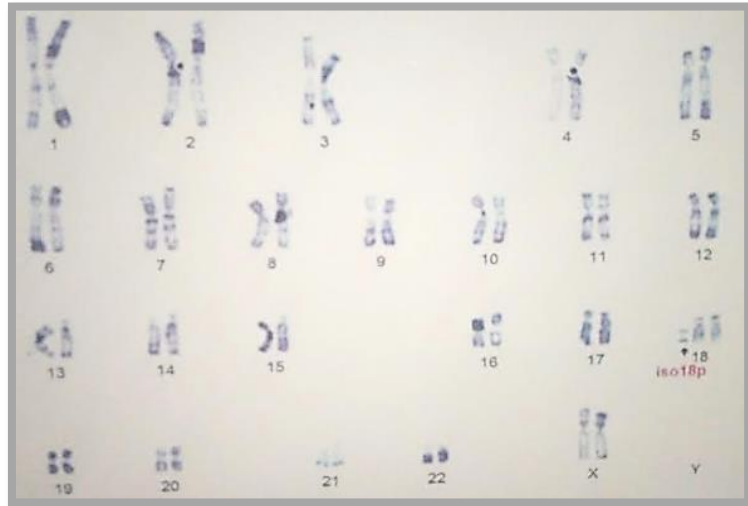
Devant le caryotype pathologique présentant un MCS, chez les 6 patients, on a choisi d'étudier un cas qui présente la Tétrasomie 18p.

#### **Critères clinique :**

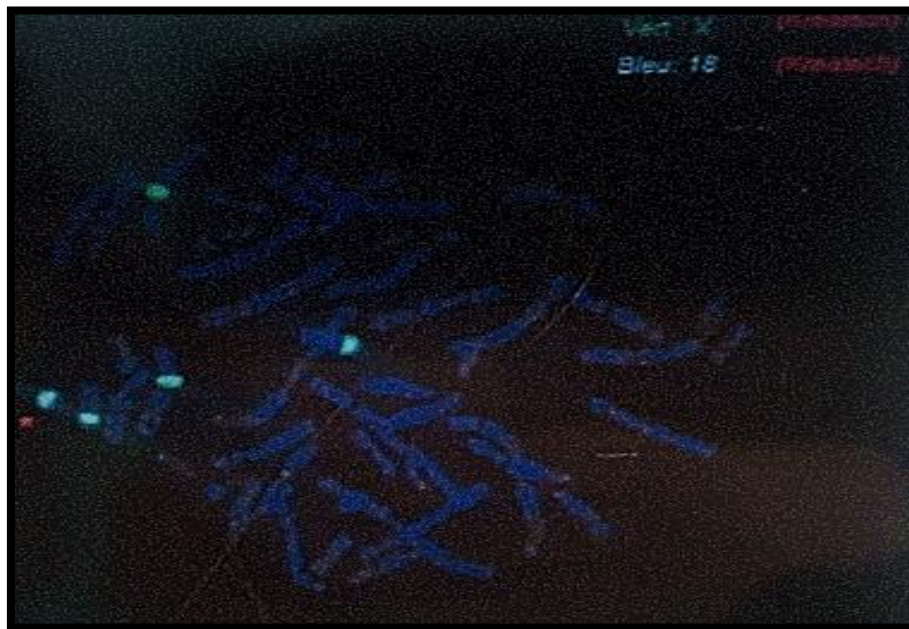
La Tétrasomie 18p est une anomalie chromosomique caractérisée par un déficit intellectuel modéré à sévère, un retard de croissance pré et postnatal, une dysmorphie crânienne particulière et des malformations rénales.

**Résultats de l'examen de Cytogénétique :**

Devant ce signe clinique chez les 2 patients le clinicien réalise un caryotype standard (**Figure 21**).



**Figure 21:** Image du caryotype standard en Banding NGR montrant le chromosome surnuméraire 18.



**Figure 22 :** résultat de FISH illustrant le tétrasomie 18p.

- Les résultats du caryotype montrent :
  - une formule chromosomique composée de 47 chromosomes
  - la présence d'un chromosome surnuméraire (MCS).

- La formule chromosomique : 47, XX, i(18) (p10) dn.

- **Résultat de la FISH (Figure 22) :**

Une analyse par FISH est nécessaire, par l'utilisation de la sonde centromérique 18 et les sondes télomérique 18pter (Kreatech) a effectivement montré que ce MSC correspond au chromosome 18 et permet de poser le diagnostic de tétrasomie 18p.

Les marqueurs chromosomiques surnuméraires (MCS) sont définis comme des chromosomes de structure anormale et qui ne peuvent pas être identifiés par les techniques de cytogénétique conventionnelle seules.

**Conseil génétique :**

Le conseil génétique doit permettre d'informer les parents sur les manifestations cliniques et le pronostic (déficit intellectuel) du syndrome. Les parents doivent également être informés du caractère sporadique de l'anomalie et donc du fait qu'elle n'est pas associée à un risque de récurrence familiale à condition qu'il ne soit pas une trisomie avec translocation.

**C) La délétion 18p (monosomie 18) :**

**Critères Clinique :**

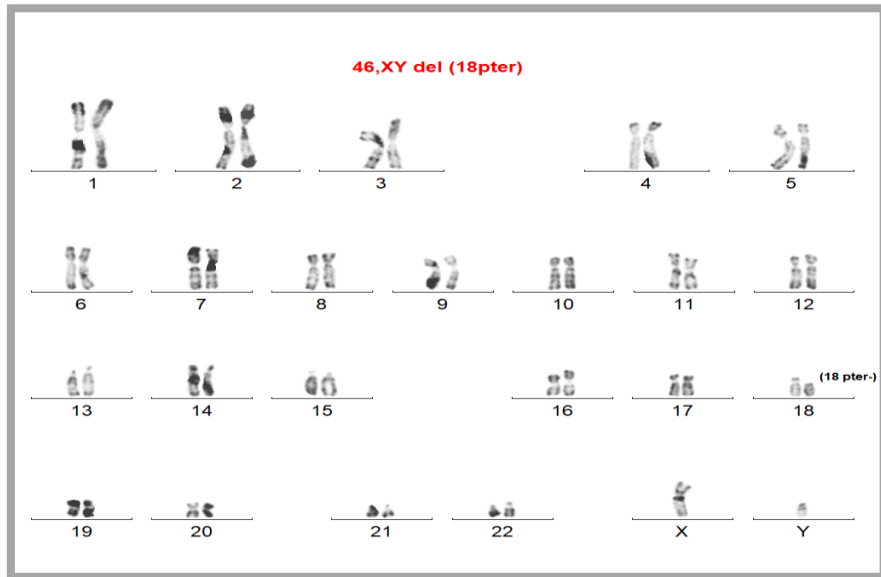
La monosomie 18 diagnostiquée devant 2 patients de sexe masculin nouveaux née qui présentent des signes cliniques spécifiques (une petite taille, un visage rond avec un philtrum court, une ptose palpébrale et de grandes oreilles décollées) dont L'analyse cytogénétique est nécessaire pour établir le diagnostic.

**Résultat de l'examen cytogénétique :**

- Les résultats du caryotype montrent :
  - Une formule chromosomique composée de 46 chromosomes (**Figure 23**).
  - Un manque d'un morceau du bras court (p) du chromosome 18.
  - La formule chromosomique 46, XY, del18.

Cette délétion fait référence à La monosomie 18p fait une anomalie chromosomique résultant de la suppression de tout ou partie du bras court du chromosome 18. L'incidence est estimée à

environ 1/50 000 nourrissons nés vivants. La déficience intellectuelle est légère à modérée.(TURLEAU, 2008).



**Figure 23 :** Caryotype standard montrant une délétion 18p.

❖ **Répartition des résultats de la FISH pour les caryotypes normaux :**

Dans notre cohorte de 73 patients dont le caryotype est appaait normal, ont bénéficié selon la demande et l'orientation de médecin, d'une analyse FISH (correspondent aux syndromes suspecté de différents type de syndrome microdélétionels).

**Tableau VII :** Microremaniements identifiés par FISH chez 73 patients adressés pour suspicion de syndrome microdélétionnel.

