



Faculté de
Médecine



Génétique des malformations de la face

Dr S. El Chehadeh (Génétique médicale, Hautepierre)

Journées des CPDPN, CMCO

4 Octobre 2019



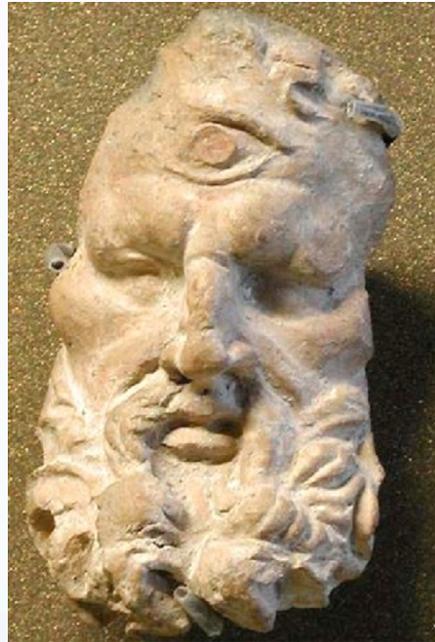
La naissance d'un mythe...



(Laboratoire d'embryologie, Faculté de médecine de Strasbourg).



Le Cyclope, par [Odilon Redon](#) (1898–1899 (Musée Kroëller-Müller, Otterlo)



Polyphème, par [Johann Heinrich Wilhelm Tischbein](#) ([Landesmuseum Oldenburg, 1802](#)). Fils de Poseidon et de la nymphe Thoosa

La tératologie constitue une base concrète à partir de laquelle l'imagination a conçu les monstres de légendes: cyclopes, cynocéphale, acéphale, sirènes etc...

Ex: le cyclope est un dieu du ciel dont l'arme est la foudre

Du monstre au malformé

- Jusqu'au XVIIe siècle, la médecine s'intéressait peu aux enfants.
- La mortalité infantile était très importante et les enfants porteurs d'une anomalie congénitale étaient abandonnés ou sacrifiés, considérés comme des « monstres », signe d'un « malheur à venir », ou le résultat de la copulation d'une femme avec un animal.



Figure 1 Monstres mythiques [4].

Pare A. Oeuvres. Le 25e livre traitant des monstres et des prodiges. Paris: Chez Gabriel Buon; 1585.

- Au Moyen- âge, on distingua les simples anomalies (doigt surnuméraire, bec de lièvre), souvent attribués à l'« imagination » des femmes enceintes et les « vrais monstres » de mauvais présage.
- Ambroise Paré, dans son traité « des monstres et des prodiges », énumère leurs causes possibles, dont : la gloire de Dieu ou sa colère, la trop grande ou la trop petite quantité de semence et même les méchants et les diables. . .

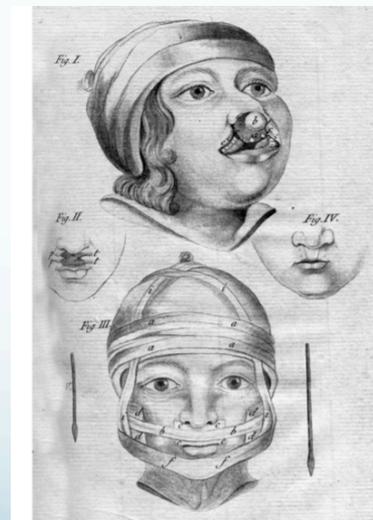


Figure 4 Fente labiale bilatérale. Compression du tubercule médian (Desault).

CHAPITRE VIII

EXEMPLE DU DEFAUT DE LA QUANTITE DE LA SEMENCE

SI la quantité de la semence (comme nous avons par ci-devant dit) manque, pareillement quelque membre manquera aussi, plus ou moins. De là adviendra que l'enfant aura deux têtes et un bras; l'autre n'aura point de bras; un autre n'aura ni bras ni jambes, ou autres parties défailantes, comme nous avons dit ci-dessus; l'autre aura deux têtes et un seul bras, et le reste du corps bien accompli.

L'an 1573, je vis à Paris, à la porte de Saint-André-des-Arts, un enfant âgé de neuf ans, natif de Parpeville, village à trois lieues près de Guise : son père se nommait Pierre Renard, et sa mère, qui le portait, Marquette. Ce monstre n'avait que deux doigts à la main droite et le bras était assez bien formé depuis l'épaule jusqu'au coude, mais depuis le coude jusqu'aux deux doigts était fort difforme. Il était sans jambes. Toutefois, lui sortait hors de la fesse droite une figure incomplète d'un pied, apparence de quatre orteils; de l'autre fesse gauche en sortait du milieu deux doigts, l'un desquels ressemblait presque à la verge virile.

L'an 1562, premier jour de novembre, naquit à Villefranche-de-Beyran en Gascogne, un monstre sans tête, lequel m'a été donné par M. Hautin, docteur régent en la faculté de médecine de Paris. On a vu depuis quelque temps, en çà à Paris un homme sans bras, âgé de quarante ans ou environ, fort et robuste, lequel faisait presque toutes les actions qu'un autre pouvait faire de ses mains : à savoir, avec son moignon d'épaule et la tête, ruait une cognée contre une pièce de bois aussi ferme qu'un autre homme eût su faire avec ses bras. Pareillement, faisait cliqueter un fouet de charretier, et faisait plusieurs autres actions : et avec ses pieds



Figure 2 Anomalie par « insuffisance de sperme » (Ambroise Paré) [4].

Qu'en est-il en 2019?

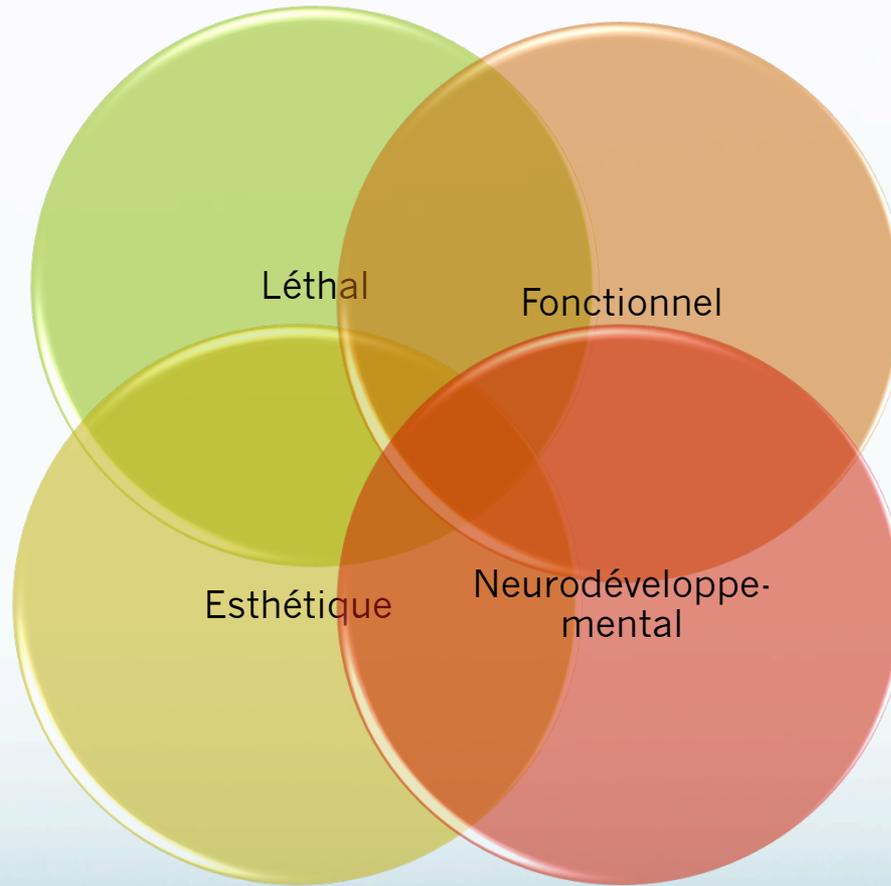
De multiples causes...

- **Acquises ou environnementales:**
 - Toxiques
 - Tératogènes
 - Mécaniques (sd de Potter)
- **Génétiques:**
 - Hérité multifactorielle
 - Anomalies chromosomiques: nombreuses!
 - Anomalies géniques: encore plus nombreuses...
 - Maladies rares voire très rares mais nombreuses

Diagnostic parfois suspecté mais le plus souvent inaccessible en antenatal

- **Outils diagnostiques limités en dehors de la CGH-array**
 - Etudes en haut débit (panel de gènes):
 - En cours de développement,
 - pour certaines indications précises
 - Peu de recul
- **Importance de la consultation de génétique en antenatal et en postnatal:**
 - Initier les analyses moléculaire
 - Préciser le CG des couples pour les futures grossesses
 - Permettre l'accès au DPN/DPI selon les pathologies
- **Importance de l'examen foetopathologique**

Le retentissement



[https://www.biussante.parisdescartes.fr/histoire/images/index.php?refphot=STLCGE03491;](https://www.biussante.parisdescartes.fr/histoire/images/index.php?refphot=STLCGE03491)
<https://sites.uclouvain.be/anesthweekly/MRP/index.html?TessierFentesFacialesDe>
http://orlrobertdebre.com/pages/page_pathol2.html
<http://www.thestronghealth.com/health/anert-syndrome.html>

Approche de la dysmorphie faciale *in utero*

- Sd génétiques diagnostiqués au 1^{er} trimestre sont plus malformatifs que purement dysmorphiques.
- La morphologie faciale évolue au cours de la grossesse.
Au 1^{er} trimestre:
 - Étages moyen et inférieurs sont avancés
 - L'implantation de l'oreille est très basse



Approche de la dysmorphie faciale *in utero*

- **L'examen de profil permet d'apprécier:**
 - Le front: bombant, fuyant
 - L'ensellure nasale: profonde ou saillante
 - La taille du menton: micro rétrognathisme
 - (Longueur du philtrum)
 - Langue: macroglossie
 - Les oreilles: position (diff à évaluer), anom de taille/forme

- **L'examen de face permet d'étudier:**
 - La taille et l'écartement des orbites: hypo/hypertélorisme
 - (Orientation des fentes palpébrales)
 - Nez: fente, arhinie
 - Les lèvres: fentes, microstomie



Attention à la variabilité inter individuelle

- Difficile +++ d'interpréter certains traits dysmorphiques en l'absence d'anomalies associée ou d'histoire familiale (idem en post natal)
- Un élément dysmorphique pris isolément peut être un variant de la normale...



Une malformations de la
face peut révéler un
syndrome plus complexe...



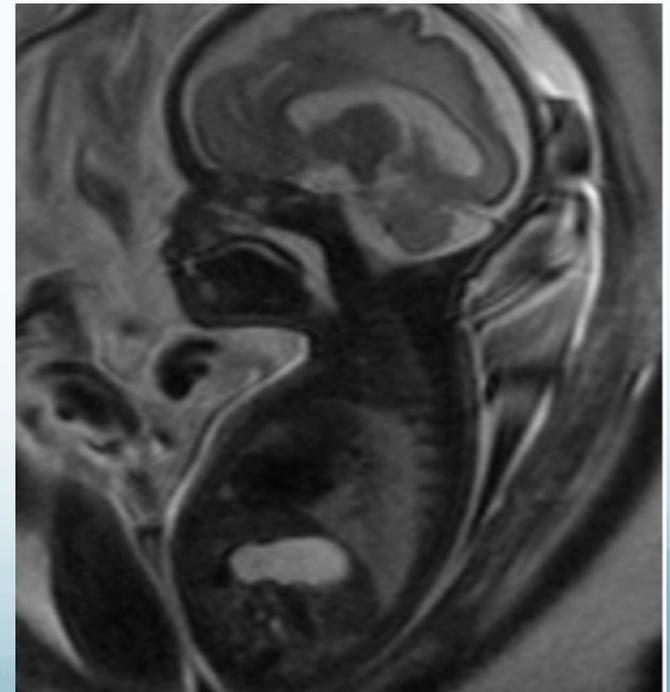
Malformations de l'oeil



Le spectre des anophtalmie/ microphthalmie

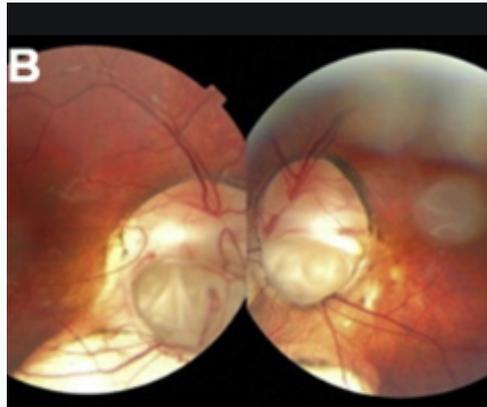


- Uni ou bilatérale?
- Anomalies associées, notamment cérébrales?



