



## Cas Clinique

## Aspects Radiologiques de l'Holoprosencéphalie à Caryotype Normal : à Propos d'un Cas

*Imaging features of holoprosencephaly with normal karyotype: a case report.*

Nina-Astrid Ouedraogo-Nde<sup>1</sup>, Bénilde Marie Ange Tientore Kambou<sup>1</sup>, Moussa Zanga<sup>3</sup>, Boubakar Ouattara<sup>3</sup>, Ousséini Diallo<sup>4</sup>, Rabiou Cisse<sup>3</sup>, Sylvie Kessler<sup>4</sup>

### ABSTRACT

Holoprosencephaly is a brain malformation resulting from a defect of median cleavage the embryonic brain; it is often associated with facial abnormalities. In this paper, the authors report the morphological aspects of a case of semi lobar holoprosencephaly without associated facial abnormalities that was discovered at second trimester obstetrical ultrasound. Karyotype and genetic explorations were normal.

### RÉSUMÉ

L'holoprosencéphalie est une malformation cérébrale résultant d'un défaut de clivage médian du cerveau embryonnaire, souvent associée à des anomalies faciales. A partir d'un cas, les auteurs rapportent les aspects à l'imagerie d'une holoprosencéphalie semi lobaire découverte à l'échographie du deuxième trimestre, sans anomalies faciales associées. Les explorations caryotypiques et génétiques sont revenues normales. Ils rappellent l'intérêt des explorations d'imagerie médicale dans le dépistage de cette affection.

1.Service de Radiologie, Hôpital de District de Bogodogo, Ouagadougou, Ouagadougou, Burkina Faso

2.Service de Rdaiologie, Centre Hospitalier Universitaire Pédiatrique Charles de Gaulle, Ouagadougou, BF

3.Service de Radiologie, Centre Hospitalier Universitaire Yalgado Ouédraogo, Ouagadougou, Burkina Faso

4.Service d'Echographie et de Diagnostic Anténatal de l'Hôpital Paule de Viguier, Toulouse, France

**Auteur correspondant :** Nina-Astrid Nde/Ouedraogo. Email : [ninawed@hotmail.com](mailto:ninawed@hotmail.com).

**Key words:** semi lobar holoprosencephaly, ultrasound, MRI, karyotype

**Mots clés :** holoprosencéphalie, semi lobaire, échographie, IRM, caryotype.

### INTRODUCTION

L'holoprosencéphalie (HPE) est une malformation cérébrale résultant d'un défaut de clivage médian du cerveau embryonnaire. Elle est souvent associée à des anomalies faciales. Les étiologies sont multiples avec une prépondérance des dyschromosomies. L'holoprosencéphalie peut être isolée, ou s'intégrer dans le cadre d'un syndrome polymalformatif. Elle serait la malformation cérébrale la plus fréquente, survenant chez environ 1 embryon sur 250. Sa fréquence diminuerait au second et troisième trimestre, du fait de sa mortalité embryonnaire élevée. Cependant, certaines formes mineures peuvent échapper au diagnostic anténatal et de ce fait, être découvertes chez le nourrisson ou l'enfant.

De nombreux facteurs environnementaux, maternels et toxiques ont été évoqués sans preuve formelle. Seul le diabète maternel entrainerait un risque significatif prouvé par des études épidémiologiques, avec un risque de 1%, 200 fois plus élevé que dans la population générale (1). On définit trois formes d'HPE en fonction du degré de sévérité des anomalies cérébrales : une forme lobaire, grave, généralement diagnostiquée à l'échographie au 1er trimestre, une forme semi lobaire et une forme lobaire, de diagnostic plus difficile et rarement anténatal (2). Nous rapportons un cas d' HPE semi lobaire découvert au deuxième trimestre de la grossesse. Ce cas souligne l'importance d'une exploration minutieuse du pôle céphalique aux différents termes de la grossesse.

