

# Comment explorer une déficience intellectuelle chez l'adulte ?



*Guidelines for an adult with intellectual disability (mental retardation)*

**Delphine Héron,  
Aurélia Jacquette**

Centre de référence maladies rares  
« Déficiences intellectuelles  
de cause rare »,  
Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris  
<delphine.heeron@psl.aphp.fr>

## Mots clés

déficience intellectuelle,  
examens génétiques,  
dysmorphie

## Key words

mental retardation,  
facial dysmorphism,  
genetic investigations

## Pour la pratique on retiendra

La déficience intellectuelle (DI) est une pathologie fréquente, dont les causes sont multiples et individuellement rares (voire exceptionnelles), rendant la démarche diagnostique difficile. Pour les familles, l'exploration des adultes présentant une DI est rendue plus difficile par le fait qu'il n'existe que peu de structures comprenant des médecins d'adultes formés à la prise en charge du handicap mental. Sur un plan pratique, la prise en charge du diagnostic étiologique commence toujours par une étape clinique, comportant d'abord la réalisation d'un arbre généalogique et le recueil de l'histoire du patient (parfois délicate à reconstruire à l'âge adulte), puis par l'examen clinique en insistant sur l'examen morphologique et neurologique. À l'issue de cette première étape sont envisagées des investigations paracliniques systématiques ou ciblées en fonction de l'orientation. Dans tous les cas, seul un diagnostic étiologique de certitude pourra permettre un conseil génétique fiable des apparentés.

## Abstract

Mental retardation (MR) is defined as a significant impairment of cognitive and adaptive functions, with onset before age 18 years. MR is estimated to occur in 1-3 % of the population, but causes of are numerous (each is rare), including genetic and environmental factors. Diagnosis is highly dependent on a comprehensive personal and family medical history, a complete physical examination (especially morphological and neurological) and a careful developmental assessment. These will guide the selection of appropriate evaluations. A regular follow-up is also important for etiologic evaluation of MD that could spread on many years.

**L**a déficience intellectuelle (DI) (à préférer au terme de « retard mental ») est définie comme une diminution significative des capacités intellectuelles associée à une limitation des facultés adaptatives dans différents secteurs tels que la communication, l'autonomie, l'apprentissage scolaire, la vie sociale, la responsabilité individuelle, le travail, les loisirs, survenant avant 18 ans. La DI est un problème de santé publique puisqu'elle concerne 1 à 3 % de la population, mais sur un plan individuel, les causes sont multiples et individuellement rares, voire exceptionnelles. De ce fait, la

démarche du diagnostic étiologique des patients présentant une DI est difficile et la cause exacte de cette déficience reste encore souvent inexplicite après le bilan étiologique. La plupart du temps, l'enquête étiologique est réalisée dans l'enfance. Néanmoins, les adultes présentant une DI sont de plus en plus nombreux à consulter. La principale raison en est le conseil génétique de la fratrie, qui souhaite connaître le risque d'avoir un enfant avec un handicap intellectuel avant d'envisager une grossesse.

## DÉFINITION ET ÉPIDÉMIOLOGIE DES DÉFICIENCES INTELLECTUELLES

Le niveau d'intelligence est évalué sous forme d'un quotient correspondant aux aptitudes comparées à une population de référence de même âge chronologique. Le QI exprime les capacités en référence à une échelle gaussienne sur des tests normés dont la moyenne est de 100 et l'écart type de 15. On parle de déficience intellectuelle à partir d'un QI en dessous de 70. Celle-ci est qualifiée de légère entre 50 et 70, de modérée entre 35 et 50, de sévère entre 20 et 35, et de profonde en dessous de 20.

## Résumé pour les patients

### COMMENT EXPLORER UNE DÉFICIENCE INTELLECTUELLE CHEZ L'ADULTE ?

La déficience intellectuelle est fréquente car elle concerne 1 à 3 % de la population. Elle se définit par un quotient intellectuel inférieur à 70, associé à des difficultés d'adaptation dans la ...



La suite sur

webneurologie.com

On estime habituellement que cette pathologie touche de 1 à 3 % de la population avec une incidence apparente qui augmente jusqu'à l'âge de 20 ans en raison de la détection tardive des formes modérées.

