

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

MEDECINE SPECIALISEE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement

par

Myriam MILLON DJELLOULI

le 19 juin 2013

**Devenir des diagnostics anténataux d'agénésies du corps
calleux.**

Expérience Toulousaine 1994-2011

Directeur de thèse : Pr Yves Chaix

JURY

Président	Professeur Christophe VAYSSIERE
1 ^{er} assesseur	Professeur Yves CHAIX
2 ^{ème} assesseur	Professeur Charlotte CASPER
3 ^{ème} assesseur	Docteur Annick SEVELY
Suppléant	Docteur Corinne ASSOULINE
Membre invité	Docteur Agnès SARTOR
Membre invité	Docteur Sophie JULIA



REMERCIEMENTS

Aux membres de mon jury,

Au Professeur Yves CHAIX, pour la direction de ce travail. Pour ton enseignement, tes valeurs, ton soutien, ta confiance.

Au Docteur Annick SEVELY, pour avoir accepté de siéger à mon jury. Pour ce sujet passionnant. Pour votre accompagnement, vos conseils et votre expertise.

Au Professeur Christophe VAYSSIERE, pour avoir accepté de présider mon jury. Merci de l'attention que vous avez bien voulu porter à ce travail.

Au Professeur Charlotte CASPER, pour avoir accepté de siéger dans mon jury. Pour la formation et l'encadrement dont tu m'as fait bénéficier.

Au Docteur Corinne ASSOULINE, pour avoir accepté de siéger dans mon jury. Pour l'apprentissage à tes côtés, tes conseils, ton expérience.

Au Docteur Agnès SARTOR, pour avoir accepté de siéger dans mon jury. Pour l'intérêt que vous avez porté à ce travail. Pour votre aide et vos conseils.

Au Docteur Sophie JULIA, pour avoir accepté de siéger dans mon jury. Pour votre aide apportée à ce travail.

A l'équipe de neuropédiatrie

Aux autres équipes médicales de l'HDE

Aux personnes qui m'ont spécifiquement aidé pour ma thèse, les secrétaires, les pédiatres, les médecins généralistes, les familles

A mes co-internes

Aux équipes soignantes de l'HDE

A mes amis

A ma famille

A Chakib et Amir

Serment de l'Ordre des Médecins, 1996, d'après le Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.
Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission.
Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.
Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

TABLE DES MATIERES

1	INTRODUCTION.....	7
2	GENERALITES.....	8
2.1	Le corps calleux.....	8
2.1.1	Anatomie du corps calleux.....	8
2.1.2	Embryologie.....	11
2.1.3	Physiologie.....	14
2.1.4	Fonction.....	17
2.2	L'agénésie du corps calleux.....	20
2.2.1	Epidémiologie.....	20
2.2.2	Physiopathologie de l'agénésie du corps calleux.....	21
2.2.3	Diagnostic.....	23
2.2.4	Formes complexes ou associées.....	28
2.2.5	Etiologies des ACC associées.....	29
2.2.6	Etiologie des ACC isolées.....	33
2.2.7	Clinique.....	33
2.2.8	Pronostic.....	35
3	MATERIEL ET METHODE.....	38
4	RESULTATS.....	41
4.1	Cas non renseignés, perdus de vue.....	41
4.2	Résultats analytiques.....	41
4.2.1	ACC complètes, ACC partielles.....	41
4.2.2	Antécédents familiaux.....	41
4.2.3	Sexe.....	42
4.2.4	Caryotype.....	43
4.2.5	IMG.....	43
4.2.6	Analyse foeto-pathologique.....	43

4.3	Résultats séquentiels	44
4.3.1	ACC apparemment isolées	44
4.3.2	ACC associées	48
5	Discussion.....	57
	<i>Limites</i>	57
	<i>Commentaires</i>	60
6	Conclusion	70
7	Bibliographie	71
8	Annexe.....	Ошибка! Закладка не определена.

ABREVIATIONS

- ACC : Agénésie du corps calleux
- CAMSP : Centre d'Action Médico-Sociale Précoce
- CC : Corps Calleux
- CIV : Communication Inter-Ventriculaire
- CGH array : Comparative Genomique Hybridation micro-array
- CHU : Centre Hospitalier Universitaire
- CLIS : Classes d'Intégration Scolaire
- FIV : Fécondation In Vitro
- IEM : Institut d'Education motrice
- IME : Institut Médico-Educatif
- OMIM : Online Mendelian Inheritance in Man
- QI : Quotient Intellectuel
- RCIU : Retard de Croissance Intra-Utérin
- SNC : Système Nerveux Central

1 INTRODUCTION

Le corps calleux (CC) est une des commissures du cerveau, permettant de connecter les deux hémisphères cérébraux. Sa physiologie passionne des médecins et des scientifiques depuis des années.

L'agénésie du corps calleux (ACC) est une anomalie diagnostiquée en anténatal depuis le début des années 90. C'est une des plus fréquentes anomalies neurologiques de diagnostic anténatal.

Les tableaux cliniques des ACC sont très variés, allant de l'individu asymptomatique à des syndromes au pronostic neurologique et général gravissime.

Le diagnostic anténatal est complexe du fait de la difficulté à émettre un diagnostic le plus précis possible. La principale question posée est la présence ou non d'anomalies associées à l'ACC.

En effet, le pronostic est péjoratif dans la majorité des cas d'ACC avec malformations associées, que celles-ci touchent le système nerveux central ou non.

Le conseil anténatal est difficile. Il met en jeu la poursuite de la grossesse, l'ACC étant une indication possible d'Interruption Médicale de Grossesse (IMG).

Nous avons conduit une étude rétrospective sur les cas de diagnostic anténatal d'ACC à Toulouse.

L'objectif principal de notre étude est de connaître le devenir des fœtus avec diagnostic anténatal d'ACC sur Toulouse depuis la mise en place du diagnostic prénatal par IRM (Imagerie par Résonance Magnétique).

2 GENERALITES

2.1 Le corps calleux

2.1.1 Anatomie du corps calleux

Le corps calleux est une structure cérébrale à l'origine de nombreux travaux et études.

On retrouve dans la littérature des descriptions précises dès le 16^{ème} siècle (Vésale en 1543) et par la suite par plusieurs illustres anatomistes (1).

Le corps calleux est une des cinq commissures du cerveau, avec l'hippocampe, la commissure blanche antérieure, la commissure tectale et la commissure postérieure. C'est la plus volumineuse.

Il est formé de 200 à 350 millions d'axones dont la fonction est de faciliter la communication inter hémisphérique. Chez l'adulte il présente globalement une forme de croissant, mesurant 10cm de long environ. Il représente environ 11 % du poids du cerveau supra-tentorial (2).

Il est constitué de plusieurs segments, d'avant en arrière : le rostre ou bec, le genou, le corps ou tronc et le splénium.

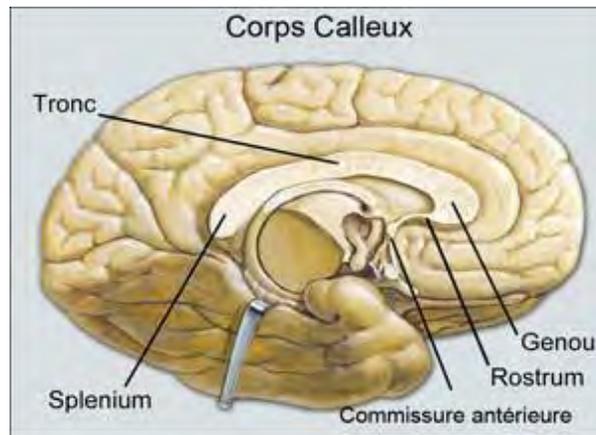


Figure 1. Coupe sagittale de l'encéphale, corps calleux

Le corps calleux est en lien étroit avec le fornix et les ventricules latéraux. Il constitue les bords antérieurs, supérieurs et postérieurs du septum pellucidum.

La vascularisation du corps calleux est issue du système carotidien interne. L'artère péri-calleuse, branche de l'artère cérébrale antérieure, vascularise les différentes parties du corps calleux sauf le splénium. La vascularisation de celui-ci est assurée par les branches terminales et choroïdales de l'artère cérébrale postérieure et donc du système vertébro-basilaire. L'artère communicante antérieure peut participer à la vascularisation du corps calleux par une artère inconstante appelée artère médiane du corps calleux. Le drainage veineux s'effectue par les veines calleuse et calleuse cingulaire, qui se drainent dans les veines cérébrales internes (3).

Le corps calleux peut être étudié échographiquement lors de l'échographie de dépistage proposée à 22 SA. C'est à ce terme qu'il présente sa forme globale, avec ses différents segments.

En positionnant le faisceau d'ultrasons en regard de la suture sagittale du fœtus, le corps calleux peut s'afficher comme une bande anéchogène délimitée en haut et en bas par deux lignes échogènes. Cependant, il est très fin et non myélinisé et donc difficilement distinguable des structures cérébrales adjacentes. Par ailleurs son

développement n'est pas achevé et on ne peut pas toujours poser un diagnostic précis et complet d'ACC à ce terme.

Des tableaux de mesures de longueur et d'épaisseur sont disponibles pour définir un corps calleux normal.(4,5)



Figure 2. Vue sagittale échographique de l'encéphale, corps calleux visible



Figure 3. Vue axiale échographique de l'encéphale

2.1.2 Embryologie

L'embryologie exacte du corps calleux n'est pas précisément connue. Les hypothèses sur la formation du corps calleux sont issues de la recherche sur la souris et sur des autopsies de fœtus.

En reprenant l'embryologie du fœtus au stade précoce, on distingue trois feuilletts : l'*ectoderme primitif* à l'origine de la peau (ectoderme de surface) et du système nerveux (neurectoderme), le *mésoderme* à l'origine des os, muscles, tissu conjonctif et des dérivés génito-urinaires et l'*endoderme* à l'origine de l'épithélium digestif et respiratoire.

Durant la période de neurulation, la plaque neurale issue de l'ectoderme va évoluer pour donner le tube neural.

A la fin de la 4^{ème} semaine, pendant la gastrulation, l'extrémité rostrale du tube neural va évoluer pour donner trois vésicules : le *prosencephale*, le *mésencéphale* et le *rhombencéphale*. Le prosencephale et le rhombencéphale se divisent chacun en deux vésicules aboutissant au stade cinq vésicules : le *télencéphale* à l'origine des hémisphères cérébraux, le *diencéphale*, partie profonde et médiane du cerveau donnant le thalamus, épithalamus, hypothalamus, sous thalamus. Il se termine en avant par la lame terminale. Le *mésencéphale* est à l'origine de l'étage supérieur du tronc cérébral. Le rhombencéphale évolue vers le myélocéphale, donnant le pont (protubérance) et le cervelet et le métencéphale donnant la moelle allongée (bulbe rachidien).

Le télencéphale divisé en deux vésicules va donner le cortex cérébral et les ganglions de la base. A 3 et 4 mois de gestation, il subit une croissance importante

et un enroulement. Les structures archicortex, paléocortex et néocortex s'individualisent.

C'est à partir du néocortex que se développe la plaque commissurale à l'origine du corps calleux.

Plusieurs auteurs expliquent que le développement du corps calleux s'effectue selon un gradient crânio-caudal (6,7). D'autres scientifiques proposent la théorie selon laquelle le développement du corps calleux s'établit plutôt d'arrière en avant. Des modèles plus complexes encore sont proposés (3).

Selon la première théorie évoquée, la croissance du corps calleux se faisant d'avant en arrière (hormis pour le rostre ou bec), le genou est la première partie à apparaître, puis le corps antérieur, postérieur et enfin le splénium (8,9). Le bec est la dernière partie à apparaître vers la 20-22 SA (Semaines d'Aménorrhée).

A partir du tube neural, certains axones « pionniers » du futur corps calleux, vont se projeter en miroir au-delà de la ligne médiane et établir des connexions vers la 12^{ème} et 13^{ème} semaine de gestation (10). La plaque commissurale constituée de glioblastes sert de lit pour le passage de ces axones calleux. Ce « lit » disparaît après la formation du corps calleux (11).

Les axones calleux sont ceux des neurones de la troisième couche du cortex mature provenant des lobes frontaux, pariétaux, temporaux et occipitaux.

Initialement le nombre d'axones est très important puis secondairement certaines connexions se rétractent afin de rendre les autres plus spécifiques.

La myélinisation du corps calleux dépend directement de la maturation des fibres qui le constituent et qui viennent de différentes régions cérébrales. Dans le cerveau en général elle commence vers 30 SA. Pour le corps calleux, elle débute vers 1 mois de

vie pour le corps postérieur et 5 mois pour le splénium. La myélinisation se poursuit ensuite sur le genou et le corps antérieur. A 9 mois de vie, le corps calleux est complètement myélinisé mais la myélinisation se poursuit plusieurs années et ne s'achève que vers le milieu de l'adolescence assurant au corps calleux sa croissance.

Chez l'adulte sur les 180 millions d'axones du cerveau, 40 % sont myélinisés.

Sur le plan moléculaire, le développement du corps calleux met en jeu des mécanismes complexes de « guidage » et d'orientation des axones (protéine Vax). Il implique un grand nombre de molécules, avec des phénomènes de chemo-attraction et chemo-répulsion.

Parmi les facteurs intervenant dans le maintien ou la disparition des fibres calleuses, l'activation des neurones corticaux par les stimulations sensorielles et l'influence hormonale, en particulier des stéroïdes sexuels et des hormones thyroïdiennes, ont été reconnues.

Les méninges jouent aussi un rôle sur le développement du corps calleux au travers de ces mécanismes moléculaires (12).

2.1.3 Physiologie

Le corps calleux est la commissure inter-hémisphérique principale. A travers lui, le relais inter-hémisphérique est de 20 à 50 ms.

Les aires corticales reliées par le corps calleux forment les aires associatives. Les aires cérébrales non reliées par les fibres calleuses sont dites aires primaires. En effet seuls 3% environ des neurones du cortex envoient des prolongements calleux. Par exemple, les aires sensorielles primaires, et peut-être la partie apicale des lobes frontaux, sont quasiment dépourvues de connexions calleuses.

Le corps calleux est composé de deux types de fibres :

- Les fibres homotypiques qui relient des cortex de même nature (la majorité des fibres) : chaque aire de Brodmann, définie par sa structure cyto-architecturale, projette des axones formant le corps calleux, et réciproquement, en reçoit de la région controlatérale.

- Les fibres hétérotypiques qui relient des cortex non homologues.

Certaines fibres calleuses, enfin, se projettent sur des structures sous-corticales controlatérales, comme le claustrum ou le noyau caudé.

Sur le plan fonctionnel, le genou et le rostre sont formés par les fibres qui unissent les cortex frontaux. Le corps est formé par les fibres qui unissent les cortex pariétaux et temporaux. Le splénium est formé par les fibres qui unissent les cortex occipitaux.

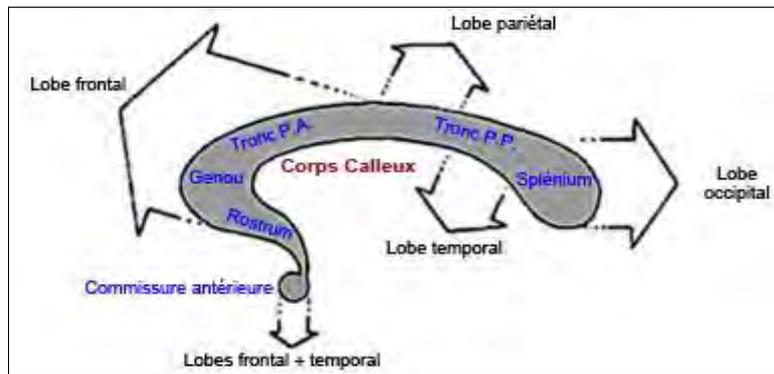


Figure 4. Origine des fibres calleuses

Les fibres du corps calleux sont, au centre du cerveau, transversales, mais irradient en tous sens vers le cortex lorsqu'elles pénètrent dans les hémisphères. Les radiations antérieures du corps calleux sont souvent dénommées forceps mineur et les radiations postérieures forceps majeur. Les fibres du splénium, en se portant en bas et en dehors, forment le tapetum, contournant la partie externe du ventricule latéral.

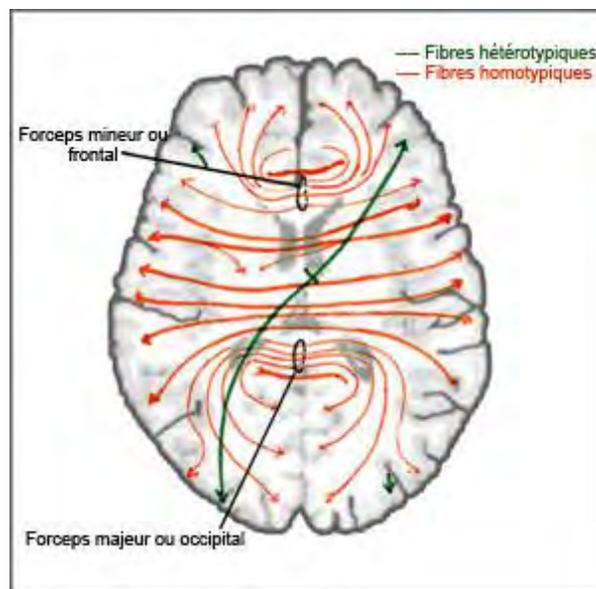


Figure 5. Orientation des fibres calleuses

Sur le plan histologique, le diamètre de ces axones, leur degré de myélinisation, et leur densité varient selon leur aire de provenance, ce qui donne au corps calleux une

structure hétérogène (13,14). Cependant, il n'existe aucun repère anatomique fiable sur une coupe sagittale médiane permettant de définir les limites entre ces différentes régions fonctionnelles.

L'étude, chez l'animal, du trajet des axones grâce aux techniques de marquage cellulaire a montré que les axones n'ont pas forcément de projection point par point.

Dans le cortex visuel, par exemple, la plupart d'entre eux ont des terminaisons ramifiées sur quelques millimètres carrés de cortex controlatéral, correspondant à des groupes de neurones intégrés dans des zones dont la fonction est similaire à celle de la zone d'origine, par exemple codant pour une orientation identique.

2.1.4 Fonction

La littérature portant sur la fonction du corps calleux est particulièrement riche et intéressante du fait des procédés expérimentaux multiples mis en œuvre.

Plusieurs modèles sont utilisés en recherche : les sujets atteints d'ACC, les sujets ayant subi une callosotomie totale. Certaines études sont même réalisées sur des modèles animaux, le plus souvent, des souris.

Le corps calleux est fascinant sur le plan fonctionnel : il permet l'intégration des informations motrices, sensorielles et cognitives (sémantiques, apprentissages...)

