

Research Article

Génétique Clinique dans le Service de Pédiatrie et de Génétique Médicale du Centre National Hospitalier et Universitaire de Cotonou : Etat des Lieux et Perspectives

M. J. Alao,^{1,2} F. Gangbo,³ A. Laleye,³ R. Darboux,³ et B. Ayivi²

¹Service de Pédiatrie, Hôpital de la Mère et de l'Enfant Lagune, 01 BP 107, Cotonou, Benin

²Service de Pédiatrie, de Génétique Médicale et de Néonatalogie, Centre National Hospitalier et Universitaire, 01 BP 386, Cotonou, Benin

³Laboratoire de Cytogénétique, Faculté des Sciences de la Santé, 01 BP 188, Cotonou, Benin

Address correspondence to M. J. Alao, amomj@yahoo.fr

Received 10 December 2010; Accepted 15 February 2011

Résumé Il s'agissait d'une étude rétrospective descriptive portant sur les patients reçus en consultation de génétique médicale de Septembre 2004 à Août 2007. Les patients bénéficiaient des examens dysmorphologique et physique, des bilans cytogénétiques et/ou moléculaires, des interventions thérapeutiques et un suivi à long terme. Les variables étudiées étaient les données sociodémographiques et cliniques. Soixante et seize patients ont été reçus durant la période avec une prédominance masculine (57,89%). Les motifs de consultation étaient dominés par le retard psychomoteur (38,15%), la dysmorphie faciale (30,26%) et les malformations (19,73%). Les principales malformations portaient sur les extrémités et la face. Les pathologies confirmées comprenaient des aberrations chromosomiques (46,05%) avec une prédominance de la trisomie 21 et des maladies monogéniques (7,89%). Le rendement de nos recherches pourrait être amélioré par l'accès à la technique FISH. C'est une expérience quasi unique en Afrique de l'ouest et permet d'apporter des réponses aux personnes souffrant d'affections héréditaires.

Mots Clés génétique clinique; retard psychomoteur; dysmorphie; malformation; aberration chromosomique; maladie monogénique

1 Introduction

La génétique clinique est l'une des trois composantes de la génétique médicale aux côtés de la cytogénétique et de la génétique moléculaire. Elle permet d'évoquer des diagnostics sur la base des signes cliniques. Son principal outil de recherche et de raisonnement est la dysmorphologie [19]. Les consultations de génétique clinique ont été initiées dans le service de Pédiatrie du Centre National Hospitalier et Universitaire (CNHU) de Cotonou en fin 2004, en écho aux développements entrepris en cytogénétique à la Faculté des

Sciences de la Santé de Cotonou et en réponse aux sollicitations renouvelées des parents et médecins confrontés aux maladies génétiques [2]. Après 3 ans d'activité, nous voudrions faire le point et en dégager les perspectives.

2 Patients et méthodes

L'étude a eu pour cadre le Service de Pédiatrie et de Génétique Médicale du CNHU de Cotonou. C'est le seul centre hospitalier qui offre des prestations de génétique clinique au Bénin. La consultation clinique était essentiellement assurée par un pédiatre à orientation de génétique clinique assisté de deux infirmières diplômées d'état. Cette consultation a lieu une fois par semaine et reçoit au maximum trois cas par séance. Il arrivait qu'il y ait des semaines sans aucune consultations soit parce que le médecin consultant était absent soit parce qu'il n'y avait pas de patient. La présente étude était rétrospective transversale descriptive et portait sur les dossiers médicaux des patients reçus en consultation de génétique clinique de Septembre 2004 à Août 2007. Le recrutement était systématique et exhaustif avec l'inclusion des patients dont les dossiers étaient exploitables. Les consultations de génétique clinique coutaient 6 000 F CFA (\$12 US) valables pour deux semaines. Ces consultations duraient en moyenne 45 à 60 minutes. Chaque patient bénéficiait d'un examen dysmorphologique complété par un examen physique général et des hypothèses diagnostiques étaient émises. Des photographies étaient faites avec l'autorisation des parents des patients. Ils signaient un consentement qui précisait que les données et les iconographies pourraient être utilisées pour d'éventuelles publications scientifiques. Les bilans étaient généralement faits d'un caryotype et d'une extraction d'ADN lorsqu'une maladie monofactorielle était suspectée. L'examen cytogénétique et l'extraction de l'ADN étaient réalisés à Cotonou dans le Laboratoire de Cytogénétique

