

I Revues générales

Dysmorphie néonatale : de l'inspection à la prise en charge

RÉSUMÉ : La dysmorphie est un outil sémiologique essentiel dans la recherche d'une maladie génétique. Son utilisation en période néonatale est particulièrement intéressante pour dépister une pathologie génétique du développement et ainsi optimiser et déclencher une prise en charge précoce. Sa pratique ne nécessite pas une connaissance approfondie des syndromes génétiques. Certains éléments ont une forte valeur d'orientation tandis que d'autres sont moins pertinents. Avoir des points de repères morphologiques et anticiper le circuit de prise en charge avec l'équipe de génétique locale sont essentiels.



R. DARD

Génétique médicale, centre de référence maladies rares, anomalies du développement – déficience intellectuelle,
CHI POISSY-SAINT-GERMAIN-EN-LAYE.

■ Dysmorphie, définition

La dysmorphologie, parfois simplement dysmorphie, est une discipline sémiologique peu enseignée et peu maîtrisée en dehors des frontières de la génétique médicale. Sa connaissance est pourtant très utile en pédiatrie et ne doit pas demeurer l'exclusivité du généticien. Cette analyse morphologique fine et détaillée repose sur la constatation que les syndromes génétiques touchant le développement de l'enfant, se manifestent souvent dès la période prénatale par une altération précoce du développement de différentes structures. Lorsque la structure ou l'organe concerné est atteint de manière pathologique, il s'agit d'une malformation d'organe. En revanche, lorsque la fonction est conservée mais que l'aspect de la structure n'est pas conventionnel, il s'agit d'un trait dysmorphique. Les structures externes les plus à même d'être touchées et remarquables sont celles dont l'architecture est la plus complexe : les éléments de la face (yeux, oreilles, nez, bouche...) et les extrémités. La dysmorphie s'applique à décrire ces anomalies de structure. Si elles ne sont pas expliquées par l'ethnie et ne revêtent pas un caractère familial, elles peuvent alors certainement pro-

venir d'une anomalie du processus de développement, peut être en lien avec une maladie génétique sous-jacente [1].

Dès lors, la dysmorphie peut être abordée comme un élément du bilan clinique [2] lorsqu'un signe d'appel plus criant laisse envisager un syndrome génétique (exemple d'une cardiopathie congénitale). La connaissance des éléments dysmorphiques à forte valeur d'orientation, parfois pathognomoniques, ou au contraire peu spécifiques et fréquents, est un réel atout lors de l'examen clinique pour conforter ou orienter une hypothèse diagnostique. Il est également tentant d'envisager la dysmorphie comme une porte d'entrée vers la génétique. Toutefois, s'il s'agit du seul signe d'appel, il faut rester très prudent et, d'une manière générale, on ne recommande pas de justifier des investigations génétiques sur de simples suspicions dysmorphiques, en dehors de quelques "évidences" (trisomie 21). Il faut retenir que l'on retrouve des éléments dysmorphiques chez tout individu sain.

■ Dysmorphie en pratique

La pratique de la dysmorphie clinique est largement accessible à tous. Il faut

s'attacher à observer dans un premier temps chacun des éléments du visage, appareil par appareil, étage par étage. Forme, position, dimension, orientation des yeux [3], du nez [4], des oreilles [5], des lèvres [5]. Mais également observer la forme générale du visage, du front, du menton, de face et de profil, ainsi que celle du crâne [6]. Enfin, l'implantation des cheveux et la répartition des sourcils peuvent aussi être décrites. On peut parfois noter une asymétrie ou des anomalies cutanées (exemple : nodule prétragien). Par extension, la dysmorphie peut parfois englober des processus malformatifs (exemple : fente labio-palatine). La **fig. 1** s'attarde à décrire l'étage moyen et quelques syndromes génétiques fréquents associés.

À titre d'exemple, les enfants porteurs d'une trisomie 21 sont décrits avec un visage rond, souvent en lien avec un crâne volontiers brachycéphale (plagiocéphalie importante), des yeux en amande, avec des fentes palpébrales obliques, en haut et en dehors (dites mongoloïdes), une petite bouche (micrognathie) avec une langue protruse (macroglossie) et des oreilles petites, basses implantées et en rotation postérieure [7] (**fig. 1G**).

