



# Approche diagnostique prénatale des principales pathologies génétiques avec anomalie de la croissance fœtale.

**Sophie BLESSON, CHU de Tours**

**Chloé QUELIN, CHU de Rennes**

# Approche diagnostique prénatale d'un RCIU

Préambule :

Bannir les termes *harmonieux* et *dysharmonieux*

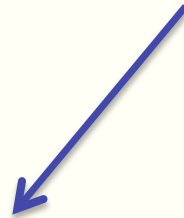
Les RCIU dits *harmonieux* correspondent souvent en Génétique aux pathologies les plus sévères !

# Approche diagnostique d'un RCIU d'origine génétique

- Situation récurrente au cours des réunions du CPDPN
- Cause génétique la plus simple et la plus fréquente
  - Petite taille familiale constitutionnelle !
  - Documenter tailles et PC des parents et de la fratrie !
- > 1200 syndromes :
  - 270 à début anténatal
  - 736 avec petite taille proportionnée
  - 239 avec membres courts
  - 60 avec tronc court

# RCIU

(non vasculaire)



## RCIU isolé

(Echo)



## RCIU associé

(malformations viscérales)

## RCIU isolé

### asymétrique

(pas de

microcéphalie)

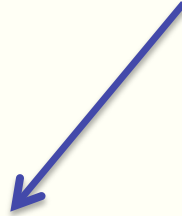
## RCIU isolé

### symétrique

(microcéphalie

associée)

RCIU



RCIU isolé

RCIU associé



**RCIU isolé  
asymétrique**

RCIU isolé  
homogène ou  
symétrique

COFFOET 09/12/2016  
C. QUELIN - S. BLESSON

# RCIU isolé asymétrique : attention aux pièges !

EVOQUER entre autres une TRISOMIE 21

En anténatal : caryotype fœtal / LA couplé HIS 21

En foetopath : caryotype fœtal sur fibroblastes

Conseil génétique rassurant si tri21 LCH : aneuploïdie accidentelle due le + svt malségrégation méiotique maternelle

RCIU avec conservation de la croissance céphalique

Pas de malformation viscérale

CN normale, MS T1 non perturbés

# RCIU asymétrique (isolé ?)

Penser à la TRIPLOÏDIE par DIGYNIE

$\beta$  HCG sur MS souvent diminuées (MoM)

Pas de symptomatologie maternelle

Si LA disponible : caryotype fœtal

Sinon : caryotype sur fibroblastes ou apposition sur frottis buccal ou autre technique (cytométrie, CGH-array)

Formule : 69, XXY (anomalies génitales) ou 69,XXX

Conseil génétique rassurant : aneuploïdie accidentelle

Petit corps, grosse tête pseudo-hydrocéphale,

Anomalies caractéristiques extrémités

Dysmorphie faciale avec yeux ouverts

Malformations viscérales multiples et variées

# RCIU isolé asymétrique

39 ans, G9.

Echo à 24 SA : PFE au 6<sup>ème</sup> p.

Echo à 31 SA : RCIU

inhomogène. Mobilité fœtale

Caryotype foetal sur LA : 46, XX

ACPA (puce ADN CGH-array) : normale

Penser au syndrome de PRADER WILLI !

Mise en évidence d'une anomalie de la méthylation  
au locus 15q11





# Syndrome de Prader-Willi

- Période néonatale :
  - **Hypotonie** sévère ++
  - Difficultés alimentaires
- Dysmorphie faciale modérée
- Acromicrie
- DI modérée + troubles du comportement
- Obésité précoce / hyperphagie
- Retard de croissance statural
- Hypogonadisme
- Absence d'expression paternelle des gènes soumis à empreinte de la région du chromosome 15q11-q12
  - ++ Délétion 65-70%

# En prénatal : quand évoquer un Prader Willi ?

RESEARCH ARTICLE

AMERICAN JOURNAL OF  
medical genetics PART A

## Prader–Willi Syndrome can be Diagnosed Prenatally

Noa Gross,<sup>1,2,4</sup> Ron Rabinowitz,<sup>2,4</sup> Varda Gross-Tsur,<sup>3,4</sup> Harry J. Hirsch,<sup>3</sup> and Talia Eldar-Geva<sup>1,4\*</sup>

<sup>1</sup>Reproductive Endocrinology and Genetics Unit, Department of Obstetrics and Gynecology, Shaare Zedek Medical Center, Jerusalem, Israel

<sup>2</sup>Ultrasound Unit, Department of Obstetrics and Gynecology, Shaare Zedek Medical Center, Jerusalem, Israel

<sup>3</sup>Neuropediatric Unit, Department of Pediatrics, Shaare Zedek Medical Center, Jerusalem, Israel

<sup>4</sup>The Hebrew University School of Medicine, Jerusalem, Israel

Manuscript Received: 17 April 2014; Manuscript Accepted: 14 September 2014

- Phénotype en fin de 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> trimestre
- Retard de croissance inhomogène
- Diminution des MAF à rechercher à l'interrogatoire maternel
- Hydramnios
- ++ Etude du profil de méthylation

# RCIU asymétrique isolé

- Première grossesse.
- Echo T1 : CN à 1,1 mm ; LCC à 56 mm.
- Echo à 22 SA : RCIU avec PA < 3<sup>ème</sup> p, isolé.
- Echo à 26 SA et 33 SA : RCIU inhomogène sévère, LA en quantité normale, bonne vitalité et dopplers normaux.
  
- Bilan viral négatif, caryotype : 46, XY
- CGH array : del 13q21.31-13q21.32 de 1,4 Mb héritée de la mère
  
- Césarienne en urgence à 37 SA pour ARCF. Apgar 9/10.
- 1870 g (<< 3<sup>ème</sup> p), 42 cm (<<3<sup>ème</sup> p), PC à 32,5 cm (10<sup>ème</sup>-25<sup>ème</sup> p) .
- Hospitalisation en néonatalogie : bonne évolution, autonomie alimentaire acquise à 40 SA et 5 jours d'âge corrigé.
  
- Placenta hypotrophique (en accord avec 28 SA).

# Evaluation post-natale

- Cs à 7 mois et 11 mois.

**Déméthylation de la région promotrice du gène H19** (Dr NETCHINE, Hôpital Armand Trousseau, PARIS)

**= syndrome de Silver-Russell**

- Dysmorphie discrète
- Discrète clinodactylie des 5<sup>èmes</sup> doigts. Discrète syndactylie membraneuse II-III à droite.

