



UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE  
**FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG**

Année : 2018

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Intérêt de l'examen fœtopathologique dans le diagnostic étiologique  
des anomalies déficitaires longitudinales du rayon radial**

Présentée et soutenue publiquement le 18 mai 2018 à 16 heures  
au Pôle Recherche

**Par Morgane STICHELBOU**

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Claude-Alain MAURAGE**

**Assesseurs :**

**Madame le Professeur Sylvie MANOUVRIER-HANU**

**Madame le Professeur Véronique HOUFFLIN-DEBARGE**

**Madame le Docteur Hélène FRANQUET-ANSART**

**Directrice de Thèse :**

**Madame le Docteur Louise DEVISME**

---



## **Avertissement**

**La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

## Liste des abréviations

ADICAP	Association pour le Développement Informatique en Cytologie et Anatomie Pathologiques
ADN	Acide DésoxyriboNucléique
ADNlc	ADN foetus libre circulant
AER	Apical Ectodermal Ridge
ARN	Acide RiboNucléique
BMP	Bone Morphogenic Protein
CGH-array	Hybridation Génomique Comparative sur micro-réseau
CNV	Variation de Nombre de Copies
CPDPN	Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal
DPI	Diagnostic Pré-Implantatoire
DPN	Diagnostic Prénatal
DPNI	Dépistage Prénatal Non Invasif
FCS	Fausse Couche Spontanée
FGF	Fibroblast Growth Factor
FISH	Fluorescence <i>In Situ</i> Hybridization
HAS	Haute Autorité de Santé
HES	Hémalun Eosine Safran
IMG	Interruption Médicale de Grossesse
IRMf	Imagerie par Résonance Magnétique foetale
IVG	Interruption Volontaire de Grossesse
LADD	Lacrymo-Auriculo-Dento-Digital
MIN	Mort Inattendue du Nourrisson
MIU	Mort <i>In Utero</i>
NIPBL	NIPped-B-Like
SA	Semaine d'Aménorrhée
SF3B4	Splicing Factor 3B, Subunit 4
SHH	Sonic Hedgehog
SHOX	Short Stature Homeobox
TAR	Thrombocytémie-Aplasia Radiale
TBX	T-Box transcription factor
WNT7a	Wingless type MMTV Integration Site family, member 7A
ZP	Zone de Prolifération
ZPA	Zone d'Activité Polarisante
ZIC2	Zic family, member 2

## Table des matières

<b>Résumé .....</b>	<b>1</b>
<b>Introduction .....</b>	<b>3</b>
<b>Généralités.....</b>	<b>5</b>
I. Dépistage et diagnostic prénatal.....	5
A. Imagerie fœtale .....	5
B. Prélèvements fœtaux .....	7
C. Centres Pluridisciplinaires de Diagnostic Prénatal.....	9
D. Interruption médicale de grossesse.....	10
II. Examen fœtopathologique.....	13
A. Cadre réglementaire et protocole de pratique .....	14
B. Autopsie fœtale.....	16
C. Temps cérébral.....	18
D. Examen du placenta.....	19
E. Restauration du corps .....	19
F. Techniques anatomopathologiques.....	20
III. Conseil génétique .....	21
IV. Anomalies du rayon radial .....	25
A. Embryologie des membres supérieurs .....	25
B. Définition des malformations .....	27
C. Classification des anomalies des membres supérieurs.....	28
D. Aspects cliniques.....	30
E. Aspects radiologiques.....	30
<b>Matériels et méthodes.....</b>	<b>31</b>
I. Nature de l'étude .....	31
II. Critères d'inclusion .....	31
III. Critères d'exclusion .....	32
IV. Recueil des données .....	32
V. Examen fœtopathologique.....	33
VI. Conseil génétique.....	34
VII. Diagnostic étiologique.....	34
A. Diagnostic prénatal .....	34
B. Diagnostic étiologique final.....	34
C. Comparaison entre le diagnostic prénatal et postnatal.....	34
VIII. Impact sur le conseil génétique .....	35
<b>Résultats .....</b>	<b>37</b>
I. Constitution de la cohorte .....	37
II. Description de la population .....	37
A. Morts <i>in utero</i> spontanées.....	39
B. Interruptions médicales de grossesse .....	40
C. Décès d'un nourrisson.....	41
III. Données cliniques et paracliniques .....	42
A. Données échographiques.....	42
B. Données radiologiques.....	44
C. Données fœtopathologiques .....	45
D. Données génétiques .....	46

IV. Diagnostic étiologique.....	48
A. Hypothèses anténatales .....	48
B. Diagnostic étiologique final .....	48
C. Comparaison des diagnostics anté et post nataux .....	50
D. Résultats en fonction des circonstances du décès foetal.....	52
E. Malformations associées en fonction des cadres nosologiques .....	53
V. Conseil génétique .....	54
<b>Discussion .....</b>	<b>57</b>
<b>Conclusion.....</b>	<b>74</b>
<b>Références bibliographiques .....</b>	<b>75</b>
<b>Annexes .....</b>	<b>84</b>
Annexe 1 : Classification radiologique des anomalies déficitaires longitudinales du rayon radial.....	84
Annexe 2 : Récapitulatif des données anténatales, hypothèses diagnostiques, macroscopiques, microscopiques, cytogénétiques et du diagnostic final retenu pour les 69 dossiers de l'étude .....	85
Annexe 3 : Agénésies radiales – corrélation anatomo-radiologique .....	95
Annexe 4 : Hypoplasies radiales - corrélation anatomo-radiologique.....	96
Annexe 5 : Malformations associées.....	97
Annexe 6 : Trisomie 18.....	99
Annexe 7 : Syndrome de Nager .....	100
Annexe 8 : Syndrome TAR .....	101
Annexe 9 : Syndrome de Cornelia de Lange.....	102
Annexe 10 : Embryofoetopathie au valproate .....	103
Annexe 11 : Maladie des brides amniotiques .....	104
Annexe 12 : Prise en charge des anomalies déficitaires du rayon radial pour le diagnostic étiologique (d'après Kenelly <i>et al.</i> , 2007). .....	105

## RESUME

**Contexte** : Les anomalies déficitaires longitudinales du rayon radial sont rares. Ces malformations vont de l'hypoplasie du pouce à l'agénésie du radius. Leur diagnostic anténatal reste difficile. La fœtopathologie est actuellement considérée comme le *gold standard* en pathologie fœtale pour le bilan exhaustif des malformations congénitales. Le but de notre étude est d'évaluer l'impact de l'examen fœtopathologique sur le diagnostic étiologique de ces malformations.

**Méthode** : Il s'agit d'une étude observationnelle, rétrospective et monocentrique. Nous avons analysé les données des examens fœtopathologiques réalisés à l'Institut de Pathologie du CHRU de Lille, entre janvier 2000 et juin 2017. Le critère d'inclusion était une anomalie déficitaire longitudinale pré-axiale des membres supérieurs, diagnostiquée à l'autopsie. Les données anténatales, autoptiques, radiographiques, cytogénétiques, moléculaires et les conclusions du conseil génétique ont été recueillies. Nous avons comparé les diagnostics anté et post-nataux et répertorié les étiologies de ces malformations.

**Résultats** : 69 patients ont été inclus : 13 fœtus morts *in utero*, 55 fœtus issus d'une interruption médicale de grossesse et un nourrisson. Dans 72,5 % des cas, les anomalies radiales étaient détectées lors du suivi échographique de la grossesse. Le diagnostic étiologique anténatal était confirmé par le caryotype dans 22 % des cas et une hypothèse était évoquée dans 33 % des cas. Dans 10 % des cas, l'autopsie confirmait les données anténatales, sans montrer d'autre information. Dans 32 % des cas, elle apportait des données complémentaires, confortant le diagnostic étiologique anténatal. Dans 33 % des cas, l'examen fœtopathologique permettait de déterminer l'étiologie, directement ou par l'intermédiaire du conseil génétique. Nous avons identifié des causes chromosomiques (29 %), des causes syndromiques (17 %), des

associations malformatives (23 %), des causes environnementales ou tératogènes (4 %) et une maladie des brides amniotiques. Dans un quart des cas, l'étiologie restait inconnue.

**Conclusion :** Notre étude a démontré l'intérêt de l'autopsie pour le diagnostic étiologique des anomalies déficitaires longitudinales du rayon radial. La médecine fœtale nécessite une prise en charge multidisciplinaire où la fœtopathologie a une place importante. Les progrès de l'imagerie fœtale et de la biologie moléculaire devraient permettre de mieux connaître la pathologie fœtale et de poser des diagnostics précis.



## INTRODUCTION

Les malformations congénitales concernent 2 à 5 % des enfants nés vivants (1,2). Leur fréquence est beaucoup plus élevée chez les fœtus morts *in utero* (MIU) ou issus d'avortements spontanés (3,4). La prévalence des malformations congénitales des membres varie selon les études. Elle est estimée entre 5,6 et 21 ‰ de l'ensemble des naissances (5,6) et 39 ‰ des morts périnatales (7). Les malformations congénitales des membres peuvent être isolées ou associées à d'autres malformations. Leur prévalence est plus élevée pour les membres supérieurs que pour les membres inférieurs (64 vs 25 %) (6).

Les anomalies déficitaires du rayon radial représentent les malformations congénitales des membres supérieurs les plus fréquentes, avec une prévalence à la naissance de 1:30000 à 1:6000 (8–10). Elles résultent d'une perturbation du développement de l'axe radial, aboutissant à une hypoplasie/aplasie radiale qui entraîne des conséquences sur les os du carpe radial (scaphoïde et trapèze), le premier métacarpe et la colonne du pouce. Ces différentes structures sont atteintes de manière isolée ou combinée. Des facteurs génétiques ou environnementaux peuvent être impliqués dans leur pathogénie.

Les progrès du Diagnostic Prénatal (DPN) et le développement de la fœtopathologie sont étroitement liés. La fœtopathologie concerne l'analyse des produits de conception n'ayant pas abouti : interruptions de grossesse d'indication médicale (IMG), fausses couches ou MIU spontanées, enfants décédés en période néonatale et nourrissons (2). L'examen fœtopathologique inclut l'examen externe du corps et l'autopsie, avec dissection de chaque organe et analyse du cerveau et des annexes fœtales. Il s'agit d'une autopsie dite médico-scientifique, à distinguer de l'autopsie

médico-légale et du don du corps à la science. Cette étude complète du fœtus et des annexes a pour but d'établir un diagnostic final précis, permettant de déterminer l'étiologie des malformations. Des hypothèses diagnostiques pourront être évoquées, puis étayées par le conseil génétique. L'objectif est d'expliquer aux parents la cause des malformations de leur enfant et d'évaluer le risque de récurrence pour les futures grossesses. Ces informations permettent, dans le meilleur des cas, d'en prévenir la récurrence et d'envisager un diagnostic prénatal ou préimplantatoire (DPI) pour une grossesse ultérieure, si la gravité de la pathologie le justifie. L'autopsie médico-scientifique fœtale présente également une utilité non négligeable en épidémiologie et en santé publique (11).

Notre travail a porté sur 69 fœtus ou nouveau-nés pour lesquels le diagnostic d'anomalie déficitaire de l'axe radial a été porté ou confirmé par l'examen fœtopathologique réalisé à l'Institut de Pathologie du CHRU de Lille. Le but de notre étude était de déterminer l'apport de l'examen fœtopathologique au diagnostic étiologique des anomalies déficientes longitudinales du rayon radial. Nous avons donc comparé le diagnostic étiologique évoqué en anténatal au diagnostic final, incluant les données fœtopathologiques, radiologiques et du conseil génétique. Ainsi, les malformations fœtales pouvant être associées aux anomalies radiales se sont dégagées de cette analyse. De plus, nous avons répertorié les cadres nosologiques les incluant.

## GENERALITES

### I. Dépistage et diagnostic prénatal

Ces deux notions étant souvent confondues, il est important de les distinguer.

Le dépistage prénatal désigne l'ensemble des techniques mises en place pour évaluer si le fœtus a un risque augmenté d'être affecté par un handicap ou une anomalie génétique.

Le diagnostic prénatal a pour but de déterminer, lorsque cela est possible, le diagnostic de l'affection fœtale (12), afin de préciser le pronostic et l'état de l'enfant à naître. Le DPN est défini par le législateur par « *des pratiques médicales, y compris l'échographie obstétricale et fœtale, ayant pour but de détecter in utero, chez l'embryon ou le fœtus, une affection d'une particulière gravité* » (art L.2131-1 du Code de la Santé Publique).

Ces pratiques médicales relèvent de la clinique, de l'imagerie et de la biologie, tant pour le dépistage que pour le DPN (13). Toutes les femmes peuvent avoir accès aux moyens de dépistage et de DPN, quelles que soient leurs ressources ou leurs conditions sociales. Le clinicien doit fournir à la patiente une information claire, précise et adaptée, orale et écrite. La patiente choisit si elle accepte le test, en signant un consentement libre et éclairé.

#### A. Imagerie fœtale

L'échographie est la méthode de choix en périnatalité, en raison de son innocuité. Elle permet de repérer un risque ou une anomalie et de surveiller la grossesse par la suite. L'échographie est l'examen clé pour la surveillance des grossesses normales

et pour le dépistage des malformations. Elle ne présente aucun risque pour la mère ou le fœtus. Trois échographies sont recommandées. L'échographie du premier trimestre [11-13 semaine d'aménorrhée (SA)], dite de datation, permet la mesure de la clarté nucale et le dépistage des malformations majeures. L'échographie du deuxième trimestre (21-23 SA), dite morphologique, permet l'évaluation de la croissance fœtale, le dépistage des malformations et l'analyse du placenta. L'échographie du troisième trimestre (32-34 SA), dite de croissance fœtale, permet le dépistage des malformations à révélation tardive, l'évaluation du bien-être fœtal et le contrôle des annexes fœtales.

Il est possible de compléter l'échographie par un examen doppler pour apprécier la fonction placentaire. L'échographie en 3 dimensions (3D) présente un intérêt dans certaines situations pour obtenir des informations volumiques.

Certaines informations devant figurer dans le compte rendu des échographies anténatales sont exigées (14). En ce qui concerne l'étude des membres :

- Au premier trimestre, le praticien doit attester de la présence des quatre membres, comprenant chacun trois segments.
- Au deuxième trimestre, le praticien doit attester de la présence des quatre membres, comprenant chacun trois segments et mesurer la longueur fémorale.
- Au troisième trimestre, la mesure de la longueur fémorale est la seule information obligatoire pour les membres.

Le taux de détection des anomalies des membres en période prénatale est variable en fonction du terme et du type d'anomalie. Dans 20 à 25 % des cas, l'anomalie congénitale des membres échapperait au diagnostic anténatal (15). Le taux de dépistage semble plus important quand il existe des malformations associées (16).

Le taux de détection des anomalies des membres supérieurs varie de 31 à 42 % selon les études (17,18). Il est plus difficile de les dépister s'il s'agit d'une anomalie distale (18).

L'Imagerie par Résonance Magnétique fœtale (IRMf) ne présente pas non plus de rayonnement ionisant. Cet examen complémentaire se justifie après le dépistage échographique. Il peut être réalisé dans certaines situations : pathologie squelettique, malformations cérébrales, anomalies thoraciques et abdominales.

Le scanner fœtal permet l'étude du squelette fœtal. Cependant, en raison de son caractère irradiant, les indications doivent être strictes et discutées à la réunion du Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal (CPDPN).

## **B. Prélèvements fœtaux**

Les prélèvements fœtaux et placentaires ont pour but le recueil des cellules fœtales, en vue d'analyses complémentaires. Une information claire et adaptée doit être fournie à la patiente. Le recueil de son consentement est exigé pour la réalisation de chaque prélèvement et des analyses (articles R 2131-1 et R 2131-2 du Code de la Santé Publique).

### **1. Les prélèvements invasifs**

La biopsie de villosités chorales (choriocentèse), à partir de 11 SA, consiste à aspirer des cellules cytotrophoblastiques. L'index mitotique élevé de ces cellules permet d'obtenir un caryotype fœtal en 24 heures. Il sera confirmé après culture cellulaire. Le principal risque est la perte fœtale, estimée entre 1,5 et 2,5 %.

L'amniocentèse, réalisée sous contrôle échographique, au mieux entre 15 et 17 SA, permet de récupérer du liquide amniotique contenant des cellules fœtales, notamment cutanées et de réaliser des analyses génétiques (cytogénétiques et moléculaires), biochimiques (dosages enzymatiques) et infectieuses. Le risque de fausse couche est de 0,5 à 1 %.

Le prélèvement de sang fœtal ou cordocentèse, dès 20 SA, permet d'autres analyses, comme l'étude de la fonction rénale, de la formule sanguine ou des dosages hormonaux.

D'autres prélèvements sont possibles sur les urines et les épanchements des séreuses, pour des analyses biochimiques ou cytologiques.

## **2. Les prélèvements non invasifs**

De l'ADN et de l'ARN fœtaux, provenant du trophoblaste, circulent dans le sang maternel en faible quantité (19,20). L'ADN fœtal libre circulant (ADNlc) peut être détecté dès la 5<sup>ème</sup> ou la 6<sup>ème</sup> SA. Aux alentours de la 10<sup>ème</sup> SA, il représente environ 10 % de l'ADN maternel total circulant. Sa demi-vie est courte.

Les tests de dépistage prénatal non invasif (DPNI) sont basés sur l'analyse de l'ADNlc dans le sang maternel. Des tests de DPNI sont disponibles pour des aneuploïdies des autosomes (21, 13 et 18) et des gonosomes. Il est également possible de détecter des microdélétions (21). Actuellement, ces tests ne sont pas utilisés en diagnostic, uniquement en dépistage. Il est important de tenir compte de leurs limites en fonction des indications. Ces méthodes non invasives peuvent être utilisées pour la détermination du sexe fœtal ou du Rhésus.

Actuellement, en France, un arrêté de juin 2009 fixe « *les règles de bonnes pratiques en matière de dépistage et de diagnostic prénatal avec utilisation des marqueurs sériques maternels de la trisomie 21* ». La stratégie de dépistage prénatal de la trisomie 21 est basée, au premier trimestre de grossesse, sur un test combinant la mesure échographique de la clarté nucale rapportée à la longueur cranio-caudale (de 11 SA à 13 SA + 6 jours) et le dosage des marqueurs sériques maternels. Au premier trimestre, la protéine plasmatique placentaire de type A (PAPP-A) et l'hormone chorionique gonadotrope humaine sous unité bêta ( $\beta$ -hCG) sont dosées. Au deuxième trimestre, les dosages portent sur l'hCG totale ou sa sous unité libre et l'alpha fœto-protéine ou l'œstriol non conjugué. Des algorithmes mathématiques permettent de calculer une estimation du risque en intégrant les marqueurs sériques, la clarté nucale, l'âge maternel et les éventuels antécédents d'anomalie chromosomique.

Depuis Avril 2017, la Haute Autorité de Santé (HAS) recommande le test de dépistage sur ADNlc dans le sang maternel chez les femmes enceintes qui ont un risque élevé de trisomie 21 fœtale, entre 1/51 et 1/1000, après le premier dépistage (en général, dépistage combiné du premier trimestre). Le caryotype fœtal est recommandé d'emblée si le risque est  $\geq 1/50$  (22).

### **C. Centres Pluridisciplinaires de Diagnostic Prénatal**

Les CPDPN ont été constitués lors de la loi de bioéthique de 1994. Ils fonctionnent depuis 1999, date de parution du décret d'application. Leurs missions sont de favoriser la mise en œuvre et l'accès aux activités de DPN ; de donner un avis et des conseils en termes de diagnostic, de thérapeutique et de pronostic quand une affection est détectée ; de poser l'indication d'un recours au DPI et de participer à

l'enseignement et au partage des connaissances théoriques (arrêté juin 2015, article R.2131-10 du Code de la Santé Publique).

Lorsqu'une anomalie est détectée chez le fœtus, le CPDPN doit attester si celle-ci présente « une forte probabilité que l'enfant à naître soit atteint d'une affection d'une particulière gravité et reconnue comme incurable au moment du diagnostic » (art L. 2213-1 du Code de la Santé Publique). La femme enceinte ou le couple peuvent alors, sur leur initiative et s'ils le souhaitent, formuler une demande d'IMG. Si cette demande est recevable, l'attestation est signée par deux médecins membres du CPDPN, qualifiés parmi les spécialités suivantes : gynécologie-obstétrique, échographie fœtale, pédiatrie néonatale et génétique médicale. Si l'indication d'IMG n'est pas retenue, le CPDPN doit s'assurer de la poursuite du suivi de la grossesse, de l'accouchement et de la prise en charge néonatale. La femme enceinte a toutefois la possibilité, si elle le désire, de solliciter l'avis d'un autre CPDPN.

Le CPDPN a la possibilité de donner l'autorisation d'un DPI si les conditions « *d'une maladie génétique entraînant la mort dès les premières années de la vie et reconnue comme incurable au moment du diagnostic* » sont réunies (loi R.2131-4 du Code de la santé publique). Le DPI correspond à un diagnostic cytogénétique ou moléculaire, réalisé sur des cellules prélevées sur l'embryon *in vitro*, avant son transfert dans l'utérus. Cette procédure permet, au couple à risque, de ne pas transmettre une maladie génétique connue.

## **D. Interruption médicale de grossesse**

En France, deux types d'interruption médicale de grossesse sont reconnus, depuis la loi Veil du 17 janvier 1975 : l'interruption volontaire de grossesse (IVG) et l'IMG.



Cette loi distingue l'interruption d'une grossesse qui n'est pas souhaitée par la femme, de l'interruption d'une grossesse pour des raisons fœtales ou maternelles, bien que celle-ci soit souhaitée par la femme.

Les IMG peuvent être pratiquées « à toute époque », jusqu'au terme de la grossesse et les IVG jusqu'à 14 SA depuis 2001.

Initialement, la majorité des IMG était pratiquée pour des raisons maternelles. Par la suite, avec le développement du DPN, les IMG pour indications fœtales ont augmenté. Le 29 Juillet 1994, le législateur a complété la loi de Bioéthique en ajoutant deux lois : l'une relative au respect du corps humain et l'autre relative au don et à l'utilisation des éléments et produits du corps, à l'assistance médicale à la procréation et au DPN.

Les IMG sont encadrées par les articles 2213-1 25 et 26 de la loi du 4 Juillet 2001 du code de la santé publique (dernière modification par la loi du 7 Janvier 2011).

*« L'interruption volontaire d'une grossesse peut, à toute époque, être pratiquée si deux médecins membres d'une équipe pluridisciplinaire attestent, après que cette équipe a rendu son avis consultatif, soit que la poursuite de la grossesse met en péril grave la santé de la femme, soit qu'il existe une forte probabilité que l'enfant à naître soit atteint d'une affection d'une particulière gravité reconnue comme incurable au moment du diagnostic. »*

*« Lorsque l'interruption de grossesse est envisagée au motif que la poursuite de la grossesse met en péril grave la santé de la femme, l'équipe pluridisciplinaire chargée d'examiner la demande de la femme comprend au moins quatre personnes qui sont un médecin qualifié en gynécologie-obstétrique, membre d'un centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal, un praticien spécialiste de l'affection dont la femme est atteinte, un médecin choisi par la femme et une personne qualifiée tenue au secret professionnel qui peut être un assistant social ou un psychologue. Le médecin*

*qualifié en gynécologie-obstétrique et le médecin qualifié dans le traitement de l'affection dont la femme est atteinte doivent exercer leur activité dans un établissement de santé. »*

*« Lorsque l'interruption de grossesse est envisagée au motif qu'il existe une forte probabilité que l'enfant à naître soit atteint d'une affection d'une particulière gravité reconnue comme incurable au moment du diagnostic, l'équipe pluridisciplinaire chargée d'examiner la demande de la femme est celle d'un centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal. »*

## II. Examen fœtopathologique

Lorsque la grossesse est interrompue, spontanément ou médicalement en raison de malformations, il est important de proposer aux parents un examen fœtopathologique, surtout lorsqu'un diagnostic précis n'a pas pu être établi en anténatal.

L'examen fœtopathologique est considéré comme l'examen de référence pour l'étude des causes d'échec d'une grossesse (23,24). Il s'agit d'un examen médical permettant la prise en charge globale du fœtus. En effet, le fœtus est un patient à part entière, ayant sa place dans l'histoire familiale, tant sur le plan médical que social (25). Cet examen *post mortem* du fœtus et de ses annexes a pour but, en tenant compte des données prénatales, de comprendre la cause du décès si la grossesse s'est arrêtée spontanément ou de réaliser le bilan complet des malformations en cas d'IMG, pour arriver à un diagnostic étiologique précis. Dans plus de la moitié des cas, des informations supplémentaires sont apportées par l'autopsie fœtale (26).

L'objectif de cet examen est de déterminer l'origine des malformations fœtales, afin d'évaluer le risque de récurrence pour les futures grossesses. La fœtopathologie permet aussi de collecter et d'améliorer les connaissances dans le domaine de la médecine fœtale, d'augmenter la performance du diagnostic anténatal, d'envisager une meilleure prévention et, lorsque cela est possible, un traitement. Les données des examens fœtopathologiques concourent à la « veille sanitaire » concernant les agents tératogènes, médicamenteux ou environnementaux. Elles participent à caractériser le spectre des syndromes malformatifs qui ont une variabilité phénotypique ou une présentation fœtale différente de celle décrite en post-natal. Elles contribuent, de plus, aux corrélations phénotype-génotype. Toutes ces

informations permettent une amélioration du dépistage prénatal des affections fœtales.

## A. Cadre réglementaire et protocole de pratique

En France, il existe un cadre réglementaire précis qui doit être respecté. L'enregistrement à l'état civil dépend en partie de la notion administrative et législative de la viabilité fœtale, basée sur les recommandations de l'Organisation Mondiale de la Santé datant de 1977, à savoir un terme supérieur à 22 SA ou un poids de naissance supérieur à 500 grammes.

La circulaire interministérielle DGCL/DACS/DHOS/DGS/DGS/2009/182 du 19 juin 2009 permet, depuis le 20/08/2008, d'inscrire à l'état civil tous les enfants nés sans vie, indépendamment de leur terme et de leur poids de naissance (sauf pour les IVG et les FCS < 15 SA), grâce à la délivrance d'un certificat d'accouchement. L'enfant peut alors être déclaré comme enfant sans vie, si les parents le souhaitent.

- Enfant nés vivants et viables ( $\geq 22$  SA ou  $\geq 500$  g), la déclaration d'état civil doit être faite dans les trois jours. Un acte de naissance puis un acte de décès sont établis.
- Enfants nés vivants et non viables (< 22 SA et < 500 g), dans ce cas plus rare, l'état civil établit un acte d'enfant sans vie.
- Enfants morts-nés, un acte d'enfant né sans vie peut être établi à l'état civil, sans délai fixé.

