



Série de cas

Holoprosencéphalie Sporadique non Syndromique : Report de Six Nouveaux Cas à Dakar

Sporadic holoprosencephaly ; a report of a six cases series from Dakar

NDIAYE Mame Diarra^{1,2}, GUEYE Mamour^{1,2}, DIALLO Moussa¹, FALL Khalifa Babacar¹, DIAKHATE Abdoulaye¹, WADE Mouhamadou¹, MBAYE Magatte²

¹ Centre Hospitalier Aristide Le Dantec, Dakar (Sénégal)

Clinique Gynécologique et Obstétricale – 1, Avenue Pasteur BP 3001, Dakar SENEGAL
2 Centre de Santé Philippe Maguilen Senghor, Yoff (Sénégal)

Route de l'aéroport – BP 29026 Dakar, Senegal

Auteur correspondant :

NDIAYE Mame Diarra

E-mail : diarryatoundiayegueye@gmail.com

Mots clés : Holoprosencéphalie, échographie.

Key words: Holoprosencephaly, ultrasound.

RÉSUMÉ

L'holoprosencéphalie (HPE) est la malformation cérébrale la plus fréquente. Plusieurs mutations génétiques sont associées à sa survenue. Il est également caractérisé par une hétérogénéité phénotypique sans corrélation avec la génétique. Des causes non génétiques ont été décrites. Nous rapportons dans cet article 6 cas d'HPE diagnostiqués en anténatal essentiellement à l'échographie, mais tardivement. Il s'agissait de cas sporadiques dans les familles concernées, non syndromiques. L'objectif est de reposer le débat de l'étiologie, du diagnostic anténatal dans un pays où l'accès à l'imagerie par résonance magnétique est limité mais aussi du pronostic de cette malformation cérébrale.

ABSTRACT

Holoprosencephaly (HPE) is the most common brain malformation entailing various genetic mutation. It is also characterized by phenotypic heterogeneity. Non-genetic cases have been described. We report in this paper six cases of HPE diagnosed by antenatal ultrasound. These were sporadic cases in different families. The aim is to debate on etiology, antenatal diagnosis in a country with difficult access to Magnetic Resonance Imaging is limited.

INTRODUCTION

L'holoprosencéphalie est une malformation cérébrale sévère survenant au moins 1 fois sur 250 grossesses [1]. Elle est secondaire à un défaut de clivage du prosencéphale survenant entre la 4^{ème} et la 5^{ème} semaine de gestation [1, 2].

Une étude menée au nord de l'Angleterre retrouve des anomalies du caryotype dans 38% des cas [3]. Parmi les cas euploïdes, 10% présentent des mutations génétiques avec au moins 13 loci associés à la survenue d'HPE [4]. Des cas sporadiques surviennent dans 68% [5]. Il existe une grande hétérogénéité phénotypique sans corrélation stricte avec le génotype [6]. Le pronostic est variable allant d'un décès précoce au retard neuromusculaire [7].

L'objectif de cet article était de décrire les phénotypes rencontrés dans notre pratique et de discuter du diagnostic anténatal dans un pays à faibles ressources ainsi que du pronostic.

SÉRIES DE CAS

Nous décrivons 6 cas d'HPE pris en charge dans deux structures sanitaires de Dakar : le Centre Hospitalier Universitaire Aristide le Dantec (HALD) et le Centre de Santé Philippe Maguilen Senghor (CSPMS) après référence pour une complication obstétricale ou une anomalie visualisée à l'échographie. Il s'agissait essentiellement de femmes jeunes et multipares. L'âge maternel maximal était de 33 ans. La fratrie était indemne d'anomalie morphologique. Une patiente avait fait une fausse couche précoce d'étiologie non identifiée. Un lien de consanguinité au 2^{ème} degré était retrouvé avec le cas 6 (Tableau I).

Tableau I : Tableau récapitulatif des dates de consultation et caractéristiques des familles.

