Comment j'explore...

un trouble du développement intellectuel chez l'enfant

Barrea C (1), Leroy P (1), Debray FG (2), Alkan S (1, 2), Rousselle L (3)

Résumé : Le retard global du développement (RGD) et le trouble du développement intellectuel (TDI) forment un groupe hétérogène de pathologies pédiatriques relativement fréquentes. Orientée par un examen clinique et anamnestique rigoureux, la démarche diagnostique est un processus dynamique qui ne se limite pas au quotient intellectuel. Son exploration étiologique est menée à travers un large panel d'examens paracliniques qui comprend généralement des examens biologiques, génétiques, métaboliques et iconographiques. Afin d'optimiser le rendement thérapeutique et d'homogénéiser les pratiques, ce document propose un cadre pour la mise au point des RGD/TDI en pédiatrie.

Mots-clés : ***Neuropédiatrie - Génétique - Trouble du développement intellectuel - Retard global de développement***

How I explore... a disorder of intellectual development in a child

Summary : Global developmental delay (GDD) and intellectual development disorder (IDD) are common but heterogeneous pediatric conditions. Guided by a rigorous clinical and anamnestic examination, the diagnostic approach is a dynamic process which is not limited to the intelligence quotient measurement. A large panel of paraclinical tests allows etiological exploration; this generally includes biological, genetic, metabolic and iconographic examinations. To maximize therapeutic efficiency and standardize practices, this document provides a guideline for the management of pediatric GDD/IDD.

Keywords : ***Neuropediatry - Genetics - Disorder of intellectual development - Global developmental delay***

Introduction

La nouvelle Classification Internationale des Maladies (CIM-11) définit le trouble du développement intellectuel (TDI) comme : «un groupe de troubles développementaux, d'étiologies diverses, caractérisé par un fonctionnement intellectuel et un comportement adaptatif nettement inférieurs à la moyenne, sur la base de tests standardisés convenablement normalisés et administrés individuellement». Cette définition constitutive rejoint celles proposées par l'«American Association on Intellectual and Developmental Disabilities» (AAIDD 2010) et le «Diagnosis and Statistical Manual of Mental Disorders» (DSM-5 2013). Ces définitions ont en commun le constat de déficits dans les fonctions intellectuelles, confirmés à la fois par des évaluations cliniques et par des tests d'intelligence personnalisés et normalisés, des limitations significatives du comportement adaptatif en général, et l'apparition de ces déficits intellectuels et de ces limitations adaptatives au cours de la période développementale.

Chez les enfants de moins de 5 ans, un diagnostic transitoire de retard global de développement (RGD) est posé lorsque l'enfant présente des déficits considérables et persistants dans au moins deux domaines de développement : motricité globale ou fine, parole ou langage, cognition, sphère sociale ou personnelle, et activités de la vie quotidienne (1). Puisque ces enfants finissent souvent par répondre aux critères du TDI et que leurs étiologies se recoupent, il est légitime que les explorations en vue de poser un diagnostic définitif soient semblables.

Les RGD/TDI concernent 2 à 3 % de la population avec un sexe-ratio garçons/filles de l'ordre de 1,2-1,9. Leurs origines sont très diverses et on distingue communément des causes environnementales et génétiques (Tableau I) (2). Un diagnostic étiologique est établi dans 20 à 75 % des cas selon la sévérité de la présentation. Il est, cependant, capital car il permet parfois l'adoption rapide d'un traitement causal, la prévention des complications, l'émission d'un pronostic plus précis, d'un conseil génétique, un meilleur accès aux services communautaires, ainsi que l'évitement de tests inappropriés, parfois coûteux ou traumatisants. Le présent document fournit un cadre pour l'exploration des RGD/TDI chez les enfants, afin d'aider les cliniciens à adopter des directives fondées sur des données probantes.

Repérage et dépistage

Certains facteurs tels qu'une prématurité, un retard de croissance intra-utérin, ou un milieu défavorisé sont plus fréquemment associés aux RGD/TDI (2). Le triple test réalisé durant la grossesse (trisomie 21), ainsi que le test de Guthrie réalisé en période néonatale pour dépister cinq

(1) Département de Pédiatrie, Service de Neuropédiatrie, CHR-CHU Liège, Belgique.
(2) Département de Génétique, CHU Liège, Belgique.
(3) Clinique Psychologique et Logopédique Universitaire (CPLU), Liège, Belgique.