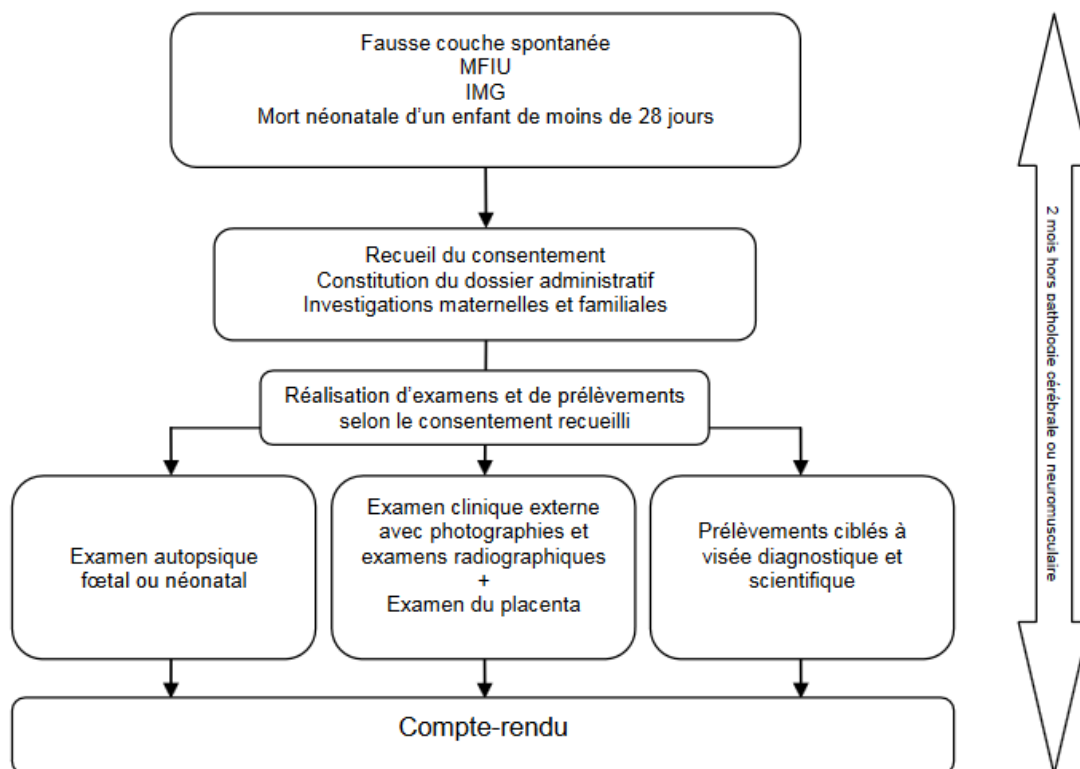
L'autorisation parentale d'autopsie est obligatoire, quel que soit le terme. Seule la signature de la mère est requise quand l'enfant est déclaré sans vie à l'état civil. En revanche, quand un certificat de naissance et un certificat de décès ont été établis, les signatures, de la mère et du père, sont nécessaires.

La pratique de l'autopsie est soumise au décret d'août 2007 concernant les salles d'autopsie. L'article L.1241-5 du Code de la Santé Publique précise une législation pour les prélèvements : « *Des tissus ou cellules embryonnaires ou fœtaux ne peuvent être prélevés, conservés et utilisés à l'issue d'une interruption de grossesse qu'à des fins diagnostiques, thérapeutiques ou scientifiques* ». Un agrément est délivré par l'Agence Régionale de Santé pour la réalisation des autopsies scientifiques.

Le transport du corps nécessite dans tous les cas le respect de la réglementation des transports de pièce anatomique dont l'application est suffisante pour les enfants nés sans vie. Pour les enfants nés vivants, le transport du corps doit être effectué par un opérateur habilité dans un véhiculé agréé.

Le devenir du corps dépend de la volonté des parents. Pour les enfants nés sans vie, les parents peuvent, s'ils le souhaitent, organiser des obsèques personnelles. Si les parents ne le désirent pas, le corps suivra le circuit d'incinération collective. Il en est de même quand la famille n'effectue pas de déclaration d'état civil dans les 10 jours. Pour les enfants nés vivants et viables, les parents ont l'obligation de prendre en charge les démarches funéraires.

En juin 2014, l'HAS a publié un « protocole type d'examen autoptique fœtal et néonatal » qui décrit les étapes successives de l'examen fœtopathologique (Figure 1) (27).



**Figure 1 :** Chronologie des investigations d'après le protocole type d'examen autopsique fœtal ou néonatal de l'HAS Juin 2014 (27).

## B. Autopsie fœtale

L'autopsie se pratique sur un fœtus non fixé par le formol, pouvant être conservé au préalable à + 4°C. Elle se déroule en plusieurs étapes.

Le bilan radiographique fait partie intégrante du bilan autopsique fœtal et doit être systématique, quel que soit l'âge ou l'état du fœtus. Il apporte des informations sur la croissance fœtale, l'âge osseux, les malformations, les lésions du squelette et d'éventuelles calcifications viscérales. Il peut être réalisé dans un service de radiologie ou dans le laboratoire de pathologie s'il est équipé. Il est indispensable que le fœtus soit bien positionné et que les paramètres soient adaptés. Il comporte des clichés systématiques du squelette corps entier, face et profil, y compris la face et le crâne et en dégagant bien les extrémités. En fonction de l'anamnèse et du premier examen clinique, des incidences supplémentaires peuvent être ajoutées.

Les photographies du corps et du visage, de face et les deux profils, sont prises systématiquement avant l'autopsie. Des clichés complémentaires sont réalisés pour toute anomalie observée à l'examen externe et en cours de dissection.

L'examen externe est réalisé suivant un protocole rigoureux. La première étape concerne la biométrie foétale : poids, taille comportant la distance vertex-talon et la distance vertex-coccyx, la longueur du pied et le périmètre crânien. Ces mensurations sont comparées à des abaques établies en fonction du terme (28). L'aspect global du fœtus est ensuite observé : éventuels signes de macération pour dater la rétention *in utero*, pilosité, œdème. Les différentes parties du corps sont décrites pour une analyse exhaustive et systématique des éventuelles malformations et/ou déformations. La face est précisément analysée ; la longueur des fentes palpébrales, les distances inter-canthus internes et inter-canthus externes sont mesurées.

L'inspection *in situ*, après une incision thoraco-abdominale médiane, permet de vérifier les rapports anatomiques des différents organes.

L'éviscération est pratiquée en monobloc, après avoir récliné l'aorte vers le haut et l'œsophage vers le bas ; puis le bloc cœur-poumon est séparé du bloc abdominal. Chaque organe est ensuite décrit, disséqué, pesé, mesuré et comparé à des abaques en fonction du terme (29).

Des échantillons tissulaires (poumon, foie et muscle) sont prélevés stérilement au décours de l'éviscération, congelés et stockés à - 80°C pour une éventuelle analyse ultérieure de l'ADN foetal. En fonction du contexte clinique, d'autres prélèvements sont pratiqués pour la virologie ou la bactériologie. Des tissus foetaux ou placentaires stériles peuvent être placés dans un milieu de conservation (RPMI) pour une étude cytogénétique, lorsqu'elle n'a pas été réalisée préalablement et qu'elle s'avère indispensable.

La fixation des organes dans un volume adéquat de formol tamponné (dix fois le volume de l'organe) durant une semaine est nécessaire. Des prélèvements sont ensuite réalisés sur chaque tissu : peau, muscle strié, larynx, thyroïde, thymus, cœur, poumons, foie, rate, pancréas, tube digestif, surrénales, reins et gonades. Ils sont inclus en paraffine, puis coupés, montés sur lame et colorés.

L'analyse microscopique des coupes histologiques des prélèvements fœtaux est systématique.

### **C. Temps cérébral**

L'étude du système nerveux central est indispensable (30).

L'extraction du cerveau est pratiquée après incision du cuir chevelu selon une ligne bi-mastoïdienne. La peau est alors réclinée vers l'avant et vers l'arrière. La boîte crânienne est ensuite ouverte aux ciseaux en suivant les sutures osseuses chez le fœtus et à la scie à oscillations chez le nourrisson. Les hémisphères cérébraux, le cervelet et le tronc cérébral sont prélevés en un ou deux blocs. La présence des bulbes olfactifs, de l'hypophyse et des tractus optiques est vérifiée. Des prélèvements complémentaires sont pratiqués selon le contexte (moelle épinière, globes oculaires). La base du crâne est examinée, notamment les canaux semi-circulaires. La fixation du cerveau, placé dans un volume adéquat de formol, dure un mois.

La macroscopie, effectuée après rinçage, permet d'évaluer la configuration externe du cerveau, la biométrie et le développement de la gyration en fonction du terme. Les structures internes sont observées après section selon les plans de référence.



L'analyse microscopique comprend au minimum le parenchyme cérébral frontal, pariétal, temporal et occipital, le cervelet (vermis et hémisphères cérébelleux), le tronc cérébral (pédoncule, protubérance, bulbe) et la moelle épinière cervicale haute.

#### **D. Examen du placenta**

L'examen du fœtus est indissociable de celui du placenta (31). L'insertion du cordon sur la face chorale placentaire et le nombre de vaisseaux ombilicaux sont précisés. Le placenta est pesé sans cordon ni membranes. La valeur est comparée à la valeur théorique pour le terme annoncé et au poids fœtal. Le placenta est mesuré sur deux diamètres et sur l'épaisseur. La face chorale et la face basale sont décrites. Le placenta est ensuite coupé par tranches de section de 1 cm d'épaisseur, perpendiculairement au grand axe. Le parenchyme placentaire et les éventuelles lésions sont décrits et mesurés. Les lésions majeures sont photographiées. Des prélèvements systématiques sont réalisés sur le cordon, les membranes et le parenchyme placentaire, central et périphérique. Des prélèvements complémentaires, ciblés sur des zones lésionnelles, peuvent être effectués.

#### **E. Restauration du corps**

Une restauration tégumentaire est effectuée, à la chambre mortuaire centrale, pour le respect de l'intégrité du corps humain, sous responsabilité médicale. Le corps peut alors être présenté à la famille.

## **F. Techniques anatomopathologiques**

Tous les prélèvements sont mis en cassette et inclus en paraffine. Les blocs sont coupés à une épaisseur de 4 microns et étalés sur une lame de verre. La coloration de routine est l'HES (Hémalun Eosine Safran). La lame est ensuite recouverte d'une lamelle. Des techniques complémentaires (colorations spéciales, étude immunohistochimique) peuvent être demandées. Après l'analyse microscopique, un compte rendu, détaillé et complet, est saisi. Il reprend l'ensemble des données macroscopiques et microscopiques dont la synthèse est formulée dans la conclusion. Une hypothèse diagnostique est évoquée lorsque cela est possible. L'ensemble des données sont codées avec le thésaurus ADICAP (Association pour le Développement Informatique en Cytologie et Anatomie Pathologiques) dans le logiciel du service DIAMIC®.

Cette activité nécessite une prise en charge globale du dossier, parfois complexe, du fœtus ou de l'enfant. Des études récentes ont évalué le temps global passé par le pathologiste pour chaque autopsie : 6 heures pour un fœtus, 10 heures pour un nouveau-né et 15 heures pour un nourrisson ou un enfant (32).

L'examen fœtopathologique est un acte médical nécessaire pour la prise en charge des grossesses ultérieures, par l'intermédiaire du conseil génétique. En cas de refus d'autopsie par les parents, il est utile de recueillir un maximum d'informations sur le fœtus, en réalisant un examen externe complet, des photographies et des radiographies.

### III. Conseil génétique

Le conseil génétique est crucial pour la synthèse des données anté et post natales. Le généticien reprend les résultats de l'examen foetopathologique et des examens complémentaires pour poser, si possible, un diagnostic étiologique précis et évaluer le risque de récurrence (33). Cette étape est essentielle pour fournir une information objective au couple quant à la cause de la perte foetale et des malformations. Elle permet de lui retirer un sentiment de culpabilité ou de rectifier les causes imaginées. Par la suite, des mesures de prévention et/ou de dépistage sont proposées. Il peut s'agir d'une surveillance rapprochée pour la prochaine grossesse ou d'un diagnostic prénatal, voire pré-implantatoire. Le généticien fournit une information claire et complète au couple, parfois même à sa famille au sens large, quant au risque pour la descendance. Il l'aide dans ses prises de décision, sans rien imposer.

En pratique, la consultation en génétique clinique est proposée aux parents par les cliniciens qui ont suivi la grossesse. Cette démarche est personnelle, propre à chaque couple, parfois initiée par les parents eux-mêmes. Dans ce contexte, la consultation de génétique clinique présente plusieurs particularités. En effet, elle s'adresse au couple et concerne une tierce personne, le fœtus ou l'enfant. Elle n'a pas de visée thérapeutique immédiate. Le conseil génétique se déroule en plusieurs étapes. Dans un premier temps, l'histoire médicale du couple et des membres de sa famille est revue pour évaluer le risque de récurrence d'une pathologie héréditaire. Dans un deuxième temps, les informations concernant la pathologie en cause, son mode de transmission, un éventuel test diagnostique, la prise en charge des futures grossesses et les mesures de prévention, sont transmises (34).

Lorsqu'un test génétique est proposé aux parents, deux consultations sont réalisées. La première consultation « pré-test » permet d'exposer les bénéfices, les limites et les risques de chaque test présenté ; de fournir une information adaptée et de recueillir le consentement parental. Le couple prend alors sa propre décision. Conformément aux articles R.1131-4 et R.1131-5 du Code de la Santé Publique, le recueil du consentement éclairé, écrit et signé, pour les examens « *des caractéristiques génétiques d'une personne ou à son identification par empreintes génétiques à des fins médicales* » est obligatoire. Une fois le test effectué, les résultats sont communiqués et expliqués lors d'une nouvelle consultation « post-test ». Actuellement, avec le développement rapide des plateformes de génomique, l'accès aux analyses génétiques est facilité, mais reste relativement long. Il est essentiel de s'assurer d'un conseil génétique adapté dans toutes les circonstances, notamment si les tests sont prescrits par des praticiens en dehors d'une consultation en génétique (35).

Malgré l'apport des nouvelles technologies de biologie moléculaire au diagnostic anténatal, les techniques conventionnelles sont encore utiles (36). En cytogénétique classique, un caryotype standard peut être réalisé à partir de la culture de cellules fœtales. Il a une résolution de 7 à 10 mégabases. Des techniques complémentaires dont la Fluorescence *In Situ* Hybridation (FISH), peuvent être mises en œuvre. L'analyse chromosomique par puce à ADN avec la technique CGH-array (Hybridation Génomique Comparative sur micro-réseau) est actuellement recommandée comme test cytogénétique de première intention en cas de malformation diagnostiquée en prénatal. Le principe de cette technique consiste en une co-hybridation de l'ADN du patient et de l'ADN d'un témoin, chacun marqué par un fluorochrome différent, sur une lame comportant de nombreuses sondes. La

position précise de chaque sonde sur le génome humain est connue. Ensuite un traitement informatisé des signaux permet d'obtenir des ratios de fluorescence et génère des profils de variation du nombre de copies (CNV). La résolution dépend du type de CGH-array, du nombre et du type de sondes, et de leur espacement sur le génome. Il existe des puces « pangénomiques » et des puces « à façon » ciblant des régions d'intérêt. Cette analyse chromosomique *microarray* a de nombreux avantages. Elle ne nécessite pas de culture cellulaire ni d'avoir une idée préalable du chromosome en cause, comme en FISH. Sa résolution est haute (100 à 1000 fois plus résolutive que le caryotype standard) et ses résultats peuvent être comparés à ceux des bases de données. Mais elle présente des inconvénients. Cette technique ne permet pas de détecter les triploïdies ni les anomalies chromosomiques équilibrées, ni d'en comprendre le mécanisme. De plus, il est possible de manquer des informations dans les zones non couvertes par les sondes. L'analyse des résultats est parfois complexe avec des données difficiles à interpréter, surtout dans le contexte de test prénatal (37). L'analyse *microarray* détecte des CNV ayant une signification clinique, non identifiées par le caryotype standard, dans 6 % des grossesses ayant une anomalie échographique (36). En pathologie foetale, l'analyse *microarray* est particulièrement intéressante, notamment pour les MIU spontanées avec rétention foetale, car elle ne nécessite pas de cellules viables (38).

A l'époque actuelle du séquençage haut débit, les données moléculaires et les connaissances en génétique humaine sont en pleine expansion. Plusieurs stratégies sont envisageables en fonction du contexte et des données disponibles : soit une approche globale (séquençage d'exome ou de génome), soit une approche ciblée (région chromosomique d'intérêt ou un groupe de gènes cibles pour une pathologie donnée). Ces techniques ont une résolution à la base près. La formation de cohorte de patients présentant le même phénotype clinique permet la découverte de

nouveaux gènes candidats ou de nouveaux variants pouvant expliquer la pathologie étudiée. En effet, les nombreuses données moléculaires, générées par le séquençage haut débit, permettent de découvrir de nouveaux gènes impliqués en pathologie humaine et de mieux classer les syndromes. Ces avancées récentes aboutissent à une meilleure corrélation génotype-phénotype. Les données moléculaires sont cruciales en pathologie fœtale où les phénotypes sont parfois extrêmement sévères (39). D'ailleurs, les fœtopathologistes jouent un rôle important dans les corrélations phénotype-génotype de pathologies rares et létales (40,41). C'est pourquoi il est important, à l'examen fœtopathologique, de décrire un phénotype complet et précis qui permettra de le rapporter aux multiples données générées par le séquençage d'exome ou de génome et éventuellement de classer les variants. En pathologie fœtale, il est donc nécessaire de compléter les informations fournies par l'échographie par un examen *post-mortem* : au mieux une autopsie, sinon une imagerie, pour interpréter correctement les données du séquençage haut débit (42). Cette méthode d'analyse de l'exome offre non seulement une meilleure connaissance des phénotypes syndromiques anténataux et des pathologies fœtales létales, mais aussi des possibilités de DPN. Actuellement, dans la littérature, le taux de diagnostic après un séquençage d'exome chez un fœtus varie de 6,2 % à 80 % (43). En routine, il persiste néanmoins des difficultés en termes de temps technique, d'interprétation des variants et sur le plan sociétal et éthique (43).

## IV. Anomalies du rayon radial

### A. Embryologie des membres supérieurs

La présentation clinique des malformations en pathologie humaine permet de mieux comprendre les mécanismes de mise en place des membres (44). La formation d'un membre est un processus complexe, impliquant plusieurs voies de signalisation et une régulation temporo-spatiale coordonnée par des facteurs de transcription avec leurs récepteurs et des éléments régulateurs (45). Les deux premières étapes consistent en l'initiation de l'apparition du bourgeon d'un membre, puis son identification en tant que membre supérieur grâce au gène du facteur de transcription *TBX5* (*T-box transcription factor*) (46). Les bourgeons des membres supérieurs, développés à partir du mésoderme latéral, apparaissent aux 26<sup>ème</sup> - 28<sup>ème</sup> jours de vie embryonnaire. Ils correspondent à de petits bombements de la paroi latérale du corps, à la hauteur des premiers somites (entre C5 et C8). Ils sont recouverts par l'ectoderme et aboutissent à la formation d'une zone « organisatrice » appelée crête ectodermique apicale (AER) et d'une zone de prolifération mésodermique sous-jacente (ZP) où l'activité mitotique est intense. La formation de l'AER témoigne d'interactions épithélio-mésenchymateuses dans la formation du membre (47). La troisième étape intéresse la croissance du membre selon trois axes : proximo-distal (de l'épaule vers la main), antéro-postérieur (du pouce au V<sup>ème</sup> doigt) et dorso-ventral (de la paume au dos de la main) (48) (Figure 2) .

*La croissance proximo-distale* est contrôlée par l'AER. Les cellules du mésoderme latéral expriment le facteur de croissance FGF10 (*Fibroblast Growth Factor*) qui induit l'expression des gènes de la famille des facteurs de croissance fibroblastiques, comme FGF8 dans l'ectoderme. FGF8 va alors créer une boucle d'activation épithélio-mésenchymateuse avec FGF10 qui est essentielle pour le développement

du membre (49). La sécrétion des FGF a un rôle dans la survie des précurseurs cellulaires, la prolifération cellulaire, la croissance du bourgeon de membre et la formation des structures distales. L'AER assure la persistance de la prolifération des cellules mésenchymateuses pendant la croissance du membre. La ZP permet la différenciation des structures distales à partir du mésoderme sous-jacent.

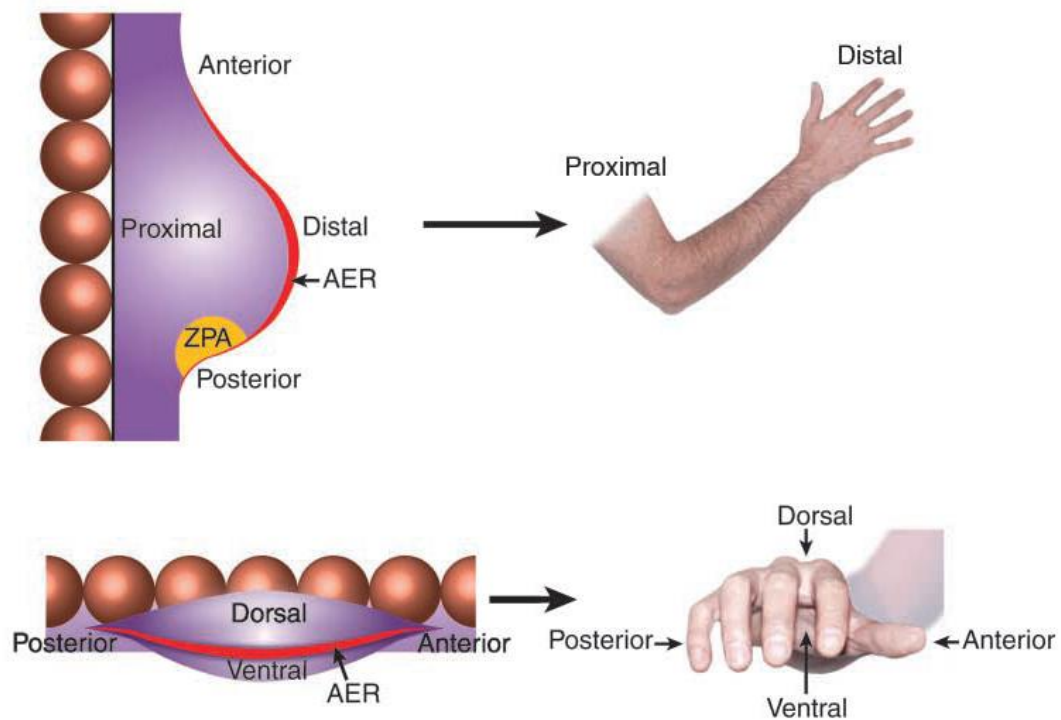
*Le développement antéro-postérieur* est sous la dépendance de la zone d'activité polarisante (ZPA) *via* la sécrétion du morphogène Sonic hedgehog (SHH). Elle est située à la partie postérieure du bourgeon de membre et correspond à un regroupement de cellules mésodermiques. La ZPA participe également au maintien de la croissance proximo-distale, en participant à la persistance de l'expression des FGFs au niveau de l'AER.

*Le développement dorso-ventral* est régulé par la voie WNT/BMP (*Bone Morphogenic Protein*) qui induit l'expression de gènes spécifiques : *WNT7A* au niveau de l'ectoderme dorsal et *ENGRAILED (EN1)* au niveau de l'ectoderme ventral (46). *WNT7A* intervient également dans la régulation de SHH.

La formation d'un membre implique d'autres tissus. Les os, les tendons et la vascularisation sont développés à partir du mésoderme latéral, alors que les muscles dérivent de précurseurs à partir du dermomyotome de somites (50).

Les palettes des mains apparaissent à 33 jours. Les rayons digitaux apparaissent au cours de la sixième semaine. Un phénomène de mort cellulaire programmée des régions inter-digitales va permettre de libérer les doigts. Dès la fin de la huitième semaine, tous les composants des membres supérieurs sont distincts (51).





**Figure 2 :** Schéma des 3 axes de développement du bourgeon de membre supérieur : l'axe proximo-dorsal avec l'AER, l'axe antéro-postérieur avec la ZPA et l'axe dorso-ventral (d'après Logan *et al.*, 2003).

## B. Définition des malformations

*Une agénésie* est l'absence complète d'un organe par absence d'ébauche embryonnaire. Elle résulte d'un défaut d'induction.

*Une aplasie* correspond à l'absence de développement d'une ébauche embryonnaire initialement présente.

*Une hypoplasie* est la conséquence du développement insuffisant d'une structure embryonnaire.

Il est essentiel de distinguer les malformations primaires et secondaires. Les malformations primaires sont des anomalies de conformation d'un tissu ou d'un organe résultant d'un trouble intrinsèque du développement alors que les malformations secondaires sont la conséquence d'un facteur extrinsèque qui

perturbe le processus normal de développement. Les causes intrinsèques regroupent les anomalies génétiques : chromosomiques et géniques. Les causes extrinsèques correspondent à des pathologies infectieuses, des facteurs maternels métaboliques, des facteurs mécaniques, des agents physiques ou chimiques ou des phénomènes vasculaires. Dans certains cas, la malformation a une origine multifactorielle.

On distingue différentes séquences menant aux malformations :

- La séquence « malformative » où le processus de formation est anormal.
- La séquence « dysplasique » correspondant à une anomalie d'organisation et de différenciation du tissu.
- La séquence « déformative », consécutive à des forces s'appliquant sur des tissus fœtaux normaux.
- La séquence « disruptive » liée à la perturbation du processus de développement normal par un facteur exogène.

### **C. Classification des anomalies des membres supérieurs**

Dans les années 1950-1960, la thalidomide, médicament sédatif et anti-nauséeux prescrit chez la femme enceinte, provoque un scandale sanitaire et éthique en raison de son caractère tératogène. Il est à l'origine d'une augmentation des anomalies congénitales des membres. A partir de cette époque, des registres et des moyens de surveillance des anomalies congénitales sont mis en place. Les différents spécialistes, obstétriciens, pédiatres, chirurgiens orthopédistes, radiologues et généticiens, instaurent des définitions et des classifications pour les différentes anomalies observées. La première classification des anomalies congénitales des membres est publiée en 1961 (52). Depuis les années 1960, de nombreux auteurs

ont proposé de nouvelles classifications en introduisant d'autres notions comme pré-axial/post-axial ou selon les atteintes digitales (53–58). Ces classifications sont basées, d'une part, sur la description de la malformation et, d'autre part, sur le mécanisme supposé.

Il n'est pas aisé d'établir une classification exhaustive car les anomalies liées à un défaut de développement des membres sont nombreuses. La présentation clinique est différente en fonction de l'étape du développement en cause. Il peut s'agir d'un défaut d'initiation du bourgeon de membre, d'un défaut de croissance plus ou moins tardif ou d'un défaut de modélisation. Une terminologie précise et le classement rigoureux des anomalies congénitales des membres sont importants car ils permettent d'orienter vers la cause, donc vers le diagnostic étiologique.

Communément, les anomalies sont classées de manière descriptive en anomalie déficitaire, anomalie surnuméraire, anomalie de fusion ou anomalie complexe.

Les anomalies déficitaires sont ensuite subdivisées en différentes catégories :

- L'amélie qui correspond à un défaut d'initiation du bourgeon de membre
- Les anomalies déficitaires transversales
- Les anomalies déficitaires longitudinales, pré-axiales, post-axiales ou méso-axiales
- Les anomalies déficitaires distales non systématisées
- Les anomalies déficitaires intercalaires.

Cependant, il n'existe actuellement pas de consensus entre les différentes disciplines (radiologie, chirurgie, génétique, épidémiologie) quant à la classification et à la terminologie des anomalies congénitales des membres, ce qui pose problème pour la comparaison des différentes études (59).

## D. Aspects cliniques

Les présentations cliniques des anomalies déficitaires longitudinales des membres supérieurs sont variables selon la sévérité de la malformation. Ces anomalies peuvent être uni ou bilatérales. Lorsqu'elles sont bilatérales, elles sont souvent asymétriques. Les signes cliniques évocateurs d'une anomalie du côté radial des membres supérieurs sont un avant-bras court, en flexion avec une déviation radiale et une rigidité du coude. Il s'y associe une malposition de la main avec une déviation dite « main bote radiale ». Le pouce peut être absent, hypoplasique ou flottant.

Les anomalies déficitaires longitudinales du rayon radial sont associées, dans 2/3 des cas, à des troubles musculo-squelettiques ou à des anomalies viscérales (60).

