

# Troubles du développement du jeune enfant : importance du repérage précoce et du bilan génétique

*Neurodevelopmental disorders of the young child: importance of early diagnosis and genetics*

VILAIN C.<sup>1</sup> et CARLIER S.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Service de Génétique

<sup>2</sup>Service de Psychologie

H.U.B - Hôpital universitaire des Enfants Reine Fabiola, Clinique de Génétique pédiatrique

## RÉSUMÉ

Trois pourcents des jeunes enfants présentent un retard global de développement (RGD) qui, chez certains, évoluera vers un trouble du développement intellectuel (TDI). Alors que les prises en charge précoces ont démontré leur efficacité, seule une minorité des enfants en difficultés sont repérés par les cliniciens de première ligne. Une surveillance globale, basée sur la connaissance des étapes normatives du développement psychomoteur de l'enfant et le repérage de signes d'alerte, lorsque certaines étapes ne sont pas atteintes à un âge adéquat, sont indispensables afin de repérer les enfants qui devront bénéficier de dépistages plus précis et d'orientation vers une deuxième ligne de soin. Chez près de la moitié des enfants, ce RGD ou TDI a une origine génétique identifiable, et ce d'autant que ceux-ci s'accompagnent de signes dysmorphiques ou de malformations. Tout comme le dépistage précoce et la prise en charge développementale qui en découle, la mise en évidence d'une affection génétique est importante pour le suivi de l'enfant, précisant le pronostic, les comorbidités à surveiller et le conseil génétique à prodiguer à la famille.

Rev Med Brux 2024; 45 : 383-387

Mots-clés : retard global de développement, trouble du développement intellectuel, génétique

## ABSTRACT

Three percent of young children present with a global developmental delay (GDD), which, in some, will progress to an intellectual developmental disorder (IDD). Although early intervention have proven to be effective, only a minority of children with such difficulties are identified by first-line clinicians. Comprehensive monitoring, based on knowledge of the normative stages of a child's psychomotor development, and the identification of warning signs, when some milestones are not reached at an appropriate age, are essential in order to identify children who should benefit from specific screening and referral to a second line of care. In almost half of these children, GDD or IDD have an identifiable genetic origin, particularly if accompanied by dysmorphic signs or malformations. Just as early developmental screening and its resulting management, the identification of a genetic condition is paramount for the child monitoring, clarification of prognosis, possible co-morbidities follow-up, and the genetic counselling to be provided to the family.

Rev Med Brux 2024; 45: 383-387

Keywords: global developmental delay, intellectual development disorder, genetics

## INTRODUCTION

Le retard global du développement (RGD) et le trouble du développement intellectuel (TDI) font partie des problèmes courants en milieu pédiatrique.

Les classifications internationales les distinguent comme suit :

- **le retard global de développement** (RGD), terme réservé aux enfants de moins de 5 ans qui présentent un retard important dans au moins deux secteurs développementaux : motricité fine ou globale, langage, cognition, socialisation, rela-

tions interpersonnelles ou encore les activités de la vie quotidienne (autonomie). A cet âge, il s'agit d'un simple constat et le retard ne présage pas nécessairement d'une cognition altérée.

- **le trouble du développement intellectuel** (TDI), dont le diagnostic, qui ne peut être posé avant l'âge de 5 ans, repose sur la présence de 3 critères précis réunis :
- Un déficit des fonctions intellectuelles confirmé par l'évaluation clinique et les tests psychométriques ;

- Une altération des fonctions adaptatives limitant la participation et les performances dans plusieurs domaines de la vie quotidienne ;
- La combinaison des déficits intellectuels et adaptatifs avant l'âge de 18 ans.

On estime que 3 % des jeunes enfants présentent une forme de développement retardé et/ou atypique, ce qui implique que chaque médecin sera un jour confronté à cette problématique<sup>1</sup>. Dans ce contexte, les activités de surveillance développementale, de repérage et de dépistage sont primordiales. Toutefois, chez nous, ces activités ne sont pas toujours efficientes et nombreux sont les jeunes patients qui doivent attendre plusieurs années pour que leurs particularités soient mises en évidence ou que des solutions de prises en charge ciblées leur soient proposées. Il existe peu d'études à ce sujet dans notre pays mais les données de la littérature indiquent une situation de sous-détection systématique. En France, seuls 15 % des enfants présentant une problématique neurodéveloppementale (dans leur ensemble) sont repérés au niveau de la première ligne de soins, dont 1 % par le médecin généraliste et 4 % par le pédiatre<sup>2</sup>. De même, 50 % des enfants nés prématurément et qui présentent un retard de développement sont dirigés par leur médecin de famille vers des prises en charge spécialisées<sup>3</sup>. Les raisons du dépistage tardif ont été largement étudiées sans toutefois donner lieu à des avancées majeures en la matière : manque de temps, manque de recours à des référentiels, méconnaissance et non-utilisation des outils de dépistage ou encore incertitudes quant à la suite à donner au dépistage sont autant d'éléments sur lesquels on peut pourtant agir rapidement et efficacement<sup>4</sup>. De même, bien qu'une affection génétique puisse être identifiée chez près de 50 % des enfants présentant un RGD ou un TDI, une étude québécoise indique que, bien que la grande majorité des pédiatres ont déjà prescrit une analyse génétique, moins d'un tiers s'estiment familiers avec les indications<sup>5</sup>.