	Nouveau-né	Nourrisson	Enfant	Adulte	Total
Masculin	5	27	6	6	44
Féminin	6	13	7	2	28
ADD	2	2			4
Total	13	42	13	8	76

ADD : Anomalie du développement sexuel.

Tableau 1: Sexe et tranches d'âge des patients.

	Nombre (%)
Retard psychomoteur	29 (38,15)
Dysmorphie faciale	23 (30,26)
Malformation	15 (19,73)
ADD	4 (5,26)
Myopathie	2 (2,63)
Mort néonatale	3 (03,94)
Total	76 (100)

ADD : Anomalie du développement sexuel.

Tableau 2: Motifs de consultation.

de la Faculté des Sciences de la Santé de Cotonou [11]. Ces deux examens étaient facturés à 20 000 F CFA (\$50 US). Ceux qui ne pouvaient pas y faire face étaient pris sans charge pour des raisons scientifiques. Les examens moléculaires et de cytogénétique moléculaire étaient réalisés à l'extérieur grâce à la collaboration avec des centres de génétique européens (Centre de génétique humaine de Leuven de la Belgique, Laboratoire de biochimie et de génétique moléculaire de l'Hôpital Cochin de Paris; Unité fonctionnelle de cardiogénétique et myogénétique moléculaire et cellulaire de la Pitié Salpêtrière de Paris et Laboratoire de génétique humaine de l'Université Victor Segalen de Bordeaux 2 de la France). Les patients étaient revus une fois par mois jusqu'à l'établissement du diagnostic. Un suivi régulier était instauré après avec un volet médical de prévention, de dépistage et de traitement des complications et une orientation vers des structures de kinésithérapie, de psychologie clinique et d'orthophonie selon les cas. Le diagnostic anténatal était aussi proposé en cas de besoin notamment dans les aberrations chromosomiques. Les variables étudiées étaient les données sociodémographiques et les données cliniques (motifs de consultation, malformations externes et étiologies).

3 Resultats

3.1 Caractéristiques sociodémographiques de la population d'étude

Soixante et seize patients ont été reçus en consultation de génétique clinique durant la période d'étude. On y notait une prédominance masculine (57,89%) et une représentation importante des nourrissons (55,26%) tel que consigné dans Tableau 1.



Figure 1: Aspect en battoir des deux mains.

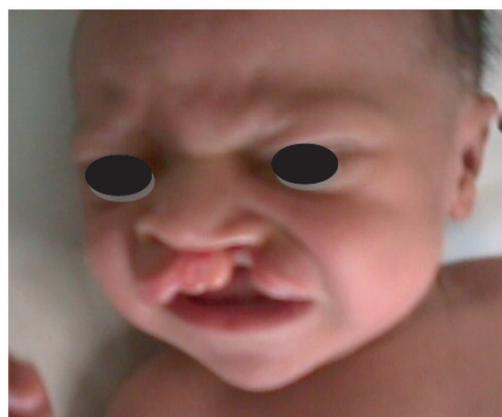


Figure 2: Fente labiopalatine latérale.

3.2 Les motifs de consultation

Les motifs pour lesquels les patients venaient en consultation de génétique clinique étaient dominés par le retard psychomoteur (38,15%), la dysmorphie faciale (30,26%) et les malformations (19,73%). Ces résultats sont présentés dans Tableau 2.

3.3 Les malformations externes rencontrées

Les principales anomalies morphologiques majeures rencontrées avec leur cause probable sont présentées dans Tableau 3. La plus fréquente était la syndactylie (Figure 1) suivie de la fente labiopalatine (Figure 2).