SYNDOME/DELETION		ORIENTATION CLINIQUE	RESULTATS	%
<b>PRADER WILLI</b>	15q11-q13	18	4	5,5%
<b>ANGELMAN</b>	15q11-q13	4	1	1,4%
<b>DI GEORGE</b>	22q11.2	13	1	1,4%
<b>WILLIAMS BEURN</b>	7q11.23	9	4	5,5%
<b>MILLER DIECKER</b>	17p13.3	2	0	0%
<b>RUBENSTEIN TAYBI</b>	16p13.3	2	0	0%
<b>CRIT DU CHAT</b>	5p15.2	4	4	5,5%
<b>SMITH MAGENIS</b>	17p11.2	2	1	1,4%
<b>WOLF HIRSHON</b>	4p16.3	3	2	2,7%
<b>PHELAN MC DERMID</b>	22q13	10	1	1,4%
<b>SOTOS</b>	5q35	2	1	1,4%
<b>SAETHER CHOTZEN</b>	1p36	1	1	1,4%
<b>TOTAL</b>		73 (100%)	22	<b>27,6%</b>

Ces chiffres mettent la lumière sur l'efficacité de cette approche diagnostique, estimée à (27.6%). Une valeur supérieure à celle retrouvée dans la littérature qui est de 20% **(Goldenberg, 2010)**.

Le tableau ci-dessus met aussi clairement en évidence les limites de la FISH qui reste tout de même une technique ciblée nécessitant une orientation clinique pertinente et une connaissance préalable de ce que l'on recherche. Toutefois l'absence de l'invormativité chez 72,4% des cas, on ne doit pas systématiquement remettre en cause la fiabilité et l'efficacité de la FISH ni même les compétences du clinicien généticien dans l'orientation de celle-ci.

Notre étude souligne également les fréquences des syndromes de Prader-Willi et Di-George qui constituent une grande partie des demandes d'examen cytogénétiques. Ces derniers reviennent positifs dans 42,5%.

Ceci confirme le caractère sporadique des syndromes microdélétionnels et leur importance en termes de fréquences qui en fait un véritable problème de santé publique d'autant plus que la prise en charge de ces maladies chroniques et invalidantes est coûteuse.

D'après les résultats cytogénétiques, les chiffres mettent en lumière l'efficacité de cette approche diagnostique, estimée à (31%), (149/382) cas confirmés. Une valeur un peu plus supérieure à celle retrouvée dans la littérature qui est de 30%. **(Goldenberg, 2010)**.

## **Prader-Willi :**

### **Critères clinique :**

Ce syndrome a été diagnostiqué devant 18 patients de sexe différents qui présentent des signes cliniques spécifiques : une dysmorphie faciale (une étroitesse bitemporale, des yeux en amande, une bouche tombante avec lèvre supérieure fine) et des anomalies squelettiques (scoliose, cyphose, ostéopénie). une obésité avec de petites mains et de petits pieds.

### **Résultats de l'examen Cytogénétique :**

Les résultats du caryotype montrent :

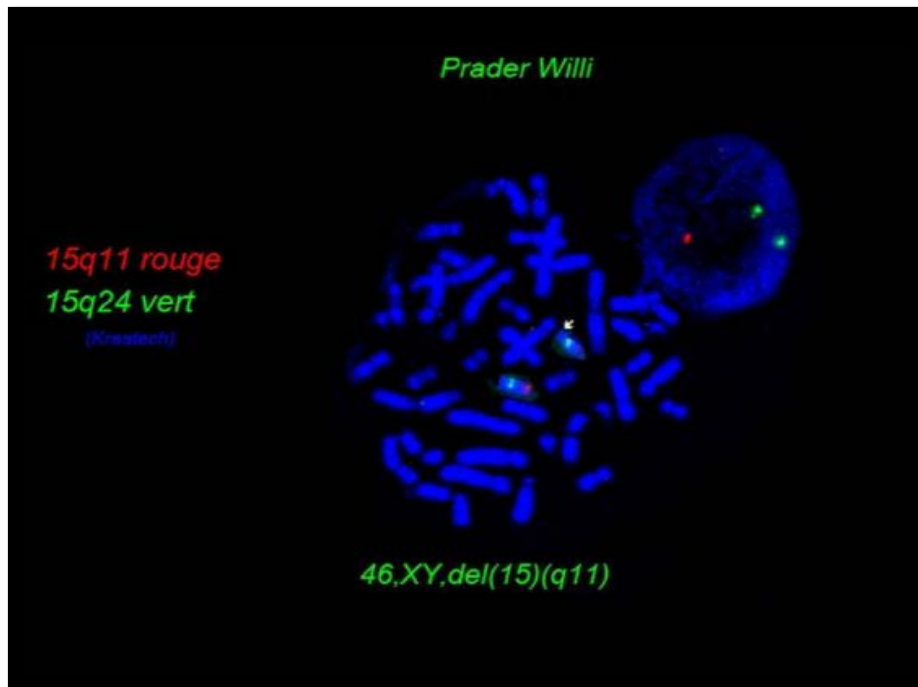
- Une formule chromosomique composée de 46 chromosomes 46,XX. Devant la présence de signes évoquant le phénotype clinique du syndrome de Prader-willi, le clinicien a orienté le diagnostic dans ce sens :

Une analyse ciblée par FISH en utilisant deux sondes qui donne un signal rouge pour la région critique 15q11 incriminée dans le PWS. Une autre sonde 15q24 (PML : Pro Myelocytic Leukemia probe) y a été ajoutée pour faciliter l'identification du chromosome, elle donne un signal vert, c'est la sonde témoin (**Figure 24**).

Les résultats de la Fish montrent :

- La présence de deux signaux verts indique que le patient possède les deux chromosomes 15.
- la présence uniquement d'un seul signal rouge nous renseigne sur l'absence de la région SNRPN au niveau du chromosome 15 n'ayant pas de signal
- La formule chromosomique de cette FISH est :46,XY.ish Del(15)(q11) (SNRPN-).

Ces résultats montrent que 4 patients sont effectivement atteints du PWS et ont comme étiologie une microdélétion au niveau de la région q11 du chromosome 15.



**Figure 24 :** Résultat d'une FISH illustrant la délétion 15q11.

Dans la littérature la délétion 15q11 est retrouvée dans 70% des cas de PWS. Le retard mental dans ce cas varie d'un enfant à l'autre. Si la microdélétion 15q11-q12 est présentée dans 65 à 70 % des cas, la disomie **maternelle** en est la cause dans 25 à 30 % des cas. Le défaut d'empreinte peut en être la cause dans 1 % des cas. Si l'anomalie génétique est de novo, le risque de récurrence est extrêmement faible sauf pour les mutations du centre de l'empreinte dont le conseil génétique est complexe. Le gène responsable du phénotype est le gène SNRPN.(Calabria, 2020) (Dimassi et al, 2017).

#### **Conseil génétique :**

Dans e cas ou le syndrome de PWS est confirmé chez le patient, une FISH est effectuée sur les chromosomes parentaux dans le but de vérifier si la microdélétion est d'origine parentale ou pas. Si le résultat de la FISH est négatif cela implique que cette délétion est apparue de façon spontanée (de novo) chez le patient.



**A) Syndrome d'Angelman :**

**Critères clinique :**

Quatre patients de sexe différents présentent une absence de langage, ataxie, convulsions et comportement hyperactif et joyeux avec de fréquents éclats de rire.

**Résultats de l'examen Cytogénétique :**

L'analyse Caryotypique révèle une formule chromosomique normale.