Il permet la coordination, la coopération des deux hémisphères et joue un rôle majeur dans la spécialisation hémisphérique (15).

Il sert au transfert d'information inter-hémisphérique mais participe aussi au fonctionnement indépendant des deux hémisphères : influences excitatrices et inhibitrices entre les deux hémisphères.

Il permet aussi la synchronisation de leur activité électrophysiologique (16).

Le syndrome de déconnexion inter-hémisphérique est souvent comparé aux symptômes présentés par des sujets avec ACC. Ce syndrome apparaît lors de callosotomie, en traitement chirurgical de certaines épilepsies sévères, mais aussi dans des pathologies affectant directement le corps calleux. Il associe des perturbations du transfert inter hémisphérique d'informations sensorielles et des perturbations de la dénomination. Ces signes disparaissent en général plusieurs mois après l'atteinte du corps calleux, ne lésant pas systématiquement le patient dans la vie quotidienne.

Dans l'ACC isolée, découverte chez des patients de façon fortuite, on ne décrit pas ce syndrome. Chez ces patients en général asymptomatiques, ce sont des anomalies subtiles qui peuvent apparaître lors d'études neuro-comportementales ou neuropsychologiques poussées. Ces troubles touchent le transfert inter hémisphérique mais de façon discrète.

Des difficultés dans la construction de tâches complexes, des capacités de compensation plus limitées que chez les sujets sains sont relatées (17,18). Paul et al. (17) précisent que le traitement rapide d'informations entre les deux hémisphères est modifié, avec des conséquences sur la résolution de problèmes, et le comportement.

D'autres anomalies peuvent apparaître : des difficultés dans le raisonnement abstrait, la généralisation (capacité d'extrapoler à partir d'un cas), la fluence sémantique (la capacité à lister des items qui appartiennent à la même catégorie sémantique) (17).

Des anomalies subtiles dans la compréhension du langage non littéral et le traitement de la prosodie et des émotions sont aussi remarquées (19).

Des difficultés dans les fonctions exécutives sont notées, en lien avec un traitement cognitif lent (20).

Certains auteurs font ressortir les difficultés qui peuvent apparaître dans la coordination bi-manuelle, notamment dans la vitesse et la direction du mouvement (21). (Le transfert d'un apprentissage kinesthésique notamment peut se révéler difficile, le transfert d'un apprentissage moteur).

Cependant, chez ces sujets asymptomatiques avec ACC, la vie quotidienne n'est là encore que peu altérée. Par exemple, on ne retrouve pas, sauf exception, de déficit du transfert somesthésique, d'anomie de la main gauche, d'anomie visuelle gauche,

d'apraxie gauche, d'extinction auditive gauche, d'apraxie constructive de la main droite.

La possibilité pour ces patients, de compenser leur agénésie du corps calleux, met en évidence l'importance de la plasticité cérébrale, des autres commissures cérébrales, et des connexions cortico-sous corticales dans la transmission d'information inter-hémisphérique (22-24).

Ces mécanismes compensateurs s'installent lors du développement du système nerveux et limitent considérablement le retentissement de cette anomalie.

Au total, de nombreuses interrogations persistent sur le fonctionnement précis du corps calleux. La recherche développe ce sujet de façon très intéressante. Cependant on n'explique pas encore à ce jour la variabilité des tableaux cliniques possibles avec des anomalies du corps calleux similaires (25).

2.2 L'agénésie du corps calleux

2.2.1 Epidémiologie

L'ACC est une pathologie non rare. Le groupe des anomalies du corps calleux constitue une des pathologies neurologiques de diagnostic anténatal les plus fréquentes (26).

La mesure de sa prévalence et de l'incidence sont difficiles du fait de biais dans les séries et de la possibilité de cas asymptomatiques.

La prévalence varie de 0,3 à 0,7% dans la population générale, et augmente jusqu'à 2 à 3 % dans les populations avec retard mental.

Des séries avec un grand nombre d'inclusions sur autopsies ont trouvé une fréquence faible d'ACC : en 1990 et 1995 les prévalences d'ACC sont estimées entre 0,5/10 000 jusqu'à 13 à 70/10 000 (27,28).

Une étude californienne basée sur la population de nouveaux nés entre 1983 et 2003 retrouve une incidence d'ACC de 1,4 pour 10 000 naissances et 0,4 pour 10 000 naissances pour l'hypoplasie du CC (29).

Dans les séries étudiées, sur un grand nombre de patients, on ne met pas en évidence de façon fiable et reproductible de sexe surreprésenté (29,30).

2.2.2 Physiopathologie de l'agénésie du corps calleux

L'agénésie du corps calleux a été décrite pour la première fois par Reil en 1812 (2)

Les anomalies retrouvées sont de différents types : agénésie complète (absence complète du CC) ou incomplète (absence incomplète du CC), hypoplasie (insuffisance de développement du CC), hyperplasie (développement hypertrophique du CC).

Les anomalies décrites les plus fréquemment dans la littérature sont l'agénésie et l'hypoplasie.

Cependant Lerman-Sagie et al. (31) ont montré qu'une hypertrophie du corps calleux était aussi associée à des anomalies cérébrales et neuro développementales.

Sur le plan anatomique, dans certains cas d'ACC, les axones qui ne parviennent pas à former le corps calleux constituent des névromes longitudinaux appelés faisceaux ou bandelettes de Probst (32,33). Par ailleurs, en cas d'absence de corps calleux, les gyrus hémisphériques médiaux ont une direction différente de la normale, ils sont perpendiculaires à la face dorsale du cerveau, à l'endroit où aurait dû être le corps calleux.

Dans les cas d'ACC partielle, l'atteinte est le plus souvent postérieure, avec une absence de développement du splénium ou du corps et épargnant le genou.

L'origine de l'ACC partielle, à savoir s'il s'agit d'une malformation ou de la conséquence d'un événement responsable d'une interruption de développement

reste incertaine (2,34). Dans les cas d'arrêt de développement, l'événement est situé entre les 12 et 18 semaines de gestation (34).

Sur le plan biologique, l'étude génétique de patients avec ACC présentant des anomalies chromosomiques a permis de définir des régions sur les chromosomes qui contiennent des gènes susceptibles de jouer dans le développement du corps calleux. Au moins dix-huit différents chromosomes humains présentant des aberrations numériques et / ou structurelles ont été rapportés chez des patients avec ACC. De façon plus précise encore, ces études ont été ramenées à une trentaine de gènes environ, probablement impliqués dans le développement du corps calleux.

Hanna et al. (35) ont mis en évidence des classes d'ACC (hypoplasie seule ; hypoplasie avec dysplasie ; agénésie complète), qui se retrouvent de façon préférentielle dans des familles consanguines afin là encore, de mettre en évidence des facteurs génétiques particuliers.

Dans ces études sur la physiopathologie de l'ACC, la souris est un excellent modèle. Elle permet d'étudier les facteurs structurels et génétiques qui influencent le développement du corps calleux, avec de nombreuses similitudes évidentes chez les humains (36).

Les mécanismes moléculaires impliqués dans cette pathogenèse restent cependant complexes et sujets de recherche active.

Ce type de recherche a pour but d'établir des indices pronostiques plus avancés pour le diagnostic anténatal. Une perspective s'ouvre aussi à long terme sur une possible application pour une thérapie génique (37).

2.2.3 Diagnostic

2.2.3.1 Echographie

Le diagnostic prénatal d'ACC est réalisé par échographie depuis les années 80.

Le diagnostic précis d'ACC est difficile. Plusieurs facteurs sont mis en cause : opérateur expérimenté, échogénicité de la patiente, morphologie, voie d'abord, position du fœtus, âge gestationnel. Les échographies anténatales, proposées de façon systématique en dépistage non obligatoire aux femmes enceintes, se déroulent globalement selon des guides de bonne pratique d'échographie anténatale. Dans le cas de grossesse sans risque malformatif surajouté, il n'est pas précisé l'obligation de visualiser directement le corps calleux sauf en cas de signes orientant vers sa pathologie (38).

Le corps calleux peut être visible lors de l'échographie de 22^{ème} SA, période vers laquelle il a acquis sa forme globale. Lors de cet examen, on étudie classiquement le cerveau sur des coupes transversales et l'on peut être orienté sur des signes indirects d'ACC. Cependant le corps calleux est visible dans son ensemble sur des coupes sagittales.

De plus, les connexions qui le lient au cortex continuent de se modifier par la suite avec le développement de la gyration, la myélinisation ... Il poursuit ainsi son modelage avec la maturation cérébrale.

Ainsi, le diagnostic d'ACC peut être tardif, après la troisième échographie, soit 32-33 SA, majorant les difficultés d'annonce et de prise en charge.

Le diagnostic échographique d'ACC peut être réalisé de façon directe ou indirecte (40).

Le diagnostic direct d'ACC est l'absence de visualisation du corps calleux. Des normes de mesures du corps calleux ont été établies. Elles aident dans certains cas à poser le diagnostic d'ACC partielle mais leur recours n'est pas systématique.

L'absence de corps calleux induit des modifications intra-cérébrales qui constituent des signes indirects d'ACC.

L'opérateur peut être orienté par une déformation du système ventriculaire avec une ventriculomégalie, une colpocéphalie, une ascension du troisième ventricule, l'écartement anormal des cornes frontales qui sont parallèles. Par ailleurs, les sillons corticaux peuvent présenter une disposition radiaire caractéristique alors qu'ils sont normalement enroulés autour du corps calleux. Le septum pellucidum peut être absent ainsi que le gyrus cingulaire. Enfin, une large scissure inter hémisphérique peut être mise en évidence.(41,42)



Figure 6. Vue sagittale de l'encéphale, signes indirects

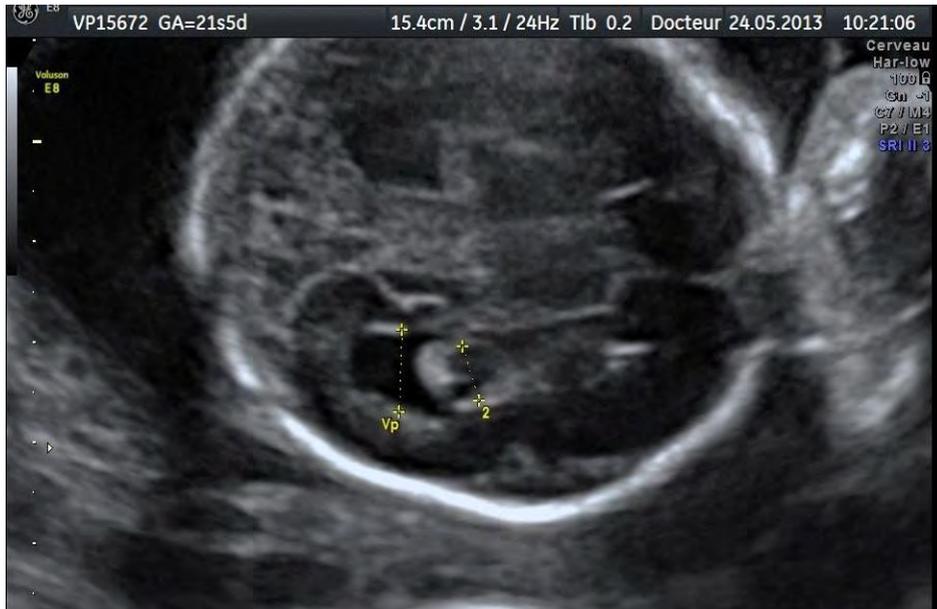


Figure 7. Vue coronale de l'encéphale, signes indirects

L'artère péri-calleuse qui se développe de façon étroite avec le corps calleux est aussi un marqueur important à étudier. Dans les cas d'ACC partielle, l'artère péri-calleuse suit de près le contour du corps calleux dans sa partie antérieure puis prend une direction vers le haut au niveau de la zone manquante, souvent le splénium (43).

Ces signes indirects sont inconstants, surtout dans le cas d'ACC partielle qui constitue un diagnostic plus difficile à poser.

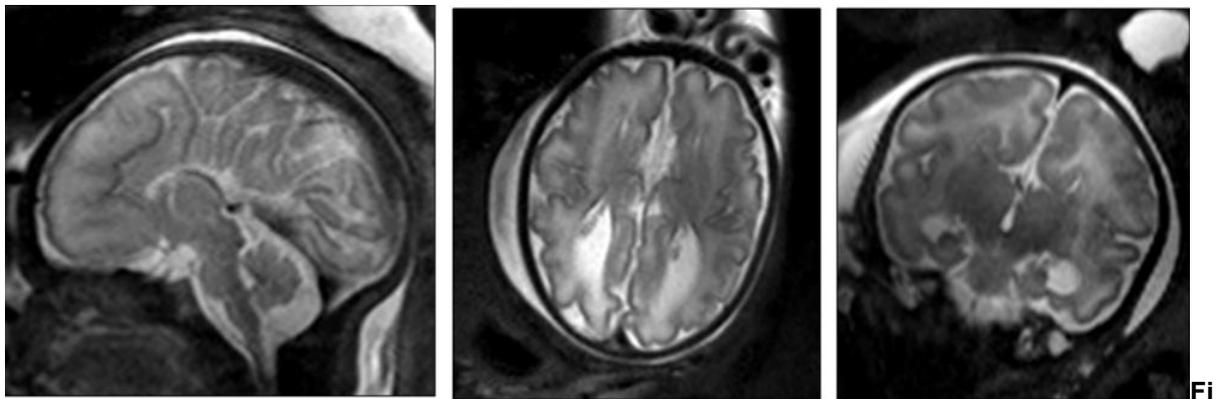
2.2.3.2 IRM

Dans le suivi anténatal, le diagnostic d'ACC requiert aujourd'hui en France une consultation échographique dans un centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal, et passe par un contrôle IRM du diagnostic (44).

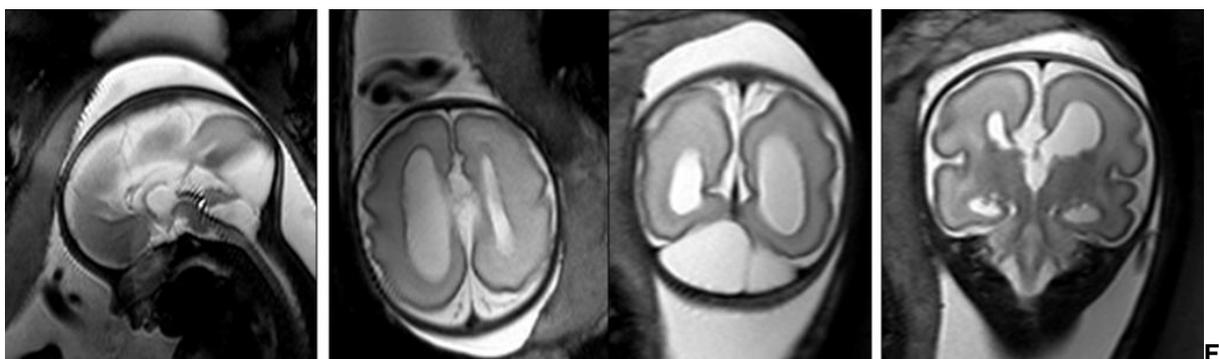
Dans la littérature, le recours à l'IRM n'est pas systématique et certaines patientes peuvent ne pas en bénéficier.

La place de l'IRM est cependant aujourd'hui indiscutable dans le diagnostic des ACC. Elle est réalisée en général autour de 32 SA et peut être répétée par la suite pour préciser le diagnostic.

Cet examen permet de préciser le diagnostic : caractère complet ou partiel, caractère complexe avec notamment des anomalies non diagnostiquables en échographie : hétérotopies, anomalies de la gyration. Cela est d'autant plus valable dans les cas d'ACC apparemment isolés en échographie car la découverte de malformations associées modifie de façon importante le conseil anténatal (45).



gure 8. ACC isolée par IRM à 36SA



igure 9. ACC associée par IRM à 29SA

L'IRM permet d'éliminer les faux positifs de l'échographie. Il existe en effet 0 à 20% de cas selon les séries où la suspicion d'ACC est finalement infirmée par l'IRM (43,46).

D'autre part, elle révèle les faux négatifs de l'échographie : dans la revue de littérature de Sotiriadis et Makrydimas, (47), l'IRM a permis la détection de 22,5% d'anomalies cérébrales associées non diagnostiquées auparavant par échographie, sur les 132 fœtus étudiés avec ACC isolée.

Enfin, il existe des cas de diagnostic d'ACC isolée en anténatal, redressés en post natal : le suivi mis en œuvre (différent et de qualité plus ou moins importante selon les séries) met en évidence des anomalies associées non diagnostiquées en anténatal. Cette situation est retrouvée dans environ 10 à 15% des cas (48).

Le diagnostic anténatal d'ACC, amène aujourd'hui le médecin à adresser le couple vers le Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal. Le cas est présenté, contrôlé par échographie et IRM et enfin discuté.

Le neuropédiatre, et parfois le généticien, sont consultés afin d'effectuer une consultation d'information auprès du couple sur le diagnostic et le pronostic des ACC avant la prise de décision sur le devenir de la grossesse (49).

Le neuropédiatre peut expliquer le risque d'ACC associée, la nécessité de préciser le diagnostic par un examen foetopathologique en cas de demande d'IMG, le suivi pédiatrique nécessaire en cas de poursuite de la grossesse (50). En cas de choix d'IMG, le neuropédiatre et le généticien peuvent expliquer l'intérêt d'une analyse foetopathologique avec la découverte parfois post-natale d'anomalies nouvelles et proposer une consultation de synthèse en fin de parcours pour discuter des

grossesses ultérieures. En cas de poursuite de grossesse, selon le type d'ACC, le neuropédiatre peut préciser l'organisation du suivi des enfants.

2.2.4 Formes complexes ou associées

Ces formes sont définies communément par la présence de malformation associée ou de caryotype anormal.

De façon plus précise, les neuropédiatres étendent cette définition aux cas de consanguinité, de pathologie pendant la grossesse, d'antécédents neurologiques ou de retard mental dans la famille.

Les formes associées sur caryotype ou malformation autre représentent environ la moitié des ACC. Autrement dit, 50% des ACC sont isolées.

On retrouve dans la littérature une différenciation dans les anomalies associées à l'ACC : anomalies cérébrales ou extra cérébrales.

Selon la revue de la littérature de Santo et al. (48), sur le plan des anomalies cérébrales associées à l'ACC la prévalence est de 45,8%. Cependant les auteurs révèlent les difficultés d'interprétation précise liées aux biais de sélection (51).