Microphthalmie colobomateuse

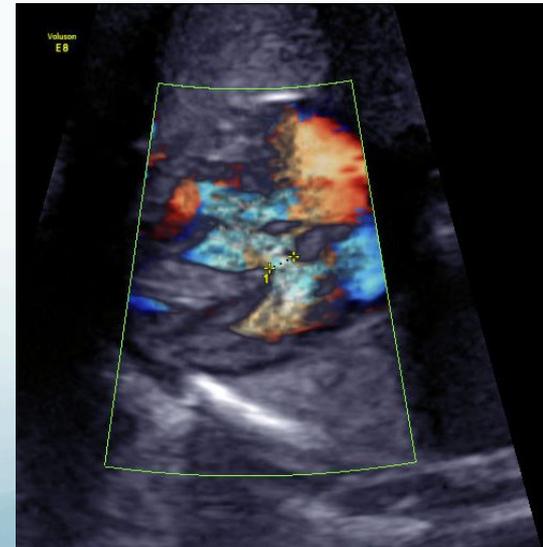
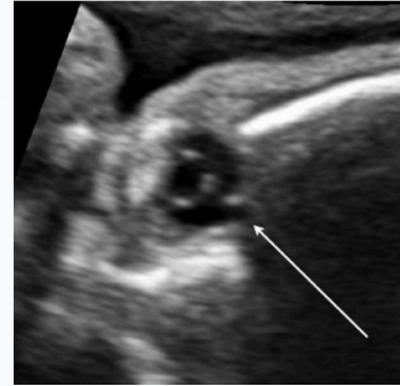
un train peut en cacher un autre...



- Difficulté en antenatal devant la découverte d'une microphthalmie
- S'associe fréquemment à un colobome chrorio-rétinien qui ne sera pas forcément visible en antenatal
- pronostic visuel engagé si atteint la papille +++
- Isolée ou syndromique.
- Nombreux syndromes : sd CHARGE, sd de Meckel, Sd COFS etc..
- Intérêt de l'examen du cerveau +++

Cas 1

- Fente labio-alvéolo-palatine unilatérale
- Microphthalmie unilatérale avec kyste colobomateux
- Cardiopathie congénitale (interruption de l'arche)
- IRM fœtale: asymétrie des canaux semi-circulaires



Cas 1

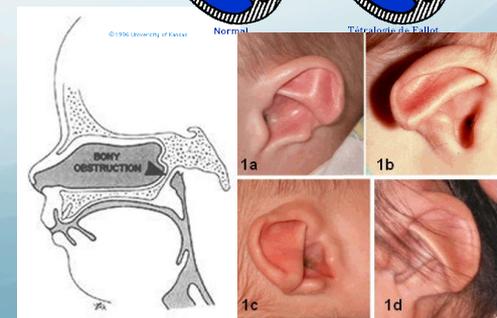
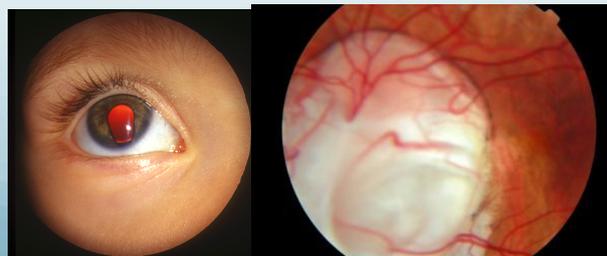
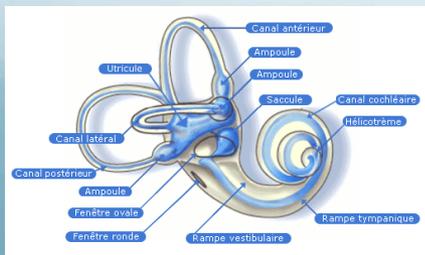
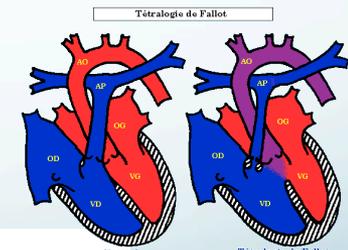
Naissance et accompagnement vers le décès

Examen foetopathologique:

- Hypoplasie des canaux semi circulaires
- Agénésie des bulbes olfactifs
 - Syndrome CHARGE
 - Mutation hétérozygote *de novo* du gène CHD7

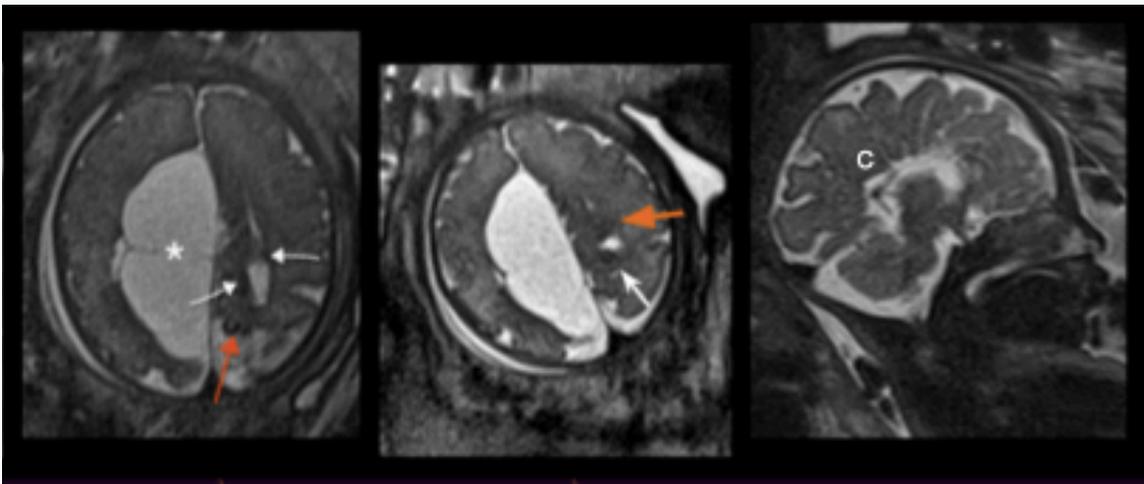
Syndrome C.H.A.R.G.E

- Autosomique dominant, de novo
- C = Colobome
- H = malformations Cardiaques diverses
- A = Atrésie des choanes
- R = Retard de croissance et de développement
- G = anomalies Génitales chez le garçon
- E = anomalies de l'Oreille

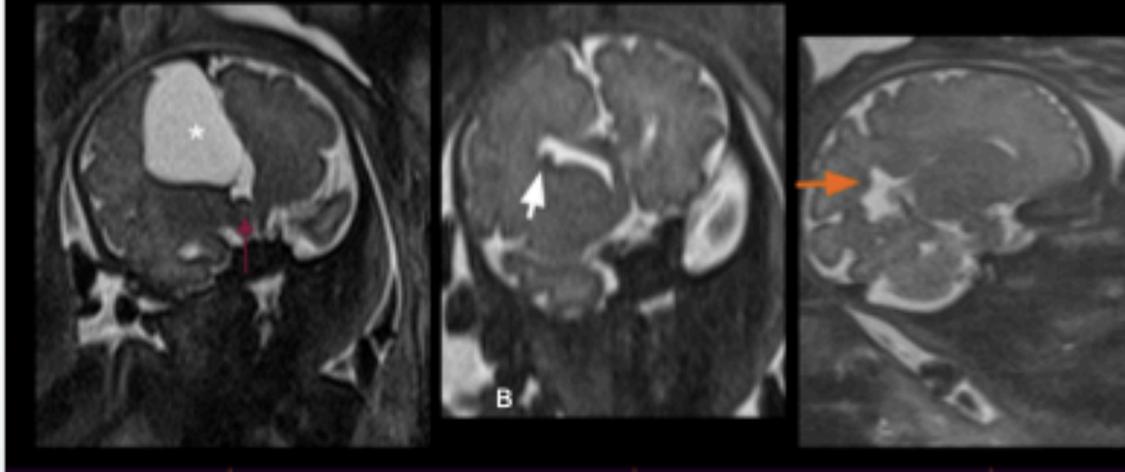


Cas 2

- Fœtus féminin
- Microphthalmie
- IRM cérébrale:
 - Kyste interhémisphérique
 - Kystes des plexus choroïdes
 - Agénésie du corps calleux
 - Ventriculomégalie
 - Anomalies de la gyration
 - Hétérotopies nodulaires peri-ventriculaires

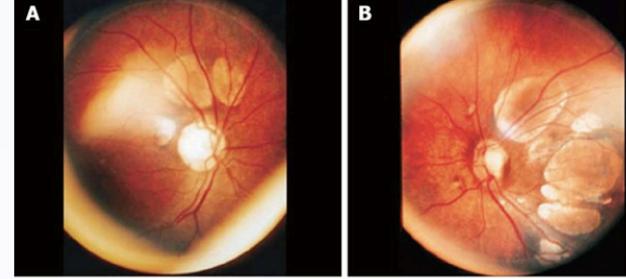


Fetal MRI – 35w



- Agénésie du corps calleux (C)
- Kyste interhémisphérique (*)
- Hétérotopies subépendymaires (flèches blanches)
- Polymicrogyrie (flèches oranges)

Cas 2



□ Examen foetopathologique:

- Anomalies squelettiques
- Asymétrie des hémisphères cérébraux
- Colobome chorio-rétinien

→ Syndrome d'Aicardi

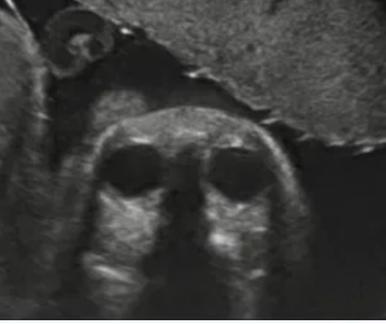
→ Triade postnatale : spasmes, lacunes rétiniennes, anomalies du corps calleux

→ Dominant lié à l'X, pas de gène identifié



Cryptophtalmie

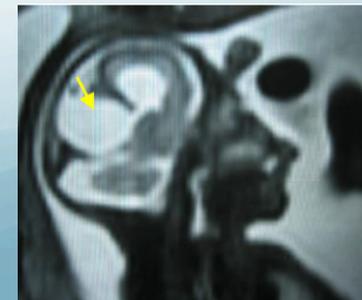
- Un sd rare mais reconnaissable: le **sd de FRASER**:
 - Cryptophtalmie
 - Syndactylies des extrémités
 - Implantation très basse du cordon
 - Anomalies rénales
- Autosomique récessif (*gène FRAS1*): risque de 25% de récurrence
- Souvent léthal (agénésie rénale bilat).
- Lorsque les nouveaux-nés survivent: DI sévère, anom neurosensorielles

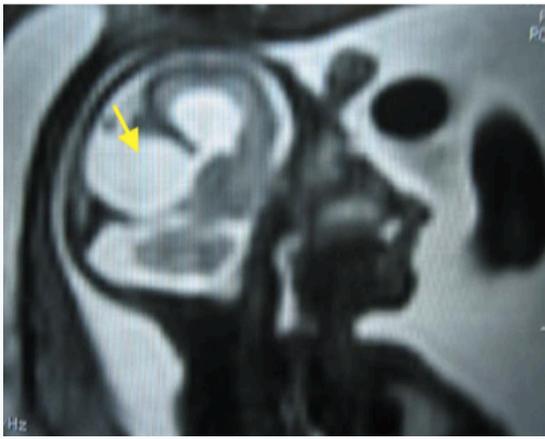


Hypotélorisme



- **Doit faire évoquer le spectre des** holoprosencéphalies (alobaire, semilobaire, lobaire).
- L'étude de la face → classification de Myers:
 - Cyclopie (orbite unique, pas de relief nasal, proboscis),
 - Ethmocéphalie (hypotélorisme important, proboscis, pas de relief nasal),
 - Cébocéphalie (hypotélorisme et narine unique),
 - Agénésie prémaxillaire (hypotélorisme, nez plat et fente médiane).





Cavité ventriculaire unique et fusion thalamus



Doit faire évoquer une anomalie chromosomique: T13, microremaniement
De nombreux gènes d'holoprosencéphalie... études en panels de gènes

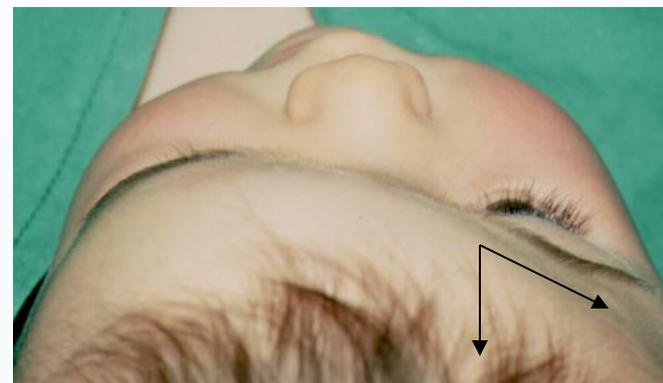
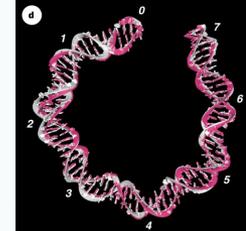
Trigonocéphalie



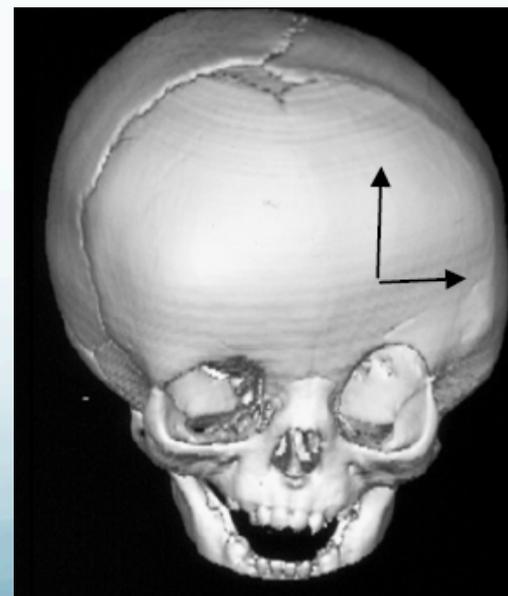
- Crête métopique
- Front triangulaire
- Hypotélorisme

