



Université Lille 2
Droit et Santé

UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE - LILLE 2
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2013

Thèse pour le Diplôme d'Etat
de Docteur en Médecine

**Arthrogryposes congénitales : étude descriptive de 31 cas au CHRU de
Lille, entre 2005 et 2012.**

**Présentée et soutenue publiquement le 17 décembre 2013 à 16h30
au Pôle Formation
Par Lise Solotareff Fagué**

Jury

Président : Monsieur le Professeur Louis Vallée
Assesseurs : Madame le Professeur Sylvie Manouvrier-Hanu
Madame le Docteur Louise Devisme
Monsieur le Docteur Pascal Vaast
Directeur de Thèse : Madame le Docteur Florence Petit

Sommaire :

Introduction	12
I. Physiologie de la motricité fœtale.....	13
II. Arthrogrypose	14
Patients, Matériel et Méthodes	17
I. Patients	18
II. Matériel et Méthodes	18
Résultats	19
I. Patients	20
I-1 Population.....	20
I-2 Description des cas d'arthrogrypose.....	20
I-3 Devenir des patients atteints d'arthrogrypose	26
II-Examens réalisés	29
II-1 Examens réalisés en période anténatale	29
II-2 Examens réalisés en post-natal.....	30
II-2.1 Autopsies	30
II-2.2 IRM cérébrale.....	31
II-2.3 Bilan neuromusculaire.....	32
II-2.4 Bilan chromosomique	32
III-Etiologies	33
III-1 Etiologie neurologique centrale	35
III-2 Etiologie neuromusculaire	37

III-3 Etiologie chromosomique	38
III-4 Etiologie extrinsèque.....	39
III-5 Amyoplasia	39
III-6 Cas d'étiologie indéterminée	39
Discussion	41
Conclusion.....	51
Références	53

Résumé

L'arthrogrypose correspond à des rétractions congénitales d'au moins trois articulations, en lien avec la diminution des mouvements fœtaux, dont les étiologies sont multiples. La prévalence est estimée entre 1/3000 et 1/10 000 naissances.

L'objectif de cette étude était de colliger les données du bilan réalisé, les étiologies retrouvées, et le devenir des cas d'arthrogrypose congénitale afin d'améliorer l'information parentale en cas de découverte d'arthrogrypose.

Nous avons inclus tous les patients atteints d'arthrogrypose de découverte anté- et post-natale référés en génétique au CHRU de Lille entre 2005 et 2012.

Nous avons recensé 31 cas, dont 20 sont nés vivants. L'étiologie était identifiée pour 21 patients (67,7%) : neurologique centrale dans 11 cas (35,5%), neuromusculaire dans 6 cas (19,4%), chromosomique pour 2 patients sur 27 explorés (7,4%), extrinsèque chez un patient (3,2%) et liée à une amyoplasia dans un cas (3,2%). La cause de l'arthrogrypose restait indéterminée pour 10 patients (32,3%).

Parmi les cas de diagnostic anténatal, 64,7% des grossesses n'ont pas été menées à terme. La mortalité néonatale était de 30% sur les 20 patients nés vivants. Seuls 21,4% des patients ayant survécu au-delà du premier mois de vie ont eu un développement satisfaisant (retentissement articulaire mineur après prise en charge). En revanche, 50% d'entre eux ont évolué avec un handicap fonctionnel important, et 28,6% présentaient une atteinte intellectuelle associée.

Lors de la découverte d'une arthrogrypose chez le fœtus ou à la naissance, les parents doivent être prévenus que le pronostic est globalement sombre et que le diagnostic étiologique reste indéterminé dans près d'un tiers des cas malgré les investigations proposées.

Introduction

L'arthrogrypose correspond à des rétractions congénitales de multiples articulations, en lien avec la diminution des mouvements fœtaux. Elle survient durant la période anténatale, mais est parfois dépistée tardivement, voire de diagnostic post-natal.

I. Physiologie de la motricité fœtale

La mobilité fœtale normale nécessite la mise en place, le développement et la maturation de l'ensemble de structures impliquées dans la motricité : le cortex pyramidal et extra-pyramidal et les fibres qui en découlent, les noyaux gris centraux et la substance noire mésencéphalique, le cervelet, les faisceaux descendants du tronc cérébral qui se projettent sur les motoneurones, l'unité motrice et le muscle.

L'activité motrice spontanée débute dès la fin de l'embryogénèse, vers 8 semaines d'aménorrhée¹. Elle deviendra progressivement volontaire et intentionnelle au cours de la grossesse et ensuite après la naissance¹.

Vers 12 semaines d'aménorrhée apparaissent des mouvements globaux de la tête, du tronc, et des membres (mouvements de flexion, extension, rotation). Puis apparaissent des mouvements de prono-supination, d'ouverture et fermeture des mains aux membres supérieurs ; et flexion extension des genoux et des chevilles au niveau des membres inférieurs. Sont également présents des mouvements de déglutition, ouverture et fermeture des yeux (Figure 1). Ces mouvements deviennent progressivement plus abondants et plus fluides. Les mécanismes en jeu sont complexes, faisant intervenir : prolifération neuro-épithéliale, migration, apoptose ; mais également synaptogénèse, développement de la vascularisation cérébrale et myélinogénèse. Ces phénomènes débutent au cours de la troisième semaine de vie embryonnaire et se poursuivent jusqu'à l'âge adulte. Cela explique la précocité de certains syndromes arthrogryposiques d'origine centrale.

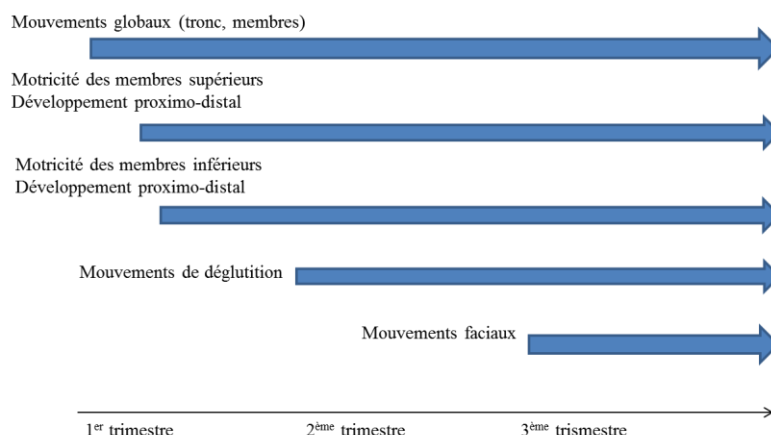


Figure 1 : Schéma simplifié du développement de la motricité fœtale au cours de la grossesse.

II.Arthrogrypose

L'arthrogrypose est définie par des rétractions anormales et persistantes de multiples articulations (au moins 3). Selon les études la prévalence estimée est de 1 pour 3000 à 1 pour 10000 naissances^{2,3}. Les rétractions articulaires sont secondaires à une diminution des mouvements actifs fœtaux, pour laquelle six principales causes sont habituellement décrites^{4,5,6,7}: anomalies du système nerveux central dans 34 à 80% des cas (anomalies cérébrales, cérébelleuses, du tronc cérébral, de la corne antérieure de la moelle dont l'amyotrophie spinale infantile)^{4,8,9}, pathologie neuromusculaire dans 8 à 18% des cas^{8,9} (dystrophie myotonique de Steinert congénitale, myopathie à central core, nemaline, myopathies mitochondriales, anomalies de la jonction neuromusculaire)¹⁰, plus de 250 gènes sont incriminés pour les atteintes neuromusculaires¹¹ ; atteinte du tissu conjonctif dans 11 à 13% des cas^{4,8,9} (en particulier le syndrome de Beals ou arachnodactylie congénitale avec contractures, le syndrome de Larsen, ...) ; anomalies chromosomiques dans 7% des cas pour Hoff et al¹² ; pathologies maternelles (myasthénie, prise de toxiques ou médicaments, infections, pathologies vasculaires placentaires, diabète) ; et compression extrinsèque dans 4 à 7% des cas selon les études^{8,9} (séquence de Potter liée à un oligo- ou anamnios, bride amniotique, grossesses multiples, tumeurs utérines et en particulier fibromes utérins, plus

rarement malformations utérines¹³). Enfin l'amyoplasia est une forme primitive et sporadique d'arthrogrypose secondaire à une anomalie de développement du tissu musculaire strié qui est remplacé par du tissu graisseux et où l'efficacité intellectuelle est normale¹⁴. A la naissance les membres ont une position particulière, avec des épaules en rotation interne, une extension des coudes, des poignets en flexion et des pieds bots varus équin. Les hanches et les genoux ont des malpositions plus variables. L'arthrogrypose s'associe fréquemment à des fossettes en regard des articulations, à un hémangiome médio-frontal et parfois à une rétromandibulie ; il s'agit d'un diagnostic d'exclusion, mais une IRM musculaire peut aider au diagnostic révélant une hypoplasie musculaire.

Certains cas restent sans étiologie retrouvée, de 7 à 50% des cas selon les auteurs^{8,2}.

Les arthrogryposes peuvent être isolées ou syndromiques. Le caractère syndromique est défini par l'association à d'autres malformations viscérales, crânio-faciales, squelettiques ou à une déficience intellectuelle.

Devant le pronostic souvent sombre des arthrogryposes¹², l'information prénatale est indispensable en cas de diagnostic échographique, mais celle-ci est rendue difficile par la multiplicité des étiologies possibles.

La découverte de l'arthrogrypose est la plupart du temps fortuite lors des échographies systématiques réalisées en cours de grossesse ; ou à la naissance. Celle-ci entraîne alors la réalisation d'examen complémentaires chez le fœtus (analyses chromosomiques et génétiques, bilan infectieux, examen d'imagerie) ; et chez la mère (recherche d'anticorps anti récepteurs de l'acétylcholine, bilan infectieux)⁴, puis chez l'enfant. Cependant il n'existe pas de protocole prédéfini d'examen à réaliser et ceux-ci peuvent être hétérogènes d'un patient à l'autre¹¹ ; d'autant que les médecins amenés à prendre en charge ces patients sont de spécialités différentes (génécistes, obstétriciens, chirurgiens pédiatres, neurologues pédiatres).

Afin d'améliorer l'information aux parents, notamment en cas de diagnostic anténatal d'arthrogrypose, nous avons colligé les données cliniques, le bilan étiologique et le devenir des cas d'arthrogrypose congénitale diagnostiqués au CHRU de Lille et suivis en génétique, de 2005 à 2012.

Patients, Matériel et Méthodes

I. Patients

Nous avons inclus tous les patients avec un diagnostic anté- ou post-natal d'arthrogrypose congénitale, répertoriés dans la base de données « CEMARA® » (Centre des MALadies Rares, <https://cemara.org>) du Centre Labellisé pour les Anomalies du Développement du CHRU de Lille entre 2005 et 2012. Cette base est renseignée par les médecins généticiens du Service de Génétique Clinique (Pr. Sylvie Manouvrier). Le diagnostic d'arthrogrypose était posé par l'échographiste de référence en cas de découverte anténatale puis confirmé par l'examen foetopathologique en cas de décès, ou par le médecin généticien clinicien, le neuropédiatre ou le pédiatre à la naissance.

II. Matériel et Méthodes

Les données étaient recueillies de manière rétrospective au moyen d'une grille standardisée à partir des dossiers médicaux : sexe, âge/terme de découverte de l'anomalie, caractère isolé ou associé à d'autres malformations, données de la grossesse (quantité de liquide amniotique, mobilité fœtale), bilans complémentaires réalisés, étiologie retenue et le devenir du fœtus ou de l'enfant. Lorsque les dossiers ne comportaient pas suffisamment d'informations en particulier sur le devenir post-natal, le médecin traitant était contacté afin de compléter la grille de recueil.