Nous rassemblons donc ci-dessous les principales recommandations en matière de repérage et de dépistage par les médecins de première ligne, sur base de la littérature scientifique et de l'expérience de terrain

des auteurs. Nous décrivons également l'évolution des bilans génétiques indiqués dans ces situations.

## DISCUSSION

Les études ont montré que lorsque les cliniciens se basent uniquement sur leurs observations, il y a sous-détection des enfants en difficultés dans leur développement<sup>6</sup>. Par contre, lorsque les observations sont complétées par l'utilisation de mesures structurées, les taux d'identification augmentent de manière significative<sup>7</sup>. L'amélioration de la surveillance développementale et du dépistage n'est donc possible qu'en recourant à des outils et des stratégies spécifiques.

Ainsi, la **surveillance développementale** est un processus général et continu qui consiste à identifier d'éventuels signes de développement *disharmonieux*. Cette surveillance peut s'organiser à des moments-clés du développement (9, 18, 24/30 mois) ou se faire de manière plus flexible en fonction des observations parentales, des inquiétudes du médecin suite à l'examen clinique ou encore la présence éventuelle de facteurs de risques. Le **repérage**, ou détection, s'inscrit dans ce processus de surveillance. Il correspond au moment arrêté où le clinicien identifie certaines particularités ou retards dans la trajectoire développementale de l'enfant, ce qui permet d'identifier la nécessité d'un dépistage structuré.

Le recourt au carnet de santé est la mesure la plus répandue pour surveiller le développement de l'enfant. Toutefois, un nombre restreint de jalons développementaux y sont référencés, réduisant les possibilités de détection de signes interpellants. La surveillance devrait donc reposer sur l'utilisation complémentaire de tables de références ou de répertoires développementaux afin de structurer plus finement les observations cliniques et les échanges avec les parents. Il convient toutefois de tenir compte de l'inter-variabilité individuelle et des déviations qui sont acceptables (tableau 1), les aptitudes reprises dans ces tables se basant généralement sur une acquisition au 50<sup>e</sup> percentile<sup>8</sup>.

Tableau 1

*Exemples d'inter-variabilités individuelles dans l'acquisition de compétences.*

<b>Préhension pouce-index</b> : acquis par 12 % des enfants à 7 mois. Acquis dans 70 % des cas à 9 mois ;
<b>Répétition d'une syllabe</b> : présent chez 60 % des enfants à 8 mois. Acquis dans 85 % des cas à 9 mois ;
<b>Réponse au prénom</b> : présent chez 25 % des enfants à 5 mois. Acquis dans 88 % des cas à 8 mois.

Si l'évolution de l'enfant interpelle ou que des facteurs de risque de RGD/TDI sont présents, il est recommandé de recourir à des **carnets de suivi spécifiques**, plus précis. Ceux-ci reprennent les signes d'alerte des différentes dimensions du développement, par tranches d'âges, et référencés au 90<sup>e</sup> percentile. En cas d'échec à un nombre défini d'items, le médecin est guidé sur les mesures à prendre, que ce soit dans

son travail avec les parents ou en termes de réorientation de l'enfant. Le livret de repérage de la Haute Autorité de Santé édité en 2024<sup>9</sup> est le carnet de référence chez nos voisins français tandis qu'une équipe belge vient de publier un outil de repérage interactif, disponible depuis peu sur internet (Radar-Crosslink, 2024)<sup>10</sup>. Initialement publié en néerlandais, sa mise en ligne permet une traduction française instantanée.

Le repérage implique de connaître et de rechercher systématiquement des **signes d'alerte développementaux** ou « red flags » qui constituent des décalages d'acquisitions, des non-progressions d'acquisition ou des régressions développementales<sup>2</sup> qui sortent du cadre de la variabilité individuelle normative (tableau 2). Dans notre pratique, nous constate-

tons que ces signes d'alerte restent méconnus, même lorsque les repères développementaux sont maîtrisés par le médecin. La connaissance et la surveillance de ces signes, pour chaque dimension développementale, est pourtant indispensable et doit être encouragée. Elle conditionne une intervention rapide d'un point de vue diagnostique et thérapeutique.