## ÉTIOLOGIES DES DÉFICIENCES INTELLECTUELLES

Les étiologies des DI se répartissent entre les causes acquises et les causes génétiques (tableau 1). Parmi ces dernières, on distingue essentiellement les anomalies chromosomiques et les anomalies géniques (mais il existe d'autres causes). Il existe de grandes discordances dans la littérature quant au poids de chacune de ces étiologies. Ces disparités s'expliquent par les multiples biais de sélection des séries publiées et par l'évolution des connaissances qui modifie progressivement l'impact de certaines étiologies. Ainsi, on note une diminution de l'incidence des embryofœtopathies infectieuses, alors que la part des autres causes génétiques de déficience intellectuelle est en augmentation, du fait de l'identification de gènes jusqu'alors non connus, de nouveaux mécanismes génétiques, en partie liés à l'évolution des techniques.

## STRATÉGIES D'EXPLORATION MÉDICALE DE LA DÉFICIENCE INTELLECTUELLE

### Évaluation clinique

L'exploration d'un patient présentant une DI débute toujours par un temps clinique, permettant d'émettre des hypothèses diagnostiques et d'envisager des examens complémentaires. Même si les progrès de la génétique, associés aux progrès technologiques permettent l'étude de nombreux gènes en pratique courante, il est impossible à l'heure actuelle d'envisager un screening systématique.

En pratique, l'évaluation d'un patient adulte présentant une DI est plus complexe que celle d'un enfant car l'histoire clinique est parfois difficile à reconstituer. La présence des parents est très souhaitable, de même que l'apport du carnet de santé du patient et de tous les documents médicaux. La consultation comprend d'abord la réalisation d'un arbre généalogique, puis un examen clinique avec réalisation des courbes staturo-pondérale et du périmètre crânien (PC) et s'attache particulièrement à l'examen neurologique (neurologue) et morphologique (généticien). À l'issue de cette première étape, il sera souvent possible de parler schématiquement de DI syndromique (c'est-à-dire associée à un ou plusieurs signes cliniques, par exemple malformatifs), ou isolée.

### ■ Histoire familiale

Le recueil des antécédents familiaux (sur 3 générations) vise à mettre en évidence un éventuel mode d'hérédité et peut permettre dans certains cas d'évoquer d'emblée une étiologie ou un mode de transmission (par exemple une déficience intellectuelle liée au chromosome X). Certains éléments, comme les antécédents de fausses couches ou de décès périnataux sont rarement signalés spontanément et constituent pourtant un argument précieux en faveur d'une anomalie chromosomique familiale.

### ■ Histoire clinique

Elle est détaillée, du déroulement de la grossesse jusqu'à la période actuelle en insistant sur la période néonatale (troubles d'alimentation, hypotonie...), les étapes du développement psychomoteur, l'existence de troubles du comportement, de convulsions, de régression, d'intolérance à la fièvre ou au jeûne. Une attention particulière doit être portée sur certains éléments d'allure banale (infections ORL à répétition, reflux gastro oesophagien, eczéma...) qui peuvent revêtir une valeur diagnostique importante dans un syndrome donné.

### ■ Examen morphologique (généticien)

Il recherche des critères majeurs qui sont les malformations, ou des critères mineurs qui correspondent à des variations morphologiques individuelles ou familiales pouvant contribuer à l'identification d'un syndrome connu, alors même que la DI paraissait isolée. Il peut nécessiter de visionner des photographies des autres membres de la famille, voire d'examiner les parents. L'examen morphologique s'intéresse particulièrement à la forme du crâne, à l'aspect général de la face, aux phanères, aux extrémités et aux organes génitaux externes (figures 1, 2 et 3). À l'âge adulte, l'évolution du morphotype avec l'âge implique souvent de retrouver des photographies du patient à différents âges. Dans tous les cas, les photographies du patient lors de la consultation sont nécessaires.

### ■ Examen neurologique (neurologue)

L'examen neurologique recherchant en particulier un déficit moteur ou sensitif, une ataxie, une dystonie ou des troubles du comportement et de la relation, est essentiel dans la démarche diagnostique d'un patient présentant une DI, et contribue au diagnostic étiologique dans presque la moitié des cas.

Tableau 1. Déficience intellectuelle : principaux groupes étiologiques

Groupe étiologique	RM léger (en %)	RM grave (en %)
Chromosomique (hors FISH)	5-10	15
Monogénique (non malformatif)	10-15	20-25
Malformation du SNC et syndromes	5	10
Pathologie acquise (clastique, infectieuse...)	10-15	30-35
Inconnu	50-65	20-30

**Figure 1.** Mains de la mère d'un enfant présentant une DI, évocatrices de syndrome de Coffin-Lowry (certains signes sont présents chez les mères conductrices, d'où l'importance de l'examen clinique).



### ■ Notion de phénotype comportemental

Plus récemment ont été décrits des phénotypes comportementaux spécifiques de certains syndromes génétiques. Ils peuvent être aussi discriminatifs que les signes morphologiques ou neurologiques. L'aide d'un psychiatre ou d'un pédopsychiatre peut être utile.