Catégories	Etiologies	
Environnemental (20 %)	Facteurs prénataux	Infections fœtales
		Exposition à certains neurotoxiques (médicaments, drogues, alcool, tabac, perturbateurs endocriniens)
		Carence nutritionnelle (iode)
	Facteurs péri/post-nataux	Accidents périnataux
		Maladie infectieuse (méningite, encéphalite, sepsis)
		Traumatisme crânien
Non environnemental (60 %)	Maladies génétiques, métaboliques et malformatives	

Tableau I. Principales causes de RGD/TDI classées en facteurs environnementaux et non environnementaux.

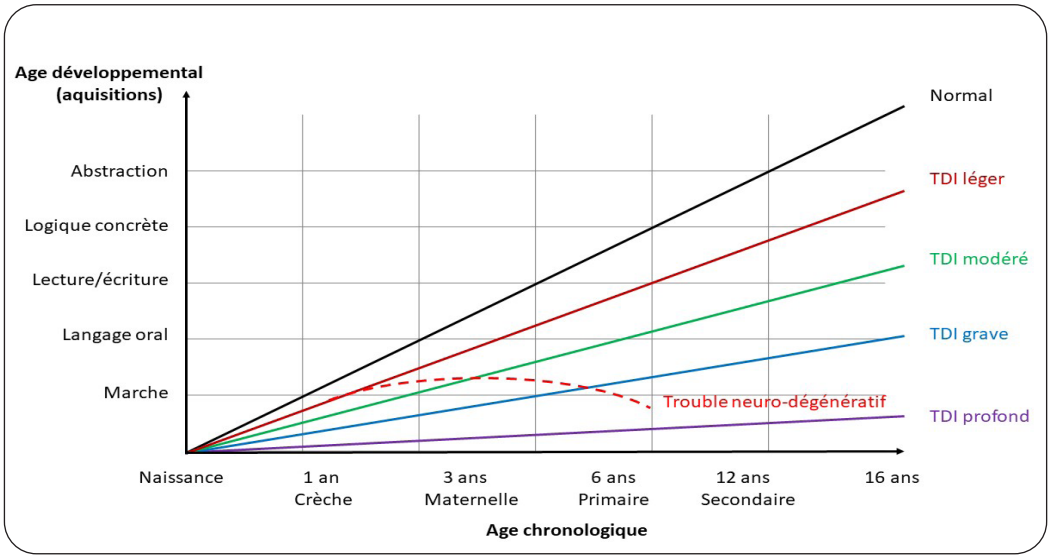
maladies rares, dont la phénylcétonurie, constituent des méthodes pertinentes de dépistage qui ont démontré leur plus-value. En période néonatale, la présence de signes d'appel, morphologiques ou neurologiques, peut suggérer un syndrome associé à un trouble du neurodéveloppement qui nécessite des investigations plus poussées (3). Chez l'enfant plus âgé, le décalage dans le développement psychomoteur, sans facteur de risque familial, anté- ou périnatal, constitue la situation clinique la plus fréquente, évocatrice d'une RGD/TDI. Dans ce contexte, le doute d'un parent concernant le développement de son enfant est un motif de consultation médicale qui ne doit pas être banalisé. Le type de signe d'appel ainsi que l'âge du repérage dépendent du degré de déficience sous-jacente (Figure 1) (3).

Devant un signe patent de décalage dans un ou plusieurs domaines d'acquisition, un avis spécialisé doit être demandé. Plusieurs outils de dépistage sous forme de questionnaires (IFDC, IDE, ASQ), d'échelles (Denver-DDST, Bayley, Brunet-Lézine), et de tests (BREV, BSEDS), validés en français, sont à disposition des prestataires de soins. Toutefois, en raison de leur caractère chronophage, de leur faible valeur prédictive individuelle, de leur fiabilité parfois discutable, et de l'absence de consensus, le repérage des enfants atteints d'un retard de développement repose, en pratique, sur le jugement clinique des praticiens qui doivent, de surcroît, connaître le développement psychomoteur ordinaire, ses variations, et les signes qui doivent interroger (4). Un développement anormal du périmètre crânien, une tête ballante ou la persistance de l'hypotonie des membres inférieurs à 5 mois, une absence de préhension volontaire à 6-7 mois, l'absence de station assise à 10 mois, de recherche de l'objet caché à 12 mois, de marche à 20 mois, ou de phrase à 3 ans, orientent rapidement vers un trouble organique et justifient des explorations complémentaires spécialisées rapides (5).