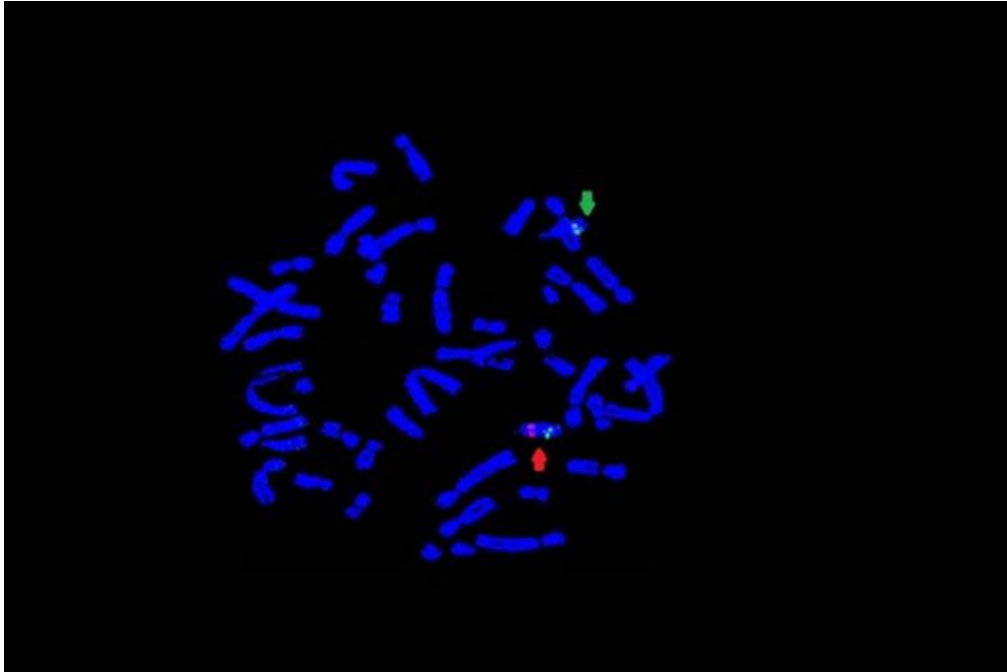
Pour confirmer le diagnostic évoquant de la présence de syndrome d'Angelman le clinicien dirige vers une analyse par Fish dans ce sens :

Une analyse ciblée par FISH en utilisant deux sondes, l'une spécifique de la région critique du AS correspondant au locus 15q11-13 marquée par un fluorochrome rouge et une autre sonde spécifique de la région télomérique du chromosome 15, utilisée comme témoin et marquée en vert. **(Figure 25).**

- Les résultats montrent :
  - la présence de deux signaux verts correspondant aux deux chromosomes de la paire 15.
  - la présence d'un seul signal rouge indiquant la présence d'une délétion du locus 15q11-13 compatible avec le syndrome d'Angelman.
  - La nomenclature cytogénétique de cette FISH est : 46,XY.Del(15)(q11)(Angelman)

On en conclut donc que le patient est effectivement atteint du AS et a comme étiologie une microdélétion au niveau de la région q11 du chromosome 15.

La délétion de la région 15q11-q12 d'origine maternelle est responsable du phénotype dans 60 à 65 % des cas. Les disomies paternelles en sont responsables dans 7 % des cas et les défauts d'empreinte, dans 3 %. Les mutations du gène UBE3A, gène responsable de ce syndrome, ont été trouvées dans 10 à 20 % des cas alors que l'absence d'anomalies moléculaires peut aussi en être responsable dans également 10 à 20 % des cas. **(Dimassi et al, 2017).**



**Figure 25 :** Résultat d'une FISH illustrant la délétion 15q11

**B) Di Gorges:**

**Critères clinique :**

Le syndrome de DiGeorge (DGS) a été diagnostiqué pour 13 patients de sexe différent qui présentent presque les mêmes symptômes : une Cardiopathie, un développement anormal du thymus, une hypocalcémie et une hypoplasie parathyroïdienne et d'autres caractéristiques comprennent des anomalies palatines, rénales, oculaires et gastro-intestinales, et des malformations squelettiques.

**Résultat de l'examen Cytogénétique :**

Le caryotype ne montre aucune anomalie ni de nombre ni de structure et révèle la présence des 46 chromosomes normaux.

Une analyse par FISH est tout à fait recommander pour élucider le diagnostic :

La Fish est faite en utilisant 2 sondes ; une qui est spécifique à la région critique de DGS correspondant au locus 22q11.2 avec une fluorescence verte ; et l'autre utilisée comme témoin spécifique de la région critique correspondant au locus 22q13.3, avec une fluorescence rouge. (Figure 26).

- Les résultats de la FISH montrent :
  - La présence de deux signaux rouge correspondant aux deux régions correspondant au locus 22q13.3.
  - La présence d'un seul signal vert indiquant la présence d'une délétion du locus 22q11.2 compatible avec le syndrome de DiGeorge.
  - La nomenclature cytogénétique de cet FISH est : 46, XY, Del (22) (q11) (DGS)

Ces résultats confirment la présence de syndrome DiGeorge (ou syndrome velocardiofacial) chez un patient, due à une délétion du chromosome 22q11 est une maladie génétique qui touche un enfant sur 2 000 à un enfant sur 4 000. **(Donna, 2012)**

Ce syndrome représente une combinaison de signes et de symptômes causés par des défauts dans le développement des structures dérivées des arcs pharyngés au cours de l'embryogenèse y compris les maladies psychiatriques et les retards psychomoteurs avec déficience intellectuelle. **(Donna, 2012).**



**Figure 26 :** Résultat d'une FISH illustrant la délétion 22q11.

**C) Williams-Beuren :**

**Critères Clinique :**

Ce syndrome a été diagnostiqué chez 9 patients, qui portent des signes cliniques spécifiques presque identiques :

Une dysmorphie faciale reconnaissable (œdème périorbitaire, joues basses et pleines, lèvres épaisses, iris stellaire, faciès d'elfe, un front large...), une cardiopathie (sténose supra valvulaire aortique le plus souvent).

**Résultat de l'examen Cytogénétique :**

La carte Caryotypique montre la présence de 46 chromosomes normaux (aucune anomalie de nombre ni de structure).

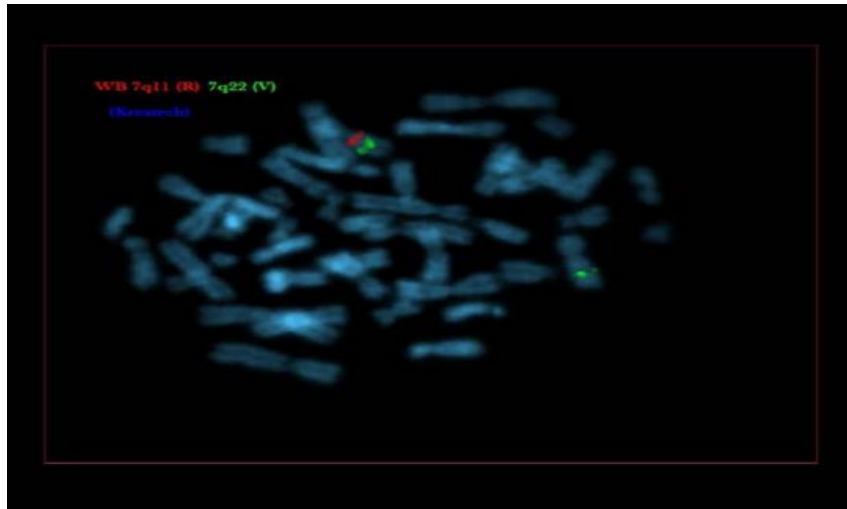
Devant la présence de signes évoquant le phénotype clinique du syndrome de Williams Beuren, les cliniciens ont orienté le diagnostic dans ce sens :

Une analyse ciblée par FISH en utilisant deux sondes, l'une spécifique de la région critique du WBS correspondant au locus 7q11.1 marquée par un Fluorochrome rouge et une autre sonde spécifique de la région télomérique du chromosome 7, utilisée comme témoin et marquée en vert. (**Figure 27**).

- Les résultats montrent :
  - la présence de deux signaux verts, confirmant la présence de deux chromosomes homologues de la paire 7
  - et un seul signal rouge indiquant la présence d'une délétion du locus 7q11 compatible avec le syndrome de Williams Beuren.
  - La nomenclature cytogénétique de cet FISH est: 46, XY. Del (7) (q11) (WBS)

Le syndrome de Williams-Beuren résulte d'une microdélétion en 7q11.23. La mise en évidence par FISH de cette microdélétion permet de confirmer le diagnostic suspecté cliniquement chez 4 patients.

Le RM de ces enfants est modéré à sévère (QI moyen à 50) avec un profil cognitif hétérogène.



