

Causes rares d'anomalies de l'empreinte parentale entraînant un retard de croissance à début intra-utérin

A. Pham^a, S. Chantot-Bastarud^b, JP. Siffroi^b, D. Mitanchez^{a,c}, I. Netchine^d

^a Hôpital Trousseau, APHP, Service de Néonatalogie, pôle de périnatalité, Paris, FRANCE ; ^b Hôpital Trousseau, APHP, Service de Génétique et d'Embryologie Médicales, Paris, FRANCE ;

^c Sorbonne Universités, UPMC Univ Paris 06; hôpital Trousseau, APHP; ^d Sorbonne Universités, UPMC Univ Paris 06, UMR_S 938, CDR Saint-Antoine ; Explorations fonctionnelles endocriniennes, Hôpital Trousseau, APHP, Paris, France

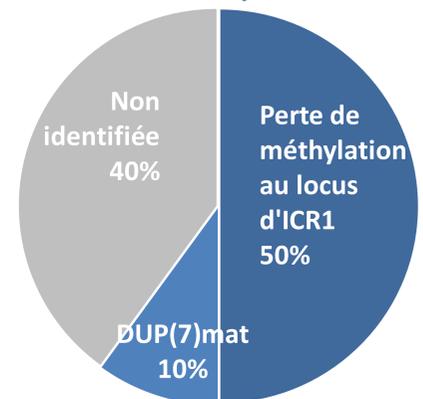
Les auteurs ne déclarent pas de conflit d'intérêt

Introduction

La régulation de la croissance fœtale est soumise à des facteurs environnementaux, génétiques et épigénétiques. Plusieurs gènes jouant un rôle majeur dans la croissance fœtale sont soumis à **empreinte parentale**, permettant l'**expression différentielle des deux allèles d'un même gène** en fonction de leur origine parentale [1]. Des anomalies dans le mécanisme de l'empreinte (anomalie de méthylation, disomie uniparentale) peuvent mener à des défauts ou à des excès de croissance fœtale.

Le **syndrome de Silver-Russell**, associant retard de croissance pré et postnatal, relative macrocéphalie, asymétrie corporelle et difficultés alimentaires, est souvent lié à une **perte de méthylation au locus 11p15 (ICR1)** ou à une **disomie uniparentale du chromosome 7 d'origine maternelle (DUP(7)mat)**, mais **40% des cas restent sans étiologie moléculaire** [2].

Etiologies moléculaires du syndrome de Silver-Russell



Cas cliniques

Nous rapportons **trois cas de retard de croissance pré et post natal** avec phénotype proche du syndrome de Silver-Russell chez des enfants présentant une anomalie de l'empreinte parentale : **perte de méthylation partielle au locus *DLK1*** (patient 1), **disomie uniparentale du chromosome 16 maternel (DUP(16)mat)** (patient 2) et **disomie uniparentale du chromosome 20 maternel (DUP(20)mat)** (patient 3).

Anomalie de l'empreinte parentale	Perte de méthylation au locus <i>DLK1</i>	DUP(16)mat	DUP(20)mat
Terme de découverte du RCIU	23 SA	22 SA	33 SA
Poids de naissance	- 2,4 SDS	- 4,5 SDS	- 3 SDS
Taille de naissance	- 2,8 SDS	- 6,9 SDS	- 3,4 SDS
Périmètre crânien de naissance	- 0,6 SDS	- 4 SDS	- 2,8 SDS
Rattrapage pondéral postnatal spontané	-	-	-
Difficultés alimentaires néonatales	-	-	-
Difficultés alimentaires après 3 mois	+	-	+
Particularités morphologiques néonatales	-	-	-
Malformations	-	-	-
Hypotonie néonatale	+	+	-



Patient 1, hypométhylation *DLK1*, 1 an



Patient 2, DUP(16)mat, 8 mois d'âge corrigé

La **macrocéphalie relative** à la naissance est absente pour les enfants ayant les disomies, mais présente cependant pour l'enfant ayant la perte de méthylation au locus *DLK1*. La **microcéphalie** constatée à la naissance chez les patients 2 (DUP(16)mat) et 3 (DUP(20)mat) tend à se corriger progressivement durant la première année de vie. Ces deux enfants ne présentent **pas de retard de développement**.

Aucune particularité morphologique n'a été notée à la naissance chez les patients 1 (Hypométhylation *DLK1*) et 2 (DUP(16)mat), cependant il est difficile de faire le diagnostic de front proéminent en période néonatale. Le patient 1 à l'âge de un an présente un morphotype caractéristique de **syndrome de Silver-Russell** (cf. photographie) avec un front bombant.

Discussion

La **perte de méthylation au locus *DLK1***, les **DUP(16)mat** et **DUP(20)mat** sont des anomalies rares de l'empreinte parentale pouvant être responsables d'un **retard de croissance pondéral et statural à début anténatal avec absence de rattrapage spontané post-natal** chez des enfants présentant un **phénotype proche du syndrome de Silver Russel** [2] [3]. Cependant, la relative macrocéphalie décrite classiquement dans ce syndrome peut être absente et une **microcéphalie** peut au contraire être constatée à la naissance. Les particularités morphologiques chez ces enfants sont modérées [4].

Ces anomalies rares de l'empreinte parentale **pourraient être recherchées chez les enfants présentant des caractéristiques cliniques communes avec le syndrome de Silver-Russell, avec ou sans macrocéphalie relative**.

[1] Wakeling EL et al. Diagnosis and management of Silver–Russell syndrome: first international consensus statement. Nature Reviews Endocrinology. *in press* (Published online 02-09-2016).

[2] Azzi et al. A prospective study validating a clinical scoring system and demonstrating phenotypical-genotypical correlations in Silver-Russell syndrome. J Med Genet 2015

[3] Mulchandani et al. Maternal uniparental disomy of chromosome 20: a novel imprinting disorder of growth failure. Genet Med 2016

[4] Sachwitz et al. Examinations of maternal uniparental disomy and epimutations for chromosomes 6, 14, 16 and 20 in Silver-Russell syndrome-like phenotypes. BMC Med Genet 2016