Le trouble du développement intellectuel (TDI)

Le diagnostic de TDI repose sur la présence d'une limitation du fonctionnement intellectuel et adaptatif survenant dans le décours de la période développementale. Loin d'être parfait, le quotient intellectuel (QI) constitue le meilleur moyen de représenter la capacité intellectuelle d'une personne. Sur le plan opérationnel, les critères de TDI retiennent un QI inférieur de plus de deux écarts-types par rapport à la moyenne de la population générale, soit < 70. Plusieurs instruments sont actuellement disponibles en français pour pratiquer son évaluation : les échelles de Wechsler (WPPSI IV, WISC V, WNV), la KABC-II, la NEMI-2. Bien que certains tests soient normés à partir de l'âge de 2 ans et demi, les modalités de passation trop formelles de ces outils, basées sur des réponses verbales et demandant des capacités attentionnelles considérables, sont peu adaptées à la période de la petite enfance, contrairement aux échelles développementales (6). En outre, différents facteurs peuvent impacter la passation de l'épreuve : la diversité culturelle et linguistique, les différences sur les plans sensorimoteurs, comportementaux et de la communication, et les conditions dans lesquelles se déroulent l'examen. Par ailleurs, le calcul du QI total à partir des indices est parfois laborieux car ces derniers sont souvent hétérogènes, atteignent régulièrement une zone «plancher», peuvent être influencés par la présence de comorbidités, et varient d'un instrument à l'autre. Toutes ces difficultés démontrent la nécessité d'utiliser des tests neuropsychologiques adaptés à l'enfant et accompagnés d'une interprétation qui intègre les valeurs obtenues dans l'ensemble des éléments cliniques collectés à propos de l'enfant. Enfin, au-delà de leur fonction diagnostique, les tests d'intelligence permettent une analyse des différentes facettes du fonctionnement cognitif grâce aux profils intellectuels. Cette analyse marque une première étape dans l'identifica-

Figure 1. Trajectoire développementale. Le type de signe d'appel ainsi que l'âge du repérage dépendent du degré de déficience sous-jacente : les signes évocateurs d'un retard de développement seront d'autant plus précoces (lignes colorées) par rapport à l'évolution normale (ligne noire) si le trouble est important. Un trouble neuro-dégénératif (pointillé) se marque par une régression des acquis.



tion des forces et des faiblesses cognitives de la personne et constitue un élément précieux susceptible de guider l'élaboration des projets individualisés de soutien.

Conformément à la définition du TDI, l'évaluation intellectuelle doit être associée à une évaluation du fonctionnement adaptatif sur les plans cognitif, social et pratique. L'enfant avec un RGD/TDI doit présenter, au moins, un domaine suffisamment affaibli pour qu'un soutien soit nécessaire à l'école, à la maison ou en communauté. Cette évaluation, sous forme de questionnaires, permet de diminuer le risque de faux négatifs et faux positifs, et d'apporter des informations utiles pour orienter les accompagnements éducatifs (7). Les niveaux de gravité de la déficience intellectuelle sont toujours classés en léger, modéré, grave et profond, mais ceux-ci sont définis suivant l'importance du soutien apporté au patient qui peut être évalué à travers différentes échelles adaptées (Vineland-II, ABAS-II, PAC, ABS) (Tableau II).

