



Syndrome de Frazer : à propos d'un cas au CHU de Yaoundé

Frazer syndrome: case report from Yaoundé University Hospital

Ehouzou Mandeng MN^{1,2,3,4}, N.N^{1,4}, Bilo'o LL^{3,4}, Ngo Um Sap S^{3,5,6}, Kalla M.K D.C^{1,5}

Cas clinique

¹ Yaoundé University Teaching Hospital

² Refence Hospital of Sangmelima

³ Department of Peadiatrics, Faculty of Medicine and pharmaceuticals Sciences, University of Ebolowa (Cameroun)

⁴ Ebolowa's Regional Hospital Centre

⁵ Department of Peadiatrics, Faculty of Medicine and Biomedical Sciences, University of Yaoundé I (Cameroun)

⁶ Mother and Child Center of Chantal Biya's Foundation

Corresponding author :

Ehouzou Marcelle Nina, Department of Peadiatrics, Faculty of Medicine and Pharmaceuticals Sciences, University of Ebolowa, **Tel** : 680638366, **Email** : ehouzoumandeng@gmail.com

Mots clés : Syndrome de Frazer, Cryptophthalmie, Syndactylie, Yaoundé

Keywords: Fraser syndrome, Cryptophthalmos, Syndactyly, Yaoundé

RESUME

Le syndrome de Fraser est une maladie génétique dans le mode autosomique récessif. C'est une maladie rare encore appelée « syndrome de la cryptophthalmie ». Il se caractérise par un groupe de malformations congénitales telles que la cryptophthalmie, la syndactylie, des anomalies génitales et des malformations de la sphère ORL. Bien que la cryptophthalmie soit considérée comme une caractéristique principale du syndrome de Fraser, son absence n'exclut pas le diagnostic. Plusieurs autres signes dits mineurs peuvent accompagner ces principaux signes tels que les anomalies des oreilles, les anomalies du nez, les anomalies du larynx et/ou du palais, les anomalies squelettiques, la hernie ombilicale, l'agénésie rénale et le retard mental. Sur le plan clinique le diagnostic peut être établi selon les critères de Thomas décrits en 1986. Nous rapportons le cas d'un nouveau-né reçu de la salle de naissance pour une détresse respiratoire dans un contexte de syndrome malformatif évident. Les auteurs discutent les différents aspects malformatifs cliniques et paracliniques du syndrome de Fraser. Ils soulèvent la problématique de la prise en charge multidisciplinaire et de l'importance du diagnostic anténatal lors des consultations prénatales dans notre contexte. Ces cas de syndrome polymalformatif font face à plusieurs défis de prise en charge multidisciplinaire en milieu de ressources limitées.

ABSTRACT

Fraser syndrome is an autosomal recessive genetic disorder. It is a rare disease also known as 'cryptophthalmos syndrome'. It is characterized by a group of congenital malformations such as cryptophthalmos, syndactyly, genital anomalies and ENT malformations. Although cryptophthalmos is considered a main feature of Fraser syndrome, its absence does not exclude the diagnosis. Several other so-called minor signs may accompany these principal signs, such as ear anomalies, nasal anomalies, anomalies of the larynx and/or palate, skeletal anomalies, umbilical hernia, renal agenesis and mental retardation. Clinically, the diagnosis can be made according to the Thomas criteria described in 1986. We report the case of a newborn received from the delivery room with respiratory distress in the context of an obvious malformative syndrome. The authors discuss the various clinical and paraclinical malformative aspects of Fraser syndrome. They raise the issue of multidisciplinary management and the importance of antenatal diagnosis during prenatal consultations in our context. In view of the clinical picture of malformations, Fraser syndrome should be diagnosed antenatally. Few pregnancies in our context are properly monitored. These cases pose a number of challenges for multidisciplinary management in an environment with limited resources.

Introduction

Le syndrome de Fraser (SF) encore appelé Cryptophtalmos syndrome, est une anomalie génétique rare. C'est un syndrome polymalformatif transmis sur un mode autosomique récessif [1]. Il a été décrit pour la première fois en 1962 par le généticien britannique Georges Fraser [2]. La prévalence de ce syndrome varie en fonction des auteurs. Ainsi il toucherait 0,43/100 000 naissances vivantes [3, 4] et 20/100 000 mort-nés dans le monde [5]. Le diagnostic de SF est clinique, selon les critères diagnostiques proposés par Thomas et al en 1986 [6]. Nous rapportons le cas d'un nouveau-né pris en charge au Centre Hospitalier et Universitaire de Yaoundé pour cryptophtalmie bilatérale observée à la naissance. L'intérêt de ce cas repose sur le diagnostic à travers les aspects malformatifs cliniques et paracliniques du syndrome de Fraser et sur la prise en charge multidisciplinaire.