3.4 Pathologies identifiées

Notre série comportait trois catégories de pathologies à savoir :

- les aberrations chromosomiques confirmées dans 46,05% des cas avec une prédominance de la trisomie 21 (Tableaux 4 et 5 et Figures 3 et 4),
- les maladies monogéniques confirmées dans 7,89% par biologie moléculaire avec en tête de liste, le syndrome d'Apert (Tableaux 4 et 5),

	Nombre	Cause probable
Syndactylie	4	Syndrome d'Apert
Hémi microsomie faciale + microtie	2	Syndrome de Goldenhar
Camptodactylie + pied bot	2	Syndrome de Gordon
Fente labiopalatine	2	Syndrome de Digeorge
Micropénis	2	
Macroglossie	1	Syndrome de Beckwith Wiedemann
Hexadactylie	1	Syndrome de Patau
Quadrимicromélie	1	Ostéogénèse imparfaite II
Total	15	

Tableau 3: Principales malformations externes et leur cause probable.

		Nombre
Trisomie 21	- Libre	29
	- Iso-chromosome 21	4
Anneau du chromosome 4		1
Délétion 22q11.2		1

Tableau 4: Les aberrations chromosomiques retrouvées.

	Nombre	Confirmation moléculaire	Gène muté
Syndrome d'Apert	3	2	FGF-R2
Calcinose tumorale familiale	2	2	GALNT3
Ostéogénèse imparfaite	2		
Syndrome de Goldenhar	2		
Myopathie de Duchenne	1	1	DMD
Maladie de Marfan	1	1	FBN1
Syndrome de Hurler	1		

Tableau 5: Les maladies monogéniques rencontrées.

- et une catégorie non négligeable des tableaux malformatifs sans diagnostics clairement identifiés et/ou confirmés par les examens paracliniques (23/76 soit 30,26%).

L'appui des centres collaborateurs nous a permis de confirmer les maladies monogéniques. Ainsi, des mutations du gène FGF-R2 (c.252C > G et c.253C > G) ont été mises en évidence dans le Centre de génétique humaine de Leuven en Belgique dans deux suspicions de syndrome d'Apert [1]; des altérations du gène DMD à type de délétion des exons <48 à 50> ont été retrouvées dans la suspicion de Myopathie de Duchenne dans le Laboratoire de Biochimie et de Génétique Moléculaire de l'Hôpital Cochin de Paris; une mutation de nature c.7783G > A dans l'exon 62 du gène FBN1 a été identifiée dans la maladie de Marfan grâce à l'Unité fonctionnelle de

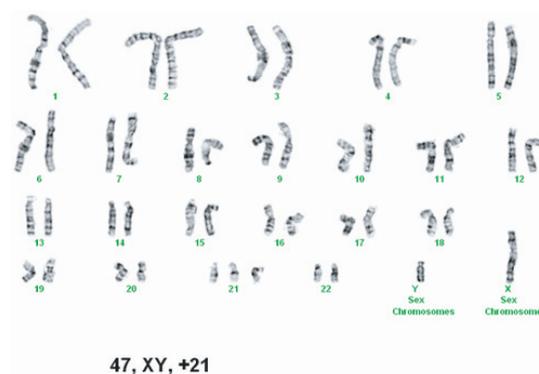


Figure 3: Caryotype standard avec trisomie 21.



Figure 4: Phénotype caractéristique d'un syndrome de Down avec fentes palpébrales obliques en haut et dehors, hypertélorisme, narines antéversées, philtrum long, bouche ouverte et macroglossie relative.

cardiogénétique et myogénétique moléculaire et cellulaire de la Pitié Salpêtrière à Paris; la mutation c.516-2 A > T du gène GALNT3 a été mise en évidence dans la suspicion de calcinose tumorale familiale avec l'aide du Laboratoire de génétique humaine de l'Université Victor Segalen de Bordeaux 2 [14].