Tandis que les enfants porteurs d'un syndrome de Noonan se présentent avec des traits grossiers, des fentes palpébrales obliques en bas et en dehors (anti-mongoloïdes) pouvant s'associer à un ptosis et un hypertélorisme (écart entre les deux yeux trop important, normale-

ment dimension d'un œil), ainsi que des oreilles décollées dans leur partie supérieure et des lobes charnus projetés vers l'avant [8] (**fig. 1F**).

Au-delà de la face et du crâne, il est important d'observer les extrémités [9] et les téguments. En particulier, on notera le nombre, la forme, la dimension des doigts, des ongles et l'étude de la face palmaire. L'étude des téguments relèvera essentiellement des anomalies de pigmentation ou de pilosité.

Ainsi, dans la trisomie 21, on relèvera un excès de peau dans le cou, reliquat de l'hyperclarté nucale, des tâches mongoloïdes et, au niveau des extrémités, des mains trapues avec une brachydactylie

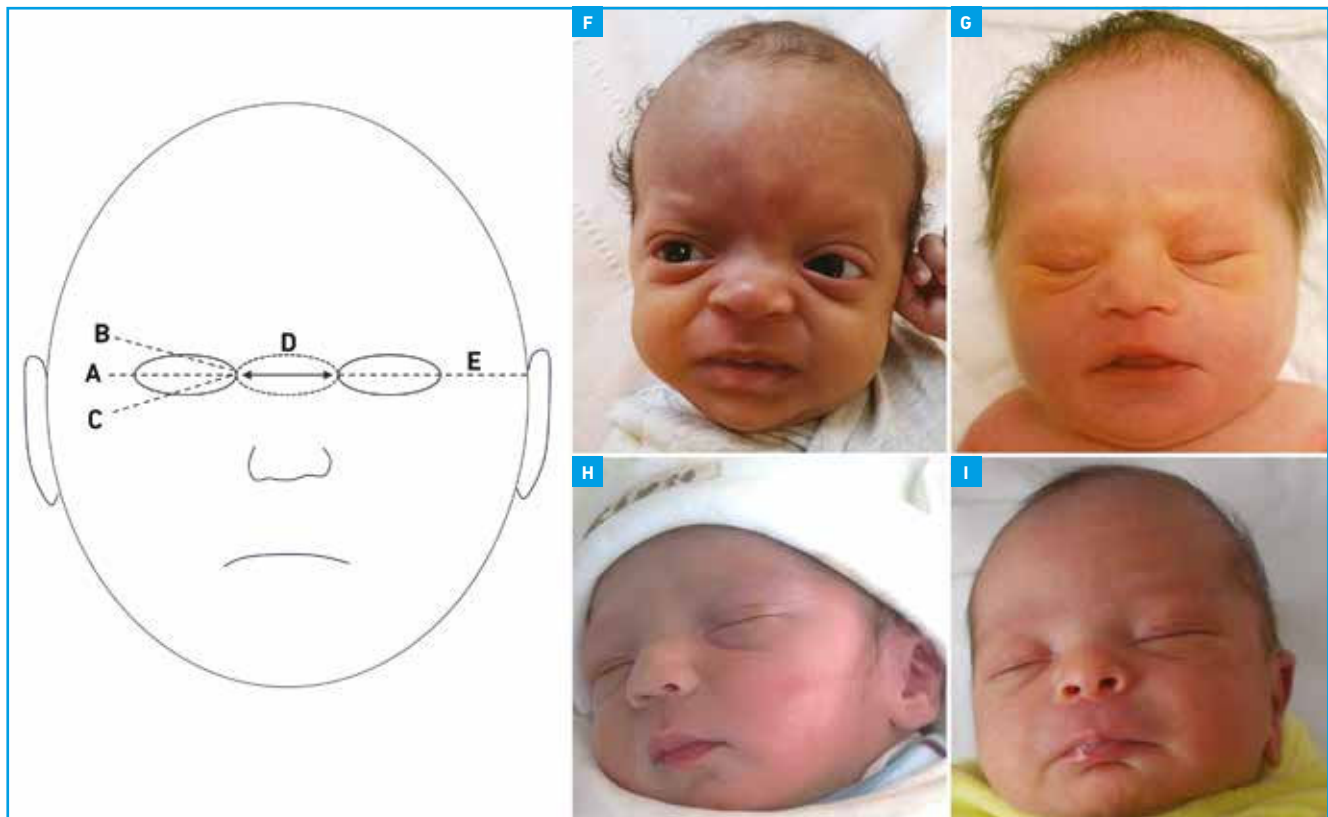


Fig. 1 : Lecture de l'étage moyen et dysmorphie du nouveau-né. L'étage moyen s'étudie idéalement sur une face stricte, à l'aide de photos. Il permet de définir l'orientation de fentes palpébrales. **A :** horizontales ; **B :** obliques en haut et en dehors ; **C :** obliques en bas et en dehors ; **D :** l'écart entre les deux yeux, normalement de la largeur d'un œil, en hypo ou hypertélorisme si diminué ou augmenté ; **E :** l'implantation des oreilles, normalement la base de l'oreille est au niveau de la ligne palpébrale, sinon les oreilles sont basses implantées ; **F :** nouveau-né présentant à l'étage moyen, des fentes palpébrales obliques en bas et en dehors, un hypertélorisme, s'accompagnant de traits marqués, d'un philtrum profond, d'un menton pointu et d'un front bombant, porteur d'un syndrome de Noonan ; **G :** nouveau-né présentant à l'étage moyen des fentes palpébrales obliques en haut et en dehors, un épicanthus (repli de peau dans l'angle interne de l'œil), un visage rond, des lèvres fines, porteur d'une trisomie 21 ; **H :** nouveau-né présentant peu d'éléments dysmorphiques à ce terme, porteur d'un syndrome de Noonan ; **I :** nouveau-né ne présentant pas de dysmorphie particulière, sain.

Revue générale

(doigts courts), des ongles courts et carrés, et sur la face palmaire, un pli palmaire transverse unique.

Dans le syndrome de Noonan, on pourra retrouver des tâches café au lait (lentiginos), une déformation sternale.

Particularités de la période néonatale