### Examens complémentaires

Il n'est pas toujours facile d'affirmer l'existence d'une cause acquise sur les seuls éléments cliniques, et les examens complémentaires à distance de la naissance peuvent être peu informatifs, en particulier pour les fœtopathies infectieuses ou toxiques. Devant un patient présentant une microcéphalie avec ou sans malformations associées, il faut impérativement penser à éliminer une phénylcétonurie maternelle (dépistage systématique en France depuis la moitié des années 1970). Le diagnostic d'anoxie périnatale est souvent porté par excès, et celle-ci peut être

**Figure 2.** Aspect du lobe de l'oreille (projeté vers l'avant) dans le syndrome de Mowat Wilson.



**Figure 3.** Anomalies cutanées chez un patient présentant DI avec syndrome pyramidal et surdité, permettant d'évoquer un syndrome de Waardenburg (mutation SOX 10).



favorisée par une cause génétique. Sans anomalie caractéristique à l'IRM, il sera difficile de retenir cette étiologie. Lorsqu'une cause acquise n'est pas prouvée, d'autres types d'examens vont être envisagés : à visée morphologique s'il existe des éléments malformatifs, puis des examens génétiques soit orientés (FISH ciblée, étude d'un gène...) pour confirmer ou infirmer un diagnostic cliniquement suspecté, soit plus systématiques (caryotype...).

Il n'existe pas de réel consensus sur les stratégies à utiliser pour aboutir à un diagnostic dans le cadre d'une DI. Plusieurs recommandations ont été publiées depuis 1997.

### ■ Bilan malformatif

Ce bilan doit être réalisé de façon systématique lorsqu'il existe une ou plusieurs malformations visibles même mineures (dysmorphie, extrémités...) à la recherche de malformations viscérales pouvant orienter le diagnostic. Il comportera :

- une échographie cardiaque par un cardiopédiatre entraîné ;
- une échographie abdominale ;
- un examen ophtalmologique morphologique ;
- autres examens orientés par la clinique (radiographies du squelette, panoramique dentaire, scanner des rochers...).

### ■ Imagerie cérébrale

La réalisation systématique d'une imagerie cérébrale chez tous les patients présentant une DI ne fait pas l'objet d'un consensus. Certains défendent l'idée de ne réaliser cet examen qu'en cas de signes neurologiques à l'examen clinique et/ou d'épilepsie. Pourtant, la présence d'anomalies majeures ou mineures est fréquente chez les patients présentant une DI, et l'identification de celles-ci peut être un apport décisif pour le diagnostic étiologique (taux d'anomalie de 30 % dans la revue de Van Karnebeek). Le taux de détection d'anomalies cérébrales augmente si l'imagerie est réalisée sur signes d'appel neurologique et la déficience profonde. L'IRM est plus sensible que le scanner (qui peut être utile pour la recherche de calcifications). Mais la réalisation d'une IRM cérébrale chez un patient adulte avec DI nécessite le plus souvent une sédation, et ce risque doit être évalué préalablement avec les parents ou la famille.

### ■ Examens électrophysiologiques

Ils sont à envisager s'il existe des signes neurologiques patents et peuvent comporter, selon les cas, électroencéphalogramme, électromyogramme, potentiels évoqués somesthésiques, auditifs et visuels, électrorétinogramme.

### ■ Examens génétiques ciblés par la clinique

#### Hybridation *in situ* (FISH)

La technique d'hybridation *in situ* ciblée sur un locus est de bonne rentabilité, à partir d'une suspicion clinique. De nombreux syndromes microdélétionnels sont ainsi cliniquement identifiables (syndrome de Williams, microdélétion 22q11, 1p36...)

#### Examens moléculaires

L'étude ciblée d'un gène peut être réalisée directement en cas de suspicion clinique, par exemple suspicion de syndrome de Rett chez une fille et étude du gène MECP2.

Aucun d'eux n'est systématique. Le nombre de syndromes dont le gène est identifié et accessible augmente chaque semaine, mais l'étude génétique ne peut être envisagée que sur des signes cliniques évocateurs. La confirmation moléculaire d'un diagnostic cliniquement suspecté est très importante, en particulier pour le conseil génétique.

### ■ Examens génétiques non orientés

#### Caryotype

Un caryotype de bonne qualité (au moins 400-450 bandes) est indispensable dans tous les cas. Le pourcentage d'anomalies détectées varie entre 9 et 36 % selon les études, quels que soient la gravité de la DI ou le sexe. Plus de 3 % des anomalies chromosomiques sont identifiées chez des patients non dysmorphiques, justifiant cet examen. Le caryotype haute résolution (500 à 800 bandes) peut être d'interprétation difficile. Il est parfois prescrit par le généticien clinicien, lorsqu'il existe une très forte présomption d'anomalie chromosomique.