**Figure 27** : Résultat d'une FISH illustrant la délétion 7q11.

#### **D) Cri Du Chat :**

##### **Les Critères Clinique :**

Le syndrome de Cris Du Chat est une anomalie chromosomique. Sa caractéristique clinique la plus remarquable est l'existence d'un cri chez le bébé monochromatique présent à la naissance, évoquant le miaulement d'un chat qui a donné son nom à cette maladie. Ce cri anormal est lié à une anomalie larynx, il disparaît spontanément dans les premières semaines de vie. Ceci oriente vers la recherche des autres signes très évocateurs et constants : une microcéphalie associée à une dysmorphie faciale. Elle associe une arête nasale large et plate, un hypertélorisme, un épicanthus, une micrognathie. **(Karim Ouldin, 2012)**

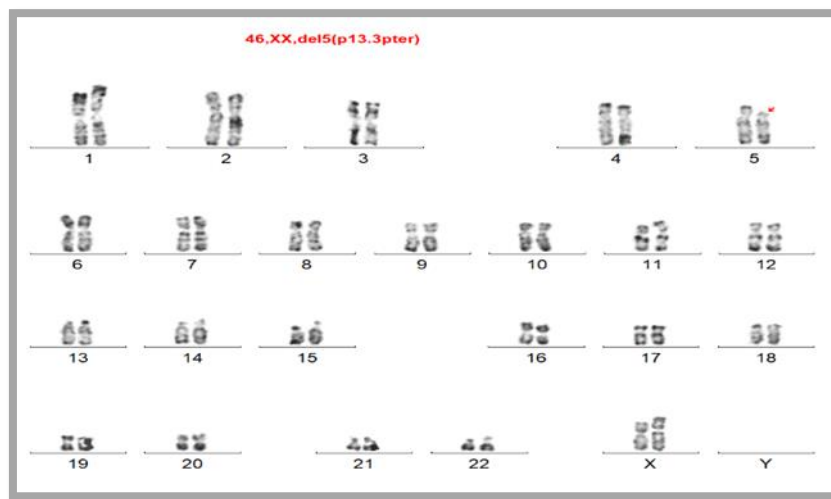
##### **Résultats de l'examen Cytogénétique :**

Sur un prélèvement sanguin de nos patients qui représentent ces signe clinique on a réalisé un caryotype qui a permis de mettre en évidence une délétion homogène du bras court du chromosome 5 (5p-) **(Figure 28)**, ce qui montre la présence du syndrome de Cri Du Chat pour 4 patients.

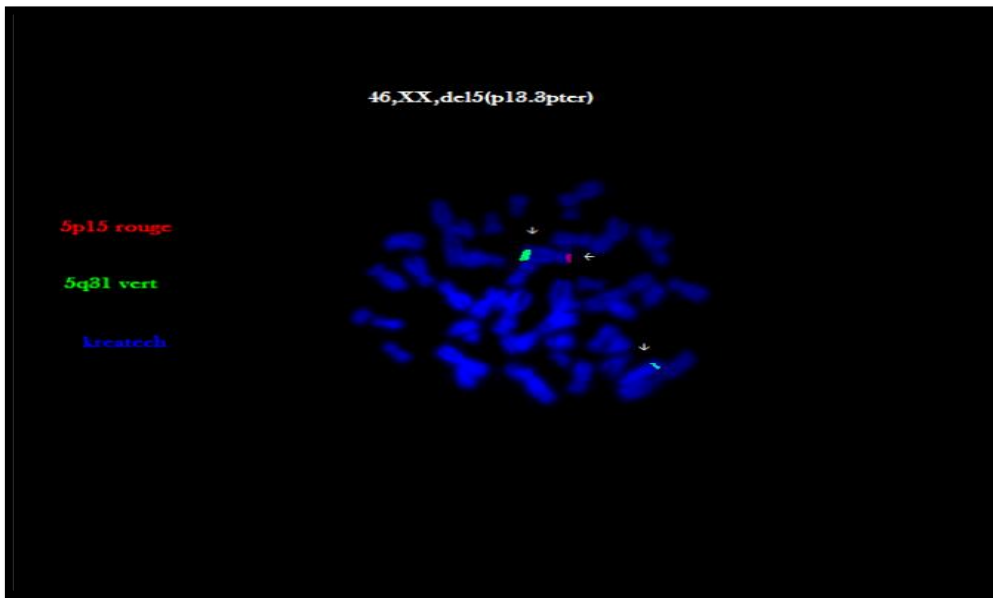
Une analyse par FISH a été réalisée, afin d'identifier avec précision la région délétée; Pour cela on a utilisé une sonde spécifique de la région critique en 5p15, de 580 Kb, marquée en rouge et une sonde témoin spécifique du locus 5q31 marquée en vert. (**Figure 29**).

- L'analyse FISH de l'image montre :
  - la présence de deux signaux verts, confirmant la présence de deux chromosomes homologues
  - et d'un signal rouge indique Suppression de la région 5p15.
  - La nomenclature cytogénétique de cette Fish est : 46, XX, Del (5) (p15).

Cette délétion est responsable d'un syndrome bien déterminé qui est le syndrome de cris du chat, dans lequel le retard mental est sévère. (**Karim Ouldin, 2012**)



**Figure 28** : Caryotype standard en bandes R montrant une délétion 5p13, avec la formule chromosomique 46, XX, del5 (p13pter).



**Figure 29** : résultat d'une Fish illustrant la délétion 5p15.

#### **E) SMITH MAGENIS :**

##### **Critères Clinique :**

Le syndrome de Smith-Magenis est une maladie génétique qui se caractérise par un déficit intellectuel, des troubles du comportement et des troubles du sommeil, et traits particuliers du visage. Les enfants atteints sont généralement des enfants affectueux, gais, attentionnés, très désireux de plaire, mais agités et impulsifs. Ils présentent : une dysmorphie cranio-faciale, caractérisée par un visage plat et large avec une hypoplasie malaire constante, un nez ensellé, un front bombé, une bouche en chapeau de gendarme, des oreilles mal ourlées (**A. Poissona, 2015**).

##### **Résultats de l'examen Cytogénétique :**

L'analyse caryotypique se révèle normale et ne montre aucune anomalie de nombre ni de structure. Devant la présence de signes clinique chez deux patients de 18 mois du syndrome de Smith Magenis, le clinicien a orienté le diagnostic dans ce sens :

Une analyse par FISH a été réalisée, en utilisant deux sondes : l'une spécifique de la région critique du Miller Dieker correspondant au locus 17p13.3 marquée par un fluorochrome

rouge, et une autre sonde spécifique de la région critique du Smith Magenis correspondant au locus 17p11.2, utilisée comme témoin et marquée en vert.

Les résultats montrent :

- La présence de deux signaux rouge correspondant aux deux régions critiques du Miller Dieker.
- La présence d'un seul signal vert indiquant la présence d'une délétion du locus 17p11.2 compatible avec le syndrome de Smith Magenis.

Ce syndrome comporte un retard mental modéré, des troubles du comportement avec hyperactivité, une intolérance à la frustration, des manifestations d'autoagressivité et des troubles du sommeil avec inversion de rythme nyctéméral accessibles à un traitement spécifique. On retrouve aussi une dysmorphie faciale et des extrémités courtes. L'étude des gènes inclus dans cette microdélétion a permis de montrer que ce syndrome est lié principalement à la délétion d'un seul gène le gène RAI1 (**Dimassi et al, 2017**).

## **F) Wolf-Hirschhorn:**

### **Critères Clinique :**

Le syndrome de Wolf-Hirschhorn (WHS) a été publié pour la première fois en 1965 par Wolf et al (**Agatino Battaglia, 2015**).

WSH est une anomalie du développement caractérisée par des traits faciaux évocateurs, un retard de croissance pré- et postnatal, une déficience intellectuelle, un retard psychomoteur sévère, des crises d'épilepsie et une hypotonie. Elle évoque un casque de « guerrier grec » avec un front haut, un hypertélorisme, une hypoplasie orbitaire, une exophtalmie, la glabella est large avec parfois un hémangiome, les fentes palpébrales horizontales ou obliques en haut et en dehors, un nez aux bords rectilignes et parallèles, un philtrum court. (**Agatino Battaglia, 2015**).