## E. Aspects radiologiques

La classification précise des anomalies déficitaires longitudinales du rayon radial repose sur l'analyse des clichés radiographiques. Toutefois celle-ci peut être difficile chez le fœtus en raison d'une faible ossification à un terme précoce, ou de difficultés techniques lors de la prise des clichés. L'ossification du carpe apparaît après la naissance, il n'est donc pas possible de la préciser chez le fœtus.

Il existe des classifications radiographiques répartissant les atteintes en fonction du degré de sévérité, instaurées pour la prise en charge orthopédique. La première classification (61) a été reprise et complétée (62) (Annexe 1). Plus tard, Goldfard *et al* ont proposé une modification de ces classifications en prenant en compte les anomalies humérales associées (63).

## MATERIELS ET METHODES

### I. Nature de l'étude

Nous avons recueilli, de manière rétrospective, les comptes rendus des autopsies de fœtus et de nourrissons présentant une anomalie déficitaire longitudinale pré-axiale des membres supérieurs, réalisées à l'Institut de Pathologie du CHRU de LILLE (Professeur GOSSELIN, puis Professeur COPIN, puis Professeur MAURAGE), sur une période de 17 ans et 6 mois (01/01/2000 - 17/06/2017). Ces autopsies ont été pratiquées dans un contexte de MIU spontanée, d'IMG ou du décès d'un nourrisson.

### II. Critères d'inclusion

Dans un premier temps, nous avons recherché, par le logiciel DIAMIC®, les dossiers pour lesquels était enregistré au moins l'un des codes lésionnels suivants du thésaurus de la codification ADICAP : main bote radiale [PF 1721], aplasie radiale [LO 2110], agénésie radiale [LO 2210]. Dans certains cas, plusieurs codes avaient été enregistrés, car ils sont complémentaires. Nous avons ensuite systématiquement vérifié et précisé l'existence d'une anomalie déficitaire longitudinale pré-axiale d'un ou des deux membres supérieurs, d'après le compte-rendu de l'autopsie et les photographies. En cas de discordance, nous avons revu les radiographies fœtales archivées dans notre service ou enregistrées dans le système de gestion informatique du CHRU de Lille, PACS *via* SILLAGE et/ou les comptes rendus de radiologie.

Nous avons ainsi retenu :

- les agénésies radiales ;
- les aplasies et hypoplasies radiales.

Certains fœtus présentaient, de plus, une aplasie ou une hypoplasie du pouce.

### **III. Critères d'exclusion**

Les anomalies des membres ne correspondant pas à la définition d'une anomalie déficitaire longitudinale pré-axiale des membres supérieurs n'ont pas été retenues : anomalies post-axiales (cubitales), anomalies déficitaires transversales, ectrodactylies et malposition d'une ou des mains sans anomalie osseuse déficitaire. Les fœtus dont les radiographies étaient normales ou douteuses ont été exclus.

### **IV. Recueil des données**

Pour chaque dossier inclus, les antécédents de la patiente, les données du diagnostic anténatal et les résultats des examens complémentaires (radiologiques et génétiques) ont été recherchés dans SILLAGE et dans les dossiers du Service de Génétique clinique.

Les renseignements suivants ont été répertoriés :

- âge et antécédents de la patiente ;
- lien de parenté ;
- terme au jour de l'accouchement, gémellité ;
- signe(s) d'appel et données échographique(s) ;
- hypothèses diagnostiques anténatales ;
- constatations macroscopiques, microscopiques et conclusion de l'autopsie ;

- données radiographiques du squelette fœtal complet ;
- résultats du caryotype fœtal, de la CGH-array et de la biologie moléculaire ;
- conclusions de la consultation de génétique anté natale ou post natale ;
- résultats de biologie moléculaire.

## V. Examen fœtopathologique

Tous les fœtus et leur placenta ont été analysés et prélevés selon le respect de la réglementation et des protocoles en vigueur, d'après les recommandations de la SOFFCET (SOciété Française de Fœtopathologie) et de la littérature (27,31,64). Chaque autopsie comprenait un examen externe détaillé, les photographies systématiques et des clichés supplémentaires ciblés sur les malformations. L'ouverture du corps était suivie de l'inspection *in situ*, de l'éviscération, de la dissection de chaque organe et du temps cérébral. Des fragments de tissus frais (poumon, muscle et foie) étaient cryopréservés. Les différents organes étaient fixés dans du formol tamponné à 4 %, puis tranchés, mis en cassette, déshydratés et inclus en paraffine. Les blocs étaient coupés à 4 microns d'épaisseur et les coupes colorées par l'HES. Le placenta et le cerveau faisaient aussi l'objet d'une analyse macroscopique et microscopique. Les données de l'autopsie fœtale étaient consignées dans un compte-rendu détaillé. Dans la conclusion, les anomalies fœtales significatives étaient répertoriées et les hypothèses diagnostiques étiologiques évoquées.

## VI. Conseil génétique

Nous avons repris les courriers de génétique clinique ainsi que les résultats de cytogénétique et de biologie moléculaire. Nous avons également recherché les patients dans la base de données CEMARA pour savoir s'ils étaient connus du service de Génétique clinique.

## VII. Diagnostic étiologique

### A. Diagnostic prénatal

Nous avons classé les dossiers en trois catégories, en fonction du degré de certitude du diagnostic proposé en anténatal.

*Catégorie C* - diagnostic étiologique **Certain**, confirmé en anténatal par une technique complémentaire : cytogénétique (CC), biologie moléculaire.

*Catégorie I* - diagnostic étiologique **Incertain**, lorsqu'une hypothèse diagnostique était évoquée en anténatal, mais non confirmée.

*Catégorie A* - **Absence** de diagnostic étiologique anténatal.

### B. Diagnostic étiologique final

Le diagnostic final repose sur les données de l'examen fœtopathologique et du conseil génétique, incluant les résultats de biologie moléculaire.

### C. Comparaison entre le diagnostic prénatal et postnatal

Nous avons constitué 4 groupes, définis par la contribution de l'examen fœtopathologique au diagnostic étiologique :



*Groupe A* : l'examen fœtopathologique confirme simplement les données anténatales, sans montrer d'autre anomalie et sans apporter d'argument étiologique.

*Groupe B* : l'examen fœtopathologique apporte des informations complémentaires (macroscopiques, microscopiques et/ou radiologiques), confortant le diagnostic anténatal évoqué.

*Groupe C* : l'examen fœtopathologique montre des malformations fœtales supplémentaires, mais ne permet pas de conclure à un diagnostic précis.

*Groupe D* : l'examen fœtopathologique permet de poser un diagnostic étiologique précis, non évoqué en anténatal, directement ou par l'intermédiaire du conseil génétique.

## **VIII. Impact sur le conseil génétique**

La comparaison entre le diagnostic étiologique évoqué en anténatal et le diagnostic final, a permis d'évaluer l'impact des résultats de l'autopsie sur le conseil génétique. Nous avons donc classé l'évaluation du risque de récurrence, avant et après l'autopsie, en quatre catégories :

- Le risque de récurrence reste le même : diagnostic anténatal confirmé, ou absence d'hypothèse avant et après l'autopsie.
- Le risque de récurrence reste le même, malgré un diagnostic final différent.
- Le risque de récurrence est différent de celui évoqué en anténatal (augmenté ou diminué).
- Le risque de récurrence est déterminé par le diagnostic post natal, car non connu en anténatal.

Les données ont été collectées dans des tableaux Microsoft® Office Excel (Microsoft Corporation, USA). Les données qualitatives ont été décrites avec leur effectif et leur fréquence. Les données quantitatives ont été calculées sous forme de moyenne.

# RESULTATS

## I. Constitution de la cohorte

Entre le 1<sup>er</sup> Janvier 2000 et le 31 Juin 2017, 5904 autopsies ont été réalisées dans le secteur de Foetopathologie du service : 5576 autopsies fœtales et 328 autopsies néonatales, la majorité dans le cadre de la Mort Inattendue du Nourrisson (MIN).

La recherche, dans notre logiciel et base de données DIAMIC®, des examens foetopathologiques enregistrés avec les codes ADICAP « agénésie radiale », « aplasie radiale » et « main bote », a permis de recueillir 106 dossiers dont 37 ont été exclus pour les raisons suivantes :

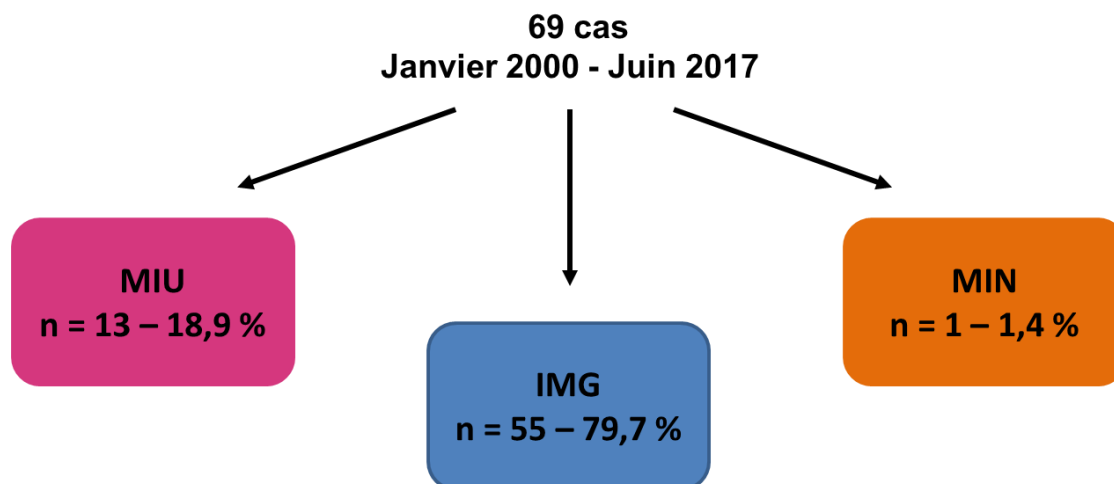
- 14 fœtus dont les radiographies étaient normales ;
- 11 fœtus présentant une arthrogrypose, sans déficit des membres supérieurs ;
- 4 dossiers dont les données cliniques ou radiologiques étaient insuffisantes ;
- 4 fœtus dont les anomalies des membres supérieurs étaient post-axiales ;
- 3 fœtus dont les anomalies touchaient les membres inférieurs ;
- 1 fœtus dont les radiographies montraient une incurvation du radius, sans anomalie déficitaire.

Au total, 69 dossiers ont été inclus (Annexe 2).

## II. Description de la population

*L'âge moyen des patientes au moment de la conception* était de 29 ans, avec un âge minimum de 17 ans et maximum de 44 ans.

Le décès des foetus examinés était survenu dans un contexte de MIU spontanée dans 13 cas (18,9 %), d'IMG dans 55 cas (79,7 %) ou de MIN dans 1 cas (1,4 %) (Figure 3).



**Figure 3** : Contexte clinique des 69 examens fœtopathologiques.

Un lien de parenté était retrouvé chez deux couples (3 %).

Quatre grossesses avaient été obtenues en ayant recours à l'aide médicale à la procréation (5,9 %) : 2 suite à un traitement par CLOMID et 2 par fécondation *in vitro*.

Trois grossesses étaient multiples (4,4 %). Il s'agissait de grossesses gémellaires.

- Pour la première, monochoriale biamniotique, les foetus présentaient chacun un syndrome polymalformatif et l'IMG était pratiquée à 25 SA + 1 jour. Un examen fœtopathologique était réalisé pour chaque jumeau.
- Pour la seconde grossesse, bichoriale biamniotique, J1 était décédé *in utero* à 9 SA et J2 présentait des malformations ayant justifié une IMG à 13 SA.
- Pour la troisième grossesse, monochoriale biamniotique, la mort spontanée des jumeaux était constatée à 16 SA. Seul J2 présentait un syndrome malformatif.

Deux foetus de la même fratrie étaient examinés en raison de la récurrence d'un syndrome polymalformatif. Le premier foetus était décédé *in utero* à 24 SA. Deux ans plus tard, une IMG était réalisée à 25 SA et 3 jours. Ce second foetus présentait un syndrome malformatif semblable au précédent.

Au moins un des parents présentait un antécédent notable dans 11 cas (16 %) : anomalie radiale maternelle, micromélie mésomélique paternelle, hypothyroïdie congénitale, syndrome des antiphospholipides, diabète, épilepsie, atrophie rénale unilatérale, fausses couches spontanées (FCS) ou décès néonatal antérieur. Dans 5 cas (7 %), un antécédent familial de malformation des membres supérieurs ou de syndrome polymalformatif était connu.

Un antécédent de FCS était retrouvé chez 13 patientes (19 %). Quatre d'entre elles (30 %) avaient présenté des FCS multiples (2 à 4 FCS).

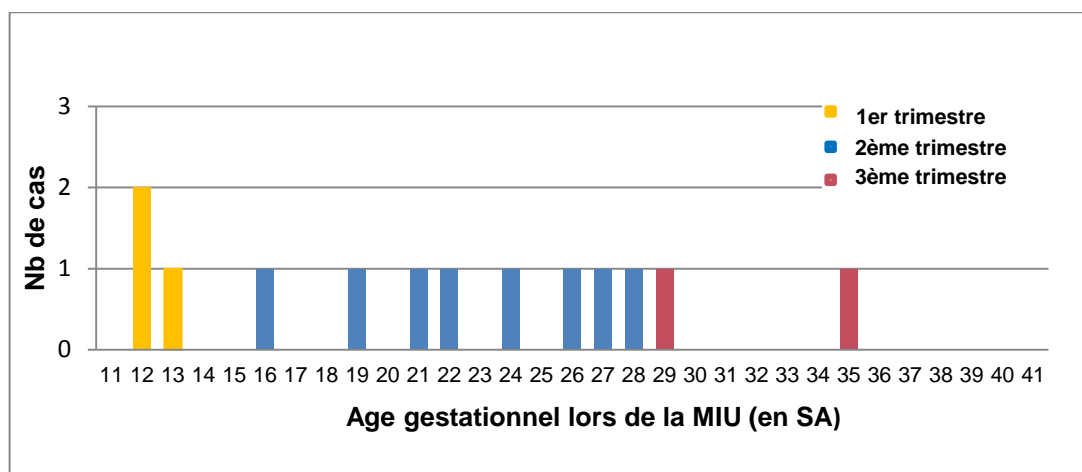
Les accouchements s'étaient déroulés à la maternité Jeanne de Flandre du CHRU de Lille dans 20 cas (29 %), dans les maternités des hôpitaux périphériques dans 45 cas (65 %) ou dans des établissements privés de la région des Hauts de France dans 4 cas (4 %).

Quarante foetus étaient de sexe masculin (58 %) et 29 foetus de sexe féminin (42 %).

### **A. Morts *in utero* spontanées**

L'âge moyen des patientes lors de la MIU était de 30 ans avec un âge minimum de 21 ans et un âge maximum de 44 ans.

Le terme moyen de la grossesse lors de la survenue des MIU était de 22 SA [12 SA + 5 J - 35 SA + 4 J]. Vingt-trois pour cent (n = 3) des MIU survenaient au 1<sup>er</sup> trimestre (jusqu'à 14 SA inclus), 62 % (n = 8) durant le 2<sup>ème</sup> trimestre (15 à 28 SA inclus) et 15 % (n = 2) au cours du 3<sup>ème</sup> trimestre (à partir de 29 SA) (Figure 4).

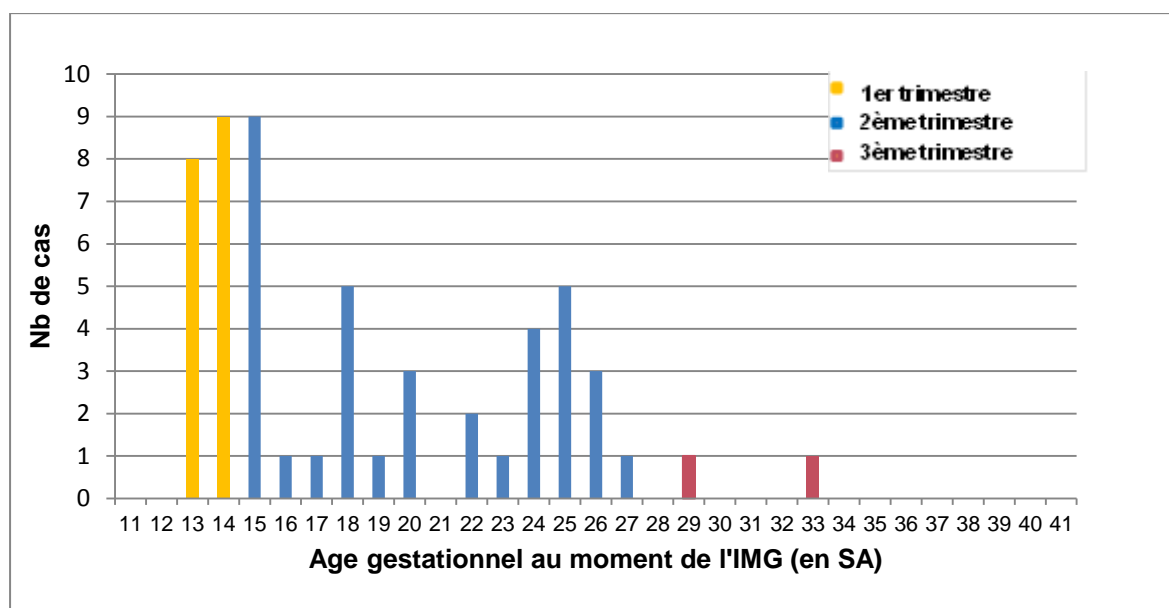


**Figure 4** : Répartition des MIU en fonction de l'âge gestationnel.

## B. Interruptions médicales de grossesse

L'âge moyen des patientes lors de l'IMG était de 29 ans avec un âge minimum de 18 ans et un âge maximum de 41 ans.

Le terme moyen de grossesse auquel l'IMG était réalisée était de 18,6 SA [13 - 33 SA]. Trente et un pour cent (n = 17) des IMG étaient pratiquées au cours du 1<sup>er</sup> trimestre de grossesse, 65 % (n = 36) durant le 2<sup>ème</sup> trimestre et 4 % (n = 2) au cours du 3<sup>ème</sup> trimestre (Figure 5).



**Figure 5** : Répartition des IMG en fonction de l'âge gestationnel.

Les IMG avaient été validées par les CPDPN de Lille (n = 48) ou de Lens (n = 7).

Les IMG étaient validées pour différentes indications :

- 26 pour syndrome polymalformatif,
- 6 pour anomalies des membres supérieurs : 4 anomalies bilatérales et 2 anomalies unilatérales,
- 13 pour anomalie chromosomique, confirmée par la cytogénétique en anténatal, uniquement des trisomies 18,
- 3 pour anomalie des membres dans un contexte de clarté nucale augmentée,
- 7 pour une malformation autre qu'une atteinte des membres.

### C. Décès d'un nourrisson

Dans notre cohorte, nous avons inclus le dossier d'un nourrisson, 6<sup>ème</sup> enfant de la fratrie, de sexe masculin, né à 35 SA à l'issue d'une grossesse sans particularité et

décédé subitement à l'âge de 2 mois. Il présentait une malformation du membre supérieur gauche, non diagnostiquée en anténatal, correspondant à une main bote radiale. Les radiographies mettaient en évidence une hypoplasie du radius et une agénésie complète du 1<sup>er</sup> rayon de la main.

### **III. Données cliniques et paracliniques**

#### **A. Données échographiques**

##### **1. Diagnostic échographique d'une anomalie d'au moins un membre supérieur**

Dans 72,5 % des cas (n = 50), une ou plusieurs anomalies des membres supérieurs étaient dépistées en anténatal par l'échographie (Figure 6).

Les résultats de l'autopsie et du bilan radiographique confirmaient la totalité des données anténatales pour 13 fœtus (26 %). Pour les 37 autres fœtus, on notait une discordance entre l'anomalie échographique et les résultats du bilan fœtopathologique.

La principale discordance concernait l'analyse des extrémités, à savoir la présence ou non du pouce (31/50, 62 %). L'agénésie du pouce de 25 fœtus et l'hypoplasie du pouce de 5 fœtus n'avaient pas été évoquées en anténatal. Dans un cas, cette information avait un impact direct pour le diagnostic étiologique.

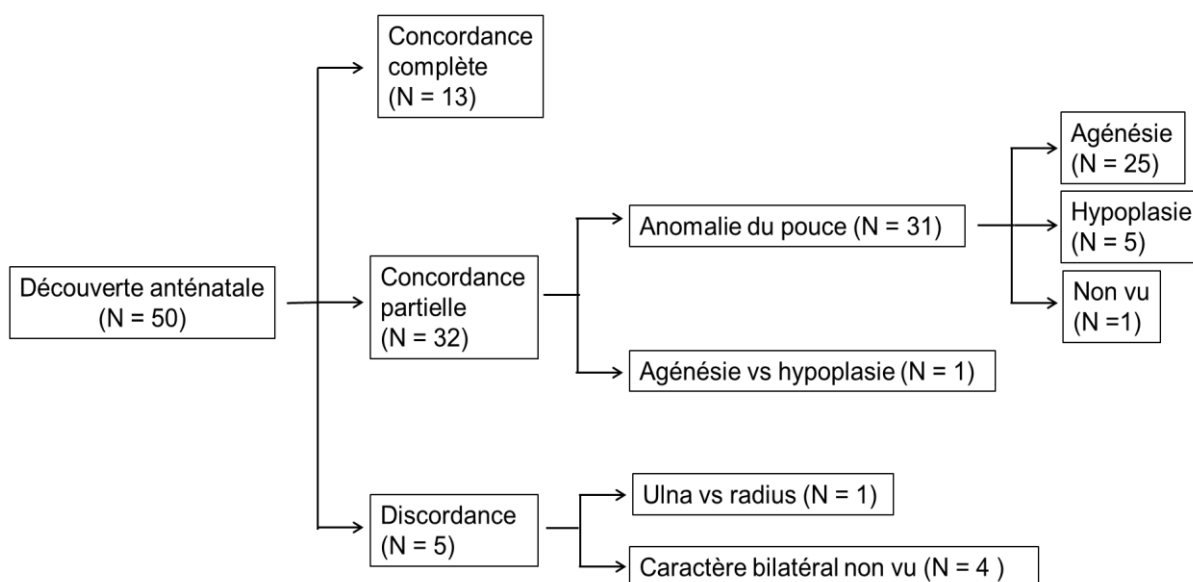
Chez un fœtus, la discordance portait entre hypoplasie et aplasie du radius.

Pour quatre cas, le caractère bilatéral des anomalies des membres supérieurs n'avait pas été noté à l'échographie.

Dans un cas, l'agénésie radiale bilatérale décrite en échographie correspondait à une agénésie ulnaire bilatérale, associée à des radius hypoplasiques et très incurvés.



Les anomalies des doigts n'avaient pas été décrites en anténatal chez 31 fœtus. Leur terme au moment de l'autopsie était variable : 15 fœtus au premier trimestre, 15 au second trimestre (dont 10 avant 22 SA) et 1 au troisième trimestre.



**Figure 6 :** Corrélation entre les données échographiques et les constatations fœtopathologiques.

## 2. Absence de diagnostic anténatal d'anomalie des membres supérieurs

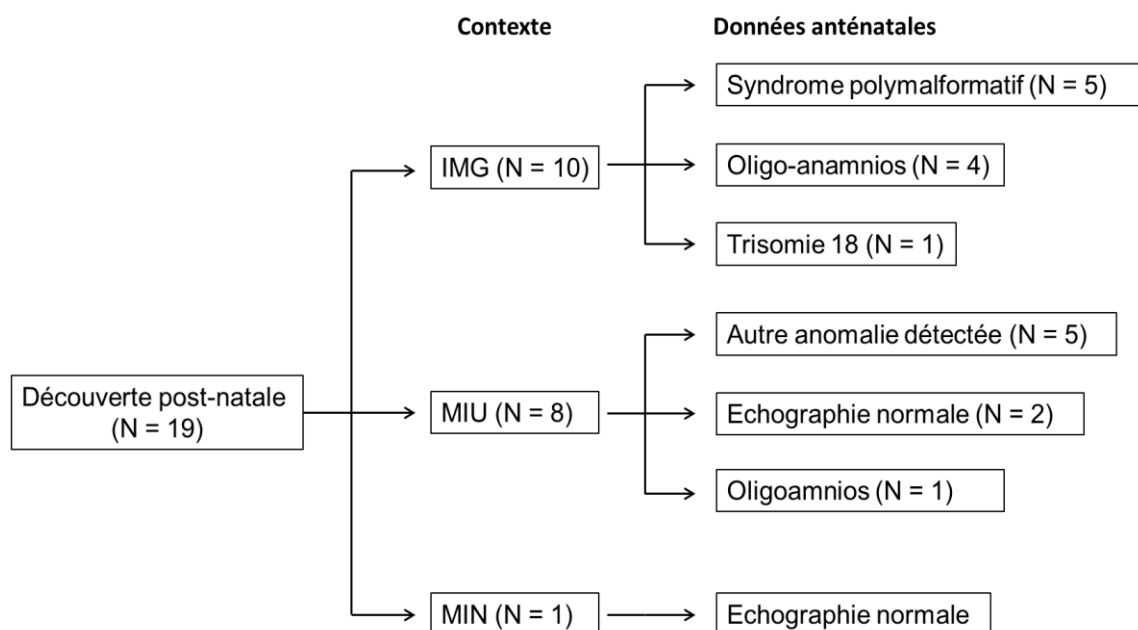
Pour 27,5 % des cas (n = 19), sans diagnostic anténatal d'anomalie d'un membre supérieur, l'examen fœtopathologique était réalisé dans un contexte d'IMG (n = 10), de MIU (n = 8) et d'une MIN dont la grossesse avait été « sans particularité » (Figure 7).

Parmi les 10 IMG, 5 fœtus présentaient un syndrome polymalformatif, 4 fœtus un oligoamnios sévère (2 dysplasies rénales multikystiques, 1 agénésie rénale bilatérale et 1 rupture prématurée des membranes) et 1 fœtus avait un diagnostic anténatal de trisomie 18.

Parmi les 8 MIU, 5 fœtus étaient porteurs d'une autre anomalie diagnostiquée en

anténatal : lymphœdème généralisé, acrànie, cardiopathie, agénésie rénale unilatérale, masse abdominale ; 2 autres fœtus avaient des échographies considérées comme normales et 1 fœtus était en oligo/anamnios.

Pour le nourrisson, la grossesse avait été considérée comme normale.



**Figure 7 :** Contexte clinique des cas sans diagnostic anténatal d'anomalie des membres supérieurs.

## B. Données radiologiques

La plupart des radiographies de squelette fœtal avaient été réalisées au CHRU de Lille (72 %). Parmi celles réalisées dans les établissements périphériques de la région (n = 19), 8 fœtus ont dû être radiographiés une seconde fois, au CHRU de Lille, pour obtenir de meilleurs clichés. Dans un autre cas, la relecture des clichés de l'extérieur, initialement interprétés comme normaux, a mis en évidence une agénésie radiale.

Dans deux cas, les radiographies n'ont pas été faites chez des fœtus interrompus à un terme précoce (14 SA + 5 jours et 15 SA + 1 jour), présentant un diagnostic

anténatal de trisomie 18, avec des malformations fœtales typiques de cette anomalie chromosomique et une aplasie radiale évidente sur les photographies fœtales.

Dans trois cas, les radiographies étaient difficilement interprétables en raison d'un squelette faiblement ossifié au premier trimestre. Dans un de ces cas, seules les extrémités étaient difficilement analysables.

## **C. Données fœtopathologiques**

### **1. Anomalies radiales**

Parmi les 67 fœtus présentant une anomalie déficitaire longitudinale du rayon radial morphologique et radiologique, nous avons constaté :

- 43 agénésies radiales : 22 bilatérales, 12 droites et 9 gauches (Annexe 3),
- 4 aplasies radiales : 2 bilatérales et 2 droites,
- 9 hypoplasies radiales : 7 bilatérales, 5 droites et 7 gauches (Annexe 4).