4 Discussion

La problématique des affections génétiques au Bénin en général et à Cotonou en particulier constitue toujours une préoccupation majeure au regard du nombre croissant des personnes reçues en consultation de génétique clinique; en effet, le nombre de patients reçus est passé de 26 à 76 au bout de trois ans, soit un accroissement de près de 300%. Une prédominance infantile et masculine a été notée comme c'était le cas déjà en 2006 [2]. Les motifs de consultation étaient par ordre décroissant le retard psychomoteur (38,15%), la dysmorphie faciale

(30,26%) et les malformations (19,73%). Ces chiffres sont différents des données de 2006 avec la dysmorphie faciale en première position, suivie des malformations et le retard psychomoteur [2]. Ces différences pourraient provenir du fait qu'il est plus facile de s'inquiéter d'un retard psychomoteur avec ses grossiers repères que sont l'absence de tenue de tête, de la station assise, de la marche et du langage que de reconnaître une dysmorphie qui exige un entraînement conséquent.

Les retards psychomoteurs demeurent un motif fréquent de consultation en génétique et répondent à des étiologies très variées allant des aberrations chromosomiques, des maladies monogéniques, des causes environnementales aux autres retards mentaux idiopathiques [19]. Le second motif de consultation le plus fréquent après le retard psychomoteur était la dysmorphie faciale. L'examen dysmorphologique permet de trouver, d'approcher ou du moins, d'orienter les investigations paracliniques en présence de toute dysmorphie [19]. Les dysmorphies varient avec l'âge et il existe des particularités phénotypiques chez le nouveau-né exigeant plus d'expertise et de précaution de la part du praticien avant toute évocation diagnostique [18].

Les malformations qui constituaient le troisième motif de consultation représentent une cause importante de décès des enfants de moins de 5 ans surtout en période néonatale. Les taux de décès oscillent entre 2% et 11% au plan mondial [7]. Mais celles qui ont été identifiées dans notre série ne présentaient rien de vital en dehors des phénomènes de détresse respiratoire consécutive à des fausses routes qu'on pourrait observer dans les cas de fentes palatines.

Les principales malformations rencontrées se regroupaient autour de deux pôles. Le premier était relatif aux extrémités avec syndactylie, hexadactylie, quadrimicromélie, camptodactylie, pied bot et micropénis. Le deuxième concernait la face avec fente labiopalatine, héli-microsomie faciale, microtie et macroglossie. Ces différentes présentations avaient fait évoquer des maladies qui sont reconnues s'y associer. Ainsi, la syndactylie a fait évoquer un syndrome d'Apert qui est une entité du groupe des acrocéphalosyndactylies. Ce syndrome associe une craniosténose et une syndactylie des extrémités. La craniosténose entraîne une dysmorphie craniofaciale avec hypoplasie de l'étage moyen de la face, un exorbitisme, un hypertélorisme et des fentes palpébrales obliques en bas et en dehors [13]. Nos quatre cas de syndactylie portaient non seulement sur les 4 membres mais étaient accompagnées par ailleurs d'une craniosténose avec la dysmorphie craniofaciale caractéristique. Seuls deux cas sur quatre ont pu être confirmés au plan moléculaire avec la mise en évidence des deux mutations les plus fréquemment rapportées [1]. L'hexadactylie avait fait penser à un syndrome de Patau secondaire à une trisomie 13 parce que c'était un élément majeur de ce syndrome et surtout que