**Résultats de l'examen Cytogénétique :**

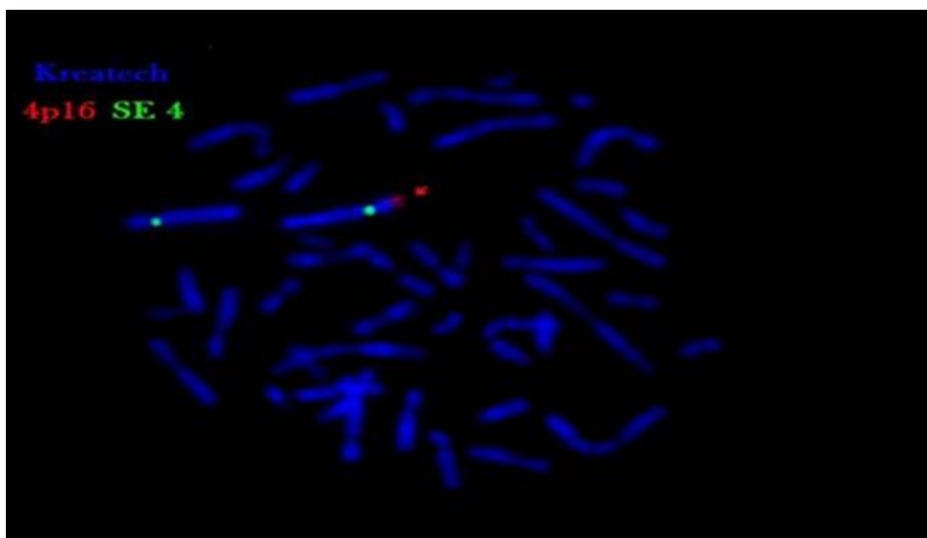
L'analyse par caryotype est faite pour 3 patients qui présentent des signes cliniques évocateurs de WHS. Le caryotype montre aucune anomalie ni de structure ni de nombre et révèle la présence de 46 chromosomes normaux.

Une analyse par FISH pour confirmer le cas a été réalisée en utilisant 2 sondes ; la première est une sonde spécifique du locus qui donne un signal rouge pour la région critique 4p16. La deuxième sonde SE4 (the chromosome 4 Satellite Énumération (SE) probe) donne un signal vert pour faciliter l'identification du chromosome. (**Figure 30**).

- La Fish révèle :
  - la présence de 2 signaux verts qui indique que le patient possède la paire d'autosome n°4.
  - Par contre le signal rouge apparaît uniquement sur un chromosome ce qui nous renseigne l'absence de la région WHSCR.
  - La nomenclature cytogénétique de cetFISHest : 46, XY. Ish Del (4) (p16) (WHSCR).

La mise en évidence par FISH de cette microdélétion permet de confirmer le diagnostic de syndrome du Wolf-Hirschhornchez deux patients.

Syndrome du Wolf-Hirschhornest une anomalie chromosomique résultant d'une délétion de taille variable de l'extrémité du bras court du chromosome 4 (4p-).(Marcella Zollino, 2014).



**Figure 30** : Résultat d'une FISH illustrant la délétion 4p16.

**G) PHELAN MCDERMID :**

**Critères Clinique :**

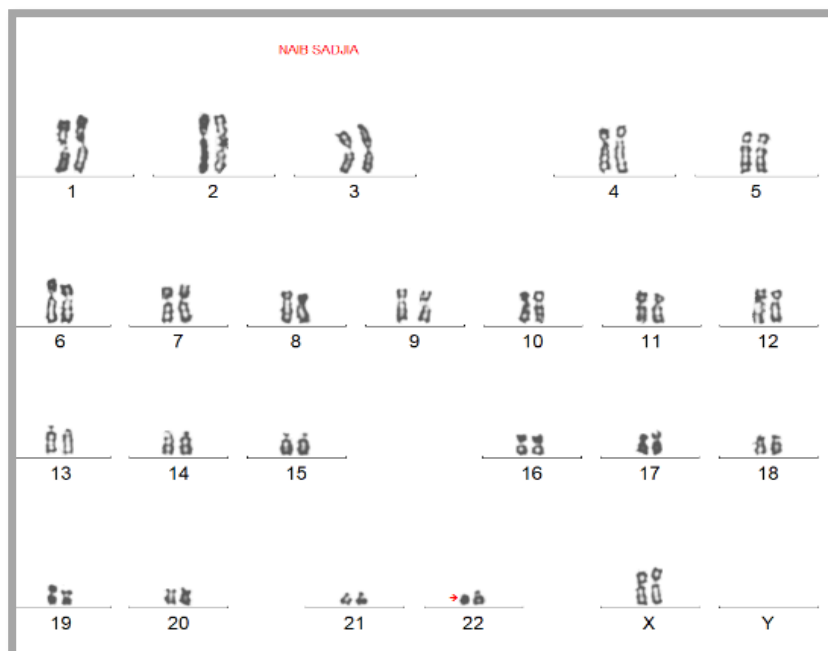
Le syndrome Phelan Mc Dermid a été diagnostiqué chez 1 patient, qui porte des signes cliniques d'un retard de développement psychomoteur, un retard sévère d'acquisition du langage, des joues pleines, un nez bulbeux et un menton pointu.

**Résultat de l'examen Cytogénétique :**

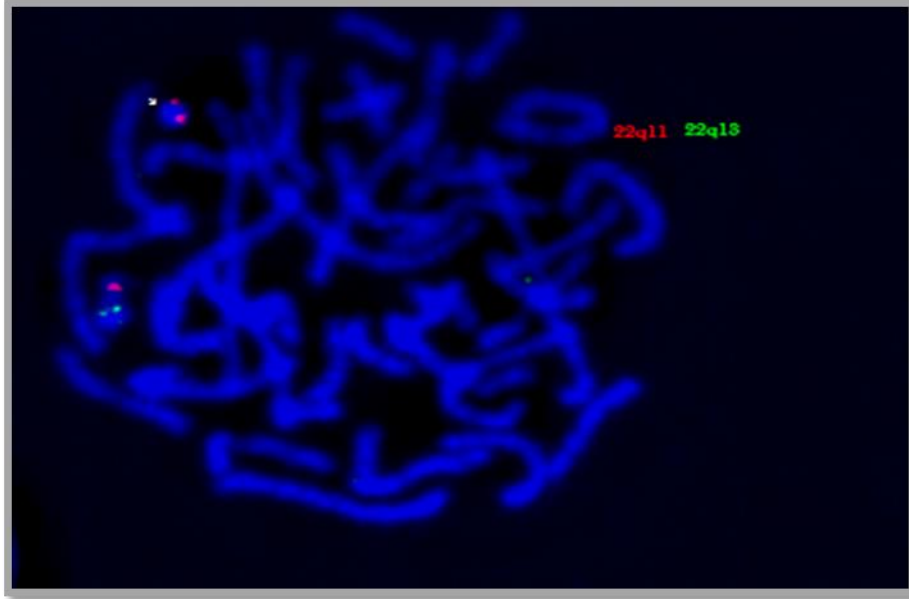
Dans l'analyse caryotypique le résultat montre la présence de 46 chromosomes, et révèle un remaniement de structure sur la région télomérique du chromosome 22 (**Figure 31**).

La réalisation d'une Fish en utilisant la sonde (TBX1) spécifique du locus 22q11, et une autre sonde témoin du syndrome VCF spécifique de locus 22q13, a été réalisée pour confirmer l'origine du retard mental de cette patiente. (**Figure 32**).

- Les résultats de La FISH révèlent :
  - une absence du signal vert qui correspond à la région 22q13, ce qui confirme le diagnostic posé pour ce patient.
  - La nomenclature cytogénétique est donc : 46XX,ishdel22q13(SHANK3).



**Figure 31 :** caryotype standard montrant une délétion sur la région télomérique du chromosome 22.



**Figure 32 :** Résultat d'une Fish illustrant la délétion 22q13.

C'est un syndrome associant une croissance conservée ou accélérée, une déficience intellectuelle avec retard majeur de langage, des troubles du comportement de type autistique. Il n'y a pas de dysmorphie faciale facile à reconnaître. Le gène SHANK3 inclus dans la délétion est un gène majeur du syndrome en particulier pour la déficience intellectuelle (Dimassi et all, 2017).