Résultats

I. Patients

I-1 Population

Nous avons inclus 31 patients : 17 cas de diagnostic anténatal (54,8%) et 14 cas de diagnostic post-natal (45,2%).

Parmi les cas d'arthrogrypose de découverte anténatale il y avait 8 patients de sexe masculin (47,1%) et 9 de sexe féminin (52,9%) ; et parmi les cas découverts en période post-natale, il y avait 9 patients de sexe masculin (64,3%) et 5 patients de sexe féminin (35,7%). Ainsi au total il y avait 17 patients de sexe masculin (54,8 %) et 14 patients de sexe féminin (45,2%).

Les patients vivants, atteints d'arthrogrypose ont tous été reçus en consultation par les médecins généticiens, l'âge moyen au dernier examen étant de 3 ans 2 mois (3 mois- 8 ans 11 mois). Parmi ceux-ci, il y a eu 2 adultes inclus, l'âge de leur dernier examen étant de 31 ans et 34 ans.

I-2 Description des cas d'arthrogrypose

Nous avons inclus 17 cas d'arthrogrypose ayant été mise en évidence avant la naissance. Les patients pouvaient être répartis en 3 groupes selon les signes d'appel échographiques associés (quantité de liquide amniotique et mobilité fœtale) (Figure 2).

Le groupe 1 (58,8%) était constitué par les patients présentant une arthrogrypose associée à un hydramnios et/ou une hypomobilité fœtale (N = 10).

Le groupe 2 (17,6%) était constitué par les patients présentant une arthrogrypose associée à un oligoamnios et une hypomobilité fœtale (N = 3).

Le groupe 3 (23,6%) était constitué par les patients présentant une arthrogrypose sans anomalie de quantité de liquide amniotique ni de mobilité fœtale (N = 4).

Le terme moyen de découverte échographique de l'arthrogrypose était de 21 semaines d'aménorrhée (12 SA-29 SA).

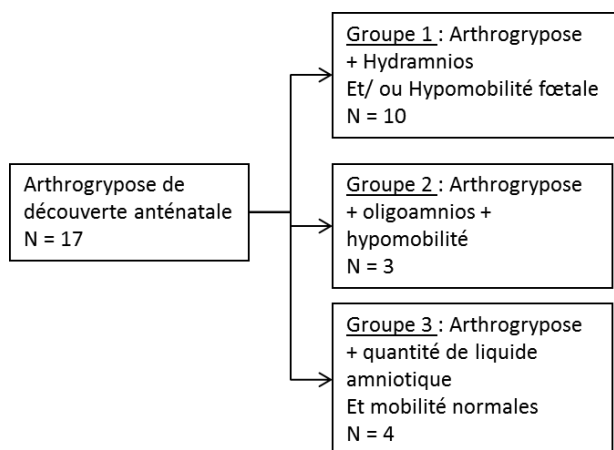


Figure 2 : Répartition des cas d'arthrogrypose de découverte anténatale en fonction des signes d'appel échographiques associés.

Nous avons inclus 14 patients dont l'arthrogrypose a été diagnostiquée à la naissance.

Parmi les 31 patients de notre étude, il y avait 13 patients (41,9%) dont l'arthrogrypose était syndromique (associée à des malformations d'organes). Les données cliniques sont répertoriées dans le Tableau 1, l'iconographie étant détaillée pour certains d'entre eux dans la Figure 3. Il y avait 3 patients (9,7%) présentant un lymphoedème généralisé en anténatal associé à leur arthrogrypose. Enfin les 15 autres patients (48,4%) avaient une arthrogrypose isolée.

Concernant le type d'articulation touchée : il y avait 16 cas (51,6%) d'arthrogrypose proximo-distale (atteinte des grosses articulations et des extrémités), 14 cas (45,2%) d'arthrogrypose distale (atteinte des extrémités sans atteinte des grosses articulations) et un cas (3,2%) d'arthrogrypose uniquement proximale.

Patient	Sexe	Terme de découverte	Liquide amniotique	Immobilisme fœtal	Arthrogrypose	Malformations associées	Examens cyto-génétiques	Examens neurologiques	Examens neuro-musculaires	Autopsie	Étiologie	Devenir (terme/âge)
1	m	21SA	excès	+	Proximo-distale	-	46,XY PW	SMN1, IRMc	DMPK, anti RACH, EMG, CPK, biopsie musculaire, TRPV4		Neuromusculaire : neuropathie axonale	Handicap moteur (12 mois)
2	m	20SA	excès	+	Distale	-	46,XY PW	SMN1, IRMc	DMPK, anti RACH, CPK	-	SNC : infarctus cérébraux et anomalies de gyration	Décès (J10)
3	m	22SA	excès	+	Distale	Hydronéphrose	46,XY	SMN1, IRMc	DMPK	+	SNC : atteinte médullaire	IMG (26SA)
4	f	22SA	excès	+	Distale	Lymphœdème	46,XX, PW	SMN1	DMPK	+	Indéterminée	MFIU (28SA)
5	f	22SA	excès	+	Distale	-	46,XX	SMN1	DMPK	-	Indéterminée	IMG (23SA)
6	f	26SA	excès	-	Proximo-distale	Thymus bifide, macro-crânie	46,XX			+	Indéterminée	IMG (31SA)
7	m	29SA	excès	-	Distale	Anomalies crânio-faciales, des extrémités, viscérales, cérébrales et cérébelleuses	46,XY CGH			+	SNC : altérations des voies motrices centrales	IMG (32 SA)
8	m	24SA	normal	+	Distale	Hypo-pigmentation selon les lignes de Blashko, hypoplasie vermiennne	mos, 46,XY-69,XXY	IRMc			Chromosomique	Déficiência intellectuelle (3 ans 3 m)
9	f	17SA	normal	+	Proximo-distale	Hypoplasie cérébelleuse, pterygiums	46,XX CGH		anti RACH, CHRNG	+	SNC : hypoplasie cérébelleuse	IMG (20SA)
10	m	18SA	normal	+	Distale	Lymphœdème	46,XY			-	Indéterminée	MFIU (28SA)
11	f	18SA	oligo amnios	+	Proximo-distale	Anomalies cérébrales, fente labiale, pterygiums, angulation rachidienne	46,XX			+	SNC : lissencéphalie type III	IMG (19SA)
12	f	12SA	oligo amnios	+	Proximo-distale	Lymphœdème	46,XX		CHRNG, RAPSN	+	Indéterminée	MFIU (22SA)
13	f	26SA	oligo amnios	+	Proximo-distale	-	46,XX CGH	SMN1, IRMc	DMPK, anti RACH, CPK, CHNNG		Indéterminée	Handicap moteur (3 ans 8m)
14	f	23SA	normal	-	Distale	-	46,XX CGH, PW	SMN1, IRMc	DMPK, EMG		Indéterminée	Développement psycho-moteur quasi normal (2 ans 6 m)
15	m	23SA	normal	-	Distale	Angulation rachidienne, hypoplasie pulmonaire, dilatation pyélique	46,XY CGH		anti RACH, DOK7, CHRND, RAPSN	+	Indéterminée	IMG (25SA)

Patient	Sexe	Terme de découverte	Liquide amniotique	Immobilisme fœtal	Arthrogrypose	Malformations associées	Examens cyto-génétiques	Examens neurologiques	Examens neuro-musculaires	Autopsie	Étiologie	Devenir (terme/âge)
16	f	19SA	normal	-	Proximo-distale	-	46,XX		CPK, EMG, biopsie musculaire, FKR, COL6A1,2,3		Neuromusculaire : dystrophie musculaire d'Ullrich	Handicap moteur (4 ans 11 m)
17	m	22SA	normal	-	Distale	-	46,XY CGH			+	SNC : anoxo-ischémie cérébrale	IMG (29SA)
18	m	naiss	excès		Proximo-distale	Hypoplasie vermienn, atrophie corticale, corps calleux fin, anomalie du TC	46,XY CGH	IRMc	EMG	-	SNC : hypoplasie vermienn, atrophie corticale	Décès (1 mois)
19	m	naiss	anamnios		Proximo-distale	-	-				Compression extrinsèque	Développement normal (3 mois)
20	m	naiss			Proximale	-	46,XY		EMG, TPM2, anti RACH, CPK		Neuromusculaire : syndrome neurogène	Développement psychomoteur quasi normal (8 ans 11m)
21	m	naiss			Proximo-distale	-	46,XY CGH	IRMc	CPK, EMG		Indéterminée	Déficiência intellectuelle modérée (3 ans 7 m)
22	m	naiss			Distale	Hypoplasie ponto-cérébelleuse, anomalie gyration, micropénis, hydronéphrose	46,XY, del 5pter	IRMc, LIS1, DCX, TUBB3		+	Chromosomique	Décès (1 mois)
23	f	naiss			Proximo-distale	-	46,XX CGH	IRMc			Neuromusculaire : Sheldon-Hall	Handicap moteur (2 ans 5 mois)
24	f	naiss			Proximo-distale	-	46,XX		EMG		Amyoplasia	Handicap moteur (34 ans)
25	m	naiss			Distale	Hypoplasie ponto-cérébelleuse	46,XY CGH, PW	IRMc, CDG, CASK	EMG		SNC : hypoplasie ponto-cérébelleuse (mutation gène CASK)	Déficiência intellectuelle (2 ans 1 m)
26	f	naiss			Distale	Ichtyose, hypertrichose, cardio et hépatomégalie	46,XX CGH			+	Indéterminée	Décès (30 minutes)
27	m	naiss			Distale	-	46,XY CGH	IRMc	EMG		SNC : arthrogrypose et déficiência sévère	Déficiência intellectuelle (4 ans 11 m)
28	f	naiss			Proximo-distale	Hypoplasie ponto-cérébelleuse	-			+	SNC : hypoplasie ponto-cérébelleuse	Décès (J2)

Patient	Sexe	Terme de découverte	Liquide amniotique	Immobilisme fœtal	Arthrogrypose	Malformations associées	Examens cyto-génétiques	Examens neurologiques	Examens neuro-musculaires	Autopsie	Etiologie	Devenir (terme/âge)
29	m	naiss			Proximo-distale	Hypoplasie ponto-cérébelleuse	-			+	SNC : hypoplasie ponto-cérébelleuse	Décès (J1)
30	m	naiss			Proximo-distale	-	46,XY	SMN1	anti RACH, EMG, CHRNG, TPM2		Neuromusculaire : atteinte myogène	Handicap moteur (31 ans)
31	f	naiss			Proximo-distale	-	46,XX PW		EMG, biopsie musculaire, CPK, RYR1, ACTA1, TPM2, TPM3, DMPK		Neuromusculaire : Steinert	Handicap moteur (2 ans)

Tableau 1 : Données cliniques et paracliniques 31 patients atteints d'arthrogrypose.

f = sexe féminin, m = sexe masculin, SA : semaines d'aménorrhée, naiss = naissance, PW = recherche du syndrome de Prader-Willi par FISH et étude de la méthylation au locus 15q11q13, IRMc = IRM cérébrale, Anti RACH = anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine maternels, EMG = électromyogramme, CPK = dosage d'enzymes musculaires, SNC = système nerveux central, IMG = interruption médicale de grossesse, MFIU : mort fœtale in utero, J = jour.