Les anomalies cérébrales associées les plus fréquentes sont : les anomalies de la fosse postérieure, les kystes inter-hémisphériques retrouvés dans environ 7% des cas d'ACC, les troubles de la migration neuronale, les lipomes péri-calleux (8). De façon plus rare, l'ACC peut être associée au syndrome de Dandy Walker.

Dans les anomalies extra-cérébrales, on retrouve des malformations faciales avec fentes, des malformations cardiaques, rénales, des hernies diaphragmatiques, des

polydactylies ... La dysmorphie fait partie de ces anomalies associées, mais son diagnostic est extrêmement difficile en anténatal.

Ces anomalies associées, qu'elles soient cérébrales ou non, grèvent de façon importante le pronostic de l'ACC. Leur diagnostic est donc la priorité dans le suivi anténatal (52).

2.2.5 Etiologies des ACC associées

2.2.5.1 Anomalies chromosomiques ou génétiques

Les anomalies chromosomiques sont retrouvées dans 17,8% de tous les cas d'ACC (29).

Ce pourcentage augmente fortement dans les séries ciblées sur les ACC avec anomalies associées. Ces anomalies ne sont pas systématiquement recherchées en anténatal, et induisent des biais dans les séries étudiées. De plus, les anomalies chromosomiques se traduisant souvent par des fœtus non viables, elles peuvent être surreprésentées dans les séries avec analyse précoce des anomalies in utero.

Sur le plan chromosomique, les anomalies peuvent être structurelles ou numériques : del4p16 ou Wolf-Hirschhorn syndrome, del6q23, dup8p21p23, dup11q23qter, delXp22. On retrouve les trisomies 13 et 18, 21, des tétrasomies et des monosomies (53).

Au-delà de l'analyse caryotypique, la technique d'hybridation génomique comparative micro-array (CGH array) apparaît de plus en plus fréquemment dans les études.

Quelques études ont démontré que les patients qui partagent des troubles du langage expressif, un retard du développement, des convulsions, une hypotonie, un hypertélorisme et une agénésie variable du corps calleux, partagent une suppression de 0.44 Mb de la région chromosomique 1q44, suggérant qu'un ou plusieurs gènes de cette région sont impliqués dans le développement du corps calleux (54).

Ballif et al. (55) ont essayé d'affiner l'analyse de cette région chromosomique en ciblant le phénotype ACC. Ils suggèrent que le gène ZNF238 jouerait un rôle important dans l'ACC. Ce gène code pour une protéine fonctionnant comme un répresseur de transcription et semblant être exclusivement exprimé dans le cerveau, suggérant un rôle potentiel de ZNF238 dans l'ACC (54).

2.2.5.2 Formes syndromiques

Les formes syndromiques, sont nombreuses. OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) recense plus de 200 syndromes avec ACC.

La fréquence des ces formes est difficile à établir du fait de biais dans les séries :

Bedeschi et al. (56) ont retrouvé dans leur série de 63 cas d'ACC associée à des pathologies neuropsychiatriques une prévalence de 33% de cas reconnus sur le plan syndromique.

Schell-Apacik et al. (57) ont décrit sur 41 cas d'ACC une prévalence de 12% de formes syndromiques.

Les syndromes les plus fréquents sont : (58)

-Le syndrome d'Aicardi, récessif lié à l'X. Il associe des anomalies chorio-rétiniennes, des spasmes infantiles, des anomalies vertébrales et costales, des hétérotopies péri ventriculaires, une polymicrogyrie et un retard mental. Le pronostic est sévère avec

décès dans l'enfance dans la majorité des cas. Ce syndrome existe uniquement chez les filles et il n'y a pas de cas familiaux : la mutation de novo est létale pour les garçons.

-Le syndrome d'Andermann, autosomique récessif. Il associe ACC, neuropathie sensori-motrice progressive et retard mental. Le gène en cause est localisé en 15q13-q15.

-Le syndrome de Shapiro associe à l'ACC des anomalies du métabolisme de l'eau, induisant polydipsie, polyurie et hyponatrémie, avec des épisodes d'hyperhydrose ou d'hypothermie. Ce syndrome est récessif, lié à l'X.

-Le syndrome acrocalleux associe à l'ACC des anomalies des extrémités, un retard mental. Il se transmet sur le mode autosomique récessif.

-Le syndrome XLAG, lié à l'X. On retrouve une lissencephalie avec ACC et ambiguïté sexuelle.

-Le CRASH syndrome associe à l'ACC, un retard mental, des pouces adductus, une paraplégie spastique et une hydrocéphalie.

On retrouve l'ACC dans plusieurs autres syndromes de façon moins constante : syndrome d'Opitz, d'Apert, de Rubinstein et Taybi, de Joubert, de Papillon –Léage et Psaume.

Les anomalies du corps calleux peuvent être causées par des causes non génétiques :

-causes toxiques et métaboliques : syndrome d'alcoolisation fœtale, déficit en pyruvate déshydrogénase, déficits en dopa-décarboxylase, homocystinurie, hyperglycémie sans cétose.

-infections : cytomégalovirus, toxoplasmose, rubéole, virus influenzae. Les causes virales induisent en général des anomalies associées. De ce fait, dans le cas des ACC isolées, la recherche d'infection, autre que les sérologies virales recherchées de façon systématique pendant la grossesse, n'est pas systématique. Elle ne l'est cependant pas non plus dans les formes associées, induisant un biais dans ces séries.

On peut aussi retrouver des anomalies du corps calleux secondaires à une atteinte anoxo-ischémique d'origine pré ou périnatale. La leucomalacie péri-ventriculaire, touchant la substance blanche péri-ventriculaire peut être la cause d'une anomalie du corps calleux. Dans des cas de leucomalacie péri-ventriculaire avancée et sévère, le corps calleux peut apparaître irrégulier ou atrophié (8).

Chez les prématurés, les caractéristiques du corps calleux peuvent être modifiées. Pour Thompson et al. (59) ces modifications révèlent que le développement du corps calleux est affecté par la prématurité, modifiant la connectivité inter-hémisphérique.

2.2.6 Etiologie des ACC isolées

Il existe plusieurs formes d'ACC isolées : sporadiques, récessives liées à l'X, autosomiques récessives... On retrouve même dans la littérature des cas familiaux asymptomatiques d'ACC isolée, diagnostiqués dans un contexte de récurrence familiale d'ACC, faisant évoquer dans ce cas une transmission autosomique dominante (60).

Si plusieurs chromosomes semblent impliqués dans le développement et le maintien du corps calleux (1, 8, 13, 15, 18, 21, X...), aucun gène n'a été identifié pour ces agénésies isolées (30).

2.2.7 Clinique

Les formes associées sont très souvent symptomatiques, à la différence des formes isolées, pour lesquelles les formes cliniques sont très variables, allant de patients asymptomatiques à des formes sévères (28,30,61).

Moes et al. (62) ont utilisé un large échantillon d'individus avec ACC toutes formes confondues en les comparant à leurs frères et sœurs sains. Ils ont mis en évidence certaines différences de devenir neuro-développemental : retard moteur, problèmes d'équilibre, difficultés dans les mouvements bi-manuels, macrocrairie, hypotonie, mauvaise perception de la profondeur, réduction de la perception de la douleur, troubles du sommeil et une proportion accrue des gauchers et d'ambidextres. Ces anomalies sont mises en évidence aussi bien pour certaines ACC associées que pour d'autres isolées.

Pour les formes de diagnostic postnatal et isolées, le diagnostic est souvent fait de manière fortuite. Dans ce cas, ces formes sont asymptomatiques. Elles peuvent être dépistées dans le cas d'enquête familiale. Par exemple, Nizard et al. (60) rapportent

le cas d'une famille où la récurrence d'une ACC isolée chez les enfants a permis la découverte d'une ACC chez l'un des deux parents.

Pour les ACC associées, en général de diagnostic postnatal depuis la possibilité d'IMG pour cette indication, les signes d'appels sont variés : hypotonie, retard mental, épilepsie, dysmorphie, micro ou macrocéphalie, trouble du comportement, signes neurologiques focaux, syndromes polymalformatifs (53,63-65).

L'Interruption Médicale de Grossesse (IMG) est un recours fréquent en cas d'ACC, surtout associée.

Une étude récente a étudié l'évolution du choix des couples sur la poursuite ou non de la grossesse sur plusieurs années, après information neuropédiatrique. Deux éléments sont relevés : un redressement post-natal du type d'ACC dans certains cas. (7,59% de faux négatifs d'ACC associée et 3,95% de faux positifs d'ACC associée) et une diminution des choix d'IMG dans les cas d'ACC isolée sur les dernières années (50).

2.2.8 Pronostic

2.2.8.1 Sur le plan général

De nombreuses études ont été conduites sur des séries de cas avec ACC afin de mettre en évidence quels étaient les tableaux cliniques, génétiques et développementaux fréquemment retrouvés (56,66,67).

Beaucoup d'études, ne différenciant pas les ACC isolées des ACC associées, mettent surtout en évidence la variabilité du pronostic dans les ACC en général, et ce en fonction de leur étiologie et de leur caractère isolé ou non.

De façon globale, il en ressort donc que le pronostic des ACC est meilleur dans les cas isolés. Certaines études sont particulièrement optimistes avec des taux élevés de développement normal (68). D'autres sont plus sévères avec des taux de désordres neurologiques sévères élevés, jusqu'à 36 % par exemple pour Fratelli et al (46).

Dans les séries étudiées, on ne met pas en évidence de différence significative de pronostic entre les sexes.

2.2.8.2 ACC isolées

Les données de la littérature révèlent globalement un pronostic favorable dans les ACC isolées dans environ 70 à 85 % des cas, contre 30 à 15 % de risque de handicap (28,69-72).

A partir des grossesses menées à terme et après exclusion postnatale des cas d'ACC finalement associés à des anomalies, ces taux sont en 2012 de 74,3 % de développement neurologique normal, 14,3 % de troubles moyens et 11,4 % de troubles sévères (ACC partielle et complète confondues). Ces chiffres sont issus des données récentes des revues de littérature de Sotiriadis et Makrydimas (47) et Santo et al.(48).

Pour Sotiriadis et Makrydimas (47) qui ont sélectionné les études plus détaillées, menées avec IRM systématique et suivi neurologique standardisé, les chiffres concernant le développement neurologique des ACC complètes isolées sont plus favorables : ils passent respectivement à 83,7 % de développement neurologique normal, 8,1 % de troubles moyens et 8,2 % de troubles sévères pour les ACC isolées complètes.

2.2.8.3 ACC isolées partielles

Peu d'études se penchent uniquement sur les cas d'ACC isolées partielles (34).

Volpe et al. (43) qui se sont penchés sur ce groupe de patients, n'ont pas mis en évidence de différence dans le pronostic des ACC partielles de diagnostic anténatal par rapport aux ACC complètes.

Dans les revues de Sotiriadis et Makrydimas (47) et de Santo et al. (48), en prenant en compte initialement tous les diagnostics anténataux d'ACC, les taux de développement normal, anomalies modérées et anomalies sévères sont respectivement de 65,5%, 6,9% et 27,6% pour les ACC isolées partielles. Lorsqu'ils ont voulu étudier uniquement les enfants avec contrôle IRM et suivi neurologique

précis, le nombre de patients est apparu trop faible pour pouvoir être statistiquement interprétable.

Au total, les études disponibles ne permettent pas de conclure formellement sur la présence ou non d'une différence entre le pronostic des ACC partielles et celui des ACC complètes.

Les résultats diffèrent selon les auteurs.

2.2.8.4 ACC et pathologie psychiatrique

L'intérêt du recul sur les enfants étudiés est important sur le plan neuro-développemental mais aussi sur le plan psychiatrique.

Il est nécessaire de souligner que certaines pathologies psychiatriques, qui peuvent être associées avec l'ACC, peuvent apparaître à l'âge adulte ou à l'adolescence.

L'ACC est souvent étudiée dans certaines pathologies psychiatriques et notamment la schizophrénie (73,74). La présence d'ACC est souvent associée à des formes plus sévères de la maladie (75). D'autres pathologies psychiatriques sont aussi étudiées, l'autisme et les troubles bipolaires par exemple, avec des recherches axées sur des anomalies du corps calleux chez ces patients (76,77).

Cependant les liens directs entre ces pathologies et les anomalies du corps calleux ne sont pas établis du fait de mécanismes complexes mis en jeu et des petits échantillons étudiés (73, 78).

3 MATERIEL ET METHODE

Nous avons réalisé une étude rétrospective, mono centrique, avec recueil de données depuis le début de la mise en place de l'activité de dépistage anténatal des ACC par IRM sur le CHU (Centre Hospitalier Universitaire) de Toulouse. Cela correspond à une période de 1994 à 2011. Toutes les patientes du CHU de Toulouse avec diagnostic d'ACC fœtal ont été incluses. Les cas d'ACC dans le cadre de pathologie neurologique complexe princeps à l'ACC, induisant de fait une ACC, ont été exclus, par exemple Dandy Walker, lipome du corps calleux.

Les données anamnestiques maternelles, cliniques, radiologiques et biologiques anténatales ont été recueillies à posteriori dans les dossiers obstétricaux.

Les données sur la présence et le type d'antécédent personnel ou familial neurologique ou malformatif, les événements surajoutés à la grossesse, la réalisation d'un caryotype, le résultat de l'IRM (ACC partielle ou complète, isolée ou associée), la présence d'anomalie autre, la poursuite ou non de la grossesse, la réalisation d'un examen foeto-pathologique en cas d'IMG, l'information pédiatrique ont été relevées.

Les ACC étaient considérées isolées en absence d'anomalie associée, d'anomalie caryotypique et d'antécédent familiaux neurologique, de consanguinité, de retard mental ou difficultés scolaires. En présence d'une de ces anomalies, l'ACC était considérée comme associée.

Les données postnatales sur le devenir des enfants ont été recueillies à posteriori par analyse des dossiers pédiatriques. Pour les enfants non suivis en CHU, les données étaient recueillies par entretien téléphonique auprès des parents voire du

pédiatre ou médecin généraliste de l'enfant. Les questions posées lors de ces entretiens reprenaient les données listées ci-dessous telles qu'elles étaient recherchées dans les dossiers hospitaliers.

Les grossesses ayant été menées à terme ont permis d'établir une liste exhaustive d'enfants nés avec diagnostic anténatal d'ACC sur le CHU de Toulouse par IRM. Pour ces enfants, les données recueillies étaient : terme de naissance, score d'APGAR, mensurations néonatales, notion de souffrance ou pathologie néonatale, présence de dysmorphie, de malformation associée, caryotype, résultat de l'IRM post-natale, présence d'anomalies dans le développement psychomoteur de l'enfant, développement d'une épilepsie, présence de troubles des apprentissages, nécessité de rééducation adaptée, possibilité de scolarité normale, troubles du comportement, troubles auditifs et visuels, trouble de l'attention. Dans les cas où un bilan neuropsychologique avait été réalisé, le résultat de QI (Quotient Intellectuel) était noté ainsi que la présence d'anomalies au bilan.

Au total, pour chaque enfant, on obtenait à partir de l'âge de l'enfant un recul de suivi disponible.

Les groupes pronostiques étaient déterminés selon :

-absence de trouble neurologique, avec dans les cas de tests psychologiques réalisés, un quotient intellectuel normal,

-troubles neurologiques mineurs avec troubles des apprentissages, retard de développement d'évolution simple et favorable,

-troubles neurologiques modérés, avec retard intellectuel léger,

-troubles neurologiques majeurs avec épilepsie, troubles sévères des interactions, du comportement, du développement.

Par ailleurs certaines patientes enceintes ont été perdues de vue, avec issue de grossesse non renseigné. Ce type d'événement est aussi valable pour certains enfants dont on n'a pu recueillir de données sur leur devenir. Ces cas sont aussi comptabilisés comme perdus de vue.

4 RESULTATS

Au total, de 1994 à 2011, nous avons recensé 97 cas d'ACC diagnostiquées par IRM fœtale sur le CHU de Toulouse. Les hypoplasies du corps calleux n'ont pas été comptabilisées. Par contre les ACC quasi-totales ont été comptées comme faisant partie des ACC complètes.

4.1 Cas non renseignés, perdus de vue

Dans 4 cas d'ACC, les données recueillies sont insuffisantes pour préciser le type d'ACC du fait de l'absence de dossier consultable : pas de résultat de caryotype, pas de notion d'antécédents, 1 compte rendu d'IRM perdu. Ces dossiers sont comptabilisés comme perdus de vue. Ils portent sur 1 naissance, 1 IMG et 2 issues de grossesse inconnues.

4.2 Résultats analytiques

4.2.1 ACC complètes, ACC partielles

Dix-neuf fœtus ont eu le diagnostic d'ACC partielle (20%), et 74/93 le diagnostic d'ACC complète (80%). Parmi ces dernières, on a recensé 4 ACC quasi-totales.

4.2.2 Antécédents familiaux

La présence d'antécédent neurologique, de retard mental ou de difficultés scolaires dans la famille, à prendre en compte dans le diagnostic d'ACC a été relevée dans 17/93 cas (18,3%).

Les antécédents étaient de différents types dans le couple, dans la fratrie ou chez les ascendants au premier degré (oncle, tante, cousin...) :

-6 cas d'épilepsie

-4 cas de consanguinité

-8 cas de retard mental ou de développement ou difficultés scolaires

-1 cas de pathologie malformative : syndrome de VACTERL avec ACC

Les antécédents n'ont pas pu être recueillis dans 6 cas.

Par ailleurs, on note 2 grossesses obtenues par FIV (Fécondation In Vitro) et une obtenue après don d'ovocyte.

Il y a une grossesse gémellaire dans notre série, avec diagnostic d'ACC sur un seul des 2 jumeaux.

4.2.3 Sexe

Dans 5 cas, le sexe du fœtus n'a pas été renseigné dans les dossiers (5,4%).

Dans les autres cas, on a comptabilisé 47 fœtus de sexe masculin (50,5%) et 41 cas de sexe féminin (44,1%).

4.2.4 Caryotype

Le résultat du caryotype a été recueilli dans 81/93 cas (87,1%).

Le caryotype est normal dans 77 cas et anormal dans 4 cas. Ces 4 cas d'ACC associées sont : un cas de trisomie 8 mosaïque, un cas de trisomie 16 partielle, un cas de trisomie 18, et un cas de délétion de 27Mb sur le chromosome 4 (del(4(q13.2q22.1))).

4.2.5 IMG

On comptabilise 71 décisions d'IMG sur les 93 grossesses suivies.

Soit 76 % d'IMG sur les ACC en général.

Pour les ACC apparemment isolées, ce taux est de 70%.

Pour les ACC associées, ce taux est de 82%.

4.2.6 Analyse foeto-pathologique

Cette analyse a été réalisée et recueillie dans 38 cas sur 71 décisions d'IMG (55%).