# Syndrome de Silver-Russell

- Pathologie bien connue en post-natal
- Fréquence inconnue. Sous-diagnostiquée? (foetus++)
- **Pathologie liée à l'empreinte** (*Miroir inverse* du syndrome de Wiedemann-Beckwith)
- **Signes cliniques**
  - **RCIU et retard de croissance post-natal à PC conservé, asymétrie des membres / du corps**
  - Dysmorphie, **clinodactylie V**
  - Difficultés alimentaires ++
  - Intelligence souvent normale

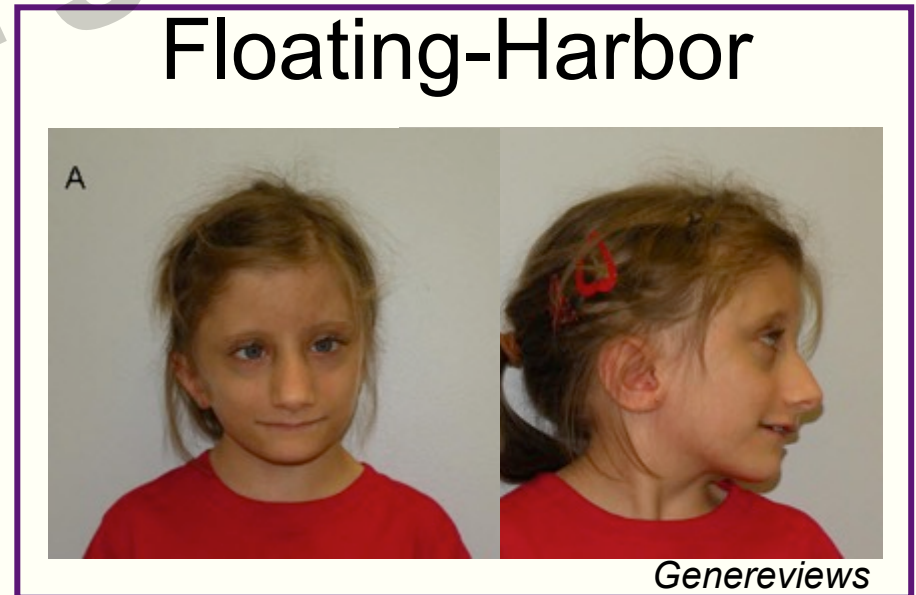
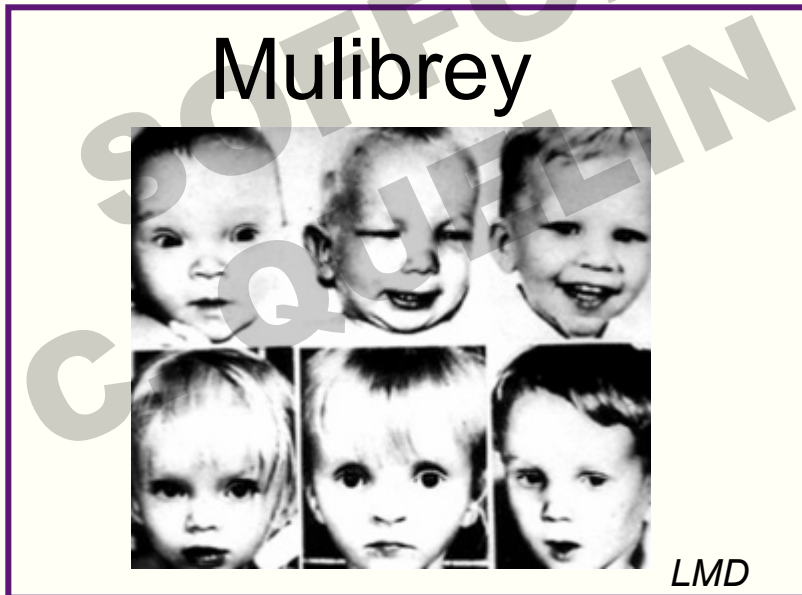
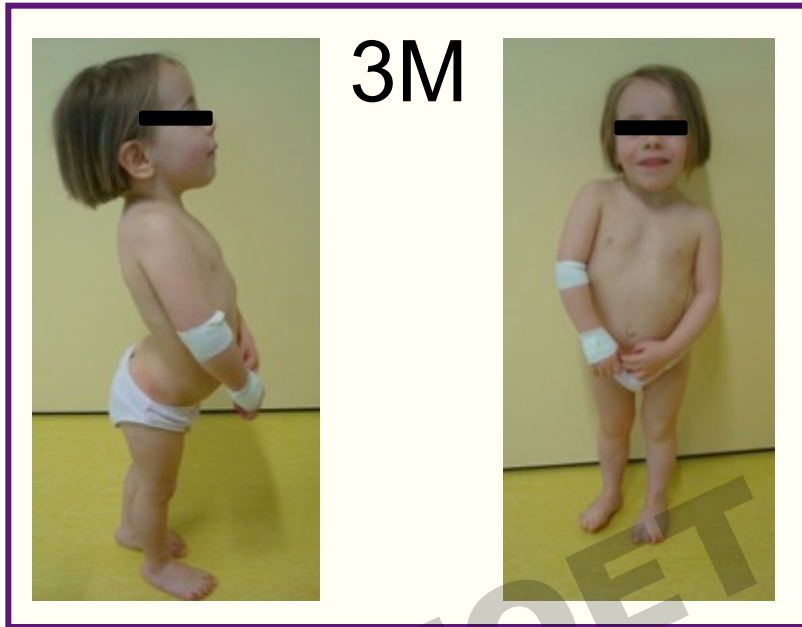
- Causes = pathologie liée à l'empreinte

- Hypométhylation de la région 11p15 (Gicquel *et al.* 2005) 60%
- Disomie uniparentale du chromosome 7 (Kotzot *et al.* 1995) 5-10%.
- Duplication 11p15 d'origine maternelle (Eggermann *et al.* 2005) 1-2%
  - Rares cas par translocation maternelle (South *et al.* 2008 ; Eggerman *et al.* 2009 ; Cardarelli *et al.* 2010)
- Un cas de UPD(11)mat
- 30%?

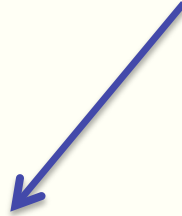
- Conseil Génétique = ~ rassurant

- Hypométhylation 11p15 = Cas sporadiques
  - Rares cas familiaux (Bartholdi *et al.* 2009 ; Wakeling *et al.* 2010)
- Translocations familiales impliquant les chromosomes 7 ou 11 =  
Risque de récurrence...