Examens complémentaires

L'exploration génétique

Les causes génétiques représentent près de la moitié des cas et peuvent se décliner en : anomalies chromosomiques visibles sur un caryotype (16-21 %), microréarrangements génomiques déséquilibrés variés identifiés par hybridation génomique comparative (CGH-array) (7-20 %), anomalies monogéniques, et autres anomalies génétiques non mendéliennes dont le phénomène d'empreinte parentale (8, 9). Chacune de ces anomalies génétiques ne représente qu'une très petite portion des étiologies, estimée pour chacune à moins de 1 % des cas, à l'exception de la trisomie 21 et du syndrome de l'X-fragile qui expliquent, respectivement, 10 % et 2-5 % des RGD/TDI. L'implication d'un très grand nombre de gènes (plus de 800 à l'heure actuelle) et leur faible fréquence relative rendent le diagnostic génétique difficile à établir, d'autant plus que la majorité de ces gènes sont responsables d'un RGD/TDI non syndromique (10).

En pratique, l'analyse d'un gène spécifique ou la réalisation d'un caryotype n'est proposé que si un diagnostic précis est envisagé. En cas de signes cliniques peu spécifiques, de nombreux auteurs plaident pour la réalisation d'une CGH-array en première intention. Par ailleurs, étant donné sa prévalence élevée, son caractère héréditaire et son phénotype clinique souvent peu spécifique chez les jeunes enfants, la recherche d'un syndrome de l'X-fragile doit également être envisagée (1).

Enfin, les nouvelles techniques de séquençage haut débit ont révolutionné les pratiques du diagnostic étiologique. Le séquençage de l'exome entier, ciblé sur un panel de gènes ou non, permet d'analyser les régions codantes de gènes connus et de déterminer les muta-

Tableau II. Critères de gravité du trouble du développement intellectuel d'après le DSM-5.

Gravité	Domaine conceptuel	Domaine social	Domaine pratique
Léger	Lenteur dans les acquisitions scolaires et soutien nécessaire pour développer les compétences attendues. Résolution plus pragmatique des problèmes	Compréhension limitée du risque dans les situations sociales. Compétences sociales, émotionnelles et communicatives plus immatures	Indépendance pour les soins personnels et les activités récréatives. Soutien ponctuel dans les activités de la vie quotidienne, la gestion de l'argent et le domaine de la santé. Emploi exigeant moins d'habilités conceptuelles
Modéré	Retard marqué dans les acquisitions scolaires. A l'âge adulte, compétences académiques de niveau primaire, intervention requise pour toute utilisation de ces compétences	Limitation des habiletés de communication et sociales qui entravent la possibilité d'établir des relations interpersonnelles. Faibles capacités à percevoir et interpréter les codes sociaux	Acquisition d'une certaine indépendance sur le plan des soins personnels et des activités de la vie quotidienne possible au prix d'un enseignement formel soutenu. Adaptation de l'environnement de travail nécessaire. Comportements mésadaptés à l'origine de problèmes de fonctionnement social
Grave	Compréhension limitée du langage écrit ou de concepts faisant appel aux nombres, quantités, au temps et à l'argent	Langage très limité sur le plan du vocabulaire et de la grammaire (production de mots isolés ou phrases simples). Compréhension d'un langage simple et d'un certain niveau de communication gestuelle	Aide pour toutes les activités de la vie quotidienne : communication, autonomie personnelle, domestique, vie en communauté, socialisation
Profond	Utilisation d'objet dans un but précis (prendre soin de soi, se divertir). Des problèmes de contrôle de la motricité empêchent souvent un usage fonctionnel	Limitation sévère de la communication symbolique, orale et gestuelle. Compréhension de quelques instructions et gestes simples	Dépendance pour les soins physiques quotidiens, la santé et la sécurité

tions causales jusqu'à 40 % des patients. Etant donné son coût, sa faible disponibilité et son interprétation parfois délicate, cette technique n'est actuellement réalisée par les généticiens que dans les cas de RGD/TDI moyen à grave ou dans les cas syndromiques (11). Le séquençage du génome entier reste actuellement réservé à la recherche. Ces nouvelles technologies donnent, paradoxalement, une part essentielle à la clinique, indispensable pour valider le variant pathogène parmi les multiples variants identifiés chez un individu donné.