#### Recherche de réarrangements subtélomériques

Environ la moitié des anomalies chromosomiques de structure implique les extrémités des chromosomes. Parmi celles-ci, un certain nombre est visible sur un caryotype de bonne qualité et correspond à un syndrome cliniquement bien identifié (« cri du chat [5p-] », « Wolf-Hirschhorn [4p-] ») Néanmoins un grand nombre de délétions subtélomériques ne sont pas visibles au caryotype standard et conduisent à un phénotype non spécifique rendant compte d'environ 6 % des étiologies des DI à caryotype normal.

#### X Fragile

Le syndrome de l'X Fragile est la première cause de retard mental héréditaire, et concerne 1/5 000 garçons et 1/8 000 filles. L'ensemble des études met en évidence que 2 % des patients présentant une DI sont porteurs de ce syndrome (0 à 28,6 %). Étant donné que le test génétique pour ce syndrome est simple, spécifique et sensible, et que les conséquences familiales en termes de conseil génétique sont importantes, cet examen doit être facilement réalisé devant une DI non expliquée, sans microcéphalie et sans syndrome polymalformatif associé, quel que soit le sexe.

### Puces pangénomiques (CGH array)

Cet examen, jusqu'alors de recherche, commence à être disponible dans l'évaluation diagnostique mais, du fait de son coût, sa place dans le bilan reste à discuter.

### ■ Examens métaboliques

Les erreurs innées du métabolisme sont des causes rares de DI (environ 1 %) surtout lorsqu'il n'existe pas d'histoire clinique ou de symptômes évocateurs. Néanmoins, le nombre de maladies métaboliques se présentant sous la forme d'une DI d'allure fixée est croissant (nouvelles techniques de diagnostic, description de nouveaux phénotypes) et certaines sont accessibles à un traitement, justifiant pleinement leur recherche dans le bilan diagnostique. La question est donc celle de la nature du bilan initial, de son éventuelle répétition, et de la sélection des patients justifiant celui-ci, eu égard au coût élevé de ces examens très spécialisés.

## CONCLUSION

La démarche diagnostique devant une déficience intellectuelle de l'adulte est peu différente de celle adoptée pour l'enfant, mais se heurte à des difficultés liées en particulier au recueil fiable des informations et au peu de formation des médecins d'adultes dans le champ du handicap mental. Pourtant, un diagnostic étiologique de certitude est indispensable pour un conseil génétique fiable des apparentés. Dans tous les cas, l'évaluation du diagnostic nécessite une évaluation clinique rigoureuse, et idéalement un regard pluridisciplinaire. Les examens complémentaires peuvent être orientés par la clinique. En l'absence d'orientation, certains examens sont systématiques. À l'issue de ce bilan, le diagnostic étiologique n'est pas toujours établi. Dans ce cas, il est capital de garder à l'esprit que la démarche diagnostique d'une DI peut prendre plusieurs années, et qu'il importe de réévaluer celui-ci à intervalles réguliers.

#### Pour en savoir plus

Curry CJ, *et al.* Evaluation of mental retardation: recommendations of a consensus conference – American College of Medical Genetics. *Am J Med Genet* 1997; 72 : 468-77.

Decobert F, *et al.* Unexplained mental retardation: is brain MRI useful? *Pediatr Radiol* 2005; 35 : 587-96.

de Vries BB, *et al.* Screening for the fragile X syndrome among the mentally retarded: a clinical study. The Collaborative Fragile X Study. *Group J Med Genet* 1999; 36 : 467-70.

Flint J, *et al.* The detection of subtelomeric chromosomal rearrangements in idiopathic mental retardation. *Nat Genet* 1995; 9 : 132-40.

Graham SM, *et al.* Chromosome testing in children with developmental delay in whom the aetiology is not evident clinically. *J Paediatr Child Health* 1993; 39 : 360-2.

McLaren J, *et al.* Review of recent epidemiological studies of mental retardation: prevalence, associated disorders, and etiology. *Am J Ment Retard* 1987; 92 : 243-54.

Papavasiliou AS, *et al.* Neurometabolic testing in developmental delay. *J Child Neurol* 2000; 15 : 620-2.

Van Karnebeek, *et al.* Diagnostic investigations in individuals with mental retardation: a systematic literature review of their usefulness. *Eur J Hum Genet* 2005; 13 : 6-25.