#### **H) SOTOS :**

##### **Critères clinique :**

Ce syndrome a été diagnostiquée chez 2 patients qui présentent des caractéristiques cliniques spécifiques comprennent une macrocéphalie congénitale, un front proéminent avec une démarcation des cheveux apparemment reculée, une croissance pré- et postnatale accélérée, un âge osseux avancé et des mains et des pieds larges.

##### **Résultat de l'examen Cytogénétique :**

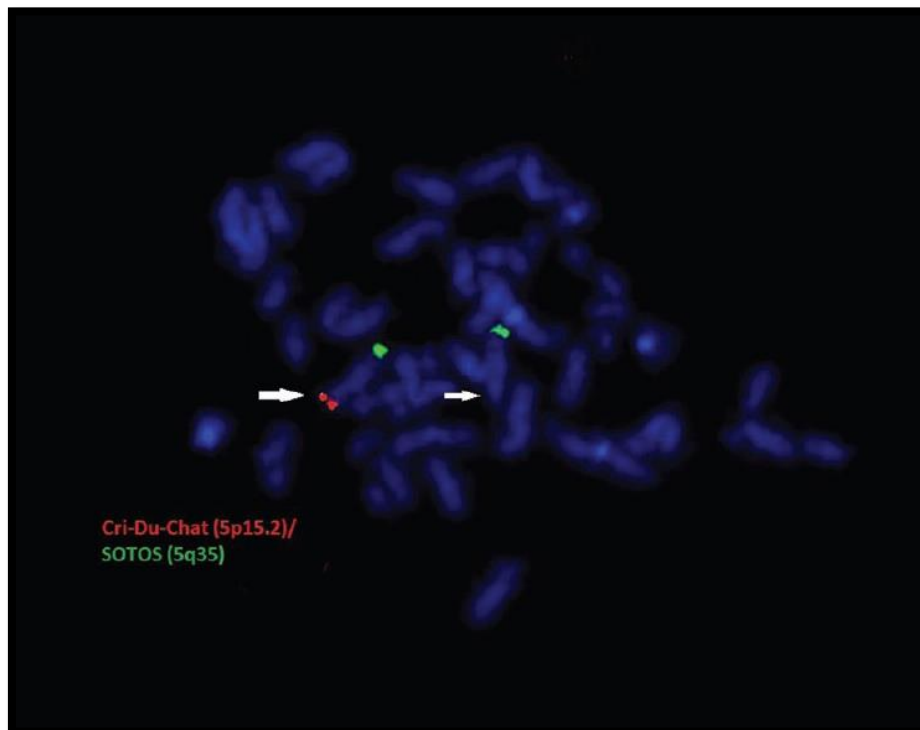
Le caryotype réalisé ne montre aucune anomalie ni de nombre ni de structure (normal).Devant la présence de signes évoquant le phénotype clinique du syndrome de SOTOS, le clinicien a orienté le diagnostic dans ce sens :

Une analyse ciblée par FISH fut réalisée, en utilisant deux sondes, l'une spécifique de la région critique du SOTOS, correspondant au locus 5q35 marquée par un fluorochrome vert et une autre sonde spécifique de la région critique du cri du chat correspondant au locus 5p15 marquée par un rouge et vert. (**Figure 33**).

- Les résultats montrent :
  - La présence de deux signaux rouge et deux signaux vert correspondant la région critique du Cri Du Chat.
  - La présence d'un seul signal vert indiquant la présence d'une délétion du locus 5q35 compatible avec le syndrome de SOTOS.

Les résultats de la Fish confirment le diagnostic de syndrome de SOTOS chez un patient avec une délétion 5q35.

Le syndrome de SOTOS est un gigantisme caractérisé par une croissance excessive durant l'enfance, les individus atteints ce syndrome ont souvent un déficit intellectuel, des difficultés d'apprentissage et un retard du langage. Ils peuvent présenter certains voire tous les critères diagnostiques de l'autisme.



**Figure 33** : Résultat d'une FISH illustrant la délétion 5q35.

**D) Saethre-Chotzen:**

**Critères clinique :**

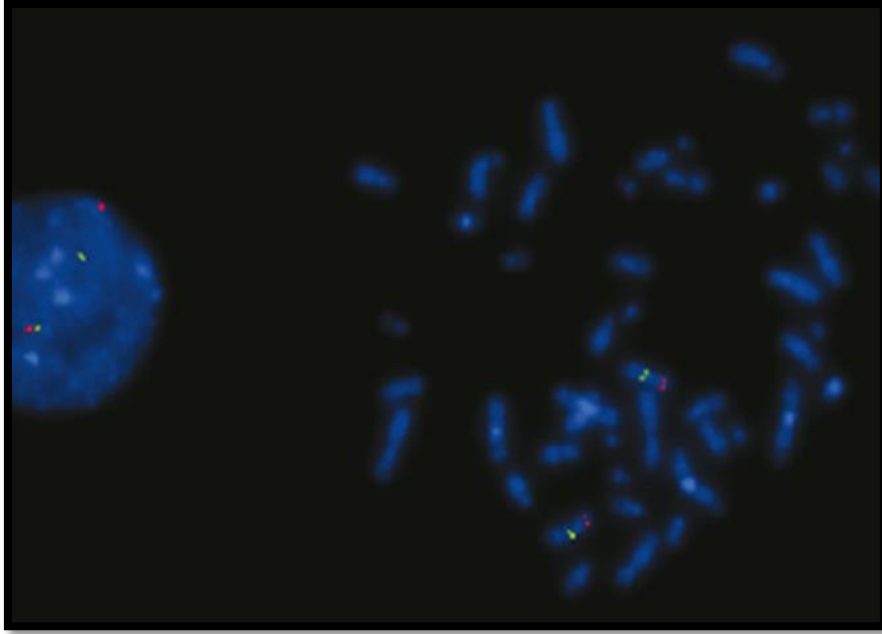
Ce syndrome a été diagnostiqué pour un seul patient, un garçon qui présente un phénotype caractéristique du Saethre-Chotzen. Cet enfant présente une synostose coronal, dysmorphie, un hypertélorisme, un ptosis, implantation basse des cheveux, oreilles petite et mal ourlées, et un prognathisme, pommettes saillantes, joues tombent, nez retroussé, narines antéversées, Les mains sont courtes avec des syndactylies membraneuses des 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> doigts.

**Résultat de l'examen Cytogénétique :**

L'analyse par caryotype standard chez cet enfant n'a montré aucune anomalie ni de nombre ni de structure (46, XY) normal. Devant la présence les signes évoquant le phénotype clinique du syndrome de Saethre-Chotzen le clinicien dirige a la réalisation d'hybridations in situ en utilisant la sonde correspondant à la région 7p21.1 explorant le gène SCS qui est à objectivé une délétion de cette région confirmant ainsi le syndrome de Saethre-Chotzen avec une sonde spécifique de la région critique du WBS correspondant au locus 7q1.1 après avoir observé des caractéristiques similaires au syndrome de Williams-Beuren. (**Figure 35**).

- Les résultats montrent :
  - La présence de deux signaux verts correspondant la région critique du WBS.
  - La présence d'un seul signal rouge indiquant la présence d'une délétion du locus 7q21.1 compatible avec le syndrome de Saethre-Chotzen.
  - La formule chromosomique 46, XY.ish(7) (p21.1) (TWIST1)+.

Ces résultats confirment la présence de la délétion 7p21.1 qui corresponde au syndrome de Saethre-Chotzen chez ce patient.



**Figure 34 :** Résultat d'une FISH illustrant la délétion 7p21.1.

# **Conclusion**

## **Et**

# **Perspective**

## Conclusion :

Notre travail a été réalisé au sein de laboratoire d'Hormonologie de Centre Pierre et Marie Curie, unité de cytogénétique, nous a permis de nous adapter à deux techniques de Cytogénétique conventionnelle et FISH afin d'établir l'apport de la cytogénétique dans le diagnostic du Retard mental et d'assurer un conseil génétique précis.