Six fœtus présentaient une aplasie ou une agénésie radiale d'un côté et une hypoplasie radiale controlatérale.

Une malposition de la main, de type main bote radiale, était retrouvée dans 59 cas (35 bilatérales, 11 droites et 13 gauches).

Les anomalies des pouces correspondaient à des agénésies (n = 50 : 26 bilatérales, 11 droites et 13 gauches) ou à des hypoplasies (n = 19 : 6 bilatérales, 8 droites et 5 gauches). Un fœtus présentait une anomalie des pouces isolée et asymétrique, avec une agénésie complète du pouce d'un côté et un pouce très hypoplasique et rudimentaire de l'autre. Seuls deux fœtus ne présentaient pas d'atteinte des pouces associée à l'anomalie du radius (patients 6 et 21).

Les anomalies du rayon radial étaient majoritairement bilatérales (62 %) et plutôt symétriques.

L'examen foetopathologique des 2 foetus n'ayant pas eu de radiographie, objectivait formellement un avant-bras gauche court et une main bote radiale gauche pour chaque cas. Ces foetus présentaient, de plus, une anomalie du pouce gauche. Pour l'un, l'absence totale de pouce était objectivée. Le second avait un pouce très hypoplasique, mal implanté, mou et non ossifié.

## **2. Malformations associées**

Ces anomalies radiales étaient rarement isolées, dans 3 cas seulement (4 %). Le plus souvent, dans 66 cas (96 %), elles étaient associées à d'autres malformations. Les anomalies observées étaient variées, touchant principalement l'appareil digestif, le système cardio-vasculaire, l'arbre urinaire ou le système nerveux central (Annexe 5).

## **D. Données génétiques**

Un caryotype était réalisé pour 62 foetus (90 %). Dans 4 cas, un échec de la technique n'a pas permis d'obtenir un résultat. Les prélèvements étaient pratiqués le plus souvent en anténatal, par biopsie de trophoblaste ou ponction de liquide amniotique, ou, par défaut, au cours de l'examen foetopathologique, à partir d'un prélèvement de placenta ou de poumon.

Un examen par CGH-array était effectué pour 12 foetus, 11 en post-natal et 1 en anténatal. Dans 2 autres cas, la CGH-array était indiquée mais n'a pas pu être réalisée en raison de la mauvaise qualité de l'ADN. Une seule analyse CGH-array 60K Agilent® a objectivé une délétion 5p13.2 emportant la partie 3' de *NIPBL* (*NIPped B-Like*), gène impliqué dans le syndrome de Cornelia de Lange (patient 64).

Un examen par QMPSE (Quantitative Multiplex PCR of Short fluorescent Fragments) avait montré une délétion 1q21.1, confirmant le diagnostic de syndrome TAR (Thrombocytémie-Aplasia Radiale) (patient 6).

Une analyse moléculaire ciblée sur un gène d'intérêt, réalisée chez 8 fœtus (7 en post natal et un seul en anténatal sur liquide amniotique), a mis en évidence une anomalie causale chez 6 d'entre-eux :

- *une mutation du gène SF3B4 (Splicing Factor 3B, Subunit 4)*, responsable du syndrome de Nager dans une grossesse gémellaire monochoriale biamniotique (patients 7 et 8),
- *deux mutations différentes du gène FANCD1/BRCA2 (Breast Cancer 2)*, en rapport avec une maladie de Fanconi (patients 15 et 48),.
- *une mutation dans le gène ZIC2 (Zic family, member 2)*, cause d'une l'holoprosencéphalie (patient 44),
- *une mutation du gène SHOX (Short Stature Homeobox)*, impliqué dans une dysplasie mésomélisque type Langer (patient 66, sur prélèvement anténatal).

Pour une famille (patient 1), l'analyse moléculaire a été réalisée chez la mère qui présentait un phénotype similaire au fœtus, mais moins sévère. L'étude des gènes *TP63 (Tumor Protein p63)* et *FGF10* a permis de mettre en évidence, chez la mère, une mutation du gène *FGF10*, jouant un rôle dans le syndrome LADD (Lacrymo-Auriculo-Dento-Digital). Cette mutation a été considérée comme cause de la malformation radiale fœtale.

## IV. Diagnostic étiologique

### A. Hypothèses anténatales

Nous avons classé les dossiers en trois groupes, en fonction du degré de certitude du diagnostic étiologique évoqué en anténatal.

*Catégorie C* (22 %) : diagnostic étiologique Certain, confirmé en anténatal par le caryotype (n = 15), pas de *CGH-array* ni de biologie moléculaire anténatales.

*Catégorie I* (33 %) : diagnostic étiologique Incertain, une hypothèse diagnostique étant évoquée, mais non confirmée en anténatal (n = 23).

*Catégorie A* (45 %) : Absence d'hypothèse diagnostique anténatale (n = 31).

### B. Diagnostic étiologique final

Les étiologies des anomalies déficitaires du rayon radial, obtenues d'après les conclusions de l'examen fœtopathologique et du conseil génétique, ont été réparties selon les cadres nosologiques suivants :

- chromosomique ;
- syndromique, que le gène impliqué soit connu ou non ;
- association malformative ;
- environnemental ou tératogène ;
- brides amniotiques ;
- cause inconnue.

Une anomalie chromosomique était impliquée chez 20 fœtus (29 %), tous porteurs d'une trisomie 18 dont une associée à un syndrome de Klinefelter (Annexe 6).

Un syndrome était identifié pour 12 fœtus (17,4 %) (Annexe 7 à 9).

Une association malformative, VACTERL ou VACTERL-H, était reconnue pour 16 fœtus (23,2 %).

Une cause tératogène était constatée chez 2 fœtus (3 %). L'agent tératogène impliqué était le valproate de sodium (DEPAKINE), prescrit pour épilepsie maternelle (Annexe 10). Pour un autre fœtus, le diabète maternel, déséquilibré en période péri-conceptionnelle et durant la grossesse, était retenu comme causal.

Une maladie des brides amniotiques expliquait l'anomalie déficitaire chez un fœtus. (Annexe 11).

Aucune étiologie n'avait finalement été retenue chez 17 patients (25 %) (Tableau 1).

Etiologie	Diagnostic final	Gène	Effectif	
Chromosomique	Trisomie 18	0	20	29 %
Syndromique	Maladie de Fanconi	<i>FANCD1/BRCA2</i>	3	4,3 %
	Nager	<i>SF3B4</i>	2	2,9 %
	TAR	<i>RMB8A</i>	2	2,9 %
	Dysplasie mésomélique Langer	<i>SHOX</i>	1	1,45 %
	Cornelia de Lange	<i>NIPBL</i>	1	1,45 %
	LADD	<i>FGF10</i>	1	1,45 %
	Holoprosencéphalie	<i>ZIC2</i>	1	1,45 %
	Von Voss-Cherstvoy	Non connu	1	1,45 %
Association malformative	VACTERL	0	14	20,3 %
	VACTERL-H	0	2	2,9 %
Environnementale	Valproate	0	2	2,9 %
	Tératogène	Diabète	0	1
Brides amniotiques	Brides amniotiques	0	1	1,45 %
Inconnue	Polymalformation non étiquetée	?	17	24,65 %

**Tableau 1** : Récapitulatif des différents diagnostics étiologiques.

### C. Comparaison des diagnostics anté et post nataux

Nous avons évalué l'apport de l'examen fœtopathologique au diagnostic étiologique final retenu, en constituant quatre groupes :

Groupe A (10 %) : l'examen fœtopathologique confirmait les données anténatales, sans montrer d'autre anomalie et sans apporter d'argument étiologique (n = 7).

Groupe B (32 %) : l'examen fœtopathologique apportait des informations complémentaires (radiologiques, macroscopiques et/ou microscopiques) confortant le diagnostic évoqué en anténatal (n = 22).

Groupe C (25 %) : l'examen fœtopathologique montrait des malformations fœtales supplémentaires, sans pouvoir conclure à un diagnostic étiologique précis (n = 17).

Groupe D (33 %), l'examen fœtopathologique permettait de poser un diagnostic étiologique, non évoqué en anténatal, directement ou par l'intermédiaire du conseil génétique (n = 23).

Ensuite, nous avons étudié l'apport de l'examen fœtopathologique à l'étiologie de ces malformations, en comparant le diagnostic anténatal et le diagnostic post natal (Tableau 2).

	Diagnostic étiologique postnatal			
	Groupe A	Groupe B	Groupe C	Groupe D
Certain – C	4	11	NA	NA
Incertain – I	3	11	2	7
Absence – A	0	NA	15	16

**Tableau 2** : Récapitulatif des différentes catégories et groupes de diagnostics étiologiques anténataux et postnataux (NA = non applicable).



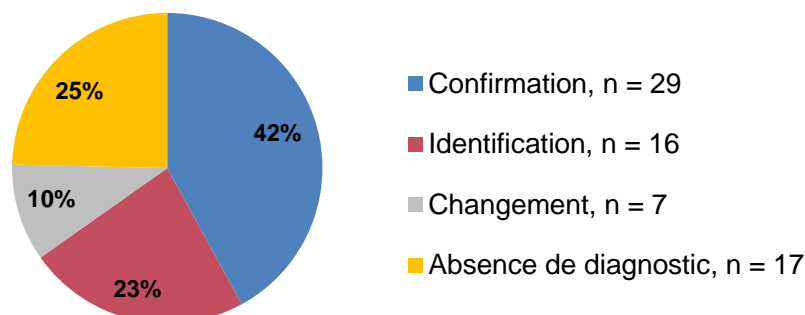
Le diagnostic anténatal permettait d'établir un diagnostic étiologique précis (catégorie C) dans 15 cas (22 %). L'examen fœtopathologique apportait alors des informations complémentaires dans 11 cas (73 %).

Une hypothèse était formulée en anténatal (catégorie I) pour 23 cas (33 %). Dans 3 de ces cas (13 %), l'examen fœtopathologique n'apportait pas d'autre information. Dans 11 cas (48 %), l'autopsie mettait en évidence des anomalies complémentaires étayant le diagnostic anténatal. Dans 2 autres cas (9 %), les données de l'examen fœtopathologique réfutaient l'hypothèse prénatale, sans pour autant établir un diagnostic précis. Dans 7 cas (30 %), l'examen fœtopathologique apportait des informations permettant d'établir une étiologie certaine et différente de l'hypothèse initiale.

Aucune hypothèse diagnostique n'était formulée en anténatal (catégorie A) dans 31 cas (45 %). Dans chaque cas, l'examen fœtopathologique mettait en évidence des informations complémentaires. Celles-ci permettaient de conclure à une pathologie connue dans la moitié des cas (52 %).

Au total, près de 9 fois sur 10 ( $n = 62$ ), l'examen fœtopathologique, incluant les radiographies, a apporté des informations supplémentaires non vues en anténatal (groupes B, C et D). Il s'agissait de malformations aussi bien majeures que mineures. Surtout, dans 75 % des cas, les données de l'autopsie avaient un impact sur le diagnostic étiologique : confirmation (29), changement du diagnostic anténatal (7) ou identification d'un diagnostic non évoqué en anténatal (16). Dans un quart des cas, l'examen fœtopathologique n'a pas permis de conclure à une pathologie connue. (Figure 8).

### Apport de l'examen fœtopathologique au diagnostic étiologique final



**Figure 8 :** Diagramme représentant l'utilité de l'examen fœtopathologique au diagnostic étiologique final, selon sa concordance avec le diagnostic anténatal.

#### D. Résultats en fonction des circonstances du décès fœtal

Nous avons analysé la répartition des fœtus dans les 4 groupes précédents, en fonction du caractère spontané ou induit du décès (Tableau 3). L'examen fœtopathologique n'a pas apporté d'informations complémentaires (groupe A) dans 9 % des IMG (5/55) et 15 % des MIU (2/13). L'autopsie renforçait l'hypothèse diagnostique anténatale par l'apport d'informations complémentaires (groupe B) dans 39 % des IMG (19/55) et 23 % des MIU (3/13).

Le diagnostic étiologique restait inconnu (groupe C) pour 54 % des MIU (7/12) et pour seulement 16 % des IMG (9/55). L'autopsie n'a pas permis d'établir un diagnostic étiologique pour le nourrisson.

L'examen fœtopathologique a contribué au diagnostic précis (Groupe D), essentiellement pour les IMG : 40 % versus 8 % pour les MIU.

	IMG (n = 55)	MIU (n = 13)	Nourrisson (n = 1)
Groupe A	5 (9%)	2 (15%)	0
Groupe B	19 (35%)	3 (23%)	0
Groupe C	9 (16%)	7 (54%)	1 (100%)
Groupe D	22 (40%)	1 (8%)	0

**Tableau 3** : Répartition de la population dans les différents groupes en fonction des circonstances du décès.

## E. Malformations associées en fonction des cadres nosologiques

Les diverses malformations associées aux anomalies déficitaires radiales ont été classées par organe en fonction du cadre nosologique identifié (Tableau 4).

Dans les anomalies chromosomiques, les malformations associées étaient nombreuses, touchant tous les organes, plus fréquemment la face (80 %) et les membres inférieurs (60 %).

Lorsqu'une origine génique était identifiée, les fœtus présentaient des anomalies dans les différents organes cibles du syndrome correspondant, avec une dysmorphie faciale fréquente (83 %).

Dans les associations VACTERL ( $\pm$  H), des anomalies digestives (94 %), urinaires (94 %), vertébrales (75 %) et cardiaques (62 %) étaient logiquement observées, ainsi que diverses anomalies mineures.

Parmi les causes environnementales, les malformations associées étaient variées.

Le fœtus ayant une maladie des brides amniotiques présentait une fente faciale, une anomalie réductionnelle des membres inférieurs et une déformation des hémisphères cérébraux.

Parmi les 17 patients pour lesquels le diagnostic étiologique n'a pas été identifié, les anomalies associées touchaient principalement le système urinaire (59 %), le

système cardio-vasculaire (53 %), la face (47 %), le système digestif (41 %) et le squelette axial (41 %).

	Chromo- somique (n = 20)	Syndrome Génique (n = 12)	Association malformative (n = 16)	Envi- ronnement (n = 3)	BA (n = 1)	Cause inconnue (n = 17)	Total
Face	16	10	6	1	1	8	42
Urinaire	7	4	15	1	0	10	37
Squelette axial	9	5	12	1	0	7	33
Cœur	11	2	10	0	0	9	32
Tube digestif	5	4	15	0	0	7	31
MI	12	3	6	0	1	5	27
Mains	8	7	7	0	1	4	27
SNC	9	6	2	1	1	4	23
Ombilic	5	4	6	0	0	6	21
Génital	1	6	7	1	0	3	18
Pulmonaire	3	4	6	1	0	4	18
Paroi	7	0	0	0	0	1	8
Larynx	1	3	0	0	0	0	4
Diaphragme	2	0	1	0	0	0	3

**Tableau 4** : Classification par organe des principales malformations associées en fonction du diagnostic étiologique (BA = brides amniotiques, SNC = système nerveux central, MI = membres inférieurs).

## V. Conseil génétique

L'examen fœtopathologique a permis de redéfinir le risque de récurrence dans 31% des cas (Tableau 5). Le risque est resté le même avant et après l'autopsie dans 72 % des cas. Dans 3 % des cas, le diagnostic étiologique avait changé, mais le conseil génétique restait le même. Dans 6 % des cas, le risque de récurrence était modifié après l'autopsie. Dans 15 cas (22 %), l'examen fœtopathologique a permis de déterminer le risque de récurrence, non connu en anténatal. Dans deux cas, l'hypothèse diagnostique anténatale était réfutée après l'autopsie, mais en l'absence d'étiologie précise, l'apport du conseil génétique n'a pas pu être précisé.

Risque de récurrence	Nombre de cas (n = 67)
Identique	46 (69 %)
Identique, mais avec un diagnostic différent	2 (3 %)
Modifié (augmenté ou diminué)	4 (6 %)
Évalué grâce aux données de l'autopsie	15 (22 %)

**Tableau 5** : Impact de l'examen fœtopathologique sur le conseil génétique.

Un conseil génétique était donné à 64 % des couples (n = 44). Il était délivré dans 90 % des cas (n = 40) lors d'une consultation avec un médecin généticien ou un conseiller en Génétique. Dans 10 % des cas (n = 4), le conseil génétique était formulé par le gynécologue, lors d'une consultation de suivi post natal (Tableau 6). Il s'agissait de 3 fœtus présentant une trisomie 18 et d'un fœtus présentant une maladie des brides amniotiques.

Vingt-cinq couples (36 %) n'ont pas eu de conseil génétique. Douze d'entre eux avaient reçu, lors de la consultation de gynécologie, une information quant à l'intérêt de la consultation de génétique et à la mise à disposition des généticiens, mais n'ont pas donné suite. Une mère n'a pas eu de consultation car elle était décédée dans les mois ayant suivi l'accouchement. Pour 12 couples, il n'a pas été retrouvé d'information les concernant dans le service de Génétique clinique (pas de courrier de consultation).

	Conseil génétique		Absence de conseil génétique	
	Médecin généticien	Gynécologue- obstétricien	Refus ou décès	Absence de consultation
Groupe A (n = 7)	4 (57 %)	0	2 (29 %)	1 (14 %)
Groupe B (n = 22)	9 (41 %)	3 (14 %)	6 (27 %)	4 (18 %)
Groupe C (n = 17)	9 (53 %)	0	3 (18 %)	5 (29 %)
Groupe D (n = 23)	18 (78 %)	1 (4 %)	2 (9 %)	2 (9 %)
Total	40 (59 %)	4 (6 %)	13 (29 %)	12 (17 %)
	44 (64 %)		25 (36 %)	

**Tableau 6** : Pourcentage des couples ayant reçu un conseil génétique.

## DISCUSSION

### **Anomalies déficitaires longitudinales du rayon radial**

Les malformations congénitales des membres supérieurs sont rares, touchant le plus souvent le rayon radial (65,66). Leur fréquence est de 5,56 pour 10 000 naissances dans le registre finlandais des malformations congénitales (67). Les malformations déficitaires longitudinales pré-axiales y sont majoritaires (33 %) (67). Elles représentent entre un tiers et un quart des anomalies des membres supérieurs (10,68).

Le grand nombre d'examen fœtopathologiques pratiqués dans notre service a permis la constitution d'une cohorte conséquente de 69 fœtus, principalement issus d'IMG (80 %), moins souvent de morts in utero spontanées (19 %) et d'un nourrisson, présentant tous une anomalie déficitaire longitudinale pré axiale d'au moins un membre supérieur. Les séries fœtales sont rares et portent sur des effectifs faibles (Brons *et al.*, n = 7) (69). Le sex-ratio de notre série montrait une discrète prédominance masculine (58 %), s'accordant avec les données de la littérature : entre 58 % et 61 % (9,70,71). Dans notre cohorte, les anomalies étaient majoritairement bilatérales et symétriques. D'après Bauer, les anomalies déficitaires de l'axe radial sont plus souvent bilatérales, mais asymétriques (72). Dans certaines séries, elles sont aussi bien uni que bilatérales (9,73).

### **Corrélation entre les données échographiques et l'analyse fœtopathologique**

Dans notre étude, l'anomalie déficitaire préaxiale d'un ou des membres supérieurs était détectée en anténatal dans 72,5 % des cas, ce qui représente un bon

rendement de l'échographie par rapport aux données de la littérature. Pour les 27,5 % autres cas (18 fœtus et le nourrisson), l'anomalie déficitaire radiale n'avait pas été décelée à l'échographie. Dans un quart des cas (26 %), la concordance avec l'autopsie était totale, confirmant l'anomalie du radius et du premier rayon de la main. Dans 64 % des cas, la concordance était partielle et dans 10 % des cas, il existait une discordance. La principale information manquante à l'échographie concernait le pouce.

Dans la littérature concernant les malformations des membres, les corrélations entre les données anténatales et postnatales sont nombreuses. En 1991, Levi *et al.*, trouvaient une sensibilité de l'échographie de 40 %, toutes malformations confondues, alors qu'elle n'était que de 23 % pour les anomalies des membres (74). L'année suivante, Stoll *et al.* rapportaient une sensibilité de seulement 3 % pour la détection des anomalies isolées des membres, passant à 15 % lorsque d'autres anomalies fœtales étaient associées (75). Au cours des années, les techniques échographiques se sont améliorées. En 1996, l'équipe de Stoll rapportait une sensibilité de 5 % pour la détection des anomalies réductionnelles des membres isolées. Ce taux était meilleur en cas d'anomalies associées (20 %) (76). D'après les données de 20 registres de malformations congénitales provenant de 12 pays européens, le taux de détection échographique prénatal des anomalies réductionnelles des membres variait de 20 à 64 % selon les pays (77). En 2010, la même équipe calculait la progression des taux de détection des anomalies réductionnelles des membres sur différentes périodes (1979-1990, 1990-1998 et 1999-2004), passant respectivement de 4 % à 25 %, puis 30 % pour les anomalies isolées, et de 18 % à 49 %, puis 56 % en cas d'anomalies associées (16). A partir des données du registre de malformations EUROCAT portant sur 4366 cas entre



1995 et 1999, Garne *et al.* mettaient en évidence un taux de détection des anomalies réductionnelles des membres de 36 % (78). Dans une revue récente de la littérature concernant les anomalies de membres en général, les données échographiques étaient confirmées par les résultats de l'autopsie dans 23,3 % des cas (79). Dicke *et al.* estimaient que 20 à 25 % des anomalies des membres échappaient au diagnostic anténatal (15), ce qui est concordant avec nos résultats ciblés sur les anomalies déficitaires préaxiales des membres supérieurs.

Dans les quelques études portant spécifiquement sur les anomalies du rayon radial, le taux de détection anténatal était variable. Dans une cohorte de 7 fœtus ayant une anomalie radiale, le diagnostic anténatal avait été porté chez 5 d'entre eux (71 %) (69). Dans une étude plus récente, l'anomalie radiale n'avait été repérée en anténatal que chez 4 des 15 enfants (27 %) (80). Cette différence peut être expliquée par une population différente : des fœtus polymalformés dans la première étude et des enfants nés vivants dans la suivante.

La détection échographique de l'atteinte des extrémités des membres supérieurs (duplication et anomalie réductionnelle) était évaluée à 31 % au sein d'une cohorte de 100 patients, avec une meilleure sensibilité en cas de malformations associées (39 %) (17). L'utilisation de l'échographie 3D améliorait le taux de détection de l'échographie 2D (43 % vs 23 %) (17). Des études antérieures avaient montré l'intérêt de l'échographie 3D pour l'analyse des mains fœtales. Selon Hata *et al.*, le taux de visualisation des mains est de 82 % en échographie 3D au début du deuxième trimestre, contre 54 % en échographie 2D (81). Récemment, une étude rétrospective, comparant les données échographiques anténatales des anomalies des membres supérieurs aux constatations cliniques post-natales, a montré un taux

moyen de détection anténatale de 42 %. Ce taux était plus bas pour les anomalies isolées (25 %) et plus élevé en cas d'anomalies associées (55 %). Il était plus faible pour les anomalies des doigts (4 – 19 %) (18).

La complexité de l'analyse échographique des membres peut expliquer les taux relativement faibles et variables de détection des malformations des membres. Cette analyse nécessite une bonne connaissance de l'embryologie et de l'anatomie fœtale. L'ossification commence vers 10 -11 SA pour les os de l'avant-bras et vers 12 – 13 SA pour les métacarpes et les phalanges (82,83). L'ossification des os du carpe apparaît après la naissance. Lorsqu'une main bote est observée, il est parfois difficile de déterminer son caractère ulnaire ou radial car les deux os de l'avant-bras peuvent apparaître superposés en échographie. La meilleure période pour les observer semble être entre 13 et 16 SA, car le radius et l'ulna peuvent être visualisés en position parallèle à ce terme (84). Les extrémités sont alors libres de mouvement dans un large compartiment amniotique. A partir de 16 SA, le fœtus ayant grandi, les membres supérieurs sont le plus souvent observés en pro-supination, entraînant un chevauchement entre le radius et l'ulna les rendant moins visibles (84). Notre étude a mis en évidence les difficultés pour l'analyse du pouce. L'analyse fine des mains fœtales en échographie n'est pas aisée du point de vue technique. La période la plus propice se situe entre la fin du premier trimestre et le début du second trimestre, car le fœtus a alors les doigts bien écartés et les mains souvent ouvertes (85).

### **Malformations associées**

La fréquence des malformations associées aux différentes anomalies des membres est variable dans la littérature [Calzolari *et al.*-12 % (86), Evans *et al.*-32 % (87), Froster *et al.*-53 % (66), Bedard *et al.*-56 %, (6) Stoll *et al.*-58 % (16)]. Les

malformations cardiaques sont les plus fréquentes (5,16).

Dans notre cohorte, la plupart des fœtus (96 %) présentaient au moins une malformation associée. Cette proportion est supérieure aux données de la littérature portant sur les anomalies radiales dont les chiffres varient d'une série à l'autre [Goldfard *et al.*-67% (60), Cox *et al.*-71 % (88), Stoll *et al.*-75 % (89), Pajkht *et al.*-77 % (73) ,Pakkasjarvi *et al.*-87 % (9), Froster *et al.*-89 % (71), Koskimies *et al.*-92 % (67)]. Ces pourcentages sont difficilement comparables car les études reposent sur des méthodologies différentes : recueil prospectif ou rétrospectif, sélection des malformations, majeures ou mineures, registres incrémentés de manières différentes selon les pays. Le taux faible d'anomalie isolée dans notre étude (4 %) s'explique par la constitution de notre cohorte à partir des données fœtopathologiques complètes. De plus, il s'agit de formes graves, ayant justifié une IMG, ou létales avec décès fœtal spontané.

Les malformations associées dans notre étude touchaient, à l'examen externe, les membres, supérieurs et inférieurs, le squelette axial, la face et les organes génitaux. Les malformations viscérales intéressaient principalement le tube digestif, le cœur, les reins et le système nerveux central. Leur fréquence variait en fonction du cadre nosologique.

Dans la littérature, les malformations associées aux anomalies radiales sont de nature variable. Dès 1987, Bayne et Klung rapportaient des malformations cardiaques, vertébrales, musculo-squelettiques, gastro-intestinales, génito-urinaires, cutanées et nerveuses (61). Selon Froster et Baird, 89 % des anomalies déficitaires longitudinales du rayon radial étaient associées à d'autres malformations,

l'imperforation anale étant la plus fréquente (71). L'équipe de Roberts décrivait des anomalies associées aux malformations déficitaires du radius et du pouce chez 71 % des patients sans anomalie chromosomique, principalement des anomalies cardiaques, moins souvent digestives et des fentes faciales (70). Dans une cohorte de 666 enfants vivants présentant une anomalie non syndromique des membres et au moins une autre malformation majeure, Rosano *et al.* mettaient en évidence une association significative entre les anomalies pré-axiales et les anomalies cardiaques, digestives, cérébrales, rénales, faciales (fentes) et squelettiques (90). Golfard *et al.* rapportaient principalement des malformations cardiaques et musculo-squelettiques, associées aux anomalies déficitaires du rayon radial dans une cohorte de 164 patients (60). Une étude finlandaise, portant sur 138 patients ayant des anomalies radiales, mettait en évidence préférentiellement des anomalies cardiaques, auxquelles s'associaient des anomalies gastro-intestinales, musculo-squelettiques et génito-urinaires (9). En 2013, à partir d'une cohorte de 73 patients présentant une anomalie du rayon radial, Stoll *et al.* détectaient des malformations associées, touchant l'appareil musculo-squelettique, le système cardio-vasculaire et l'appareil uro-génital pour les cas d'étiologie inconnue (89). Récemment, Bedard *et al.* mettaient en évidence, sur une cohorte de 170 patients, une association significative entre les anomalies longitudinales pré-axiales et les malformations du système nerveux central, gastro-intestinales et cardio-vasculaires (91). Dans la petite série de Brons *et al.*, les 7 fœtus ayant une anomalie réductionnelle du rayon radial présentaient tous d'autres anomalies, touchant principalement le système nerveux central, l'appareil uro-génital et le cœur (69).