# Autres syndromes



RCIU



RCIU isolé

RCIU associé



RCIU isolé  
asymétrique

**RCIU isolé  
homogène  
ou  
symétrique**

SOFFOET 09/12/2016  
C. QUELIN - S. BLESSON



# RCIU symétrique (isolé ?)

- 3<sup>ème</sup> grossesse femme de 38 ans
- CN 1,2 / LCC 54,7
- MS T1 : 1/6763 ( $\beta$ HCG 0,46 MoM)
- RCIU symétrique modéré apparu à 22 SA + pied varus
- PLA : caryotype 46,XY normal
- 28 SA : majoration RCIU symétrique proche 3<sup>ème</sup> c + pied droit varus
- Nouvelle étude cytogénétique ciblée locus 4p : microdélétion 4p-
- Étude des caryotypes parentaux : t(4;19)(p16;q13.4)pat

# RCIU symétrique : WHS 4p-

Penser au syndrome de WOLF HIRSCHHORN  
= microdélétion 4p-

RCIU symétrique parfois isolé +++

Dysmorphie difficile à évaluer en anténatal

± Fente labiale ou labiopalatine

± Microrétrognatisme

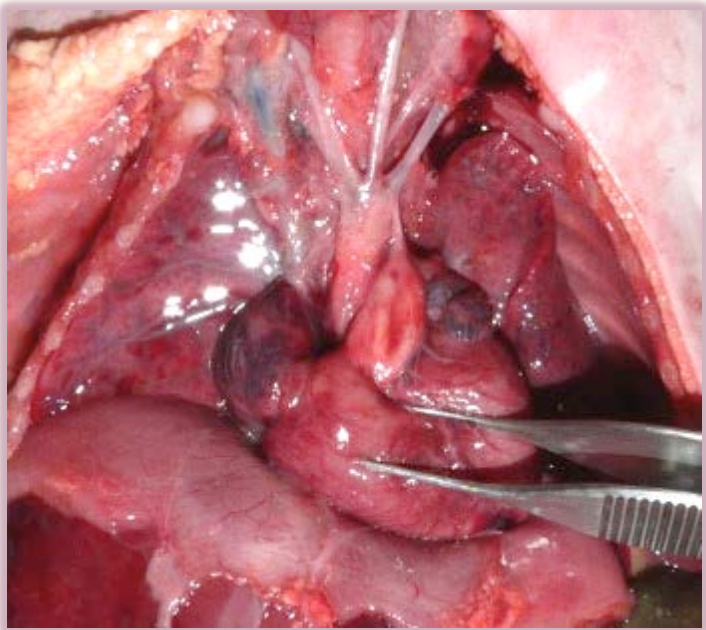
± Malformation cardiaque

Conseil génétique dépend du résultat des caryotypes  
parentaux

# RCIU symétrique

- Echo à 29 + 31 SA : RCIU majeur, homogène + dysplasie modérée de la valve pulmonaire et aspect dilaté du CA
- Caryotype/LA : 46,XX
- IMG à 32 SA + 2 jours





AP dilatée avec bicuspédie  
valvulaire pulmonaire



Rein sigmoïde



Microcéphalie

+ Anomalie de lobation pulmonaire

- Etude du Métabolisme du cholestérol

|      |              |
|------|--------------|
| Foie | 7+8 DHC/CHOL |
|------|--------------|

Penser au syndrome de SMITH-LEMLI-OPITZ

RCIU symétrique parfois isolé +++  
Dysmorphie difficile à évaluer en anténatal

Dosage des précurseurs du cholestérol dans le LA

Biologie moléculaire : gène *DHCR7*

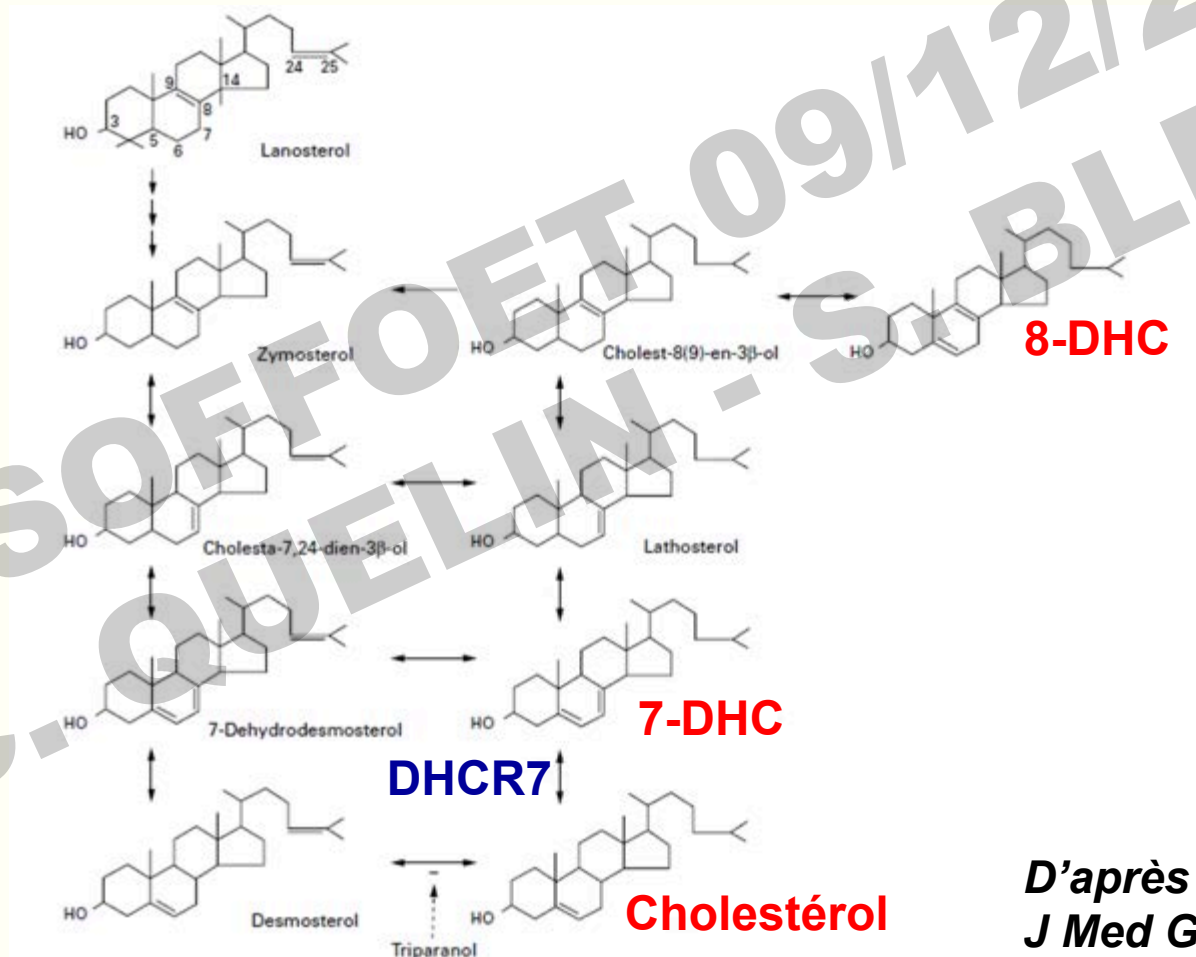
Hétérozygote composite dans le gène ***DHCR7***

C.356delins/His119ProFsX23 (exon 5)

C.906C>G/Phe302Leu (exon 8)

# Syndrome de Smith-Lemli-Opitz

- Pathologie **Autosomique Récessive**
- Diagnostic par GC/MS + étude du gène **DHCR7** (IVS8-1G>C ++)
  - Possible sur LA ou tissus congelés



*D'après Kelley et al., 2000.  
J Med Genet.*

# ❖ Phénotype foetal du SLO

- Dysmorphie faciale foetale



- Anomalies des extrémités (Syndactylie II-III / Polydactylie post-axiale)



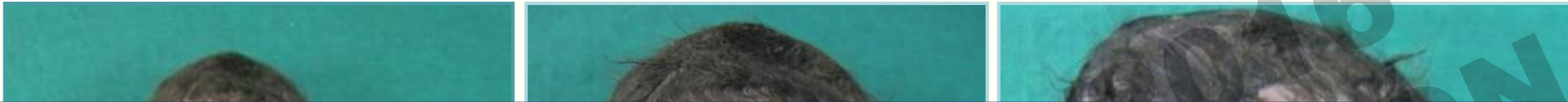
- RCIU inconstant, micromélie, microcéphalie
- Anomalies de OGE chez tous les fœtus 46,XY
- Malformations viscérales : anomalies rénales (hypoplasie ++), cardiopathie, anomalies de lobation pulmonaire, mésentère commun, FP/FLP, malformations cérébrales...