Tableau 2

*Exemples de signes d'alerte pour le développement du langage oral en cas de TND<sup>11</sup>.*

- Absence de babillage à 12 mois ;
- Absence de pointage à distance ou d'autres gestes sociaux à 12 mois ;
- Absence de mots simples à 18 mois ;
- Absence d'association de 2 mots non écholaliques à 24 mois ;
- Un langage non fonctionnel ou une perte de langage quel que soit l'âge.

Il est également recommandé, au terme de chaque consultation, de consigner le **pattern de développement** de l'enfant. La qualité de ce pattern va indiquer s'il s'agit plutôt d'un trouble isolé, d'un RGD ou d'une condition plus complexe (tableau 3). Outre son

intérêt nosologique, une classification systématique permet de suivre l'évolution de l'enfant et de retracer son parcours. Elle sert, elle aussi, à guider le médecin sur les actions à entreprendre en cas de persistance des retards ou des atypies.

Tableau 3

*Catégorisation des patterns de développement<sup>12</sup>.*

- Développement normatif** : les compétences acquises sont homogènes et correspondent à celles attendues pour l'âge ;
- Développement dissocié** : l'enfant présente un retard dans un seul domaine de développement ;
- Développement retardé** : acquisition plus lente et généralisée des habiletés ;
- Développement atypique** : développement hétérogène constitué d'acquisitions normatives, retardées voire supérieures en l'absence d'habiletés pré-requises ;
- Régression développementale** : perte, ralentissement, voire cessation d'acquisition de nouvelles compétences.

Le repérage doit être suivi, pour les enfants en difficulté, par un **dépistage**. Le dépistage est une procédure d'évaluation brève qui consiste à identifier de manière prospective la présence d'un trouble spécifique (d'une maladie ou d'une anomalie) via l'administration d'examens ou de tests ayant été validés<sup>3,13</sup>. Il implique donc d'avoir recours à des outils spécifiques et de poser une action à un moment précis, ce qui le distingue de la simple surveillance et du repérage. Suivant que l'enfant présente une condition spécifique ou des retards développementaux homogènes, des tests standardisés précis ou plus généraux seront indiqués. Ces tests de dépistage doivent être interprétés à la lumière de l'examen clinique et sur base des informations recueillies auprès des parents et de l'école, ces deux sources étant hautement pertinentes<sup>7</sup>. Ces tests seront répétés si les doutes persistent malgré des résultats normaux ou ambigus et les consultations seront rapprochées. Lorsqu'ils requièrent une formation préalable, sont longs et/ou couteux, ils sont difficilement applicables en contexte des soins de première ligne et sont plus facilement administrés par les cliniciens pédiatriques de deuxième ligne (ex. : neuropédiatres

ou pédopsychiatres). L'algorithme de surveillance et de dépistage recommandé par l'Académie américaine de Pédiatrie est une référence en la matière. Il précise les actions à entreprendre dans chaque cas de figure. Dès qu'il y a suspicion de RGD ou TDI, il convient de passer à la phase diagnostique, avec un renvoi de l'enfant vers les médecins de deuxième ligne et des paramédicaux aux expertises diverses. La consultation génétique s'inscrit elle aussi dans les étapes de dépistage et de diagnostic.. De nos jours, les facteurs traumatiques, infectieux et toxiques sont devenus moins fréquents là où les facteurs génétiques occupent une place prépondérante. Le **bilan génétique** tient donc une place importante dans l'évaluation des enfants présentant un RGD ou TDI. Les origines génétiques des affections neurodéveloppementales sont extrêmement hétérogènes. En mars 2024, au moins 1.600 gènes différents étaient recensés comme étant impliqués dans la survenue d'un trouble neurodéveloppemental (<https://sysndd.dbmr.unibe.ch/>). Certains de ces gènes sont impliqués dans la survenue d'affections syndromiques reconnaissables mais la plupart sont à l'origine d'affections développementales peu spécifiques,

plus ou moins syndromiques. Établir un diagnostic peut se révéler très compliqué du fait des similarités entre de nombreuses affections génétiques et la variété de présentations cliniques au sein d'un même diagnostic.