### CAS CLINIQUE

Mme K.L, 37 ans, 6<sup>ème</sup> geste, 5<sup>ème</sup> pare, a été vue pour une échographie obstétricale de routine du premier trimestre. Elle n'avait pas d'antécédents pathologiques obstétricaux. L'échographie réalisée à 13 semaines d'aménorrhée (SA) était normale : la clarté nucale mesurait 1.1 mm pour une longueur crânio-caudale de 66 mm (12 SA+6j). Le diamètre bipariétal était de 23 mm (13 SA) et le fémur mesurait 9.5 mm (13 SA). Les contours de la boîte crânienne étaient normaux et l'écho médian était visualisé. Le risque intégré de la trisomie 21 tenant compte de l'âge et de la clarté nucale était peu élevé : 1/1529 (Herman). Les marqueurs sériques maternels retrouvaient un risque de 1/1200.

L'échographie du second trimestre réalisée à 22 SA puis répétée à 24 SA (échographie de 2<sup>nde</sup> intention), retrouvait une anomalie de la ligne médiane avec un sillon inter hémisphérique absent à la partie antérieure et des ventricules latéraux communiquant à la partie antérieure (figure 1.A). Le septum pellucidum et le corps calleux n'étaient pas visualisés. Il y avait une microcéphalie avec un périmètre crânien et un diamètre bipariétal inférieur au 3<sup>ème</sup> percentile. (BIP : 49mm, PC : 180mm). Les autres mesures (périmètre abdominal, diamètre abdominal transverse et longueur fémorale) étaient normales pour l'âge gestationnel. Le diamètre inter orbitaire était normal pour l'âge gestationnel, mesuré à 23 mm (fig 1.B). Il n'y avait pas d'autre anomalie morphologique notamment faciale.

Une holoprosencéphalie semi-lobaire fut suspectée. Le bilan infectieux était négatif (toxoplasmose, rubéole, cytomégalovirus, herpès). Après présentation au Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal de Toulouse, une IRM fœtale fut réalisée à 25 SA, confirmant le diagnostic d'holoprosencéphalie semi lobaire avec une ébauche de scissure inter hémisphérique dans la partie postérieure de l'encéphale (figure 2.A). Les lobes frontaux et les thalami étaient fusionnés (figure 2.B), les ventricules latéraux communiquaient vers l'avant (figure 2.A) et le corps calleux était absent (figure 2.C). Les globes oculaires étaient présents. On retrouvait un aspect de microcéphalie avec une absence totale de sillons hémisphériques, y compris des vallées sylviennes. Il n'y avait pas d'anomalie de la fosse postérieure.

La formule chromosomique établie à partir du liquide amniotique ne révélait pas d'anomalie structurale ou numérique des chromosomes (46, XX).

La demande d'interruption thérapeutique de grossesse formulée par les parents fut acceptée à 27 SA par le centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal. Le fœtus était de sexe féminin ; il pesait 980 g et mesurait 36 cm. Le périmètre crânien était de 22 cm (figure 3). L'examen macroscopique retrouvait un cerveau de petite taille, pesant 75 g (normes pour l'âge gestationnel entre 130 et 166 g), avec des lobes frontaux hypoplasiques. On notait une absence de sillon inter hémisphérique à la partie frontale et médiane, mais il était visible à la partie postérieure (figure 4). Il n'y avait pas d'anomalie faciale ou viscérale associée.



Figure 1: coupes échographiques du pôle céphalique.  
A. Coupe échographique passant par le cervelet. Aspect communiquant des ventricules latéraux vers l'avant (flèche blanche) et aspect fusionné des thalami sur le versant antérieur (flèche bleue). Fosse postérieure normale.  
B. Coupe échographique de la face passant des orbites. Les globes oculaires sont présents.

