

CAS CLINIQUE

LE SYNDROME D'APERT : ACROCÉPHALOSYNDACTILIE DE TYPE I

PARTOUNE S (1), MASEREEL MC (1)

RÉSUMÉ : Le syndrome d'Apert, ou acrocéphalosyndactylie de type I, est une maladie génétique rare causée par des mutations du gène FGFR2 et caractérisé par une craniosténose, une dysmorphie cranio-faciale et une syndactylie symétrique des mains et des pieds. La prévalence estimée de ce syndrome est de 10 à 15,5 cas pour 1.000.000 de naissances vivantes. Ce syndrome présente des variabilités cliniques importantes et son diagnostic précoce est essentiel. Nous rapportons un cas isolé de syndrome d'Apert, diagnostiqué en période prénatale, au cours d'un suivi d'une grossesse gémellaire bichoriale biamniotique.

MOTS-CLÉS : *Syndrome d'Apert - Craniosténose - Acrocéphalosyndactylie type I - Diagnostic prénatal*

APERT SYNDROME OR ACROCEPHALOSYNDACTILIA TYPE I

SUMMARY : Apert syndrome, or acrocephalosyndactylia type I, is a rare genetic disorder caused by mutations in the FGFR2 gene and characterized by craniosynostosis, craniofacial dysmorphism and symmetrical syndactyly of the hands and feet. The estimated prevalence of this syndrome is 10 to 15.5 cases per 1,000,000 live births. This syndrome presents significant clinical variability and its early diagnosis is essential. We report an isolated case of Apert syndrome, diagnosed during follow-up of a biamniotic bichorium twin pregnancy.

KEYWORDS : *Apert syndrome - Craniosynostosis - Acrocephalosyndactylia type I - Prenatal diagnosis*

INTRODUCTION

Décrit pour la première fois par le pédiatre français Eugène Apert en 1906, le syndrome d'Apert (SA), ou acrocéphalosyndactylie de type I, est une anomalie congénitale d'origine génétique (1, 2). La présentation clinique la plus fréquente (triade) se manifeste par une craniosténose coronale, des dysmorphies cranio-faciales et une syndactylie osseuse et cutanée symétrique des mains et des pieds. Le SA peut être associé à un retard mental de sévérité variable et à d'autres malformations (système nerveux central, cœur, systèmes digestif et génito-urinaire) (3).

Avec une prévalence de 1/50.000 à 1/65.000 cas, ce syndrome représente, à lui seul, 3 % des craniosténoses et touche de façon équivalente les deux sexes, avec une prédisposition chez les sujets asiatiques. Bien que certains cas familiaux aient été rapportés avec une transmission autosomique dominante, la plupart des cas sont sporadiques, résultant de mutations *de novo* du gène codant pour le récepteur 2 du facteur de croissance des fibroblastes (FGFR2) localisé sur le bras long du chromosome 10 (10q25-26). Un âge paternel avancé (> 35 ans) représente un facteur de risque pour le développement de ces mutations (4). Dans la majorité des cas (98 %),

il s'agit de mutations ponctuelles de deux gènes codant pour deux acides aminés : Ser252Trp (71 %) et Pro253Arg (26 %) (5, 6).

Bien que plusieurs cas de diagnostic prénatal du SA soient rapportés dans la littérature, nombre d'entre eux ne sont diagnostiqués qu'après la naissance ou ne sont décelés que tardivement pendant la grossesse, quand les déformations cranio-faciales et les anomalies des extrémités deviennent évidentes.

Nous rapportons le cas d'un syndrome d'Apert isolé, diagnostiqué en période prénatale au cours d'un suivi d'une grossesse gémellaire.