# RCIU symétrique

Mutation c.5809-2A>G dans l'intron 31 du gène *NIPBL* à l'état hétérozygote

= syndrome de **Cornelia de Lange**

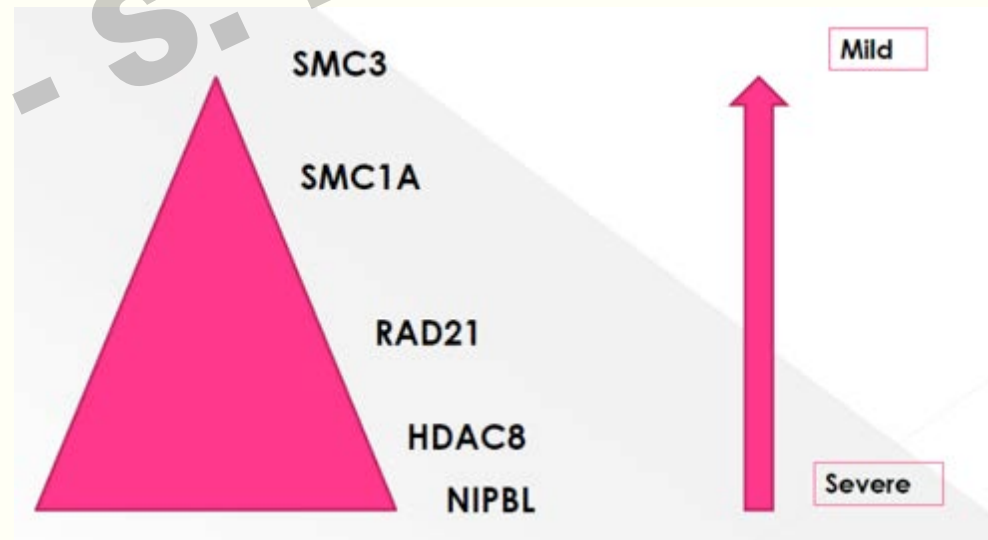


Hygroma collis et RCIU symétrique dès 17 SA  
IMG à 32 SA

Philtrum long et bombant  
Cils longs

# Syndrome de Cornelia de Lange

- Grande variabilité clinique
  - **Forme sévère sporadique ++**, AD
  - Forme « mild » parfois familiale (AD ou RLX) : pas de malfo des extrémités, dysmorphie moins sévère → Diagnostic difficile en fœtopathologie ++ (pas d'étude génétique possible en anténatal sans cas index)
- Hétérogénéité génétique
  - Complexe cohésine
  - **NIPBL** 60% ++
  - **SMC1A** 5%, **HDAC8** 5%, ± **RAD21**, **SMC3**
  - Mutations dans 70% des cas



❖ Dysmorphie faciale évocatrice



## ❖ Anomalies des extrémités

- Hypoplasie du pouce + **1<sup>er</sup> méta ++**
- Anomalies réductionnelles à prédominance cubitale



## ❖ Croissance

- **RCIU (dès T3 ± T2) et retard de croissance post-natal**
- Microcéphalie



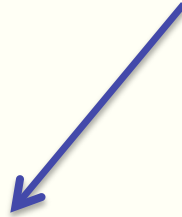
## ❖ Pilosité abondante

- ❖ Malformations : cardiaques, uro-génitales, FP, malrotation intestinale, hernie diaphragmatique

- ❖ DI modérée à très sévère, troubles du comportement, épilepsie ...



RCIU



RCIU isolé

**RCIU associé**  
(malformations  
viscérales)



RCIU isolé  
asymétrique

RCIU isolé  
symétrique

SOFFOET 09/12/2016  
C. QUELIN - S. BLESSON

# RCIU associé



P. Loget, Rennes



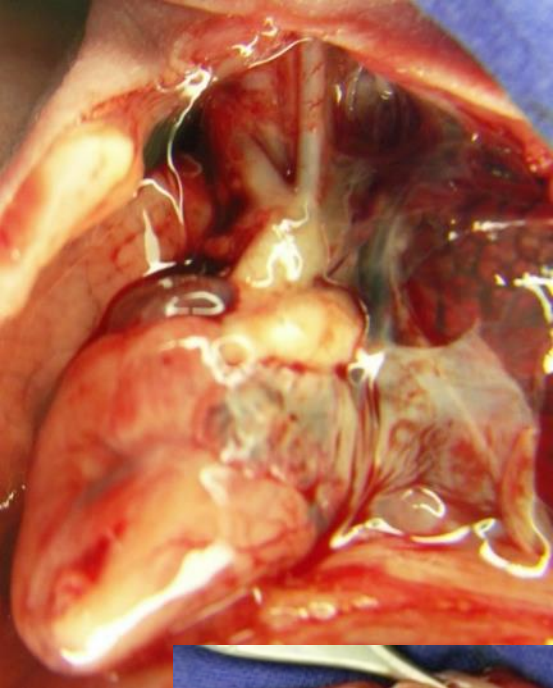
RCIU sévère et précoce  
Microcéphalie  
Kyste inter-hémisphérique  
ACC  
Cervelet petit mais complet

IMG à 24 SA + 6 jours

Front fuyant, rétrognatisme

Poids 20.5 SA  
Taille 23-23.5 SA  
PC 20 SA



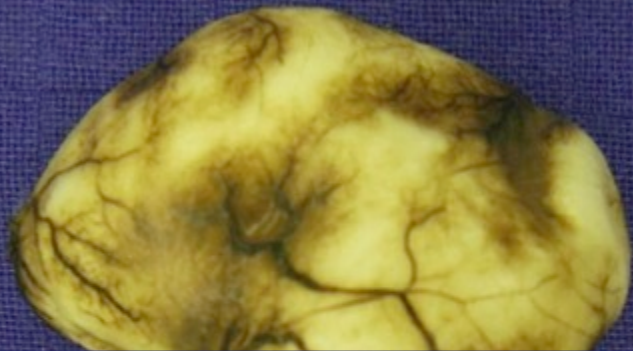


VCSG

Rein droit pelvien



Os longs 21 SA



**Statut d'hétérozygote composite pour les mutations c.3262C>T et c.2615del dans le gène *CENPJ***

(Dr Drunat, Robert-Debré)