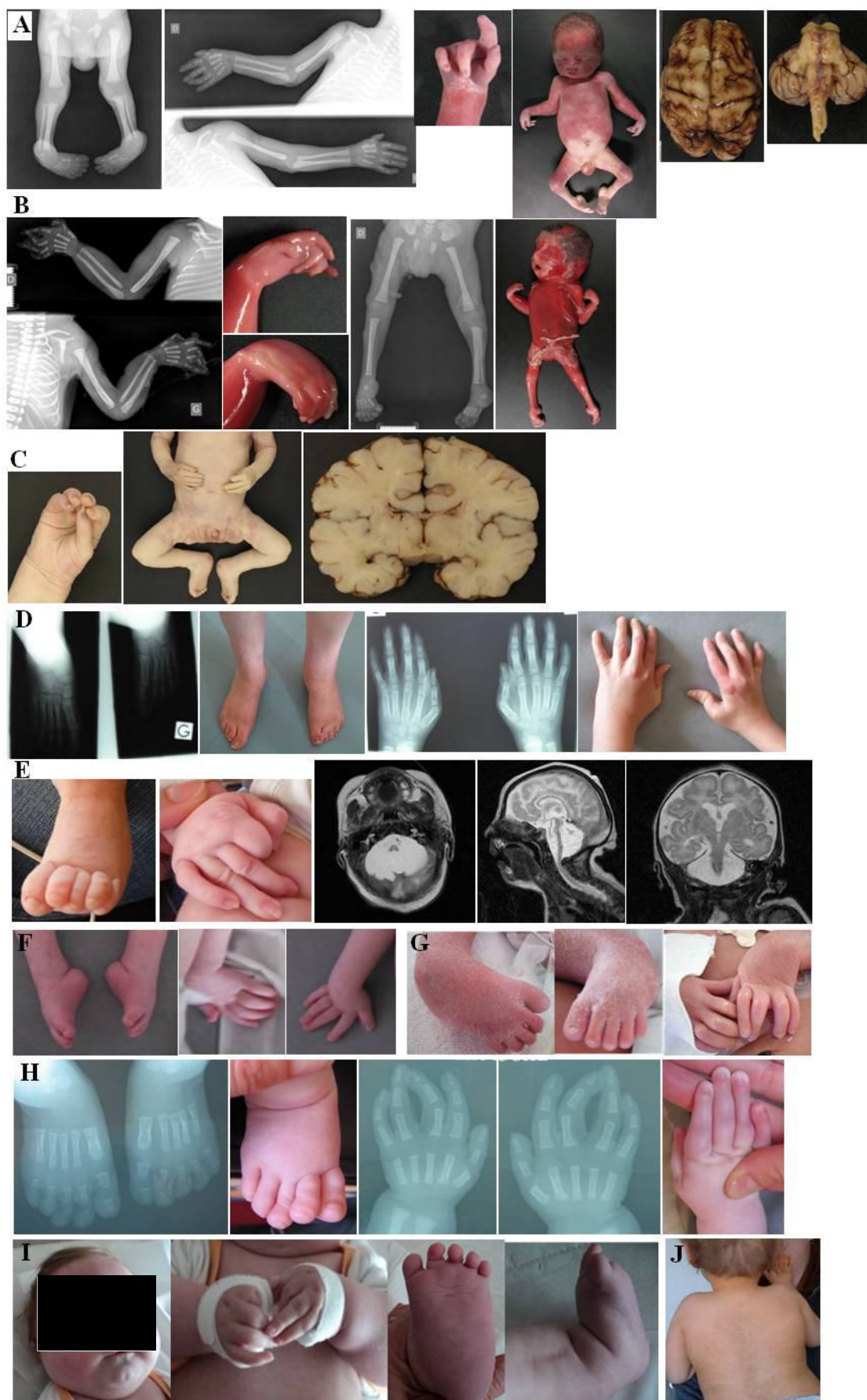


Figure 3 : Iconographie des patients atteints d'arthrogrypose.

A- Patient 17 : IMG à 29SA, arthrogrypose secondaire à des lésions cérébrales anoxo-ischémiques. Examen externe et radiographies : arthrogrypose distale des 4 membres. Macroscopie cérébrale : pas d'anomalie décelable.

B- Patient 4 : IMG à 28SA, arthrogrypose d'étiologie indéterminée. Examen externe et radiographies : arthrogrypose distale des 4 membres.

C- Patient 22 : décès à J10, arthrogrypose d'origine centrale en rapport avec une anomalie chromosomique (délétion 5pter). Examen externe : arthrogrypose distale des 4 membres. Macroscopie cérébrale, coupe frontale : hypoplasie du corps calleux, anomalies de gyration pariéto-occipitale.

D- Patient 24 : arthrogrypose proximo-distale liée à une amyoplasia. Photographies et radiographies des extrémités, montrant les déformations persistantes à l'âge de 34 ans.

E- Patient 25 : arthrogrypose distale en rapport avec une hypoplasie ponto-cérébelleuse génétique (mutation du gène CASK). Photographies des extrémités à l'âge d'un mois. IRM cérébrale à l'âge d'un mois montrant une hypoplasie ponto-cérébelleuse majeure.

F- Patient 1 : arthrogrypose proximo-distale en rapport avec une neuropathie axonale. Photographies des extrémités à la naissance : déformations irréductibles des poignets en flexion et des pieds en équin.

G- Patient 2 : arthrogrypose distale d'origine neurologique centrale (infarctus bilatéraux des noyaux caudés, des thalami, de la substance blanche et troubles de la gyration). Photographies des extrémités en période néonatale : déformations irréductibles des poignets en flexion et des pieds en varus équin.

H- Patient 21 : arthrogrypose proximo-distale d'origine indéterminée, développement psychomoteur quasi-normal à l'âge de 3 ans 7 mois. Photographies et radiographies des extrémités : déformations des pieds en valgus avec chevauchement des orteils, camptodactylies.

I- Patient 23 : arthrogrypose proximo-distale neuromusculaire, probable syndrome de Sheldon-Hall. Photographies du visage et des extrémités : dysmorphie faciale avec fentes palpébrales obliques en haut et en dehors, narines antéversées et microstomie, camptodactylies et extrémités trapues.

J- Patient 8 : arthrogrypose distale d'origine centrale en lien avec une anomalie chromosomique (caryotype sur fibroblastes : triploïdie en mosaïque). Photographie du dos : mosaïcisme pigmentaire suivant les lignes de Blaschko.

I-3 Devenir des patients atteints d'arthrogrypose

Parmi les 31 patients atteints d'arthrogrypose, 20 enfants sont nés vivants (64,5%), dont 6 sur les 17 cas diagnostiqués en période anténatale.

Parmi l'ensemble des enfants nés vivants, 6 sont décédés précocement (30,0%), l'arthrogrypose ayant été découverte à la naissance pour 5 d'entre eux. Le décès avait lieu entre 30 minutes de vie et un mois.

Parmi les 17 cas d'arthrogrypose de découverte anténatale, 8 grossesses (47,1%) ont été interrompues pour raison médicale (IMG) au terme moyen de 25 semaines d'aménorrhée (SA) (19-32 SA). Trois fœtus sont morts in utero (17,6%), 1 au terme de 22 SA et 2 au terme de 28 SA. Au total, 64,7% des grossesses n'ont pas été menées à leur terme, suite au diagnostic anténatal d'arthrogrypose.

Le devenir des patients ayant vécu au-delà du premier mois de vie était variable, allant d'un développement psychomoteur normal à des handicaps moteur ou intellectuel importants (Figure 4). Parmi les 14 patients (70,0%) ayant vécu après le premier mois de vie, sur les 20 nés vivants :

- Trois patients (21,4%) avaient un développement intellectuel normal et un retentissement moteur articulaire minime voire absent après prise en charge.
- Sept patients (50,0%) avaient un handicap important sur le plan moteur sans déficience intellectuelle au dernier examen.

Sur le plan clinique : le patient 1 présentait à l'âge de 12 mois un éveil normal. En revanche, la station assise n'était pas acquise en raison d'une hypotonie axiale. Les mouvements spontanés des membres étaient possibles en proximal (hanches et épaules), mais absents en distal (absence de flexion active des coudes et des poignets, des genoux et des chevilles). Le patient 13 avait acquis la marche à l'âge de 26 mois, nécessitant l'aide d'un déambulateur. La scolarisation se faisait en milieu ordinaire à l'âge de 3 ans 8 mois (moyenne section de maternelle), il n'y avait pas d'atteinte intellectuelle. Le patient 16 avait acquis la marche à 32 mois. A 4 ans 11 mois, l'autonomie motrice était réduite. En revanche le développement du langage s'était fait normalement. Le patient 23 avait un retard moteur, la tenue assise était acquise à l'âge de 14 mois. Par ailleurs le langage à 2 ans 5 mois était normal, composé d'associations de mots. Le patient 24 (amyoplasia) était

autonome à l'âge adulte, la marche était possible sans appareillage bien que les amplitudes articulaires proximales restaient limitées en flexion. Le patient 30 avait les coudes fixés en extension, un flessum des genoux, une rétraction des pieds en équin et une amyotrophie de la ceinture scapulaire séquellaire. Le patient 31 présentait un retard des acquisitions motrices en raison d'une hypotonie globale, avec une marche acquise à l'âge de 2 ans et des chutes fréquentes la station assise n'était pas acquise. Il existait un retard de langage expressif avec quelques mots sans association.

- Quatre patients (28,6%) avaient une déficience intellectuelle importante et un handicap moteur parfois associé au second plan.

Sur le plan clinique : le patient 8, à 3 ans présentait un retard sévère du langage. Par ailleurs il présentait également un retard des acquisitions motrices (la marche n'était pas acquise à 3 ans). Le patient 21 présentait une déficience intellectuelle modérée, il était scolarisé à l'école maternelle avec l'aide d'une auxiliaire de vie scolaire ; il n'avait pas de difficulté sur le plan moteur. Le patient 25 avait une déficience intellectuelle profonde, une épilepsie pharmaco-résistante avec crises pluriquotidiennes et un retentissement moteur associé (tenue de tête non acquise à l'âge de 25 mois). Le patient 27 avait une déficience intellectuelle au premier plan (à l'âge de quatre ans, il présentait des troubles du comportement à type de stéréotypies, une absence de langage) associé à un retentissement moteur (marche non acquise à 4 ans).

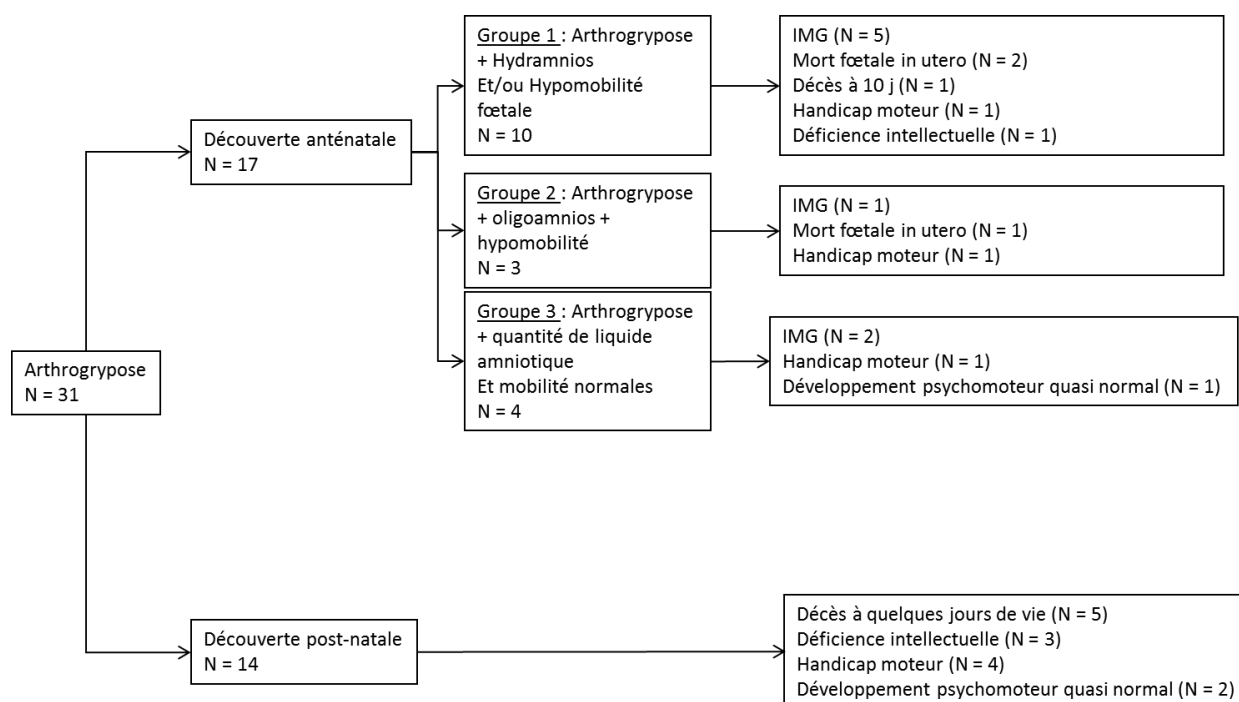


Figure 4 : Devenir des patients atteints d'arthrogrypose.