Les erreurs innées du métabolisme (EIM)

Les EIM regroupent plus de 400 maladies caractérisées par la dysfonction d'une enzyme ou d'une protéine impliquée dans le métabolisme cellulaire. Leur diagnostic est crucial car, en plus du conseil génétique, il autorise un traitement dans un certain nombre de cas. Entités nombreuses, mais chacune rare, les EIM ont une présentation clinique très polymorphe. Dans la majorité des cas, après un intervalle libre de symptômes, peuvent apparaître des signes neurologiques tels qu'une régression des acquisitions, une ataxie, des convulsions, des mouvements anormaux ou des manifestations psychiatriques progressives. La présence d'antécédents familiaux suggestifs, d'une consanguinité, d'anomalies rétiniennes, d'une viscéromégalie et/ou de signes de surcharge, constitue également des signes suggestifs d'une EIM. Néanmoins, quelques rares maladies métaboliques se manifestent par un RGD/TDI fixé, sans régression (12).

En pratique, la probabilité d'identifier une étiologie sans point d'appel clinique par un bilan métabolique systématique est très faible (1-5 %), et le coût des examens globalement élevé. L'intérêt d'un bilan métabolique systématique dans un RGD/TDI inexpliqué sans signe d'appel reste donc très controversé (12). A l'inverse, tous les auteurs s'accordent pour recommander un bilan systématique étendu en cas de signes d'appel mentionnés ci-dessus. Dans tous les cas, il est légitime de dépister, en première intention, les troubles du métabolisme pour lesquels il existe un traitement validé (13); le site «treatableID.org» (www.treatable-id.org) décrit les différentes EIM traitables et permet d'orienter la démarche diagnostique (14).

Recherche de malformations associées

En présence de malformations, même mineures, et/ou d'une dysmorphie, la réalisation systématique d'une échographie cardiaque et rénale est indiquée. Ce bilan pourra être éventuellement complété par des radiographies du squelette et un examen ophtalmologique en fonction de la clinique (12).

Biologie générale

Outre le dépistage de l'anémie ferriprive qui est fréquent chez les patients avec un RGD/TDI (15), le bilan sanguin permet parfois d'orienter le diagnostic étiologique : neutropénie (syndrome de Cohen), thrombopénie (délétion 22q11), troubles ioniques (Albright, certaines délétions 22q11), altération des tests hépatiques (anomalies du cycle de l'urée, dystrophinopathies…), majoration des créatine-kinases (dystrophie musculaire dont la myopathie de Duchenne) ou de l'acide urique (Lesh-Nyhan) (13). Par ailleurs, l'hypothyroïdie est une cause courante et traitable de RGD/TDI pour laquelle de nombreux auteurs recommandent d'effectuer un bilan de dépistage (16).

La neuro-imagerie

Des anomalies non spécifiques du système nerveux central sont révélées dans 30 % des enfants avec RGD/TDI (*versus* 3 à 5 % en population générale), mais elles contribuent à déterminer leur étiologie dans seulement 0,2 à 2,2 % des cas (1). Le rendement diagnostique de la neuro-imagerie est meilleur en présence d'un examen neurologique anormal, de convulsions, de macrocéphalie ou de microcéphalie, de retard moteur important (marche non acquise à 2 ans), ainsi que de régression développementale (16). La spectro-IRM permet de détecter les anomalies du métabolisme de la créatine ou des lactates, mais son apport est peu évalué dans la littérature (17). Un scanner peut compléter l'IRM, essentiellement pour la recherche de calcifications en cas de microcéphalie ou d'anomalie de la substance blanche (16).

Electro-encéphalogramme (EEG)

L'EEG oriente rarement vers un diagnostic précis, même si certains profils peuvent être évocateurs d'un syndrome spécifique (Angelman, Rett…). Un EEG systématique n'est donc pas recommandé, mais celui-ci reste indispensable en cas d'antécédent de convulsion ou de régression cognitive évoquant une encéphalopathie épileptique (18).