**= Syndrome de Seckel**



PF 2.25 gr (N a 20 SA)

ACC

Retard gyration sans  
anomalie de migration





# Nanisme Primordiaux

## « Nanisme microcéphalique ostéodysplastique »

Retard de croissance ante et post-natal très sévère et microcéphalie  
Transmission autosomique récessive

- Syndrome de Taybi-Linder : MOPDI et MOPDIII
- Syndrome de Majewski de type II : MOPDII
- Syndrome de **Seckel**
- Syndrome de Meier-Gorlin

# Syndrome de Seckel

- RCIU constant puis retard statural sévère
- Microcéphalie
- Dysmorphie « **Nanisme à tête d'oiseau** »
- DI modérée à sévère
- Anomalies hématologiques (anémie, pancytopénie...)
- Malformations cérébrales (pachygyrie etc...)
- Hétérogénéité génétique ++



# RCIU associé

Hygroma colli  
Caryotype normal

RCIU majeur  
symétrique 5<sup>ème</sup> p  
Reins hyperéchogènes  
mal différenciés

Oligoamnios

Acromicrie

Doute cardiopathie  
cono-troncale

IMG 23 SA 1/2



# RCIU associé



**Mutation dominante hétérozygote de novo  
de l'intron 7 du gène *NIBPL*  
: c.772-7\_772-4delTTTTinsA entraînant un  
décalage du cadre de lecture  
= Syndrome de Cornelia de Lange**

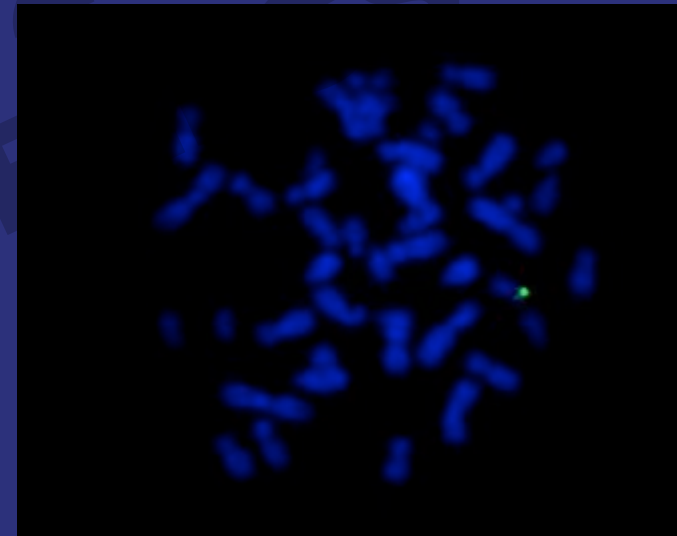


# RCIU associé

Micro-délétion hétérozygote de  
*novo*

au locus RTS en 16p13.3

**Syndrome de Rubinstein  
Taybi**



Dr Laurence TAINE, Bordeaux

Hypoplasie tronc Ar  
Pouces larges



# RCIU

## RCIU isolé

## RCIU associé

## RCIU isolé asymétrique

## RCIU isolé symétrique

Caryotype  
CGH à discuter si sévère,  
± PWS  
Autres analyses génétiques  
rarement possible en  
prénatal

Caryotype + HIS 4p  
± CGH  
± SLO (sexe F)  
IRM si doute sur malfo cérébrale (gyration)  
TDM osseux si doute sur MOC

Caryotype  
CGH  
± SLO  
± Echo 3D (dysmorphie)  
± IRM, SCANNER

# Approche diagnostique prénatale d'une macrosomie

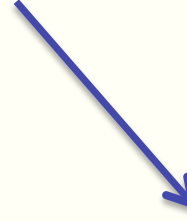
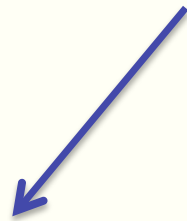
SOFFOJET 09/12/2016  
C. QUELIN - SIBLESSON

# Approche diagnostique d'une macrosomie d'origine génétique

- Situation moins fréquente au cours des réunions du CPDPN
- 4,5 % des nouveau-nés pèsent plus de 4000 grs
- 1,6 % des nouveau-nés > 4500 grs
- Facteurs de risques à écarter :
  - Diabète gestationnel (dans 20 % des cas → macrosomie)
  - Multiparité
  - ATCD d'enfant macrosome
  - Obésité maternelle si prise de poids > 16 k
  - Dépassement de terme
  - Sexe foetal masculin



# Macrosomie



**Avec  
hyperinsulinisme**

**PHHI**

**BWS**

**SGB**

**Perlman**

**Sans  
hyperinsulinisme**

**Sotos**

**Costello**

**Pallister Killian**

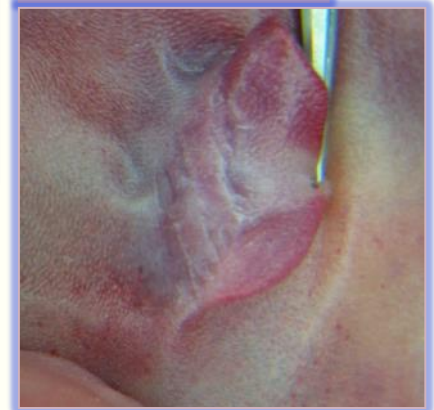
**Weaver**

**Marshall Smith**

**Elejalde**

**Syndromes avec  
mégalencéphalie**

# Macrosomie à PC conservé



Omphalocèle (T2)