(Riffaut 2009, Rénier 2006)

Plagiocéphalie antérieure

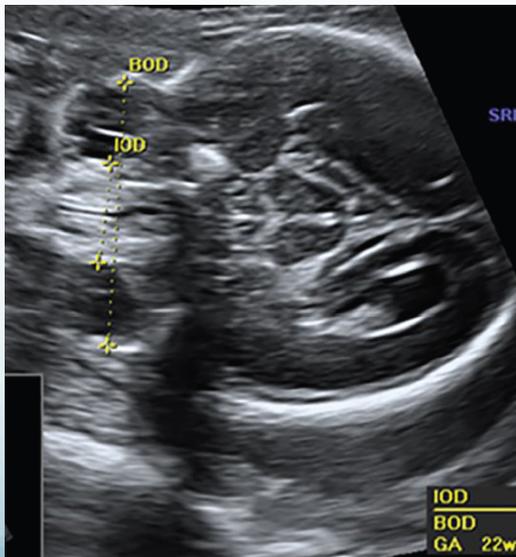
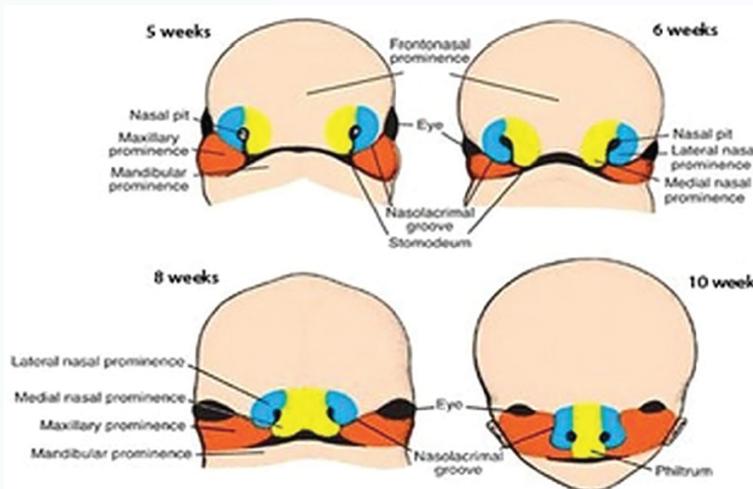


- 1 suture coronale
- Déviation de l'orbite en haut et dehors
- Sourcil plagiocéphalique



Riffaut 2009

Hypertélorisme



BOD: binocular distance
IOD: interocular distance

MESURE DE LA DIO – distance inter orbitaire

Tableau I Valeurs du diamètre oculaire, de la distance interorbitaire moyenne et du rapport DIOM/BIP en fonction de l'âge gestationnel*. Values of ocular diameter, mean interorbital diameter and MIOD/BPD related to gestational age.

SA e	Diamètre oculaire transversal (mm)			DIOM (mm)			Rapport DIOM / BIP	
	5° P	50° P	95° P	5° P	50° P	95° P	5° P	95° P
11	0,8	1,9	2,8	5,9	8,2	10,5	0,47	0,56
12	1,6	2,7	3,7	7,7	10,0	12,3	0,47	0,56
13	2,4	3,5	4,5	9,5	11,8	14,1	0,46	0,55
14	3,2	4,3	5,3	11,2	13,5	15,8	0,46	0,55
15	4,0	5,0	6,0	12,8	15,1	17,4	0,46	0,55
16	4,7	5,8	6,7	14,4	16,7	19,0	0,45	0,54
17	5,3	6,5	7,4	15,9	18,2	20,5	0,45	0,54
18	6,0	7,1	8,1	17,4	19,7	22,0	0,44	0,53
19	6,7	7,7	8,7	18,8	21,1	23,4	0,44	0,53
20	7,2	8,4	9,3	20,1	22,4	24,7	0,44	0,53
21	7,8	8,9	9,9	21,4	23,7	26,0	0,43	0,52
22	8,4	9,5	10,5	22,7	25,0	27,3	0,43	0,52
23	8,9	10,1	11,0	23,9	26,2	28,5	0,43	0,52
24	9,4	10,6	11,5	25,0	27,3	29,6	0,42	0,51
25	9,9	11,1	12,0	26,1	28,4	30,7	0,42	0,51
26	10,4	11,5	12,5	27,2	29,5	31,8	0,41	0,50
27	10,8	12,0	12,9	28,3	30,6	32,9	0,41	0,50
28	11,3	12,4	13,4	29,3	31,6	33,9	0,41	0,50
29	11,7	12,8	13,8	30,2	32,5	34,8	0,40	0,49
30	12,1	13,2	14,2	31,1	33,4	35,7	0,40	0,49
31	12,5	13,6	14,6	32,0	34,3	36,6	0,40	0,48
32	12,8	14,0	14,9	32,9	35,2	37,5	0,39	0,48
33	13,2	14,3	15,3	33,7	36,0	38,3	0,39	0,48
34	13,6	14,7	15,6	34,5	36,8	39,1	0,38	0,47
35	13,9	15,0	15,9	35,2	37,6	39,9	0,38	0,47
36	14,2	15,3	16,3				0,38	0,47
37	14,5	15,6	16,6				0,37	0,46
38	14,8	15,9	16,8				0,37	0,46

* Les percentiles ont été calculés sur la base de l'ensemble des mesures

Distance interorbitaire > 95^{ème} p.



Hypertélorisme

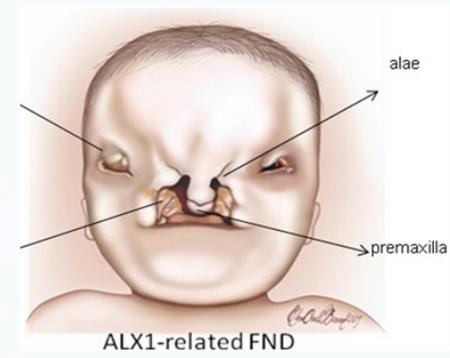
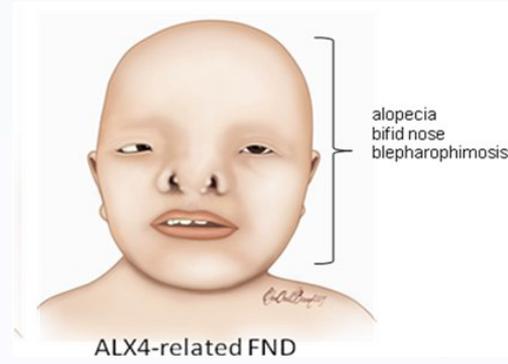
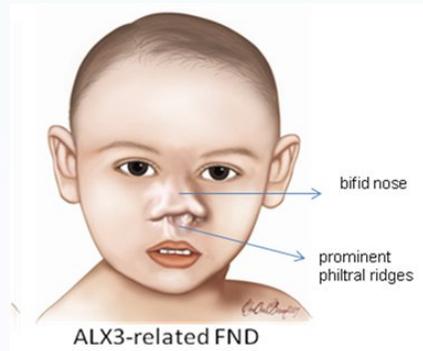


- **Dysplasies cranio-fronto-nasales:**

- Hypertélorisme, racine du nez large, extrémité du nez large et bifide,
- +/- surdité, anomalies oculaires
- Formes « pures »
- Formes syndromique :
 - Cardiopathie, malformation des membres, auriculaires et cérébrales, craniosténose...

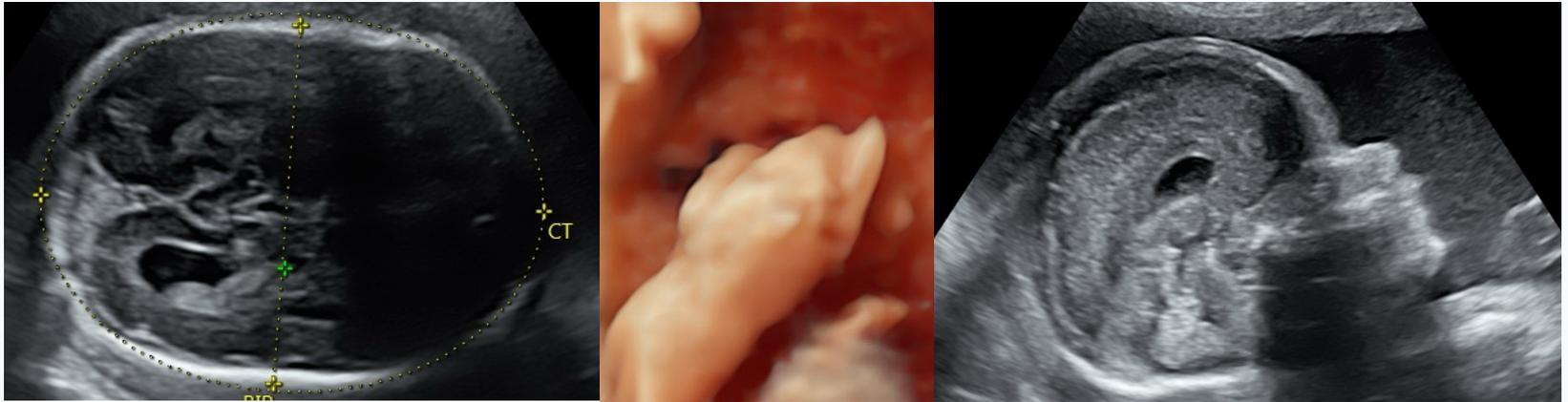


DFN « pures »



	FND1 : <i>ALX3</i> <i>Twigg, 2009</i>	FND2 : <i>ALX4</i> <i>Kayserili, 2009</i>	FND3 : <i>ALX1</i> <i>Uz, 2010</i>
Hypertélorisme Yeux/paupières	+ Colobome irien	++ Blépharophimosis	+++ Microphthalmie extrême
Fente faciale	Lèvre/palais	Foramen pariétaux	Oblique bilatérale, labiopalatine complète
Nez	Nez bifide, columelle large, narines fendues	Nez bifide, narines fendues	Agénésie ailes du nez
Déficiencie intellectuelle	-	+	?
Corps calleux	Lipome	Agénésie	?
Peau	Kystes dermoïdes philtrum/ligne médiane	Alopécie	?
Hérédité	AR	AR	AR

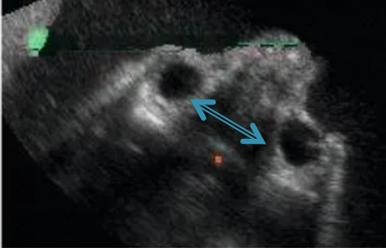
Cas 1



Dr Weintgertner

- Anomalie de forme du crâne
- Hypertélorisme
- Syndactylie des 4 membres





● Craniosténoses syndromique: sd d'APERT

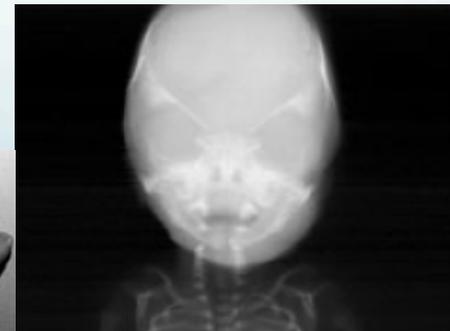
- Gène *FGFR2*
- Autosomique dominant
- Acrocephalodactyly (Type 1)
 - Craniosténose (acrophalie): crâne en pointe
 - Hypoplasie medio faciale (profil plat) , proptosis, hypertélorisme, fente palatine
 - Syndactylies 2-3-4 constante des mains et pieds symétriques
 - +/- hydrocéphalie, +/- DI





- **Craniosténoses syndromique: sd de PFEIFFER**

- Gènes *FGFR2*, *FGFR1*
- Autosomique dominant
- Craniosténose (acrophalie): coronale ++ +/- autres sutures
 - Hypoplasie medio faciale (profil plat) , proptosis, hypertélorisme
 - Type 1 : le plus modéré, Type 2 (crâne en trèfle) et 3: plus sévères ++
 - Pouces/hallux élargis



Anomalies du nez



Arhinie

- Isolée ou associée (sd arhinie-atrésie des choanes-microphthalmie)
- Malformation très rare
- Etiologie inconnue (peu d'anomalie chromosomique)
- Mécanismes supposés:
 - Anom dvpt des placodes nasales
 - Défaut de résorption des bourgeons nasaux épithéliaux
 - Migration anormale des cellules de la crête neurale

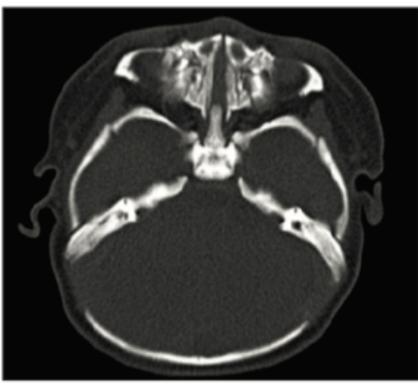
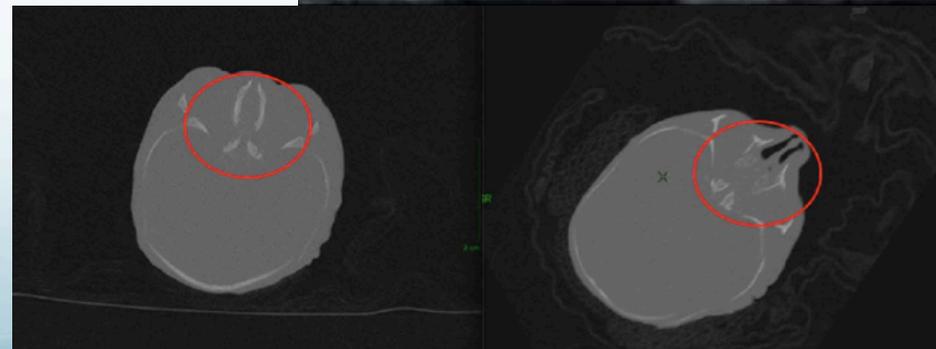


Image showing narrowed nasal cavity with absence of the nasal septum and stenosis of the pyriform foramina.