Le **bilan étiologique des affections neurodéveloppementales** a été révolutionné depuis le début des années 2000 par l'introduction de **moyens d'analyse couvrant tout le génome**. Le caryotype moléculaire (CGHarray/SNParray), explorant de manière fine la possibilité d'une anomalie quantitative, gain ou perte, de matériel génétique, a remplacé le caryotype standard depuis le début des années 2000. Le séquençage à haut débit, permettant d'analyser des milliers de gènes en parallèles (séquençage de panels de gènes, de l'exome – partie du génome codant pour les protéines – ou du génome complet) s'est développé à partir de 2010. Ces deux innovations technologiques ont permis d'accroître considérablement le nombre d'enfants pour lesquels un diagnostic étiologique peut être posé. Elles ont également permis la découverte de nombreuses nouvelles affections génétiques. Elles ont amené un changement de paradigme, permettant de passer d'une approche ciblée, sur base du phénotype, à une approche plus agnostique permettant de faire des diagnostics, le plus souvent inattendus, mais qui viennent éclairer la situation clinique<sup>14</sup>. Il est probable que les évolutions technologiques à venir continueront à augmenter notre capacité à démêler l'origine génétique des affections neurodéveloppementales, avec la possibilité d'étudier des variations épigénétiques ou les parties non codantes du génome, ou encore des scores de « risque polygénique ».

Ainsi, actuellement, le taux diagnostique pour les enfants présentant un retard global de développement, ou un trouble du développement intellectuel modéré à sévère, en particulier en présence de signes morphologiques particuliers ou de malformations, atteint 50 %. Bien que la prévalence des troubles neurodéveloppementaux soit plus élevée chez les garçons (près de 3 garçons pour 2 filles), la probabilité de mettre en évidence une étiologie génétique est plus élevée chez la fille (en proportion inverse).

Le bilan est préférentiellement prescrit en consultation de génétique. Ceci permet d'appréhender la situation clinique et familiale de l'enfant afin d'évaluer l'indication du bilan génétique, sélectionner les meilleures analyses à réaliser, recueillir le consentement relatif aux particularités des tests pangénomiques, tels que la possibilité de ré-analyse des données au cours du temps, ou de découvertes secondaires fortuites (mise en évidence de variants génétiques qui pourraient être médicalement utiles, bien que non liés à la condition de l'enfant). Cette consultation permet d'accompagner la famille dans ce processus et de moduler ses attentes vis-à-vis du bilan proposé.

Identifier la cause génétique sous-jacente à une affection neurodéveloppementale peut conduire à un changement dans le suivi de l'enfant et le dépistage des comorbidités au long cours. Ceci permet également de soulager le sentiment de culpabilité parentale, et/ou mettre fin à la quête de réponses, qui peut constituer une « odyssée diagnostique » pour certaines familles. Enfin, ceci va permettre de préciser le risque de récidive familiale. Ainsi, D'Angioli Costa Quaio *et al.*<sup>15</sup> ont montré que pour 15,6 % des enfants inclus dans leur étude, le diagnostic atteint avait un impact direct en termes de choix de thérapie ciblée, dépistage de tumeur, ajustement des soins et suivi des complications possibles.

Quelle que soit la nature du bilan étiologique, il ne doit pas retarder la mise en place de mesures de soutien et d'interventions spécifiques. C'est donc aux médecins généralistes ou aux pédiatres de s'en charger, quitte à ce que ces propositions soient revues, modifiées ou majorées après l'identification formelle de la condition de l'enfant. La Haute Autorité de Santé propose un tableau d'orientation vers les différentes interventions précoce pouvant être proposées durant la période d'attente du diagnostic<sup>2</sup>. Par exemple, en cas d'aspects moteurs dépréciés, le clinicien prescrira un suivi de kinésithérapie ou de psychomotricité là où la prégnance d'un retard communicationnel et langagier indiquera une prise en charge logopédique. Les prises en charge précoce permettront de limiter les sur-handicaps et d'améliorer le pronostic de l'enfant.

## CONCLUSION

Le médecin traitant joue un rôle primordial dans la surveillance développementale et le repérage des enfants présentant un décalage homogène ou spécifique dans les étapes de son développement. Pour que ce repérage soit efficace, il est important qu'il connaisse, outre les étapes du développement psychomoteur normatives, les signes d'alerte pour chaque dimension du développement. Il sera aidé dans ses actions de surveillance par des carnets de santé, au besoin spécifiques, afin de consigner et suivre les patterns développementaux de ses jeunes patients. Il pourra ainsi adresser les enfants présentant un retard ou des atypies neurodéveloppementales vers les professionnels de santé à même de poursuivre le dépistage à l'aide de tests spécifiques, d'organiser la mise au point diagnostique et de revoir la question des prises en charge adaptées qu'il aura déjà évoquées voire mises place avec les parents. Parmi ces professionnels de deuxième ligne, le généticien joue un rôle essentiel. En effet, le bilan génétique permet de poser un diagnostic chez jusqu'à 50 % des enfants et pour une proportion significative de ceux-ci, d'orienter la prise en charge dans un ou l'autre aspect.