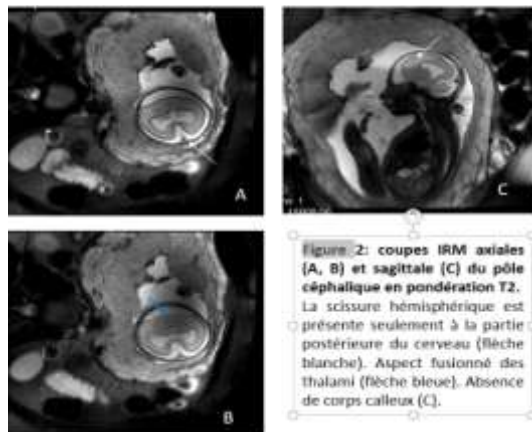


Figure 2: coupes IRM axiales (A, B) et sagittale (C) du pôle céphalique en pondération T2. La scissure hémisphérique est présente seulement à la partie postérieure du cerveau (flèche blanche). Aspect fusionné des thalami (flèche bleue). Absence de corps calleux (C).



Figure 3: vues du fœtus de face (A et B) et de profil (C).



Figure 4:  
A. Vue antérieure du cerveau. Absence de scissure inter hémisphérique dans la région frontale. Fosse postérieure normale.  
B. Vue postérieure du cerveau. Présence de la scissure hémisphérique dans la région occipitale.

## DISCUSSION

L'HPE se détermine anatomiquement vers le 30<sup>ème</sup> jour de développement. Les mécanismes à l'origine de l'HPE ne sont pas tous connus. Yakovlev en 1959 (3) avait émis l'hypothèse d'une incapacité du rostre du tube neural à se diviser en deux hémisphères cérébraux en rapport avec un défaut d'induction et du modelage de ce rostre.

On décrit 3 formes d' HPE avec des degrés de sévérité décroissante : une forme lobaire ou complète, semi lobaire et lobaire ou incomplète. Les formes lobaires sont de diagnostic facile au premier trimestre. Il n y a pas de clivage des deux hémisphères cérébraux et il existe une cavité ventriculaire unique. Les formes semi lobaires peuvent être également moins évidentes en fonction de la gravité des lésions et entraîner un diagnostic tardif au second trimestre comme dans notre cas. Hong et al (4) ont présenté un cas d'HPE semi lobaire également découvert après l'échographie du premier trimestre. La division interhémisphérique n'est présente qu'au niveau occipital. Le massif facial est normal ou atteint et le retard mental constant. Les formes lobaires en revanche sont rarement diagnostiquées en anténatal. Le sillon interhémisphérique est présent sauf dans la région frontale où les pôles sont fusionnés. Dans tous les cas, la cavité du septum pellucidum est absente.

Les aspects échographiques de la forme semi lobaire sont variables, avec des degrés divers d'anomalie cérébrale, mais il existe constamment une fusion des lobes frontaux, avec un ventricule unique arciforme en avant, se prolongeant en arrière par des cornes ventriculaires occipitales séparées et dilatées, un accolement partiel des thalami séparés par un troisième ventricule rudimentaire et une scissure inter hémisphérique à la partie postérieure du cerveau. On note une absence de cavum du septum pellucidum et du genou du corps calleux. La fosse postérieure est normale. On peut avoir des anomalies de la face, fréquentes mais moins graves.

Nous n'avons pas retrouvé d'anomalies de la face dans notre cas. Celles-ci sont pourtant présentes dans plus de 80 % des cas (2). Lahmar-Boufaroua et al (5) ont retrouvé une anomalie de la face dans 38% des cas avec une forte prédominance de cyclopie, parmi lesquelles deux cas seulement sur 15 présentaient une forme semi lobaire. Les anomalies faciales les plus fréquentes sont : la cyclopie avec présence ou non de proboscis, une absence de nez, une ethmocéphalie, la cébocéphalie, l'agénésie pré maxillaire, la fente labio-gingivo-palatine bilatérale ou unilatérale, l' hypo ou hypertélorisme isolé, le nez aplati ou l'incisive centrale unique.