Néphromégalie bilatérale

Macroglossie

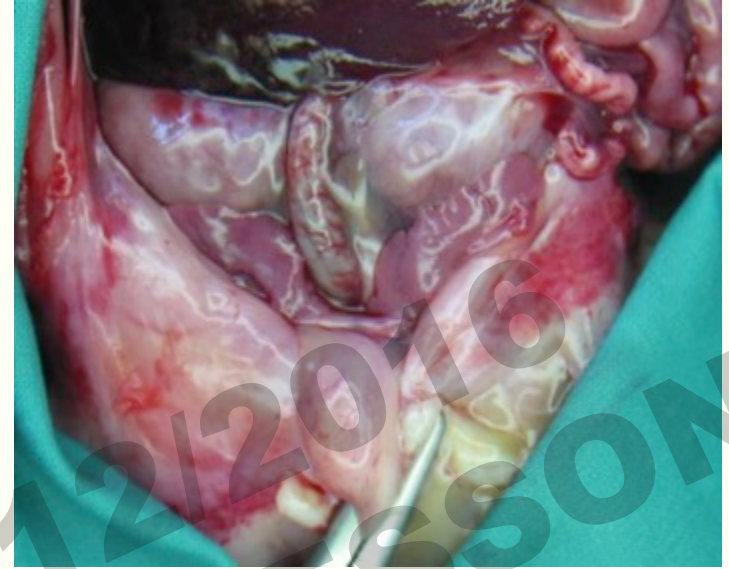
Gros placenta

IMG à 23 SA + 2 jours

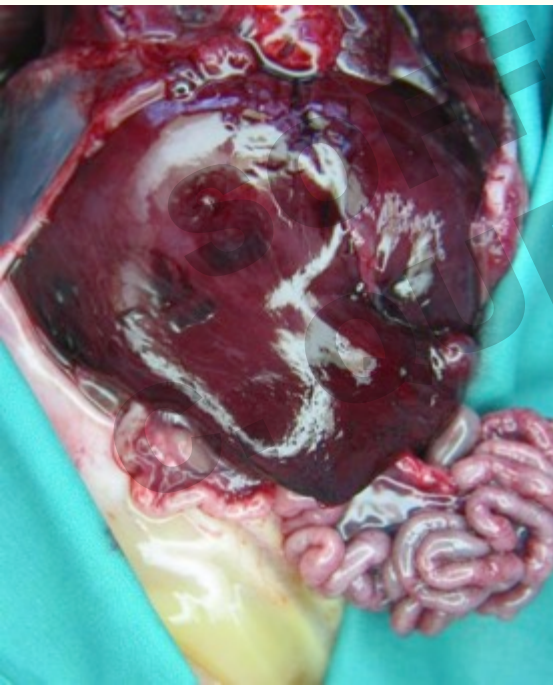
Poids et taille 25-26 SA, PC 23 SA



**Hypertrophie pancréatique**  
3.2 g (N  $1.7 \pm 0.5$ g)



Gros ovaires



**HMG 52g**  
(N  $38,5 \pm 2$ g)



**Reins hypertrophiés**  
16g (N  $9 \pm 1.7$ g)



# SYNDROME de WIEDEMANN-BECKWITH

(pas d'analyse moléculaire)

Placenta hypertrophique (> 500g) avec aspect histologique de  
dysplasie mésenchymateuse

# Macrosomie à PC conservé

## Syndrome de Beckwith Wiedemann

Analyse profil méthylation locus 11p15 sur ADN

foetal post IMG :

isodisomie paternelle (gain de méthylation  
d' ICR1 et perte de méthylation d' ICR2)

Cytomégalie surrénalienne et pancréatique

# Syndrome de Beckwith-Wiedemann

Signes majeurs

Signes mineurs

**Pas de diagnostic moléculaire en prénatal**  
**Dosage AFP dans le LA**  
**Etude du caryotype / LA couplée HIS 11p15**  
**Analyse profil méthylation locus 11p15**  
**sur ADN fœtal post IMG**

Diagnostic retenu si 3 signes dont au moins 2 majeurs

# Macrosomie + macrocéphalie

Hydramnios

Hernie diaphragmatique

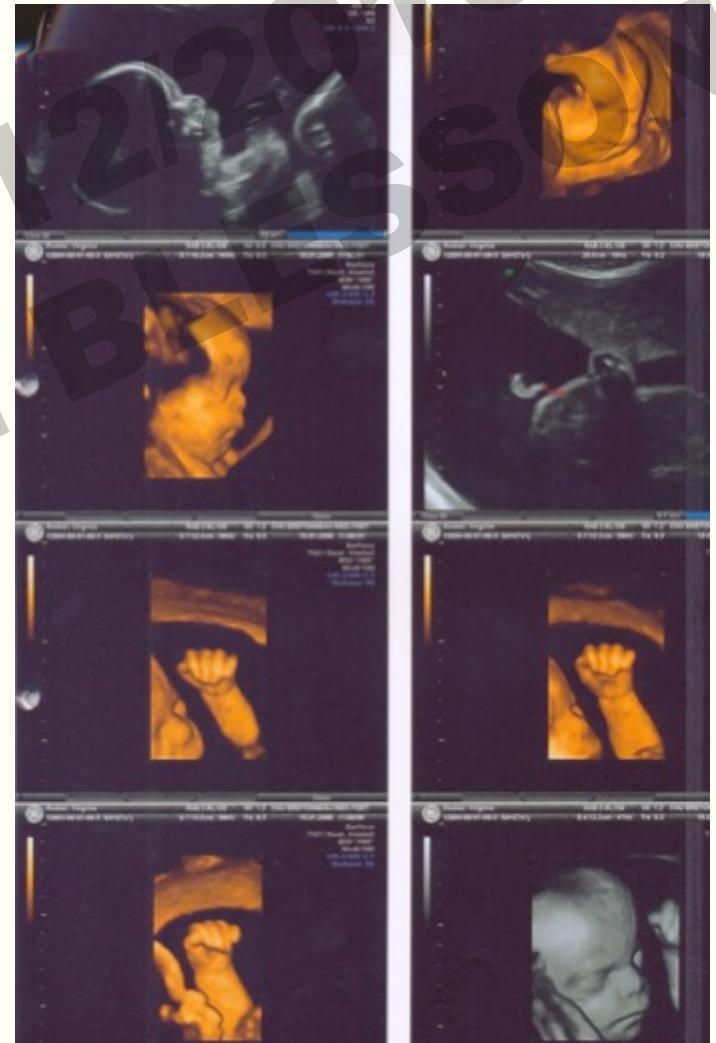
Micromélie rhizomélique

Polydactylie

CIA/CIV

Dysplasie rénale multi  
kystique bilatérale

Dysmorphie faciale



# Macrosomie + macrocéphalie

## Syndrome de Pallister Killian

Mise en évidence

- d' un taux élevé de LDH dans le LA
- d' une tétrasomie 12p en mosaïque sur LA  
(pas sur sang fœtal)
- en post-IMG sur fibroblastes / frottis buccal

Macrosomie inconstante + Macrocéphalie

Hydramnios / Anasarque

Poly-malformations (HD, omphalocèle, CIV)

Dysmorphie faciale (traits grossiers)

Raccourcissement rhizomélique des membres



# Macrosomie + macrocéphalie



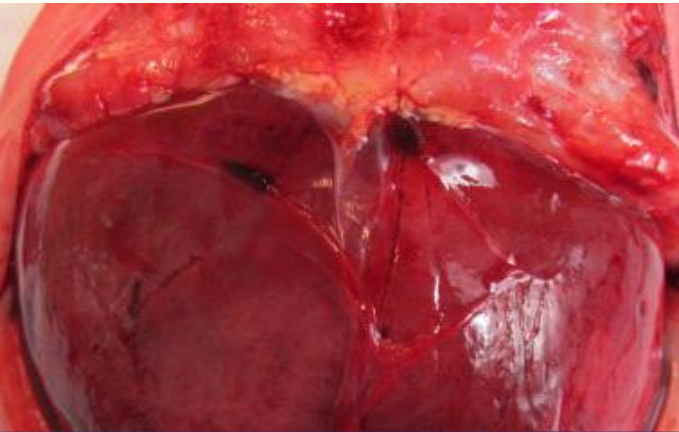
Hernie  
diaphragmatique  
HMG  
Excès de LA