**Conflits d'intérêt : néant.**

## BIBLIOGRAPHIE

1. Bélanger SA, Caron J. L'évaluation de l'enfant ayant un retard global du développement ou un handicap intellectuel. *Paediatrics & Child Health.* 2018;23(6):411-9.
2. Ministère du Travail, de la Santé et des Solidarités. Résultats de la 3<sup>e</sup> étude d'impact de la stratégie nationale autisme et troubles du neuro-développement (TND). 2022 (Consulté le 15/04/24). <https://handicap.gouv.fr/resultats-de-la-3e-etude-d-impact-de-la-strategie-nationale-autisme-et-troubles-du-neuro>
3. OMS. Born too soon : Decade of action on preterm birth. 2023. (Consulté le 15/04/24). At <https://www.borntoonsoonaction.org/>
4. Carlier S. Troubles du spectre de l'autisme chez l'enfant: repérage précoce, dépistage et diagnostic. Bruxelles:Mardaga;2021.
5. Tremblay I, Janvier A, Laberge AM. Paediatricians underuse recommended genetic tests in children with global developmental delay. *Paediatr Child Health.* 2018;23(8):e156-62.
6. Delahunty C. Developmental delays and autism: Screening and surveillance. *Cleve Clin J Med.* 2015;82(11 Suppl 1):S29-32.
7. Carlier S. Validation d'un nouvel outil de dépistage des troubles du spectre autistique: l'Autism Discriminative Tool (ADT). 2017. (Consulté le 15/04/24). <https://adt-autism.com/>.
8. François LL, des Portes V. Les grandes étapes du développement psychomoteur entre 0 et 3 ans. *Rev Prat.* 2004;54(18):1991-7.
9. Ministère du Travail, de la Santé et des Solidarités. Nouvelle version du « Guide de repérage des signes inhabituels de développement chez les enfants de moins de 7 ans ». (Consulté le 15/04/24). <https://handicap.gouv.fr/nouvelle-version-du-guide-de-reperage-des-signes-inhabituels-de-developpement-chez-les-enfants-de-7-ans>
10. Radar-Crosslink. (2024). (Consulté le 15/04/24). Via <https://wegwijzerontwikkelingszorgen.be>
11. Haute Autorité de Santé. (2018). Trouble du spectre de l'autisme : des signes d'alerte à la consultation dédiée en soins primaire. (Consulté le 15/04/24).
12. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-02/tsa\\_-\\_des\\_signes\\_dalerte\\_a\\_la\\_consultation\\_dediee\\_en\\_soins\\_primaire\\_1er\\_ligne\\_-\\_synthese.pdf?ref=ulyssse-autisme.com](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-02/tsa_-_des_signes_dalerte_a_la_consultation_dediee_en_soins_primaire_1er_ligne_-_synthese.pdf?ref=ulyssse-autisme.com).
13. Carlier S, Ducenne L, Colinet H, Poncin F, Delvenne V. Plus-value de l'implication des enseignants dans le dépistage des troubles du spectre autistique : divergences et convergences d'observations avec les parents et les professionnels sur base de l'*Autism Discriminative Tool* (ADT). *Neuropsychiatr Enfance Adolesc.* 2021;69(5):211-20.
14. Johnson CP, Myers SM; American Academy of Pediatrics Council on Children With Disabilities. Identification and evaluation of children with autism spectrum disorders. *Pediatrics.* 2007;120(5):1183-215.
15. Wright CF, FitzPatrick DR, Firth HV. Paediatric genomics: diagnosing rare disease in children. *Nat Rev Genet.* 2018;19(5):253-68.
16. Quaio CRDC, Moreira CM, Novo-Filho GM, Sacramento-Bobotis PR, Groenner Penna M, Perazzio SF *et al.* Diagnostic power and clinical impact of exome sequencing in a cohort of 500 patients with rare diseases. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2020;184(4):955-64.

Travail reçu le 5 mai 2024; accepté dans sa version définitive le 29 mai 2024.

### AUTEURS CORRESPONDANTS :

C. VILAIN et S. CARLIER,  
H.U.B - Hôpital Universitaire des Enfants Reine Fabiola  
Clinique de Génétique pédiatrique  
Av J.J Crocq, 15 - 1020 Bruxelles  
E-mails : Catheline.vilain@hubruxelles.be, s.carlier@hubruxelles.be