Cas	Date	Age (ans)	Fratrie	Consanguinité
Cas 1	Janvier 2015	33	1 enfant sain	Non
Cas 2	Août 2018	29	2 enfants sains	Non
Cas 3	Mai 2018	31	2 enfants sains (une fausse couche spontanée à 9 semaines d'aménorrhée)	Non
Cas 4	Février 2019	32	4 enfants sains	Non
Cas 5	Mai 2019	26	Pas d'enfant	Non
Cas 6	Juin 2019	26	2 enfants sains	2 ^{ème} degré

Les glycémies réalisées au 1^{er} trimestre étaient normales pour toutes les patientes. Un diabète maternel était retrouvé chez le cas 6. Une séroconversion à la toxoplasmose était noté au premier trimestre chez le cas 2. Mis à part le cas 3, toutes les femmes avaient fait une échographie du premier trimestre. Une hydrocéphalie était diagnostiquée à tort chez les cas N°1, N°4 et N°6 (Tableau II).

Tableau II : Aspects relatifs au diagnostic échographique

Cas	Echographie ^a T1	Diagnostic ^a T1	Structure de diagnostic	Terme du diagnostic
Cas 1	Oui	Hydrocéphalie	^b CSPMS	35 ^c SA
Cas 2	Oui	Non	^d HALD	20 SA 6 jours
Cas 3	Non	Non	^d HALD	33 SA
Cas 4	Oui	Hydrocéphalie	^b CSPMS	35 SA 5 jours
Cas 5	Oui	Non	^d HALD	35
Cas 6	Oui	Hydrocéphalie	^d HALD	28 SA 2jours

^aT1= premier trimestre, ^bCSPMS= Centre de Santé Philippe Maguilen senghor, ^cSA= Semaines d'aménorrhée, ^dHALD= Hôpital Aristide Le Dantec.

Une relecture des clichés réalisés à la fin du 1^{er} trimestre et à 27 semaines d'aménorrhée (SA) pour le cas 6, permettait de remarquer l'absence de septum pellucidum et la présence d'une cavité ventriculaire unique et ainsi de redresser le diagnostic. Une Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) faite chez le cas 2 confirmait le diagnostic échographique d'holoprosencéphalie alobaire associée à une agénésie des lobes pariétaux et occipitaux. L'IRM précisait la présence du tronc cérébral, du cervelet et du quatrième ventricule.

Le tableau III est une synthèse des aspects échographiques et morphologiques.

Tableau III : Caractéristiques échographiques et morphologiques à l'accouchement

Cas	Aspects échographiques	Aspects morphologiques
Cas 1	Hydramnios sévère Cavité ventriculaire unique Cavum septum pellucidum non vu Fusion des thalami Fente labiale	Hypotélorisme Symphyse fentes palpébrales Fente labio-palatine médiane Agénésie des os propres du nez Sexe féminin
Cas 2	Ventricule unique Cavum septum pellucidum non vu	Hypotélorisme minime Nez rudimentaire. Relief d'une narine unique non fonctionnelle Oreilles pointues Sexe féminin
Cas 3	Hydramnios sévère Ventricule unique. Cavum septum pellucidum non vu. Fusion des thalami Cyclopie avec dédoublement des structures oculaires. Proboscis	Cyclopie avec dédoublement structures oculaires Proboscis Arhinie Sexe féminin.
Cas 4	Hydramnios Ventricule unique Cavum septum pellucidum non vu Proboscis	Proboscis / Cyclopie. Structures oculaires recouvertes de membrane. Arhinie Polydactilie post-axiale Sexe féminin
Cas 5	Hydrocéphalie. Dilatation 4 ^{ème} ventricule. Cavum septum pellucidum non vu Holoprosencéphalie semi-lobaire	Absence de dysmorphie faciale
Cas 6	Hydramnios sévère Ventricule unique. Cavum septum pellucidum non vu. Absence de faux du cerveau	Hypotélorisme. Nez rudimentaire. Relief d'une narine unique non fonctionnelle Sexe féminin