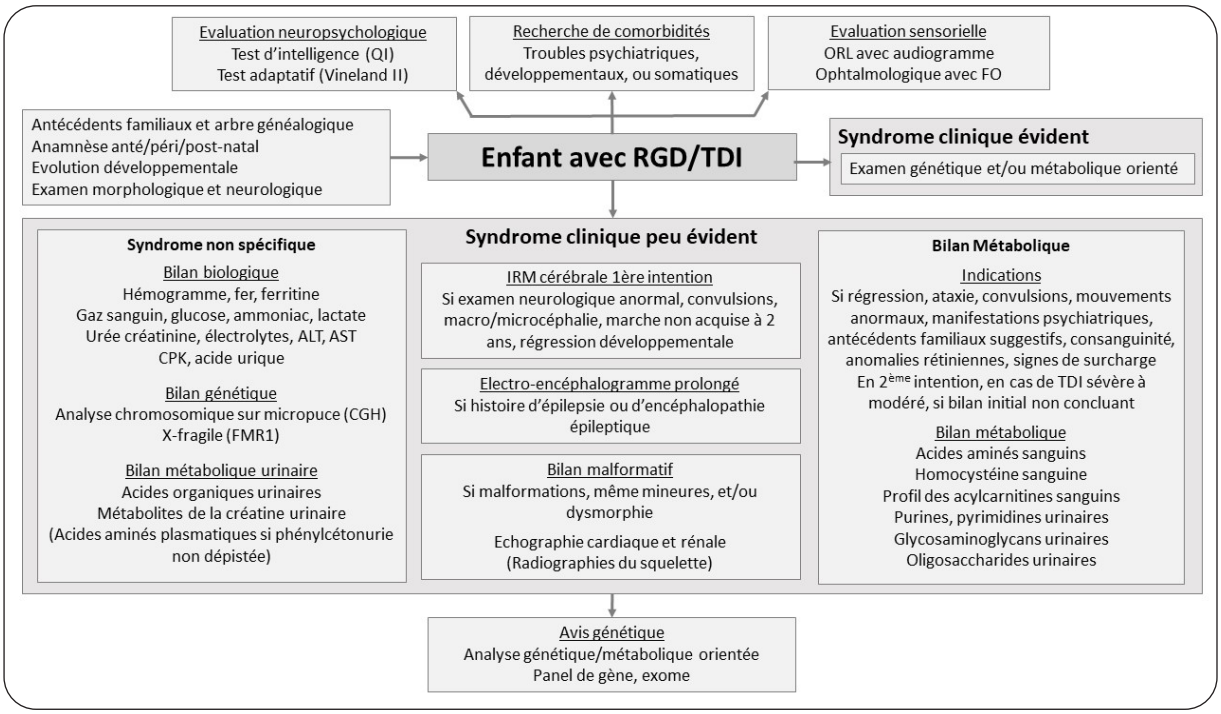
Explorations sensorielles

La prévalence élevée de troubles visuels (20-50 %) et l'impact d'une atteinte auditive dans l'évolution du langage nécessitent une évaluation ophtalmologique et ORL systématique (19). Les examens du fond de l'œil et à la lampe à fente restent indispensables en cas de retard important, d'anomalie significative du périmètre crânien ou de troubles neurologiques.

Evaluation des comorbidités

De nombreux autres troubles neurodéveloppementaux, psychiatriques ou somatiques sont

Figure 2. Algorithme décisionnel dans l'exploration d'un enfant avec un RGD/TDI.



associés au RGD/TDI. Leur diagnostic est difficile à établir en raison d'outils souvent peu adéquats et de la complexité des signes cliniques (20).

Stratégie exploratrice

L'évaluation d'un enfant avec un RGD/TDI commence toujours par une phase clinique, comportant un recueil des informations familiales et personnelles du sujet, suivi d'un examen somatique complet, en insistant sur l'examen morphologique et l'examen neurologique. La stratégie exploratrice sera orientée en fonction des éléments recueillis qui sont, malheureusement, souvent peu spécifiques. Dans ce contexte, un schéma d'investigation basé sur les arguments énoncés ci-dessus, et tenant compte des progrès récents ainsi que des contraintes matérielles et financières, est proposé (Figure 2). L'objectif principal de cette démarche est d'homogénéiser les pratiques, de limiter les examens superflus et de mettre en évidence toute cause curable ou possiblement récurrente impliquant un conseil génétique.