Caryotype 46,XY  
IMG 27 SA + 6j

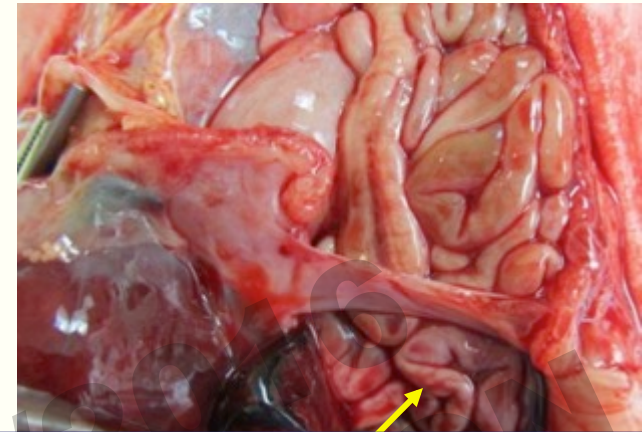
1524 g (95°p de 29 SA)

VT 41.5 cm (95°p de 28 SA)

PC 27.5 cm (95°p de 27 SA)



**HMG**  
(142g pour N<98.7 g)



**Hernie diaphragmatique  
bilatérale + Hypoplasie**

**Mutation *de novo* du gène GPC3 en Xp26.2**

(Dr Raynaud, CHU Tours)

**= Syndrome de Simpson-Golabi-Behmel**



- **Duplicité pyélo-urétérale gauche**
- **Néphromégalie modérée du rein gauche (10.5g pour N<9.03)**

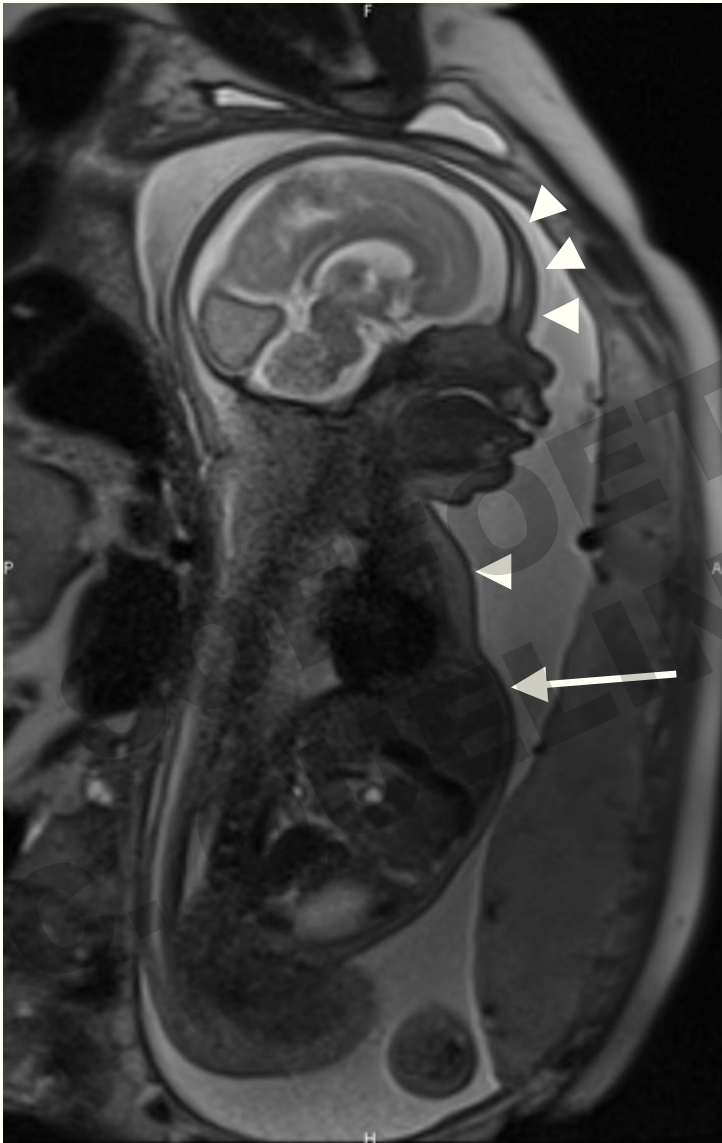
# Syndrome de Simpson-Golabi-Behmel

- Maladie **RLX** par mutation du gène *GPC3*
- $\pm$  signes cliniques discrets chez les femmes conductrices.
- **Avance de croissance** staturo-pondérale pré- et post-natale
- Macrocéphalie et dysmorphie faciale (faciès grossier, hypertélorisme, nez court  $\pm$  narines antéversées, **macrostomie**, macrognathie)
- **Malformations** congénitales (cardiopathie, hernie diaphragmatique, hypospadias, polydactylie, mamelons surnuméraires, anomalies cérébrales, vertébrales)
- **Organomégalie**
- $\pm$  Risque tumoral
- **Déficiência intellectuelle** variable

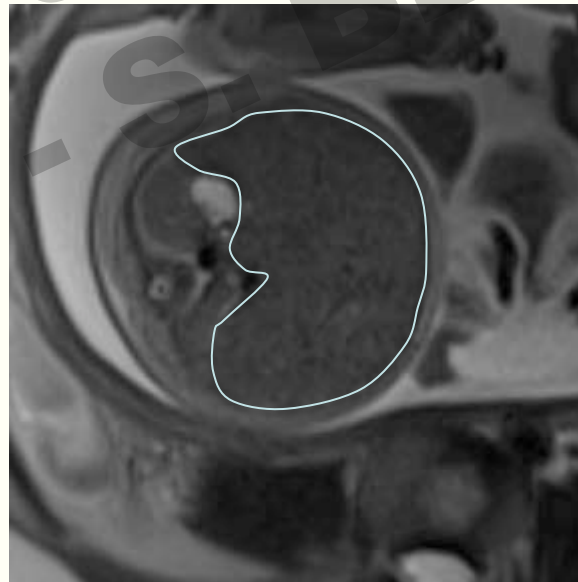


Cottureau *et al.*, Am J Med Genet, 2013

# Macrosomie + macrocéphalie



CN à 4 mm → PVC/ Caryotype 46,XX  
PA et PC > au 97<sup>ème</sup> p  
Hydramnios, épaissement des parties molles  
HMG  
Pieds et mains fléchies



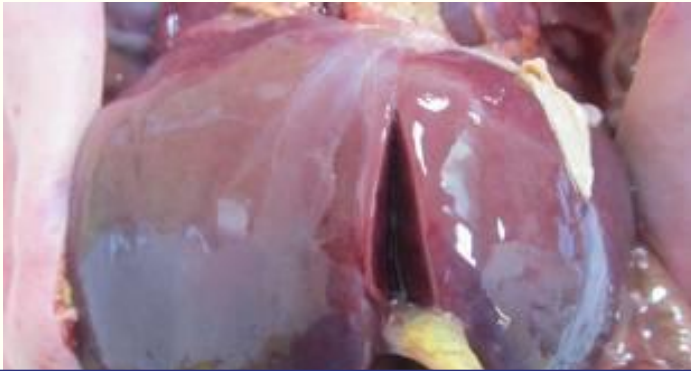
IRM (T2 Haste) à 28 SA



IMG 30 SA

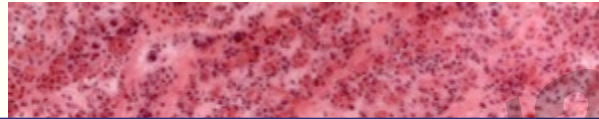
Pds de 36 SA, T de 31 SA, PC de 37 SA

Macrosomie avec macrocéphalie



HMG de 168 gr (N de 95 +/- 13)