## Diagnostic étiologique

L'étude morphologique échographique détaillée, précisant notamment le caractère isolé ou non de la malformation, est capitale pour évoquer une étiologie et tenter de prédire le pronostic fonctionnel des malformations radiales (92). En cas de décès fœtal, spontané ou provoqué, l'autopsie et le conseil génétique permettent de compléter le bilan. Plusieurs équipes ont proposé, à l'aide d'algorithmes, une démarche diagnostique devant une anomalie radiale dépistée à l'échographie (73,93) (Annexe 12).

Un diagnostic étiologique était établi pour les trois quarts des cas de notre étude (75 %), ce qui concorde avec les données de la littérature. Dans une étude rétrospective de 107 patients porteurs d'anomalies des membres, Holder-Espinasse *et al.* rapportaient un diagnostic étiologique pour 78 % d'entre eux (94). Dans une petite cohorte de 7 fœtus avec anomalie réductionnelle du rayon radial, Brons *et al.* trouvaient une étiologie dans 71 % des cas (69). Pakjrt *et al.* identifiaient une étiologie dans 84 % des cas d'une série de 66 diagnostics anténataux d'anomalie des avant-bras (73). Cox *et al.*, dans un groupe de 34 enfants, retenaient un diagnostic étiologique pour 50 % d'entre eux (88).

Dans notre série, nous avons identifié, par ordre de fréquence, une cause chromosomique (29 %), des associations malformatives (23 %), des syndromes d'origine génique (17 %), des causes environnementales ou tératogènes (4 %) et une maladie des brides amniotiques (2 %).

Une anomalie chromosomique de nombre, exclusivement la trisomie 18, représentait la principale étiologie de notre cohorte (n = 20), en accord avec les données de la

littérature (9,69,73,93). Dans cette aberration chromosomique, les anomalies des membres sont fréquentes, touchant principalement les membres supérieurs, surtout le radius (22 % dans la série de Rosa *et al.*) (95). Dans une cohorte de 70 fœtus porteurs d'une trisomie 18, l'autopsie décelait des informations complémentaires dans 56 % des cas, portant principalement sur les extrémités (91 %) et la face (74 %) (96). Dans une autre série, des anomalies chromosomiques, à type de microdélétion ou de duplication, étaient identifiées par CGH-array pour 8 des 54 patients porteurs d'anomalies du rayon radial (97).

De nombreux syndromes sont associés aux anomalies déficitaires du rayon radial (98). Dans notre série, nous avons identifié, chez 12 fœtus, 8 syndromes différents d'origine génique.

Un syndrome TAR était diagnostiqué chez 2 fœtus. La présence d'un ou des pouces, même hypoplasiques, est une information capitale en cas d'aplasie radiale. Lorsque le pouce est présent, le syndrome TAR doit être évoqué. Ce syndrome (MIM274000) peut être découvert chez un fœtus ayant un hygroma cervical kystique, comme nous l'avons observé. Le mode de transmission de ce syndrome est complexe et n'a été élucidé que récemment (99). Sur le plan moléculaire, il s'agit d'une haploinsuffisance pour le gène *RBM8A*. Elle résulte d'une microdélétion 1q21.1 sur un allèle et d'un variant hypomorphe sur l'autre allèle par la présence d'un des deux variants nucléotidiques récurrents rapportés (100,101). La délétion 1q21.1 peut être héritée d'un parent (50 - 75 % des cas) ou survenir *de novo* (25 - 50 % des cas) (102). En 2014, le premier cas de diagnostic moléculaire prénatal était rapporté chez un couple ayant un antécédent d'IMG pour un syndrome TAR (103).

Un syndrome de Nager était évoqué en *anténatal* chez des jumeaux monochoriaux, interrompus à 22 SA (104). En post natal, le phénotype fœtal était compatible avec ce syndrome, confirmé par une mutation stop causale du gène *SF3B4*, impliqué dans le spliceosome. Le syndrome de Nager, encore nommé dysostose acro-faciale (MIM154400), est caractérisé par une dysostose mandibulo-faciale : hypoplasie malaire, micrognathie et malformation de l'oreille externe, associée à des anomalies pré-axiales des membres. L'atteinte du pouce (agénésie ou hypoplasie) est une des anomalies les plus classiques de ce syndrome, de transmission autosomique dominante.

Une maladie de Fanconi (MIM227650) était découverte chez trois fœtus. Cette maladie génétique inclut un retard de croissance et une insuffisance médullaire précoce. Elle prédispose aux hémopathies et aux cancers solides. Les malformations squelettiques sont classiques, les anomalies radiales étant les plus fréquentes. Du point de vue cytogénétique, cette pathologie appartient au groupe des maladies cassantes définies par des cassures, spontanées ou induites par des agents pontants de l'ADN. Le mode de transmission est le plus souvent autosomique récessif, mais cette affection présente une hétérogénéité génétique. Dans notre cohorte, des mutations dans le gène *FANCD1/BRCA2* étaient identifiées. Ce gène est impliqué dans une voie de réparation des lésions acquises de l'ADN. En cas de mutation, le risque de cancer du sein et de l'ovaire est élevé. Le conseil génétique porte sur le risque de récurrence de la maladie pour le couple et sur le risque oncogénétique pour la famille.

Parmi ces 3 fœtus, 2 étaient de la même fratrie. Le premier fœtus, mort *in utero* spontanément à 24 SA, présentait un syndrome polymalformatif évoquant une association VACTERL. La grossesse suivante était marquée par la récurrence d'un

syndrome polymalformatif, autorisant une IMG à 25 SA. Le caryotype, réalisé au cours de cette seconde grossesse, mettait en évidence une instabilité chromosomique, avec un taux de cassures élevé. Concernant les anomalies radiales, le premier fœtus présentait une agénésie radiale bilatérale avec agénésie du premier rayon ; le second fœtus, uniquement une hypoplasie des pouces.

Ces observations soulignent le chevauchement phénotypique entre l'association VACTERL et la maladie de Fanconi. Dans une série de 245 patients atteints d'une maladie de Fanconi, 5 % présentaient un phénotype chevauchant « VACTERL / maladie de Fanconi » et des anomalies constantes du rayon radial (105,106). Cette équipe recommandait une recherche de cassure chromosomique en cas d'association VACTERL avec atteinte du rayon radial, surtout en présence de certains signes : microcéphalie, microphthalmie, trouble de la pigmentation cutanée et retard de croissance.

Une association VACTERL (MIM192350) était retenue chez 14 fœtus. L'acronyme VACTERL (MIM192350) résume une association malformative regroupant au moins trois de sept anomalies suivantes : vertébrales (*Vertebra*), anales (*Anal*), cardiaques (*Cardiac*), trachéales et œsophagiennes (*Tracheo-Esophagus*), rénales (*Renal*) et des membres (*Limbs*) (107). Carli *et al.* décrivaient une atteinte radiale constante dans une cohorte de 25 patients présentant une association VACTERL avec malformation des membres (108).

Une association malformative VACTERL-H (MIM276950) était diagnostiquée, dans notre série, pour 2 autres fœtus de sexe masculin, présentant une hydrocéphalie obstructive. Cette association se définit par une hydrocéphalie associée à au moins



trois items de l'acronyme VACTERL (107). Dans le contexte d'un VACTER-H, les anomalies rénales et des membres sont évocatrices d'une maladie de Fanconi (109). Dans une cohorte américaine de 54 patients atteints d'une maladie de Fanconi, 33 % présentaient un phénotype VACTERL-H (110). Compte-tenu de ce chiffre élevé, il est important de rechercher une maladie de Fanconi chez les patients présentant un phénotype VACTERL-H, afin de leur fournir, le cas échéant, un conseil génétique et une surveillance adaptée (110). A l'inverse, en cas de maladie de Fanconi, l'association à un phénotype VACTERL-H ne semble pas avoir d'impact pronostique.

Une sirénomélie était observée chez trois fœtus dont deux présentaient une association VACTERL. La coexistence d'une sirénomélie et d'une association VACTERL avec agénésie radiale est rapportée dans de rares cas (109,110). Ces deux phénotypes sont considérés comme appartenant à un même spectre (113). A ce jour, la physiopathologie de la sirénomélie et son intrication à l'association VACTERL ne sont pas bien définies. Pour le fœtus ayant une sirénomélie, sans le spectre VACTERL, le syndrome de Von Voss-Cherstvoy (MIM223340) était retenu. Ce syndrome rare se caractérise par des anomalies radiales de sévérité variable, des malformations uro-génitales, une méningo-encéphalocèle et une thrombopénie (114). Son étiologie n'est pas bien connue (115,116).

Le syndrome de Holt-Oram (MIM142900) est le plus fréquemment évoqué chez des enfants vivants présentant une anomalie du rayon radial. Ce syndrome, lié à des mutations hétérozygotes du gène *TBX5*, associe des anomalies pré-axiales des membres supérieurs et des malformations cardiaques et/ou des troubles de conduction. Des observations fœtales de syndrome de Holt-Oram sont rapportées dans la littérature (84,117). Ce syndrome n'a pas été diagnostiqué dans notre série

foetale. En effet, les malformations décrites dans cette entité ne justifient pas forcément une IMG. Le nourrisson inclus dans notre étude présentait une agénésie radiale unilatérale avec agénésie du pouce et une malformation cardiaque évoquant un syndrome de Holt-Oram. Mais les investigations n'ont pas été poursuivies, les parents ayant été perdus de vue.

Les causes extrinsèques, incluant les agents tératogènes, les pathologies maternelles et les brides amniotiques, sont fréquemment impliquées dans les anomalies des membres. Dans notre étude, ces causes représentent 6 % des étiologies des aplasies radiales.

Une embryofœtopathie au valproate était diagnostiquée pour deux fœtus, l'atteinte radiale étant isolée dans un cas. Le caractère tératogène de cet agent anti-épileptique et thymorégulateur est connu depuis les années 1980. Ce syndrome (MIM609442) se manifeste, à des degrés divers, par une dysmorphie faciale, des anomalies des membres, des anomalies de fermeture du tube neural, des malformations cardiaques et génito-urinaires. Les anomalies des membres sont variées, allant de l'anomalie unguéale à l'agénésie radiale. Les enfants présentent un risque accru de retard psycho-moteur et de troubles du spectre autistique. En raison de ces risques, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicaments a établi, depuis 2015, des règles strictes de prescription des médicaments à base de valproate ou de ses dérivés. Les effets iatrogènes de certains médicaments sur les membres sont classiques, bien décrits et répartis en plusieurs catégories (118). Certaines molécules sont tératogènes en influant sur la morphogenèse du membre (thalidomide, warfarine, phénytoïne, valproate), d'autres en modifiant sa vascularisation (misoprostol).

Le diabète maternel était en cause chez un fœtus de notre série. Il constitue un facteur de risque de malformation, surtout s'il est mal équilibré en période péri-conceptionnelle (119). Certaines équipes ont mis en évidence une association entre diabète maternel et anomalies déficitaires des membres (120).

Des brides amniotiques, entraînant une hypoplasie radiale et une atteinte des quatre extrémités, ont été objectivées chez un fœtus de notre étude. La maladie des brides amniotiques correspond à trois séquences malformatives sporadiques, isolées ou associées : la rupture amniotique, l'adhérence amniotique et le cordon court. Leur présentation clinique est variable, non systématisée et leur origine mal comprise (2).

La consommation maternelle de substances toxiques (cocaïne, alcool) et le tabagisme maternel (actif ou passif) seraient vraisemblablement associés à des malformations des membres et des doigts, sans que leur causalité ait été prouvée (118,121). D'ailleurs cette étiologie n'a pas été retenue dans notre série.

Aucun diagnostic étiologique n'a pu être posé dans un quart des cas de notre étude. Ce chiffre est cohérent avec les données de la littérature. Le diagnostic étiologique restait inconnu dans 17 % des autopsies dans une cohorte de 230 fœtus (122). Sankar *et al.* rapportaient 41 % de cas sans diagnostic final après l'analyse de 206 fœtus (123).

### **Utilité de l'examen fœtopathologique**

Dans notre étude, le pourcentage des cas ayant un diagnostic étiologique est plus élevé pour les IMG (84 %) que pour les MIU (46 %), soulignant l'impact de l'examen fœtopathologique sur le diagnostic étiologique en cas d'IMG. Dans ce contexte, les

informations complémentaires apportées par l'autopsie permettent de conforter et de compléter le bilan des malformations recherchées par l'échographiste référent et de conforter ou réfuter les hypothèses diagnostiques évoquées anténatal. Concernant les décès *in utero*, le caractère inattendu et le laps de temps avant l'accouchement entraînant une macération, limitent l'examen fœtopathologique. Certains organes ne se sont plus précisément analysables, rendant les malformations mal visibles. De plus, la lyse tissulaire et la dégradation de l'ADN ne permettent pas toujours de procéder aux analyses génétiques nécessaires.

De nombreuses études s'intéressent à la corrélation entre les données anténatales et les résultats de l'autopsie. Selon les auteurs, les données échographiques sont parfaitement confirmées par l'autopsie dans 14,6 % à 86 % des cas (122,124–126). L'autopsie apporte des informations complémentaires dans 4,6 à 76 % (79,125,127). Il est cependant difficile de comparer des études dont les populations sont hétérogènes, portant sur des IMG et/ou des MIU. Dans notre expérience, sur une série 300 fœtus autopsiés à la suite d'une IMG, toutes malformations confondues, l'examen fœtopathologique permettait de détecter des anomalies non vues en anté natal dans plus de la moitié des cas (61 %) (26). Pour 295 fœtus autopsiés suite à une IMG pour malformation cérébrale isolée en anténatal, l'examen fœtopathologique apportait des informations supplémentaires non vues en anténatale dans 60 % cas (128).

### **Impact de l'examen fœtopathologique sur le conseil génétique**

Dans notre étude, à l'issue de l'autopsie, le risque de récurrence était redéfini dans 31 % des cas. Dans la littérature, ce chiffre varie de 3 à 51 % (Tableau 6).

Etude	Impact sur le risque de récurrence
Pahi <i>et al.</i> , 1998 (124)	29.5 %
Faye-Petersen <i>et al.</i> , 1999 (126)	26 %
Brodlie <i>et al.</i> , 2002 (129)	3 %
Boyd <i>et al.</i> , 2003 (130)	27 %
Piercecchi-Marti <i>et al.</i> , 2004 (131)	51 %
Sankar <i>et al.</i> , 2006 (123)	18 %
Ramalho <i>et al.</i> , 2006 (132)	12 %
Dickinson <i>et al.</i> , 2007 (133)	8 %
Hakverdi <i>et al.</i> , 2012 (134)	5 %
Godbole <i>et al.</i> , 2014 (135)	25 %
Nayak <i>et al.</i> , 2015 (122)	36 %
Notre étude	31 %

**Tableau 6** : résultats, par ordre chronologique, des différentes études évaluant l'impact de l'autopsie sur le conseil génétique.

Notre travail montre le rôle du fœtopathologiste pour le conseil génétique. En effet, l'autopsie permet d'obtenir des informations capitales pour le diagnostic étiologique, comme la dysmorphie faciale, les anomalies des extrémités et des os, difficilement analysables en échographie. Les données morphologiques fœtales sont interprétées en fonction du développement embryonnaire. Cette analyse rigoureuse doit aboutir à la synthèse des malformations et permettre d'orienter vers un ou plusieurs syndromes (23). Dans un second temps, en fonction des hypothèses diagnostiques et de l'histoire familiale, le généticien peut être amené à demander la cession de tissus fœtaux congelés pour une analyse ciblée de l'ADN.

### **Pluridisciplinarité**

Notre travail souligne le caractère pluridisciplinaire et complexe de la pathologie fœtale et néonatale. Une collaboration et des échanges entre les acteurs de la prise en charge du fœtus ou de l'enfant sont nécessaires. Les données anténatales permettent au médecin généticien de formuler les hypothèses diagnostiques et d'orienter les examens complémentaires. Le gynécologue-obstétricien, grâce aux

données échographiques de plus en plus précises, permet d'orienter le fœtopathologiste. Il est important que l'ensemble des renseignements cliniques soient fournis avec la demande d'autopsie pour répondre plus précisément aux interrogations de l'échographiste.

De plus, ce travail sur les anomalies des membres souligne l'importance de radiographies de bonne qualité. La transmission des photographies, des radiographies fœtales et du compte-rendu détaillé de l'autopsie comprenant la liste exhaustive des malformations, permet au médecin généticien de disposer d'un dossier complet. Ces éléments l'aideront à étiqueter des syndromes malformatifs, à envisager un diagnostic étiologique et ainsi à délivrer un conseil génétique précis.

L'apport de nouvelles informations, non détectées et/ou décelables en échographie, par l'examen fœtopathologique, contribue à la démarche diagnostique étiologique. Même les signes négatifs, l'absence de certaines malformations (présence ou absence du pouce) ont une importance capitale pour le diagnostic étiologique. De plus, même lorsque l'autopsie ne permet pas de conclure à un diagnostic définitif précis, elle présente un intérêt. Le stockage de tissu permet d'envisager par la suite des analyses géniques en cas d'avancée des connaissances. Ainsi, la fœtopathologie contribue aux corrélations phénotype-génotype, tant pour le diagnostic individuel que pour la recherche.

En absence de diagnostic étiologique final, les informations relevées lors de l'autopsie représentent une aide potentielle en cas de récurrence de la pathologie pour le couple ou dans une autre branche de la famille.

## Réflexion sur la fœtopathologie et son évolution

Depuis plusieurs dizaines années, l'autopsie médicale connaît un important déclin à l'échelle internationale (11). En revanche, la situation est différente pour la fœtopathologie. Le rapport d'activité des CPDPN, déclaré à l'Agence de la biomédecine, ne montre pas de baisse d'activité.

Les performances de l'examen fœtopathologique sont bonnes. Néanmoins, pour pallier au refus d'autopsie de certaines familles, lié au caractère invasif de l'autopsie conventionnelle et aux scandales relatifs aux devenir des corps, des alternatives sont proposées. L'IRM *post-mortem* est expérimentée dans l'idée de proposer aux parents une autopsie non invasive. Cet examen a une bonne sensibilité pour détecter les lésions, bien que variable selon les organes, mais une faible spécificité (136). Il a donc été proposé des biopsies *per cutanées* en plus de l'IRM, pour obtenir des données histologiques, mais les résultats sont médiocres (137). L'équipe anglaise de Thayyil *et al.*, a comparé les données de l'autopsie conventionnelle et de l'IRM *post-mortem*, seule ou associée à « une autopsie micro-invasive » sur une cohorte de 277 fœtus et 123 enfants. Dans cette étude, 10 % des lésions identifiées par l'autopsie conventionnelle n'étaient pas objectivées sur l'IRM et 20 % des lésions suspectes sur l'IRM n'étaient pas retrouvées à l'autopsie (138,139). L'autopsie virtuelle présente des avantages, par exemple pour l'analyse du système nerveux central, notamment en cas de lyse. Toutefois, l'interprétation peut être difficile en raison d'un terme précoce ou de l'autolyse des organes thoraco-abdominaux. A cela s'ajoute des problèmes de coûts et d'organisation (140). L'autopsie conventionnelle reste à ce jour le *gold standard*.

## CONCLUSION

Notre étude démontre l'intérêt de l'examen fœtopathologie pour le diagnostic étiologique des anomalies déficitaires longitudinales du rayon radial. En effet, dans près de 90 % des cas, l'examen fœtopathologique apportait des informations supplémentaires, majeures ou mineures, non vues en anténatal.

Le diagnostic prénatal avait permis d'établir un diagnostic certain dans 22 % des cas. L'examen fœtopathologique apportait des informations confortant le diagnostic anténatal dans 32 % des cas. Dans 33 % des cas, l'examen fœtopathologique permettait de poser un diagnostic étiologique, non évoqué en anténatal. Au total, un diagnostic étiologique était posé pour 75 % des cas. De plus, ce travail montre la grande diversité des cadres nosologiques incluant une anomalie déficitaire longitudinale pré-axiale des membres supérieurs.

Cette étude illustre le caractère pluridisciplinaire de la médecine fœtale et met en lumière les enjeux et les limites du diagnostic prénatal. L'examen fœtopathologique, associé à un dépistage anténatal de plus en plus précis et aux progrès de la biologie moléculaire, permettra, à l'avenir, l'amélioration des connaissances en pathologie fœtale.



## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Feldkamp ML, Carey JC, Byrne JLB, Krikov S, Botto LD. Etiology and clinical presentation of birth defects: population based study. *BMJ*. 30 mai 2017;357:j2249.
2. Razavi F and Carles D. *Pathologie foetale et placentaire pratique*. 2008 Sauramps Médical, 2008.
3. Pauli RM, Reiser CA. Wisconsin Stillbirth Service Program: II. Analysis of diagnoses and diagnostic categories in the first 1,000 referrals. *Am J Med Genet*. 1 avr 1994;50(2):135-53.
4. Toufaily MH, Westgate M-N, Lin AE, Holmes LB. Causes of Congenital Malformations. *Birth Defects Res*. 2018;110(2):87-91.
5. Vasluiian E, van der Sluis CK, van Essen AJ, Bergman JEH, Dijkstra PU, Reinders-Messelink HA, et al. Birth prevalence for congenital limb defects in the northern Netherlands: a 30-year population-based study. *BMC Musculoskelet Disord*. 16 nov 2013;14:323.
6. Bedard T, Lowry RB, Sibbald B, Kiefer GN, Metcalfe A. Congenital limb deficiencies in Alberta-a review of 33 years (1980-2012) from the Alberta Congenital Anomalies Surveillance System (ACASS). *Am J Med Genet A*. nov 2015;167A(11):2599-609.
7. Froster UG, Baird PA. Congenital defects of the limbs in stillbirths: data from a population-based study. *Am J Med Genet*. 15 juin 1993;46(5):479-82.
8. Bednar MS, James MA, Light TR. Congenital longitudinal deficiency. *J Hand Surg Am*. nov 2009;34(9):1739-47.
9. Pakkasjärvi N, Koskimies E, Ritvanen A, Nietosvaara Y, Mäkitie O. Characteristics and associated anomalies in radial ray deficiencies in Finland--a population-based study. *Am J Med Genet A*. févr 2013;161A(2):261-7.
10. Elmakky A, Stanghellini I, Landi A, Percesepe A. Role of Genetic Factors in the Pathogenesis of Radial Deficiencies in Humans. *Curr Genomics*. août 2015;16(4):264-78.
11. Rapport de l'Académie Nationale de Médecine. "Les autopsies médico-scientifiques sont indispensables au progrès médical", avril 2015.
12. Sentilhes L, Bonneau D, Descamps P. *Le diagnostic prénatal en pratique*. Elsevier Masson, 2011.
13. Carlson LM, Vora NL. Prenatal Diagnosis: Screening and Diagnostic Tools. *Obstet Gynecol Clin North Am*. juin 2017;44(2):245-56.
14. Rapport de la Conférence Nationale d'Echographies Obstétricales et Foetales, 2016.
15. Dicke JM, Piper SL, Goldfarb CA. The utility of ultrasound for the detection of fetal limb abnormalities--a 20-year single-center experience. *Prenat Diagn*. avril 2015;35(4):348-53.
16. Stoll C, Alembik Y, Dott B, Roth M-P. Associated malformations in patients with limb reduction deficiencies. *Eur J Med Genet*. oct 2010;53(5):286-90.
17. Gray BL, Calfee RP, Dicke JM, Steffen J, Goldfarb CA. The utility of prenatal

- ultrasound as a screening tool for upper extremity congenital anomalies. *J Hand Surg Am.* nov 2013;38(11):2106-11.
18. Piper SL, Dicke JM, Wall LB, Shen TS, Goldfarb CA. Prenatal Detection of Upper Limb Differences With Obstetric Ultrasound. *J Hand Surg Am.* juill 2015;40(7):1310-1317.e3.
  19. Lo YM, Corbetta N, Chamberlain PF, Rai V, Sargent IL, Redman CW, et al. Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum. *Lancet.* 16 août 1997;350(9076):485-7.
  20. Alberry M, Maddocks D, Jones M, Abdel Hadi M, Abdel-Fattah S, Avent N, et al. Free fetal DNA in maternal plasma in anembryonic pregnancies: confirmation that the origin is the trophoblast. *Prenat Diagn.* mai 2007;27(5):415-8.
  21. Shaffer BL, Norton ME. Cell-Free DNA Screening for Aneuploidy and Microdeletion Syndromes. *Obstet Gynecol Clin North Am.* mars 2018;45(1):13-26.
  22. Rapport de l'HAS "Place des tests ADN libre circulant dans le sang maternel dans le dépistage de la trisomie 21 fœtale". Synthèse de l'argumentaire et recommandations", avril 2017.
  23. Gaillard DA. [Fetal pathology on the horizon of the year 2000]. *Ann Pathol.* 1991;11(5-6):289-91.
  24. Ernst LM. A pathologist's perspective on the perinatal autopsy. *Semin Perinatol.* févr 2015;39(1):55-63.
  25. Gelot A, Legros JP. [Management of the dead fetus' body during the pre-or perinatal period: fetal pathologist or fetal physician?]. *Arch Pediatr.* sept 2002;9(9):952-7.
  26. Laussel-Riera A, Devisme L, Manouvrier-Hanu S, Puech F, Robert Y, Gosselin B. [Value of fetopathological examination in medical abortions: comparison of prenatal diagnosis and autopsy results of 300 fetuses]. *Ann Pathol.* déc 2000;20(6):549-57.
  27. Rapport de l'HAS "Protocole type d'examen autoptique fœtal et néonatal" , juin 2014
  28. Archie JG, Collins JS, Lebel RR. Quantitative standards for fetal and neonatal autopsy. *Am J Clin Pathol.* août 2006;126(2):256-65.
  29. Guihard-Costa A-M, Ménez F, Delezoide A-L. Organ weights in human fetuses after formalin fixation: standards by gestational age and body weight. *Pediatr Dev Pathol.* déc 2002;5(6):559-78.
  30. Encha-Razavi F. [Fetal neuropathology: a new approach]. *Ann Pathol.* sept 1997;17(4):281-6.
  31. Imbert MC. [Fetopathologic examination. Technique and value of placenta examination and perinatal autopsy]. *Ann Pathol.* 1991;11(5-6):292-8.
  32. Pacheco MC, Reed RC. Pathologist Effort in the Performance of Fetal, Perinatal, and Pediatric Autopsies: A Survey of Practice. *Arch Pathol Lab Med.* févr 2017;141(2):209-14.
  33. Doyle LW. Effects of perinatal necropsy on counselling. *Lancet.* 17 juin 2000;355(9221):2093.