(IMG = interruption de grossesse pour raison médicale).

II-Examens réalisés

II-1 Examens réalisés en période anténatale

Les examens réalisés en période anténatale, lors de la découverte échographique d'une arthrogrypose, pouvaient comprendre sur le plan génétique : un caryotype, une recherche de dystrophie myotonique de Steinert par étude en biologie moléculaire du gène *DMPK*, une recherche de délétion homozygote du gène *SMN1* responsable d'amyotrophie spinale infantile, une recherche du syndrome de Prader-Willi par FISH et étude de la méthylation au locus 15q11q13. Par ailleurs, il était souvent proposé la recherche chez la mère d'anticorps anti- récepteurs de l'acétylcholine dans l'hypothèse d'une myasthénie auto-immune. Enfin, une IRM cérébrale fœtale était réalisée chez 4 patients (patients 1, 3, 13 et 14) parmi les 17 cas de découverte anténatale (23,5%).

Parmi ces investigations effectuées en anténatal, aucune n'a permis de préciser le diagnostic étiologique. Le pourcentage de patients ayant bénéficié de ces examens en fonction des signes d'appel échographiques associés est représenté sur la Figure 5.

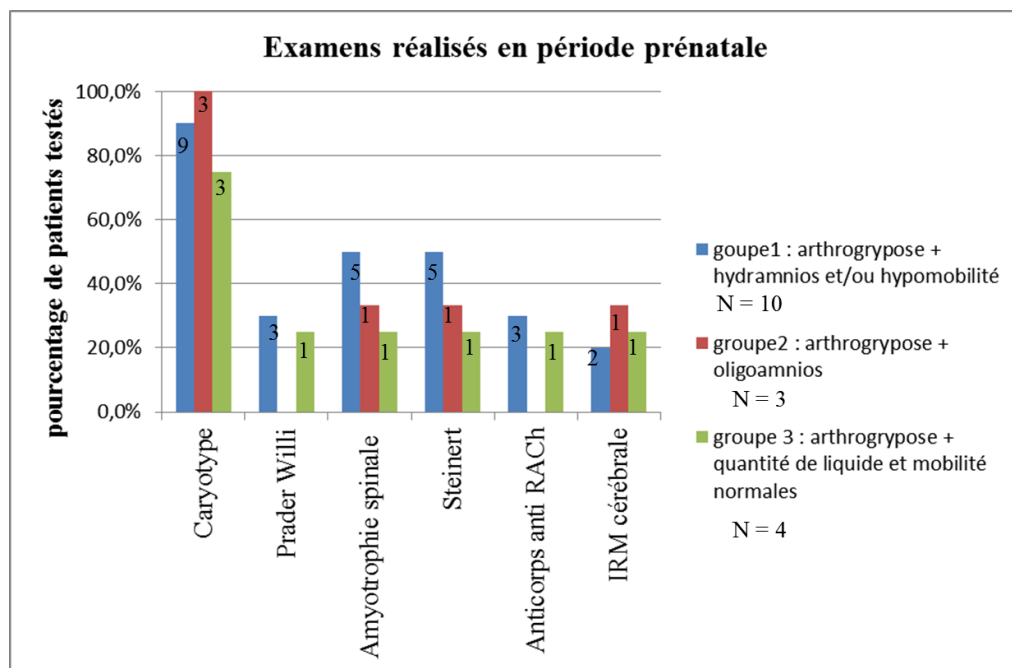


Figure 5 : Examens réalisés en période anténatale suite au diagnostic de l'arthrogrypose, en fonction des signes d'appel échographiques associés. Le nombre absolu de patients testés est représenté sur chaque colonne de l'histogramme, et le pourcentage de patients sur l'axe des ordonnées. Anticorps anti RACH = anticorps maternels anti récepteur de l'acétylcholine.

II-2 Examens réalisés en post-natal

II-2.1 Autopsies

Il y a eu 13 autopsies parmi les 17 fœtus et enfants décédés pendant la grossesse ou après la naissance (76,5%).

Concernant les fœtus décédés pendant la grossesse : 7 examens foetopathologiques ont été réalisés sur les 8 grossesses interrompues pour raison médicale (pour l'un des cas, l'examen a été refusé par les parents), et 2 sur les 3 décès in utero (pour le troisième cas l'examen a été refusé par les parents). L'examen foetopathologique a permis d'aboutir à un diagnostic chez 4 d'entre eux (patients 3, 7, 11 et 17) par la mise en évidence ou la

confirmation de lésions du système nerveux central qui avaient éventuellement été identifiées à l'imagerie anténatale.

Enfin concernant les 6 enfants décédés précocement (dont 5 arthrogryposes de diagnostic postnatal) 4 autopsies ont été réalisées, permettant d'aboutir à un diagnostic dans 2 cas (patients 28 et 29). Il s'agissait à nouveau de lésions du système nerveux central. Pour les 2 autres patients n'ayant pas eu d'autopsie, le diagnostic étiologique était déjà établi grâce à l'IRM cérébrale post-natale (patients 2 et 18).

II-2.2 IRM cérébrale

Parmi les 20 enfants nés vivants (6 dont l'arthrogrypose a été diagnostiquée en période anténatale et 14 à la naissance), 8 ont eu une IRM cérébrale (patients 2, 8, 18, 21, 22, 23, 25 et 27). Parmi celles-ci, 4 ne montraient pas d'anomalie (patients 8, 21, 23 et 27) ; les 4 autres mettaient en évidence des lésions ou malformations responsables de l'arthrogrypose. Concernant le patient 2, l'IRM mettait en évidence des troubles de la gyration et un infarctus bilatéral des noyaux caudés, thalami et de la substance blanche. L'IRM du patient 18 montrait une hypoplasie cérébelleuse. Celle du patient 22, une hypoplasie cérébelleuse avec un corps calleux fin et une dysplasie corticale. Enfin celle du patient 25 une hypoplasie ponto-cérébelleuse majeure (Figure 3 E).

Parmi les 12 autres patients qui n'ont pas eu d'IRM après la naissance : 3 avaient eu une IRM cérébrale fœtale interprétée normale.

Pour les 9 autres patients, l'IRM n'a pas été réalisée en raison d'un décès très précoce après la naissance (patients 26, 28, 29) ou d'un examen clinique non évocateur d'une atteinte centrale : origine neuromusculaire pour les patients 16, 20, 30 et 31 (handicap moteur sans atteinte intellectuelle), anamnios et séquence de Potter pour le patient 19, enfin tableau évocateur d'amyoplasia pour le patient 24 (arthrogrypose proximo-distale avec malpositions

typiques, fossettes en regard des articulations, hémangiome médiofrontal, sans atteinte intellectuelle (Figure 3 D)).

II-2.3 Bilan neuromusculaire

A visée neuro-musculaire, un électromyogramme a été réalisé chez 11 patients (patients 1, 14, 16, 18, 20, 21, 24, 25, 27, 30 et 31), soit chez 55,0% des enfants nés vivants.

Une biopsie musculaire a été réalisée chez 3 patients (patients 1, 16 et 31) ; montrant respectivement un pattern évocateur de dystrophie musculaire (fibrose, adipose et hypertrophie des fibres de type 1) pour le patient 16, et de myopathie congénitale pour le patient 31 (disproportion congénitale de type de fibres associée à quelques anomalies focales du réseau myofibrillaire). La biopsie n'était pas contributive chez le patient 1 (absence de fibre musculaire sur le prélèvement).

Par ailleurs le bilan neuromusculaire pouvait être complété par une étude en biologie moléculaire des gènes impliqués dans la jonction neuro-musculaire ou responsables de dystrophie musculaire selon l'orientation clinique.

II-2.4 Bilan chromosomique

Parmi les cas d'arthrogrypose découverts en période anténatale, seuls deux patients n'avaient pas eu de caryotype anténatal en raison d'un refus de prélèvement (patients 8 et 16). Cet examen a été effectué en postnatal, révélant une anomalie chromosomique chez l'un d'entre eux (patient 8, triploïdie en mosaïque).

Parmi les 14 cas découverts à la naissance, un caryotype a été réalisé chez 10 d'entre eux. Cet examen n'a pas été proposé chez : le patient 19 qui présentait une séquence de Potter en rapport avec un anamnios complet objectivé lors de l'accouchement, le patient 20 pour qui

une cause neuromusculaire a été retrouvée, les patients 28 et 29 (frère et sœur) décédés très précocement après la naissance.

Soit au total, sur les 31 cas d'arthrogrypose, 27 fœtus ou enfants (87,1%) ont eu un caryotype : 15 avant la naissance et 2 après la naissance sur 17 cas découverts en anténatal (100% des cas), et 10 sur 14 (71,4%) découverts à la naissance.

Une anomalie chromosomique a été retrouvée dans 2 cas sur 27 explorés, soit 7,4% des cas.

Un examen par CGH array (Agilent® 44 ou 60K) a été réalisé chez 12 patients (38,7%), en postnatal ou post-mortem. Parmi l'ensemble de ces examens, deux mettaient en évidence une variation en nombre de copies héritée d'un parent sain, considérée comme polymorphique (patients 21 et 25). Au total, aucune anomalie n'a été détectée dans la série par cette technique.

III-Etiologies

Une étiologie a été identifiée pour 21 patients sur 31 (67,7%).

L'étiologie était neurologique centrale dans 11 cas (35,5%), neuromusculaire dans 6 cas (19,4%), chromosomique dans 2 cas (7,4%, sur 27 patients ayant été explorés), extrinsèque au fœtus dans 1 cas (3,2%), liée à une amyoplasia dans 1 cas (3,2%) (Figure 6).

L'étiologie restait donc indéterminée pour 10 patients (32,3%) (Figure 6).

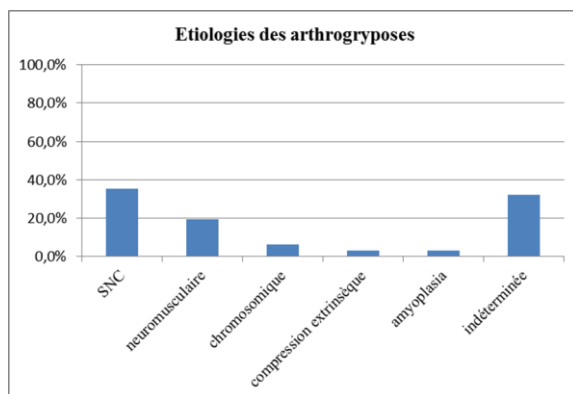


Figure 6 : Etiologies identifiées chez les 31 patients atteints d'arthrogrypose. SNC : système nerveux central.