Biopsie musculaire (Pr Marcorelles)



**Dystrophie musculaire congénitale avec excès de fuseaux**

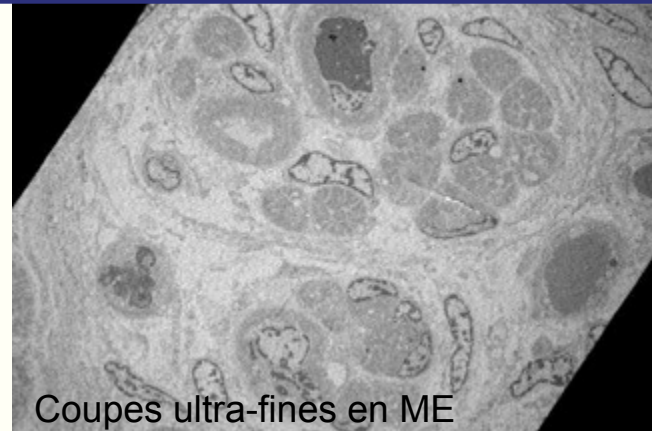
Mutation c.35G>T p.Gly12Val *de novo* dans le gène

**HRAS** (Dr Cavé, Robert-Debré)

**= Syndrome de Costello**



Epanchements des 3 séreuses +  
hypoplasie pulmonaire débutante.



Coupes ultra-fines en ME

- G1. Père 1m85, PN à 4850g. Mère 1m67.
- Echo T3 : macrosomie, petit excès de LA mais mobilité linguale normale

## **Mutation c.806T>C dans le gène *SOS1*, héritée du père**

(Dr Cavé, Robert-Debré)

### **= Syndrome de Noonan**

- Pas de troubles de l'alimentation
- Bon DPM
- Examen :
  - Croissance M à +1DS.
  - Dysmorphie
  - Plis palmaires marqués



# Macrosomie + macrocéphalie

À 12 SA : CN 3.7 mm → caryotype 46, XY



**Mutation de novo gain de fonction dans le gène *RAF 1***

(Dr Cavé, Robert-Debré)

**= Syndrome de Noonan avec CMH**

valve mitrale dysplasique

Doute sur une sténose pulmonaire supra-valvulaire avec tronc de l'AP en sablier



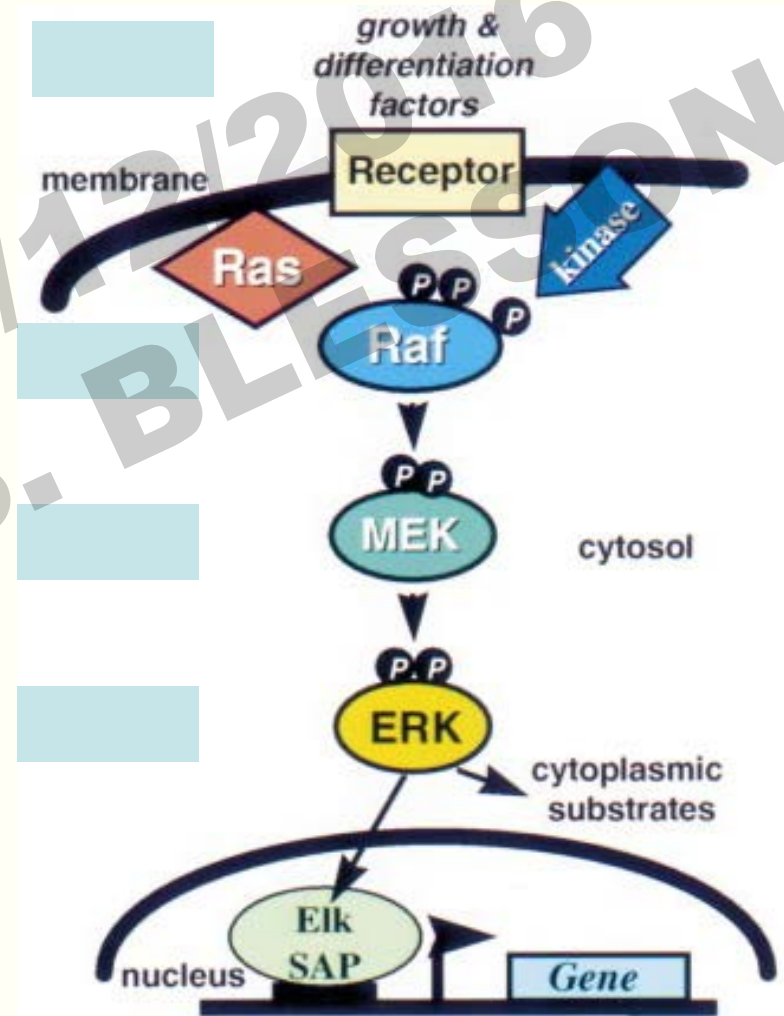
# Syndrome de Noonan

- Prévalence: **1/1000** à **1/2500**
- Transmission AD
  
- Dysmorphie faciale
- Retard de croissance post-natal
- Sténose valvulaire pulmonaire, CIA, CIV, CMH
- Difficultés alimentaires initiales
- RPM, DI 15-30%
  
- Pectus excavatum, scoliose
- Ecartement mamelonaire
- Cryptorchidie, surdité, strabisme/tb réfraction, pb hématologiques etc...

# Génétique

## Hétérogénéité génétique

- **PTPN11** 40%
- **SOS1** 10%
- CMH et retard de croissance peu fréquents, macrosomie
- **RAF1** 5%
- Cardiomyopathies ++
- **KRAS** 2%
- **SHOC2** 2%
- **BRAF, MEK1, MEK2, NRAS** 1 à 2%
- ? **20%**



# Rasopathies

- **CFC (Cardio-facio-cutané)**

- Anomalies ectodermiques (90%)
- RPM, DI
- **BRAF ++** > KRAS > MEK1, MEK2 ...



- **Syndrome de Costello**

- DF (traits épais), plis palmo-plantaires marqués
- RPM, DI
- Risque tumoral
- Mutations de **HRAS** > 85%



# Macrosomie



## Isolée

Recherche des facteurs favorisants

- diabète
- multiparité
- enfants macrosomes
- obésité maternelle
- sexe masculin

## Associée

Avis génétique clinique

- génopathie AD (BWS, Noonan)
- génopathie RLX (SGB)

Caryotype /LA (tétra 12p, remaniement 11p15, ...)

Analyse ciblée (GPC3)

AFP et LDH sur LA