Arhinie



Leroy et al., 2016; Lun et al., 2017

Arhinie

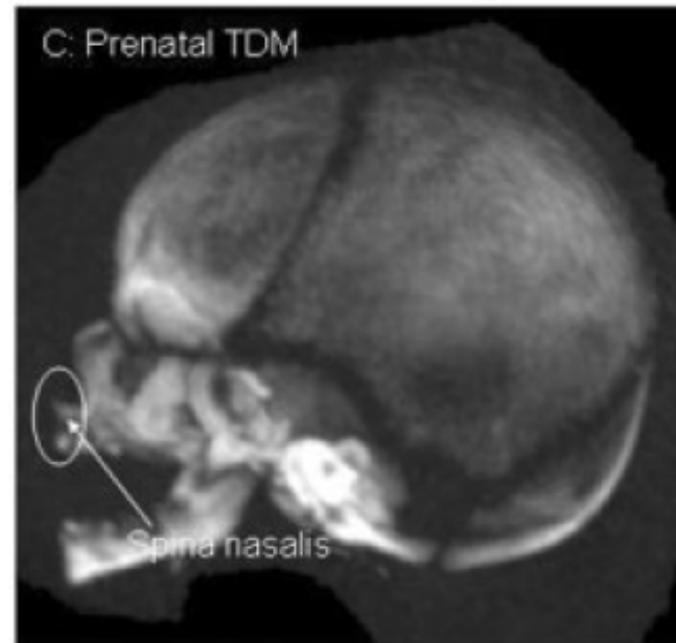
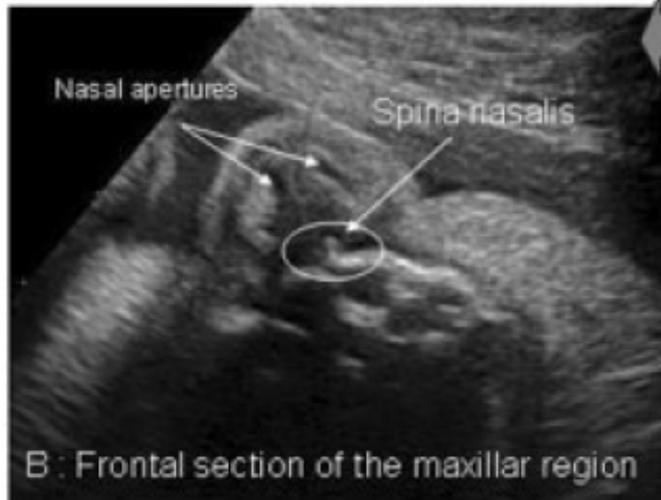
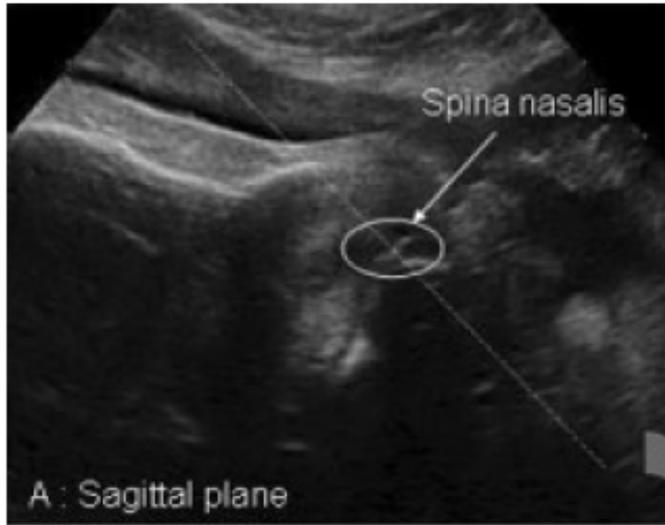
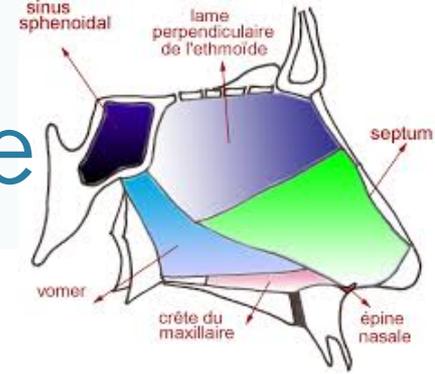
Normal

Profil de BINDER

- Plutôt « profil ou phénotype » de Binder (dysplasie maxillo-nasale) car associé à différentes étiologies
- Lié à une **hypoplasie de l'épine nasale**.
- En antenatal:
 - Profil plat contrastant avec des OPN de longueur normale (mais verticalisés)
 - Absence de visualisation de l'épine nasale
- Peut être isolé
- **Mais doit faire rechercher des ponctuations épiphysaires +++, trachée, rachis**



Visualisation de l'épine nasale



Profil de BINDER

Causes des chondrodysplasies ponctuées:

Non-génétique: lupus maternel, warfarine, déficit en vit K, vomissement importants en début de grossesse, alcool

Génétiques: très hétérogènes ++

❑ Chondrodysplasie ponctuée rhizomélique (anomalie péroxyosomes)

- Autosomique récessif, gène *PEX7*
- DI +++, surdité, cataracte, décès précoce
- DPN possible: étude bioch sur amniocytes cultivés (activité DHAP-AT, et alkyl-DHAP Σ^{ase})

❑ Syndrome de Conradi-Hunermann

- dominant lié à l'*X*, gène *EBP*
- Asymétrie de taille des membres
- Ichthyose avec alopecie en aire et cataracte congénitale
- Intelligence normale

❑ Syndrome de Keutel

- Autosomique récessif, gène *MGP*
- Calcifications multiples ++ oreilles, larynx, côtes
- Brachytéléphalangie (hypoplasie phalanges distales)
- Sténoses pulmonaires multiples
- +/- surdité et DI

❑ CP brachytéléphalangique

- Récessif lié à l'*X*, gène *ARSE* (Xp22).
- De bon pronostic

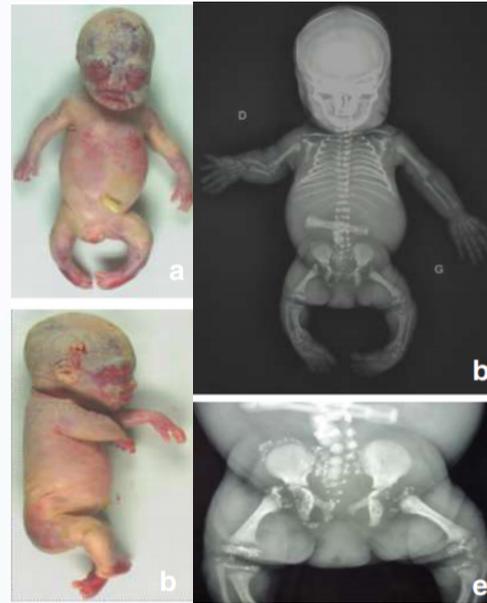


- Angle fontonasal plat,
- Nez court,
- Columelle courte,
- Angle naso labial aigu
- Lèvre supérieure convexe

- **Chondrodysplasie ponctuée rhizomélique (anomalie péroxyosomes)**



- **Syndrôme de Conradi-Hunermann**



- **Intoxication à la warfarine**

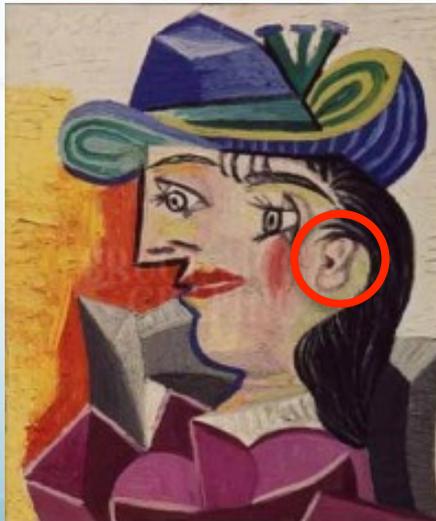


- **CP brachytéléphalangique**





Anomalie des oreilles



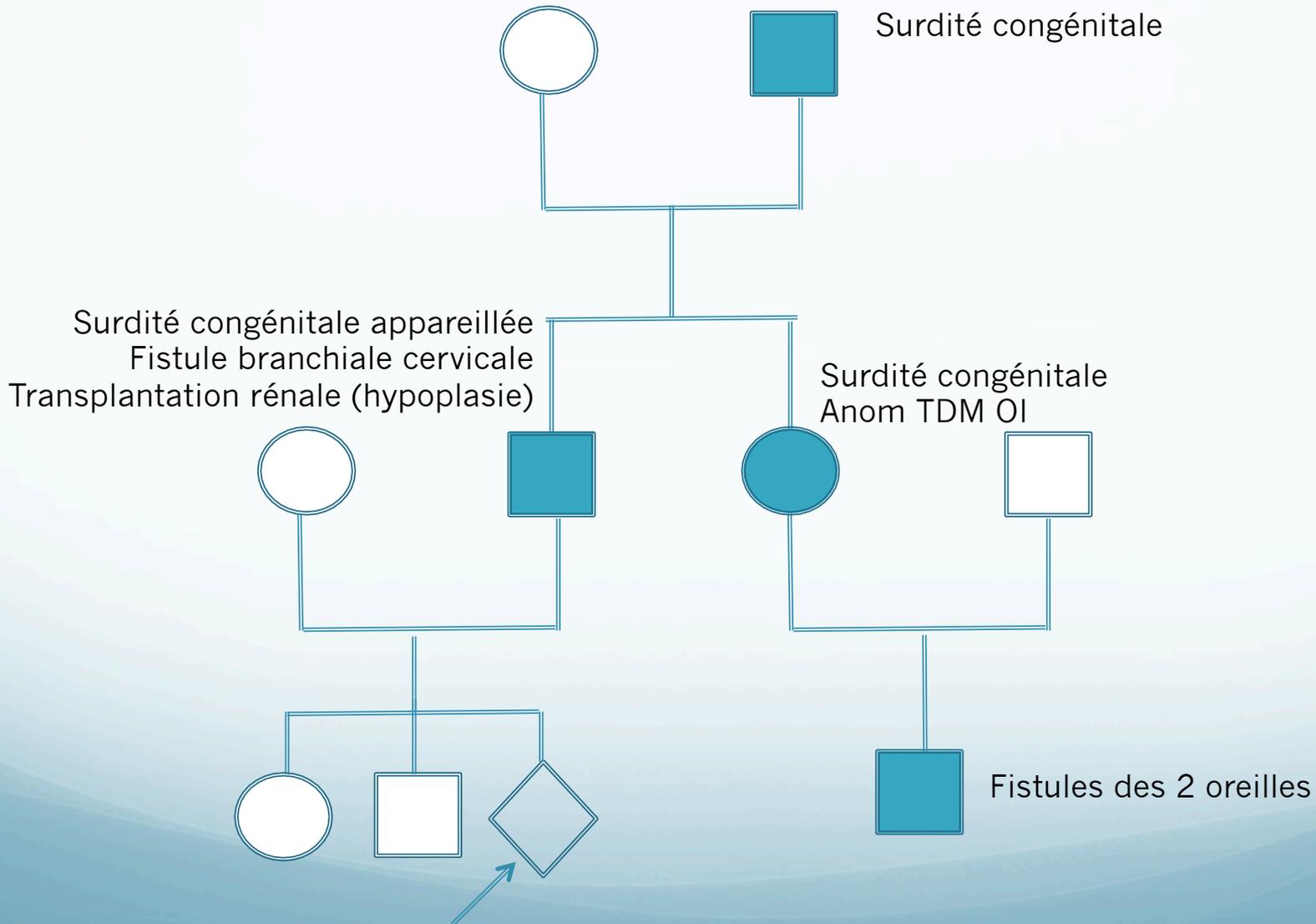
Oreilles basses

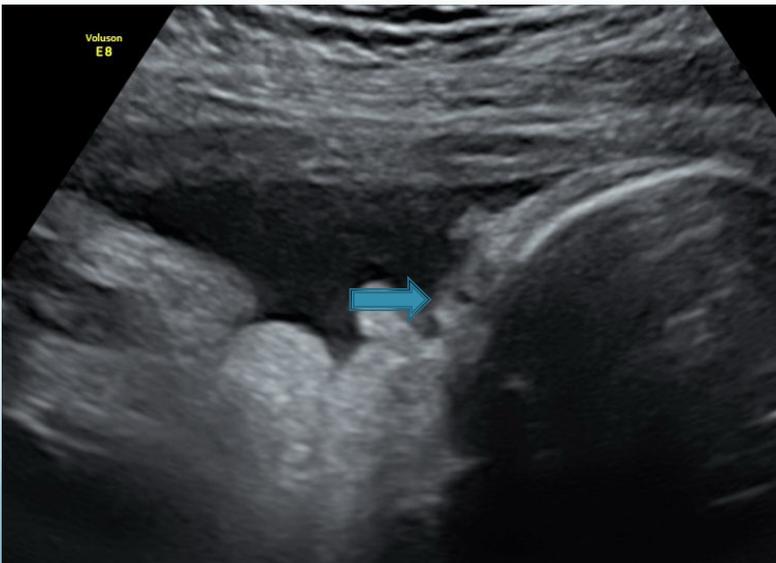
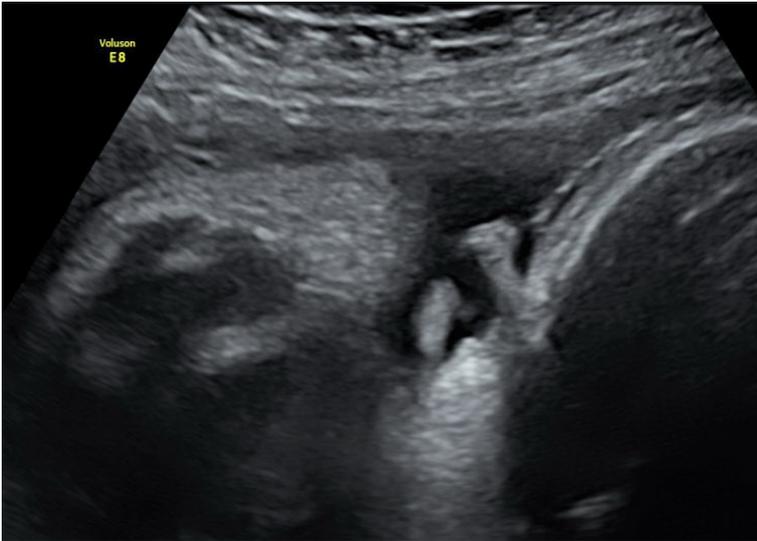


