Juin 2016

Découvertes
Sur le vif

incapacités de l'enfant LINK

Hôpital de Montréal pour enfants
Centre universitaire de santé McGill

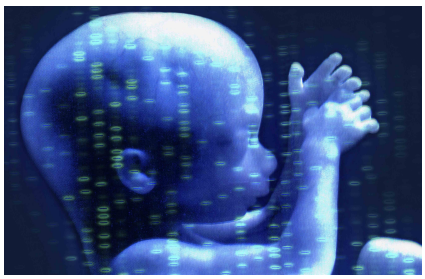
Montreal Children's Hospital
McGill University Health Centre

McGill University

NeuroDevNet

L'une des causes de la paralysie cérébrale pourrait-elle être génétique?

De nouvelles technologies permettent aux chercheurs d'apprendre davantage sur les implications en terme de prévention, thérapie, et intervention.



Michael Shevell, MDCM, FRCP, FCHAS
Université McGill

Chaque cas de paralysie cérébrale est unique et ne se présente jamais de la même façon, ce qui constitue un défi autant pour les familles, les médecins, que les chercheurs. Il est quasi impossible de catégoriser les cas de paralysie cérébrale, car d'une personne à l'autre son moment d'apparition varie, de même que les types de troubles neuromoteurs, la gravité des diverses limitations fonctionnelles, les multiples problèmes de santé ou maladies, les complications observées ainsi que les interventions possibles. Cette grande diversité se voit également, sans surprise, dans les causes multiples qui lui sont associées.

En effet, une grande variété de causes et de facteurs de risque ont été identifiés. Ils peuvent se manifester durant la période prénatale (avant le travail et l'accouchement), la période périnatale (au moment de l'accouchement) ou la période postnatale (au cours de la première année de vie). Compte tenu des outils d'évaluation dont disposent les médecins et les chercheurs, les recherches ont porté en général sur les causes associées à la paralysie cérébrale acquise. Ces causes incluent : l'asphyxie périnatale, les traumatismes, les infections, les accidents vasculaires cérébraux et les malformations du cerveau.

Les stratégies de prévention mises en place en fonction de ces connaissances ont toutefois mené à des résultats décevants. Par exemple, au cours des

50 dernières années, la surveillance électronique du fœtus au moment du travail et de l'accouchement, qui vise à déceler le risque d'asphyxie des bébés et à accélérer l'accouchement à l'aide de la chirurgie en cas de besoin, a donné lieu à six fois plus de césariennes pour des bébés à terme, sans toutefois diminuer de façon importante la fréquence de la paralysie cérébrale.

En outre, les résultats normaux à l'examen d'IRM chez des enfants atteints de paralysie cérébrale (jusqu'à 15 % des cas) laissent penser que l'asphyxie n'est pas une cause en soit, mais possiblement un facteur de risque. Une autre observation tout aussi déconcertante est que certains enfants présentant des facteurs de risque comparables à ceux des enfants atteints de paralysie cérébrale (p. ex., manque d'oxygène, prématurité) ne seront jamais atteints de ce trouble.

Diverses observations faites au fil des ans suggèrent que les gènes pourraient jouer un rôle dans la paralysie cérébrale, non seulement comme cause, mais aussi comme facteur qui modifie le risque d'apparition de la paralysie cérébrale chez un enfant exposé à un facteur de risque connu.

Les observations qui étayent ce rôle génétique possible incluent : les cas documentés de paralysie cérébrale au sein d'une même famille, le risque d'apparition accru chez des jumeaux identiques, sa fréquence supérieure chez les enfants de parents consanguins (c.-à-d. ayant des ancêtres communs), l'identification d'anomalies congénitales concomitantes ou d'un retard de croissance intra-utérin coexistant (c.-à-d. poids fœtal inférieur au 10^{e} percentile pour l'âge gestationnel), ainsi que les rares cas de paralysie cérébrale attribuables à une anomalie connue d'un gène unique. Une fois regroupées, ces observations renforcent solidement l'idée que les gènes joueraient un rôle dans le développement de la paralysie cérébrale.

Jusqu'à tout récemment, les recherches portant sur les causes génétiques étaient menées auprès de petits sous-groupes restreints d'enfants atteints de la paralysie cérébrale. De même, encore récemment, les chercheurs étaient freinés dans leurs travaux par les technologies disponibles et le pouvoir limité de résolution de celles-ci à cibler les gènes anormaux. Toutefois, plusieurs progrès récents permettent désormais aux chercheurs de surmonter ces obstacles afin de poursuivre leurs recherches sur les causes génétiques de la paralysie cérébrale.

En outre, des registres nationaux et régionaux ont été créés en Australie et au Canada pour la paralysie cérébrale. Ceux-ci permettent de repérer, de façon systématique et avec un minimum de biais, un nombre important de cas de paralysie cérébrale reflétant bien la diversité de ce trouble complexe.

De nouvelles technologies dans le domaine de la génétique permettent de déceler à haute résolution d'importants changements. Elles permettent, d'une part, de déceler des variations du nombre de copies de segments d'ADN (par puce à ADN à haute résolution ou hybridation génomique comparative [HGC]) et, d'autre part, de déterminer la séquence des gènes codants à travers le génome, à la recherche d'importantes erreurs de codage (séquençage de l'exome entier).