Une forme semi-lobaire associée à une hydrocéphalie était diagnostiquée chez le cas 5 (Figure 5). A la naissance, l'enfant ne présentait aucune dysmorphie faciale. Il a été transféré en service de pédiatrie. Le cas 1 présentait une fente labio-palatine médiane (Figure 1), l'enfant était décédé à la 4^{ème} heure du post-partum. Les cas 2 (Figure 2) et 6 (Figure 6) présentaient un nez rudimentaire et un hypotélorisme. Elles étaient respectivement décédées à la 10^{ème} minute de vie et la 30^{ème} minute de vie. Une cyclopie avec un proboscis

étaient présents chez les cas 3 (Figure 3) et 4 (Figure 4). Elles étaient décédées à 10 minutes de vie.

Ces grossesses évoluant spontanément se sont toutes compliquées au 3^{ème} trimestre d'un hydramnios sévère excepté le cas semi-lobaire. Ainsi l'accouchement était survenu au plus tard à 35 semaines d'aménorrhée (SA), induit du fait de l'hydramnios sévère.



Figure 1 : Aspects échographiques et morphologie du cas 1. Echographie du 1^{er} trimestre en coupe axiale (Figure 1.a) et en coupe sagittale médiane (Figure 1.b) montrant l'aspect de cavité ventriculaire unique (flèche). Même fœtus au 3^{ème} trimestre de la grossesse : image échographique d'une cavité ventriculaire unique, fusion des thalami (tête de flèche) et le cerveau en postérieur (Figure 1.c).



Figure 2 : Imagerie par Résonance magnétique à 32 semaines d'aménorrhée du cas 2 (Figure 2a) confirmant le diagnostic d'holoprosencéphalie lobaire (figure 2a), aspect à la naissance du même fœtus (figure 2b).

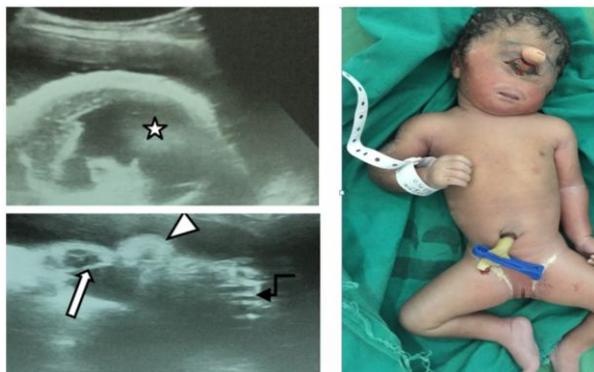


Figure 3 : Imagerie échographique et morphologie du cas 3 Image de cavité ventriculaire unique (☆) au 3^{ème} trimestre de la grossesse (figure 3a), aspect de cyclopie avec dédoublement des structures oculaires (⇨), proboscis au-dessus (▷) et les cheveux du fœtus (↗) (figure 3b) et enfin aspect du nouveau-né (figure 3c).



Figure 4 : Morphologie à la naissance du cas 4 avec une cyclopie, un proboscis, une arhinie (Figure 4c) et une polydactylie (Figures 4a et b)

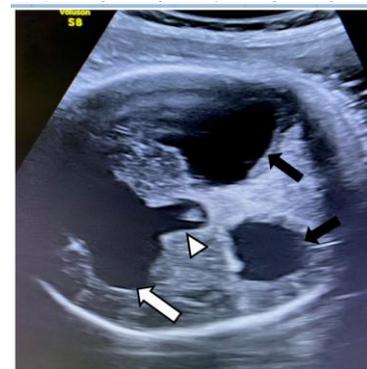


Figure 5 : Image échographique d'holoprosencéphalie lobaire associée à une hydrocéphalie (cas 5). Les cornes postérieures des ventricules latéraux sont dilatées (→), le quatrième ventricule est dilaté (▷) et les cornes antérieures des ventricules latéraux sont fusionnées (⇨). Le septum pellucidum n'est pas visualisé.