Implantation
sous la ligne
yeux-occiput



Cas 1





- **Sd BOR (branchio-oto-rénal)**
- Autosomique dominant, gène *EYE1*
- Anom des arcs branchiaux (fistules etc)
- Anom de l'arbre urinaire (hypoplasie/ agénésie rénale, kystes)
- Anom des oreilles externes, surdité

Rétrognathisme

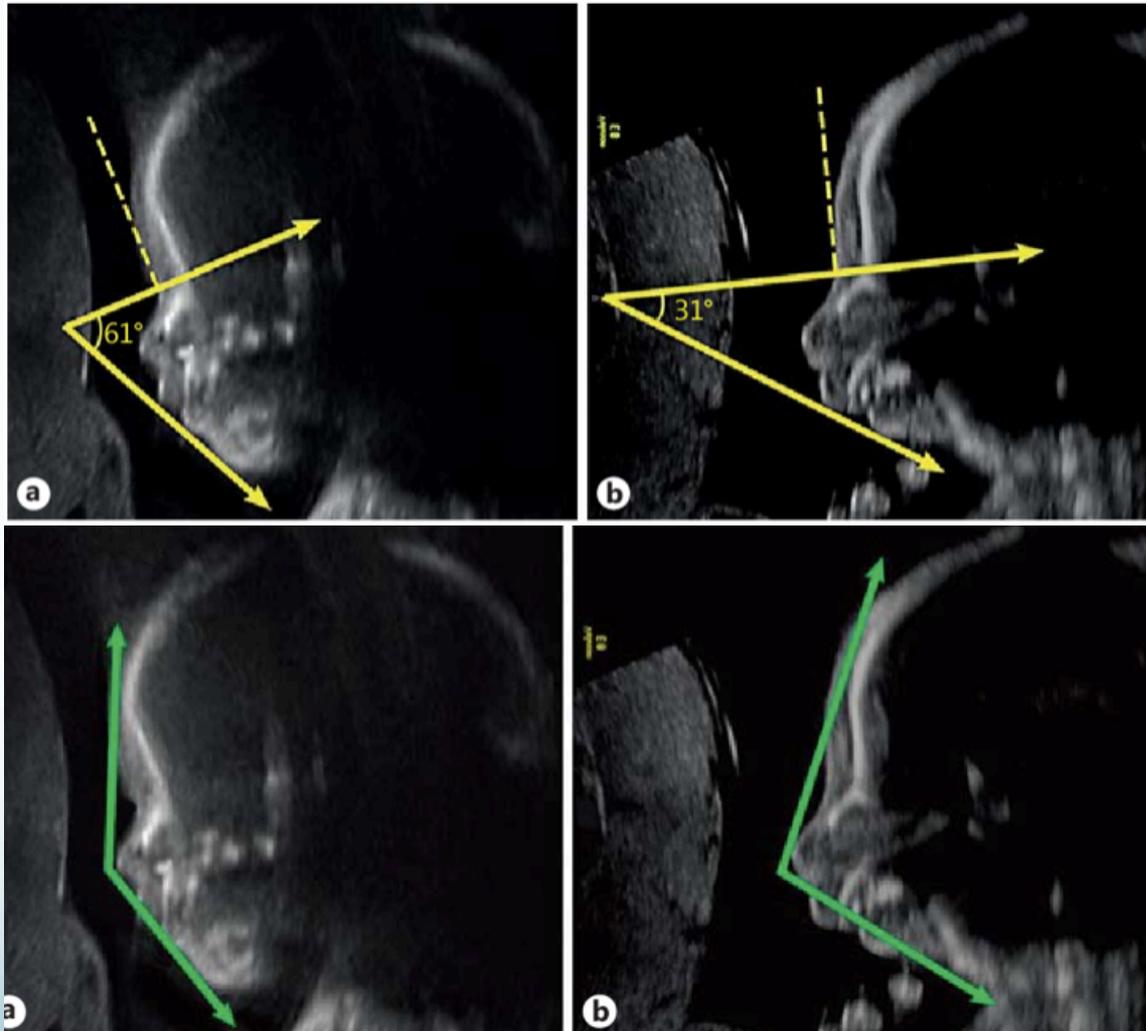


Rétrognathisme

- Signe aspécifique
- Isolé dans la majorité des cas: regarder les parents !
- Mais, peut révéler une pathologie syndromique!
 - → importance de rechercher des anomalies associées
 - Membres, rachis, malformations viscérales



Rétrognathisme



Séquence de Pierre Robin

Cascade d'anomalies résultant d'une anomalie primaire de cause connue ou non

Persistance de la langue en position verticale

- Hypomobilité oro-faciale anténatale
- Défaut de fonctionnt du tronc cérébral
- Dysostose

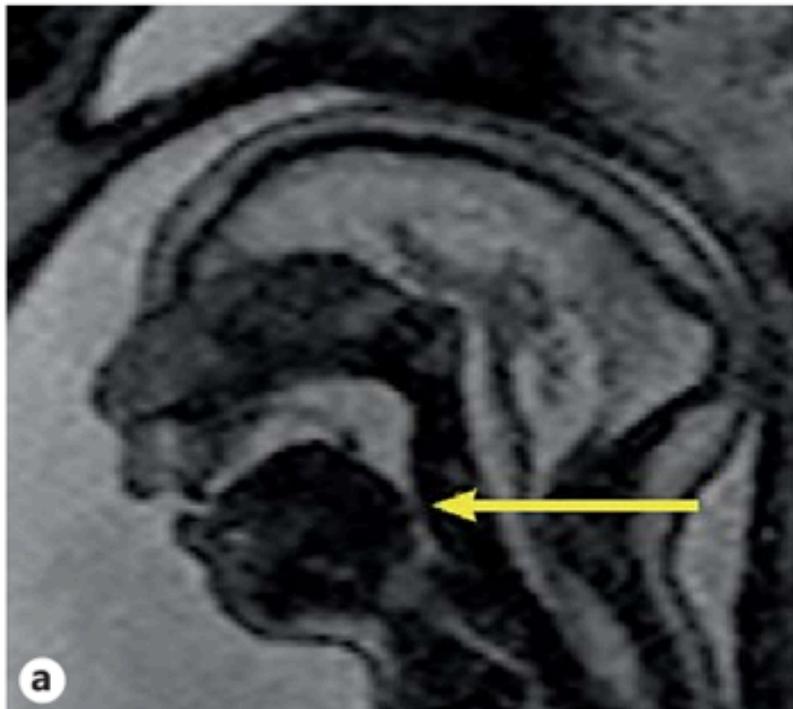
Glossoptose

Rétrognathisme

Fente vélo-palatine



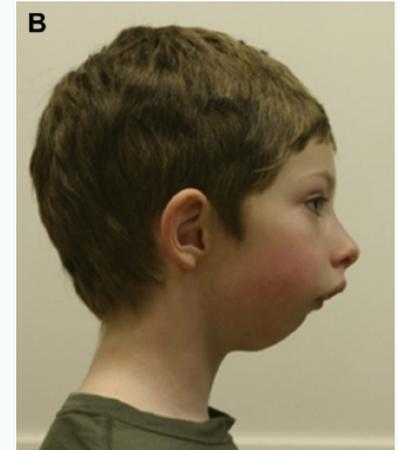
Séquence de Pierre Robin



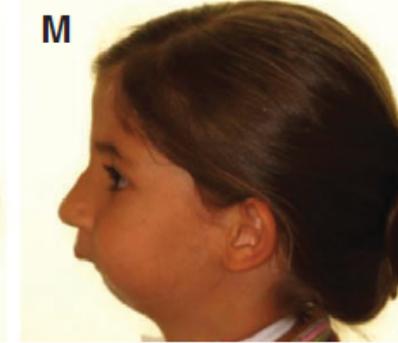
normal

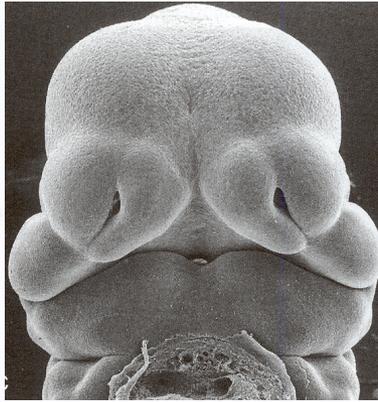
Séquence de Pierre Robin

- Isolée dans environ la moitié des cas : pas de gène
- Formes syndromiques:
 - Nombreux syndromes!
 - Regarder le rachis et les membres +++



Drew et al., 214





Les fentes oro-faciales



Les fentes oro-faciales



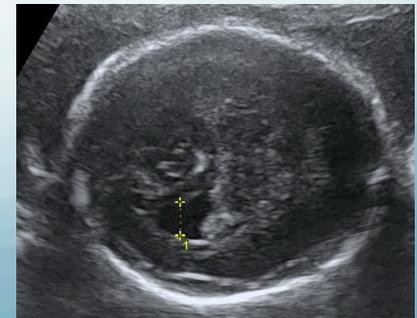
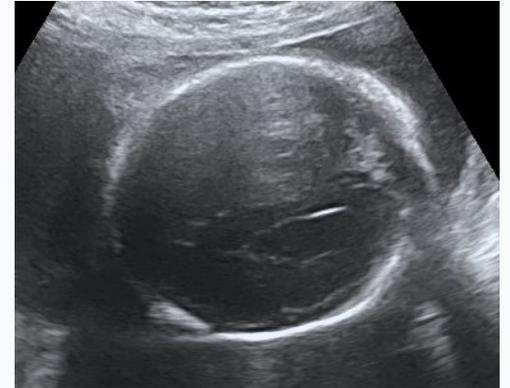
- FL unilatérale, de bon pronostic si isolée, impose un examen des extrémité, cœur, oreilles, croissance etc.
- Plus de 300 syndromes génétiques dont au moins un quart avec DI
- 70% sont isolées

Cas 1

- Fente labio-palatine bilatérale
- Agénésie du corps calleux
- Rein droit hypoplasique
- Holoprosencéphalie semi-lobaire
- AOU
- Excès de liquide

→ CGH array antenatale négative

→ IMG



Exome postnatal (Necker pr Attié):
→ mutation hétérozygote du gène CHD7
→ sd CHARGE

Dr Antal, Dr Le van Quyen, Dr Schaefer

CAS 2

- **Antenatal :**

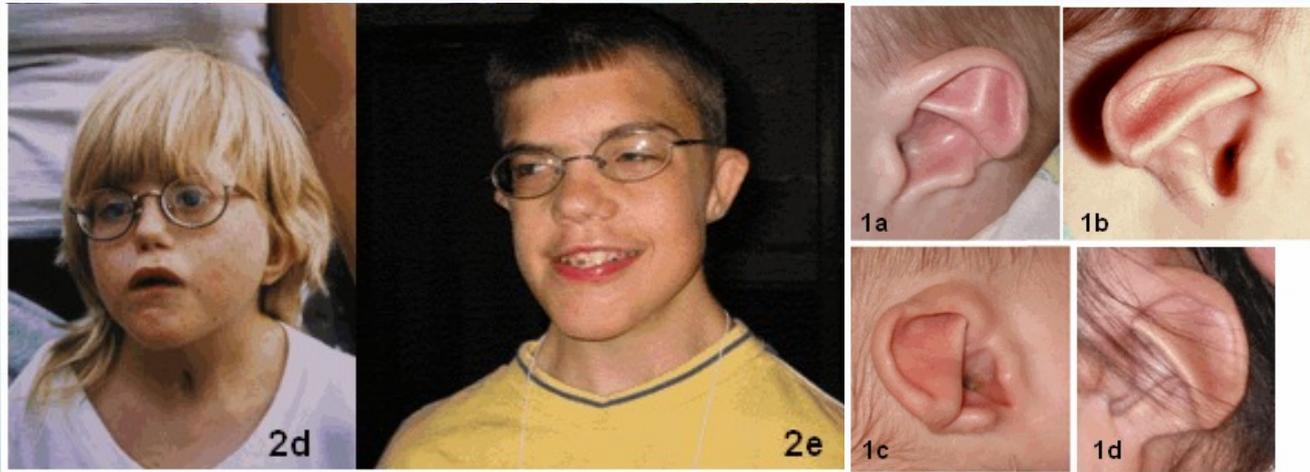
- Fente LP bilatérale
- Apparemment isolée
- Croissance au 15^e p
- IRM cérébrale foetale: normale