La pratique de la dysmorphie est plus délicate en période néonatale pour de nombreuses raisons [1]. La plupart des syndromes génétiques ont été décrits chez des enfants plus âgés. On considère alors souvent que la dysmorphie typique du syndrome apparaît avec l'âge et n'est pas présente à la naissance, ou du moins différente ou plus difficilement reconnaissable (*fig. 1H*) [2]. En période néonatale, le pédiatre manque encore cruellement d'éléments d'orientation essentiels qui apparaîtront plus tard, comme un retard de développement psychomoteur, de langage, une épilepsie... afin de constituer un faisceau d'arguments complétant les inquiétudes sur une éventuelle dysmorphie. L'histoire du patient est encore vierge. Il est d'autant plus important de considérer les éléments anténataux, comme une hyperclarté nucale (trisomie 21, Turner, Noonan) ou un hydramnios (Prader-Willi) par exemple [3]. Le traumatisme de l'accouchement a déformé transitoirement les structures de la face et rend plus difficile la recherche d'anomalies morphologiques [4]. Le terme de naissance et l'âge du nouveau-né rendent aussi l'interprétation délicate. En effet, il est fréquent devant un nouveau-né prématuré, hypotrophe, examiné avant le terme théorique, d'avoir une impression de grosse tête relativement au reste du corps, avec un visage triangulaire, comme cela peut être retrouvé dans le syndrome de Silver-Russell, par exemple [5]. Enfin, devant ces difficultés rendant souvent la suspicion d'une maladie génétique très incertaine, il faut souvent prendre en compte le délai

très court de l'hospitalisation en maternité pour prendre les bonnes décisions, sans nuire à l'accueil de l'enfant par ses parents.

Comment investiguer au-delà de la dysmorphie

Vous l'aurez compris, la dysmorphie du nouveau-né reste délicate à interpréter et la situation est toujours bien plus confortable lorsque ces éléments sont confortés par des anomalies objectivement pathologiques. Il s'agit donc de les rechercher. Toujours dans l'hypothèse d'une maladie du développement, il convient de rechercher des malformations d'organe qui n'auraient pas été documentées en prénatal. En pratique, le bilan malformatif minimal sera composé d'une échographie cardiaque et d'une échographie abdominale, rénale et urinaire. Selon les cas, il est possible de compléter par un examen ophtalmologique avec fond d'œil, un bilan auditif, des radiographies, ou une échographie-transfontanelle par exemple. En cas de doute, un examen chromosomique peut être discuté avec les parents et permettre