4.3 Résultats séquentiels

4.3.1 ACC apparemment isolées

4.3.1.1 Données anténatales

Dans 47 cas sur 93, l'ACC est apparemment isolée : pas d'autre anomalie cérébrale à l'IRM, à l'échographie, pas d'antécédent notable, caryotype normal (50%).

Parmi ces cas isolés, on compte 33 IMG (70%) et 14 naissances (30%).

Analyse foeto-pathologique :

Parmi les cas d'ACC apparemment isolée avec IMG, l'analyse foeto-pathologique a été réalisée et récupérée dans 18 cas.

Dans 4 comptes rendus foeto-pathologiques d'IMG, l'analyse révèle des anomalies non diagnostiquées en anténatal.

Ces anomalies touchent le système nerveux central dans 3 cas :

-un diagnostic de micropolygyries du cortex cingulaire, remaniements des olives bulbaires et des noyaux dentelés ;

-un cas d'aspect dysplasique micro kystique du revêtement épendymaire avec quelques foyers d'anomalie de migration avec une CIV (Communication Inter-Ventriculaire) péri-membraneuse ;

-un cas de lésions de nature ischémique de la zone germinative.

Dans 1 cas, les anomalies retrouvées sont hors système nerveux central : un cas de transposition des gros vaisseaux associée à une spina bifida.



Figure 6. Devenir des ACC apparemment isolées

4.3.1.2 Données post-natales

Sur les 14 enfants nés avec diagnostic d'ACC apparemment isolée, le recueil de données a été possible pour 11 d'entre eux.

4.3.1.3 Perdus de vue ou décédés

Pour les 3 autres cas, on dénombre un décès néonatal dans un contexte de prématurité à 22 SA, avec chorioamniotite, un perdu de vue à l'étranger et un perdu de vue sans possibilité de retrouver un suivi quelconque.

4.3.1.4 Contrôle de l'IRM post-natale

Pour un enfant, parmi les 11 ACC apparemment isolées, l'IRM post-natale a permis le diagnostic d'une nouvelle anomalie : hétérotopies nodulaires de la substance grise. (1/11)

Cette précision diagnostique le fait passer dans le groupe des ACC associées sur anomalie du SNC associée.

Pour les autres enfants, l'IRM confirme la présence d'ACC et son type : 9 complètes et 1 partielle.

4.3.1.5 Enfants suivis avec ACC isolée confirmée

Développement normal

Sur les 10 enfants avec ACC isolée confirmée suivis, 7 ont un développement et un examen neurologique normaux. (7/10)

Anomalies développementales légères

Deux enfants ont des anomalies de développement légères. (2/10)

-Un enfant de 8 ans et demi a présenté un léger retard dans les acquisitions (marche 18 mois, quelques troubles de la coordination). Par la suite lors de sa scolarité en primaire, il a bénéficié d'un bilan neuropsychologique sur des difficultés rencontrées en classe. Il présente une dysgraphie isolée nécessitant une prise en charge psychomotricienne et orthophonique. (Esteban)

-Un enfant de 6 ans et demi a présenté un retard de langage à 23 mois mais qui a bien évolué par la suite sans nécessiter de prise en charge orthophonique. L'enfant est scolarisé actuellement normalement. Il n'a pas à ce jour bénéficié de bilan neuropsychologique. (Bastien)

Anomalies neurologiques modérées

Un enfant a des difficultés neurologiques modérées. (1/10)

-Cet enfant âgé de 10 ans a présenté des troubles de la motricité globale et des praxies. Il a un trouble de l'attention. Son bilan neuropsychologique révèle un retard intellectuel léger (WISC IV 65 en 2013, avec des difficultés cognitives globales, une déficience légère mais un profil dissocié et atteinte prépondérante du langage). Il bénéficie d'une scolarité adaptée : CLIS (Classes d'Intégration Scolaire) et orientation vers un IME (Institut Médico-Educatif). (Hasan)

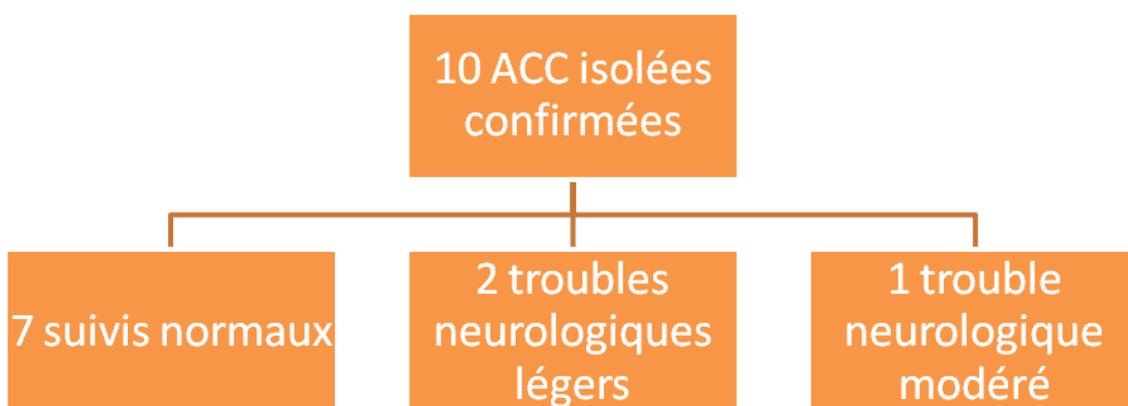


Figure 7. Devenir des ACC isolées confirmées

4.3.2 ACC associées

Sur les 93 dossiers analysés, on compte 46 ACC associées (49%).

4.3.2.1 Données anténatales

- **9 cas d'ACC associées seulement sur antécédents familiaux. (9/46 soit 19,6%)**

Les antécédents notés sont : 2 cas de consanguinité, 4 cas d'épilepsie parentale, 2 cas de retard mental (demi-frère maternel et cousine maternelle) et un cas d'antécédent de mort fœtale in utero sur syndrome de VACTERL avec ACC lors d'une grossesse précédente.

Ces grossesses ont abouti à 7 IMG et 2 naissances, soit 2 enfants avec ACC associée sur des antécédents : consanguinité et retard mental chez un ascendant.

- **2 cas d'ACC associées seulement sur anomalie de caryotype. (2/46 soit 4,3%)**

Un cas de trisomie 16 partielle et un cas de trisomie 8 en mosaïque sont relevés avec ACC complète sans autre anomalie à l'échographie et à l'IRM, sans antécédents familiaux.

Ces 2 grossesses ont abouti à des IMG, sans analyse foeto-pathologique.

- **22 cas d'ACC avec anomalies associées sur le SNC (22/46 soit 47.8%).**

Dans 22 cas, ces anomalies portent notamment sur le SNC.

Ces 22 grossesses d'ACC associées à une anomalie du SNC ont abouti à 2 décès néonataux, 2 naissances, dont une ayant évolué vers un syndrome d'AICARDI mais perdu de vue, et 18 IMG.

Anomalies du SNC : microcéphalie (7), anomalie de la gyration (6), anomalie du cervelet (6), épanchement de liquide péri cérébelleux (1), anomalie du tronc cérébral (1), anomalie de la fosse postérieure (1), kyste inter hémisphérique (3 dont un avec évocation de Dandy Walker), agénésie septale (1), anomalie de la migration(2), kyste arachnoïdien (1), hémimégalencéphalie (1), anomalie de signal frontal (2) dont un cas confirmé à l'analyse foeto-pathologique : anomalies cérébrales marquées difficiles à typer associant des anomalies de gyration, des anomalies de migration neuronale, une vascularisation anormale.

Anomalies du SNC et anomalies extra-SNC

Parmi les 22 cas d'ACC associées notamment à des anomalies du SNC, 4 cas associent à l'ACC des anomalies extra-SNC surajoutées : un cas de hernie diaphragmatique dans le cadre d'une trisomie 18, 2 cas de cardiopathies dont un dans le cadre d'une anomalie génétique (délétion sur le chromosome 4) et un cas associant RCIU (Retard de croissance Intra-Utérin), immobilisme fœtal et dysmorphie.

Anomalies du SNC et caryotypiques

Parmi ces 22 cas d'ACC associées notamment à des anomalies du SNC, on retrouve donc 2 cas d'anomalie caryotypique surajoutée.

Anomalies du SNC et antécédents familiaux

De même parmi ces cas, on retrouve la notion d'antécédents familiaux dans 4 cas : épilepsie (2) et retard mental dans les ascendants (3).

- **13 cas d'ACC associées sur des anomalies hors SNC (28.3%)**

Dans 13 cas les anomalies associées ne portent pas sur le SNC. (13/35)

Ces grossesses ont abouti sur 11 IMG et 2 naissances.

Anomalies extra-SNC et antécédents familiaux

Dans les 2 cas de grossesses menées à terme, on relève la présence d'antécédents familiaux : difficultés scolaires dans les 2 cas et consanguinité dans un des 2 cas. Les anomalies associées retrouvées dans ces 2 cas sont une association de dysmorphie, ectopie de la veine ombilicale, artère ombilicale unique, hypertrophie de la bande modératrice intraventriculaire droite (cardiaque) et un cas de pyelectasie associée.

Dans ces cas d'IMG pour ACC associée à des anomalies extra-SNC, les anomalies associées retrouvées sont variables, complétées par les informations de l'analyse foeto-pathologique dans 10 cas : dysmorphie et RCIU ; RCIU, anomalie des organes génitaux externes, dysmorphie, hypoplasie rénale ; syndrome acrocalleux ; dysmorphie, anomalies des extrémités, polysplénie sans hétérotaxie, testicule ectopique, néphroblastomatose, aniridie, faisant suspecter un syndrome WAGR (Tumeur de Wilms, aniridie, anomalies génito-urinaires, retard mental) ; malposition des extrémités : camptodactylie des doigts, pieds en varus non équin bilatéraux ; fente labiopalatine ; dysmorphie cranio-faciale avec hypoplasie mandibulaire sévère, extrémités particulières (pieds larges avec volumineux hallux varus et clindodactylie du 5° doigt, pouces longs digitalisés) ; reins hyperechogènes, brachymésophalangie, clindodactylie bilatérale ; fémur au 5°percentile, kyste polaire du rein droit ; néphromégalie bilatérale, incisure nasolabiale médiane.

- **1 cas d'ACC associée sur antécédent familial avec anomalie du SNC sur analyse foeto-pathologique**

Parmi les ACC associées, dans un cas d'ACC associée à un antécédent familial (épilepsie maternelle), l'analyse foeto-pathologique apporte le diagnostic d'une anomalie cérébrale non détectée en IRM : anomalie de la lamination corticale.

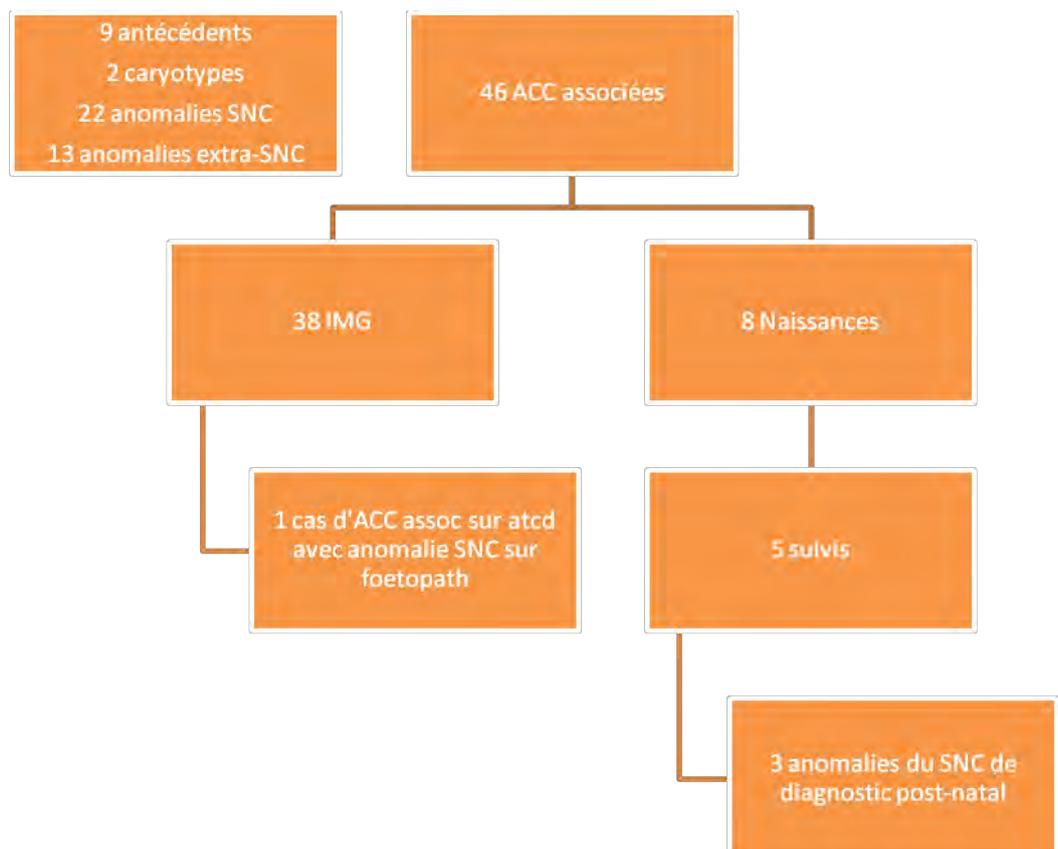


Figure 8. Devenir des ACC associées

4.3.2.2 Données post-natales

4.3.2.2.1 Contrôle de l'IRM post-natale

Pour 3 enfants sur 5 suivis avec diagnostic anténatal d'ACC associée, l'IRM postnatale permet le diagnostic d'anomalies du SNC associées :

-1 nodule d'hétérotopie de la substance grise associé à l'ACC pour un enfant de 2 ans avec diagnostic anténatal d'ACC associée sur antécédents. (Nora)

-des hétérotopies nodulaires de la substance grise et une anomalie de la région hypothalamo- hypophysaire chez un enfant de 4 ans avec diagnostic anténatal d'ACC associée sur antécédents. (Lorenzo)

-des lésions anoxo ischémiques frontales bilatérales chez un enfant de 5 ans avec diagnostic anténatal d'ACC associée sur antécédents et anomalies autres extra-SNC (dysmorphie, ectopie de la veine ombilicale, artère ombilicale unique, hypertrophie de la bande modératrice intraventriculaire droite intra cardiaque) (Teddy).

Pour un enfant, l'ACC associée était diagnostiquée complète en anténatal, et l'IRM post-natale précise le diagnostic d'ACC partielle.

Pour le dernier enfant, l'IRM de contrôle ne modifie pas le diagnostic.

4.3.2.2.2 Suivi des enfants avec ACC associée

Développement normal

Deux enfants présentent à 4 ans et 2 ans un développement normal. (2/6)

-L'enfant de 4 ans est celui dont le diagnostic anténatal était ACC isolée mais dont l'IRM postnatale a posé le diagnostic d'ACC associée sur la présence d'hétérotopies de la substance grise. Son développement est normal et sa rentrée en petite section maternelle s'est bien déroulée. (Adrien)

-L'enfant de 2 ans présente une ACC associée sur antécédents familiaux (consanguinité, et difficultés scolaires chez les deux parents) et anomalie autre de diagnostic anténatal (pyelectasie). (Brayan)

Anomalies neurologiques modérées

Deux enfants de 2 ans présentent des anomalies de développement modérées (2/6)

-Un enfant avec ACC associée sur antécédents familiaux et anomalies du SNC associées (anomalie de gyration frontale unilatérale dont le type est difficile à préciser confirmée en post-natal par IRM : kyste inter hémisphérique et anomalies de la gyration au niveau du cortex frontal gauche à type de micropolygyrie), présente un retard global de développement psychomoteur avec un profil légèrement hétérogène : trouble important de l'acquisition du langage oral, avec difficultés cognitives plus globales, un lenteur exécutive et des difficultés des interactions sociales. Il est pris en charge au CAMSP (Centre d'Action Médico-Sociale Précoce) avec psychomotricité, orthophonie, accompagnement à la socialisation et temps éducatif. (Isaac)

-Un enfant avec diagnostic anténatal d'ACC associée sur antécédents, avec à l'IRM post-natale le diagnostic d'ACC associée aussi sur anomalie du SNC (1 nodule d'hétérotopie de la substance grise frontale gauche) présente un retard moteur (marche à 20 mois), un retard de langage et un trouble du tonus. (Nora)

Anomalies neurologiques sévères

Deux enfants de 5 et 4 ans présentent des troubles neurologiques sévères. (2/6)

-Un enfant avec ACC associée sur antécédent familial (difficultés scolaires) et autres anomalies (dysmorphie, ectopie de la veine ombilicale, artère ombilicale unique, hypertrophie de la bande modératrice intraventriculaire droite intra cardiaque) de diagnostic anténatal, a présenté en période néonatale une hypotonie, une détresse respiratoire et des hypoglycémies avec une dysmorphie notée précocement. Il présente actuellement à 5 ans un tableau sévère avec retard global de développement : retard moteur, de coordination, de langage, trouble du tonus et de déglutition, épilepsie. Il est pris en charge en IEM (Institut d'Education Motrice). Cependant c'est un enfant qui progresse sur le plan moteur, du langage, des praxies et du graphisme. (Teddy)

-Un enfant avec ACC associée sur antécédent familial (retard mental) présente un retard moteur (acquisition de la marche 18 mois), un trouble du tonus, de la coordination, un retard de langage et des troubles du comportement. Il présente une anomalie ophtalmologique (strabisme). Il suit une prise en charge en CAMSP. (Lorenzo)

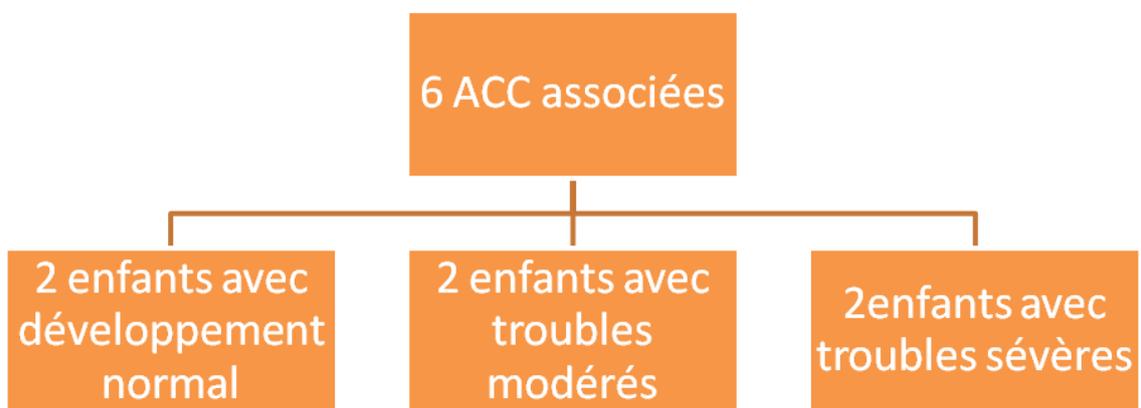


Figure 9. Devenir des ACC associées

5 Discussion

Notre étude révèle 93 cas d'ACC diagnostiqués en anténatal depuis 1994, soit en moyenne 5 à 6 cas par an sur la région Midi-Pyrénées. La répartition entre ACC isolée et associée est d'environ 50% des cas. Une IMG est pratiquée dans 76 % des cas avec légèrement plus de naissances dans le groupe des ACC isolées. Le suivi des enfants avec ACC isolée montre un pronostic actuel normal pour 70% d'entre eux, des troubles légers pour 20% d'entre eux et troubles modérés pour 10% d'entre eux, avec un âge moyen de 4 ans.