CAS CLINIQUE

Madame G. est une patiente de 39 ans, sans antécédents médico-chirurgicaux particuliers, hormis une hypothyroïdie substituée. Elle est G3P2 : elle a deux filles de 6 et 9 ans, nées d'un accouchement par voie basse eutocique, qui sont en bonne santé. Les deux précédentes grossesses ont été obtenues spontanément sans difficulté. La grossesse actuelle a été obtenue un peu plus tardivement sous Clomid®. Il s'agit du même partenaire pour les trois grossesses, qui est également âgé de 39 ans et qui ne présente aucun antécédent particulier. L'échographie morphologique du premier trimestre réalisée par le gynécologue traitant confirme une grossesse gémellaire évolutive bichoriale biamniotique, sans anomalie particulière. Le test prénatal non invasif est normal. La patiente se présente chez le spécialiste pour

(1) Département de Gynécologie-Obstétrique, CHC MontLégia, Liège, Belgique.

réaliser son échographie morphologique de dépistage du deuxième trimestre à 23 semaines et 5 jours d'aménorrhée. L'échographie met en évidence au niveau d'un des jumeaux (deux garçons) plusieurs anomalies morphologiques dont une tête allongée verticalement perturbant les incidences de coupe, une dysmorphie de type craniosténose de l'étage moyen et inférieur de la face mais surtout, une anomalie au niveau des 4 extrémités correspondant à des syndactylies avec aspect de mains «en moufle» et phalanges en partie absentes. Devant ce tableau clinique assez évocateur, un syndrome d'Apert est d'emblée suspecté par le clinicien et un diagnostic invasif par ponction de liquide amniotique est rapidement programmé (Figures 1 à 4).

La ponction est réalisée chez les deux enfants à 24 semaines et 6 jours d'aménorrhée pour

une étude du caryotype par CGH (analyse chromosomique par puce à ADN) et une étude du gène *FGFR2*. L'analyse génétique met en évidence une mutation *c.758C>G* (*p.Pro253Arg*) du gène *FGFR2*, confirmant le diagnostic de syndrome d'Apert chez le jumeau porteur des anomalies. La CGH, quant à elle, est normale chez les deux jumeaux, excluant une anomalie chromosomique.

L'échographie de suivi pathologique, réalisée trois semaines plus tard retrouve, chez le jumeau atteint, un crâne allongé en ogive avec des sutures peu marquées ainsi qu'une ventriculomégalie modérée, un petit vermis cérébelleux, un hypertélorisme, une dysmorphie faciale franche et des syndactylies des mains et des pieds (Figure 5).

Le couple est référé en consultation de génétique et choisit, au terme de celle-ci, de prati-

Figure 1. Pied dysmorphique avec syndactylie.



Figure 2. Main gauche en «moufle» (syndactylie) - US 3D.



Figure 3. Main gauche en «moufle» (syndactylie) - US 3D.

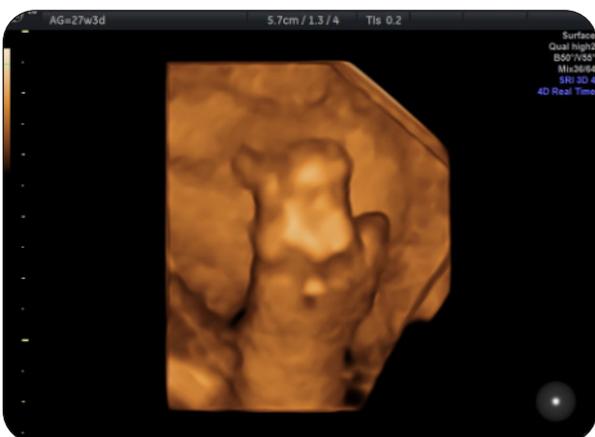


Figure 4. Forme de crâne anormale en coupe transversale (coupe du BIP).



Figure 5. Face du jumeau atteint du SA en 3D.



quer une interruption médicale de grossesse sélective du jumeau atteint.

Après maturation pulmonaire, l'interruption sélective est programmée à 33 semaines et 4 jours d'aménorrhée et une césarienne est réalisée dans le même temps. Le couple n'a pas souhaité pratiquer d'autopsie après la naissance.