Les étiologies sont détaillées au cas par cas, en fonction du terme de découverte (anténatal ou à la naissance), des signes d'appel échographiques et du devenir sur les Figures 7 (cas anténataux) et 8 (découverte à la naissance). Puis elles sont classées par grands groupes étiologiques dans les paragraphes suivants.

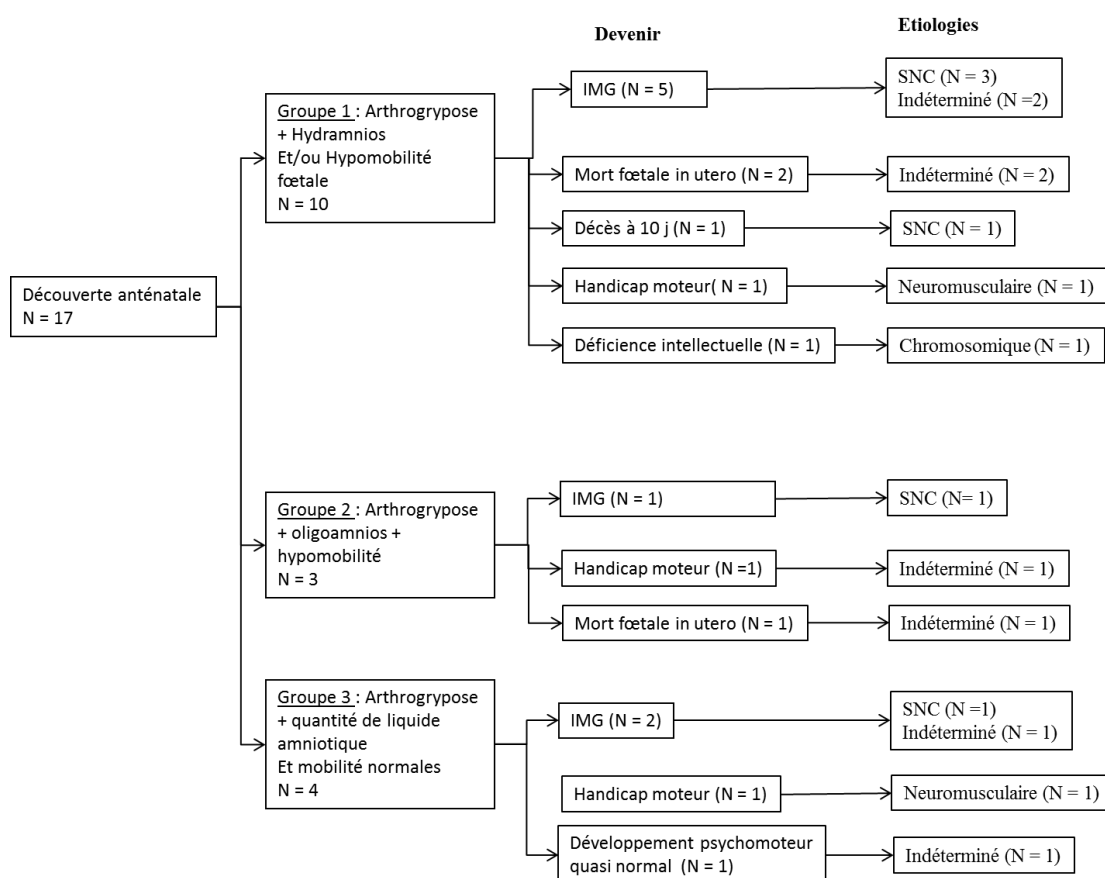


Figure 7 : Etiologies et devenir des arthrogryposes de diagnostic anténatal, selon les signes d'appel

échographiques associés (IMG = interruption de grossesse pour raison médicale, SNC = origine neurologique centrale).

Le pourcentage d'étiologie neurologique centrale était d'autant plus élevé qu'il existait de signes d'appel échographiques du spectre de l'akinésie fœtale : 40,0% si association à hydramnios et hypomobilité fœtale, versus 33,3% en cas d'oligoamnios avec hypomobilité fœtale et 25,0% si volume amniotique et mobilité fœtale normaux.

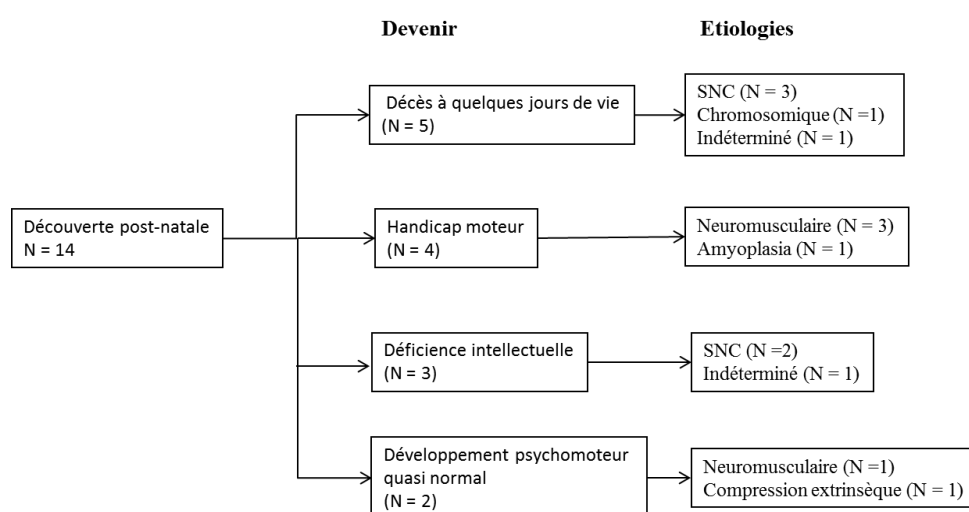


Figure 8 : Etiologies des arthrogryposes de diagnostic postnatal, regroupées en fonction du devenir.

III-1 Etiologie neurologique centrale

L'arthrogrypose était d'origine neurologique centrale chez 11 patients (35,5%).

Le patient 2 (Figure 3 G), décédé à J10, présentait des infarctus bilatéraux des noyaux gris centraux associés à des troubles de gyration, diagnostiqués à l'IRM cérébrale.

Le patient 3 (IMG à 26SA) présentait des altérations neuronales des cornes antérieures et postérieures de la moelle avec atteinte des noyaux gris centraux, diagnostiquées à l'examen foetopathologique. L'IRM cérébrale fœtale réalisée n'avait pas permis d'identifier ces lésions.

Le patient 7 (IMG à 32SA) présentait des anomalies du tronc cérébral, du faisceau pyramidal, des olives bulbaires et du cervelet, diagnostiquées à l'examen foetopathologique. Il n'y avait pas eu d'IRM cérébrale fœtale.

Le patient 9 (IMG à 20SA) présentait une hypoplasie cérébelleuse diagnostiquée à l'examen foetopathologique. Cependant une étude du gène *CHNRG* responsable d'atteinte neuromusculaire avait été effectuée (et était négative) en raison de la présentation clinique d'arthrogrypose proximo-distale associée à des pterygiums, avant de pouvoir affirmer l'étiologie cérébelleuse de l'arthrogrypose.

Le patient 11 (IMG à 19SA) présentait une lissencéphalie de type III, diagnostiquée à l'examen foetopathologique. Il n'y avait pas eu d'IRM cérébrale fœtale, compte tenu du terme trop précoce.

Le patient 17 (IMG à 29SA) présentait des lésions cérébrales anoxo-ischémiques, dont l'origine était vasculaire sur un volumineux hématome marginal placentaire. Le diagnostic était posé grâce à l'examen foetopathologique (Figure 3 A). Il n'y avait pas eu d'IRM cérébrale fœtale.

Le patient 18, décédé à 1 mois de vie, avait des malformations cérébrales à type d'hypoplasie vermiennne, corps calleux fin, atrophie corticale, diagnostiquées sur l'IRM cérébrale post-natale.

Le patient 25 présentait une hypoplasie ponto-cérébelleuse diagnostiquée à l'IRM cérébrale postnatale, en rapport avec une mutation *de novo* du gène *CASK* (Figure 3 E).

Pour le patient 27 l'étiologie retenue était neurologique centrale compte tenu d'un retard global sévère des acquisitions (marche et langage non acquis à 4 ans), bien qu'aucune malformation cérébrale n'ait été mise en évidence. Les examens complémentaires neuromusculaires et métaboliques étaient normaux.

Les patients 28 et 29, décédés à 1 et 2 jours de vie, issus d'une même fratrie présentaient une hypoplasie ponto-cérébelleuse diagnostiquée à l'examen autopsique. L'arthrogrypose avait été diagnostiquée à la naissance.

III-2 Etiologie neuromusculaire

Il y avait 6 patients (19,4%) dont l'arthrogrypose était d'origine neuromusculaire.

Le patient 1 (Figure 3 F) présentait une arthrogrypose proximo-distale de diagnostic anténatal. L'examen à la naissance mettait en évidence une hypotonie globale, des réflexes ostéo-tendineux absents aux membres supérieurs. L'évolution dans les premiers mois de vie montrait un éveil normal pour l'âge, peu de mouvements spontanés des extrémités. L'électromyogramme objectivait une neuropathie axonale dont l'étiologie reste à ce jour indéterminée (étude du gène *TRPV4* négative).

Le patient 16 présentait une très probable dystrophie musculaire d'Ullrich (collagénopathie). Ce diagnostic était évoqué devant la présentation clinique associant des rétractions articulaires proximales contrastant avec une hyperlaxité distale, un aspect velouté de la peau et des plaques d'hyperkératose pilaire. L'étiologie neuromusculaire était confirmée par un tracé électromyogramme myogène, ainsi qu'un pattern dystrophique sur la biopsie musculaire. L'étude de la sécrétion fibroblastique du collagène 6 montrait une rétention intracellulaire pathologique. L'analyse en biologie moléculaire du collagène 6 mettait en évidence une mutation à l'état hétérozygote des gènes *COL6A1* et *COL6A3*, chacune étant héritée d'un parent sain. Le digénisme n'est pas décrit à l'heure actuelle dans cette pathologie, néanmoins l'hypothèse d'une dystrophie musculaire d'Ullrich semble pouvoir être retenue chez ce patient.

Pour les patients 20 et 30, l'origine neuromusculaire de l'arthrogrypose était retenue devant l'association d'une atteinte motrice avec efficacité intellectuelle préservée, et un

électromyogramme pathologique. Celui-ci mettait en évidence un syndrome neurogène périphérique pour le patient 20 et un syndrome myogène pour le patient 30.

Le patient 23 (Figure 3 I) présentait un probable syndrome de Sheldon-Hall évoqué devant l'association d'une arthrogrypose non évolutive, une petite taille et une dysmorphie faciale. L'analyse en biologie moléculaire était en cours.

Le patient 31 présentait une dystrophie myotonique de Steinert de forme congénitale dont le diagnostic a été posé avec retard à l'âge de 2 ans. Il s'agissait d'un diagnostic postnatal d'arthrogrypose proximo-distale. Il existait une hypotonie néonatale majeure avec détresse respiratoire initiale. Le bilan neuromusculaire était en faveur d'une étiologie musculaire devant un taux de CPK légèrement augmenté, associé à une disproportion congénitale de type de fibres sur la biopsie musculaire. Ce dernier élément orientait le bilan étiologique vers l'étude de gènes responsables de myopathie congénitale. Devant la négativité de ces analyses et l'existence d'antécédents familiaux évoquant un mode de transmission autosomique dominant avec expressivité intrafamiliale variable, l'étude du gène *DMPK* était réalisée secondairement. Celle-ci mettait en évidence une expansion pathologique de triplets confirmant le diagnostic de dystrophie myotonique de Steinert.

III-3 Etiologie chromosomique

Une anomalie chromosomique, expliquant l'arthrogrypose par l'existence d'une atteinte neurologique centrale associée, était identifiée chez 2 patients sur 27 (7,4%).