cette anomalie des extrémités était associée à une anomalie de la ligne médiane avec fente labiopalatine complexe, une malformation cardiaque et un décès rapide [12, pages 18–21]. La quadrimicromélie avait fait évoquer une ostéogénèse imparfaite de type II à cause de la présence de multiples fractures des os des membres thoraciques et pelviens à la naissance [6]. Deux cas de micropénis avaient été observés mais ils ne s'intégraient dans aucun syndrome connu. On peut l'observer dans des syndromes aussi divers que variés tels que les malformations des voies urinaires, des maladies chromosomiques type trisomie 21, délétion 4p, le syndrome CHARGE (acronyme anglosaxon signifiant colobome, malformations cardiaques, atrésie choanale, retard de croissance et/ou de développement, hypoplasie génitale, anomalies des oreilles et/ou surdité) [12, page 386]. La fente labiopalatine est une anomalie de la ligne médiane fréquente dans le syndrome de Di George d'où son évocation systématique. Ce syndrome, qui a une expression phénotypique variable, associe une dysmorphie faciale caractéristique avec une triade classique faite d'un nez bulbaire, de petites oreilles bas implantées et d'une microstomie; une absence des glandes parathyroïdes entraînant une hypocalcémie et des malformations cardiaques conotruncales. Nous avons pu confirmer un des cas suspects auquel était associé la dysmorphie caractéristique, une hypocalcémie sévère et une tétralogie de Fallot et ceci grâce à la cytogénétique moléculaire montrant une microdélétion 22q11. La cardiopathie a été corrigée chirurgicalement grâce à la coopération suisse [3,16]. L'héli-microsomie faciale associée à une microtie a fait naturellement évoquer un syndrome de Goldenhar qui est un syndrome polymalformatif avec des anomalies oculaires à type de lipodermoïde, auriculaires à type de microtie ou anotie et vertébrales à type d'héli-vertèbres, hypoplasie vertébrale ou de puzzle vertébral. Ces différents éléments étaient présents chez nos deux patients. Le gène dont des altérations seraient responsables de ce syndrome n'est pas connu à ce jour (see [12, pages 642–645] and [15]). La macroglossie ayant fait évoquer un syndrome de Beckwith Wiedemann était associée à une macrosomie, une hépatosplénomégalie et une omphalocèle [9]. Quoique l'anomalie responsable au plan structurelle n'ait pu être mise en évidence, l'omphalocèle a été corrigée par un traitement conservatoire.

Les efforts d'élucidation des dossiers ont été améliorés puisque le taux de positivité des évocations diagnostiques en matière d'aberration chromosomique était de 85,36% (35/41) en 2007 contre 75,33% en 2005. Le taux de 2007 est identique au taux de 2005 en matière d'affection monogénique avec toujours 50% (6/12) de diagnostics confirmés [2]. Une consultation spécialisée est offerte aux enfants porteurs de syndrome de Down avec la mise en œuvre du programme de suivi en vigueur en France [4, 10].

5 Conclusion

Cette expérience de génétique médicale en générale et de génétique en particulier est quasi unique dans la sous région ouest africaine en dehors quelques initiatives rapportées dans le domaine de malformations [5,8,17]. Elle permet d'apporter des réponses certes modestes aux praticiens et aux familles qui sont confrontés aux affections héréditaires. Des maladies chromosomiques et monogéniques ont pu ainsi être diagnostiqués cliniquement et certaines confirmées biologiquement. Le rendement de nos recherches pourrait être amélioré si nous avions eu accès à plus de possibilités d'investigation. La mise en service prochaine d'un séquenceur dans le laboratoire de cytogénétique de la Faculté des Sciences de la Santé aiderait dans ces investigations notamment moléculaires. Il serait souhaitable d'avoir également accès à l'hybridation *in situ* (FISH) en cas de suspicion de syndrome microdélétionnel. Cette consultation de génétique clinique est appuyée par une prise en charge faite essentiellement de suivi au long cours, d'orientation vers des centres de kinésithérapie et d'orthophonie et parfois vers la correction chirurgicale de certaines malformations. La possibilité d'offrir des diagnostics anténataux est envisagée avec déjà quelques essais en matière de syndrome de Down.