34. National Society of Genetic Counselors' Definition Task Force, Resta R, Biesecker BB, Bennett RL, Blum S, Hahn SE, et al. A new definition of Genetic Counseling: National Society of Genetic Counselors' Task Force report. *J Genet Couns.* avr 2006;15(2):77-83.
35. Metcalfe SA. Genetic counselling, patient education, and informed decision-making in the genomic era. *Semin Fetal Neonatal Med.* 7 déc 2017;
36. Wapner RJ, Martin CL, Levy B, Ballif BC, Eng CM, Zachary JM, et al. Chromosomal Microarray versus Karyotyping for Prenatal Diagnosis. *N Engl J Med.* 6 déc 2012;367(23):2175-84.
37. Stosic M, Levy B, Wapner R. The Use of Chromosomal Microarray Analysis in Prenatal Diagnosis. *Obstet Gynecol Clin North Am.* mars 2018;45(1):55-68.
38. Reddy UM, Page GP, Saade GR, Silver RM, Thorsten VR, Parker CB, et al. Karyotype versus microarray testing for genetic abnormalities after stillbirth. *N Engl J Med.* 6 déc 2012;367(23):2185-93.
39. Attie-Bitach T. [From foetopathology to disease-causing gene]. *Ann Pathol.* nov 2012;32(5 Suppl):S48-49.
40. Devisme L, Bouchet C, Gonzalès M, Alanio E, Bazin A, Bessières B, et al. Cobblestone lissencephaly: neuropathological subtypes and correlations with genes of dystroglycanopathies. *Brain.* févr 2012;135(Pt 2):469-82.
41. Bonnard C, Shboul M, Tonekaboni SH, Ng AYJ, Tohari S, Ghosh K, et al. Novel mutations in the ciliopathy-associated gene *CPLANE1* (*C5orf42*) cause OFD syndrome type VI rather than Joubert syndrome. *Eur J Med Genet.* 29 mars 2018;
42. Aarabi M, Sniezek O, Jiang H, Saller DN, Bellissimo D, Yatsenko SA, et al. Importance of complete phenotyping in prenatal whole exome sequencing. *Hum Genet.* 1 févr 2018;
43. Best S, Wou K, Vora N, Van der Veyver IB, Wapner R, Chitty LS. Promises, pitfalls and practicalities of prenatal whole exome sequencing. *Prenat Diagn.* janv 2018;38(1):10-9.
44. Holder-Espinasse M, Herbaux B, Mezel A, Lacombe D, Devisme L, Boute-Bénéjean O, et al. [Genetics and orthopedics: genetic implications of congenital limb abnormalities]. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot.* févr 2006;92(1):83-94.
45. Petit F, Sears KE, Ahituv N. Limb development: a paradigm of gene regulation. *Nat Rev Genet.* 2017;18(4):245-58.
46. Duboc V, Logan MPO. Regulation of limb bud initiation and limb-type morphology. *Dev Dyn.* mai 2011;240(5):1017-27.
47. Duboc V, Logan MP. Building limb morphology through integration of signalling modules. *Curr Opin Genet Dev.* oct 2009;19(5):497-503.
48. Logan M. Finger or toe: the molecular basis of limb identity. *Development.* déc 2003;130(26):6401-10.
49. Sekine K, Ohuchi H, Fujiwara M, Yamasaki M, Yoshizawa T, Sato T, et al. *Fgf10* is essential for limb and lung formation. *Nat Genet.* janv 1999;21(1):138-41.
50. Pearse RV, Scherz PJ, Campbell JK, Tabin CJ. A cellular lineage analysis of the chick limb bud. *Dev Biol.* 15 oct 2007;310(2):388-400.

51. Larsen. P, Schoenwolf G, Brauer P, Francis-West P. Embryologie humaine de Larsen. De Boeck supérieur,2017.
52. Frantz C, O'Rahilly. Congenital skeletal limb deficiencies J.Bone Joint Surg 1961,(43).
53. Kay HW, Day HJ, Henkel HL, Kruger LM, Lamb DW, Marquardt E, et al. The proposed international terminology for the classification of congenital limb deficiencies. Dev Med Child Neurol Suppl. 1975;(34):1-12.
54. Swanson AB. A classification for congenital limb malformations. J Hand Surg Am. juill 1976;1(1):8-22.
55. Swanson AB, Swanson GD, Tada K. A classification for congenital limb malformation. J Hand Surg Am. sept 1983;8(5 Pt 2):693-702.
56. Frias ML, Castilla EE, Paz JE. Descriptive system for congenital limb anomalies. Teratology. avr 1977;15(2):163-9.
57. Stoll C, Duboule D, Holmes LB, Spranger J. Classification of limb defects. Am J Med Genet. 5 juin 1998;77(5):439-41.
58. Gold NB, Westgate M-N, Holmes LB. Anatomic and etiological classification of congenital limb deficiencies. Am J Med Genet A. juin 2011;155A(6):1225-35.
59. Lowry RB, Bedard T. Congenital limb deficiency classification and nomenclature: The need for a consensus. Am J Med Genet A. juin 2016;170(6):1400-4.
60. Goldfarb CA, Wall L, Manske PR. Radial longitudinal deficiency: the incidence of associated medical and musculoskeletal conditions. J Hand Surg Am. sept 2006;31(7):1176-82.
61. Bayne LG, Klug MS. Long-term review of the surgical treatment of radial deficiencies. J Hand Surg Am. mars 1987;12(2):169-79.
62. James MA, McCarroll HR, Manske PR. The spectrum of radial longitudinal deficiency: a modified classification. J Hand Surg Am. nov 1999;24(6):1145-55.
63. Goldfarb CA, Manske PR, Busa R, Mills J, Carter P, Ezaki M. Upper-extremity phocomelia reexamined: a longitudinal dysplasia. J Bone Joint Surg Am. déc 2005;87(12):2639-48.
64. Chambers HM. The perinatal autopsy: a contemporary approach. Pathology. avr 1992;24(2):45-55.
65. Källén B, Rahmani TM, Winberg J. Infants with congenital limb reduction registered in the Swedish Register of Congenital Malformations. Teratology. févr 1984;29(1):73-85.
66. Froster-Iskenius UG, Baird PA. Limb reduction defects in over one million consecutive livebirths. Teratology. févr 1989;39(2):127-35.
67. Koskimies E, Lindfors N, Gissler M, Peltonen J, Nietosvaara Y. Congenital upper limb deficiencies and associated malformations in Finland: a population-based study. J Hand Surg Am. juin 2011;36(6):1058-65.
68. Giele H, Giele C, Bower C, Allison M. The incidence and epidemiology of congenital upper limb anomalies: a total population study. J Hand Surg Am. juill 2001;26(4):628-34.
69. Brons JT, van der Harten HJ, van Geijn HP, Wladimiroff JW, Niermeijer MF,

- Lindhout D, et al. Prenatal ultrasonographic diagnosis of radial-ray reduction malformations. *Prenat Diagn.* mai 1990;10(5):279-88.
70. Robert E, Harris J, Källén BA. The epidemiology of preaxial limb malformations. *Reprod Toxicol.* oct 1997;11(5):653-62.
71. Froster UG, Baird PA. Upper limb deficiencies and associated malformations: a population-based study. *Am J Med Genet.* 1 déc 1992;44(6):767-81.
72. Bauer AS, Bednar MS, James MA. Disruption of the radial/ulnar axis: congenital longitudinal deficiencies. *J Hand Surg Am.* nov 2013;38(11):2293-302; quiz 2302.
73. Pajkrt E, Cicero S, Griffin DR, van Maarle MC, Chitty LS. Fetal forearm anomalies: prenatal diagnosis, associations and management strategy. *Prenat Diagn.* nov 2012;32(11):1084-93.
74. Levi S, Hyjazi Y, Schaapst JP, Defoort P, Coulon R, Buekens P. Sensitivity and specificity of routine antenatal screening for congenital anomalies by ultrasound: the Belgian Multicentric Study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1 mars 1991;1(2):102-10.
75. Stoll C, Alembik Y, Dott B, Roth MP. Evaluation of prenatal diagnosis of limb reduction defects by a registry of congenital anomalies. *Prenat Diagn.* sept 1994;14(9):781-6.
76. Stoll C, Calzolari E, Cornel M, Garcia-Minaur S, Garne E, Nevin N, et al. A study on limb reduction defects in six European regions. *Ann Genet.* 1996;39(2):99-104.
77. Stoll C, Wiesel A, Queisser-Luft A, Froster U, Bianca S, Clementi M. Evaluation of the prenatal diagnosis of limb reduction deficiencies. *EUROSCAN Study Group. Prenat Diagn.* oct 2000;20(10):811-8.
78. Garne E, Loane M, Dolk H, De Vigan C, Scarano G, Tucker D, et al. Prenatal diagnosis of severe structural congenital malformations in Europe. *Ultrasound Obstet Gynecol.* janv 2005;25(1):6-11.
79. Rossi AC, Prefumo F. Correlation between fetal autopsy and prenatal diagnosis by ultrasound: A systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* mars 2017;210:201-6.
80. Sevilla-Montoya R, Aguinaga M, Martínez A, Razo G, Molina B, Frías S, et al. Heterogeneous Diagnoses Underlying Radial Ray Anomalies. *Indian J Pediatr.* mars 2017;84(3):200-5.
81. Hata T, Aoki S, Akiyama M, Yanagihara T, Miyazaki K. Three-dimensional ultrasonographic assessment of fetal hands and feet. *Ultrasound Obstet Gynecol.* oct 1998;12(4):235-9.
82. Bae DS, Barnewolt CE, Jennings RW. Prenatal diagnosis and treatment of congenital differences of the hand and upper limb. *J Bone Joint Surg Am.* juill 2009;91 Suppl 4:31-9.
83. Gramellini D, Fieni S, Vadora E. Prenatal diagnosis of isolated limb defects: an updated review. *Fetal Diagn Ther.* avr 2005;20(2):96-101.
84. Brons JT, van Geijn HP, Wladimiroff JW, van der Harten JJ, Kwee ML, Sobotka-Plojhar M, et al. Prenatal ultrasound diagnosis of the Holt-Oram syndrome. *Prenat Diagn.* mars 1988;8(3):175-81.

85. Rypens F, Dubois J, Garel L, Fournet J-C, Michaud JL, Grignon A. Obstetric US: watch the fetal hands. *Radiographics*. juin 2006;26(3):811-29; discussion 830-831.
86. Calzolari E, Manservigi D, Garani GP, Cocchi G, Magnani C, Milan M. Limb reduction defects in Emilia Romagna, Italy: epidemiological and genetic study in 173,109 consecutive births. *J Med Genet*. juin 1990;27(6):353-7.
87. Evans JA, Vitez M, Czeizel A. Congenital abnormalities associated with limb deficiency defects: a population study based on cases from the Hungarian Congenital Malformation Registry (1975-1984). *Am J Med Genet*. 1 janv 1994;49(1):52-66.
88. Cox H, Viljoen D, Versfeld G, Beighton P. Radial ray defects and associated anomalies. *Clin Genet*. mai 1989;35(5):322-30.
89. Stoll C, Dott B, Alembik Y, Roth M-P. Associated malformations among infants with radial ray deficiency. *Genet Couns*. 2013;24(2):223-34.
90. Rosano A, Botto LD, Olney RS, Khoury MJ, Ritvanen A, Goujard J, et al. Limb defects associated with major congenital anomalies: clinical and epidemiological study from the International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems. *Am J Med Genet*. 17 juill 2000;93(2):110-6.
91. Bedard T, Lowry RB, Sibbald B, Crawford S, Kiefer GN. Congenital limb deficiencies and major associated anomalies in Alberta for the years 1980-2012. *Am J Med Genet A*. janv 2018;176(1):19-28.
92. Ermito S, Dinatale A, Carrara S, Cavaliere A, Imbruglia L, Recupero S. Prenatal diagnosis of limb abnormalities: role of fetal ultrasonography. *J Prenat Med*. avr 2009;3(2):18-22.
93. Kennelly MM, Moran P. A clinical algorithm of prenatal diagnosis of Radial Ray Defects with two and three dimensional ultrasound. *Prenat Diagn*. août 2007;27(8):730-7.
94. Holder-Espinasse M, Devisme L, Thomas D, Boute O, Vaast P, Fron D, et al. Pre- and postnatal diagnosis of limb anomalies: a series of 107 cases. *Am J Med Genet A*. 1 févr 2004;124A(4):417-22.
95. Rosa RFM, Rosa RCM, Lorenzen MB, Zen PRG, Oliveira CAV de, Graziadio C, et al. Limb abnormalities on trisomy 18: evidence for early diagnosis. *J Pediatr (Rio J)*. oct 2012;88(5):401-5.
96. Szigeti Z, Csapó Z, Joó J, Pete B, Papp Z, Papp C. Quality control of prenatal sonography in detecting trisomy 18. The value of perinatal autopsy. *Early Hum Dev*. août 2007;83(8):505-9.
97. Vergult S, Hoogeboom AJM, Bijlsma EK, Sante T, Klopocki E, De Wilde B, et al. Complex genetics of radial ray deficiencies: screening of a cohort of 54 patients. *Genet Med*. mars 2013;15(3):195-202.
98. Wilcox WR, Coulter CP, Schmitz ML. Congenital limb deficiency disorders. *Clin Perinatol*. juin 2015;42(2):281-300, viii.
99. Houeijeh A, Andrieux J, Saugier-veber P, David A, Goldenberg A, Bonneau D, et al. Thrombocytopenia-absent radius (TAR) syndrome: a clinical genetic series of 14 further cases. impact of the associated 1q21.1 deletion on the genetic counselling. *Eur J Med Genet*. oct 2011;54(5):e471-477.

100. Klopocki E, Schulze H, Strauss G, Ott C-E, Hall J, Trotier F, et al. Complex inheritance pattern resembling autosomal recessive inheritance involving a microdeletion in thrombocytopenia-absent radius syndrome. *Am J Hum Genet.* févr 2007;80(2):232-40.
101. Albers CA, Paul DS, Schulze H, Freson K, Stephens JC, Smethurst PA, et al. Inheritance of low-frequency regulatory SNPs and a rare null mutation in exon-junction complex subunit RBM8A causes TAR. *Nat Genet.* 26 févr 2012;44(4):435-S2.
102. Toriello HV. Thrombocytopenia Absent Radius Syndrome. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, Stephens K, et al., éditeurs. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993
103. Papoulidis I, Oikonomidou E, Orru S, Siomou E, Kontodiou M, Eleftheriades M, et al. Prenatal detection of TAR syndrome in a fetus with compound inheritance of an RBM8A SNP and a 334-kb deletion: a case report. *Mol Med Rep.* janv 2014;9(1):163-5.
104. Ansart-Franquet H, Houfflin-Debargue V, Ghoumid J, Pasz N, Devisme L, Manouvrier-Hanu S, et al. Prenatal diagnosis of Nager syndrome in a monozygotic-diamniotic twin pregnancy. *Prenat Diagn.* févr 2009;29(2):187-9.
105. Faivre L, Guardiola P, Lewis C, Dokal I, Ebell W, Zatterale A, et al. Association of complementation group and mutation type with clinical outcome in fanconi anemia. European Fanconi Anemia Research Group. *Blood.* 15 déc 2000;96(13):4064-70.
106. Faivre L, Portnoi MF, Pals G, Stoppa-Lyonnet D, Le Merrer M, Thauvin-Robinet C, et al. Should chromosome breakage studies be performed in patients with VACTERL association? *Am J Med Genet A.* 15 août 2005;137(1):55-8.
107. Solomon BD. VACTERL/VATER Association. *Orphanet J Rare Dis.* 16 août 2011;6:56.
108. Carli D, Garagnani L, Lando M, Fairplay T, Bernasconi S, Landi A, et al. VACTERL (vertebral defects, anal atresia, tracheoesophageal fistula with esophageal atresia, cardiac defects, renal and limb anomalies) association: disease spectrum in 25 patients ascertained for their upper limb involvement. *J Pediatr.* mars 2014;164(3):458-462.e1-2.
109. Alter BP, Rosenberg PS. VACTERL-H Association and Fanconi Anemia. *Mol Syndromol.* févr 2013;4(1-2):87-93.
110. Alter BP, Giri N. Thinking of VACTERL-H? Rule out Fanconi Anemia according to PHENOS. *Am J Med Genet A.* juin 2016;170(6):1520-4.
111. Tanigasalam V, Gowda M, Plakkal N, Adhisivam B, Vishnu Bhat B. Sirenomelia with VACTERL association-a rare anomaly. *Pediatr Neonatol.* 27 sept 2017;
112. Charlier P, Valat A-S, Boute O, Petit S, Chafiotte C, Huynh-Charlier I, et al. [Sirenomelia as a part of VACTERL association: a study of three cases]. *Ann Pathol.* juin 2008;28(3):176-81.
113. Castori M, Silvestri E, Cappellacci S, Binni F, Sforzolini GS, Grammatico P. Sirenomelia and VACTERL association in the offspring of a woman with diabetes. *Am J Med Genet A.* juill 2010;152A(7):1803-7.

114. Lubinsky MS, Kahler SG, Speer IE, Hoyme HE, Kirillova IA, Lurie IW. von Voss-Cherstvoy syndrome: a variable perinatally lethal syndrome of multiple congenital anomalies. *Am J Med Genet.* 1 sept 1994;52(3):272-8.
115. Bamforth JS, Lin CC. DK phocomelia phenotype (von Voss-Cherstvoy syndrome) caused by somatic mosaicism for del(13q). *Am J Med Genet.* 31 déc 1997;73(4):408-11.
116. Sharma D, Gupta B, Shastri S, Sharma P. A newborn with very rare von Voss-Cherstvoy syndrome: a case report. *Int Med Case Rep J.* 2016;9:201-5.
117. Vanlerberghe C. Etude clinique et moléculaire du syndrome de Holt-Oram : à propos d'une série de 228 cas index adressés pour étude du gène *TBX5*. Thèse pour le diplôme d'Etat de Docteur en Médecine. Octobre 2016
118. Holmes LB. Teratogen-induced limb defects. *Am J Med Genet.* 15 oct 2002;112(3):297-303.
119. Garne E, Loane M, Dolk H, Barisic I, Addor M-C, Arriola L, et al. Spectrum of congenital anomalies in pregnancies with pregestational diabetes. *Birth Defects Res Part A Clin Mol Teratol.* mars 2012;94(3):134-40.
120. Sharpe PB, Chan A, Haan EA, Hiller JE. Maternal diabetes and congenital anomalies in South Australia 1986-2000: a population-based cohort study. *Birth Defects Res Part A Clin Mol Teratol.* sept 2005;73(9):605-11.
121. Caspers KM, Romitti PA, Lin S, Olney RS, Holmes LB, Werler MM, et al. Maternal periconceptional exposure to cigarette smoking and congenital limb deficiencies. *Paediatr Perinat Epidemiol.* nov 2013;27(6):509-20.
122. Nayak SS, Shukla A, Lewis L, Kadavigere R, Mathew M, Adiga PK, et al. Clinical utility of fetal autopsy and its impact on genetic counseling. *Prenat Diagn.* juill 2015;35(7):685-91.
123. Sankar VH, Phadke SR. Clinical utility of fetal autopsy and comparison with prenatal ultrasound findings. *J Perinatol.* avr 2006;26(4):224-9.
124. Pahi J, Phadke SR, Halder A, Gupta A, Pandey R, Agarwal SS. Does autopsy of antenatally diagnosed malformed fetuses aid genetic counselling? *Natl Med J India.* août 1998;11(4):169-70.
125. Rodriguez MA, Prats P, Rodríguez I, Cusí V, Comas C. Concordance between prenatal ultrasound and autopsy findings in a tertiary center. *Prenat Diagn.* août 2014;34(8):784-9.
126. Faye-Petersen OM, Guinn DA, Wenstrom KD. Value of perinatal autopsy. *Obstet Gynecol.* déc 1999;94(6):915-20.
127. Gordijn SJ, Erwich JJHM, Khong TY. Value of the perinatal autopsy: critique. *Pediatr Dev Pathol.* oct 2002;5(5):480-8.
128. Ansart-Franquet H. "Intéret de l'examen foetopathologique dans le diagnostic des malformations cérébrales fœtales isolées en anténatal" Thèse pour le diplôme d'Etat de Docteur en Médecine. Septembre 2010.
129. Brodli M, Laing IA, Keeling JW, McKenzie KJ. Ten years of neonatal autopsies in tertiary referral centre: retrospective study. *BMJ.* 30 mars 2002;324(7340):761-3.
130. Boyd PA, Tondi F, Hicks NR, Chamberlain PF. Autopsy after termination of pregnancy for fetal anomaly: retrospective cohort study. *BMJ.* 17 janv



- 2004;328(7432):137.
131. Piercecchi-Marti MD, Liprandi A, Sigaudy S, Fredouille C, Adalian P, Figarella-Branger D, et al. Value of fetal autopsy after medical termination of pregnancy. *Forensic Sci Int.* 11 août 2004;144(1):7-10.
  132. Ramalho C, Matias A, Brandão O, Montenegro N. Critical evaluation of elective termination of pregnancy in a tertiary fetal medicine center during 43 months: correlation of prenatal diagnosis findings and postmortem examination. *Prenat Diagn.* nov 2006;26(11):1084-8.
  133. Dickinson JE, Prime DK, Charles AK. The role of autopsy following pregnancy termination for fetal abnormality. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* déc 2007;47(6):445-9.
  134. Hakverdi S, Güzelmansur I, Güngören A, Toprak S, Yaldiz M, Hakverdi AU. Evaluation of fetal autopsy findings in the Hatay region: 274 cases. *Turk Patoloji Derg.* 2012;28(2):154-61.
  135. Godbole K, Bhide V, Nerune S, Kulkarni A, Moghe M, Kanade A. Role of fetal autopsy as a complementary tool to prenatal ultrasound. *J Matern Fetal Neonatal Med.* nov 2014;27(16):1688-92.
  136. Griffiths PD, Paley MNJ, Whitby EH. Post-mortem MRI as an adjunct to fetal or neonatal autopsy. *Lancet.* 2 avr 2005;365(9466):1271-3.
  137. Breeze ACG, Jessop FA, Set P a. K, Whitehead AL, Cross JJ, Lomas DJ, et al. Minimally-invasive fetal autopsy using magnetic resonance imaging and percutaneous organ biopsies: clinical value and comparison to conventional autopsy. *Ultrasound Obstet Gynecol.* mars 2011;37(3):317-23.
  138. Thayyil S, Sebire NJ, Chitty LS, Wade A, Olsen O, Gunny RS, et al. Post mortem magnetic resonance imaging in the fetus, infant and child: a comparative study with conventional autopsy (MaRIAS Protocol). *BMC Pediatr.* 22 déc 2011;11:120.
  139. Thayyil S, Sebire NJ, Chitty LS, Wade A, Chong WK, Olsen O, et al. Post-mortem MRI versus conventional autopsy in fetuses and children: a prospective validation study. *The Lancet.* 20 juill 2013;382(9888):223-33.
  140. Addison S, Arthurs OJ, Thayyil S. Post-mortem MRI as an alternative to non-forensic autopsy in foetuses and children: from research into clinical practice. *Br J Radiol.* avr 2014;87(1036):20130621.

## ANNEXES

## Annexe 1 : Classification radiologique des anomalies déficitaires longitudinales du rayon radial

Type	Thumb	Carpus	Distal Radius	Proximal Radius
N	Hypoplastic or absent	Normal	Normal	Normal
0	Hypoplastic or absent	Absence, hypoplasia, or coalition	Normal	Normal, radioulnar synostosis, or congenital dislocation of the radial head
1	Hypoplastic or absent	Absence, hypoplasia, or coalition	>2 mm shorter than ulna	Normal, radioulnar synostosis, or congenital dislocation of the radial head
2	Hypoplastic or absent	Absence, hypoplasia, or coalition	Hypoplasia	Hypoplasia
3	Hypoplastic or absent	Absence, hypoplasia, or coalition	Physis absent	Variable hypoplasia
4	Hypoplastic or absent	Absence, hypoplasia, or coalition	Absent	Absent

A



A - Classification radiologique des anomalies déficitaires du rayon radial de Bayne et Klug, modifiée par James *et al.* en 6 catégories (James *et al.*, 1999).

B - Radiographies de la première classification de Bayne et Klung (1987) en 4 catégories A = type 1 ; B = type 2 ; C = type 3 et D = type 4.

## Annexe 2 : Récapitulatif des données anténatales, hypothèses diagnostiques, macroscopiques, microscopiques, cytogénétiques et du diagnostic final retenu pour les 69 dossiers de l'étude

### Diagnostic anténatal

*Catégorie C* - diagnostic étiologique Certain, confirmé en anténatal par une technique complémentaire : cytogénétique (CC), biologie moléculaire.

*Catégorie I* - diagnostic étiologique Incertain, lorsqu'une hypothèse diagnostique était évoquée en anténatal, mais non confirmée.

*Catégorie A* - Absence de diagnostic étiologique anténatal.

### Diagnostic postnatal

*Groupe A* : l'examen fœtopathologique confirme simplement les données anténatales, sans montrer d'autre anomalie et sans apporter d'argument étiologique.

*Groupe B* : l'examen fœtopathologique apporte des informations complémentaires (macroscopiques, microscopiques et/ou radiologiques), confortant le diagnostic anténatal évoqué.

*Groupe C* : l'examen fœtopathologique montre des malformations fœtales supplémentaires, mais ne permet pas de conclure à un diagnostic précis.

*Groupe D* : l'examen fœtopathologique permet de poser un diagnostic étiologique précis, non évoqué en anténatal, directement ou par le conseil génétique.