POINTS FORTS

- La dysmorphie vient **compléter et orienter** une suspicion de maladie génétique devant un signe d'appel (malformation d'organe, hypotonie...)
- En dehors de la trisomie 21 et de rares autres situations, **une dysmorphie isolée ne justifie pas d'examen génétique.**
- La dysmorphie du nouveau-né **s'interprète en tenant compte du terme, de l'accouchement, de l'ethnie et de la morphologie familiale.**
- En cas de suspicion importante d'anomalie morphologique, il est conseillé de réaliser un **bilan malformatif** (au minimum échographie cardiaque et abdominale), **même en cas de normalité des échographies prénatales.**
- La suspicion de maladie génétique doit être **rapidement discutée avec les parents** et sa recherche effectuée en lien avec une équipe génétique locale.

de rassurer ou d'orienter rapidement la suite de la prise en charge. Attention néanmoins au délai de cet examen, idéalement une puce à ADN (ACPA, CGH-array) qui remplace avantageusement le caryotype (pas encore pris en charge par l'Assurance maladie), mais peut être réalisé en quelques jours dans certains laboratoires contre plusieurs mois dans d'autres. En cas d'impossibilité d'une analyse rapide, il serait préférable d'adresser le patient en consultation de génétique ou, à défaut, de le revoir en consultation de suivi pour évaluer le développement précoce.

La dysmorphie à l'aide de situations courantes

1. Le nouveau-né suspect de trisomie 21

Une des situations génétiques néonatales les plus fréquentes est la découverte ou suspicion de trisomie 21 à la naissance. Cette situation est souvent l'une des plus délicates et difficiles à gérer psychologiquement avec les parents, du point de vue du généticien. Le "pacte" du

dépistage prénatal en population générale a laissé l'empreinte chez les parents d'une maladie sévère et incurable à éviter, la seule maladie génétique que l'on dépiste pour toute grossesse pour laisser la possibilité d'interruption. Le retentissement est d'autant plus dramatique à l'annonce du diagnostic en période néonatale que les patients ont cru cette pathologie écartée dès le début de grossesse. Incompréhension autant que sidération sont fréquentes. Notre rôle est alors de replacer l'enfant et son avenir au centre de l'attention et d'adapter la prise en charge que l'on va proposer à l'attente des parents. Que la dysmorphie du nouveau-né soit typique et complète, laissant peu de place au doute, ou au contraire peu franche et perturbante, il vaut mieux en discuter d'emblée avec les parents et toujours laisser une place au doute, rester humble quant à sa suspicion et ne pas affirmer le diagnostic. Médicalement, il est bien souvent moins urgent de confirmer le diagnostic chromosomique, que de s'assurer que le lien entre l'enfant et ses parents s'établit correctement. On peut recommander de rapidement discuter des particularités morphologiques du nouveau-né avec les parents, éventuellement demander aux parents s'ils ont remarqué ces particularités ou si elles peuvent être familiales. Puis de proposer de rechercher une anomalie chromosomique comme une trisomie 21 sur une simple prise de sang pour lever tout doute, s'ils sont d'accord. C'est à ce moment-là qu'il faut évoquer la possibilité d'une trisomie 21 et la clinique associée, tout en essayant de garder un regard optimiste, dire *“un mal pour un bien”*, ou *“le retard de développement est constant, mais l'enfant progresse et se développe comme tout enfant, mais avec un rythme décalé, par exemple pour la marche, qui survient plutôt vers 24 mois au lieu de 12 mois. La grande majorité des enfants vont à l'école maternelle”*. On peut également évoquer le suivi en CAMSP qui est très rassurant, et le fait que les enfants sont en général d'un caractère gai et affectueux, sans trouble du comportement. Une fois ce diagnos-

tic évoqué, il est important de laisser le choix aux parents du meilleur moment pour la réalisation du caryotype. Bien sûr, il faut le leur proposer d'emblée, mais il est tout à fait possible de laisser la porte ouverte à une consultation de suivi dans 1 mois avec réalisation de l'analyse génétique à ce moment. Cette opportunité est particulièrement importante et appréciée de certains parents. Dans tous les cas, il faut éviter les non-dits de l'équipe médicale durant plusieurs jours, rendant la situation très étrange, inconfortable et peu professionnelle avec une perte de confiance des parents.