Limites

Les limites de notre étude sont notamment liées à son caractère rétrospectif. Certains dossiers sont incomplets, d'autres patients sont perdus de vue. Par ailleurs, malgré la longue durée analysée, le recueil possible sur 93 dossiers aboutit à des petits nombres d'enfants suivis, du fait de la part d'IMG importante. Le recul disponible sur ces enfants est variable (de 1 ans à 19 ans) et insuffisant dans un certain nombre d'entre eux. Le recul moyen est de 4,8 ans et la médiane de 4 ans. Ce recul est insuffisant pour mettre en évidence des troubles neuropsychologiques précis, des troubles des apprentissages révélés à l'âge scolaire, des éventuelles pathologies psychiatriques pouvant se révéler à l'adolescence ou chez l'adulte jeune...

De nombreux auteurs insistent dans la littérature sur la nécessité de suivi prolongé. Moutard et al. (79) ont relevé que pour les enfants ayant un développement neurologique normal dans leur série avec suivi à 4 ans puis à 10 ans, la mesure précise du QI semblait subir dans plusieurs cas une diminution avec l'âge avec une augmentation au fil du temps de la proportion d'enfants avec FSIQ borderline. Les auteurs mettent en évidence l'apparition de troubles neuropsychologiques responsables de difficultés d'apprentissage à l'âge scolaire (80). Il n'a pas été mis en évidence de patient avec retard mental dans cette étude mais une fréquence plus élevée que dans la population générale de QI intermédiaire ou borderline (33% versus 16%). De plus, le nombre d'enfants avec QI supérieur à 100 est inférieur à celui de la population générale pour une même tranche d'âge. Parmi les enfants de cette étude, une grande partie présentait des difficultés dans le déroulement de leur scolarité, portant sur le comportement, la lenteur, l'instabilité, le manque de concentration, l'immaturation émotionnelle. La moitié des enfants avec QI normal a bénéficié de rééducation qui a débuté après l'école primaire.

Une des autres limites de notre étude réside dans le fait que le suivi des patients n'est pas aussi précis qu'il aurait pu être si cette étude avait été prospective. En effet, seuls 3 enfants sur les 10 ACC isolées ont bénéficié de tests neuropsychologiques. Pour les autres, les réponses sur leur devenir, leur développement psychomoteur, leur examen clinique, ont été obtenues par interrogatoire des pédiatres, médecins généralistes et familles ainsi que recueil des courriers. Notre équipe n'a pas effectué tout le suivi de ces enfants de façon détaillée et régulière comme cela a été organisé et réalisé dans certaines études (70,71,79).

Par ailleurs, nous n'avons pas pu interroger nos interlocuteurs sur le niveau socio-économique des familles durant notre recueil de données. Il existe pour Moutard et

al. (71) une corrélation significative entre le niveau socioculturel maternel et le niveau intellectuel de l'enfant.

Commentaires

Sur les 93 diagnostics anténataux suivis, le taux d'IMG global est de 76% (70% pour les ACC isolées, 82% pour les ACC associées).

Dans la littérature, ces taux sont globalement élevés mais variables selon les séries. Dans des études portant sur tous les cas anténataux d'ACC, le nombre d'IMG varie de 50 à 90 %. Ce chiffre est majoré dans les populations d'ACC associées prises isolément (72)(81).

Pour Sotiriadis et Makrydimas (47) ainsi que pour Santo et al. (48) ce taux est de 60,7 % pour les ACC isolées dans leur revue de littérature comptant 132 fœtus.

Tableau 1. Taux d'IMG dans la littérature

1°AUTEUR	n	Type ACC	Taux IMG
TOULOUSE 1994-2011	47	Isolées	70%
	46	Associées	82%
SOTIRIADIS 2012	132	Isolées	60,7%
MANGIONE 2011	88	Isolées	68%
CIGNINI 2010	14	Isolées	7%
GHI 2010	14	Tous	50%
FRATELLI 2007	35	Isolées	54%
	82	Associées	89%

Notre étude met en évidence une évolution temporelle du nombre de diagnostic d'ACC ayant bénéficié d'une IRM cérébrale. Ce nombre augmente depuis les années 2000.

Le choix des couples sur l'issue de grossesse, à savoir le nombre d'IMG et de grossesses poursuivies semble aussi suivre une évolution dans le temps. Le nombre d'enfants nés avec ACC de diagnostic anténatal a augmenté en 2010 et 2011.

Nous ne pouvons répondre de façon exhaustive et nette sur les facteurs influençant cette augmentation. L'information par un neuropédiatre est plus systématique sur Toulouse depuis 2007.

Mais la mesure de l'impact de l'information par un neuropédiatre sur le devenir des grossesses avec diagnostic anténatal d'ACC doit être réalisée avec plus de recul et plus d'inclusions.

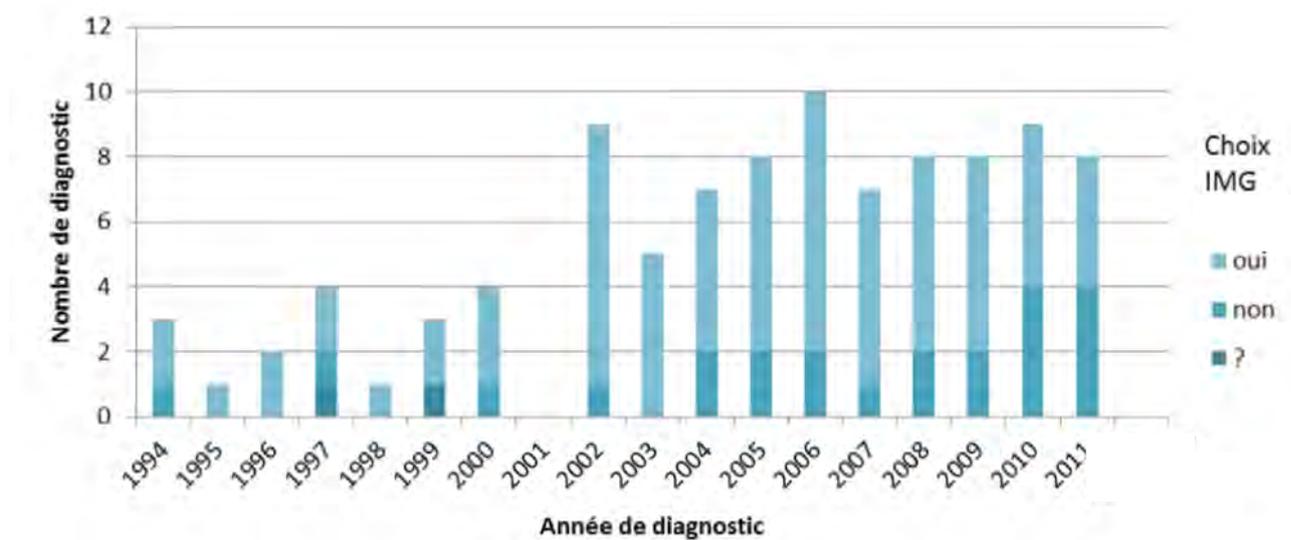


Figure 10. Evolution temporelle du nombre de diagnostics anténataux d'ACC et de l'issue de la grossesse

Le taux de faux négatifs de diagnostic prénatal d'ACC associée est variable dans la littérature.

Pour Santo et al. (48) 15,1% des cas d'ACC apparemment isolées en anténatal se révèlent associées en post-natal. Globalement, les valeurs de faux négatifs varient de 0 à 20% des cas dans la littérature (43,44,70,72).

Tableau 2. Taux de faux-négatifs de diagnostic prénatal d'ACC associée dans la littérature

1° AUTEUR	n	FN
TOULOUSE 1994-2011	93	6,4%
SANTO 2012	revue	15,1%
ISAPOF 2009	155	7,59%
MANGIONE 2011	26	15%
CIGNINI 2010	13	0
CHADIE 2008	20	20%
FRATELLI 2007	11	0
RAMELLI 2006	3	0

Deux examens permettent d'analyser la validité du diagnostic anténatal d'ACC isolée. L'examen foeto-pathologique et l'IRM post-natale permettent de confirmer ou infirmer la présence d'anomalies associées et peuvent en révéler d'autres, non diagnostiquées en anténatal.

Contrôle IRM : Dans notre étude, si l'on ne compte pas initialement les anomalies neurologiques de cause vasculaire dont l'âge gestationnel d'apparition est probablement secondaire à l'IRM, sur les 47 cas d'ACC apparemment isolée, l'IRM post-natale a mis en évidence un cas d'anomalie neurologique nouvelle (2,1%).

Pour les ACC associées, l'IRM post-natale a permis le diagnostic d'anomalies non vues en anténatal dans 2 cas sur 46 (4,3%).

Examen de foeto-pathologie : Pour ce qui est de l'examen foeto-pathologique, il a révélé des anomalies non diagnostiquées dans 3 cas sur 38 analyses foeto-pathologiques pour les ACC isolées et dans 1 cas pour les ACC associées.

Au total notre étude compte un taux de faux négatif de diagnostic prénatal d'ACC associée à 7.5% (7/93).

Si l'on prend en compte seulement les diagnostics d'anomalie neurologique découverte secondairement, ce chiffre passe à 6,4% (6/93). On exclut dans ce cas le diagnostic foeto-pathologique de transposition des gros vaisseaux associée à une spina bifida.

Nous n'avons pas pris en compte dans ces pourcentages les deux cas de diagnostics secondaires (sur foetopathologie et IRM post-natale) de lésions vasculaires : lésion ischémique de la zone germinative sur une ACC apparemment isolée et de lésion anoxo-ischémiques frontales bilatérales mises en évidence sur

l'IRM post-natale d'un enfant avec ACC associée sur antécédents familiaux et anomalies autres. En effet ces lésions peuvent être apparues secondairement à l'IRM anténatale.

En comptabilisant ces 2 cas dans les calculs de faux négatifs de diagnostics prénataux d'ACC associée, notre taux est de 9,6 % (9/93) en tenant compte de toutes les anomalies, et de 8,6% (8/93) en tenant en compte seulement des anomalies neurologiques.

Ces taux sont cohérents avec les données de la littérature détaillées précédemment.

Cependant, la question de l'amélioration du diagnostic anténatal se pose en perspective. Certaines anomalies cérébrales telles que l'anomalie de migration, les hétérotopies restent difficiles à diagnostiquer en anténatal.

De plus, l'analyse caryotypique seule semble insuffisante avec, comme voie royale, le remplacement par des techniques plus fines telles le CGH array et l'analyse télomérique. La recherche scientifique sur les gènes impliqués dans la pathogénie de l'ACC pourrait permettre d'affiner ce diagnostic pour préciser au mieux le pronostic dans les consultations de conseil anténatal.

Notre étude sur 10 patients avec ACC isolée confirmée en postnatal, relève, si on divise les pronostics en 4 groupes : 70 % de pronostic normal, 20 % de troubles légers, et 10% de troubles neurologiques modérés. On ne retrouve pas de patient avec trouble neurologique sévère.

Notre étude présente des résultats cohérents, sur le plan du devenir neurologique des enfants, avec ceux de la littérature. Pour Sotiriadis et Makrydimas (47) le pronostic des ACC isolées partielles et complètes confondues est de 75.4% de pronostic neurologique normal et de 83.7% pour les ACC isolées complètes prises isolément.

Sur les 10 enfants suivis dans notre étude, 9 sur 10 ont un examen neurologique normal même si 2 d'entre eux ont présenté des difficultés légères mais avec les limites de l'étude rétrospective, du petit nombre d'enfants suivis et du recul possible.

Ces difficultés n'ont pas un impact négatif majeur pour ces 2 enfants et leurs familles actuellement à l'âge de 8 ans et demi et 6 ans et demi.

Cependant, on ne peut généraliser le retentissement de ce type de difficultés à l'ensemble des familles et cela reste fortement dépendant de chacun.

Les données pronostiques dans la littérature sont difficiles à analyser de façon comparative. En effet, la définition des groupes pronostiques diffère selon les études, rendant leur comparaison délicate. De plus, parmi les études portant sur les ACC isolées, la précision du suivi (fréquence de consultations, type d'examen clinique...) est très variable (68,69,82).

Les différences concernant le nombre d'inclusions, la durée de suivi, le recul et la confirmation post-natale du caractère isolé de l'ACC avec IRM sont aussi majeures (63). Ainsi, pour Mangione et al. (72) le risque de retard de développement dans les cas d'ACC apparemment isolée en anténatal diminue en passant de 27% à 15% à partir de la confirmation post-natale du caractère isolé.

Globalement, les anomalies de développement ou anomalies neurologiques sont classifiées en 3 catégories dans la plupart des études : développement normal, anomalies modérées, anomalies sévères (70,71). Les outils utilisés sont fréquemment : Le test de Brunet Lézine évaluant le quotient de développement (QD) ou les échelles de Wechsler adaptées à l'âge (Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence Revised (WPPSI-R) et le Weschler Intelligence Scale for Children III (WISC III) évaluant le Quotient intellectuel (QI). D'autres auteurs utilisent des cotations différentes : pronostic favorable/ défavorable, ou encore un score de 0 à 10 avec un barème à additionner selon des anomalies neurologiques possibles (2,83). Le groupe anomalies modérées est finalement le groupe le plus difficile à cerner. Les anomalies décrites vont de l'hypotonie modérée, à des troubles cognitifs subtils : troubles de la lecture, troubles visuo-spatiaux, troubles des apprentissages... Cela sans trouble moteur majeur. Le groupe des anomalies sévères va de la paralysie cérébrale à des QI inférieurs à 70.

Pour Moutard et al. (71) les groupes pronostiques sont au nombre de 4 : Les auteurs ont ajouté un niveau pronostique « normal bas ». Ce groupe prend en compte un niveau de QI entre 80 et 89 et souligne la présence de troubles des apprentissages.

Nous avons fait le choix dans notre étude de mettre aussi à part ces difficultés légères de façon à mieux cerner la prise en charge de ces patients et avoir des

réponses plus précises sur le devenir des enfants.

Tableau 3. Devenir des ACC isolées et recul dans la littérature

1° AUTEUR	n	Développement normal	Anomalies modérées +sévères	Recul
TOULOUSE 1994-2011	47	70%+20%	10%	1 à 19 ans
SOTIRIADIS 2012 (6 études)	69	75,4%	13%+11,6%	revue
MOUTARD 2012	11	73%	27%+0	10 ans
MANGIONE 2011	26	73%	27%	2,5 à 6 ans
CIGNINI 2010	13	92,3%	7,7%+0	4ans
CHADIE 2008	20	55%	25% +20%	3 à 16 ans

Concernant le devenir des ACC associées, notre étude met en évidence une disparité de devenir neurologique comparable avec les données de la littérature.

Enfin, on relève dans notre série 2 cas familiaux d'ACC dont le diagnostic chez la mère a été fait à postériori sur la récurrence d'ACC lors de grossesses successives. Dans ces 2 cas, les ACC non pas été considérées comme associées sur antécédents familiaux du fait du niveau intellectuel global maternel normal. Ces cas familiaux sont particulièrement intéressants et nécessitent des études poussées sur la transmission, les particularités cliniques ...

Le choix des parents sur l'issue de grossesse est multifactoriel. Il dépend de l'histoire du couple, des antécédents personnels et familiaux de chacun des parents, de

l'histoire de cette grossesse, de l'information qu'ils ont reçue pendant la grossesse sur la malformation nouvellement diagnostiquée. La présentation des différents types de pronostics possibles en cas d'ACC isolée et de la « marge d'erreur », c'est-à-dire du taux de faux négatifs de diagnostics anténataux d'ACC associée, influe sur leur réflexion. Leur acceptation du taux de faux négatifs et le fait de se projeter avec possiblement un enfant avec handicap modéré à sévère est extrêmement difficile. De plus, même dans les cas d'ACC isolée confirmée en post-natal, les parents restent souvent vigilants sur le devenir de l'enfant : déroulement de la scolarité, apparition de trouble des apprentissages ... La question qui reste centrale pour les parents et leur médecin est celle de la qualité de vie de l'enfant, son acceptation et adaptation à son environnement. La tolérance des troubles que l'enfant peut présenter peut différer de façon importante entre les couples et leur entourage, c'est pourquoi le conseil anténatal reste extrêmement difficile et doit être adapté au cas par cas.

6 Conclusion

Avec un pronostic favorable dans 3/4 des cas d'ACC isolée, l'information neuropédiatrique reste extrêmement délicate du fait du quart restant avec un pronostic plus réservé et d'un taux de faux négatif de diagnostic anténatal d'ACC associée aux alentours de 15% dans la littérature.

L'expérience toulousaine sur le diagnostic anténatal des ACC est en faveur, de façon concordante à la littérature, d'un pronostic favorable des ACC isolées pour 70% des cas, avec présence d'anomalies légères dans 20% des cas et d'anomalies modérées dans 10% des cas.

Les taux de faux négatifs de notre étude mettent en valeur la validité de ce diagnostic à Toulouse. Notre étude nécessite un allongement du recul disponible sur le devenir des enfants.

Concernant les taux d'IMG, notre étude a révélé des chiffres dans la tranche supérieure des taux décrits dans la littérature.

L'information neuropédiatrique passe par une amélioration des moyens diagnostiques, imagerie, génétique, afin de déterminer un pronostic plus fiable et diminuer les discordances entre l'anténatal et le devenir des enfants.

Enfin le suivi neuropédiatrique doit être prolongé, précis et systématisé à une consultation annuelle complétée à l'âge scolaire d'une évaluation neuropsychologique. Ce suivi doit permettre d'améliorer le recul sur les enfants suivis et d'augmenter la fiabilité des résultats des études sur le sujet.