(Ag = agénésie, Ap = aplasie, Hy = hypoplasie, MB = main bote, MBR = main bote radiale, G = gauche, D = droite, RCIU = retard de croissance intra utérin, AOU = artère ombilicale unique, LMD = dysplasie mésomélique type Langer, NR = non renseigné, chromosome = chromosomique)

 : *Forme récidivante*

Patient	Sexe	IMG/MIU /nourrisson	Données cliniques anténatales sur la demande d'autopsie	Hypothèse diagnostique AN	Catégorie	Examens cytogénétiques	Terme décès (SA + jours)	Anomalie radiale	Autres anomalies	Conseil génétique	Diagnostic final	Groupe
1	M	IMG	Agénésie radiale bilatérale, cubitus anormal court et MB bilatérales	NR	A	NR	27	Ap D+G MBR D+G Ag pouce D+G	Aucune	+	Syndrome LADD mutation <i>FGF10</i>	D
2	M	IMG	Hypoplasie de l'avant-bras D, MB bilatérales, agénésie avant-bras G	VACTERL	I	46,XY	25	Ag radiale D Ap radiale G MBR D Hy pouce D	Imperforation anale, AOU, dilatation pyélique inférieure D, anomalie vertébrale	+	VACTERL	B
3	F	IMG	Hygroma cervical étendu, MB D	NR	A	46,XX	14	Ag radiale D MBR D Hy pouce D	Hygroma cervical, imperforation anale, mal segmentation vertébrale cervicale, anomalie cardiaque, hydronéphrose bilatérale, oreilles basses prédominantes à G	+	VACTERL	D
4	M	IMG	Clarté nucale augmentée, anamnios, encéphalocèle, déformation du rachis, malformation cardiaque, rein D dysplasique, rein G et vessie non visibles, anomalies membres inférieurs, agénésie radiale bilatérale, MB bilatérales	NR	A	46,XY	19+6	Ap Radiale D+G MBR D+G Ag pouce D+G	Sirénomélie avec un seul membre inférieur médian, pied rudimentaire avec deux orteils, absence OGE et anus, agénésie rénale bilatérale, AOU, anomalies rachidiennes, Fallot, atrésie œsophage, anomalie lobulation pulmonaire, polysplénie, hypoplasie pancréatique, encéphalocèle, malformation du rachis thoracique, côtes manquantes	+	Von Voss Cherstvoy	D
5	M	Nourrisson	Grossesse sans particularité	NR	A	NR	2 mois	Hypo radiale G MBR G Ag pouce G	Enfant hypotrophe, PPTU, cardiopathie, stigmates HTAP, dilatations tubulaires et glomérulaires focales, anomalie de lobulation pulmonaire	-	0	C
6	F	IMG	Hygroma coli et agénésie radiale	NR	A	46,XX	15+4	Ag radiale D+G MBR D+G Pouces RAS	Syndactylie 4ème et 5ème orteils G, malformation cardiaque, dysmorphie faciale, anomalie costale, hygroma cervical	+	TAR	D

7	M	IMG (J1)	Grossesse gémellaire monochoriale biamniotique. Décalage de croissance entre les fœtus. Microrétrognathie sévère, anomalies des membres supérieurs plus marquées chez J2, prédominant sur les avant-bras doute Ag du pouce	Nager	I	CGH	25+1	Hy radiale D+G Ag pouce D+G	Dysmorphie faciale, fente palatine, palmure du coude G micropénis, hépatomégalie	+	Nager	B
8	M	IMG (J2)		Nager	I	CGH	25+1	Hy radiale D+G Ag pouce D+G	RCIU, dysmorphie faciale, palmure des coudes, pénis court, PPTU, fente palatine	+	Nager	B
9	M	IMG	Agénésie radiale du bras D	NR	A	NR	13+4	Hy radiale D MBR D Ag pouce D	Anomalie de lobulation pulmonaire, doute anomalie vertébrale	-	0	C
10	F	IMG	Hygroma cervical postérieur, rein G dysplasique, hernie diaphragmatique, MBR bilatérales	TAR	I	46,XX CGH	15+2	Ap radiale D+G MBR D+G Ag pouce D	RCIU, œdème cervical postérieur, malformation uro-digestive avec imperforation anale et atrésie rectale, tubercule génital sans fente vaginale, vessie hypoplasique, deux reins pelviens aplasiques, mésentère commun, atrésie œsophage avec fistule œsotrachéale, agénésie coupole diaphragmatique G, asplénie, hypoplasie thymique, anomalies vertébrales	+	VACTERL	D
11	M	IMG	Phocomélie bilatérale avec hypoplasie bilatérale des avant-bras, MB bilatérales et doute sur des pieds bots	NR	A	CGH	13	Hp D+G MBR D+G Ag pouce D+G	Pieds bots varus, scoliose dorso-lombaire, imperforation anale avec rectum borgne, AOU, mésentère commun, agénésie rénale bilatérale, un seul lobe pulmonaire bilatéral, malformation cardiaque - anomalies costales et vertébrales	+	VACTERL	D
12	M	IMG	Anamnios en rapport avec une dysplasie rénale multikystique bilatérale	NR	A	NR	22+2	Ag radiale G MBR G Ag pouce G	Aplasia rénale bilatérale, hypoplasie pulmonaire, séquence de Potter, imperforation anale, pénis de forme anormale, malformation uro-digestive avec rectum borgne en continuité avec la vessie hypoplasique, malformation cardiaque, polysplénie, atrésie laryngée avec fistule œso-trachéale, AOU, anomalies vertébrales	-	VACTERL	D
13	F	IMG	Agénésie radiale bilatérale, MB radiales bilatérales, pouce non visualisé à G et implantation ectopique à D, AOU	NR	A	46,XX CGH	18+3	Ag radiale D+G MBR D+G Ag pouce D+G	Atrésie œsophage, AOU, rachis normal	+	0	C

14	M	IMG	Spina bifida et MB bilatérales	Diabète SAPL Dépakine	I	46,XY	23+4	Ag radiale D+G MBR D+G Ag pouce D Hy pouce G	RCIU, dysmorphie faciale, fente palatine postérieure, micropénis, spina bifida lombo sacré, microgyrie diffuse, ACC, aqueduc de Sylvius comprimé - anomalies vertébrales	-	Valproate	B
15	F	IMG	Agénésie radiale avec MB bilatérale, sténose duodénale probable, diamètre bipariétal <3eme percentile	VACTERL	I	46,XX	13	Ag radiale D+G MBR D+G Ag pouce D+G	Dysmorphie faciale, imperforation anale et rectum borgne, rein D unique pelvien et hypoplasique, agénésie rénale G, estomac en double bulle, hypoplasie surrénalienne bilatérale, adénomatose biliaire, rachis normal, microphthalmie	+	Fanconi	D
16	M	IMG	Agénésie radiale bilatérale avec MBR bilatérales	Trisomie18	I	48,XXY+18	13+2	Ag radiale D+G MBR D+G Ag pouce D+G Ag radiale D+G	Dysmorphie, pieds bots varus, malformation cardiaque, microkyste plexus choroïde, hypoplasie thymique	-	Trisomie 18 + Klinefelter	B
17	F	IMG	Fente labiale unilatérale, MBR D avec agénésie radiale	Fanconi	I	46,XX CGH	29	MBR D+G Ag pouce G Hy pouce D Ag radiale D MBR D Ag pouce D	Macrosomie, PPTU G, clinodactylie des V, fente labio-narinaire G, asymétrie des reins	+	0	C
18	F	MIU	Echographie T1 normale	NR	A	NR	19+3	Ag radiale D MBR D Ag pouce D	Fœtus momifié, AOU, dysplasie rénale	-	0	C
19	M	IMG	Hygroma kystique, os du nez non vus, hépato-omphalocèle, légère angulation du rachis, agénésie radiale bilatérale, MB bilatérales	NR	A	46,XY	14	Ag radiale D+G MBR D+G Ag pouce D+G	Genoux en flexion, pieds bots varus, discrète dysmorphie faciale, cœlosomie moyenne thoraco-abdominale, malformation cardiaque, un testicule abdominal, scoliose thoraco-lombaire, anomalies vertébrales	-	0	C
20	M	IMG	Hydramnios, omphalocèle, grande citerne dilatée communicant avec V4, malformation cardiaque ? agénésie radiale bilatérale, MB bilatérale.	Chromosome	I	47,XY+18	24	Ag radiale G Hy radiale D MBR D+G Ag pouce G Hy pouce D	Dysmorphie faciale, omphalocèle avec 3 lobes hépatiques, CIV haute, flexion des orteils D, kystes rénaux corticaux tubulaires et glomérulaires, anomalies costales	-	Trisomie 18	B
21	F	IMG (J2)	Grossesse gémellaire avec arrêt d'évolution de J1 / J2 agénésie radiale bilatérale avec MB bilatérales	Fanconi	I	46,XX	13	Ag radiale D+G MBR D+G Pouces RAS	Aucune	+	TAR	D
22	F	MIU	Hygroma kystique, lymphoœdème généralisé, avant-bras très courts, MB bilatérales	Chromosome	I	47,XX+18	12+5	Ag radiale D+G MBR D+G Ag pouce D+G	Hygroma cervical postérieur, pieds bots varus	-	Trisomie 18	A
23	F	IMG	Omphalocèle, nuque épaisse 4 mm, anomalie de division cardiaque, MB bilatérales	Trisomie 18	C C	47,XX+18	15	Hy radiale G Ap radiale D MBR D+G	Dysmorphie faciale, œdème du cordon, membres inférieurs en extension, rein en fer à cheval, hypoplasie surrénalienne, malformation cardiaque	-	Trisomie 18	A

24	M	IMG	Nuque épaisse (T1) / 25SA : RCIU, fente labio-palatine G, CIV avec Aorte à cheval, dilatation bassin G et anomalies de membres	NR	A	46,XY	26	Ag radiale D+G Ag pouce D+G	Dysmorphie faciale, fente labio-palatine G, scoliose, raccourcissement des cuisses et des jambes, pieds bots, espace marqué entre 1er et 2ème orteils, thymus bifide, aorte dextroposée, malformation cardiaque, agénésie vésicule biliaire, rein unique médian dont le pyélon supérieur est dysplasique, microcéphalie globale, anomalies costales et vertébrales, absence péroné D, tibia plus court déformé, pied varus	+	0	C
25	F	IMG	Agénésie rénale bilatérale, cardiopathie (Aorte à cheval sur CIV, petite artère pulmonaire), agénésie membre inférieur (un seul fémur sur jambe courte), angulation rachidienne, AOU, malposition d'une main	VACTERL	I	46,XX	26+3	MBR G Hy pouce G	Sirénomélie (un seul mb inférieur médian avec pied rudimentaire, queue sacrococcygienne), absence anus et OGE AOU se jette dans Ao, agénésie rénale bilatérale, anomalies osseuses costales, malformation cardiaque, faciès Potter, fente labiale G, malformations rachidiennes (segmentation et fusion), malformation du bassin, malformation du pôle caudal, malformation du crâne,	-	VACTERL	B
26	F	IMG	Malformation cardiaque et kyste des plexus choroïdes	Trisomie 18	C C	47,XX+18	25+3	Ag radiale D+G MBR D+G Hp pouce D+G	RCIU, dysmorphie faciale, anomalies costales, AOU, hypoplasie thymique, malformation cardiaque, fente palatine, anomalie de lobulation pulmonaire, kystes plexus choroïde, dilatation septum pellucidum	+	Trisomie 18	B
27	M	IMG	Omphalocèle, rachischisis, malformation cardiaque, MB et hypoplasie radiale	Trisomie 18	I	47,XY+18	20+3	Hy radiale D+G MBR D+G Hy pouce D+G	Dysmorphie faciale avec déformation du crâne, omphalocèle, rachischisis lombaire avec myéломéningocèle, déformation antéro-postérieure du rachis, malformation cardiaque, rein en fer à cheval	+	Trisomie 18	A
28	F	IMG	Hygroma cervical	Trisomie 18	C C	47,XX+18	15	Ag radiale D Hy radiale G MBR D+G Ag pouce D	Dysmorphie faciale, arthrogrypose membre supérieur G, mésentère commun	-	Trisomie 18	B
29	M	IMG	Amputation des jambes avec des mains anormales (4 rayons)	NR	A	Echec	13+3	Hy radiale D+G MBR D+G Ag pouce D+G	Hypoplasie des jambes, pieds rudimentaires, absence anus, absence OGE, malformation cardiaque, AOU, un membre inférieur un seul os hypoplasique de chaque côté, pas de pied, dysplasie rénale en fer à cheval	-	0	C



30	M	IMG	Mégavessie, un membre supérieur en extension avec MB et autre membre supérieur en flexion avec malposition de la main	NR	A	46,XY	15+6	Ag radiale D+G MBR D+G Ag pouce D+G	Œdème cervical, imperforation anale, agénésie rein G, dilatations microkystiques tubulaires et glomérulaires rein D, anomalies vertébrales	+	VACTERL	D
31	F	MIU	Agénésie radiale unilatérale et dysplasie rénale multikystique unilatérale	VACTERL	I	46,XX	29	Ag radiale D MBR D Ag pouce D	Dysplasie rénale G, AOU, pieds varus	+	0	C
32	M	IMG	Hygroma, omphalocèle, holoprosencéphalie, suspicion d'anomalie de la main	Trisomie 18	C C	47,XY+18	14+3	Ag radiale D+G MBR D+G Ag pouce D+G	RCIU, dysmorphie faciale, pieds bots varus, laparoschisis, malformation cardiaque, holoprosencéphalie semi-lobaire	+	Trisomie 18	B
33	F	IMG	T3 hypoplasie de l'avant-bras G avec MB, agénésie rénale G, hypertrophie rénale D	NR	A	46,XX	33	Hy radiale G MBR G Hy pouce G Ag radiale G MBR G Ag pouce G	Agénésie rénale G, hypertrophie rénale D avec duplication urétérale D, utérus unicorne, anomalies vertébrales	+	VACTERL	D
34	M	IMG	Agénésie radiale unilatérale	Valproate	I	46,XY	15	Ag radiale G MBR G Ag pouce G	Aucune	+	Valproate	A
35	M	IMG	Agénésie radiale D avec MB, moignon médian mais pas de membres inférieurs vus, reins et vessie non vus	NR	A	46,XY	14	Ag radiale D MBR D Hy pouce D	Sirénomélie (un seul membre inférieur rudimentaire, absence OGE et anus), AOU se jetant dans Ao, agénésie rénale bilatérale et vésicale, atrésie œsophagienne et laryngée, méésentère commun, malformation rachidienne	-	VACTERL	D
36	M	IMG	Hydrocéphalie, hypotrophie cérébelleuse, fente labiale bilatérale agénésie radiale bilatérale avec MB bilatérale	NR	A	46,XY	24+4	Ag radiale D+G MBR D+G Ag pouce D Hy pouce G	Dysmorphie faciale, fente labio-palatine, hypoplasie thymique, anomalie de lobulation pulmonaire, malformation cardiaque, atrésie œsophage avec fistule œsotrachéale, rein en fer à cheval, atrophie dysplasie œil D, hydrocéphalie triventriculaire, rupture du septum, hypoplasie aqueduc de Sylvius, hypoplasie cérébelleuse globale, malformations vertébrales thoraciques	+	VACTERL-H	D
37	M	MIU (J2)	Grossesse gémellaire monochoriale biamniotique J2 acranie et lymphœdème	NR	A	46,XY	16	Ag radiale G Hy radiale D MBR D+G Ag pouce D+G	Dysmorphie faciale (cyclopie, probocis), méningocèle pariéto-occipitale	+	0	C
38	F	IMG	Clarté nucale augmentée, agénésie radiale et MB d'un côté et agénésie de l'avant-bras avec MB controlatérale	NR	A	46,XX	15+1	Ag radiale D+G MBR D+G Ag pouce D+G	Rétrognathie, pieds bots, malformation cloaquale, imperforation anale, fistule recto-vésicale, phallus-like, dysplasie rénale bilatérale, atrésie œsophage avec fistule œso-trachéale, malformation cardiaque, anomalie de lobulation pulmonaire	+	VACTERL	D



39	M	IMG	Agénésie radiale avec MB bilatérales, agénésie rénale G, ventriculomégalie bilatérale	Trisomie 18 TAR Fanconi	I	46,XY	20+6	Ag radiale D+G MBR D+G Ag pouce D+G	Dysmorphie faciale, atrésie œsophage avec fistule œso-trachéale, agénésie rénale G, hypoplasie rénale D, syndrome de jonction pyélo-urétérale, asplénie, anomalie de lobulation pulmonaire, ventriculomégalie bilatérale, anomalies vertébrales et costales	+	VACTERL-H	D
40	M	MIU	Agénésie rénale G	Diabète	I	46,XY	35+3	Ag radiale D MBR D Hy pouce D	Cardiomégalie, agénésie rénale G, hypoplasie rénale D	-	Diabète	B
41	M	IMG	Œdème sous-cutané diffus, angulation rachidienne dorso-lombaire, ouverture du rachis D12-L1, suspicion agénésie corps calleux, cervelet non vu, malformation cardiaque ?, mégavessie avec récessus urétral, reins hyperéchogènes, pieds bots, kyste ou œdème localisé du cordon, MB G en flexion permanente	Trisomie 18	C C	47,XY+18	18+5	Ag radiale D MBR D+G Ag pouce D	RCIU, dysmorphie faciale, œdème sous cutané, spina bifida lombo-sacré, membres inférieurs en extension avec pieds bots, hypoplasie thymique et pulmonaire, CIV, mégavessie de lutte, dilatation urétérale bilatérale, reins dysplasiques, mésentère commun, agénésie diaphragmatique G, agénésie cérébelleuse, kystes des plexus choroïde, anomalies costales	-	Trisomie 18	B
42	M	IMG	Oligoamnios majeur, formation kystique des deux reins, épanchement péricardique	NR	A	46,XX	26+6	Hy radiale G MBR G Ag pouce G	DRMK, malformation uro-digestive et génitale (atrésie rectale, imperforation anale, atrésie urétrale, mégavessie, OGE anormaux), malformation digestive (atrésie laryngée glottique et sous-glottique, atrésie œsophagienne avec fistule œso-trachéale, atrésie duodénale et des voies biliaires) mésentère commun, hypoplasie VG, anomalie de lobulation poumon D, séquence de Potter	-	VACTERL	D
43	M	MIU	Lymphœdème généralisé	Trisomie 18	C C	47,XY+18	12+4	MBR D+G Ag pouce D+G	Microkystes tubulaires rénaux bilatéraux - pancréas aberrant gastrique	-	Trisomie 18	B
44	F	IMG	T1 nuque épaisse, ventricule cardiaque unique /T2 RCIU, holoprosencéphalie, AOU, cardiopathie complexe, MB D	Baller-Gerold	I	46,XX CGH	24+1	Ag radiale D MBR D Ag pouce D	RCIU sévère, AOU G, dysmorphie faciale, malformation cardiaque, un seul lobe pulmonaire G, anomalies rachidiennes, holoprosencéphalie semi-lobaire, hétérotopies neuronales	+	Mutation ZIC2	D
45	M	MIU	Myéloméningocèle thoraco-lombaire, hydrocéphalie majeure, pieds bots, une MB	Chromosome	I	47,XY+18	27+1	Ag radiale G MBR G Ag pouce G	RCIU, dysmorphie faciale, large rachischisis dorsolombaire, myéloméningocèle angulation du rachis, pieds bots, syndactylies des orteils, malformation cardiaque, splénomégalie, pseudo-rosettes épendymaires en périphérie du thalamus, atrésie V3	-	Trisomie 18	B

46	M	IMG	Malposition des mains, lymphœdème, poumons échogènes et augmentés de volume, macrocrairie relative	Trisomie 18	C C	47,XY+18	14	Ag radiale D+G MBR D+G Ag pouce D+G	Spina bifida lombaire, myéloméningocèle pieds bots varus, pénis longiligne et coudé, reins lisses, atrésie laryngée avec hyperplasie pulmonaire secondaire, insuffisance du blastème rénale	-	Trisomie 18	B
47	F	MIU	Oligoamnios avec RCIU, doute sur anomalies rénales	Trisomie 13 ou 18	I	Echec	24	Ag radiale D+G MBR D+G Ag pouce D+G	Dysmorphie faciale, fente palatine, anomalie des OGE, imperforation anale colon borgne, rein unique médian pelvien, hypoplasie + anomalie lobulation pulmonaire bilatérale, arhinencéphalie, AOU, anomalies vertébrales	+	Fanconi	D
48	F	IMG	RCIU, petits reins, atrésie digestive, microcéphalie, hypoplasie cérébelleuse et vermienne	Fanconi	I	46,XX CGH échec	25+3	Hy pouce D+G	RCIU, dysmorphie faciale, anomalie de différenciation des OGE, anus antéposé, atrésie de l'œsophage, atrésie duodénale, anomalie de lobulation pulmonaire, hypoplasie rénale asymétrique avec bifidité urétérale unilatérale, hypoplasie surrénalienne, ovaires peu différenciés, microcéphalie, hypoplasie cérébelleuse et vermienne, arhinencéphalie D, hypoplasie du bulbe olfactif G et du corps calleux	+	Fanconi	B
49	M	IMG	Syndrome polymalformatif – sténose duodénale	NR	A	46,XY CGH	15+2	Ag radiale D+G MBR D+G Ag pouce D+G	Absence organe génitaux externes, imperforation anale, agénésie rénale bilatérale,	+	VACTERL	D
50	M	IMG	Lymphœdème généralisé, malposition des mains, probable agénésie radiale bilatérale avec MB bilatérales	Trisomie 18	C C	47,XY+18	13+3	Ag radiale D+G MBR D+G Ag pouce D+G	Dysmorphie faciale, fente labio-narinaire et palatine, agénésie thymique, 2 lobes pulmonaires D et G, appendice médian, AOU, anomalies costales	-	Trisomie 18	B
51	M	IMG	Clarté nucale augmentée sur échographie T1	Trisomie 18	C C	47,XY+18	14+5	Radius ? MBR D Ag pouce D	RCIU, discrète dysmorphie faciale, imperforation anale, hypoplasie thymique et surrénalienne, AOU	-	Trisomie 18	B
52	M	IMG	Lymphœdème généralisé, peu de mouvements fœtaux, tête en hyperextension permanente, image anéchogène intra thoracique située à D du cœur, membres inférieurs en abduction, agénésie radiale avec MB à G	NR/	A	46,XY CGH	13+3	Ag radiale G MBRG Ag pouce G	Dysmorphie faciale, fente palatine, hygroma cervical, cuisses en abduction, genoux en flexion, myéloméningocèle dorsale basse, malformation cardiaque, agénésie pulmonaire et rénale bilatérale, anomalies costales, masse abdomino-pelvienne calcifiée	+	0	C
53	F	IMG	NR (trisomie 18)	Trisomie 18	C C	47,XX+18	15+1	Radius ? MBR G Hy pouce G	RCIU, omphalocèle, doute sur malformation cardiaque, syndactylies des 2è et 3è rayons des pieds	-	Trisomie 18	B

54	F	IMG	T1 normale / 17SA+2jours, ventriculomégalie bilatérale, kystes des plexus choroïdes, malformation cardiaque, circonférence abdominale au 8è percentile, AOU, deux os de l'avant-bras G	Trisomie 18	C C	47,XX+18	18+4	Ag radiale D MBR D Ag pouce D	RCIU, dysmorphie faciale, fente palatine, pied bot varus D, méésentère commun, atrésie de l'œsophage avec fistule œso-trachéale, malformation cardiaque, 2 lobes pulmonaires D, AOU, hypoplasie cérébelleuse, dilatation ventriculaire avec un volumineux kyste des plexus choroïdes	+	Trisomie 18	B
55	M	IMG	Anomalie des membres, du cœur, de la face, myéloménogocèle, fente labio-palatine	Trisomie 18	C C	47,XY+18	18+5	Ag radiale D+G MBR D+G Ag pouce D+G	Dysmorphie faciale, fente labio narinaire, omphalocèle avec diverticule de Meckel, rachischisis lombo-sacré avec scoliose, malformation cardiaque, pieds bots varus, anomalies costales et vertébrales	-	Trisomie 18	A
56	M	IMG	Holoprosencéphalie semi-lobaire, cardiopathie et hypotrophie radiale	NR	A	Echec	16+4	Hy radiale G MBR+G Ag pouce G Hy pouce D	Déformations des hémisphères cérébraux, dysmorphie faciale, fente labiale D, amputation et syndactylie des orteils G, amputation du médio-pied et avant-pied G	-	Brides amniotiques	D
57	F	MIU	NR	NR	A	NR	26+1	Ag radiale D Hy radiale G MBR D+G Hy pouces D+G	RCIU sévère, malformation cardiaque, méésentère commun, hypoplasie surrénalienne	-	0	C
58	M	MIU	Fente labio-palatine bilatérale MB D	NR	A	46,XY	28	Hy radiale D MBR D Hy pouce D	RCIU, dysmorphie faciale, fente labio-narinaire et palatine bilatérale, atrésie avec fistule œso-trachéale, hypoplasie splénique, anomalie lobulation pulmonaire, malformation cardiaque, malformations vertébrales	-	0	C
59	M	IMG	Cœlosomie antérieure étendue avec probable atteinte diaphragme, fente labiale unilatérale, hypoplasie des avant-bras avec MB bilatérales	Trisomie 18	C C	47,XY+18	14+6	Hy radiale D+G MBR D+G Ag pouce D+G	RCIU, dysmorphie faciale, fente labio-palatine et narinaire, omphalocèle, diaphragme mal visible, rein en fer à cheval, anomalies costales	+	Trisomie 18	A
60	M	MIU	Gros RCIU inexplicé isolé	NR	A	NR	22+5	Ag pouce G Hy pouce D	RCIU, AOU, discordance entre gonades et OGE, anomalies costales et vertébrales	-	0	C
61	F	MIU	Volumineuse masse intra-abdominale refoulant le thorax, sexe difficile à identifier	NR	A	NR	21+3	Ag pouce D	Malformation cloacale, hypoplasie rénale bilatérale asymétrique avec microkystes, hypoplasie pulmonaire, pieds bots, atrésie de l'œsophage avec fistule œso-trachéale	+	0	C
62	M	IMG	Agénésie rénale bilatérale	NR	A	46,XY	17+1	Hy pouce D+G	Agénésie rénale bilatérale, séquence de Potter, imperforation anale, colon borgne, hypoplasie modérée du ventricule G, anomalie de lobulation pulmonaire, anomalies vertébrales	-	VACTERL	D
63	F	IMG	Oligoamnios, rupture prématuré des membranes, vessie non vue	NR	A	46,XX CGH	18+5	Ag pouce D+G	RCIU, séquence de Potter, agénésie rénale bilatérale, hypoplasie utérine	+	0	C

64	F	IMG	T1 clarté nucale augmentée / T2 RCIU, microrétrognathie, œdème préfrontal, doute sur cardiopathie, AOU, excès de liquide amniotique, doute sur hexadactylie de la main G	SLO	I	46,XX CGH	24+2	Hy pouce D+G	RCIU, microcéphalie, dysmorphie faciale, fente palatine postérieure, hypertrophie clitoridienne, syndactylie partielle bilatérale des 3 <sup>e</sup> et 4 <sup>e</sup> orteils, pied bot valgus G, hypoplasie modérée du cœur G, fusion surrénalienne, AOU, anomalie des ovaires, anomalies vertébrales et costales, hexadactylie pied G	+	Cornelia-de Lange	D
65	M	IMG	Agénésie de la main D, MB G, clarté nucale augmentée	NR	A	46,XY	14+4	Ag radiale D+G MBR D+G Ag pouce D+G	AOU, imperforation anale, atrésie œsophagienne avec fistule oeso-trachéale, malformation cardiaque, hypoplasie pulmonaire, agénésie slénique	+	VACTERL	D
66	F	IMG	Agénésie radiale bilatérale et des fibulas, brièveté des os longs prédominant sur le segment mésomélique	Dyschondrostéose	I	46,XX	20+5	Hy radiale D+G	Dysmorphie faciale, hypoplasie mandibulaire, anomalie des membres inférieurs	+	LMD	B
67	F	IMG	RCIU, anamnios, hypoplasie du ventricule D, petit vermis	/	A	46,XX CGH	22+3	Hy radiale D MBR D Hy pouce D	RCIU, dysmorphie faciale, hypoplasie thymique, rénale et pulmonaire, malformation cardiaque, mésoentère commun, AOU, hypoplasie cérébelleuse, agénésie vermienne partielle inférieure, aspect trapu de l'olive bulbaire, anamnios	+	0	C
68	F	IMG	Clarté nucale augmentée, suspicion de malformation cardiaque, agénésie radiale unilatérale avec MB	Trisomie 18	C C	47,XX+18	14	Ag radiale G MBR G Ag pouce G	RCIU, excès de peau cervical postérieur, scoliose	+	Trisomie 18	B
69	F	MIU	<i>Syndrome polymalformatif au premier trimestre</i>	Trisomie 18	C C	47,XX+18	13+2	Ag radiale G MBR G Ag pouce G	RCIU, dysmorphie faciale, fente labio-palatine, pieds bots varus, omphalocèle AOU, anomalies squelette axial	+	Trisomie 18	A

**Annexe 3 : Agénésies radiales - corrélation anatomo-radiologique**

A-B : agénésie radiale avec main bote radiale et agénésie du premier rayon gauche, fœtus de 27 SA.

C-D : agénésie radiale avec main bote radiale et hypoplasie du premier rayon droit, fœtus de 26 SA.



**Annexe 4 : Hypoplasies radiales - corrélation anatomo-radiologique**

A-B : hypoplasie radiale avec main bote radiale et agénésie du premier rayon gauche, nourrisson de 2 mois.

C-D : hypoplasie radiale avec main bote radiale et hypoplasie du premier rayon droit, fœtus de 28 SA.