Le patient 8 (Figure 3 J) présentait une triploïdie en mosaïque, dont le diagnostic a été posé par un caryotype sur fibroblastes devant la présence d'un mosaïcisme pigmentaire suivant les lignes de Blaschko. Le caryotype anténatal, qui aurait pu faire identifier cette anomalie en cours de grossesse, avait été refusé par le couple.

Le patient 22 (Figure 3 C) présentait une délétion 5pter diagnostiquée sur le caryotype post-natal.

III-4 Etiologie extrinsèque

Le patient 19 présentait une arthrogrypose correspondant à une séquence de Potter secondaire à un anamios complet. Son évolution était favorable grâce à la prise en charge rééducative, avec un développement psychomoteur quasi-normal au dernier examen.

III-5 Amyoplasia

Le patient 24 (Figure 3 D) présentait une arthrogrypose sporadique en lien avec une amyoplasia. L'examen clinique mettait en évidence une arthrogrypose proximo-distale avec persistance d'un défaut de flexion des coudes et des genoux et des camptodactylies à l'âge de 34 ans. La patiente était autonome dans la vie quotidienne, malgré la gêne fonctionnelle. L'association des malpositions des membres typiques, de fossettes en regard des articulations et d'une hémangiome frontal était évocatrice d'une amyoplasia, bien que l'IRM musculaire n'ait pas été réalisée.

III-6 Cas d'étiologie indéterminée

L'étiologie de l'arthrogrypose reste à ce jour indéterminée chez 10 patients de notre série (32,3%).

Chez quatre patients, la recherche étiologique n'était pas complète. Pour 2 fœtus dont la grossesse a été interrompue pour raison médicale, les parents avaient refusé l'examen foetopathologique et la poursuite des examens biologiques après le décès (patients 5 et 10). Pour 2 patients nés vivants (patients 13 et 14), l'étiologie n'avait pas été déterminée mais les explorations étaient toujours en cours au moment de notre étude.

A contrario pour les six autres patients (patients 4, 6, 12, 15, 21 et 26) l'étiologie n'avait pas pu être déterminée malgré des examens approfondis.

Pour 3 cas présentant une arthrogrypose syndromique (patients 4, 10 et 26), une étiologie génétique autosomique récessive avait cependant été évoquée en raison d'une consanguinité. Néanmoins, le déterminisme moléculaire reste à prouver. Il n'y avait aucun autre cas de consanguinité parmi les 31 patients de cette étude.

Discussion

Cette étude rassemble les bilans réalisés, les étiologies et le devenir des cas d'arthrogrypose congénitale diagnostiqués entre 2005 et 2012 au CHRU de Lille pour lesquels une consultation de génétique a été réalisée.

En cas de diagnostic anténatal, le terme moyen de découverte de l'arthrogrypose était de 21 semaines d'aménorrhée (SA) ce qui correspondait globalement aux données de la littérature : de 21 à 23 semaines de grossesse (23-25 SA)¹².

Dans cette étude, le taux de décès in utero était élevé : 8 interruptions médicales de grossesse (47,0%) et 3 morts fœtales in utero (17,6%) sur 17 arthrogryposes diagnostiquées avant la naissance. Le taux de mortalité néonatale précoce était de 30% chez les 20 patients nés vivants. Dans l'étude finlandaise de Pakkasjarvi portant sur 214 cas d'arthrogrypose de découverte pré et post-natale, il y avait 31,8% d'interruption médicale de grossesse, 11,2% de décès in utero et 29,9% de décès néonataux³. Dans l'étude européenne de Hoff portant sur 757 cas d'arthrogrypose de découverte anténatale il y avait 26% d'interruption médicale de grossesse, 7% de décès in utero et 32% de mortalité néonatale¹². Le taux de mortalité néonatal est donc concordant dans l'ensemble des séries, proche de 30%. On observe en revanche un taux plus important d'IMG dans notre série en comparaison avec les chiffres de la littérature. Plusieurs explications peuvent être avancées pour cette différence. Tout d'abord notre échantillon portait sur un nombre limité de cas, malgré la période de 7 ans étudiée (2005 à 2012), difficilement comparable aux grandes séries de la littérature. Dans l'étude finlandaise, les cas découverts en période pré et post-natale sont confondus (ce qui diminue la mortalité pré-natale). Dans l'étude européenne, le taux d'IMG est largement plus bas que dans notre série, ce qui peut refléter l'existence de différences selon les pays en matière de législation sur

le terme des IMG (IMG possible sans limite de terme en France). Enfin, notre série présente un biais de recrutement. En effet, les patients ont été recrutés dans le service de génétique clinique, une consultation étant systématiquement proposée suite à une IMG en contexte malformatif afin de préciser le conseil génétique.

Le devenir était péjoratif pour 17 patients sur les 20 nés vivants (85,0%) : 6 d'entre eux étaient décédés précocement, 7 présentaient un handicap moteur important et 4 avaient une déficience intellectuelle. Le développement psychomoteur était normal ou à peine altéré pour 3 patients parmi les 20 nés vivants (15,0%). Parmi ceux-ci, un seul avait des malformations associées à l'arthrogrypose (communication inter-auriculaire). Ce pronostic défavorable des arthrogryposes, en particulier lorsque l'arthrogrypose est associée à d'autres malformations, se retrouve dans l'étude suédoise de Darin : sur 68 cas d'arthrogrypose, seuls 17 patients ont une normalisation des rétractions articulaires (cependant le pronostic intellectuel est peu détaillé dans cette étude)⁸.

L'importance de la réalisation d'échographies anténatales n'est plus à démontrer. Elles permettent de diagnostiquer l'anomalie en insistant sur chacune des articulations en cas de rétractions, permettant de différencier les arthrogryposes au pronostic sombre de la rétraction d'une articulation isolée. Le diagnostic anténatal de rétractions articulaires est cependant difficile : dans l'étude de Filges portant sur 107 patients atteints d'arthrogrypose, la découverte de l'arthrogrypose n'avait eu lieu avant la naissance que pour 26,2 % des cas, malgré la réalisation d'échographies anténatales systématiques¹¹.

De plus, l'échographie anténatale permet de détecter les éventuelles malformations associées, les anomalies de quantité de liquide amniotique et de mobilité fœtale, qui peuvent orienter la recherche étiologique et la décision quant à la poursuite de la grossesse^{11,15,16}. En effet, plus il y a de signes d'akinésie fœtale (hypomobilité, hydramnios), et plus le

pourcentage d'arthrogryposes d'origine neurologique centrale est important (40,0% dans notre étude contre 25,0% en l'absence de ces signes). Enfin les échographies de suivi permettent de s'assurer du diagnostic initial et d'améliorer la prise en charge ultérieure en cas de poursuite de la grossesse.

Dans notre étude, aucun examen réalisé en période anténatale n'avait permis de conclure quant au diagnostic de façon formelle (excepté le patient 11 pour lequel l'origine neurologique centrale avait cependant été évoquée lors des échographies anténatales). Ceci peut s'expliquer par la petite taille de l'échantillon (17 patients) et par le taux important d'interruption médicale de grossesse, les investigations étiologiques étant alors menées secondairement. De plus, dans la plupart des études il n'est pas précisé à quel moment le diagnostic a pu être porté (en pré- ou post-natal).

Il semble néanmoins justifié de proposer en anténatal, en première intention :

- Un caryotype et une analyse pangénomique à très haute-résolution (CGH-array, SNP-array) : 7,4% (2/27) des patients avaient une anomalie chromosomique dans notre étude, 3% (2/68) dans l'étude suédoise de Darin⁸, 7% (49/757) des cas dans l'étude européenne de Hoff¹². Le pourcentage d'anomalie chromosomique est d'ailleurs probablement sous-estimé dans toutes les séries, l'ensemble des patients n'ayant pas bénéficié des techniques de cytogénétique moléculaire à très haute-résolution désormais disponibles en diagnostic de routine.

- Une IRM cérébrale fœtale qui permet d'orienter le diagnostic (le pourcentage d'arthrogrypose d'origine centrale étant de 34 à 80% selon les données de la littérature^{4,8,9}, et de 35,5% dans notre étude), le pronostic selon l'intégrité ou non des structures cérébrales, mais aussi d'apprécier la trophicité musculaire et le volume pulmonaire^{11,17}. Cet examen a fait preuve d'une forte rentabilité diagnostique dans notre série de patients. Sa réalisation est

néanmoins limitée par le terme précoce auquel ont été mises en évidence la majorité des arthrogryposes de notre cohorte (21 SA en moyenne), sa contribution étant meilleure au 3ème trimestre de la grossesse.

- La recherche d'anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine chez la mère, car bien que la myasthénie auto-immune soit peu fréquente, cette recherche est facile, peu invasive et un traitement maternel est possible^{17,27}. De plus les anticorps maternels peuvent être dirigés spécifiquement contre la sous-unité fœtale du récepteur induisant une arthrogrypose chez le fœtus alors que la mère est asymptomatique. Ce test est positif dans 1 à 2% des cas d'arthrogrypose congénitale d'après les données de la littérature²⁷.

- Il est également important de conserver de l'ADN en vue d'investigations éventuelles ultérieures en fonction de l'évolution des techniques et des connaissances^{28,29}.

En seconde intention, en cas de signes d'akinésie fœtale, il pourra être proposé :

- Un diagnostic anténatal d'amyotrophie spinale, dont les porteurs sains hétérozygotes sont fréquents en population général¹⁷ : 1/40 environ. Ce risque pourra être évalué de façon non invasive par la recherche de délétion hétérozygote du gène *SMN1* sur les prélèvements parentaux. Les formes les plus sévères d'amyotrophie spinale s'expriment habituellement par une séquence d'akinésie fœtale avec diminution des mouvements actifs fœtaux et hydramnios mais l'arthrogrypose n'est pas toujours présente (20% des cas seulement, présentent des rétractions articulaires selon Rink¹⁷). Dans l'étude de Burglen réalisée sur 12 cas d'amyotrophie spinale de découverte post-natale, 12 patients avaient présenté des signes d'akinésie fœtale mais il n'y avait aucun cas d'arthrogrypose¹⁸. Dans la cohorte allemande de 66 patients atteints d'amyotrophie spinale de type I, 6,6 % présentaient une arthrogrypose¹⁹, et 4,4% des cas dans la cohorte française de 45 patients²⁰.

- La recherche d'un syndrome de Prader-Willi, dont l'expression est plutôt une hypomobilité, voire une akinésie fœtale qu'une arthrogrypose^{21,22}. Dans l'étude de Geysenbergh, 1 seul patient sur 11 cas de syndrome de Prader-Willi présentait une arthrogrypose congénitale²³. Dans près de 75% des cas, le syndrome de Prader-Willi est lié à une délétion au locus 15q11.2, anomalie qui pourra être identifiée en analyse pangénomique en CGH-array, ou par une analyse ciblée (PCR quantitative, FISH). Cette étude devra néanmoins être complétée par la recherche d'une anomalie de méthylation.

- La recherche de dystrophie myotonique de Steinert, compte tenu de la fréquence de cette dystrophie musculaire (1/8000) et de l'accessibilité du diagnostic moléculaire (mutation par expansion de triplets). Le diagnostic moléculaire pourra être réalisé de façon non invasive par l'étude du gène *DMPK* sur prélèvement maternel, les formes congénitales de la maladie étant de transmission maternelle, éventuellement complété sur prélèvement fœtal. Néanmoins, pour cette maladie encore, la présentation anténatale est plutôt celle d'un hydramnios, voire d'une séquence d'akinésie fœtale plutôt qu'une arthrogrypose^{24,25,26} : 3,2% (1/31) dans notre étude, 7,3% (5/68) dans l'étude suédoise de Darin⁸. Dans l'étude de Zaki, menée de 1990 à 2004, sur 36 grossesses dont les fœtus étaient atteints de dystrophie myotonique de Steinert, 19 grossesses étaient interrompues entre 11 et 13 semaines d'aménorrhée (à un terme trop précoce pour déceler une éventuelle arthrogrypose) et sur les 17 grossesses poursuivies il y avait 26,6% de malpositions des membres découvertes en anténatal (plutôt de type pieds bots varus équin que réelle arthrogrypose). Après la naissance ce chiffre était corrigé à 62,5% des enfants²⁶.