DISCUSSION

Le SA présente une variabilité clinique importante et le diagnostic prénatal se base sur des signes échographiques spécifiques et non spécifiques. Dans la majorité des cas, le diagnostic est suspecté devant une triade caractéristique associant une syndactylie des mains et des pieds, une forme de crâne anormale (craniosténose) et une hypoplasie/malformation de la face. Cependant, à cause des limites de l'imagerie prénatale, certains cas de SA peuvent passer inaperçus à l'échographie. De plus, la craniosténose et les malformations de la face peuvent être absentes ou très discrètes au deuxième trimestre, et ne devenir évidentes qu'au troisième trimestre de grossesse (7, 8).

La syndactylie des doigts et des orteils peut être totale (aspect typique en moufle des extrémités) ou partielle, affectant les deuxième, troisième et quatrième doigts. Elle est bilatérale dans la majorité des cas (8).

L'atteinte mentale est extrêmement fréquente et parfois lourde, souvent associée à des malformations cérébrales (ventriculomégalie, anomalie du corps calleux,...). La ventriculomégalie est un signe très fréquent dans les craniosténoses syndromiques (9).

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) facilite l'évaluation des anomalies cérébrales, mais ne visualise pas directement les sutures, ces dernières étant mieux évaluées par l'étude échographique (reconstruction 3D osseuse). Quant au scanner, il s'agit d'un examen trop irradiant durant la période prénatale (10).

Une forme de crâne anormale, des biométries céphaliques anormales et une ventriculomégalie sont des signes échographiques importants dans la détection d'une craniosténose et représentent donc un signe d'appel pour le SA (11). Des anomalies cardiaques, digestives (omphalocèle, hernie diaphragmatique) et génito-urinaires (hydronéphrose, cryptorchidie) peuvent aussi être retrouvées dans le SA (12, 13).

Ces signes anormaux découverts à l'échographie conduisent à une forte suspicion de SA qui est confirmée par la mise en évidence d'une mutation au niveau du gène *FGFR2* après réalisation d'une ponction du liquide amniotique. Dans notre cas, le SA était hautement suspecté avant d'effectuer l'analyse génétique. Les signes échographiques permettant d'évoquer ce diagnostic étaient la présence d'une craniosténose et des anomalies des extrémités retrouvées de manière isolée chez un seul des deux fœtus.

Le SA fait partie des craniosténoses syndromiques, parmi lesquelles on retrouve les syndromes de Crouzon, Pfeiffer, Jackson-Weiss, Beare-Stevenson et la synostose coronale isolée liée au *FGFR2*. Tous résultent d'une mutation du gène *FGFR2* responsable de manifestations phénotypiques différentes en fonction du type de mutation retrouvé (14). Ces syndromes liés aux mutations du gène *FGFR* diffèrent principalement par les anomalies des extrémités : dans le syndrome de Crouzon, les extrémités sont normales, contrairement aux syndrome d'Apert et de Pfeiffer. Le diagnostic prénatal permet d'être plus précis sur le pronostic fœtal : dans le syndrome de Crouzon, le développement intellectuel est normal, contrairement au syndrome d'Apert (15).

Une prise en charge précoce par une équipe pluridisciplinaire (neurochirurgien, chirurgien plasticien, pédiatre, neurologue, généticien) est importante pour tous les parents qui ont un fœtus atteint du syndrome et qui ne souhaitent pas d'interruption médicale de grossesse. Concernant le pronostic à long terme, près de la moitié des enfants atteints du SA présentent un retard mental de sévérité variable, mais le plus souvent lourd. De nombreux articles scientifiques ont montré que le timing de la correction chirurgicale de la craniosténose est un facteur

important, influençant le développement mental et intellectuel de l'enfant. En effet, une chirurgie crânienne précoce permet de diminuer l'incidence d'un retard de développement mental (16, 17).