2. Le nouveau-né hypotonique

Une autre situation fréquente en maternité est celle du nouveau-né hypotonique, sans qu'il ne s'agisse d'une “poupée de chiffons”, l'hypotonie axiale trop importante avec échec du passage de tête à l'épreuve du tiré-assis, une gestulation spontanée pauvre, des difficultés d'alimentation persistantes, doivent faire rechercher une cause génétique d'hypotonie. Les trois maladies fréquemment évoquées sont l'amyotrophie spinale, la dystrophie myotonique de Steinert et le syndrome de Prader-Willi. La première peut être suspectée en cas d'antécédents familiaux de myopathie ou de consanguinité parentale car elle se transmet sur le mode autosomique récessif. Néanmoins, la fréquence importante dans la population générale des porteurs sains (1/50), la rend tout à fait possible en dehors de toute consanguinité. Il n'y a pas d'élément dysmorphique associé. La maladie de Steinert néonatale est volontiers de transmission maternelle [11]. Si elle ne s'associe pas à une dysmorphie chez le nouveau-né, elle est en revanche possible chez la maman, qui présente alors un visage allongé avec une bouche entre-ouverte et parfois une calvitie. On recherchera alors une myotonie et une perte de force musculaire distale chez la maman, en lui demandant de serrer très fort le poing et de relâcher la main d'un coup. En cas de myotonie, la décontraction se fera lentement et non

immédiatement. Enfin, le diagnostic de syndrome de Prader-Willi sera évoqué volontiers devant une histoire prénatale d'hydramnios et un nouveau-né présentant une hypotonie avec un visage rond, un front étroit, des yeux en amande, une lèvre supérieure fine avec une petite bouche et des mains souvent de petite dimension. Ce diagnostic est d'autant plus important à rechercher rapidement qu'il existe depuis peu de grandes avancées thérapeutiques par traitement intranasal par ocytocine [12, 13], permettant d'améliorer les troubles de l'oralité et l'hypotonie initiale, si ce n'est plus.

Il est particulièrement intéressant de connaître ces diagnostics fréquents car ceux-ci ne sont pas visualisables sur les analyses génétiques conventionnelles chromosomiques (caryotype, puce à ADN), ou géniques (panels de gènes, exome), et doivent être recherchés spécifiquement par des techniques propres mais prises en charge par l'Assurance maladie (délétion d'exon pour l'amyotrophie spinale, amplification de triplets pour la maladie de Steinert et anomalie d'empreinte pour le Prader-Willi).

3. Dysmorphies isolées

En cas de découverte d'éléments dysmorphiques chez un nouveau-né complètement normal par ailleurs, il convient souvent de ne rien faire et au mieux de proposer une consultation de suivi à distance. Il est cependant utile de connaître quelques bons et moins bons éléments dysmorphiques. Parmi les éléments fréquents et peu spécifiques, on peut évoquer les oreilles : “petites/mal ourlées/basses implantées/en rotation postérieure”, ou encore la clinodactylie du 5^e doigt (phalange distale du 5^e doigt déviée vers le 4^e doigt), mais également comme évoqué plus haut, les traits particuliers d'un nouveau-né hypotrophe, prématuré ou déformé par l'accouchement ou le retrognathisme qui sont des traits fréquents du nouveau-né. Parmi les éléments d'orientation plus spécifiques,

Revue générale

il faut évoquer l'hypertélorisme et l'orientation des fentes palpébrales (en haut dans la trisomie 21 et en bas dans le syndrome de Noonan), les incisures du lobe de l'oreille ou les indentations rétro-auriculaires chez un nouveau-né volontiers macrosome, avec possiblement une langue protruse, une hernie ombilicale et une asymétrie de longueur des membres dans le syndrome de Beckwith-Wiedeman, particulièrement intéressant à connaître, de par le risque tumoral accru et la surveillance par imagerie trimes-trielle à mettre en place jusqu'à l'âge de 8 ans, chez des enfants dont le développement est normal par ailleurs [14]. De nombreux autres signes peuvent faire l'objet de suspicion cliniques : piebaldisme frontal (mèche blanche) possible surdité et maladie de Hirschsprung dans le syndrome de Waardenburg [15], ou encore nodules prétragien (pré-auriculaires) et anomalies rénales dans le syndrome Branchio-Oto-Rénal [16].

Conclusion

La dysmorphie est un outil sémiologique très utile au clinicien pour étayer une suspicion de maladie génétique. En période néonatale, elle a l'inconvénient d'être souvent peu franche et perturbée par le traumatisme de l'accouchement. Elle est toutefois d'autant plus importante à cet âge, qu'il n'existe pas encore d'histoire médicale et que les éléments auxquels se rattacher sont donc peu nombreux.

Sa pratique en routine permettra de rapidement isoler les éléments les plus pertinents, qui n'ont pas de lien ni avec la naissance, le terme, l'ethnie, ou la famille de l'enfant. La connaissance des "bons" et des "moins bons" éléments dysmorphiques permet d'avoir quelques points de repère et d'apprécier la nécessité de mettre en place une prise en charge, ou au contraire de temporiser.

