

# **A PROPOS D'UN CAS D'HOLOPROSENCEPHALIE ALOBAIRE ASSOCIE A UN PROBOSIS ET A UNE COMMUNICATION ATRIO - VENTRICULAIRE**

**Gangbo F<sup>(1)</sup>, Lokossou A<sup>(2)</sup>, Biaou O<sup>(3)</sup>, Lalèyè A<sup>(1)</sup>, Sossou R<sup>(3)</sup>, Carles D<sup>(4)</sup>, Alberti EM<sup>(4)</sup>, Darboux R<sup>(1)</sup>**

<sup>1</sup> Faculté des Sciences de la Santé de Cotonou ; 01 BP 188 Cotonou, Bénin; <sup>2</sup> Service d'Echographie ; Maternité Lagune, Cotonou, Bénin; <sup>3</sup> Service de Radiologie ; CNHU Hubert Maga, Cotonou, Bénin; <sup>4</sup> Unité de Pathologie Fœtoplacentaire, Service d'Anatomie Pathologique, Groupe Hospitalier Pellegrin, Place Amélie Raba-Léon, 33076 Bordeaux Cedex

## **RESUME**

La pathogénicité de l'holoprosencéphalie est multifactorielle. Il s'agit d'une malformation cérébrale complexe résultant d'un défaut de clivage complet ou incomplet du prosencéphale, touchant le cerveau et la face. Son spectre clinique est très variable. Nous décrivons un cas d'holoprosencéphalie alobaire découvert chez un fœtus de 25 semaines sur les signes échographiques. La grossesse a été interrompue et l'examen fœto - placentaire a mis en évidence une dysmorphie cranio - faciale associée à un proboscis au dessus des deux yeux, une fente palatine, un clivage incomplet de l'encéphale et des anomalies cardiaques. Cette étude confirme l'importance de pratiquer l'échographie et aussi d'établir le niveau de concordance entre les données échographiques et celles de l'examen fœto - placentaire.

Mots clés : Malformation congénitale, holoprosencéphalie alobaire, communication atrio - ventriculaire

## **SUMMARY**

The holoprosencephaly pathogenesis is multifactorial. It is a developmental field defect resulting from prosencephalon complete or incomplete cleavage, affecting both the forebrain and the face. Clinical expressivity is variable. In this study, the authors analyzed alobair holoprosencephaly case observed in 25 GW old fetus after ultra - sonography. After termination of pregnancy, fetopathological examinations showed cranio - facial dysmorphism associated with proboscis situated above a double eye, a cleft lip, an incomplete cleavage of the encephalon, and cardiac abnormalities.

This study confirm the importance of echographical practice and to correlate echographical and fetopathological findings for better diagnosis.

Key words : Congenital malformation, alobair holoprosencephaly, atrio- ventricular communication

## **INTRODUCTION**

Au Bénin, la quasi-totalité des malformations fœtales est découverte au 3<sup>ème</sup> trimestre de la grossesse grâce à l'échographie, à la radiographie seule à la naissance en complément de l'échographie ou au caryotype [1]. Parmi les malformations, celles du système nerveux central étaient en tête de liste avec dans l'ordre les dilatations ventriculaires, les anencéphalies et le spina bifida [1].

---

Nous rapportons un cas d'holoprosencéphalie alobaire découvert chez un fœtus de sexe féminin, âgé de 25 semaines et dont le phénotype a été confirmé par l'examen fœtopathologique.

L'holoprosencéphalie (HPE) est caractérisée par l'extrême variabilité des phénotypes, une hétérogénéité génétique et l'absence de relations nettes entre le génotype et le phénotype. Il s'agit d'une malformation cérébrale complexe résultant d'un défaut de clivage complet ou incomplet du prosencéphale. On distingue l'HPE alobaire où n'existe qu'une vaste cavité mono-ventriculaire surmontant en « fer à cheval » les thalami dilatés sans aucune structure médiane (absence du corps calleux et de la faux du cerveau); l'HPE semi-lobaire où il existe en arrière une ébauche de la faux du cerveau et des cornes occipitales très dilatées mais séparées; l'HPE lobaire caractérisée par la fusion isolée des cornes frontales et la dilatation ventriculaire modérée [2].