CONCLUSION

Le diagnostic prénatal du SA est possible dès le deuxième trimestre de grossesse et devrait être fortement suspecté lorsque l'échographie met en évidence des anomalies des extrémités et une forme de crâne et/ou un profil anormaux. L'échographie 3D peut être utilisée pour mieux représenter ces anomalies aux cliniciens, mais également aux parents. Le diagnostic est facilement confirmé par une analyse génétique (recherche d'une mutation du gène FGFR2) et un conseil génétique doit être d'emblée recommandé.

Un diagnostic précoce est essentiel pour fournir aux parents des informations précises concernant le pronostic, les conséquences à court et à long termes du devenir de l'enfant et la prise en charge, souvent lourde et multidisciplinaire, de cette pathologie.

BIBLIOGRAPHIE

- Cohen MM Jr, Kreiborg S, Lammer EJ, et al. Birth prevalence study of the Apert syndrome. *Am J Med Genet* 1992;**4**:655-9.
- Tolarova MM, Harris JA, Ordway DE, et al. Birth prevalence, mutation rate, sex ratio, parents' age, and ethnicity in Apert syndrome. *Am J Med Genet* 1997;**72**:394-8.
- Ercoli G, Bidondo MP, Senra BC, et al. Apert syndrome with omphalocele: A case report. *Birth defects research Part A. Clin Mol Teratol* 2014;**100**:726-9.
- Glaser RL, Broman KW, Schulman RL, et al. The paternal-age effect in Apert syndrome is due, in part, to the increased frequency of mutations in sperm. *Am J Hum Genet* 2003;**73**:939-47.
- Wilkie AO, Slaney SF, Oldridge M, et al. Apert syndrome results from localized mutations of FGFR2 and is allelic with Crouzon syndrome. *Nat Genet* 1995;**9**:165-72.
- Ibrahimi OA, Chiu ES, McCarthy JG, et al. Understanding the molecular basis of Apert syndrome. *Plast Reconstr Surg* 2005;**115**:264-70.
- Li Y, Ma D, Sun Y, et al. Apert syndrome with FGFR2 758 C > G mutation: A Chinese case report. *Front Genet* 2018;**9**:1-4.
- Ferreira JC, Carter SM, Bernstein PS, et al. Second-trimester molecular prenatal diagnosis of sporadic Apert syndrome following suspicious ultrasound findings. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999;**14**:426-30.
- Skidmore DL, Pai AP, Toi A, et al. Prenatal diagnosis of Apert syndrome: Report of two cases. *Prenat Diagn* 2003;**23**:1009-13.
- David AL, Turnbull C, Scott R, et al. Diagnosis of Apert syndrome in the second-trimester using 2D and 3D ultrasound. *Prenat Diagn* 2007;**27**:629-32.
- Harada A, Miyashita S, Nagai R, et al. Prenatal sonographic findings and prognosis of craniosynostosis diagnosed during the fetal and neonatal periods. *Congenit Anom* 2019;**59**:132-41.
- Quintero-Rivera F, Robson CD, Reiss RE, et al. Intracranial anomalies detected by imaging studies in 30 patients with Apert syndrome. *Am J Med Genet* 2006;**140**:1337-8.
- Ludwig K, Salmaso R, Manara R, et al. Apert syndrome with fused thalami. *Fetal Pediatr Pathol* 2012;**31**:410-4.
- Işık E, Atik T, Onay H, et al. Two patients with Apert syndrome with different mutations: The importance of early diagnosis. *Turk Pediatri Arsivi* 2017;**52**:231-5.
- Dap M, Bach-Segura P, Bertholdt C, et al. Variable phenotypic expression of Apert syndrome in monozygotic twins. *Clin Case Rep* 2019;**7**:54-7.
- Koca T. Apert's syndrome: A case report with review of the literature. *North Clin Istanbul* 2016;**3**:135-9.
- Renier D, Arnaud E, Cinalli G, et al. Mental prognosis of Apert's syndrome. *Arch Pediatr* 1996;**3**:752-60.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr S. Partoune, Service de Gynécologie-Obstétrique, CHC MontLégia, Liège, Belgique.
Email : s.partoune@student.ulg.ac.be