La fréquence des anomalies chromosomiques dans l'HPE est d'environ 50%, avec au premier rang la trisomie 13 selon Ming et al (6). Cependant, le caryotype de notre fœtus était normal (46, XX). Lim et al (7) avaient retrouvé 92% d'anomalies chromosomiques dans leur échantillon, avec une prédominance de trisomie 13 dans 66% des cas. Un seul cas avait un caryotype normal. L' HPE peut être rencontrée dans des syndromes polymalformatifs (syndrome de Smith - Lemli - Opitz, Syndrome Pallister - Hall, Syndrome Rubinstein - Taybi) ou être isolée, de forme sporadique ou familiale,

les mutations géniques identifiables représentant moins de 20% des cas d'HPE. A ce jour, neuf gènes ont été identifiés dans l'étiopathogénie de l'holoprosencéphalie : SHH, ZIC2, SIX3, TGIF, TDGF1, FAST1, PTCH1, GLI2 et DHCR. Dans notre cas, les études ADN n'ont pas mis en évidence de mutation génique connue. Il pourrait donc s'agir d'un cas sporadique.

## CONCLUSION

Nous avons rapporté le cas d'une holoprosencéphalie semi lobaire découverte au second trimestre sans autres anomalies associées notamment faciales, avec une échographie du premier trimestre normale. Les études du caryotype et des gènes étaient normales.

Il faut donc s'attacher à rechercher des signes indirects d'HPE à l'échographie dans la région cérébrale antérieure, notamment la présence du cavum du septum pellucidum et compléter l'exploration par une IRM encéphalique au moindre doute.

Le diagnostic des formes graves d'holoprosencéphalie est facile, souvent effectué à l'échographie au premier trimestre. Le diagnostic des formes mineures est plus difficile, et souvent tardif.

## CONTRIBUTION DES AUTEURS :

Tous les auteurs ont contribué à la rédaction du manuscrit.

## CONFLITS D'INTÉRÊT

Aucun

## REMERCIEMENTS

Nous tenons à remercier particulièrement le Dr Kessler Sylvie pour l'encadrement qu'elle nous a donné dans le service d'Echographie et de Diagnostic Anténatal du CHU Paul de Viguière de Toulouse.

Nos remerciements vont également à l'encontre du Dr Jannick Selves, anatomopathologiste dans le Service d'Anatomopathologie et de Cytologie du CHU Purpan de Toulouse pour son encadrement et les images macroscopiques du fœtus.

## REFERENCES

1. Barr M, Hanson JW, Currey K, Sharp S, Toriello H, Schmickel RD, et al. Holoprosencephaly in infants of diabetic mothers. *J Pediatr*. 1983;102(4):565-8.
2. DeMyer W, Zeman W, Palmer CG. The face predicts the brain: diagnostic significance of median facial anomalies for holoprosencephaly (arhinencephaly). *Pediatrics*. 1964;34(2):256-63.
3. Yakovlev PI. pathoarchitectonic studies of cerebral malformations: iii. arhinencephalies (holoprosencephalies). *J Neuropathol Exp Neurol*. 1959;18(1):22-55.
4. Hong N-S, Su C-J, Kuo T-N, Tsai H-C, Lin MY-S, Loo T-C, et al. Early prenatal diagnosis of semilobar holoprosencephaly combined with a dorsal cyst and no facial defect. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2008;47(4):438-40.
5. Lahmar-Boufaroua A, Yacoubi MT, Mellouki S, Mokni M, Korbi S. [Holoprosencephaly: foetopathologic study of 15 cases]. *Tunis Med*. 2008;86(9):816-20.
6. Ming P-ML, Goodner DM, Park TS. Cytogenetic variants in holoprosencephaly: report of a case and review of the literature. *Am J Dis Child*. 1976;130(8):864-7.
7. Lim AS, Lim TH, Kee SK, Chia P, Raman S, Eu EL, et al. Holoprosencephaly: an antenally-diagnosed case series and subject review. *Ann Acad Med Singap*. 2008;37(7):594.