Figure 6 : Aspect échographique de cavité ventriculaire unique à 27 SA avec une masse cérébrale refoulée en arrière, ni la ligne médiane ni le septum pellucidum ne sont visualisés (figure 6a), à droite aspect du nouveau-né (figure 6b).

DISCUSSION

Facteurs de risque

Les facteurs de risque d'HPE ne sont pas encore entièrement élucidés. Il existe au moins 13 mutations génétiques connues associées à l'HPE [8]. Il n'y pas de corrélation génotype-phénotype. Cohen et al. concluent à

une transmission autosomique récessive dans une fratrie [9]. Odent et al. postulent pour une transmission autosomique dominante à pénétrance incomplète [5]. D'après Ming et al., l'HPE pourrait être due à une association de mutations génétiques impliquant le gène *Sonic Hedgehog* [10]. Cependant, 75 % des HPE avec un caryotype normal, ne présentent pas de mutations génétiques [2]. Ce fait suggère d'autres étiologies. D'après certains auteurs, le diabète, l'alcool, le tabac ainsi que l'acide rétinoïde sont des facteurs de risque [2]. D'autres ne retrouvent pas d'associations significatives entre ces facteurs et l'HPE [11].

Concernant les cas décrits dans cet article, en dehors d'une patiente, toutes étaient multipares et aucune récurrence n'a été notée dans la fratrie ou la famille. Même dans le couple avec une consanguinité de second degré, aucune récurrence n'a été notée. Il s'agissait donc de cas sporadiques. Il n'a pas non plus été détecté de diabète maternel même si des antécédents familiaux de diabète ont été notés chez une patiente. Enfin, ces femmes n'étaient exposées ni au tabagisme, ni à l'alcool. Ces constats n'écartent pas la possibilité de mutations *de novo* puisque nous n'avons pas pu faire un examen génétique et chromosomique. Toutefois, il est encore difficile d'affirmer un facteur de risque en dehors de l'origine génétique.

Diagnostic au 1er trimestre

DeMyer classe le spectre des anomalies de l'HPE du plus sévère au moins sévère en forme lobaire, semi-lobaire et alobaire [12]. La syntélocéphalie est une variante inter-hémisphérique médiane de l'HPE [13]. En 2001, Bullen et al. sur la base d'une analyse de 68 cas d'HPE à partir d'un registre d'anomalies congénitales entre 1985 et 1998, concluent à un diagnostic anténatal dans 71% des cas, allant jusqu'à 86% durant la 2^{ème} moitié de la période d'étude [3]. Stashinko et al. ont publié en 2004 une étude portant sur 104 enfants vivants avec une HPE, référés dans 3 centres. Le taux de diagnostic anténatal était de 22% et les erreurs de diagnostic étaient de 19% [14]. Dans notre série, 3 patientes ont eu un diagnostic d'hydrocéphalie au premier trimestre. La relecture des clichés d'échographie faites entre 13 SA (cas 1) et 14 SA (cas 4) a permis de reconnaître une HPE alobaire. Une échographie réalisée à 27 SA chez le cas 6 concluait à un diagnostic d'hydrocéphalie. De même, la relecture des clichés permettait de porter le diagnostic d'HPE alobaire. Dans tous les cas, l'échographie a permis de poser le diagnostic d'HPE et de détecter les anomalies faciales associées, même en cas de forme semi-lobaire. Dans les formes lobaires, la connaissance de la pathologie permet de reconnaître au premier trimestre une HPE. Les signes majeurs sont un aspect de ventricule unique et une absence du septum pellucidum. Ces signes sont visibles à l'échographie à la fin du 1^{er} trimestre de la grossesse et permettent un diagnostic quand l'IRM n'est pas disponible. Une organisation en centres de diagnostic de référence peut permettre d'améliorer le taux de diagnostic précoce.

Il apparaît que les formes lobaires et semi-lobaire sont de diagnostic plus difficile. Il s'agit également des formes compatibles avec une survie. Ce qui explique les

résultats de Stashinko et al. Dans ces situations difficiles, l'imagerie par résonance magnétique peut aider.