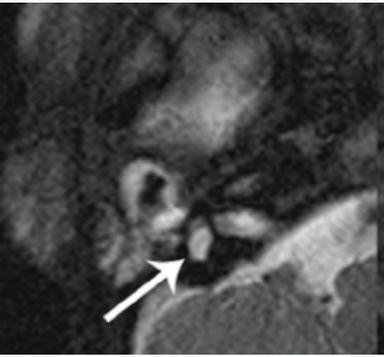
- **Naissance:**

- Oreilles dysplasiques
- Anomalie des OGE:
 - Micropenis
 - Cryptorchydie
- Relecture IRM: anomalie des canaux semi-circulaires

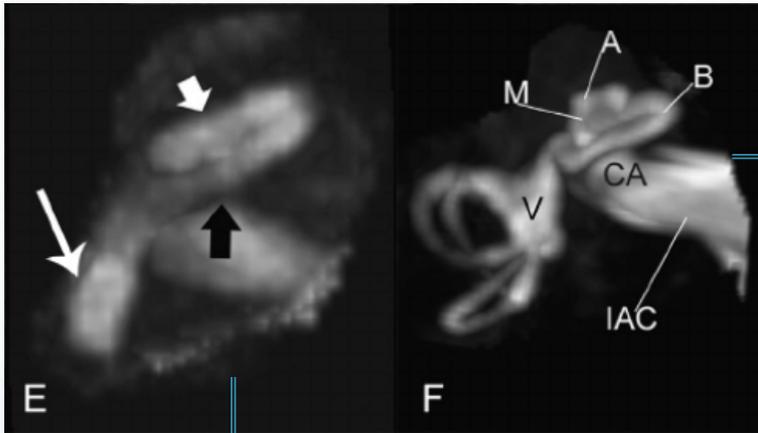
CAS 2

- Mutation hétérozygote du gène CHD7
- Sd CHARGE





Vestibule hypoplasique, anomalie de formations des canaux semi-circulaires



Aspect normal

Cochlée et vestibule dysplasiques, probable aplasie du nerf cochléaire

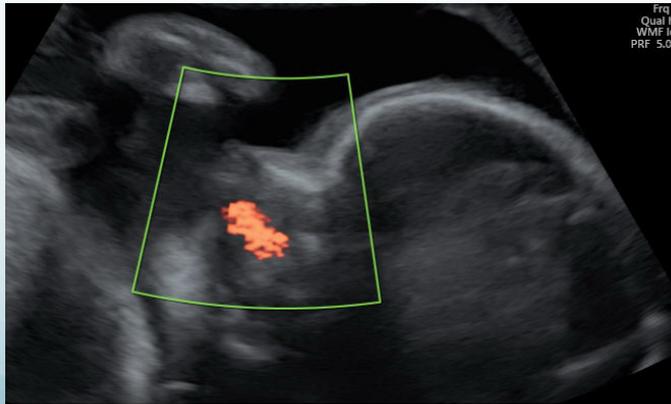


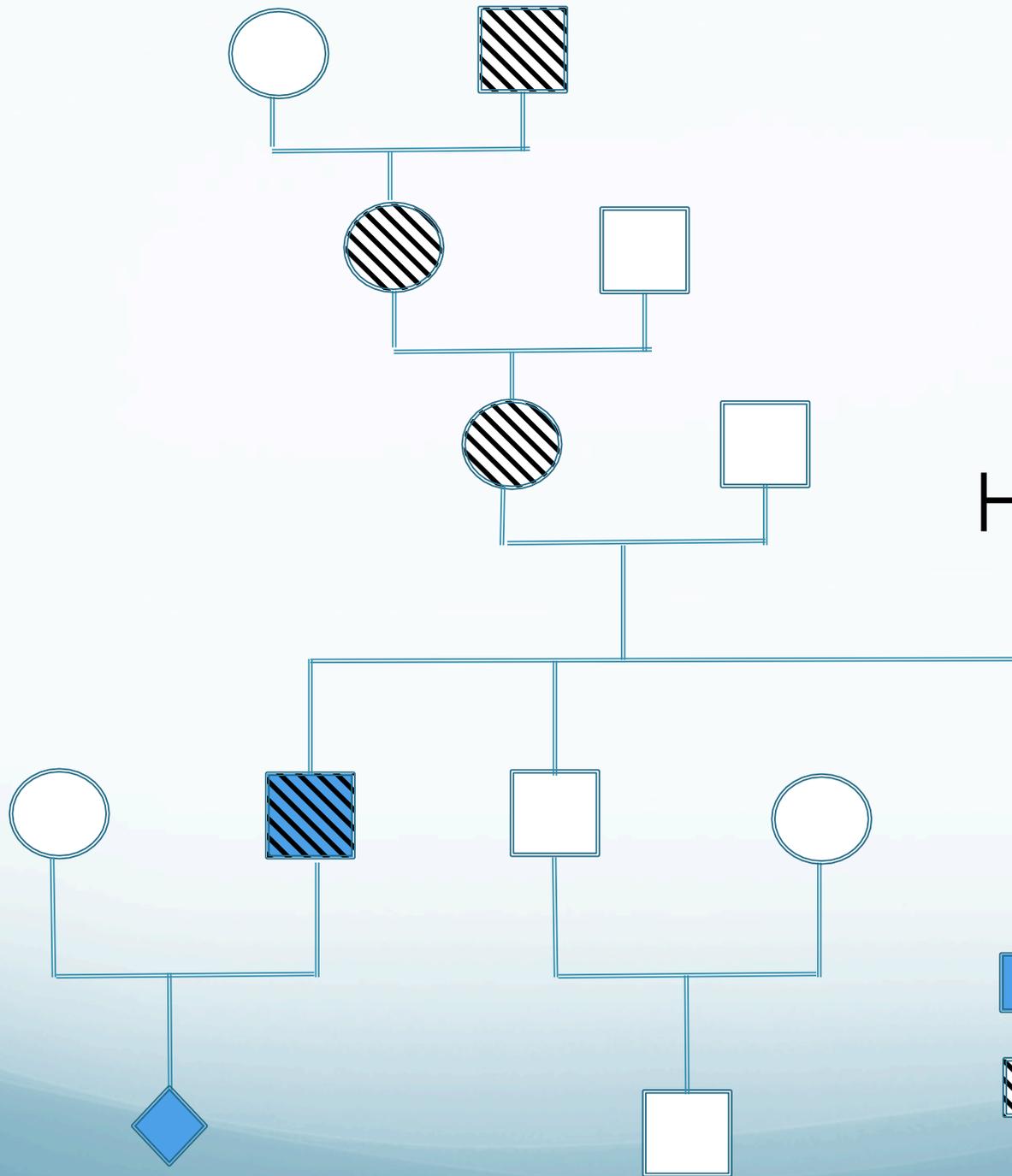
Colobome atteignant le NO

CAS 3



- Fente labio-alvéolaire unilatérale isolée
- Père opéré dans l'enfance d'une fente LP bilatérale + fistules labiales <
- Plusieurs ATCD famx de fistules labiales <





Hypothèse?

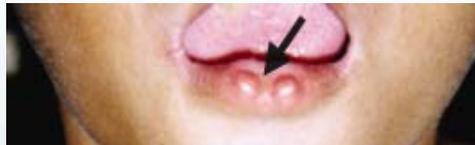
-  = fente L ou LP
-  = fistules labiales <

Sd de Van der Woude

- Transmission AD avec forte pénétrance, Gène *IRF6*
- Tableau clinique très variable en intrafamilial
- Fistule/pertuis/ labiales < paramédianes bilatérale
 - présentes dans 88 %
 - +/- fente L, LP ou P
- Croissance et intelligence normales ++

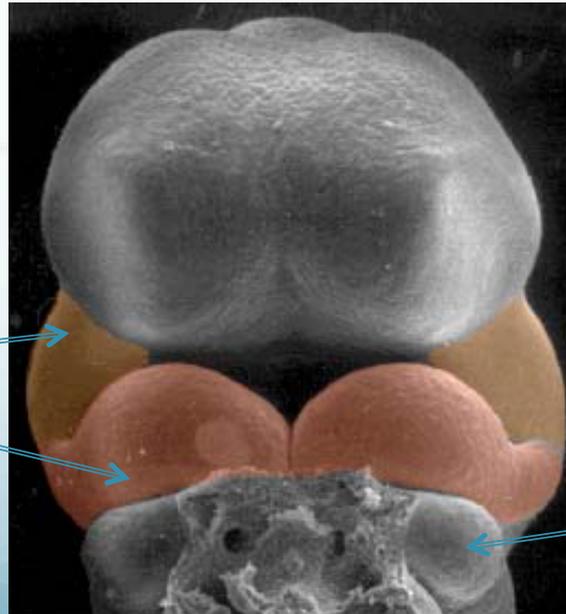


[R. Venkatesh](#) et al 2009

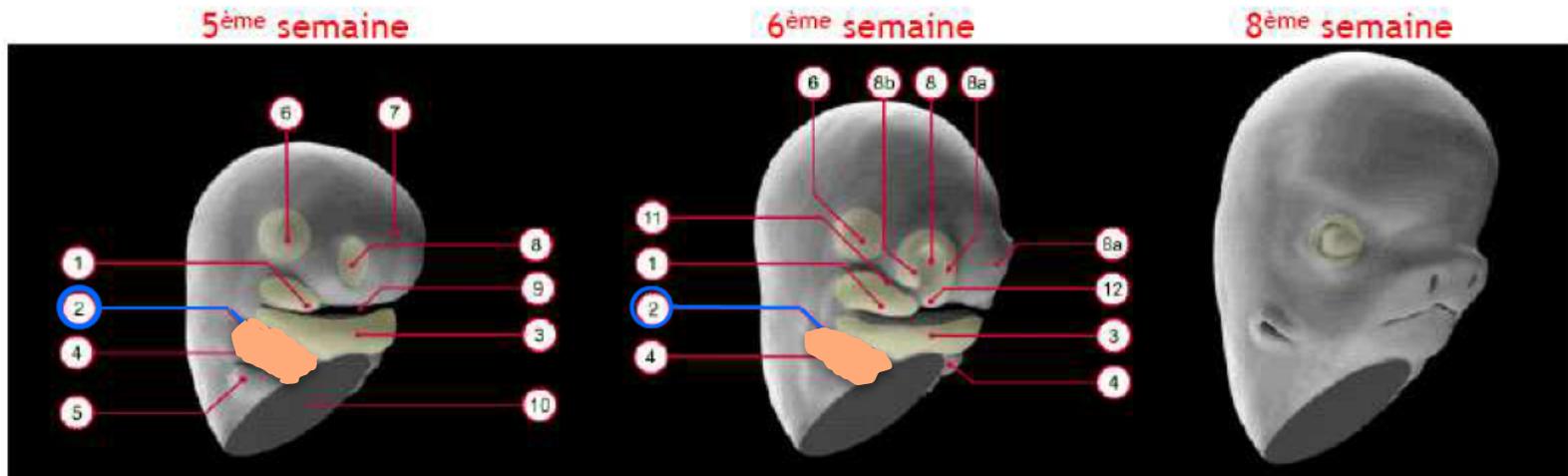


Syndromes du premier arc

1^{er} arc { Bourgeon maxillaire
Bourgeon mandibulaire



2^{ème} arc



1. Bourgeon maxillaire (partie du 1er arc branchial)

2. Ébauche de l'oreille

3. Bourgeon mandibulaire (partie du 1er arc branchial)

4. 2^{ème} arc branchial

5. 3^{ème} arc branchial

6. Ébauche de l'œil

7. Bourgeon frontal

8. Fosse nasale

8a. Bourgeon nasal interne

8b. Bourgeon nasal externe

9. Cavité orale (stomodéum)

10. Plan de section caudalement au 3^{ème} arc branchial

11. Sillon lacrymo-nasal

12. Processus globulaire

Invagination des 1ers et 2èmes arcs branchiaux qui vont donner l'oreille moyenne et l'oreille externe, et le CAE.