## OBSERVATION

Madame L M, âgée de 28 ans avait une histoire familiale sans particularité.

Il n'y a pas de notion de consanguinité.

Dans ses antécédents médicaux, on notait un épisode palustre simple traité par de la chloroquine.

Madame L M est une primipare (G : 1 ; P : 0) chez qui, l'échographie réalisée le 14/01/06, à 25 semaines d'aménorrhée (SA) avait décelé une microcéphalie et une HPE associée à une méningocèle ; une autre échographie réalisée le 17/01/06, dans un centre différent du premier, évoquait une hydrocéphalie.



**Figure 1** : Image échographique de l'HPE alobaire montrant la fusion des thalami et l'absence des structures médianes

**Le caryotype fœtal** réalisé le 26 janvier 06, à partir du liquide amniotique prélevé dans une clinique privé de la ville de Cotonou et expédié au laboratoire de l'Université Libre de Bruxelles, a montré une formule chromosomique normale (46, XX). La recherche de microdélétion Di George était négative.

Après **l'interruption médicale de grossesse** le 27 janvier 06, à l'Hôpital de la Mère et de l'Enfant (HOMEL), une **autopsie fœtale** a été effectuée au laboratoire de Fœtopathologie de la Faculté des Sciences de la Santé de Cotonou.

Cette autopsie a été pratiquée selon un protocole adapté de ceux d'autres auteurs [3-4] et incluant des photographies de face et de profil du corps entier, puis centrées sur l'extrémité céphalique, des radiographies sans préparation de face et de profil, une dissection viscérale complète, incluant l'examen de l'encéphale.

Les différentes mesures prises ont permis d'apprécier la croissance du fœtus par rapport à l'âge gestationnel; ces mesures ont été comparées aux courbes de références utilisées dans le service de fœtopathologie du CHU de Bordeaux.

- **L'examen radiographique** de face et de profil a montré une boîte crânienne normale, l'absence des os propres du nez. Il a révélé onze paires de côtes, une hémivertèbre dorsale droite au niveau de D<sub>10</sub> et un élargissement des espaces intervertébraux sacrés. Les canaux semi-circulaires étaient normaux en situation et en taille.

- **A l'examen externe**

Le fœtus, de sexe féminin, n'était pas macéré. Il était dysmorphique et présentait une dysmorphie cranio – faciale associée à une arrhinie et un philtrum long.

Au milieu de son faciès aplati, on notait un proboscis de 1,5 cm de long au dessus des deux yeux avec un diamètre inter – canthi (DICI) de 2 mm (Figure 2).

Il présentait également une fente palatine médiane de 2,5 mm de diamètre et une spina bifida occulta.



Figure 2 : Fœtus vu de face présentant une arrhinie (double flèche simple) et un proboscis (flèche simple)

- **L'examen viscéral macroscopique** a permis de noter :

- des anomalies cardiaques avec la pointe du cœur à droite, l'aorte, en fer à cheval (calibre : 0,5 cm) et une communication atrio – ventriculaire;
- au niveau de l'abdomen, des surrénales normales en position mais hypotrophiques (poids : 0,5g).
- un encéphale immature (Figure 3) caractérisé par :
  - un poids avant fixation, 49 g, la valeur normale étant de 115,11g pour ce terme
  - une absence totale de la scissure inter – hémisphérique
  - l'absence des bulbes et tractus olfactifs
  - le tronc cérébral et le cervelet étaient normaux en forme et en situation (flèche épaisse).



Figure 3 : Vue de face de l'HPE montrant l'absence totale de la scissure inter – hémisphérique (flèche)

- le placenta était entier et ovoïde; il mesurait 12 cm sur 10 cm et pesait 193 g (la valeur normale étant 229,97 g).

- Le cordon comportait trois axes vasculaires et les membranes étaient intactes.