## Annexe 5 : Malformations associées

---

### Système digestif (n = 57)

---

- 21 Anomalies anales (18 imperforations – 3 anus antéposés)
  - 15 Atrésies de l'œsophage +/- fistule
  - 12 Méésentères communs
  - 4 Malformations rectales (atrésies, cloaques)
  - 3 Sténoses duodénales
  - 2 Anomalies du système biliaire
- 

### Système cardio-vasculaire (n = 53)

---

- 19 Défects ventriculaires (CIV)
  - 11 Hypoplasies de l'artère pulmonaire
  - 6 Anomalies aortiques
  - 4 Hypoplasies du ventricule gauche
  - 3 Implantations anormales des coronaires
  - 2 Transpositions des gros vaisseaux
  - 2 Troncs artériels communs
  - 2 Ventricules droits à double issue
  - 1 Atrésie de la valve tricuspide
  - 1 Défect atrial (CIA)
  - 1 Dilatation du cœur droit
  - 1 Hypoplasie du ventricule droit
- 

### Système urinaire (n = 52)

---

- 14 Agénésies rénales unilatérales (n = 5) ou bilatérales (n = 9)
  - 13 Reins kystiques (9 dysplasiques)
  - 11 Aplasies/hypoplasies rénales
  - 7 Reins en fer à cheval
  - 2 Anomalies urétrales (1 valves postérieures, 1 atrésie)
  - 2 Dilatations pyéliqués
  - 2 Duplications urétérales
  - 1 Hydronéphrose
- 

### Système nerveux central (n = 48)

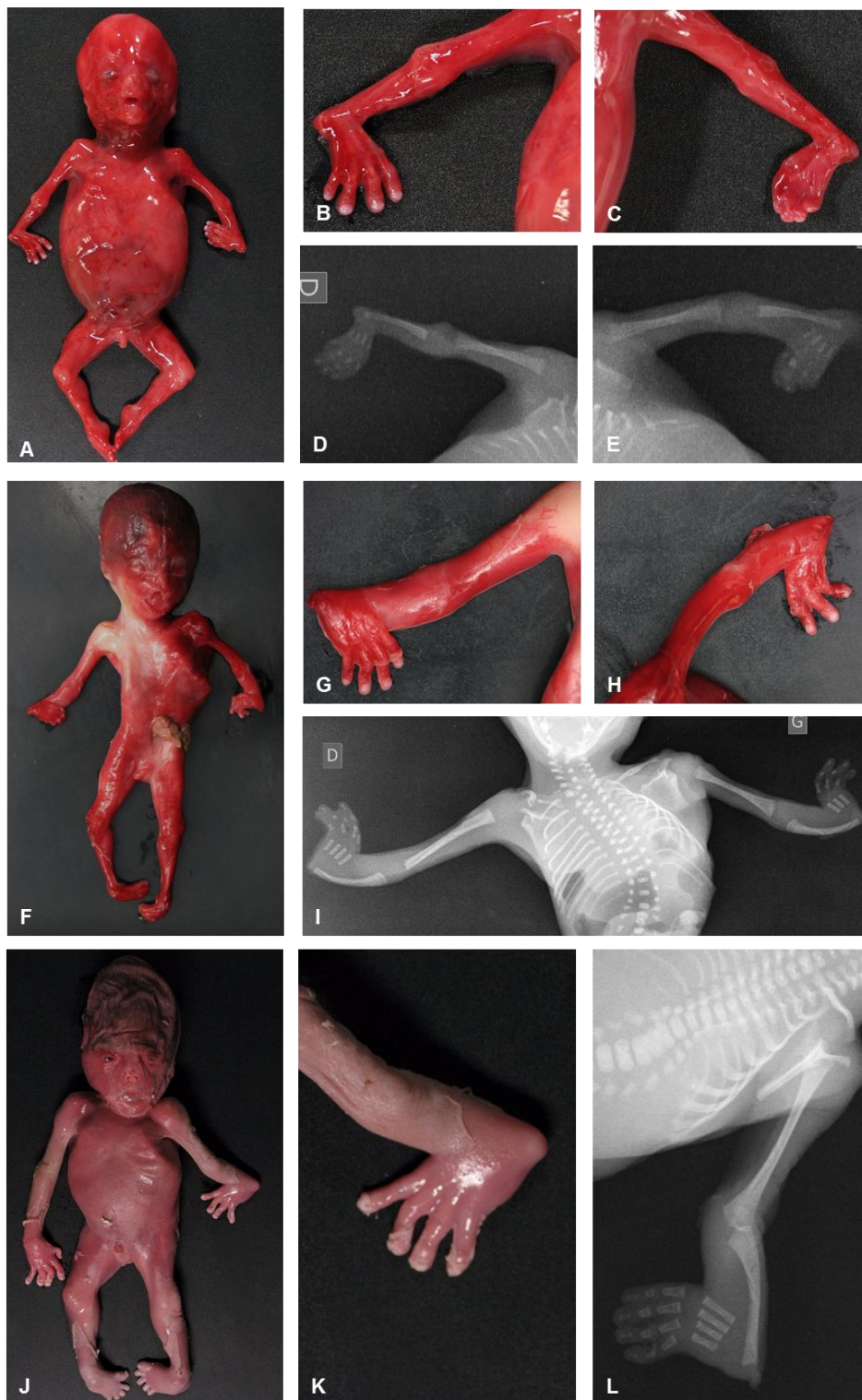
---

- 7 Spina bifida
- 6 Arhinencéphalies- hypoplasies des bulbes olfactifs
- 5 Anomalies du cervelet (4 hypoplasies – 1 agénésie)
- 4 Kystes des plexus choroïdes
- 4 Microcéphalies
- 4 Microphthalmies
- 3 Anomalies de la ligne médiane (holoprosencéphalie et déformation)
- 3 Hydrocéphalies
- 2 Anomalies de l'aqueduc de Sylvius (compression ou hypoplasie)
- 2 Anomalies du corps calleux
- 2 Dilatations ventriculaires
- 2 Défects de la voute crânienne (1 encéphalocèle, 1 méningocèle)

2	Dysplasies rétinienes
1	Anomalie du septum pellicudum
1	Atrésie du 3 <sup>ème</sup> ventricule
<hr/>	
Anomalies du squelette axial (n = 43)	
<hr/>	
27	Malformations vertébrales
16	Malformations costales
<hr/>	
Anomalies des membres supérieurs (n =38)	
<hr/>	
15	Anomalies deuxième rayon (index) 12 agénésies- 1 hypoplasie
11	Syndactylies
6	Agénésies du troisième rayon (majeur)
2	Polydactylies
2	Pterygium
1	Aplasie humérale
1	Malposition du coude en extension
<hr/>	
Malformation des membres inférieurs (n = 32)	
<hr/>	
20	Pieds bots (uni ou bilatéraux)
5	Syndactylies des orteils
3	Membres inférieurs uniques avec pieds rudimentaires
2	Hypoplasies des jambes
1	Pterygium
1	Oligodactylie
<hr/>	
Anomalies génitales (n = 18)	
<hr/>	
7	Ambiguïtés, tubercules génitaux indifférenciés
4	Absences d'organes génitaux externes
3	Micropénis
2	Anomalies forme du pénis
2	Anomalies utérines (1 unicorne, 1 rudimentaire)
<hr/>	
Anomalies pulmonaires (n = 18)	
<hr/>	
17	Anomalies de lobulation
1	Agénésie pulmonaire
<hr/>	
Anomalies de paroi (n = 8)	
<hr/>	
6	Omphalocèles
2	Cœlosomies
<hr/>	
Dysmorphie faciale (n = 42)	
<hr/>	
Artère ombilicale unique (n = 21)	
<hr/>	
Fente faciale (n =18)	
<hr/>	
Anomalies spléniques : hypoplasie, polysplénie, asplénie (n = 9)	
<hr/>	
Hernie diaphragmatique (n = 4)	
<hr/>	
Atrésie laryngée (n = 4)	
<hr/>	



## Annexe 6 : Trisomie 18



A-E : fœtus masculin (IMG 14 SA), mains botes radiales bilatérales avec agénésie du radius et du premier rayon.

F-I : fœtus masculin (IMG 18 SA), mains botes radiales bilatérales avec agénésie du radius ; 4 rayons à la main droite et 3 à la main gauche.

J-L : fœtus masculin (MIU 27 SA), main bote radiale gauche avec agénésie du radius et du premier rayon.

## Annexe 7 : Syndrome de Nager



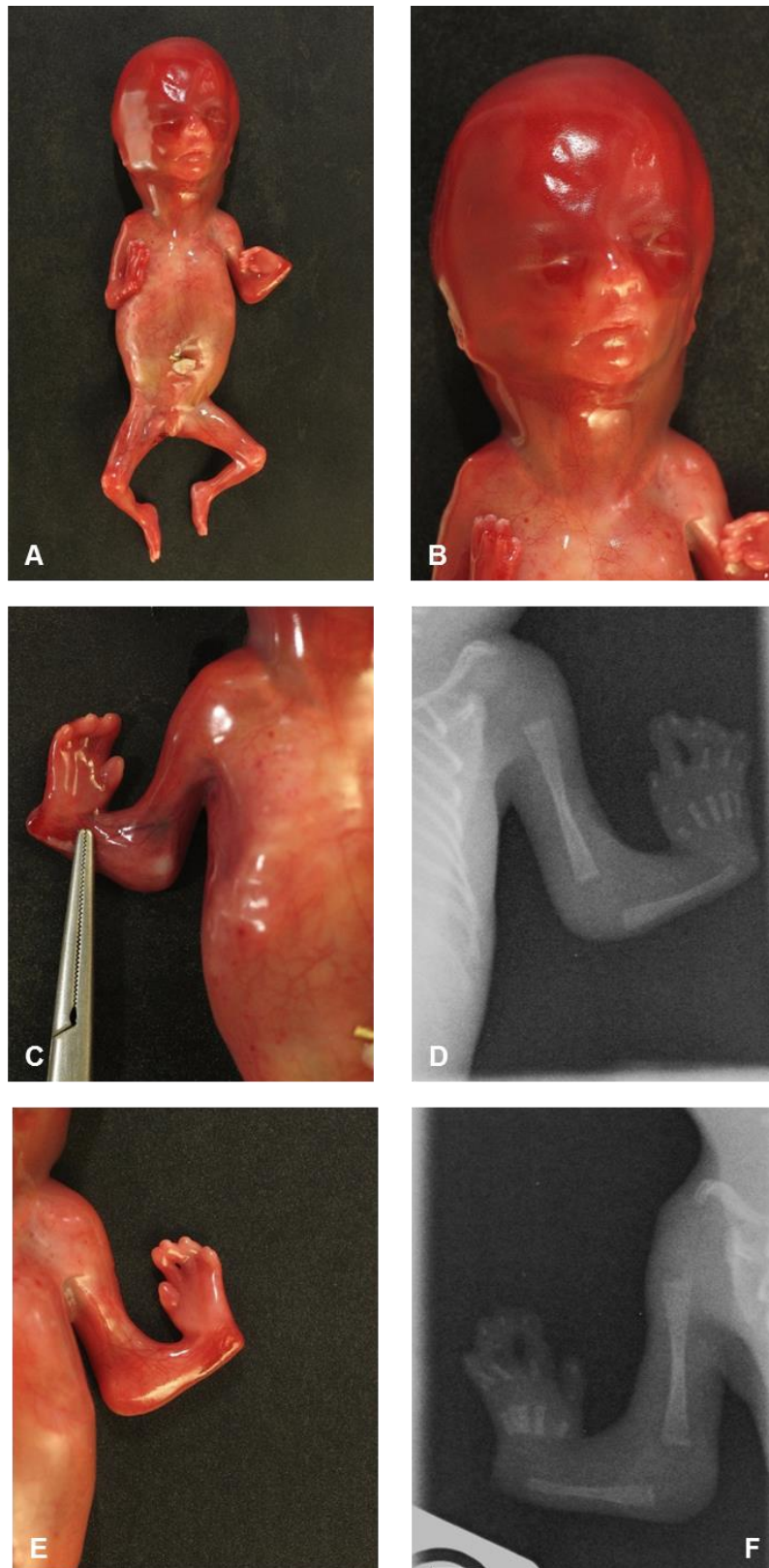
A-C : dysmorphie faciale avec microrétrognatisme marqué.

B : jumeaux monochoriaux de sexe masculin (IMG 25 SA).

D-G : hypoplasie radiale avec fusion des os des avant-bras, absence des pouces.

H-K : agénésie des pouces, fusion partielle unilatérale des os de l'avant-bras.



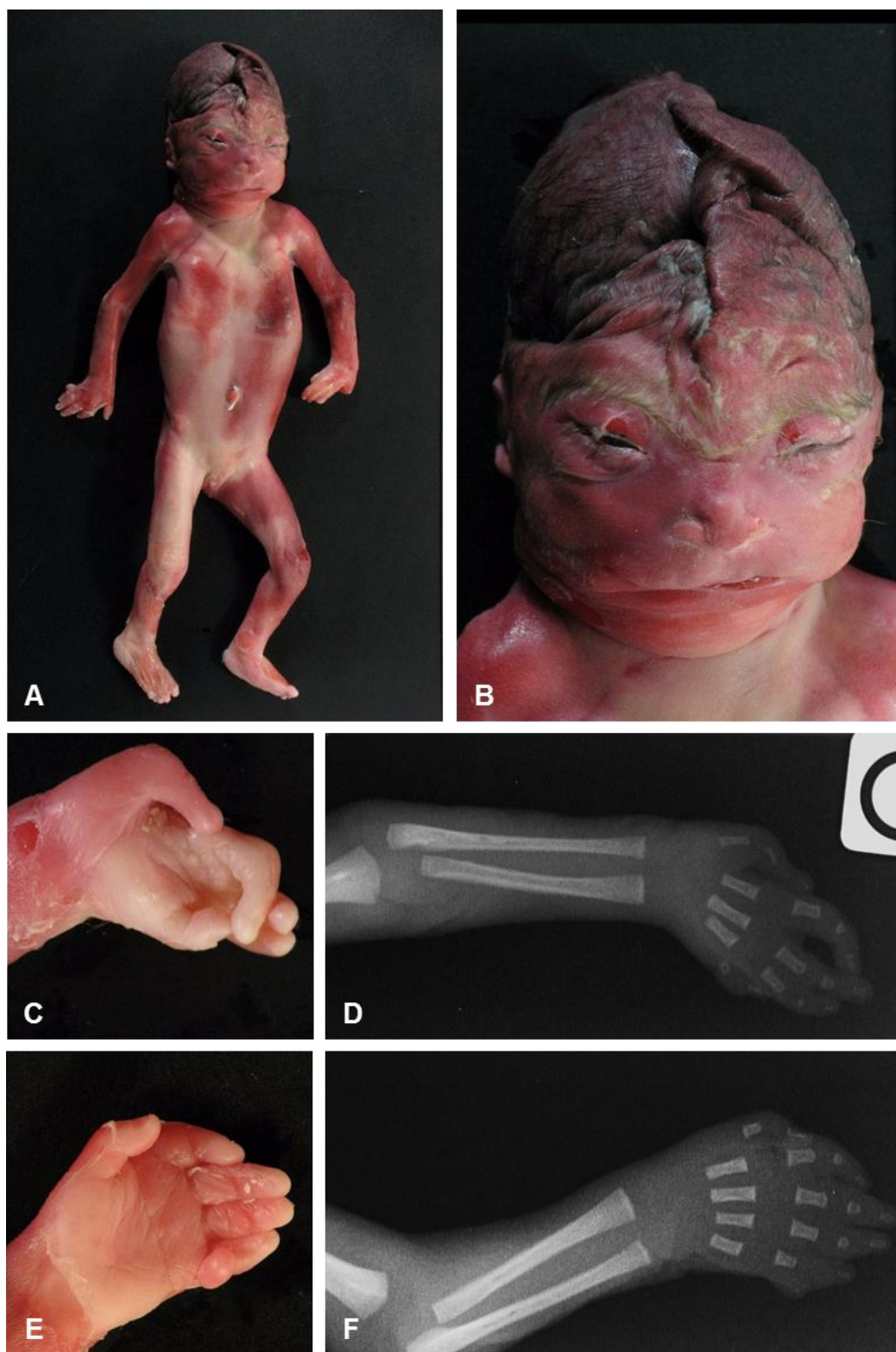
**Annexe 8 : Syndrome TAR**

A : fœtus féminin (IMG 15 SA).

B : dysmorphie faciale et œdème cervical.

C-D : main bote radiale droite et agénésie radiale, présence du pouce.

E-F : main bote radiale gauche, agénésie radiale et présence du pouce

**Annexe 9 : Syndrome de Cornelia de Lange**

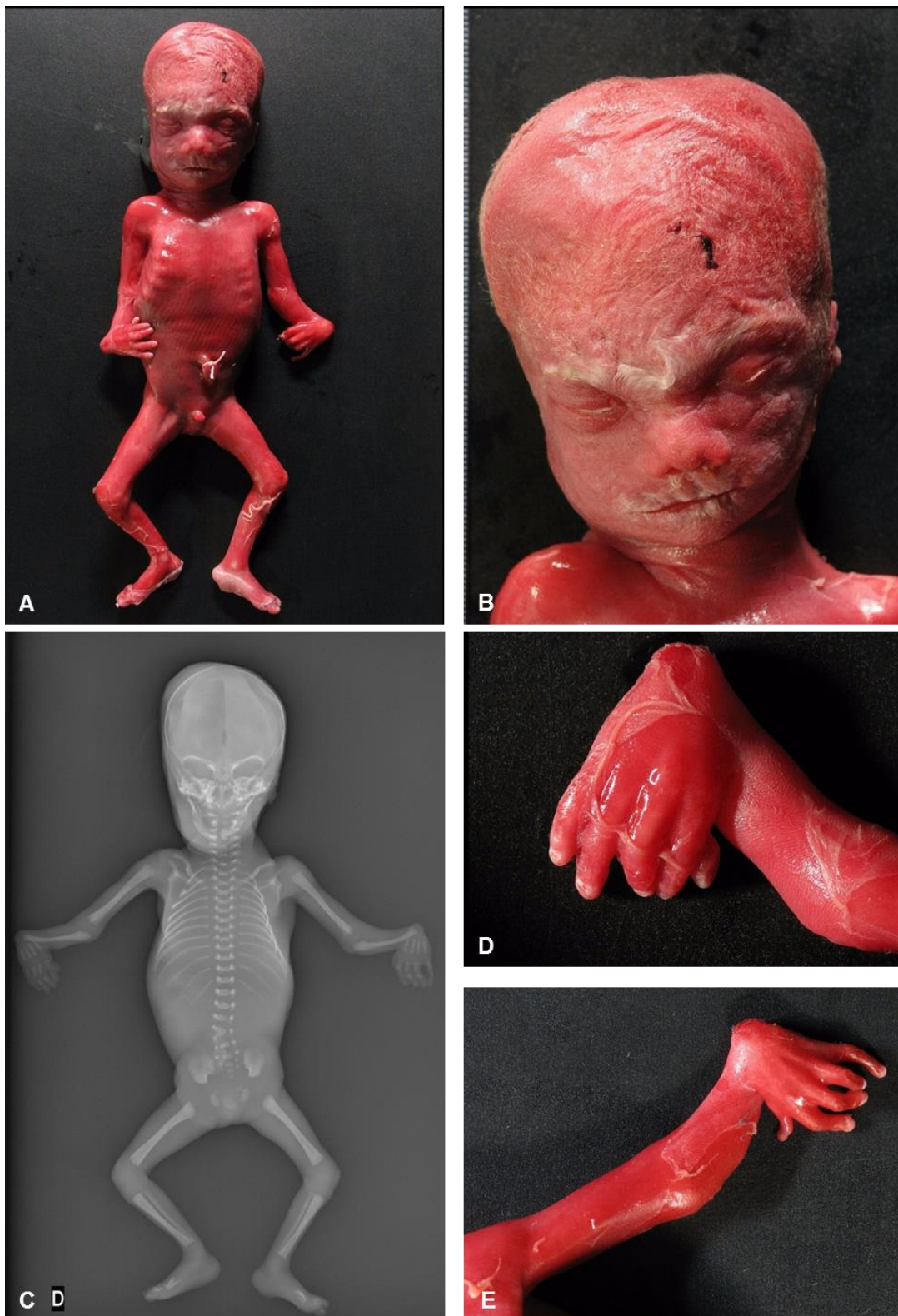
A : fœtus féminin (IMG 24 SA).

B : dysmorphie faciale.

C- D : hypoplasie du premier rayon de la main droite.

E- F : hypoplasie du premier rayon de la main gauche et hexadactylie post-axiale avec bourgeon surnuméraire non ossifié.



**Annexe 10 : Embryofœtopathie au valproate**

A : fœtus masculin (IMG 23 SA).

B : dysmorphie faciale.

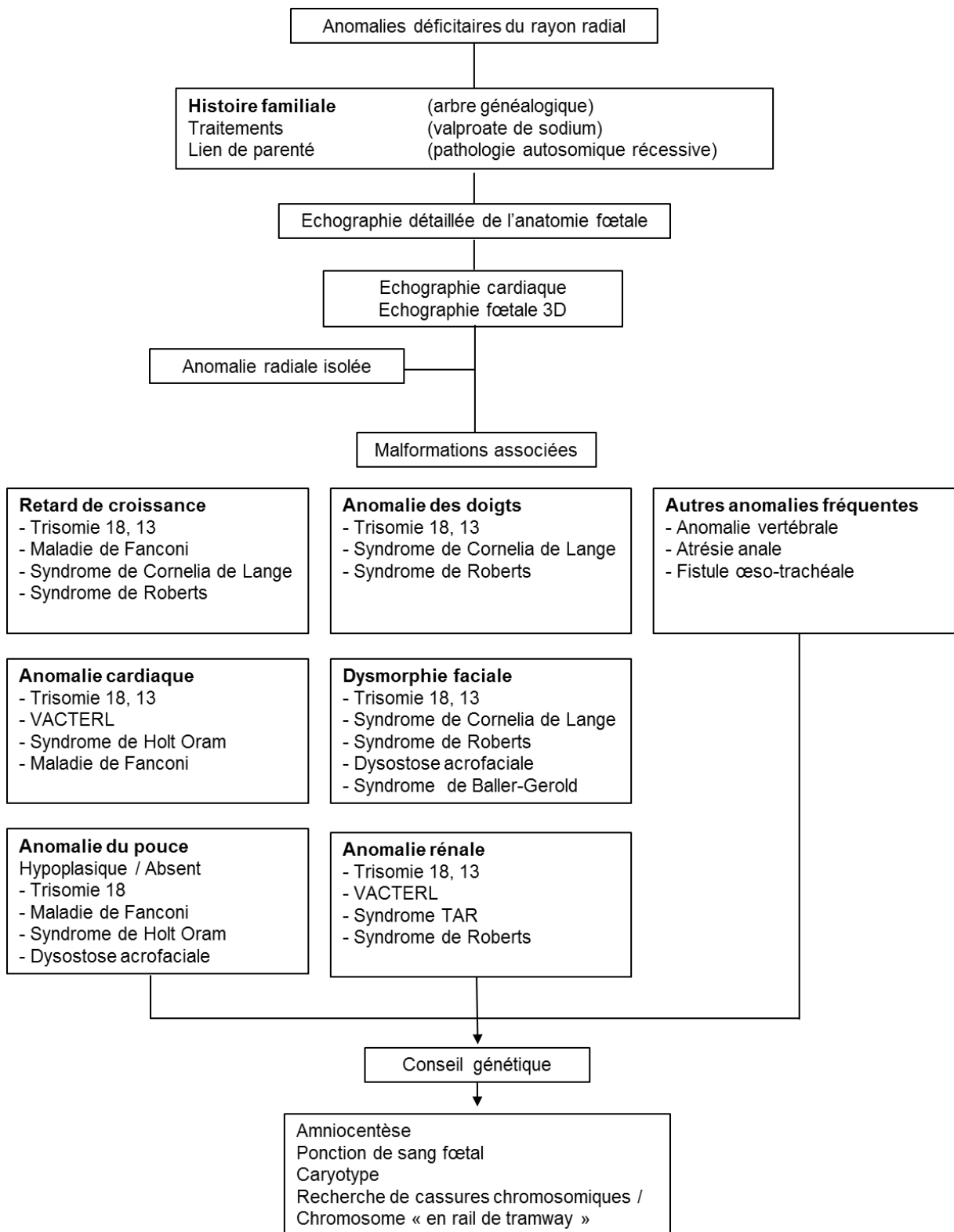
C-E : avant-bras courts, mains botes radiales bilatérales, absence de pouce droit, hypoplasie du pouce gauche, anomalies vertébrales.

## Annexe 11 : Maladie des brides amniotiques



- A : fœtus masculin (IMG 16 SA).  
 B : dysmorphie faciale avec fente labiale droite.  
 C : acrosyndactylie de la main droite avec brides amniotiques.  
 D : main bote radiale gauche avec absence du pouce.  
 E : amputation partielle du pied gauche.  
 F : hypoplasie radiale gauche.

## Annexe 12 : Prise en charge des anomalies déficitaires du rayon radial pour le diagnostic étiologique (d'après Kenelly *et al.*, 2007).



**AUTEUR : Nom : STICHELBOU**

**Prénom : Morgane**

**Date de Soutenance : 18 mai 2018**

**Titre de la Thèse : Intérêt de l'examen fœtopathologique dans le diagnostic étiologique des anomalies déficitaires longitudinales du rayon radial**

**Thèse - Médecine - Lille 2018**

**Cadre de classement : Anatomie et Cytologie Pathologiques**

**DES + spécialité : DES Anatomie et Cytologie Pathologiques**

**Mots-clés : anomalies déficitaires longitudinales radiales, fœtopathologie, diagnostic prénatal, malformations congénitales, conseil génétique**

### **Résumé**

**Contexte** : Les anomalies déficitaires longitudinales du rayon radial sont rares. Ces malformations vont de l'hypoplasie du pouce à l'agénésie du radius. Leur diagnostic anténatal reste difficile. La fœtopathologie est actuellement considérée comme le *gold standard* en pathologie fœtale pour le bilan exhaustif des malformations congénitales. Le but de notre étude est d'évaluer l'impact de l'examen fœtopathologique sur le diagnostic étiologique de ces malformations.

**Méthode** : Il s'agit d'une étude observationnelle, rétrospective et monocentrique. Nous avons analysé les données des examens fœtopathologiques réalisés à l'Institut de Pathologie du CHRU de Lille, entre janvier 2000 et juin 2017. Le critère d'inclusion était une anomalie déficitaire longitudinale pré-axiale des membres supérieurs, diagnostiquée à l'autopsie. Les données anténatales, autoptiques, radiographiques, cytogénétiques, moléculaires et les conclusions du conseil génétique ont été recueillies. Nous avons comparé les diagnostics anté et post-nataux et répertorié les étiologies de ces malformations.

**Résultats** : 69 patients ont été inclus : 13 fœtus morts *in utero*, 55 fœtus issus d'une interruption médicale de grossesse et un nourrisson. Dans 72,5 % des cas, les anomalies radiales étaient détectées lors du suivi échographique de la grossesse. Le diagnostic étiologique anténatal était confirmé par le caryotype dans 22 % des cas et une hypothèse était évoquée dans 33 % des cas. Dans 10 % des cas, l'autopsie confirmait les données anténatales, sans montrer d'autre information. Dans 32 % des cas, elle apportait des données complémentaires, confortant le diagnostic étiologique anténatal. Dans 33 % des cas, l'examen fœtopathologique permettait de déterminer l'étiologie, directement ou par l'intermédiaire du conseil génétique. Nous avons identifié des causes chromosomiques (29 %), des causes syndromiques (17 %), des associations malformatives (23 %), des causes environnementales ou tératogènes (4 %) et une maladie des brides amniotiques. Dans un quart des cas, l'étiologie restait inconnue.

**Conclusion** : Notre étude a démontré l'intérêt de l'autopsie pour le diagnostic étiologique des anomalies déficitaires longitudinales du rayon radial. La médecine fœtale nécessite une prise en charge multidisciplinaire où la fœtopathologie a une place importante. Les progrès de l'imagerie fœtale et de la biologie moléculaire devraient permettre de mieux connaître la pathologie fœtale et de poser des diagnostics précis.

### **Composition du Jury :**

**Président : Monsieur le Professeur Claude-Alain MAURAGE**

**Assesseurs : Madame le Professeur Sylvie MANOUVRIER-HANU, Madame le Professeur Véronique HOUFFLIN-DEBARGE, Madame le Docteur Hélène FRANQUET-ANSART, Madame le Docteur Louise DEVISME**