Conclusion

Le RGD/TDI est un syndrome fréquent dont les causes sont multiples et peuvent être d'origines environnementales ou génétiques, acquises ou héréditaires. Son diagnostic ne se limite pas à la simple mesure de l'efficience intellectuelle. C'est un processus dynamique qui s'intègre dans une procédure d'évaluation multidimensionnelle intégrant, outre le bilan clinique somatique, les dimensions du développement, du comportement adaptatif, et des fonctionnements neuropsychologiques, le tout organisé autour d'une recherche étiologique orientée.

Bibliographie

1. Moeschler JB, Shevell M, Committee on Genetics. Comprehensive evaluation of the child with intellectual disability or global developmental delays. *Pediatrics* 2014;**134**:e903-18.
2. David M, Dieterich K, Billette de Villemeur A, et al. Prevalence and characteristics of children with mild intellectual disability in a French county. *J Intellect Disabil Res* 2014;**58**:591-602.
3. Patel D, Greydanus D, Omar H, et al. *Clinical care for children and young adults*. New-York;Springer:2011:161-71.
4. McKenzie K, Megson P. Screening for intellectual disability in children : a review of the literature. *J Appl Res Intellect Disabil* 2012;**25**:80-7.
5. INSERM (Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale). *Déficiences et handicaps d'origine périnatale. Dépistage et prise en charge*. Collection Expertise collective, Éditions Inserm;Paris:2004:1-1145.
6. Herbillon V, Krifi-Papoz S, Comte-Gervais I. Intérêt et limites du bilan neuropsychologique dans le diagnostic différentiel multidys versus retard mental : comment les différencier en pratique ? *ANAE* 2010;**110**:367-75.
7. Obi O, Braun KV, Baio J, et al. Effect of incorporating adaptive functioning scores on the prevalence of intellectual disability. *Am J Intellect Dev Disabil* 2011;**116**:360-70.
8. Ellison JW, Rosenfeld JA, Shaffer LG. Genetic basis of intellectual disability. *Annu Rev Med* 2013;**64**:441-50.
9. Chamberlain SJ, Lalande M. Neurodevelopmental disorders involving genomic imprinting at human chromosome 15q11-q13. *Neurobiol Dis* 2010;**39**:13-20.
10. Srour M, Shevell M. Genetics and the investigation of developmental delay/intellectual disability. *Arch Dis Child* 2014;**99**:386-9.
11. Wright CF, McRae JF, Clayton S, et al. Making new genetic diagnoses with old data: iterative reanalysis and reporting from genome-wide data in 1,133 families with developmental disorders. *Genet Med* 2018;**20**:1216-23.
12. Verloes A, Heron D, Billette de Villemeur T, et al. Stratégie d'exploration d'une déficience intellectuelle inexpliquée. *Arch Pediatr* 2012;**19**:194-207.
13. Van Karnebeek CD, Stockler S. Treatable inborn errors of metabolism causing intellectual disability: a systematic literature review. *Mol Genet Metab* 2012;**105**:368-81.
14. Van Karnebeek CD, Shevell M, Zschocke J, et al. The metabolic evaluation of the child with an intellectual developmental disorder: Diagnostic algorithm for identification of treatable causes and new digital resource. *Mol Genet Metab* 20140;**111**:428-38.
15. Konofal E, Lecendreux M, Arnulf I, Mouren MC. Iron deficiency in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004;**158**:1113-5.
16. Silove N, Collins F, Ellaway C. Update on the investigation of children with delayed development. *J Paediatr Child Health* 2013;**49**:519-25.
17. Kosucu P, Erdemli S, Sonmez M, et al. MR spectroscopic evaluation of psychomotor delay of unknown cause in children. *AJR Am J Roentgenol* 2010;**194**:1110-5.
18. McDonald L, Rennie A, Tolmie J, et al. Investigation of global developmental delay. *Arch Dis Child* 2006;**91**:701-5.
19. Menacker SJ. Visual function in children with developmental disabilities. *Pediatr Clin North Am* 1993;**40**:659-74.
20. Arvio M, Sillanpaa M. Prevalence, aetiology and comorbidity of severe and profound intellectual disability in Finland. *J Intellect Disabil Res* 2003;**47**:108-12.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr C. Barrea, Service de Pédiatrie, CHU Liège, Belgique.
Email : Christophe.barrea@chuliege.be