Les différentes mensurations ont été comparées à celles d'un fœtus normal de 25 SA (tableau 1) (courbes de références du service de fœtopathologie du CHU de Bordeaux)

Tableau 1 : Comparaison des mensurations de notre cas à celles d'un fœtus du même âge

Paramètres	Poids du fœtus (g)	PT (cm)	PC (cm)	VT (cm)	V – C (cm)	DICI (cm)	DICE (cm)	Poids des surrénales (g)	Poids du cerveau (g)
Cas index	833	20	32	33	20	0,2	28	0,5	49
Normes pour un fœtus du même âge	757,3	19,4	25,95	32,4	22,9	28	40	1,58	115,11

Légendes

Pds	: Poids	PT	: Périmètre thoracique
VT	: Vertex – talon	DICI	: Diamètre inte canthi interne
VC	: Vertex – coccyx	DICE	: Diamètre inte canthi externe
PC	: Périmètre crânien		

## DISCUSSION

L'absence du développement du sillon inter-hémisphérique observé à l'examen fœtopathologique a permis d'identifier, pour cet âge gestationnel [5], une HPE alobaire, l'état de maturation du cerveau ayant été apprécié en fonction du calendrier d'apparition des sillons primaires [6] (le cerveau est lisse jusqu'à 18 SA et les sillons primaires se mettent en place entre 18 SA et 28 SA).

La survenue de l'HPE est sporadique. Dans la série fœto- pathologique de DELEZOIDE, la fréquence est de 40 à 70 pour 100.0000 naissances [7].

Le nombre de cas d'HPE décrits dans la littérature varie de un à cinq [8-9-10-11-12-13-14], de 6 à 24 [15-16-17] ou de 25 et plus [18-19]. Si l'on considère, la moyenne annuelle de cas, elle diffère selon les études, qui, ne portent pas sur une durée d'inclusion identique. Cette varie de un [8-9-10-12-13-14], à 2 cas ou plus [11-15-18-19].

Dans notre étude, l'âge de la mère était de 28 ans et se situe dans la tranche d'âge décrite dans la littérature [18-19]. Dans notre étude, l'HPE a été diagnostiquée au terme de 25 SA, ce qui est conforme avec les données de la littérature qui mentionnent un âge fœtal compris entre 23 SA et 38 SA [8-9-10-12-17].

Les possibilités de dépistage échographique des anomalies cranio-faciales et cérébrales dépendent de leur gravité (cyclopie, hypotélorisme, proboscis, monorhinie, fente labio-palatine) [20- 21].

Dans la plupart des cas, lorsque l'HPE est diagnostiquée, la grossesse est interrompue. Il a été rapporté un cas d'HPE de découverte post – natale tardive [22].

La survie ne dépasse pas la première année de vie ; il a été rapporté un cas de survie longue au prix d'un développement psychomoteur faible, d'une tétraplégie spastique et d'une épilepsie grave dans les cas d'HPE [23].

Le phénotype de l'HPE comporte essentiellement des anomalies cranio-faciales qui font partie intégrante de ces pathologies. Ainsi, toute malformation faciale de la ligne médiane (œil unique, monorhinie, agénésie prémaxillaire et cyclopie) doit faire évoquer une malformation cérébrale.

Dans notre étude, le proboscis avait une forme tubulaire et était situé au dessus des deux yeux dont le DIC1 était réduit (0,2 cm), la valeur normale étant de 28 cm pour le même terme. Il ne contenait pas de structure osseuse radiologiquement décelable. Des auteurs ont décrit un proboscis situé au dessus d'un œil unique [24]. Cette malformation était associée à une polydactylie de la main gauche et du pied droit, et de petites oreilles. La terminaison exacte du proboscis peut être identifiée à l'aide du scanner dans le plan sagittal et coronal [24].

Les étiologies de l'HPE sont très diverses et il existe vraisemblablement une interaction entre les facteurs génétiques et environnementaux. La réalisation du caryotype fœtal est donc indispensable. Le caryotype peut être normal [15-17-19], comme dans notre cas index ou présenter des aneuploidies de nombre ou de structure [8-15-17-18-19-25]. Parmi les anomalies génétiques, les plus fréquemment associées à l'HPE, on retrouve les trisomies 13, 18 et 21.