7 Bibliographie

1. Bouchet A, Bouchet M. *Histoire anatomique du corps calleux* 2010. 15;:1-14.
2. Goodyear PWA, Bannister C.M, Russel S. et al. Outcome in prenatally diagnosed fetal agenesis of the corpus callosum. *Fetal Diagnosis and Therapy* 2001;16(3):139-45.
3. Fitsiori A, Nguyen D, Karentzos A, et al. The corpus callosum: white matter or terra incognita. *British Journal of Radiology* 2011;84(997):5-18.
4. Malinger G, Zakut H. The corpus callosum: normal fetal development as shown by transvaginal sonography. *American Journal of Roentgenology* 1993;161(5):1041-3.
5. Achiron R, Achiron A. Development of the human fetal corpus callosum: a high-resolution, cross-sectional sonographic study. *Ultrasound in obstetrics & gynecology* . 2001;18(4):343-347.
6. Rakic P, Yakovlev PI. Development of the corpus callosum and cavum septi in man . *Journal of Comparative Neurology* 1968;132(1):45-72.
7. Griffiths PD, Batty R, Reeves MJ, et al. Imaging the corpus callosum, septum pellucidum and fornix in children: normal anatomy and variations of normality. *Neuroradiology* 2009;51(5):337-45
8. Battal B, Kocaoglu M, Akgun V, et al. Corpus callosum: Normal imaging appearance, variants and pathologic conditions. *Journal of Medical Imaging and Radiation Oncology* 2010;54(6):541-549.
9. Kamnasaran D. Corpus Callosum : Agenesis. 2008.1-11.
10. Sarnat HB, Curatolo P. *Handbook of Clinical Neurology*.
11. Richards L, Plachez C, Ren T. Mechanisms regulating the development of the corpus callosum and its agenesis in mouse and human. *Clinical Genetics* 2004; 6(4):276-289.
12. Choe Y, Siegenthaler J, Pleasure S. A cascade of morphogenic signaling initiated by the meninges controls corpus callosum formation. *Neuron* 2012;73(4):698-712.
13. Aboitiz F, Scheibel AB, Fisher RS et al. Fiber composition of the human corpus callosum. *Brain Research* 1992;598(1-2):1-11.
14. Aboitiz F, Scheibel AB, Fisher RS et al. Individual differences in brain asymmetries and fiber composition in the human corpus callosum. *Brain Research* 1992;598(1-2):1-8.

15. Fagard J, Sacco S, Yvenou C et al. The role of the corpus callosum in the perception of reversible figures in children. *Vision Research* 2008;48(23-24):2451-2455.
16. Hinkley LBN, Marco EJ, Findlay AM et al. The role of corpus callosum development in functional connectivity and cognitive processing. *PLoS ONE* 2012;7(8):e39804.
17. Paul LK, Brown WS, Adolphs R et al. Agenesis of the corpus callosum: genetic, developmental and functional aspects of connectivity. *Nature Reviews* 2007 janv. 1.
18. Paul LK, Van Lancker-Sidtis D, Schieffer B et al. Communicative deficits in agenesis of the corpus callosum: Nonliteral language and affective prosody. *Brain and Language* 2003;85(2):313-324.
19. Paul LK. Developmental malformation of the corpus callosum: a review of typical callosal development and examples of developmental disorders with callosal involvement. *Journal of neurodevelopmental disorders* 2011;3(1):3-27.
20. Marco EJ, Harrell KM, Brown WS et al. Processing speed delays contribute to executive function deficits in individuals with agenesis of the corpus callosum. *Journal of the International Neuropsychological Society* 2012;18(3):521-9.
21. Mueller KL, Marion SD, Paul LK et al. Bimanual motor coordination in agenesis of the corpus callosum. *Behavioral neuroscience* 2009;123(5):1000-11.
22. Chiarello C. A house divided? Cognitive functioning with callosal agenesis. *Brain and Language* 1980;11(1):128-58
23. Tyszka JM, Kennedy DP, Adolphs R et al. Intact Bilateral Resting-State Networks in the Absence of the Corpus Callosum. *Journal of Neuroscience* 2011;31(42):15154-15162.
24. Mooshagian E, Iacoboni M, Zaidel E. Spatial attention and interhemispheric visuomotor integration in the absence of the corpus callosum. *Neuropsychologia*. 2009;47(3):933-937.
25. Kasprian G, Brugger PC, Schöpf V et al. Assessing prenatal white matter connectivity in commissural agenesis. *Brain* 2013;136(1):1-12.
26. de Catte L, de Keersmaecker B, Claus F. Prenatal neurologic anomalies: sonographic diagnosis and treatment. *Paediatric drugs* 2012;14(3):143-55.
27. Blum A, André M, Droullé P. Prenatal echographic diagnosis of corpus callosum agenesis. The Nancy experience 1982-1989. *Journal of Genetic Counseling* 1990;1(2):115-26.
28. Gupta JK, Lilford RJ. Assessment and management of fetal agenesis of the corpus callosum. *Prenatal Diagnosis* 1995;15(4):301-12.

29. Glass HC, Shaw GM, Ma C et al. Agenesis of the corpus callosum in California 1983-2003: A population-based study. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 2008;146A(19):2495-2500.
30. Moutard M. Agénésie isolée du corps calleux. *Encyclopédie Orphanet* 2003.1-3.
31. Lerman-Sagie T, Ben-Sira L, Achiron R et al. Thick fetal corpus callosum: an ominous sign? *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2009;34(1):55-61.
32. Richards LJ. Axonal pathfinding mechanisms at the cortical midline and in the development of the corpus callosum. *Brazilian journal of medical and biological research* 2002;35(12):1-9.
33. Engle EC. Human genetic disorders of axon guidance. *Cold Spring Harbor perspectives in biology* 2010;2(3):1-19.
34. Ghi T, Carletti A, Contro E et al. Prenatal diagnosis and outcome of partial agenesis and hypoplasia of the corpus callosum. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2010;35(1):35-41.
35. Hanna RM, Marsh SE, Swistun D et al. Distinguishing 3 classes of corpus callosal abnormalities in consanguineous families. *Neurology* 2011;76(4):373-82.
36. Kamnasaran D. Agenesis of the corpus callosum: lessons from humans and mice. *Clinical & Investigative Medicine* 2005;28(5):267-82.
37. Donahoo AL, Richards LJ et al. Understanding the mechanisms of callosal development through the use of transgenic mouse models. *Seminars in Pediatric Neurology* 2009;16(3):127-142.
38. Salomon LJ, Alfirevic Z, Berghella V et al. Practice guidelines for performance of the routine mid-trimester fetal ultrasound scan. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 2011;37(1):116-126.
39. International Society of Ultrasound in Obstetrics & Gynecology Education Committee. Sonographic examination of the fetal central nervous system: guidelines for performing the 'basic examination' and the 'fetal neurosonogram'. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2007;29(1):109-116.
40. Penny SM. Agenesis of the corpus callosum: neonatal sonographic detection. *Radiologic technology* 2006;78(1):14-8.
41. Couture A, Baud C, Prodhomme O et al. *Les malformations congénitales Diagnostic Anténatal et Devenir*. tome 6. :1-0.
42. Maheut-Lourmière J, Paillet C. Prenatal diagnosis of anomalies of the corpus callosum with ultrasound: the echographer's point of view. *Neurochirurgie* 1998;44(1 Suppl):85-92.

43. Volpe P, Paladini D, Resta M et al. Characteristics, associations and outcome of partial agenesis of the corpus callosum in the fetus. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2006;27(5):509-516.
44. Rapp B, Perrotin F, Marret H et al. Value of fetal cerebral magnetic resonance imaging for the prenatal diagnosis and prognosis of corpus callosum agenesis. *Journal de gynécologie, obstétrique et biologie de la reproduction* 2002;31(2 Pt 1):173-82.
45. d'Ercole C, Girard N, Cravello L et al. Prenatal diagnosis of fetal corpus callosum agenesis by ultrasonography and magnetic resonance imaging. *Prenatal Diagnosis* 1998;1-7.
46. Fratelli N, Papageorghiou AT, Prefumo F et al. Outcome of prenatally diagnosed agenesis of the corpus callosum. *Prenatal Diagnosis* 2007;27(6):512-517.
47. Sotiriadis A, Makrydimas G. Neurodevelopment after prenatal diagnosis of isolated agenesis of the corpus callosum: an integrative review. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2012;206(4):337.e1-5.
48. Santo S, D'Antonio F, Homfray T et al. Counseling in fetal medicine: agenesis of the corpus callosum. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 2012;40(5):513-521.
49. Moutard M, Moutel G, François I et al. Prenatal diagnosis of cerebral malformation with an uncertain prognosis: a study concerning couple's information and consequences on pregnancy. *Annales de Génétique* 2004;47(1):41-51.
50. Isapof A, Kieffer V, Sacco S et al. Impact du dépistage anténatal des agénésies du corps calleux sur le devenir des grossesses. Étude de 155 dossiers de 2000 à 2006. *Archives de Pédiatrie* 2010;17:226-232.
51. Tang P, Bartha A, Norton M et al. Agenesis of the corpus callosum: an MR imaging analysis of associated abnormalities in the fetus. *American Journal Neuroradiology* 2009;30(2):257-63.
52. Vergani P, Ghidini A, Strobelt N et al. Prognostic indicators in the prenatal diagnosis of agenesis of corpus callosum. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1994;170(3):753-8.
53. Jeret JS, Serur D, Wisniewski KE et al. Clinicopathological findings associated with agenesis of the corpus callosum. *Brain & Development* 1987;9(3):255-64.
54. Huang J, Wah IYM, Pooh RK et al. Molecular genetics in fetal neurology. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine* 2012;17(6):341-346.
55. Ballif BC, Rosenfeld JA, Traylor R et al. High-resolution array CGH defines critical regions and candidate genes for microcephaly, abnormalities of the corpus callosum, and seizure phenotypes in patients with microdeletions of 1q43q44. *Human genetics* 2012;131(1):145-56.

56. Bedeschi MF, Bonaglia MC, Grasso R et al. Agenesis of the Corpus Callosum: Clinical and Genetic Study in 63 Young Patients. *Pediatric Neurology* 2006;34(3):186-193.
57. Schell-Apacik CC, Wagner K, Bihler M et al. Agenesis and dysgenesis of the corpus callosum: Clinical, genetic and neuroimaging findings in a series of 41 patients. *American Journal of Medical Genetics Part A* 2008;146A(19):2501-2511.
58. Chouchane M, Benouachkou-Debuche V, Giroud M et al. Les agénésies du corps calleux: aspects étiologiques, cliniques, moyens de diagnostic et pronostic. *Archives de Pédiatrie* 1999;6(12):1306-11.
59. Thompson DK, Inder TE, Faggian N et al. Characterization of the corpus callosum in very preterm and full-term infants utilizing MRI. *NeuroImage* 2011;55(2):479-490.
60. Nizard S, Barthez-Carpentier MA, Gelot A et al. Les agénésies isolées et familiales du corps calleux sont-elles de bon pronostic ? *Archives de Pédiatrie* 2004;11(5):429-431.
61. Lacey DJ. Agenesis of the corpus callosum. Clinical features in 40 children. *American Journal of Diseases of Children* 1985;139(9):953-5.
62. Moes P, Schilmoeller K, Schilmoeller G. Physical, motor, sensory and developmental features associated with agenesis of the corpus callosum. *Child: Care, Health and Development* 2009;35(5):656-672.
63. Shevell MI. Clinical and diagnostic profile of agenesis of the corpus callosum. *Journal of Child Neurology* 2002;17(12):896-900.
64. Serur D, Jeret JS, Wisniewski K. Agenesis of the corpus callosum: clinical, neuroradiological and cytogenetic studies. *Neuropediatrics* 1988;19(2):87-91.
65. Doherty D, Tu S, Schilmoeller K et al. Health-related issues in individuals with agenesis of the corpus callosum. *Child: Care, Health and Development* 2006;32(3):333-42.
66. Santos A, Middleton S, Fonseca R et al. Clinical, neuroimaging and cytogenetic findings in 20 patients with corpus callosum dysgenesis. *Arq Neuropsiquiatria* 2002;60(2-B):382-5.
67. Marszał E, Jamroz E, Pilch J et al. Agenesis of corpus callosum: clinical description and etiology. *Journal of child neurology* 2000;15(6):401-5.
68. Ramelli G, Zanda N, Wyttenbach M et al. The prognosis of agenesis of the corpus callosum might mostly be favourable. *Swiss Medical Weekly* 2006;136(25-26):404-5.

69. Cignini P, D'emidio L, Padula F et al. The role of ultrasonography in the diagnosis of fetal isolated complete agenesis of the corpus callosum: a long-term prospective study. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine* 2010;23(12):1504-1509.
70. Chadie A, Radi S, Trestard L et al. Neurodevelopmental outcome in prenatally diagnosed isolated agenesis of the corpus callosum. *Acta Paediatrica* 2008;97(4):420-4.
71. Moutard M, Kieffer V, Feingold J et al. Isolated corpus callosum agenesis: a ten-year follow-up after prenatal diagnosis (How are the children without corpus callosum at 10 years of age?). *Prenatal Diagnosis* 2012;32(3):277-283.
72. Mangione R, Fries N, Godard P et al. Neurodevelopmental outcome following prenatal diagnosis of an isolated anomaly of the corpus callosum. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 2011;37(3):290-295.
73. Innocenti GM, Ansermet F, Parnas J. Schizophrenia, neurodevelopment and corpus callosum. *Molecular Psychiatry* 2003;8(3):261-274.
74. Caetano SC, Silveira CM, Kaur S et al. Abnormal corpus callosum myelination in pediatric bipolar patients. *Journal of affective disorders* 2008;108(3):1-5.
75. Micoulaud-Franchi J, Bat-Pitault F, Da Fonseca D et al. Early onset schizophrenia and partial agenesis of corpus callosum. *Archives de pédiatrie* 2011;18(2):189-92.
76. Párraga HC, Párraga MI, Jensen AR. Cognitive, behavioral, and psychiatric symptoms in two children with agenesis of the corpus callosum: case report. *International journal of psychiatry in medicine* 2003;33(1):107-13.
77. Badaruddin DH, Andrews GL, Bölte S et al. Social and behavioral problems of children with agenesis of the corpus callosum. *Child psychiatry and human development* 2007;38(4):287-302.
78. Yang M, Clarke AM, Crawley JN. Postnatal lesion evidence against a primary role for the corpus callosum in mouse sociability. *European Journal of Neuroscience* 2009;29(8):1663-1677.
79. Moutard M, Kieffer V, Feingold J et al. Agenesis of corpus callosum: prenatal diagnosis and prognosis. *Child's Nervous System* 2003;19(7-8):471-476.
80. Chiappedi M, Bejor M. Corpus callosum agenesis and rehabilitative treatment. *Italian Journal of Pediatrics. BioMed Central* 2010;36(1):1-7.
81. Rouleau C, Gasner A, Bigi N et al. Prevalence and timing of pregnancy termination for brain malformations. *Archives of disease in childhood* 2011;96(5):F360-4.

82. Vasudevan C, McKechnie L, Levene M. Long-term outcome of antenatally diagnosed agenesis of corpus callosum and cerebellar malformations. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine* 2012;17(5):295-300.

83. Francesco P, Maria-Edgarda B, Gliovanni P et al. Prenatal diagnosis of agenesis of corpus callosum: what is the neurodevelopmental outcome? *Pediatrics International* 2006;48(3):298-304.

84. Chiappedi M, Fresca A, Baschenis IM. Complete Corpus Callosum Agenesis: Can It Be Mild? *Case Reports in Pediatrics* 2012;2012:752751.

8 ANNEXE : Liste OMIM des syndromes avec agénésie du corps calleux. (249)

1. AGENESIS OF THE CORPUS CALLOSUM WITH PERIPHERAL NEUROPATHY; ACCPN

Cytogenetic locations: 15q13-q14

OMIM: 218000

2. SPASTIC PARAPLEGIA 11, AUTOSOMAL RECESSIVE; SPG11

Cytogenetic locations: 15q21.1

OMIM: 604360

3. CORPUS CALLOSUM, AGENESIS OF

OMIM: 217990

4. CHUDLEY-MCCULLOUGH SYNDROME; CMCS

OMIM: 604213

5. CORPUS CALLOSUM, PARTIAL AGENESIS OF, X-LINKED

Cytogenetic locations: Xq28

OMIM: 304100

6. OPITZ-KAVEGGIA SYNDROME; OKS

Cytogenetic locations: Xq13

OMIM: 305450

7. AICARDI SYNDROME; AIC

Cytogenetic locations: Xp22

OMIM: 304050

8. CORPUS CALLOSUM, AGENESIS OF, WITH ABNORMAL GENITALIA

Cytogenetic locations: Xp22.13

OMIM: 300004

9. CORPUS CALLOSUM, AGENESIS OF, WITH FACIAL ANOMALIES AND ROBIN SEQUENCE

OMIM: 217980

10. CORPUS CALLOSUM, AGENESIS OF, WITH MENTAL RETARDATION, OCULAR COLOBOMA, AND MICROGNATHIA

Cytogenetic locations: Xq13.1-q13.3

OMIM: 300472

11. AGENESIS OF THE CORPUS CALLOSUM AND CONGENITAL LYMPHEDEMA

OMIM: 613623

12. LISSENCEPHALY, X-LINKED, 1; LISX1

SUBCORTICAL LAMINAR HETEROTOPIA, X-LINKED, INCLUDED; SCLH, INCLUDED Cytogenetic

locations: Xq22.3-q23

OMIM: 300067

13. ECTODERMAL DYSPLASIA, HYPOHIDROTIC, WITH HYPOTHYROIDISM AND AGENESIS OF THE CORPUS CALLOSUM

OMIM: 225040

14. COMBINED OXIDATIVE PHOSPHORYLATION DEFICIENCY 2; COXPD2

Cytogenetic locations: 10q22.1

OMIM: 610498

15. SAKODA COMPLEX

SAKODA SPECTRUM, INCLUDED

OMIM: 610871

16. TEMTAMY SYNDROME; TEMTYS

OMIM: 218340

17. VICI SYNDROME; VICIS

OMIM: 242840

18. ACROCALLOSAL SYNDROME; ACLS

JOUBERT SYNDROME 12, INCLUDED; JBTS12, INCLUDED Cytogenetic locations: 7p13

OMIM: 200990

19. DONNAI-BARROW SYNDROME

Cytogenetic locations: 2q24-q31

OMIM: 222448

20. STARGARDT MACULAR DEGENERATION, ABSENT OR HYPOPLASTIC CORPUS CALLOSUM, MENTAL RETARDATION, AND DYSMORPHIC FEATURES

OMIM: 612948

21. MICROPHTHALMIA, SYNDROMIC 9; MCOPS9

MICROPHTHALMIA, ISOLATED, WITH COLOBOMA 8, INCLUDED; MCOPCB8, INCLUDED

Cytogenetic locations: 15q24.1

OMIM: 601186

22. SOLUTE CARRIER FAMILY 12 (SODIUM/CHLORIDE TRANSPORTER), MEMBER 6; SLC12A6

POTASSIUM-CHLORIDE COTRANSPORTER 3, ISOFORM A, INCLUDED; KCC3A, INCLUDED

Cytogenetic locations: 15q13-q14

OMIM: 604878

23. CHROMOSOME 1q43-q44 DELETION SYNDROME

Cytogenetic locations: 1q42-q44

OMIM: 612337

24. MICROCEPHALIC OSTEODYSPLASTIC PRIMORDIAL DWARFISM, TYPE I; MOPD1

Cytogenetic locations: 2q14.2-q14.3

OMIM: 210710

25. LISSENCEPHALY 3; LIS3

Cytogenetic locations: 12q12-q14

OMIM: 611603

26. ARISTALESS-RELATED HOMEODOMAIN, X-LINKED; ARX

Cytogenetic locations: Xp22.13

OMIM: 300382

27. WARBURG MICRO SYNDROME 1; WARBM1

Cytogenetic locations: 2q21.3

OMIM: 600118

28. MOWAT-WILSON SYNDROME

Cytogenetic locations: 2q22

OMIM: 235730

29. MICROPHTHALMIA, SYNDROMIC 3; MCOPS3

OPTIC NERVE HYPOPLASIA AND ABNORMALITIES OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM, INCLUDED Cytogenetic locations: 3q26.3-q27