Si quelques syndromes génétiques peuvent être "fréquents" et peuvent être

facilement repérés avec l'expérience, la grande majorité sont très rares et ne seront rencontrés qu'une seule fois dans une carrière. Il est donc illusoire pour le généticien ou le pédiatre de chercher à connaître une majorité de syndromes. Il faut considérer l'élément dysmorphique comme un signe d'appel, ne nécessitant pas de s'inquiéter outre mesure, mais devant parfois entraîner une prise en charge de précaution avec, soit une consultation de suivi pour apprécier le développement, un avis spécialisé en génétique médicale, ou en cas de forte suspicion, un bilan malformatif et génétique.

Il est toujours plus aisé d'interpréter ou de rechercher une dysmorphie lorsqu'un contexte clinique existe (malformations, macrosomie, hypoglycémies...). En génétique du développement, il ne faut surtout pas oublier la période prénatale et l'histoire familiale qui ont autant d'importance qu'un signe clinique supplémentaire dans la démarche diagnostique.

La meilleure réponse devant ces situations rares est l'anticipation. Quels que soient le lieu et le mode d'exercice, il est préférable d'avoir pris contact avec l'équipe de génétique locale en amont pour définir de manière générale le mode d'action. Il sera toujours possible de solliciter des avis par téléphone, courriel, consultation, ainsi que de prescrire un bilan génétique initial, voire d'autres examens. Pour les situations récurrentes (trisomie 21), il est également bon de définir en amont le circuit et la prise en charge locale pour qu'il n'y ait pas de perte de chance.

BIBLIOGRAPHIE

1. REARDON W, DONNAI D. Dysmorphology demystified. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*, 2007;92:F225-9.
2. ALLANSON JE, BIESECKER LG, CAREY JC *et al.* Elements of morphology: Introduction. *Am J Med Genet*, 2009;149A:2-5.
3. HALL BD, GRAHAM JM, CASSIDY SB *et al.* Elements of morphology: Standard terminology for the periorbital region. *Am J Med Genet*, 2009;149A:29-39.
4. HENNEKAM RCM, CORMIER-DAIRE V, HALL JG *et al.* Elements of morphology: Standard terminology for the nose and philtrum. *Am J Med Genet*, 2009;149A:61-76.
5. HUNTER A, FRIAS JL, GILLESSEN-KAESBACH G *et al.* Elements of morphology: standard terminology for the ear. *Am J Med Genet A*, 2009;149A:40-60.
6. ALLANSON JE, CUNNIFF C, HOYME HE *et al.* Elements of morphology: Standard terminology for the head and face. *Am J Med Genet*, 2009;149A:6-28.
7. DE LYON C, DE SAINT-ETIENNE C. Protocole National de Diagnostic et de Soins (PND) Trisomie 2. 2020;
8. MARIANNE LD. Protocole National de Diagnostic et de Soins (PND) 2021;
9. BIESECKER LG, AASE JM, CLERICUZIO C *et al.* Elements of morphology: standard terminology for the hands and feet. *Am J Med Genet*, 2009;149A:93-127.
10. SPITERI BS, STAFRACE Y, CALLEJA-AGUIRRE J. Silver-Russell syndrome: a review. *Neonatal Netw*, 2017;36:206-212.
11. THORNTON CA. Myotonic dystrophy. *Neurol Clin*, 2014;32:705-719.
12. TAUBER M, DIENE G. Prader-Willi syndrome: Hormone therapies. *Handb Clin Neurol*, 2021;181:351-367.
13. TAUBER M, HOYBYE C. Endocrine disorders in Prader-Willi syndrome: a model to understand and treat hypothalamic dysfunction. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2021;9:235-246.
14. BRIOUDE F, KALISH JM, MUSSA A *et al.* Expert consensus document: Clinical and molecular diagnosis, screening and management of Beckwith-Wiedemann syndrome: an international consensus statement. *Nat Rev Endocrinol*, 2018;14:229-249.
15. MILUNSKY JM. Waardenburg Syndrome Type I. In: ADAM MP, MIRZAA GM, PAGON RA *et al.*, éditeurs. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [cité 24 mai 2023]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1531/>
16. KOCHHAR A, FISCHER SM, KIMBERLING WJ *et al.* Branchio-oto-renal syndrome. *Am J Med Genet A*, 2007;143A:1671-1678.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de liens d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.