Grâce à ces technologies, les chercheurs peuvent étendre leurs recherches sur les causes génétiques sans se restreindre à un seul ou à quelques gènes soupçonnés d'être en cause (N.B. : il existe 25 000 gènes, dont la moitié code pour une protéine pouvant se retrouver dans le cerveau). De telles avancées liées à l'ouverture des familles quant au prélèvement d'échantillons de matériel biologique (salive ou plasma) chez leurs enfants (et parfois chez les parents aussi) pour réaliser des analyses génétiques ont été à la base des derniers progrès réalisés.

Les résultats des travaux de recherche ont été publiés récemment et ils contribuent sans contredit à modifier l'approche fondamentale de la recherche. Dans 15 à 30 % des cas non sélectionnés de paralysie cérébrale, une anomalie génétique a pu être identifiée. De plus, il ne semble pas exister un ensemble constant d'indices cliniques qui suggère une cause génétique possible. Une grande diversité d'anomalies génétiques peut aussi être détectée, mais aucune ne prédomine. Enfin, des anomalies génétiques ont pu être décelées dans des cas de paralysie cérébrale acquise, alors que l'on croyait déjà en connaître la cause.

Ces résultats influencent directement la façon dont les médecins devraient évaluer la paralysie cérébrale. À l'heure actuelle, selon les lignes directrices de bonnes pratiques, la recherche de causes génétiques ne devrait se faire que dans de rares cas. L'HGC est un test de laboratoire auquel les médecins peuvent désormais avoir recours. Ce test devrait dorénavant être envisagé en première intention, à l'instar de la neuro-imagerie, dans l'évaluation des enfants atteints de paralysie cérébrale. Il est probable que ce test soit remplacé à moyen terme (au cours des cinq prochaines années) par le séquençage de l'exome entier, puis par le séquençage du génome entier. La découverte de facteurs génétiques en cause influencera manifestement la consultation et la planification familiales.

Les découvertes génétiques effectuées à ce jour dans le domaine de la paralysie cérébrale auront également des répercussions dans un avenir rapproché sur la prévention, le traitement et les interventions. En effet, de nouvelles causes sont identifiées, et il pourrait être possible d'agir sur celles-ci afin de prévenir l'apparition de la paralysie cérébrale ou d'améliorer la résilience ou le rétablissement des enfants exposés à un facteur de risque connu.

Les facteurs génétiques repérés avant la naissance pourraient agir comme facteurs de « susceptibilité » qui augmentent ou, au contraire, réduisent « l'impact » d'un

incapacités de l'enfant LINK

Ce bulletin est présenté par *incapacités de l'enfant* LINK : un site Web bilingue qui établit le lien entre l'information et les études novatrices sur les incapacités de l'enfant. Il s'adresse aux prestataires de services et aux familles. Le site Web a pour objectif d'amener les gens à mieux comprendre la recherche menée sur diverses problématiques associées aux incapacités de l'enfant et à s'y intéresser davantage. Le présent bulletin est aussi disponible en anglais. Veuillez nous visiter au www.childhooddisability.ca

Vous voulez en apprendre plus?

Références recommandées:

"Cerebral Palsy: Causes, pathways and the role of genetic variables". MacLennan AH et al. American Journal of Obstetrics & Gynecology 2015, Vol. 213, Issue 6, Pages 779-788

"Clinically relevant copy number variations detected in cerebral palsy". Oskoui M et al. Nature Communications 2015, Vol. 6, Article number 7949

agent environnemental (p.ex., asphyxie ou prématurité). Des sous-groupes de nourrissons à risque élevé qui bénéficieraient d'interventions ou de mesures préventives énergiques pourraient alors être ciblés afin de favoriser leur rétablissement.

Le résultat net de ces découvertes génétiques s'observe par une amélioration notable de notre compréhension des mécanismes qui interagissent dans le développement de la paralysie cérébrale, soit la déficience physique la plus couramment observée chez l'enfant.

Grâce à cette amélioration de nos connaissances, il est raisonnable de s'attendre à des soins améliorés et plus éclairés, qui permettront aux familles d'être mieux outillées et d'espérer de meilleurs résultats pour leurs enfants, tant ceux nés avec la paralysie cérébrale que ceux à naître qui sont à risque de présenter ce trouble.

Points à retenir pour les familles

- La paralysie cérébrale est un trouble complexe très variable d'une personne à l'autre.
- Une grande variété de causes et de facteurs de risque peuvent interagir pour causer la paralysie cérébrale chez un enfant.
- Pour un vaste sous-groupe d'enfants atteints de paralysie cérébrale, des anomalies du code génétique peuvent être mises en évidence.
- Ces anomalies génétiques peuvent contribuer à causer la paralysie cérébrale ou à modifier la réponse de l'enfant à un facteur de risque acquis.
- Il est désormais possible de dépister ces anomalies génétiques.
- Une cause génétique n'est aucunement imputable à l'un ou l'autre des parents.

Points à retenir pour les médecins

1. La paralysie cérébrale est un trouble complexe très variable d'une personne à l'autre.
2. Des études récentes utilisant diverses méthodes ont permis de détecter des anomalies génétiques dans 15 à 30 % des cas non sélectionnés de paralysie cérébrale, à partir des registres populationnels.
3. L'hybridation génomique comparative (HGC), ou la puce à ADN à haute résolution, est désormais facilement accessible aux médecins et devrait être envisagée en première intention, conjointement à la neuro-imagerie, pour le diagnostic de la paralysie cérébrale soupçonnée ou cliniquement documentée.
4. Il est probable qu'avec le temps, le test génétique de préférence deviendra le séquençage de l'exome entier, puis du génome entier, en fonction des coûts, de la disponibilité et des capacités d'interprétation dans chaque établissement.