Il est indispensable de proposer un examen autopsique en cas d'interruption médicale de grossesse ou de décès³⁰, et un examen anatomo-pathologique du placenta, pour affiner le diagnostic ; et ainsi espérer permettre d'améliorer le conseil génétique concernant le risque de

réurrence. Dans notre étude il y a eu 13 examens foetopathologiques et autopsiques parmi les arthrogryposes de découverte anténatale, permettant d'aboutir à un diagnostic dans 4 cas, ce qui en fait un examen à forte rentabilité diagnostique. L'examen permettra la description précise des rétractions articulaires, l'existence ou non de pterygiums ou de malformations associées. Devant une arthrogrypose, l'examen anatomo-pathologique cérébral, médullaire, musculaire, et du nerf périphérique revêt une importance particulière. Ces investigations étant hautement dépendantes de l'expérience du laboratoire, elles devront être réalisées au mieux dans un centre spécialisé.

En période prénatale, le diagnostic étiologique des arthrogryposes ne peut être porté que dans 50% des cas (après complément d'examen par autopsie) d'après la littérature³¹ ; dans notre étude, avant autopsie, l'origine de l'arthrogrypose n'avait pu être évoquée que pour un fœtus (puis complétée par l'autopsie).

Notre étude présente 2 biais principaux à l'origine d'une probable sous-estimation du taux de diagnostic étiologique en période anténatale. Comme discuté précédemment, il existe un biais de recrutement via le service de génétique clinique. Les arthrogryposes fœtales d'étiologie connue et non génétique ne sont pas adressés en consultation. C'est par exemple le cas des arthrogryposes secondaires à un anamnios (lors de ruptures précoces de la poche des eaux, notamment). De plus, il existe un biais probable d'incorporation lié au référencement des patients dans la base de données CEMARA. En effet, les cas d'arthrogrypose pour lesquels un diagnostic étiologique est posé sont préférentiellement référencés selon le diagnostic et non selon le mot-clé « arthrogrypose ». Notre série n'est donc vraisemblablement pas exhaustive de l'ensemble des avis donnés pour arthrogrypose, aux dépens des patients pour lesquels un diagnostic étiologique était posé au préalable ou dès la première consultation. Par ailleurs dans notre étude, le pourcentage de fœtus ayant bénéficié

d'une IRM cérébrale fœtale était faible (4 IRM cérébrales fœtales sur 17 cas de découverte anténatale soit 23,5%), en particulier du fait d'un diagnostic et d'une interruption de grossesse ou d'une mort fœtale in utero avant le terme habituel de réalisation de cet examen (patients 4, 9, 11, 12, 15, 17) ; ou du refus des examens par les parents (patients 5 et 10). En effet, l'interruption médicale de grossesse était jugée recevable devant l'association de l'arthrogrypose à des signes d'akinésie fœtale et/ou des malformations d'organes diagnostiquées lors des échographies, même en l'absence de diagnostic étiologique. A la lecture rétrospective des données, nous noterons que le patient 8 qui présentait une arthrogrypose de diagnostic anténatal n'avait pas bénéficié durant la grossesse d'un caryotype (refusé par le couple) ni d'une IRM cérébrale. Ces deux examens, auraient pu poser le diagnostic d'une atteinte neurologique centrale s'ils avaient été réalisés (triploïdie en mosaïque responsable d'une hypoplasie vermienne). De la même façon, le patient 2 présentait une arthrogrypose découverte en anténatal, en rapport avec des lésions ischémiques cérébrales dont le diagnostic n'a été porté qu'en post-natal sur l'IRM cérébrale.

Le taux de diagnostic étiologique est nettement amélioré après la naissance, grâce aux examens complémentaires ciblés. Malgré tout, il reste un certain nombre de cas de cause indéterminée : 32,3% dans notre étude (7% selon l'étude de Darin sur 68 cas⁸, 15,7% des cas selon l'étude de Vuopala sur 83 cas³², 34,7% des cas dans l'étude de Pakkasjarvi parmi le sous-groupe de 115 cas détaillés³). Les progrès des techniques moléculaires de séquençage haut-débit devrait permettre dans un avenir proche d'améliorer ce taux diagnostique, en particulier pour les arthrogryposes en contexte de consanguinité ou récidivant dans la fratrie.

Dans notre étude, tous cas d'arthrogryposes confondus (de découverte pré et post-natale), 10 patients sur 31 restent d'étiologie indéterminée (32,3%). Ce taux plus élevé que

dans la littérature était biaisé par le fait que certains cas inclus dans notre étude n'étaient pas clôturés, et que des bilans étaient toujours en cours.

Il y avait 11 cas sur 31 (35,5%) d'origine neurologique, dont une anomalie médullaire, et aucun cas d'amyotrophie spinale.

Dans l'étude de Pakkasjarvi en Finlande, parmi 115 cas il y avait 14 malformations cérébrales ou du tronc cérébral et 49 anomalies de la corne antérieure et/ou musculaire mais aucun cas d'amyotrophie spinale ; alors que pendant la même période en Finlande (1987-2002), il recensait 8 patients atteints d'amyotrophie spinale type I (sans arthrogrypose)³. Dans l'étude de Darin sur 68 cas d'arthrogrypose, il y avait 23 anomalies cérébrales et 16 anomalies médullaires⁸. Dans l'étude de Vuopala sur 83 cas d'arthrogrypose, il y avait 67 cas d'arthrogrypose d'origine neurologique centrale dont 15 anomalies de la corne antérieure³² (Tableau 2).

Dans notre étude, il y avait 19,4% (6 cas sur 31) d'origine neuromusculaire, ce chiffre étant corrigé à 30% (6 cas sur 20) si l'on considère uniquement les patients nés vivants. Aucun cas fœtal d'arthrogrypose n'a été rapporté à une étiologie neuromusculaire dans notre série. Ceci peut s'expliquer par l'impossibilité de réaliser des explorations neuromusculaires poussées pour les cas fœtaux (examen neurologique, dosage des enzymes musculaires, électromyogramme). De plus, l'étude du nerf périphérique, l'histoenzymologie et les immunomarquages musculaires ne sont pas systématiquement réalisés à l'examen foetopathologique. Dans les séries de la littérature, l'étiologie neuromusculaire est nettement moins représentée pour l'étude de Vuopala³² (3,6% des patients seulement), et similaire dans l'étude de Darin⁸ (17,6%) (Tableau 2).

	Nombre de patients	Etiologie neurologique (nombre et pourcentage)	Etiologie neuromusculaire (nombre et pourcentage)
Notre étude	31	11 (35,5%)	6 (19,4%)
Darin et al, 2001	68	39 (57,4%)	12 (17,6%)
Vuopala et al, 1994	83	67 (80,7%)	3 (3,6%)

Tableau 2 : Répartition des étiologies neurologiques et neuromusculaires chez les patients atteints d'arthrogrypose : comparaison de notre série avec la littérature. (Les données de Pakkasjarvi et al, 2006, n'ont pu être exprimées sur ce tableau, les arthrogryposes d'origine médullaire et neuromusculaire étant confondues).

Il y avait 2 cas sur 27 d'origine chromosomique (7,4%), ce qui correspond aux données de la littérature¹². En effet les anomalies chromosomiques, sont des causes fréquentes d'arthrogrypose syndromique, mais les rétractions articulaires sont alors souvent au second plan par rapport aux malformations d'organes et ces patients ne sont pas inclus dans les études portant sur les arthrogryposes.

Il y avait un seul cas d'origine extrinsèque au fœtus (séquence de Potter) et aucun cas lié à une malformation utérine, ce qui correspond aux données de la littérature¹³. Les cas d'arthrogryposes secondaires à des malformations utérines bien que classiquement évoqués semblent en réalité rares ; dans l'étude de Hall portant sur 2300 cas d'arthrogryposes sur une période de 35 ans, seulement 1,3% des cas étaient en rapport avec une malformation utérine¹³.

Enfin il n'y avait qu'un seul cas d'amyoplasia (3,2%), alors que dans la littérature ce diagnostic est considéré comme une étiologie fréquente d'arthrogrypose (un tiers des cas selon Filges¹¹). Il s'agit d'une arthrogrypose sporadique, où le tissu musculaire strié est atrophié, remplacé par du tissu fibreux et graisseux. L'examen clinique (rétractions articulaires typiques, avec efficacité intellectuelle normale) et l'IRM musculaire en facilitent le diagnostic mais il s'agit d'un diagnostic d'exclusion. Dans notre étude, aucune IRM musculaire n'a été réalisée. De plus le biais de recrutement évoqué précédemment peut expliquer le faible nombre de cas d'amyoplasia.

Conclusion

Afin d'améliorer l'information parentale en cas de découverte anténatale de rétractions articulaires, il est indispensable de préciser le nombre d'articulations rétractées et de différencier les pieds bots des arthrogryposes.

Les échographies s'attacheront également à rechercher des malformations associées et des anomalies de mobilité fœtale et de quantité de liquide amniotique.

En cas d'arthrogrypose de découverte anténatale, les parents doivent être prévenus que le diagnostic étiologique est difficile et rarement porté avant la naissance.

Le bilan proposé peut être le suivant (Figure 9) :