OMIM: 206900

30. L1 CELL ADHESION MOLECULE; L1CAM

Cytogenetic locations: Xq28

OMIM: 308840

31. GREIG CEPHALOPOLYSYNDACTYLY SYNDROME; GCPS

Cytogenetic locations: 7p13

OMIM: 175700

32. LISSENCEPHALY, X-LINKED, 2; LISX2

HYDRANENCEPHALY AND ABNORMAL GENITALIA, INCLUDED Cytogenetic locations: Xp22.13

OMIM: 300215

33. FRONTONASAL DYSPLASIA 1; FND1

Cytogenetic locations: 1p21-p13

OMIM: 136760

34. MICROPHTHALMIA, SYNDROMIC 11; MCOPS11

OMIM: 614402

35. CHROMOSOME 1p32-p31 DELETION SYNDROME

Cytogenetic locations: 1p32-p31

OMIM: 613735

36. TUBULIN, ALPHA-1A; TUBA1A

Cytogenetic locations: 12q12-q14

OMIM: 602529

37. COFFIN-SIRIS SYNDROME; CSS

OMIM: 135900

38. COMBINED OXIDATIVE PHOSPHORYLATION DEFICIENCY 12; COXPD12

OMIM: 614924

39. LISSENCEPHALY TYPE III AND BONE DYSPLASIA

OMIM: 601160

40. HYDROCEPHALUS DUE TO CONGENITAL STENOSIS OF AQUEDUCT OF SYLVIUS; HSAS
HYDROCEPHALUS, X-LINKED, WITH CONGENITAL IDIOPATHIC INTESTINAL
PSEUDO OBSTRUCTION, INCLUDED Cytogenetic locations: Xq28

OMIM: 307000

41. HOLOPROSENCEPHALY 2; HPE2

Cytogenetic locations: 2p21

OMIM: 157170

42. TUBULIN, BETA-3; TUBB3

Cytogenetic locations: 16q24.3

OMIM: 602661

43. POLYMICROGYRIA, SYMMETRIC OR ASYMMETRIC; PMGYSA

Cytogenetic locations: 6p25.2

OMIM: 610031

44. BOHRING-OPITZ SYNDROME; BOPS
Cytogenetic locations: 3q13.13
OMIM: 605039
45. HYPOGONADOTROPIC HYPOGONADISM 1 WITH OR WITHOUT ANOSMIA; HH1
Cytogenetic locations: Xp22.3
OMIM: 308700
46. AGNATHIA-OTOCEPHALY COMPLEX; AGOTC
OMIM: 202650
47. OCULOCEREBRO CUTANEOUS SYNDROME
OMIM: 164180
48. MASA SYNDROME
Cytogenetic locations: Xq28
OMIM: 303350
49. CHROMOSOME 1p36 DELETION SYNDROME
Cytogenetic locations: 1p36
OMIM: 607872
50. CORTICAL DYSPLASIA, COMPLEX, WITH OTHER BRAIN MALFORMATIONS; CDCBM
OMIM: 614039
51. CRANIOFACIAL DYSSYNOSTOSIS WITH SHORT STATURE
OMIM: 218350
52. PYRUVATE DEHYDROGENASE E3-BINDING PROTEIN DEFICIENCY; PDHXD
Cytogenetic locations: 11p13
OMIM: 245349
53. BLEPHAROPHIMOSIS-PTOSIS-INTELLECTUAL DISABILITY SYNDROME; BPIDS
OMIM: 615057
54. MUSCULAR DYSTROPHY-DYSTROGLYCANOPATHY (CONGENITAL WITH BRAIN AND EYE ANOMALIES), TYPE A, 7; MDDGA7
OMIM: 614643
55. GENITOPATELLAR SYNDROME; GTPTS
OMIM: 606170
56. PYRUVATE DEHYDROGENASE E1-ALPHA DEFICIENCY; PDHAD
LACTIC ACIDEMIA, THIAMINE-RESPONSIVE, INCLUDED Cytogenetic locations: Xp22.2-p22.1
OMIM: 312170
57. IMMUNOGLOBULIN-BINDING PROTEIN 1; IGBP1
Cytogenetic locations: Xq13.1-q13.3
OMIM: 300139
58. MOSAIC VARIEGATED ANEUPLOIDY SYNDROME 1; MVA1
Cytogenetic locations: 15q15
OMIM: 257300
59. BETA-HYDROXYISOBUTYRYL CoA DEACYLASE DEFICIENCY
Cytogenetic locations: 2q32.2
OMIM: 250620
60. FRYNS SYNDROME; FRNS
OMIM: 229850

61. LISSENCEPHALY 4; LIS4
OMIM: 614019
62. CUTIS LAXA, AUTOSOMAL RECESSIVE, TYPE IIB; ARCL2B
Cytogenetic locations: 17q25.3
OMIM: 612940
63. V-AKT MURINE THYMOMA VIRAL ONCOGENE HOMOLOG 3; AKT3
MAGI3/AKT3 FUSION GENE, INCLUDED Cytogenetic locations: 1q44
OMIM: 611223
64. FUMARASE DEFICIENCY
Cytogenetic locations: 1q42.1
OMIM: 606812
65. DESMOSTEROLOSIS
Cytogenetic locations: 1p33-p31.1
OMIM: 602398
66. ENCEPHALOCRANIOCUTANEOUS LIPOMATOSIS; ECCL
OMIM: 613001
67. OPITZ GBBB SYNDROME, AUTOSOMAL DOMINANT
Cytogenetic locations: 22q11.2
OMIM: 145410
68. SOTOS SYNDROME 1; SOTOS1
Cytogenetic locations: 5q35
OMIM: 117550
69. OSTEOPETROSIS AND INFANTILE NEUROAXONAL DYSTROPHY
OMIM: 600329
70. MICROPHTHALMIA, SYNDROMIC 7; MCOPS7
Cytogenetic locations: Xp22
OMIM: 309801
71. HOLOPROSENCEPHALY, ECTRODACTYLY, AND BILATERAL CLEFT LIP/PALATE
OMIM: 300571
72. MUSCULAR DYSTROPHY-DYSTROGLYCANOPATHY (CONGENITAL WITH BRAIN AND EYE ANOMALIES), TYPE A, 4; MDDGA4
Cytogenetic locations: 9q31
OMIM: 253800
73. APERT SYNDROME
APERT-CROUZON DISEASE, INCLUDED Cytogenetic locations: 10q26
OMIM: 101200
74. ASPLENIA WITH CARDIOVASCULAR ANOMALIES
POLYSPLENIA SYNDROME, INCLUDED
OMIM: 208530
75. SEPTOOPTIC DYSPLASIA
PITUITARY HORMONE DEFICIENCY, COMBINED, 5, INCLUDED; CPHD5, INCLUDED Cytogenetic locations: 3p21.2-p21.1
OMIM: 182230
76. HEMIFACIAL MICROSOMIA; HFM
Cytogenetic locations: 14q32
OMIM: 164210

77. MICROPHTHALMIA, SYNDROMIC 5; MCOPS5
RETINAL DYSTROPHY, EARLY-ONSET, AND PITUITARY DYSFUNCTION, INCLUDED
Cytogenetic locations: 14q21-q22
OMIM: 610125
78. TETRAAMELIA, AUTOSOMAL RECESSIVE
Cytogenetic locations: 17q21
OMIM: 273395
79. CRANIOSYNOSTOSIS-MENTAL RETARDATION SYNDROME OF LIN AND GETTIG
OMIM: 218649
80. CHROMOSOME 14q11-q22 DELETION SYNDROME
Cytogenetic locations: 14q11-q22
OMIM: 613457
81. CEREBRAL-CEREBELLAR-COLOBOMA SYNDROME, X-LINKED
OMIM: 300864
82. MICROGASTRIA-LIMB REDUCTION DEFECTS ASSOCIATION; MLRD
OMIM: 156810
83. FIBROSIS OF EXTRAOCULAR MUSCLES, CONGENITAL, 3A, WITH OR WITHOUT
EXTRAOCULAR INVOLVEMENT; CFEOM3A
Cytogenetic locations: 16q24.3, 16q24.2-q24.3
OMIM: 600638
84. PERLMAN SYNDROME; PRLMNS
OMIM: 267000
85. MILLER-DIEKER LISSENCEPHALY SYNDROME; MDLS
CHROMOSOME 17p13.3 DELETION SYNDROME, INCLUDED
Cytogenetic locations: 17p13.3
OMIM: 247200
86. MICROCEPHALY 5, PRIMARY, AUTOSOMAL RECESSIVE; MCPH5
Cytogenetic locations: 1q31
OMIM: 608716
87. IFAP SYNDROME WITH OR WITHOUT BRESHECK SYNDROME
Cytogenetic locations: Xp22.12-p22.11
OMIM: 308205
88. SHORT RIB-POLYDACTYLY SYNDROME, TYPE IIB
OMIM: 615087
89. WOLF-HIRSCHHORN SYNDROME; WHS
Cytogenetic locations: 4p16.3
OMIM: 194190
90. MISMATCH REPAIR CANCER SYNDROME; MMRCS
Cytogenetic locations: 7p22, 3p21.3, 2p16, 2p22-p21
OMIM: 276300
91. MARDEN-WALKER SYNDROME
OMIM: 248700
92. HYDROLETHALUS SYNDROME 1; HLS1
Cytogenetic locations: 11q24.2
OMIM: 236680
93. DIGEORGE SYNDROME; DGS

DIGEORGE SYNDROME CHROMOSOME REGION, INCLUDED; DGCR, INCLUDED
Cytogenetic locations: 22q11.2
OMIM: 188400

94. NEU-LAXOVA SYNDROME; NLS
OMIM: 256520

95. MECKEL SYNDROME, TYPE 1; MKS1
Cytogenetic locations: 17q23
OMIM: 249000

96. HOLOPROSENCEPHALY
HOLOPROSENCEPHALY 1, INCLUDED; HPE1, INCLUDED
Cytogenetic locations: 21q22.3
OMIM: 236100

97. RUBINSTEIN-TAYBI SYNDROME 1; RSTS1
Cytogenetic locations: 16p13.3
OMIM: 180849

98. CHROMOSOME 5p13 DUPLICATION SYNDROME
Cytogenetic locations: 5p13
OMIM: 613174

99. GABA-TRANSAMINASE DEFICIENCY
Cytogenetic locations: 16p13.3
OMIM: 613163

100. CHROMOSOME 6q24-q25 DELETION SYNDROME
Cytogenetic locations: 6q25, 6q24-q25
OMIM: 612863

101. HOLOPROSENCEPHALY, RECURRENT INFECTIONS, AND MONOCYTOSIS
OMIM: 610680

102. SPINOCEREBELLAR ATAXIA 23; SCA23
Cytogenetic locations: 20p13
OMIM: 610245

103. MICROCEPHALY, AMISH TYPE; MCPHA
Cytogenetic locations: 17q25.3
OMIM: 607196

104. LUJAN-FRYNS SYNDROME
Cytogenetic locations: Xq13
OMIM: 309520

105. APLASIA CUTIS CONGENITA, RETICULOLINEAR, WITH MICROCEPHALY, FACIAL DYSMORPHISM, AND OTHER CONGENITAL ANOMALIES; APLCC
OMIM: 300887

106. GROWTH RETARDATION, SMALL AND PUFFY HANDS AND FEET, AND ECZEMA
OMIM: 233810

107. FACIAL DYSMORPHISM WITH MULTIPLE MALFORMATIONS
OMIM: 227255

108. PROLIFERATIVE VASCULOPATHY AND HYDRANENCEPHALY-HYDROCEPHALY SYNDROME; PVHH
Cytogenetic locations: 14q24.3
OMIM: 225790

109. CRANIOTELENCEPHALIC DYSPLASIA

OMIM: 218670

110. BOWEN SYNDROME OF MULTIPLE MALFORMATIONS
OMIM: 211200

111. CHIARI MALFORMATION TYPE II
OMIM: 207950

112. SPASTIC PARAPLEGIA 18, AUTOSOMAL RECESSIVE; SPG18
Cytogenetic locations: 8p12-p11.21
OMIM: 611225

113. ENCEPHALOPATHY, AXONAL, WITH NECROTIZING MYOPATHY, CARDIOMYOPATHY,
AND CATARACTS
OMIM: 225740

114. LENZ-MAJEWSKI HYPEROSTOTIC DWARFISM
OMIM: 151050

115. ADAMS-OLIVER SYNDROME 1; AOS1
APLASIA CUTIS CONGENITA, CONGENITAL HEART DEFECT, AND FRONTAL NASAL CYSTS,
INCLUDED
OMIM: 100300

116. VELOCARDIOFACIAL SYNDROME
Cytogenetic locations: 22q11.2
OMIM: 192430

117. ENDOCRINE-CEREBROOSTEODYSPLASIA; ECO
Cytogenetic locations: 6p12.3
OMIM: 612651

118. PITT-HOPKINS SYNDROME; PTHS
Cytogenetic locations: 18q21.2
OMIM: 610954

119. VENTRAL ANTERIOR HOMEODOMAIN 1; VAX1
Cytogenetic locations: 10q26.1
OMIM: 604294

120. ACROMELIC FRONTAL NASAL DYSOSTOSIS
OMIM: 603671

121. OSTEOPATHIA STRIATA WITH CRANIAL SCLEROSIS; OSCS
Cytogenetic locations: Xq11.1
OMIM: 300373

122. CEREBROOCULOFACIOSKELETAL SYNDROME 1; COFS1
Cytogenetic locations: 10q11
OMIM: 214150

123. PYRROLINE-5-CARBOXYLATE REDUCTASE 1; PYCR1
Cytogenetic locations: 17q25.3
OMIM: 179035

124. CHROMOSOME 13q14 DELETION SYNDROME
OMIM: 613884

125. LEUKODYSTROPHY, HYPOMYELINATING, 7, WITH OR WITHOUT OLIGODONTIA AND/OR
HYPOGONADOTROPIC HYPOGONADISM; HLD7
OMIM: 607694

126. SENER SYNDROME
OMIM: 606156
127. TUBULIN, BETA-2B; TUBB2B
Cytogenetic locations: 6p25.2
OMIM: 612850
128. KINESIN FAMILY MEMBER 7; KIF7
OMIM: 611254
129. OPITZ GBBB SYNDROME, X-LINKED
Cytogenetic locations: Xp22
OMIM: 300000
130. CLEIDOCRANIAL DYSPLASIA WITH MICROGNATHIA, ABSENT THUMBS, AND DISTAL APHALANGIA
OMIM: 216340
131. CHROMOSOME 12 OPEN READING FRAME 57; C12ORF57
OMIM: 615140
132. OROFACIODIGITAL SYNDROME I; OFD1
Cytogenetic locations: Xp22.3-p22.2
OMIM: 311200
133. THROMBOCYTOPENIA-ABSENT RADIUS SYNDROME; TAR
Cytogenetic locations: 1q21.1
OMIM: 274000
134. HYDROLETHALUS SYNDROME 2; HLS2
OMIM: 614120
135. JOUBERT SYNDROME 2; JBTS2
Cytogenetic locations: 11q13, 11p12-q13.3
OMIM: 608091
136. MICROHYDRANENCEPHALY; MHAC
Cytogenetic locations: 16p13.3-p12.1
OMIM: 605013
137. ORTHODENTICLE, DROSOPHILA, HOMOLOG OF, 2; OTX2
Cytogenetic locations: 14q21-q22
OMIM: 600037
138. SIMPSON-GOLABI-BEHMEL SYNDROME, TYPE 1; SGBS1
Cytogenetic locations: Xq26
OMIM: 312870
139. FOCAL DERMAL HYPOPLASIA; FDH
Cytogenetic locations: Xp11.23
OMIM: 305600
140. CHROMOSOME Xp21 DELETION SYNDROME
Cytogenetic locations: Xp21
OMIM: 300679
141. BROOKS-WISNIEWSKI-BROWN SYNDROME
OMIM: 300612
142. TRICHORRHESIS NODOSA SYNDROME
OMIM: 275550