Pronostic

D'après Barr et al., 30% des enfants nés avec une HPE alobaire survivent au-delà de 5 ans [7]. L'interruption de grossesse n'étant pas permise au Sénégal pour motif fœtal, l'évolution naturelle a permis de constater que dans notre série, la forme lobaire est létale dans tous les cas. De plus, ces grossesses se compliquent d'hydramnios du fait de l'anomalie cérébrale entravant la déglutition du fœtus. La conséquence première est la prématurité.

CONCLUSION

Quoiqu'étant la malformation cérébrale la plus fréquente, l'HPE est encore mal connue. Les formes sporadiques sont fréquentes et la récurrence n'est pas observée dans la fratrie. Un diagnostic précoce est possible à l'échographie mais pose problème encore dans certaines régions. La forme lobaire est associée à une mortalité importante.

Conflit d'intérêt

Nous déclarons n'avoir aucun conflit d'intérêt

RÉFÉRENCES

- Lazaro, L., et al., *Phenotypic and molecular variability of the holoprosencephalic spectrum*. Am. J. Med. Genet., 2004. **129A**: p. 21-24.
- Winter, T.C., A.M. Kennedy, and P.J. Woodward, *Holoprosencephaly: A Survey of the Entity, with Embryology and Fetal Imaging*. Radiographics, 2015. **35**: p. 270-290.
- Bullen, P.J., J.M. Rankin, and S.C. Robson, *Investigation of the epidemiology and prenatal diagnosis of holoprosencephaly in the North of England*. Am J Obstet Gynecol, 2001. **184**(6): p. 1256-1262.
- Orioli, I.M. and E.E. Castilla, *Epidemiology of holoprosencephaly: prevalence and risk factors*. Am J Med Genet C Semin Med Genet 2010. **154C**(1): p. 13-21.
- Odent, S., et al., *Segregation analysis in nonsyndromic holoprosencephaly* Am. J. Med. Genet, 1998. **77**: p. 139-143.
- Mercier, S., C. Dubourg, and M. Belleguic, *Genetic counseling and "molecular" prenatal diagnosis of holoprosencephaly (HPE)*. Am J Med Genet C Semin Med Genet, 2010. **154C**(1): p. 191-196.
- Barr, M. and M.M. Cohen, *Holoprosencephaly survival and performance*. Am J Med Genet 1999. **89**(2): p. 116-120.
- Solomon, B.-D., S. Mercier, and J.-I. Vélez, *Analysis of genotype-phenotype correlations in human holoprosencephaly*. Am J Med Genet C Semin Med Genet, 2010. **154C**(1): p. 133-141.
- Cohen, M.-M. and R.-J. Gorlin, *Genetic considerations in a sibship of cyclopia and clefts*. Art. Ser. V(2): 113-118, 1969. Birth Defects Orig. 1969. **V**(2): p. 113-118.
- Ming, J.-E. and M. Muenke, *Multiple hits during early embryonic development: digenic diseases and holoprosencephaly* Am. J. Hum. Genet, 2002. **71**: p. 1017-1032.
- Vaz, S., et al., *Risk factors for nonsyndromic holoprosencephaly: a Manitoba case-control study*. Am J Med Genet, 2012. **185A**(4): p. 751-758.
- Corsello, G., et al., *Holoprosencephaly: examples of clinical variability and etiologic heterogeneity*. Am. J. Med. Genet, 1990. **37**: p. 244-249.
- Hahn, J.S. and P.D. Barnes, *Neuroimaging advances in holoprosencephaly: refining the spectrum of the midline malformation*. Am J Med Genet C Semin Med Genet, 2010. **154C**: p. 120-132.
- Stashinko, E.E., N.J. Clegg, and H.A. Kammann, *A retrospective survey of perinatal risk factors of 104 living children with holoprosencephaly*. Am J Med Gene, 2004. **128A**(2): p. 114-119.