Bibliographie

- [1] M. J. Alao, S. Koumapkai, G. G. Sagbo, A. Lalèyè, and R. Darboux, *Syndrome d'apert chez le Béninois*, *Le Bénin Médical*, 33 (2006), 25–28.
- [2] M. J. Alao, A. Lalèyè, M. Adjagba, R. Darboux, and B. Ayivi, *Consultation de génétique médicale : expérience béninoise*, *Med Afr Noire*, 55 (2008), 373–376.
- [3] M. J. Alao, A. Lalèyè, F. Lalya, M. Adjagba, C. Padonou, C. Herens, et al., *Le syndrome de Di George : a propos d'un cas documenté chez le sujet mélanoderme*, *Rev CAMES Série A*, 4 (2006), 44–46.
- [4] M. J. Alao, G. G. Sagbo, A. Lalèyè, and B. Ayivi, *Aspects épidémiologiques, cliniques et cytogénétiques du Syndrome de Down au service de Pédiatrie et Génétique Médicale du Centre National Hospitalier et Universitaire de Cotonou, Bénin. A propos de 20 cas*, *Clin Mother Child Health*, 7 (2010), 1165–1171.
- [5] T. I. Bakare, O. A. Sowande, O. O. Adejuyigbe, J. Y. Chinda, and U. E. Usang, *Epidemiology of external birth defects in neonates in Southwestern Nigeria*, *Afr J Paediatr Surg*, 6 (2009), 28–30.
- [6] G. Baujat, A. S. Lebre, V. Cormier-Daire, and M. Le Merrer, *Ostéogénèse imparfaite, annonce du diagnostic (classification clinique et génétique)*, *Arch Pediatr*, 15 (2008), 789–791.
- [7] R. E. Black, S. Cousens, H. L. Johnson, J. E. Lawn, I. Rudan, D. G. Bassani, et al., *Global, regional, and national causes of child mortality in 2008 : a systematic analysis*, *Lancet*, 375 (2010), 1969–1987.
- [8] A. Chiabi, D. Nkemayim, P. F. Tchokoteu, E. G. Guegang, N. N. Ndeki, J. Z. Minkande, et al., *Conjoined twins in Cameroon : issues inherent in diagnosis and management in the African context*, *Afr J Reprod Health*, 13 (2009), 127–135.
- [9] R. Chraïbi, B. Labeille, J. L. Perrot, and F. Cambazard, *Macroglossie congénitale (syndrome de Wiedmann-Beckwith)*, *Ann Dermatol Venerol*, 136 (2009), 91–92.
- [10] B. de Fréminville, A. Nivelon, and R. Touraine, *Suivi médical de la personne porteuse de trisomie 21*, *Trisomie 21 France*, Saint Étienne, France, 2nd ed., 2007.
- [11] F. Gangbo, A. Lalèyè, M. J. Alao, M. Adjagba, P. Lawani, and R. Darboux, *Une décennie de pratique de caryotype au laboratoire de cytogénétique de la Faculté des Sciences de la Santé de Cotonou au Bénin : bilan et perspectives d'avenir*, *JAMO*, 4 (2010), 41–44.
- [12] K. L. Jones, *Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation*, Saunders, Philadelphia, PA, USA, 5th ed., 1997.
- [13] V. Kimonis, J.-A. Gold, T. L. Hoffman, J. Panchal, and S. A. Boyadjiev, *Genetics of craniosynostosis*, *Semin Pediatr Neurol*, 14 (2007), 150–161.
- [14] A. Lalèyè, M. J. Alao, G. Gbessi, M. Adjagba, M. Marche, I. Coupry, et al., *Tumoral calcinosis tumoral calcinosis due to GALNT3 c.516-2A > T mutation in a black African family*, *Genet Couns*, 19 (2008), 183–192.
- [15] A. Martini, F. Cazolari, and A. Sensi, *Genetic syndromes involving hearing*, *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 73 (2009), S2–S12.
- [16] P. A. Mossey, J. Little, R. G. Munger, M. Dixon, and W. C. Shaw, *Cleft lip and palate*, *Lancet*, 374 (2009), 1773–1785.
- [17] V. W. Omo-Aghoja, L. O. Omo-Aghoja, V. I. Ugboko, O. N. Obuekwe, B. D. Saheeb, P. Feyi-Waboso, et al., *Antenatal determinants of oro-facial clefts in Southern Nigeria*, *Afr Health Sci*, 10 (2010), 31–39.
- [18] M. Suri, *Craniofacial syndromes*, *Semin Fetal Neonatal Med*, 10 (2005), 243–257.
- [19] M. J. Wright, R. Forsyth, and K. Horridge, *Update on genetic investigation of children and young people with neurodevelopmental disorders*, *Paediatr Child Health*, 20 (2009), 179–185.