143. DIHYDROPYRIMIDINE DEHYDROGENASE DEFICIENCY
5-@FLUOROURACIL TOXICITY, INCLUDED Cytogenetic locations: 1p22
OMIM: 274270
144. PSEUDOTRISOMY 13 SYNDROME
OMIM: 264480
145. PETERS-PLUS SYNDROME
Cytogenetic locations: 13q12.3
OMIM: 261540
146. MENTAL RETARDATION, BUENOS AIRES TYPE
OMIM: 249630
147. BARAITSER-WINTER SYNDROME 1; BRWS1
OMIM: 243310
148. BEARE-STEVENSON CUTIS GYRATA SYNDROME; BSTVS
Cytogenetic locations: 10q26
OMIM: 123790
149. ANIRIDIA; AN
Cytogenetic locations: 11p13
OMIM: 106210
150. CRANIOFACIAL MALFORMATIONS, ASYMMETRIC, WITH POLYSYNDACTYLY AND
ABNORMAL SKIN AND GUT DEVELOPMENT
OMIM: 601707
151. CRANIOFRONTONASAL SYNDROME; CFNS
Cytogenetic locations: Xq12
OMIM: 304110
152. MUSCULAR DYSTROPHY-DYSTROGLYCANOPATHY (CONGENITAL WITH BRAIN AND EYE
ANOMALIES), TYPE A, 1; MDDGA1
Cytogenetic locations: 9q34.1
OMIM: 236670
153. PEROXISOME BIOGENESIS DISORDER 1A (ZELLWEGER); PBD1A
PEROXISOME BIOGENESIS DISORDER, COMPLEMENTATION GROUP 1, INCLUDED; CG1,
INCLUDED Cytogenetic locations: 1p36.2, 1q22, 12p13.3, 7q21-q22, 6q23-q24, 1p36.32, 2p15,
22q11.21
OMIM: 214100
154. FORKHEAD BOX G1; FOXG1
Cytogenetic locations: 14q13
OMIM: 164874
155. G PROTEIN SIGNALING MODULATOR 2; GPSM2
Cytogenetic locations: 1p13.1
OMIM: 609245
156. CEREBROFRONTOFACIAL SYNDROME
OMIM: 608578
157. PYRUVATE DEHYDROGENASE, ALPHA-1; PDHA1
Cytogenetic locations: Xp22.2-p22.1
OMIM: 300502
158. MITOCHONDRIAL COMPLEX I DEFICIENCY
Cytogenetic locations: 1q23, 14q12, 11q24.2, 11q13, 6q16.1, 5q12.1, 5q11.1, 5pter-p15.33, 3p21.31,
2q33-q34, Xq24, 20p12.1, 19p13.3, 18p11.31-p11.2

OMIM: 252010

159. JOUBERT SYNDROME 1; JBTS1
Cytogenetic locations: 9q34.3, 9q34.3
OMIM: 213300

160. VACTERL ASSOCIATION, X-LINKED, WITH OR WITHOUT HYDROCEPHALUS; VACTERLX
OMIM: 314390

161. HYPOGONADOTROPIC HYPOGONADISM 2 WITH OR WITHOUT ANOSMIA; HH2
Cytogenetic locations: 8p11.2-p11.1
OMIM: 147950

162. EPHRIN B1; EFN1
Cytogenetic locations: Xq12
OMIM: 300035

163. ACROFACIAL DYSOSTOSIS 1, NAGER TYPE; AFD1
Cytogenetic locations: 9q32
OMIM: 154400

164. ADAMS-OLIVER SYNDROME 2; AOS2
OMIM: 614219

165. IMMUNOGLOBULIN SUPERFAMILY, MEMBER 11; IGSF11
OMIM: 608351

166. PAIRED BOX GENE 6; PAX6
Cytogenetic locations: 11p13
OMIM: 607108

167. NUCLEAR FACTOR I/A; NFIA
Cytogenetic locations: 1p31.3-p31.2
OMIM: 600727

168. HETEROTOPIA, PERIVENTRICULAR, X-LINKED DOMINANT
HETEROTOPIA, PERIVENTRICULAR NODULAR, WITH FRONTOMETAPHYSEAL DYSPLASIA,
INCLUDED Cytogenetic locations: Xq28
OMIM: 300049

169. WILLIAMS-BEUREN SYNDROME; WBS
Cytogenetic locations: 7q11.23
OMIM: 194050

170. FIBROBLAST GROWTH FACTOR RECEPTOR 1; FGFR1
FGFR1/BCR FUSION GENE, INCLUDED Cytogenetic locations: 8p11.2-p11.1
OMIM: 136350

171. CONGENITAL LIPOMATOUS OVERGROWTH, VASCULAR MALFORMATIONS, AND
EPIDERMAL NEVI
OMIM: 612918

172. MICROPTHALMIA, SYNDROMIC 1; MCOPS1
Cytogenetic locations: Xq27-q28
OMIM: 309800

173. OROFACIODIGITAL SYNDROME VI; OFD6
OMIM: 277170

174. DISORGANIZATION, MOUSE, HOMOLOG OF
OMIM: 223200

175. SECKEL SYNDROME 1; SCKL1
Cytogenetic locations: 3q22-q24
OMIM: 210600
176. HOLOPROSENCEPHALY 11; HPE11
OMIM: 614226
177. CHROMOSOME 1q41-q42 DELETION SYNDROME
Cytogenetic locations: 1q41-q42
OMIM: 612530
178. HOLOPROSENCEPHALY 9; HPE9
Cytogenetic locations: 2q14
OMIM: 610829
179. TRANSMEMBRANE PROTEIN 67; TMEM67
Cytogenetic locations: 8q21.13-q22.1
OMIM: 609884
180. MITOCHONDRIAL RIBOSOMAL PROTEIN S16: MRPS16
Cytogenetic locations: 10q22.1
OMIM: 609204
181. CELL ADHESION MOLECULE-RELATED/DOWNREGULATED BY ONCOGENES; CDON
OMIM: 608707
182. 24-@DEHYDROCHOLESTEROL REDUCTASE; DHCR24
Cytogenetic locations: 1p33-p31.1
OMIM: 606418
183. ZINC FINGER E BOX-BINDING HOMEBOX 2; ZEB2
Cytogenetic locations: 2q22
OMIM: 605802
184. ARISTALESS-LIKE 4, MOUSE, HOMOLOG OF; ALX4
Cytogenetic locations: 11p11.2
OMIM: 605420
185. TRANSFORMING GROWTH FACTOR-BETA-INDUCED FACTOR; TGIF
Cytogenetic locations: 18p11.3
OMIM: 602630
186. RNA, U4ATAC SMALL NUCLEAR; RNU4ATAC
OMIM: 601428
187. CHROMOSOME Xq28 DUPLICATION SYNDROME
Cytogenetic locations: Xq28
OMIM: 300815
188. COACH SYNDROME
Cytogenetic locations: 16q12.2, 8q21.13-q22.1, 4p15.3
OMIM: 216360
189. GLI-KRUPPEL FAMILY MEMBER 3; GLI3
Cytogenetic locations: 7p13
OMIM: 165240
190. PALLISTER-HALL SYNDROME; PHS
Cytogenetic locations: 7p13
OMIM: 146510

191. TYROSINE 3-MONOOXYGENASE/TRYPHTOPHAN 5-MONOOXYGENASE ACTIVATION
PROTEIN, EPSILON ISOFORM; YWHAE
Cytogenetic locations: 17p13.3
OMIM: 605066

192. SONIC HEDGEHOG; SHH
Cytogenetic locations: 7q36
OMIM: 600725

193. HOLOPROSENCEPHALY 7; HPE7
Cytogenetic locations: 9q22.3
OMIM: 610828

194. ABNORMAL SPINDLE-LIKE, MICROCEPHALY-ASSOCIATED; ASPM
Cytogenetic locations: 1q31
OMIM: 605481

195. MICROCEPHALY WITH SIMPLIFIED GYRAL PATTERN
OMIM: 603802

196. HOMEBOX GENE EXPRESSED IN ES CELLS; HESX1
Cytogenetic locations: 3p21.2-p21.1
OMIM: 601802

197. PATCHED, DROSOPHILA, HOMOLOG OF, 1; PTCH1
Cytogenetic locations: 9q22.3
OMIM: 601309

198. FRYNS MICROPHTHALMIA SYNDROME
OMIM: 600776

199. DANDY-WALKER SYNDROME; DWS
DANDY-WALKER MALFORMATION, INCLUDED; DWM, INCLUDED Cytogenetic locations: 3q24,
3q24
OMIM: 220200

200. cAMP RESPONSE ELEMENT-BINDING PROTEIN 1; CREB1
CREB/EWS FUSION GENE, INCLUDED Cytogenetic locations: 2q32.3-q34
OMIM: 123810

201. COMBINED D-2- AND L-2-HYDROXYGLUTARIC ACIDURIA; D2L2AD
OMIM: 615182

202. ECTOPIC P-GRANULES AUTOPHAGY PROTEIN 5, C. ELEGANS, HOMOLOG OF; EPG5
OMIM: 615068

203. MENTAL RETARDATION, AUTOSOMAL DOMINANT 12; MRD12
OMIM: 614562

204. ADRENAL INSUFFICIENCY, CONGENITAL, WITH 46,XY SEX REVERSAL, PARTIAL OR
COMPLETE
OMIM: 613743

205. STIMULATED BY RETINOIC ACID 6; STRA6
Cytogenetic locations: 15q24.1
OMIM: 610745

206. EOMESODERMIN, XENOPUS, HOMOLOG OF; EOMES
Cytogenetic locations: 3p21.3-p21.2
OMIM: 604615

207. ROIFMAN SYNDROME

Cytogenetic locations: Chr.X
OMIM: 300258

208. C SYNDROME
Cytogenetic locations: 3q13.13
OMIM: 211750

209. SCHIMMELPENNING-FEUERSTEIN-MIMS SYNDROME; SFM
OMIM: 163200

210. MutL, E. COLI, HOMOLOG OF, 1; MLH1
Cytogenetic locations: 3p21.3
OMIM: 120436

211. CYTOCHROME P450, SUBFAMILY XIA, POLYPEPTIDE 1; CYP11A1
Cytogenetic locations: 15q23-q24
OMIM: 118485

212. PYRUVATE DEHYDROGENASE E1-BETA DEFICIENCY; PDHBD
OMIM: 614111

213. FRONTONASAL DYSPLASIA 2; FND2
Cytogenetic locations: 11p11.2
OMIM: 613451

214. NADH DEHYDROGENASE (UBIQUINONE) COMPLEX I, ASSEMBLY FACTOR T; NDUFAF5
Cytogenetic locations: 20p12.1
OMIM: 612360

215. JOUBERT SYNDROME 9; JBTS9
JOUBERT SYNDROME 9/15, DIGENIC, INCLUDED Cytogenetic locations: 4p15.3
OMIM: 612285

216. ZINC FINGER PROTEIN 57, MOUSE, HOMOLOG OF; ZFP57
Cytogenetic locations: 6p22.1
OMIM: 612192

217. COILED-COIL AND C2 DOMAINS-CONTAINING PROTEIN 2A; CC2D2A
Cytogenetic locations: 4p15.3
OMIM: 612013

218. DANDY-WALKER MALFORMATION WITH OCCIPITAL CEPHALOCELE, AUTOSOMAL
DOMINANT; ADDWOC
OMIM: 609222

219. MECKEL SYNDROME, TYPE 3; MKS3
Cytogenetic locations: 8q21.13-q22.1
OMIM: 607361

220. MULTIPLE CONGENITAL ANOMALIES SYNDROME WITH CLOVERLEAF SKULL
OMIM: 607161

221. MACROCEPHALY WITH MULTIPLE EPIPHYSEAL DYSPLASIA AND DISTINCTIVE FACIES
Cytogenetic locations: 15q26.1
OMIM: 607131

222. MIRROR-IMAGE POLYDACTYLY GENE 1; MIPOL1
Cytogenetic locations: 14q13
OMIM: 606850

223. NUCLEAR RECEPTOR-BINDING Su-var, ENHANCER OF ZESTE, AND TRITHORAX DOMAIN
PROTEIN 1; NSD1

NSD1/NUP98 FUSION GENE, INCLUDED Cytogenetic locations: 5q35
OMIM: 606681

224. ALG6, S. CEREVISIAE, HOMOLOG OF; ALG6
Cytogenetic locations: 1p22.3
OMIM: 604566

225. ZINC FINGER PROTEIN 423; ZNF423
Cytogenetic locations: 16q12
OMIM: 604557

226. CONGENITAL DISORDER OF GLYCOSYLATION, TYPE 1c; CDG1C
Cytogenetic locations: 1p22.3
OMIM: 603147

227. ZINC FINGER PROTEIN OF CEREBELLUM 2; ZIC2
Cytogenetic locations: 13q32
OMIM: 603073

228. PAIRED-LIKE HOMEODOMAIN TRANSCRIPTION FACTOR 2; PITX2
Cytogenetic locations: 4q25-q26
OMIM: 601542

229. OCULOauriculofrontonasal SYNDROME; OAFNS
OMIM: 601452

230. ATR GENE; ATR
Cytogenetic locations: 3q22-q24
OMIM: 601215

231. EMPTY SPIRACLES, DROSOPHILA, 2, HOMOLOG OF; EMX2
Cytogenetic locations: 10q26.1
OMIM: 600035

232. HETEROTOPIA, PERIVENTRICULAR, EHLERS-DANLOS VARIANT
Cytogenetic locations: Xq28
OMIM: 300537

233. DOUBLECORTIN; DCX
Cytogenetic locations: Xq22.3-q23
OMIM: 300121

234. SPASTIC ATAXIA, CHARLEVOIX-SAGUENAY TYPE; SACS
Cytogenetic locations: 13q12
OMIM: 270550

235. OSSIFIED EAR CARTILAGES WITH MENTAL DEFICIENCY, MUSCLE WASTING, AND BONY CHANGES
OMIM: 259050

236. OROFACIODIGITAL SYNDROME IV; OFD4
OMIM: 258860

237. TRICHOTHIODYSTROPHY, NONPHOTOSENSITIVE 1; TTDN1
Cytogenetic locations: 7p14
OMIM: 234050

238. AICARDI-GOUTIERES SYNDROME 1; AGS1
AICARDI-GOUTIERES SYNDROME 1, AUTOSOMAL DOMINANT, INCLUDED Cytogenetic locations:
3p21.3-p21.2
OMIM: 225750

239. ATAXIA, EARLY-ONSET, WITH OCULOMOTOR APRAXIA AND HYPOALBUMINEMIA; EAOH
ATAxia, ADULT-ONSET, WITH OCULOMOTOR APRAXIA, INCLUDED Cytogenetic locations:
9p13.3
OMIM: 208920

240. V-KI-RAS2 KIRSTEN RAT SARCOMA VIRAL ONCOGENE HOMOLOG; KRAS
V-KI-RAS1 PSEUDOGENE, INCLUDED; KRAS1P, INCLUDED Cytogenetic locations: 12p12.1
OMIM: 190070

241. MYRISTOYLATED ALANINE-RICH PROTEIN KINASE C SUBSTRATE; MARCKS
Cytogenetic locations: 6q22.2
OMIM: 177061

242. GLI-KRUPPEL FAMILY MEMBER 2; GLI2
Cytogenetic locations: 2q14
OMIM: 165230

243. NUCLEAR FACTOR I/X; NFIX
Cytogenetic locations: 19p13.3
OMIM: 164005

244. JACOBSEN SYNDROME; JBS
Cytogenetic locations: 11q23
OMIM: 147791

245. FUMARATE HYDRATASE; FH
FUMARATE HYDRATASE, CYTOSOLIC, INCLUDED; FH1, INCLUDED Cytogenetic locations:
1q42.1
OMIM: 136850

246. PRODYNORPHIN; PDYN
Cytogenetic locations: 20p13
OMIM: 131340

247. CORTICOTROPIN-RELEASING HORMONE; CRH
Cytogenetic locations: 8q13
OMIM: 122560

248. SULFATASE 1; SULF1
Cytogenetic locations: 8q13.3
OMIM: 610012

249. SOLUTE CARRIER FAMILY 25 (MITOCHONDRIAL CARRIER, CITRATE TRANSPORTER),
MEMBER 1; SLC25A1
Cytogenetic locations: 22q11
OMIM: 190315

RESUME EN ANGLAIS

Antenatal diagnosis of agenesis of the corpus callosum (ACC) is complex. Accurate diagnosis is difficult and variable prognosis depending on the isolated nature or associated agenesis. Our study aims to evaluate the outcome of fetuses with prenatal diagnosis of ACC from 1994 to 2011.

Methods : Monocentric retrospective study. Review of 97 cases of fetuses with MRI diagnostic of ACC in Toulouse CHU. Descriptive study.

Results : 50% of ACC are isolated. IMG is performed in 76% of cases. For 10 children with isolated ACC, outcome is normal for 70% of them, with mild abnormalities in 20%, with moderate defects in 10%, with a mean age of 4 years. The false negative rate of prenatal diagnosis of ACC associated is 6.4%.

Conclusion: Our study showed results consistent with the literature on the rate of favorable prognosis in ACC isolated. The number of false negative diagnosis of ACC associated is less important than the figures in the literature. IMG frequency is high in our series, including the ACC isolated, but knowledge of the prognosis is refined today. Prenatal counseling needs improvement back available and diagnostic and prognostic accuracy.

MOTS CLEF EN ANGLAIS

Agenesis of the corpus callosum, Antenatal diagnosis, Neurologic outcome, Prenatal counselling.

**Devenir des diagnostics anténataux d'agénésie du corps calleux.
Expérience toulousaine 1994-2011.**

RESUME EN FRANÇAIS :

Le conseil anténatal d'un diagnostic d'agénésie du corps calleux est complexe. Le diagnostic précis est difficile et le pronostic variable selon le caractère isolé ou associé de l'agénésie. Notre étude a pour objectif d'évaluer le devenir des fœtus avec diagnostic anténatal d'ACC de 1994 à 2011.

Matériel et méthode : Etude monocentrique rétrospective. Revue des 97 dossiers de fœtus avec diagnostic IRM d'ACC au CHU de Toulouse. Etude descriptive.

Résultats : 50% des ACC sont isolées. Une IMG est réalisée dans 76 % des cas. Pour les 10 enfants avec ACC isolée, le devenir est normal pour 70% d'entre eux, avec anomalies légères pour 20% et avec anomalies modérées pour 10% avec un âge moyen de 4 ans. Le taux de faux négatif de diagnostic anténatal d'ACC associée est de 6,4%.

Conclusion : Notre étude révèle des résultats cohérents avec la littérature concernant le taux de pronostic favorable dans les ACC isolées. Le nombre de faux négatifs de diagnostic d'ACC associée est par contre moins important que les chiffres de la littérature. La fréquence des IMG est élevée dans notre série, notamment pour l'ACC isolée, mais la connaissance du pronostic s'affine aujourd'hui. Le conseil anténatal nécessite une amélioration du recul disponible et de la précision diagnostique et pronostique anténatale.

TITRE EN ANGLAIS : Outcome of prenatal diagnosis of agenesis of corpus callosum. Study conducted in Toulouse from 1994 to 2011.

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée clinique

MOTS-CLES : Agénésie du corps calleux, Diagnostic anténatal, Devenir neurologique, Conseil anténatal.

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Toulouse III-Paul Sabatier

Faculté de médecine Toulouse-Purpan, 35 Allées Jules Guesde BP 7202 31073
Toulouse Cedex 7

Directeur de thèse : Pr Yves CHAIX