La première technique la Cytogénétique classique consiste à la réalisation d'un caryotype standard de marquage en bande G et R dont le quelle on a pu identifier les facteurs génétiques chromosomique (les anomalies de nombre et de structure) associée au Retard Mental, mais uniquement ceux qu'ils sont de taille suffisamment importante. Celle-ci nécessite l'apport de la deuxième technique de cytogénétique moléculaire qui est une technique complémentaire du caryotype basée sur l'hybridation *in situ* (FISH) ce qui permet de compléter le diagnostic par précision des remaniements chromosomique microscopique (syndromes microdélétionelle) non détecté par le caryotype. Néanmoins, la FISH reste une technique de ciblage non globale du génome qui dépend d'une bonne orientation de diagnostic (une bonne connaissance des critères phénotypiques spécifique à chaque syndrome) pour un choix de sondes adaptée.

Les résultats de Cytogénétique (Caryotype et FISH) de notre cohorte de 382 patients ont révélé l'étiologie du retard mental chez 149 cas (39%) ce qui indique les limites de la cytogénétique conventionnelle et moléculaire.

L'évolution rapide des connaissances et des technologies nécessite une réflexion et des efforts dans chaque laboratoire pour mettre en place et valider de nouvelles technologies.

Les avancées les plus récentes de la cytogénétique moléculaire concernent la possibilité de rechercher des désordres génomiques non plus directement par l'observation chromosomique mais par l'utilisation directe de L'ADN brut lors de techniques d'hybridation génomique comparative (CGH-array), la NGS mais aussi la Méta génomique et la Bioinformatique.

Ces dernières permettent un diagnostic plus précis et dans les meilleurs délais évitant la phase du diagnostic. Il est fort envisageable que l'application médicale de ces nouvelles techniques va entraîner un bouleversement important dans le domaine, et éclaircie la causes de plusieurs retard mentaux pour le diagnostic a ce dernier.



# Références

**Abdelali. M. (2015).** Génétique humaine, *Publication Universitaires 1*, 2015. Vol. p47-59-62-64-65-73-74.

**Abdelmoula. N., Portnoï. B., Vialard. M., Amouri. F., Van den. A., Taillemite. JL. (2000).** Les techniques de cytogénétique moléculaire : principe et progrès. Paris : Med Sci , 2000. Vol. 16, n° 12 p.1405-11.

**Agatino. B., John. C., Carey. T. (2015).** Wolf–Hirschhorn syndrome. American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics. 2015. Vol. 169, 3, pp. 216-226.

**Ainsbury. E. (2011).** DOSIMÉTRIE CYTOGÉNÉTIQUE : APPLICATIONS À LA PRÉPARATION ET À LA CONDUITE DES INTERVENTIONS D'URGENCE RADIOLOGIQUE. Vienne : s.n., 2011. Vol. 20-37:239.

**Balkan. M., Isi. H., Gedik. A., Erdemolu. M., Budak. T. (2010).** Un petit chromosome marqueur surnuméraire, dérivé du chromosome 22, éventuellement associé à des avortements spontanés répétés. Genet Mol Rés. Vol. 9(3), pp. 1683–9.

**Berger. R. (2007).** Cytogénétique humaine. De 1956 à 2006. s.l. : Pathologie Biologie, 55., 2007. Vol. 1 : 1-12.

**Bickmore. W. A., Sumner. A. T. (1989).** Mammalian chromosome banding-An expression of genome organization. *Trends Genet.* Vol. 5:144–9.

**Bouriach. A. (2012).** La cytogénétique et classification des hémopathies.

**Briard. M., Morichon-delvallez. N. (2006).** Anomalies chromosomiques. *EMC Pédiatrie* .Elsevier SAS, Paris : s.n., 2006.

**Caignec. C. (2010-2011).** Caryotype humain : Technique - Indications. Service de génétique médicale, CHU Nantes, France.

**Calabria. A. (2020).** Hypogonadisme masculin chez l'enfant, The Children's Hospital of Philadelphia.

**Carey. A., John. C. (2012).** The trisomy 18 syndrome Orphanet Journal of Rare Diseases .

**CARLIER. M., AYOUN. C. (2007).** « Chapitre 1. Notions sur le quotient intellectuel (QI). Définitions du retard de développement intellectuel » Déficiences intellectuelles et intégration sociale. [Psychologie et Sciences humaines]. p. 224.

**CHELLY. J., FRANCIS. F., BELDJORDC. B. (2006).** Genetics and pathophysiology of mental retardation. *Eur J Hum Genet.* pp. 701-713.

**DALLA. P. S., DAN. B. (2001).** Handicaps et déficiences de l'enfant. [éd.] De Boeck Supérieur. *La déficience intellectuelle.* s.l. : De Boeck Supérieur. pp. 141-151.

- Damien. S., Catherine.T. (2010/2011).** Types, fréquences et mécanismes de formation des anomalies chromosomiques. *Collège National des Enseignants et Praticiens de Génétique Médicale ;Service de Cytogénétique Constitutionnelle, Centre de Biologie et de Pathologie , Université Claude Bernard. Service d’Histo-Embryo-Cytogénétique, Hôpital Necker Enfant malade .Lyon,Paris.*
- Dimassi. S.,Tillaa. M., Sanlaville. D. (2017).** Anomalies chromosomiques. s.l. : Journal de pédiatrie et de puériculture.
- Donna. D. (2012).** Syndrome de délétion 22q11.2. Encyclopédie Orphanet pour professionnels.
- Douchin. S., Do-Ngoc. D., Rossignol. A. M. (2000).**Angelman syndrome and severe vagal hypertonia.*Threepediatric case reports.* Archives des Maladies du Coeur et des Vaisseaux. Vol. 5, 93, pp. 559-563.
- Duarte. A., Menezes. A., Devens. A., Roth.J., Garcias.G. (2014).** Martino-Roth Patau syndrome with a long survival. A case report Département de Zoologie et Génétique, *Institut de biologie*, université fédérale de Pelotas.
- Dupont. D. Rabineau. J. M. (2008).** Cours de cytogénétique humain. s.l. : Faculté de Médecine Cochin-Port Royal. Université PARIS V.
- El Hafidi. N., Ghanimi. Z., Gaouzi. A., Benhamou. B., Alaoui M'sseffer. B. (2004).** Syndrome de Rubinstein-Taybi : à propos d'une forme familiale. Archives de Pédiatrie. Vol. 11, 8, pp. 978-979.
- Engel. E., Genet. A. (1995).**Uniparentaldisomy:areview of causes and clinicalsequelae. Vol. 38, pp. 113—36.
- Estienne. J. M. (2010).** Observations médicales et conceptions de l’aliénisme à Charenton entre 1825 et 1840. Vol. 40, pp. 95-112.
- FLINT. J., WILKIE. A. O, BUCKLE. V. J., WINTER. R. M., HOLLAND. A.J., DERMID. H. E. (1995) .** The detection of subtelomericchromosomalrearrangement in idiopatic mental retardation. . *natCenet.*
- Francke. U. (1999).** Williams-Beurensyndrome:genes and mechanisms. Hum Mol Genet. Vol. 8, pp. 1947–54.
- FRAYEN. G., MARYNEN. P., FRYNS. J.P. (2002).**mental retardation, vanishingboundariesbetween non-specific (MRX) and syndromic (MRXS) forms. Vol. 62, pp. 423-432
- Fritsch. A., Murad.A., Haegelé. M. (2017).** L'autisme et le Retard Mental-Aider L'adulte à S'épanouir .*Livre universitaires sur les TCC [Apprendre la Psychologie].* pp. 15-19.
- Gérald. B., Vincent. D. P. (2008).** Définition du retard mental. *épidémiologie.* [évaluation clinique]. pp. 196-201.

**Goldenberg. A., Saugier-Veber. P. (2010).** Retards mentaux d'origine génétique, genetics of mental retardation. *Pathologie Biologie*. Vol. 58, pp. 331-342.

**Goumy.C., Benier.C., Giollant.M., Bonnet-Dupeyron.M., Jaffray. J., Vago.P. (2006).** Apport des techniques de CGH et CGH ARRAY en cytogénétique constitutionnelle pré et postnatale. *Morphologie*. Vol. 90, p. 80. 289.

