

INTERET DU CARYOTYPE DANS L'INVESTIGATION DU RETARD GLOBAL DU DEVELOPPEMENT

S.Miladi, T.Brahim, A.Guedria, N.Gaddour

Consultation de pédopsychiatrie CHU Monastir

Introduction :

Chez les enfants présentant un retard global de développement (RGD) des tests génétiques sont souvent utilisés afin d'explorer les causes sous-jacentes. Dans le cadre de notre pratique courante on continue à demander un caryotype à bandes G devant tout RGD afin d'identifier une cause génétique, quoique les recommandations internationales sont controversées et proposent l'utilisation des nouveaux tests génétiques plus précis.

Matériel et objectif :

- Il s'agit d'une étude rétrospective menée au service de pédopsychiatrie de Monastir à l'hôpital universitaire Fattouma Bourguiba sur une période de 6 ans : du 1er janvier 2010 au 31 décembre 2015. Incluant tous les dossiers d'enfant adressé pour un RGD et on a vérifié les données du caryotype pour cette population. Après exclusion des patients ayant déjà un syndrome génétique diagnostiqué.
- Ce travail visait à déterminer le rendement du caryotype chez les enfants qui consulte pour un RGD.



Résultats :

Nous avons pu collecter 573 observations dont l'âge moyen au moment du diagnostic était de 4 ans. Les extrêmes d'âge vont de 1an à 17ans avec une nette prédominance masculine (un sex ratio de 3,7). Dans le cadre d'un bilan étiologique un caryotype avec recherche de X fragile a été pratiqué chez 151 patients (soit 26%). Il est revenu normal chez 149 patients et pathologique chez 2 : une trisomie 21 et un syndrome de Digeorge.

➡ Par conséquent; selon notre étude le rendement diagnostique du caryotype est faible.

Discussion : D'autre études ont trouvé un rendement diagnostique du caryotype plus élevé que dans notre étude.

- Dans une étude [\[1\]](#) , le rendement du caryotype était de 12,5%, tous étaient trisomiques.
- Dans une étude récente [\[2\]](#) , le rendement du caryotype était de 8,4% : 67,8% ont été identifiés avec des altérations chromosomiques structurelles, 29% avec des altérations numériques et 3,2% avec des altérations numériques et structurelles.
- Des études [\[3\]](#) , [\[4\]](#) , qui ont conclu que les rendements diagnostiques des tests conventionnels de cytogénétique et du syndrome du X fragile chez les patients présentant un retard de développement sont inférieurs à 3% et 1,2% respectivement.

Actuellement le caryotype standard n'est pas recommandé en première ligne.

- L'**AAN** (5) , l'**AAP**, l'**International Standard Cytogenetic Array** et l'**American College of Medical Genetics** (ACMG) [6] cautionnent l'utilisation de l'analyse chromosomique sur micropuce (**ACM** ou **CGH**) en première ligne chez les enfants ayant un RGD ,ce test donne des meilleurs résultats diagnostiques. Et d'envisager le test d'ADN du gène de l'X fragile (**FMR1**) en première ligne chez les garçons et les filles ayant un RGD .
- Le **FISH** est recommandé en deuxième ligne lorsqu'un syndrome particulier est soupçonné et que celui-ci se manifeste par une délétion ou une duplication (ex. Syndrome de DiGeorge, Syndrome de Williams-Beuren)

Tableau 1 : Description des principaux tests génétiques utilisés chez les enfants présentant des troubles de développement

Nom du test	Brève description	Rôles
Caryotype	Après un traitement chimique et de coloration, les chromosomes sont classés par paires, ordonnés des plus grands aux plus petits et photographiés sous microscopie.	Permet notamment de préciser le sexe d'un individu grâce aux chromosomes sexuels. Permet d'identifier certains syndromes génétiques causés par un chromosome supplémentaire ou manquant (ex. trisomie 21, syndrome de Klinefelter, syndrome de Turner)
Fluorescent in situ hybridization (FISH)	Utilisation d'une sonde fluorescente afin d'identifier si certaines sections de chromosomes sont manquantes ou en excédents.	Test souvent utilisé lorsqu'un syndrome particulier est soupçonné et que celui-ci se manifeste par une délétion ou une duplication (ex. Syndrome de DiGeorge, Syndrome de Williams-Beuren)
Hybridation génomique comparée (CGH, CMA, aCGH)	Comparaison de l'ADN du patient avec un ADN contrôle afin d'explorer si certaines régions chromosomiques sont absentes (délétions) ou en excédent (duplications)	Test qui permet d'identifier si des sections d'ADN sont manquantes ou excédentaires. Permet aussi de détecter des anomalies liées à d'autres problèmes de santé physique ou mentale.
X-fragile	Analyse de la séquence du gène FMR1 pour identifier une expansion du nombre de répétitions de triplets.	Permet d'identifier les personnes qui présentent une prémutation ou une mutation complète. Il permet d'identifier les patients présentant un syndrome du X-fragile, l'une des causes les plus importantes de la déficience intellectuelle ou du trouble dans le spectre de l'autisme.

Conclusion :

- Au vu de nos résultats, on rejoint donc les recommandations internationales qui n'indiquent pas systématiquement un caryotype devant tout RGD. L'analyse chromosomique sur micropuce et le test d'ADN du gène de l'X fragile sont des explorations de première ligne pour les enfants ayant un RGD. Cependant, le caryotype reste recommandé de première intention pour une aneuploïdie cliniquement suspectée (par exemple, syndrome de Turner, trisomie 21) ou des antécédents familiaux de réarrangements chromosomiques ou de multiples avortements spontanés.

Références:

- [1] P. Jauhari , R. Boggula , A. Bhave , R. Bhargava , C. Singh , N. Kohli , *et al.* **Étiologie de la déficience intellectuelle en ambulatoire pédiatrique dans le nord de l'Inde** Dev Med Child Neurol , 53 (2) (2011) , pp. 167 - 172
- [2] WG Teixeira , FK Marques , MC Freire **Étude rétrospective du caryotype chez les patients mentalement retardés** Rev Assoc Med Bras (1992) , 62 (3) (2016) p. 262 - 26
- [3] DT Miller , député Adam , S. Aradhya , *et al.* **Déclaration de consensus: la micropuce chromosomique est un test de diagnostic clinique de premier niveau pour les personnes ayant une déficience intellectuelle ou des anomalies congénitales** Am J Hum Genet , 86 (2010) , p. 749 - 764
- [4] A. Rauch , J. Hoyer , S. Guth , C. Zweier , C. Kraus , C. Becker , *et al.* **Rendement diagnostique de diverses approches génétiques chez les patients présentant un retard de développement inexpliqué ou un retard mental** Am J Med Genet A , 140 (2006) , p. 2063 - 2074
- [6] Stacey A Bélanger, Joannie Caron, **Evaluation of the child with global developmental delay and intellectual disability** Paediatrics & Child Health, Volume 23, Issue 6, September 2018, Pages 403–410,
- (5) American Academy of Neurology. Evaluation of the Child with Global Developmental Delay. 2011. www.aan.com/guidelines (Accessed March 17, 2017)