Pour s'y retrouver

Formes unilatérales ou bilatérales asymétriques

Formes bilatérales

Anomalies multiples:

- Auriculaires
- Vertébrales
- Oculaires

Sd de Goldenhar

Anomalie isolée

- Microtie
- Fibrochondrome

Atteinte zygomatique

Dysostose mandibulo-faciale

- sd de Treacher-Collins

Anomalie des membres

Dysostose acro-faciale

- sd de Nager
- Sd de Miller

Pour s'y retrouver

Formes unilatérales ou bilatérales asymétriques

Formes bilatérales

Anomalies multiples

- Auriculaires
- Vertébrales
- Oculaires

Sd de Goldenhar

1 seule anomalie

- Microtie
- Macrostomie
- Fibrochondrome

Atteinte zygomatique

Dysostose mandibulo-faciale

- sd de Treacher-Collins

Anomalie des membres

Dysostose acro-faciale

- sd de Nager
- Sd de Miller

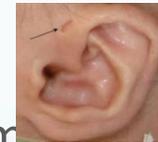
Cas 1

- Fente labio-maxilaire unilat
- Rétrognathisme
- Anomalie de courbure du rachis
- Hydramnios
- Anomalie de forme d'une OE



Syndrome de Goldenhar = Dysplasie oculo-auriculo-vertébrale (OAV)

- **Microsomie hémifaciale** (Hypoplasie mandibulaire, temporale et/ou malaire, uni ou bilatérale) (65%)
- **Atteinte de l'oreille ipsilatérale** (65-100%)
 - appendices pré-auriculaires (tags)
 - atrésie du conduit auditif externe
 - fistule pré-auriculaire (pits)
 - anomalies de taille ou de forme du pavillon: anotie/microtie
 - anomalies branchiales
 - surdité associée



Syndrome de Goldenhar = Dysplasie oculo-auriculo-vertébrale (OAV)

- **Atteinte oculaire ipsilatérale**

- Colobomes paupières supérieures (20%)
- Dermioïde du limbe (35%)
- Microphthalmie



- **Fente labio-palatine** ou de la commissure labiale

- **Malformations vertébrales** (base du crâne, vertèbres cervicales)

- Habituellement sporadique, rarement AD

- Pas de gène à ce jour (une publication sur gène *MYT1*, peu de cas)

Syndrome de Goldenhar = Dysplasie oculo-auriculo-vertébrale (OAV)



Pour s'y retrouver

Formes unilatérales ou bilatérales asymétriques

Formes bilatérales

Anomalies multiples:

- Auriculaires
- Vertébrales
- Oculaires

Sd de Goldenhar

Anomalie isolée

- Microtie
- Fibrochondrome

Atteinte zygomatique

Dysostose mandibulo-faciale

- sd de Treacher-Collins

Anomalie des membres

Dysostose acro-faciale

- sd de Nager
- Sd de Miller

Pour s'y retrouver

Formes unilatérales ou bilatérales asymétriques

Formes bilatérales

Anomalies multiples

- Auriculaires
- Vertébrales
- Oculaires

1 seule anomalie

Sd de Goldenhar

- Microtie
- Macrostomie
- Fibrochondrome

Atteinte zygomatique

Dysostose mandibulo-faciale

- sd de Treacher-Collins

Anomalie des membres

Dysostose acro-faciale

- sd de Nager
- Sd de Miller

Syndrome de Treacher Collins

- **Dysostose mandibulo-faciale**

- **Hypoplasie malaire**

Obliquité des fentes palpébrales

- **Hypoplasie mandibulaire**

Microrétrognathisme

- **Pseudocolobome des paupières inférieures**

- **Atteinte malformative des oreilles**

OE : aplasie du pavillon ou microtie, atrésie du CAE

OM : malformations des osselets (Surdité de transmission)

- **Anomalies dentaires...**



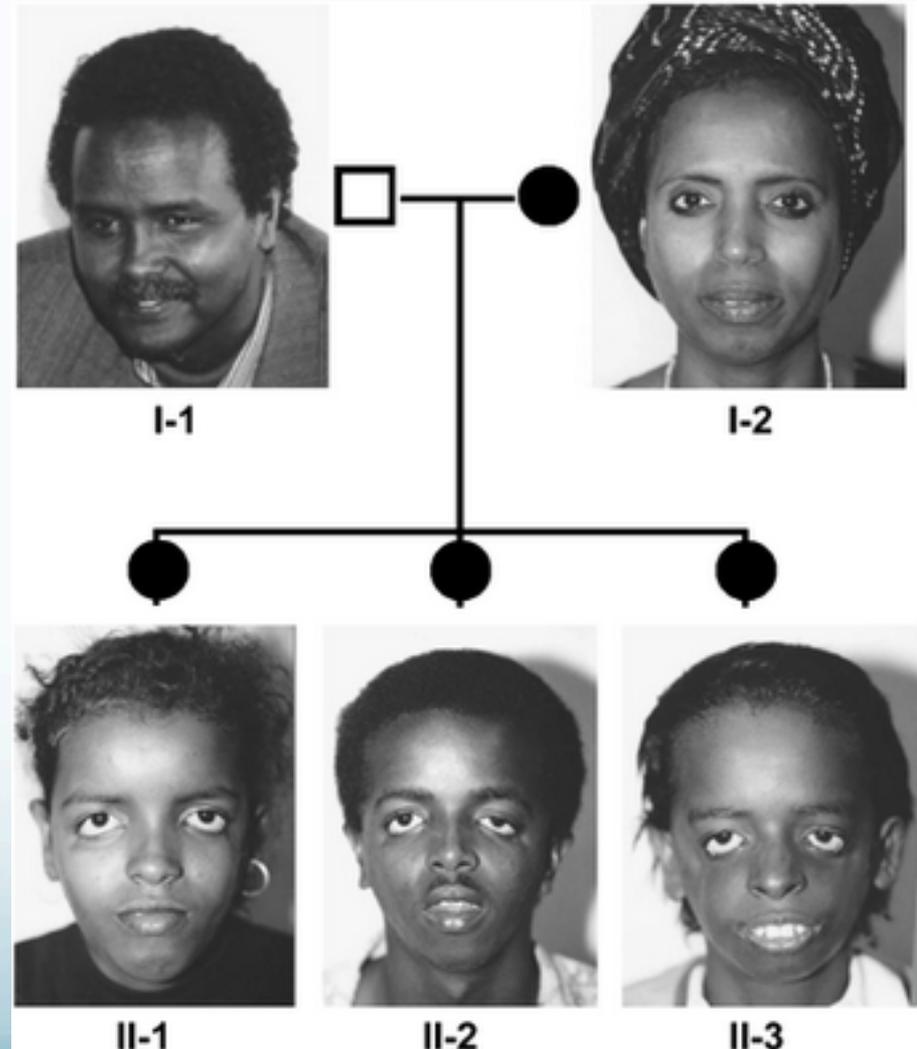
- Gènes

- *TCOF1* (AD)

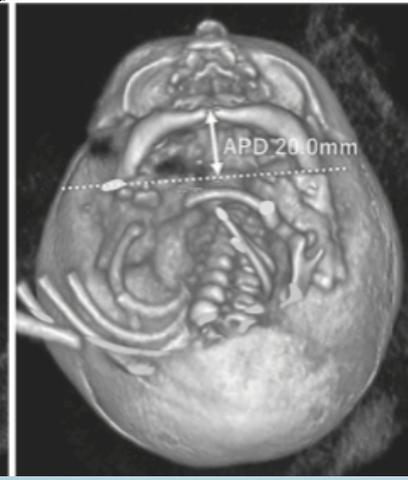
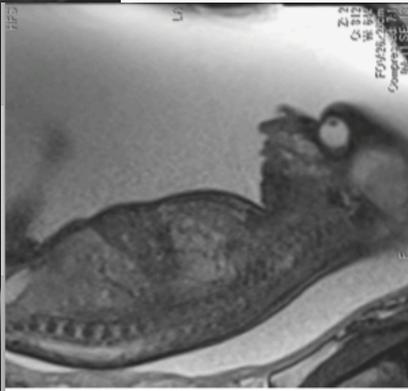
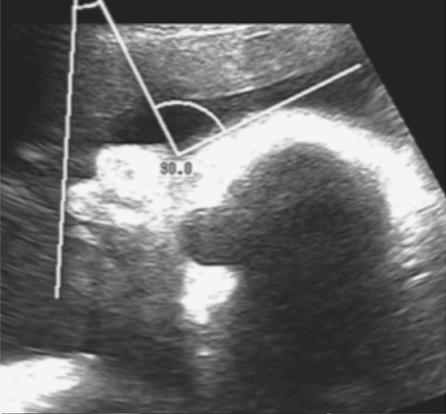
- 60% de novo
- Expressivité variable

- *POLR1D* (AD)

- *POLR1C* (AR)



Cas 1



Sd de Nager



Dysostose acrofaciale

① Dysostose mandibulo-faciale:

- Microrétrognathisme,
- Hypoplasie malaire,
- Anomalies des oreilles
- Colobome palpébral <

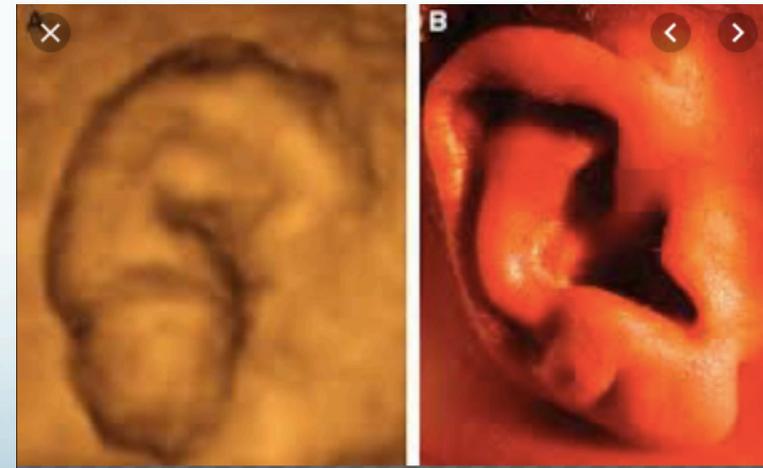
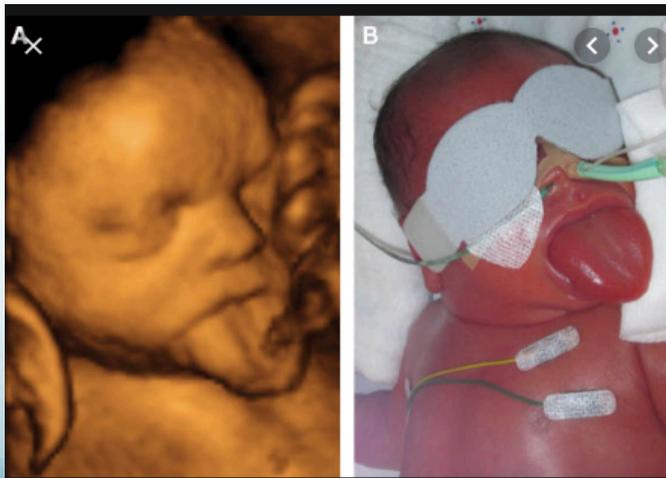
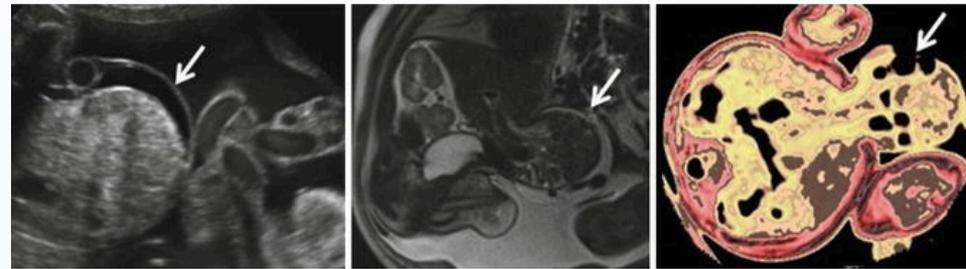
② Anomalies pré-axiales des membres /

- Absence du pouce ++
 - Aplasie/hypoplasie radiale
 - Synostose radio-ulnaire
-
- AD de novo, gène *SF3B4*

Anomalie de la langue

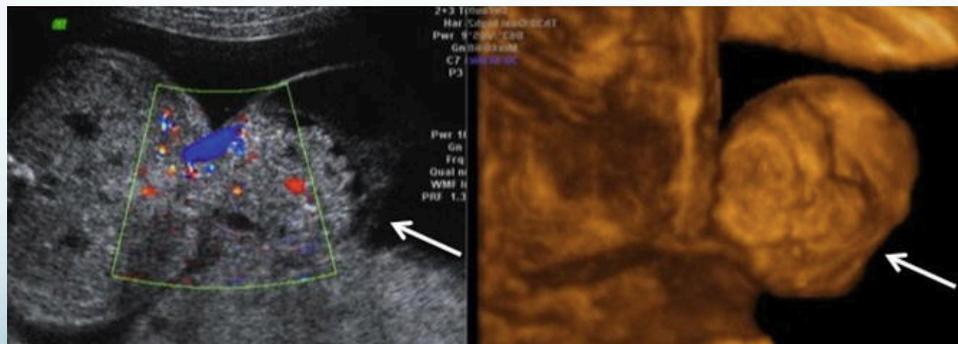
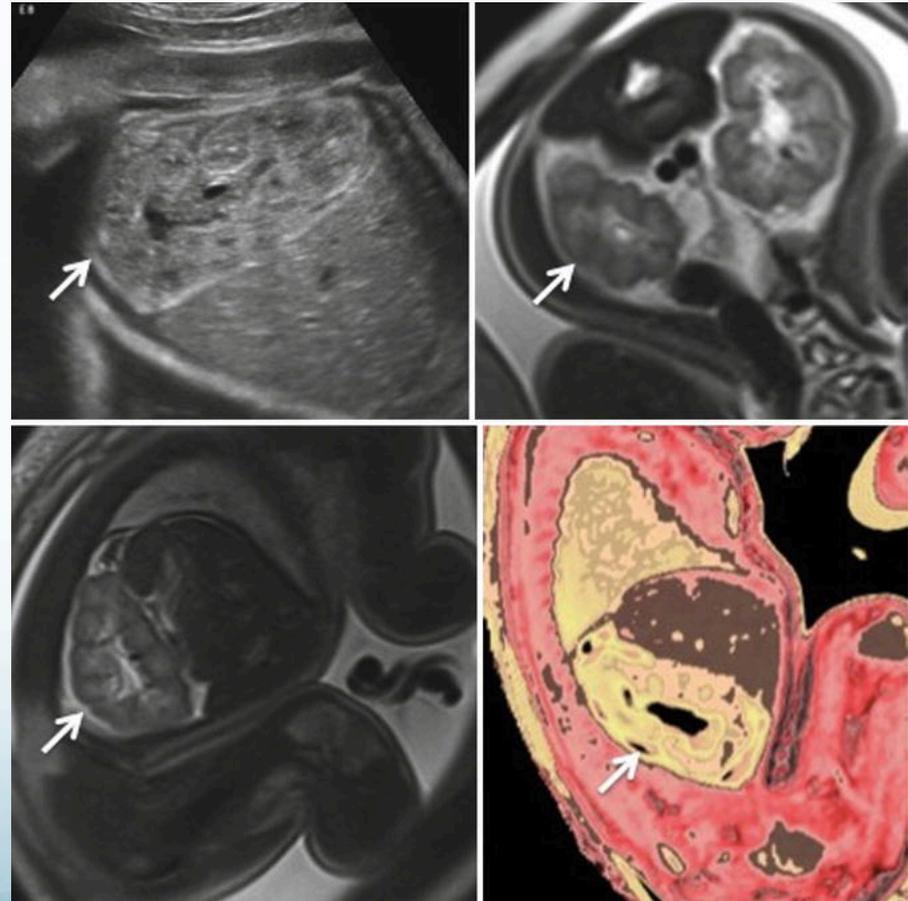