**Grewal. S. I., &Jia. S. (2007).**Heterochromatin revisited. s.l. :*Nat Rev Genet*. Vol. 8:35-46.

**Heitz. R. (1928).** L'hétérochromatine des mousses. 69:762-818. .

**Iarmar. C., Gwenaëlle. A. B., & Thierry. O. (2007).** Anomalies chromosomiques de nombre, instabilité génétique et expositions professionnelles. *Bulletin du cancer*. Vol. 94.4, pp. 381-388.

**Khoshnood. B., Bouvier-Colle. M. H., Leridon. H., Blondel. B. (2008).** Impact of advancedmaternalage on fecundity and women's and children'shealthJGynecoIObstet Bio IReprod. Vol. 37, pp. 733-747.

**Kornberg. R. D., & Thomas. J. O. (1974).**Chromatinstructure;oligomers of the histones. s.l. : Science, Vol. 184:865-8. .

**Lemay. J. F, Herbert. A. R., Dewey. D. M, Innes. A. M. (2003).** A rational approach to the childwith mental retardation for the paediatrician. *Paediatr Child Health*.

**Liehr. T., Mrasek. K., Weise. A., Dufke. A., Rodriguez. L. (2006).** Petits chromosomes marqueurs surnuméraires - progression vers une corrélation génotype-phénotype. *Cytogenet Génome Res*. Vol. 112(1-2), pp. 23-34.

**Lodé. L., Avet-Loiseau. H. (2007).** Anomalies chromosomiques et géniques dans les hémopathies malignes : EMC Hématologie.

**Lozano. P. (2020).** Anomalies chromosomiques structurales Comment affectent-elles l'embryon et le patient porteur.*InstitutBernabeu – Clinique de reproduction asistida*.

**Lynn. B., John. C., Raymond. J. (2003).** Génétique médicale:Compus Masson, 2003. Vol. 7-46:413.

**Mitelman. F., Muleris. M., Richard. F., Apiou. F., Dutrillaux. B. (1969).** Hybridation In Situ en cytogénétique moléculaire, principes et techniques.

**Moncla.A. (2010-2011).** Aspects cliniques des anomalies des autosomes hors trisomie 21.

**Noll. M. (1974).**Subunit structure of chromatin.: Nature, Vol. . 251:249-51.

**Ouldim. K., Samri. I., Bouguenouch. L., Hamdaoui. H., El Otmani. I., Hbib. M., Chaouki. S., & Hida. M. (2012).** Le syndrome de Cri du Chat : A propos d'une observation Pan African Medical Journal.

**Poissona, A., Alain, N., Damien, S., Cochat, P., De Leersnyder. H., Rigarda. C., Franco. P., Des Portes. V., Edery. P., Demily. C. (2015).** Le syndrome de Smith-Magenis, une association unique de troubles du comportement et du cycle veille/sommeil. [ScienceDirect].

**Portes. V., Livet. M., Vallée. L., & le Groupe de travail de la Société française de neuropédiatrie. 2002.** (SFNP) sur les retards mentaux ; Démarche diagnostique devant une déficience mentale de l'enfant.

**ROIZEN N. J., PATTERSON D. (2003),** Down's syndrome, *Lancet*, 361, 1281-89

**Ridgway. P., Maison. C., & Almouzni; G. (2002).** chromatine: organisation fonctionnelle du génome. s.l. : Atlas génétocytogenet Oncol Haematol.

**Rio. M., Colleaux. L., Sanlaville. D., Borck. G., Molinari. F., Munnich . A. (2004).** Approche diagnostique du sujet présentant un retard mental sévère et syndromique Archives de Pédiatrie. Vol. 11, pp. 566-5680.

**Roger. M. (2012).** nouvelle version de la Classification française des troubles mentaux de l'enfant et de l'adolescent. *CFTMEA 2012*.

**Romana. S., Malan. V. (2010-2011).** Cytogénétique moléculaire. *Service d'Histo-Embryo-Cytogénétique, Hôpital Necker Enfants Malades, Paris, Cours de formation* : . Collège National des Enseignants et Praticiens de Génétique Médicale.

**Samri. I., Bouguenouch. L., Hamdaoui. H., El Otmani. I., El Omairi. N., Chaouki. S., Hida. M., & Ouldim. K. (2013).** Marqueurs chromosomiques : à propos d'un cas. *La revue médicale panafricaine*. Vol. 15, p. 104.

**Schlicht. L. (2021).** Connaître et éduquer l' idiot. *Revue d'histoire des sciences humaines*. Vol. 38, pp. 119-139.

**Serge. R., Valérie. M. (2010-2011).** Cytogénétique moléculaire. *Service d'Histo-Embryo-Cytogénétique, Hôpital Necker Enfants Malades, Paris*.

**STEVENSON. R. E., PROCOPIO-ALLEN. A. M., SCHROER. R. J, COLLINS. J. S. (2003).** Genetic Syndromes among individuals with mental retardation. Vol. 123A, 1, pp. 29-32.

**STEWART. K., DEITZ. J. (1986).** Motor development in children with Sotos cerebral gigantism. *Physical and occupational therapy in pediatrics*. Vol. 6, 1, pp. 41-53.

**Tassabehji. M. (2003).** Williams-Beuren syndrome: a challenge for genotype-phenotype correlations. *Hum Mol Genet*. pp. 229-37.

- Touraine. R., De Fréminville. B., Sanlaville. B. (2010-2011).** la trisomie 21. *Collège National des Enseignants et Praticiens de Génétique Médicale.*
- TAKAHASHI. N., HASHIDA. H., ZHAO. N., MISUMI. Y., SAKAKI. Y. (1997).** High density DNA filter analysis of the expressions profiles of the genes preferentially expressed in human brain. *gene.*
- Tassabehji. M. (2003).** Williams-Beuren syndrome: a challenge for genotype-phenotype correlations. *Hum Mol Genet.* pp. 229–37.
- TURLEAU, C. (2008).** Monosomy 18p. *Orphanet Journal of Rare Diseases .* Vol. 3, 1, pp. 1-5.
- Vagoa. P. (2009).** Un demi-siècle de cytogénétique humaine et médicale. Vol. 93, pp. 42-50.
- Verlag. S. (1979).** HSU TC Human and mammalian cytogenetics. New York .
- Véronique. M. (2010).** manuel de techniques d'anatomo-cytopathologie, Chapitre 1- Bases biologiques, anatomiques et physiologiques. : Edition Masson ,. Vol. 19:1-19.
- Watson. J. Crick. F. (1953).** MOLECULAR STRUCTURE OF NUCLEIC ACIDS. A *Structure for Deoxyribose Nucleic Acid.* s.l. : Nature, 1953.
- Weischet. W.O., Allen. J. R., Riedel. G., & Van Holde. K. E. (1979).** The effects of salt concentration and H-1 depletion on the digestion of calf thymus chromatin by micrococcal nuclease. s.l. : *Nucleic Acids.* Vol. 6:1843-62.
- Wen. X., Leonardet. H. (2002).** The epidemiology of mental retardation: Challenges and opportunities in the new millennium. *Mental Retardation and Developmental Disabilities .* Vol. 8, pp. 117-134.
- Wilkinson. D.G. (1998).** In situ hybridization: a practical approach. s.l. : Oxford University Press.
- William. A., Paznekas. L., Cunningham. D. Howard. R., Korf. H., Lipson. T. W., Grix, M. F., Goldberg. R., Borochowitz. Z., Kirk. A., Mulliken. J., Mingfei. Y., Ethylin. W. C. (1998).** Hétérogénéité génétique du syndrome de Saethre-Chotzen, due aux mutations TWIST et FGFR. Vol. 62, 6, pp. 1370-1380.
- Zollino. M., Orteschi. D., Ruitter. M., Pfundt. R., Steindl. K., Cafiero. C., Ricciardi. S., Contaldo. I., Chieffo. D., Ranalli. D., Acquafondata. C., Murdolo. M., Marangi. G., Asaro. A., & Battag. D. (2014).** Unusual 4p16.3 deletions suggest an additional chromosome region for the Wolf-Hirschhorn syndrome—associated seizure disorder. *Epilepsia.* Vol. 6, 55, pp. 849-257.