Devant notre cas index, il aurait fallu rechercher des mutations génétiques [15-22-25-26], en particulier au niveau du gène Sonic Hedgehog (SHH), situé sur le chromosome 7 et souvent impliqué dans l'holoprosencéphalie. En effet, dans une cohorte de 143 cas d'HPE, ce sont les mutations du gène SHH qui étaient en tête de liste avec 15 cas ; des mutations étaient présentes dans les gènes ZIC2, SIX3 et TGIF respectivement dans 6 cas, 5 cas et 2 cas [26].

Les mutations génétiques peuvent survenir au niveau des points de cassure d'une translocation incluant le chromosome 7 qui sont responsables de l'altération de l'expression entre autres, du gène SHH [8-22].

## **CONCLUSION**

L'autopsie fœtale que nous avons réalisée a confirmé un phénotype en rapport avec l'holoprosencéphalie alobaire associée à une communication atrio – ventriculaire, évoqués à l'échographie et d'autres anomalies.

Notre étude met donc en exergue le rôle de l'examen fœto - placentaire dans les pathologies malformatives. En effet, la pratique de l'autopsie fœtale permet de vérifier s'il existe une concordance ou une discordance entre les données échographiques et celles de l'autopsie ; elle contribue à améliorer les connaissances dans le dépistage et le diagnostic des pathologies malformatives fœtales, et donc de mieux structurer la prise en charge et le conseil génétique. Une telle amélioration nécessite des progrès technologiques et la formation des praticiens.

## **BIBLIOGRAPHIE**

1 : GANGBO F, LOKOSSOU A, KOMONGUI DG, SOSSOU R, PERRIN RX, DARBOUX R (2005) : Les malformations congénitales découvertes dans un hôpital de référence de Cotonou : apport des différentes techniques d'exploration. *Le Bénin Médical* ; 30 : 56 – 60

2. GUERIN B, ARDAENS Y, BAILLEUX B, HOUZE D (1991): Echographie en pratique obstétricale. Collection d'imagerie radiologique. Ed. Masson 124 pages.

3. IMBERT MC. L'examen fœtopathologique (1991) : Technique et apport de l'examen du placenta et de l'autopsie périnatale. *Ann Pathol* (11) : 292 - 298

4. BOVE KE and the autopsy comittee of the College of American Pathologists. Practice guidelines for autopsy pathology. The perinatal and pediatric autopsy (1997). *Arch Pathol Lab Med* ; (121) : 368 - 376.

5. GUIHARD - COSTA AM, LARROCHE JC (1995) : Fetal biometry growth charts for pratical use in fetopathology and antenatal ultrasonography. *Fetal Diagnos The* (10) : 212 – 278

6. GIRARD N, RAYBAUD C, PONCET M (1995) : In vivo MR study of brain maturation in normal fetus. *AJNR*. 16 : 407 - 413

7. DELEZOIDE A, NARCY F, LARROCHE JC (1990) : Cerebral midline development anomalies : spectrum and associated features. *Genetic Counseling*. 1 : 197 - 210

8. NOWACZYK MJ, HUGGINS MJ, TOMKINS DJ, ROSSI E, RAMSAY JA, WOULFE J, SCHERER SW, BELLONI E (2000) : Holoprosencephaly, sacral anomalies, and situs ambiguus in an infant with partial monosomy 7q/trisomy 2p and SHH and HLXB9 haploinsufficiency. *Clin Genet*. 57 (5) : 388 – 393

9. GILBERT-BARNESS E, DEBICH-SPICER D, COHEN MM JR, OPITZ JM (2001) : Evidence for the "midline" hypothesis in associated defects of laterality formation and multiple midline anomalies. *Am J Med Genet*. 15 ; 101 (4) : 382 – 387

10. LEHMAN NL, ZALESKI DH, SANGER WG, ADICKES ED (2001) : Holoprosencephaly associated with an apparent isolated 2q37.1-->2q37.3 deletion. *Am J Med Genet*. 1 ; 100 (3) : 179 – 181