Macroglossie



Sd de Beckwith Wiedemann

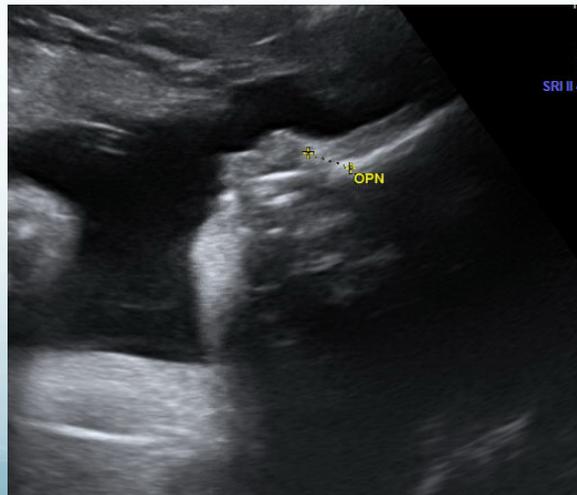
- Macrosomie
- Macroglossie
- Néphromégalie bilatérale
- Anomalie de la paroi antérieure
- Sporadique le + souvent



Quand l'anomalie de la
face n'est pas seule...

Cas 1

- RCIU du 3^e trimestre
- Excès de LA
- Rétrognathisme
- Susp de fente palatine
- CGH-array normale



Cas 1

- Naissance:
 - FP complète
 - Dysmorphie faciale caractéristique
 - Premiers métacarpiens courts
 - Surdité congénitale



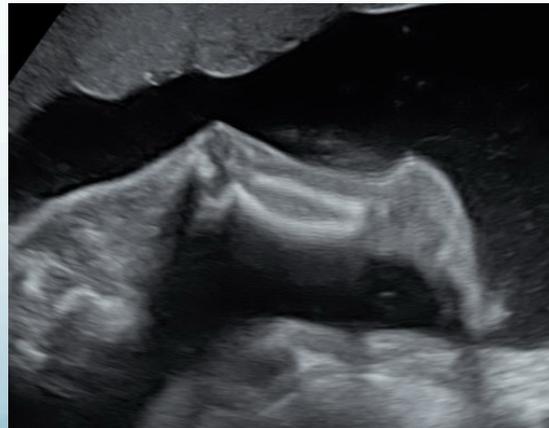
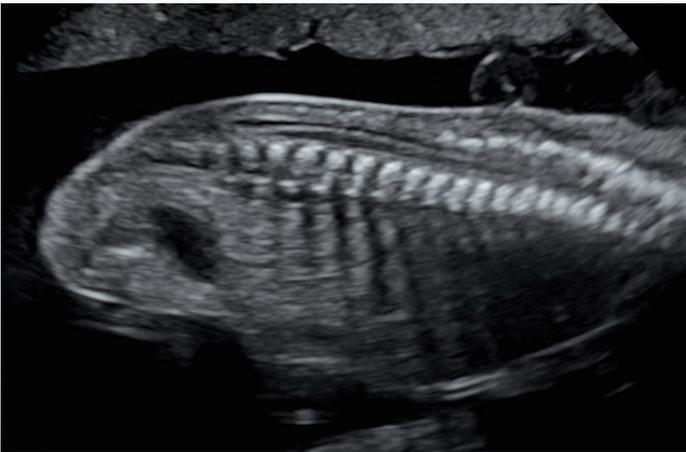
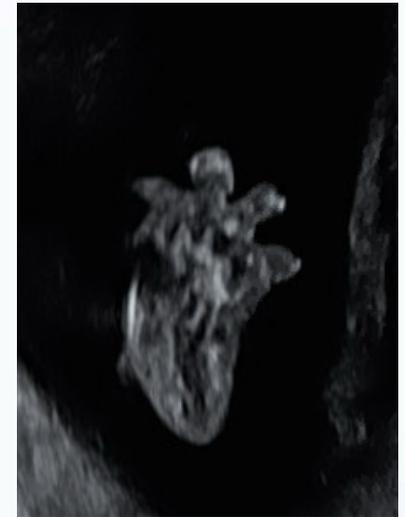
Sd de Cornelia de Lange

- Retard de croissance à début anténatal **tardif**
- PAPP- A basse ++
- Anomalies des extrémités (oligodactylie, brachymétacarpie du 1^{er} métacarpien)
- Malformations associées (cardiaques, rénales...)
- Dysmorphie faciale reconnaissable
- Déficit intellectuel

- De novo +++ (*NIPBL*, *SMC3*) ou lié à l'X (*SMC1A*)



Rétrognathisme + hypertélorisme + anomalie des membres



Sd OPDII familial

- Sd Oto-palato-digital de type 2
- Gène *FLNA*
- Dominant lié à l'X (forme sévère voire létale chez le garçon)

Rétrognathisme + arthrogrypose

- Rétrognathisme
 - Malposition bilatérale des mains et des pieds
 - Anasarque
- Sd d'immobilisme foetal

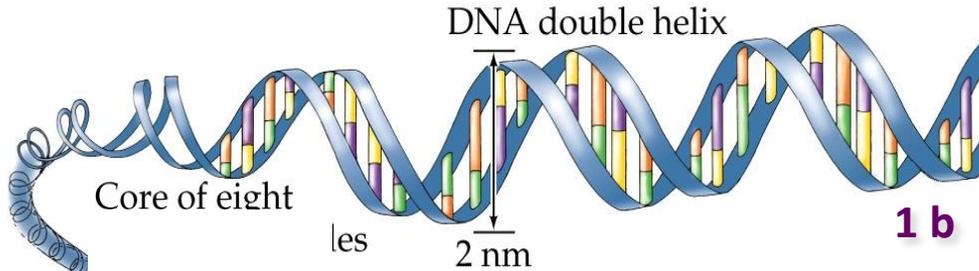


Rétrognathisme + arthrogrypose

- Rétrognathisme dans un contexte d'hypomobilité fœtale
- Origine neuromusculaire probable
- De nombreux gènes testés en panels

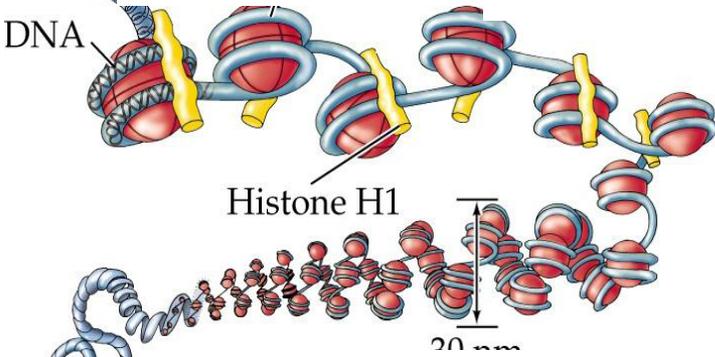
Analyses génétiques

Du plus grand au plus petit...



Séquençage

Mutations ponctuelles



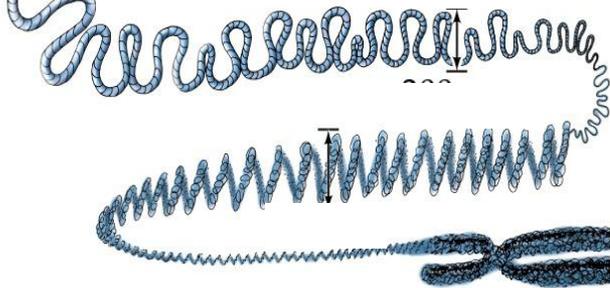
CGH-array
50 Kb

Étude pangénomique

délétion/duplication
chromosomique

FISH
150-250 kb

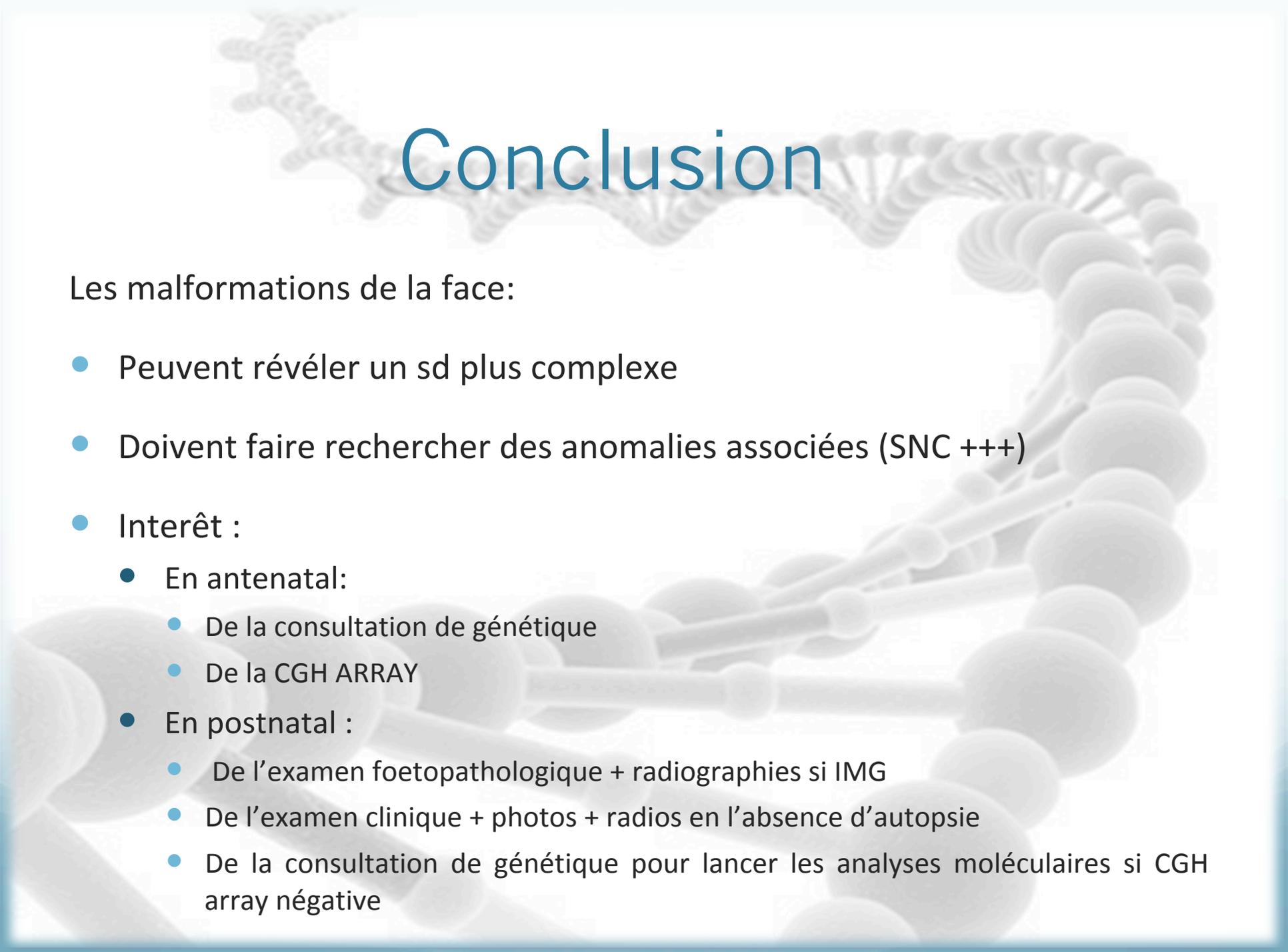
Étude ciblée



Caryotype
5-10 Mb

Anomalies de nombre ou de
structure des chromosomes

Conclusion



Les malformations de la face:

- Peuvent révéler un sd plus complexe
- Doivent faire rechercher des anomalies associées (SNC +++)
- Intérêt :
 - En antenatal:
 - De la consultation de génétique
 - De la CGH ARRAY
 - En postnatal :
 - De l'examen foetopathologique + radiographies si IMG
 - De l'examen clinique + photos + radios en l'absence d'autopsie
 - De la consultation de génétique pour lancer les analyses moléculaires si CGH array négative

Remerciements

- Equipes de gynécologie obstétriques de l'hôpital de Hautepierre et du CMCO
- Dr Antal et Dr Le Van Quyen, foetopathologistes
- Dr Lambert, génétique médicale Nancy