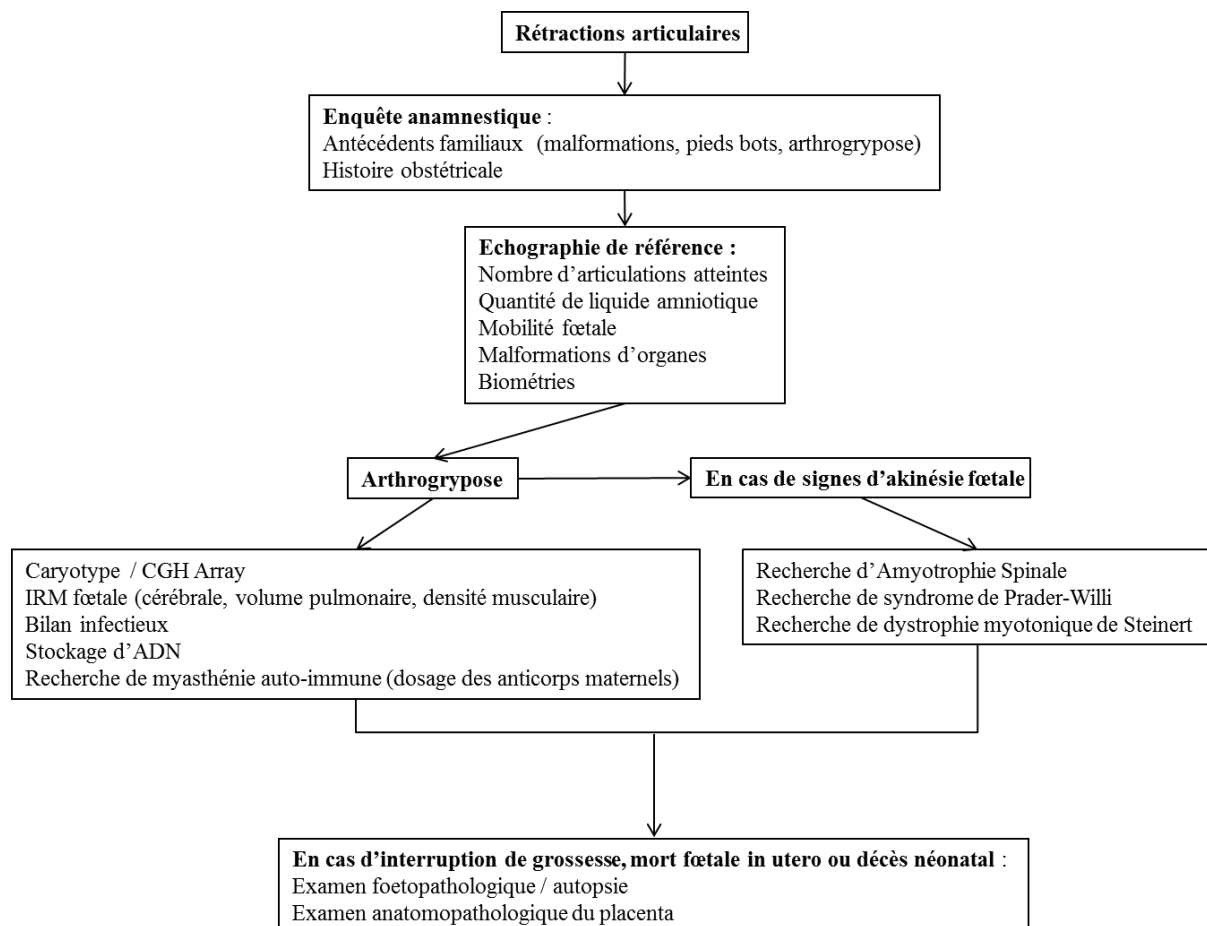


Figure 9 : Bilan étiologique à réaliser en cas de découverte échographique de rétractions articulaires.

Références

- 1- Ponsot G, Sacco S et Mancini J. Développement du système nerveux et motricité : apports de l'examen neurologique. Neurologie Pédiatrique 3^{ème} édition 2010 : 41-47.
- 2- Firth HV et Hurst JA. Clinical Genetics 2006 : 48-49.
- 3- Pakkasjarvi N, Ritvanen A, Herva R, Peltonen L, Kestila Marjo et Ignatius J. Lethal congenital contracture syndrome and other lethal arthrogryposis in Finland – an epidemiological study. American Journal of Medical genetics 2006 ; part A 140 : 1834-1839.
- 4- Kalampokas E, Kalampokas T, Sofoudis C, Deligeoroglou E et Botsis D. Diagnosing Arthrogryposis Multiplex Congenita : a Review. ISRN Obstetrics and Gynecology 2012 ; 264918 : 1-6.
- 5- Gordon N. Arthrogryposis multiplex congenital. Brain and Development 1998 ; 20 : 507-511.
- 6- Bamshad M, Van Hesst A et Pleasure D. Arthrogryposis : a Review and Update. The Journal of Bone and Joint Surgery 2009 ; 91 : 40-46.
- 7- Landrieu P. Le syndrome d'immobilité fœtale. Des signes d'alerte au diagnostic étiopathogénique. Archives de Pédiatrie 2001 ; 8 : 433-441.
- 8- Darin N, Kimber E, Kroksmark AK et Tulinius M. Multiple congenital contractures: birth prevalence, etiology, and outcome. The Journal of Pediatrics 2002 ; 140 : 61-67.
- 9- Bonilla-Musoles F, Machado LF et Osborne NG. Multiple congenital contractures (congenital multiple arthrogryposis). Journal of Perinatal Medicine 2002 ; 30 : 99-104.
- 10- Chen CP. Prenatal diagnosis and genetic analysis of fetal akinesia deformation sequence and multiple pterygium syndrome associated with neuromuscular junction disorders : a review. Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology 2012 ; 51 : 12-17.

- 11- Filges I et Hall JG. Failure to identify antenatal multiple congenital contractures and fetal akinesia – proposal of guidelines to improve diagnosis. *Prenatal Diagnosis* 2013 ; 33 : 61-74.
- 12- Hoff JM, Loane M, Gilhus NE, Rasmussen S et Daltveit AK. Arthrogryposis multiplexa congenita : an epidemiologic study of nearly 9 million births in 24 EUROCAT registers. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology* 2011 ; 159 : 347-350.
- 13- Hall JG. Uterine structural anomalies and arthrogryposis – death of an urban legend. *American Journal of Medical Genetics* 2013 ; 161 : 82-88.
- 14- Hall JG, Reed SD et Driscoll EP. Amyoplasia : a common, sporadic condition with congenital contractures. *American Journal of Medical Genetics* 1983 ; 15 : 571-590.
- 15- Dimitraki M, Tsikouras P, Bouchlariotou S, Dafopoulos A, Konstantou E et Liberis V. Prenatal assessment of arthrogryposis. A review of the literature. *The journal of Maternal-fetal and Neonatal Medicine* 2011 ; 24 : 32-36.
- 16- Roume J, Gonzales M, Martinovic J, Migne G, Mulliez N et Razavi-Encha F. Séquence malformative d'immobilité fœtale dépistage – mécanismes – étiologies – conduite à tenir. *Revue Française des Laboratoires* 1998 ; 301 : 41-45.
- 17- Rink BD. Arthrogryposis : a review and approach to prenatal diagnosis. *Obstetrical and Gynecological Survey* 2011 ; 66 : 369-377.
- 18- Burglen L, Amiel J, Lefebvre S, Burlet S, Clermont O, Raclin V et al. Survival motor neuron gene deletion in the arthrogryposis multiplex congenital-spinal muscular atrophy association. *The Journal of Clinical Investigation* 1996 ; 5 : 1130-1132.
- 19- Rudnik-Schöneborn S, Berg C, Zerres K, Betzler C, Grimm T, Eggermann T, Eggermann, Wirth R et Heller R. Genotype–phenotype studies in infantile spinal muscular atrophy (SMA) type I in Germany: implications for clinical trials and genetic counseling. *Clinical Genetics* 2009 ; 76 : 168-178.

- 20- Petit F, Cuisset JM, Rouaix-Emery N, Cancès C, Sablonnière B, Bieth E, Moerman A, Sukno S, Hardy N, Holder-Espinasse M, Manouvrier-Hanu S et Vallée L. Insights into genotype-phenotype correlations in spinal muscular atrophy : a retrospective study of 103 patients. *Muscle and Nerve* 2011 ; 43 : 26-30.
- 21- Denizot S, Boscher C, Le Vaillant C, Rozé JC et Gras Le Guen C. Distal arthrogryposis and neonatal hypotonia : an unusual presentation of Prader-Willi syndrome. *Journal of Perinatology* 2004 ; 24 : 733-734.
- 22- Fong BF et De Vries JIP. Obstetric aspect of the Prader-Willi syndrome. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2003 ; 21 : 389-392.
- 23- Geysenbergh B, De Cattle L et Vogels A. Can fetal ultrasound result in prenatal diagnosis of Prader-Willi syndrome ? *Genetic Counseling* 2011 ; 22 :207-216.
- 24- Rudnik-Schoneborn S et Zerres K. Outcome in pregnancies complicated by myotonic dystrophy : a study of 31 patients and review of the literature. *European journal of Obstetric and Gynecology and Reproductive Biology* 2004 ; 114 : 44-53.
- 25- Dufour Ph, Berard J, Vinatier D, Savary JB, Dubreucq S, Monnier JC et Puech F. Myotonic dystrophy and pregnancy a report of two cases and a review of the literature. *European journal of Obstetric and Gynecology and Reproductive Biology* 1996 ; 72 : 159-164.
- 26- Zaki M, Boyd PA, Impey L, Roberts A et Chamberlain P. Congenital myotonic dystrophy : prenatal ultrasound findings and pregnancy outcome. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2007 ; 29 : 284-288.
- 27- Polizzi A, Huson SM et Vincent A. Teratogen update : maternal myasthenia gravis as a cause of congenital arthrogryposis. *Teratology* 2000 ; 62 : 332-341.
- 28- Ravenscroft G, Sollis E, Charles AK, North KN, Baynam G et Laing NG. Fetal Akinesia : review of the genetics of the neuromuscular causes. *Journal of Medical Genetics* 2011 ; 48 : 793-801.

- 29- Vogt J, Harrison Bj, Spearman H, Cossins J, Vermeer S, Naudin ten Cate L, Morgan NV, Beeson D et Maher ER. Mutation analysis of CHRNA1, CHRNA1, CHRND, and RAPS genes in multiple pterygium syndrome / fetal akinesia patients. The American Journal of Human Genetics 2008 ; 82 : 222-227.
- 30- Cox PM, Brueton LA, Bjelogrić P, Pomroy P et Swery CA. Diversity of neuromuscular pathology in lethal multiple pterygium syndrome. Pediatric and Developmental Pathology 2002 ; 6 : 59-68.
- 31- Witters I, Moerman P et Fryns JP. Fetal akinesia deformation sequence : a study of 30 consecutive in utero diagnoses. American Journal of Medical Genetics 2002 ; 113 : 23-28.
- 32- Vuopala K, Leisti J et Herva R. Lethal arthrogryposis in Finland – a clinico-pathological study of 83 cases during thirteen years. Neuropediatrics 1994 ; 6 : 308-315.

AUTEUR : Nom : Solotareff Fagué

Prénom : Lise

Date de Soutenance : 17 décembre 2013

Titre de la Thèse : Arthrogryposes congénitales : étude descriptive de 31 cas au CHRU de Lille, entre 2005 et 2012.

Thèse - Médecine - Lille 2013

Cadre de classement : DES de Pédiatrie

Mots-clés : Arthrogrypose congénitale, diminution des mouvements actifs fœtaux, bilan étiologique

Résumé :

L'arthrogrypose correspond à des rétractions congénitales d'au moins trois articulations, en lien avec la diminution des mouvements fœtaux, dont les étiologies sont multiples. La prévalence est estimée entre 1/3000 et 1/10 000 naissances.

L'objectif de cette étude était de colliger les données du bilan réalisé, les étiologies retrouvées, et le devenir des cas d'arthrogrypose congénitale afin d'améliorer l'information parentale en cas de découverte d'arthrogrypose.

Nous avons inclus tous les patients atteints d'arthrogrypose de découverte anté- et post-natale référés en génétique au CHRU de Lille entre 2005 et 2012.

Nous avons recensé 31 cas, dont 20 sont nés vivants. L'étiologie était identifiée pour 21 patients (67,7%) : neurologique centrale dans 11 cas (35,5%), neuromusculaire dans 6 cas (19,4%), chromosomique pour 2 patients sur 27 explorés (7,4%), extrinsèque chez un patient (3,2%) et liée à une amyoplasia dans un cas (3,2%). La cause de l'arthrogrypose restait indéterminée pour 10 patients (32,3%).

Parmi les cas de diagnostic anténatal, 64,7% des grossesses n'ont pas été menées à terme. La mortalité néonatale était de 30% sur les 20 patients nés vivants. Seuls 21,4% des patients ayant survécu au-delà du premier mois de vie ont eu un développement satisfaisant (retentissement articulaire mineur après prise en charge). En revanche, 50% d'entre eux ont évolué avec un handicap fonctionnel important, et 28,6% présentaient une atteinte intellectuelle associée.

Lors de la découverte d'une arthrogrypose chez le fœtus ou à la naissance, les parents doivent être prévenus que le pronostic est globalement sombre et que le diagnostic étiologique reste indéterminé dans près d'un tiers des cas malgré les investigations proposées.

Composition du Jury :

Président : Pr Louis Vallée

Assesseurs :

Pr Sylvie Manouvrier-Hanu

Dr Louise Devisme

Dr Pascal Vaast

Dr Florence Petit