11. McCORMACK WM JR, SHEN JJ, CURRY SM, BEREND SA, KASHORK C, PINAR H, POTOCKI L, BEJJANI BA (2003) : Partial deletions of the long arm of chromosome 13

associated with holoprosencephaly and the Dandy-Walker malformation. *Am J Med Genet A*. 15 ; 118 (2) : 384 – 389

12. BALCI S, TEKSEN F, DOKMECI F, CENGIZ B, COMERT RB, CAN B, OZDAMAR S (2004) : Prenatal diagnosis of Meckel-Gruber syndrome and Dandy-Walker malformation in four consecutive affected siblings, with the fourth one being diagnosed prenatally at 22 weeks of gestation. *Turk J Pediatr*. 46 (3) : 283 – 288

13. NEGISHI M, KANO K, SHIMURA N, ARISAKA O : (2005) Hypocalcemia due to tubular dysfunction in a patient with holoprosencephaly. *Clin Exp Nephrol*. 9 (3) : 244 – 246

14. FERNANDEZ BA, SIEGEL-BARTELT J, HERBRICK JA, TESHIMA I, SCHERER SW : (2005) : Holoprosencephaly and cleidocranial dysplasia in a patient due to two position-effect mutations: case report and review of the literature. *Clin Genet*. 68 (4) : 349 - 359.

15. MOOG U, DE DIE-SMULDERS CE, SCHRANDER-STUMPEL CT, ENGELEN JJ, HAMERS AJ, FRINTS S, FRYNS JP (2001) : Holoprosencephaly: the Maastricht experience. *Genet Couns*. 12 (3) : 287 – 298

16. KONIG R, BEEG T, TARIVERDIAN G, SCHEFFER H, BITTER K (2003) : Holoprosencephaly, bilateral cleft lip and palate and ectrodactyly: another case and follow up. *Clin Dysmorphol*. 12 (4) : 221 - 225

17. THAKUR S, SINGH R, PRADHAN M, PHADKE SR (2004): Spectrum of holoprosencephaly. *Indian J Pediatr*. 71 (7) : 593 – 597

18. FORRESTER MB, MERZ RD (2000) : Epidemiology of holoprosencephaly in Hawaii, 1986-97. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 14 (1) : 61 - 63.

19. CHEN CP, CHERN SR, LIN CJ, LEE CC, WANG W, TZEN CY (2005) : A comparison of maternal age, sex ratio and associated anomalies among numerically aneuploid, structurally aneuploid and euploid holoprosencephaly. *Genet Couns*. 16 (1) : 49 - 57

20. De MYER WE, ZEMAN W, PALMER CG (1996) : The face predicts the brain : diagnostic significance of median facial anomalies for holoprosencephaly(arhinencephaly) *Pediatrics*. 34 : 256 - 263.

21. FILLY RA, CHINN DH, CALLENP W (1984) : Alobar holoprosencephaly : ultrasonographic prenatal diagnosis. *Radiology* (78) : 85 - 87.

22. FERNANDEZ BA, SIEGEL-BARTELT J, HERBRICK JA, TESHIMA I, SCHERER SW : (2005) : Holoprosencephaly and cleidocranial dysplasia in a patient due to two position-effect mutations: case report and review of the literature. *Clin Genet*. 68 (4) : 349 - 359.

23. MAUGEY- LAULOM B (1994) : Anomalie de la ligne médiane. In : *Diplôme d'Université d'Echographie en Gynécologie- Obstétrique*. 2 (1) : 144 -146.

24. SITU D, REIFEL CW, SMITH R, LYONS GW, TEMKIN R, HARPER-LITTLE C et PANG SC (2002) : Investigation of a cyclopic, human, term fetus by use of magnetic resonance imaging (MRI) J Anat 200 : 431- 438
25. CHANG : LH. Alobar holoprosencephaly : report of two cases with unusual findings (2003). Chang Gung Med J. 26 (9) : 700 - 706
26. DUBOURG C, LAZARO L, BLAYAU M, PASQUIER L, DUROU MR, ODENT S, DAVID V (2003) : Etude génétique de l'holoprosencéphalie. Annales de Biologie Clinique. 61 (6) : 679 - 687