Présentation de cas

Il s'agit d'un nouveau-né de sexe féminin, qui a été vu immédiatement à la naissance pour une malformation évidente oculaire et une détresse respiratoire.

La grossesse a été bien suivie (9 Consultations prénatales) et une échographie anténatale a été réalisée à 9 semaines d'Aménorrhées (SA). Elle n'a pas décelé d'anomalies. Aucune autre échographie n'a été faite durant le second trimestre de grossesse. Toutes les sérologies virales (VIH, rubéole, HVB et HVC) et parasitaires (toxoplasmose) faites étaient négatives. Il n'y a pas eu de notion de prise médicamenteuse, ni de drogue, ni d'exposition à des radiations, ni de potion médicinale traditionnelles chez la mère pendant la grossesse.

Il s'agissait d'un deuxième geste, le premier ayant donné naissance à un nouveau-né bien formé, mais qui est décédé au 6^{ème} mois de vie de cause mal élucidée. La consanguinité n'a pas été notée entre les parents. La mère est atteinte d'une paralysie cérébrale sous sa forme de syndrome de Little (notion d'asphyxie périnatale et d'un ictère néonatal mal pris en charge). L'accouchement s'est fait par voie basse, eutocique à 39 SA. L'on a noté également une bonne adaptation à la vie extra-utérine.

A la naissance, il a été objectivé, une occlusion complète et bilatérale des yeux par un tissu cutané associé à un cri faible voire difficilement audible. L'installation d'une détresse respiratoire précoce a motivé une hospitalisation dans le service de néonatalogie.

L'examen clinique initial révélait : des paramètres anthropométriques normaux pour l'âge gestationnel, un syndrome de détresse respiratoire (saturation en O₂ à 72% à l'air ambiant, la présence des signes de lutte), une hypersialorrhée importante et un syndrome polymalformatif.

Ce dernier comportant :

- une cryptophtalmie bilatérale et à la palpation trans-palpébrale, des structures individualisables sous-jacentes avaient été perçues (**figure 1**),
- une syndactylie bilatérale avec une fusion du majeur et de l'annulaire (**figure 2**),
- une anomalie génitale faite d'une hypertrophie clitoridienne (**figure 3**), un orifice anal punctiforme d'implantation antérieure (**figure 3**),
- une insertion basse des oreilles (**figure 4**), et
- des malformations ORL : racine du nez large et aplati (**figure 1**) et un frein de langue (Figure 7) qui rendait son cri peu perceptible.



Figure 1 : cryptophtalmie bilatérale complète (a), élargissement de la base du nez (b) et nez bifide (c)
J1



Figure 2 : syndactylie de la main droite avec fusion entre le majeur, l'annulaire et l'index



Figure 3 : hypertrophie clitoridienne (a) et orifice anal punctiforme d'implantation antérieure (b)



Figure 4 : insertion basse des oreilles (J14)

Le diagnostic de Syndrome de Frazer a été posé sur la base des critères majeurs et mineurs objectivés selon les critères de Thomas *et al.* [6].

Tableau 1 : Critères diagnostiques du Syndrome de Frazer est posé, d'après les critères de Thomas *et al* [6].

Majeurs
Cryptophtalmie
Syndactylie
Anomalies génitales
Cas index de Syndrome de Frazer dans la fratrie
Mineurs
Malformations congénitales du nez
Malformations congénitales des oreilles
Malformations congénitales du larynx
Malformations de la colonne vertébrale
Hernie ombilicale
Agénésie rénale
Retard Mental

Par ailleurs, le bilan malformatif échographique a présenté plusieurs éléments. A l'échographie abdomino-pelvienne, on a retrouvé une agénésie rénale et surrénale gauche, un utérus visible mais non communicant avec la cavité vaginale. Les annexes (ovaires et trompes) n'ont pas été visualisées. A l'échographie ophtalmique, les ébauches des globes oculaires étaient présentes des deux côtés. Les chambres antérieures et les cristallins étaient absents. L'échographie cardiaque était normale.

D'autres examens complémentaires demandés n'ont pas été réalisés faute de contraintes financières. Il s'agissait des examens endocriniens et génétiques d'une part, le scanner cérébro-orbitaire. Devant le syndrome de détresse respiratoire, le nouveau-né avait été prise en charge comme infection néonatale bactérienne précoce. Il avait reçu pendant 5 jours une oxygénothérapie et des antibiotiques. Mais les examens bactériologiques réalisés n'avaient pas fait la preuve de son infection. Une prise en charge chirurgicale en ophtalmologie à plusieurs temps avait été proposé, mais sans suite pour des raisons financière. Au moment de la sortie au 8^{ème} jour, la mère et sa famille n'ont pas souhaité garder ce nouveau-né avec eux. Dans leurs propos ces malformations seront à l'origine d'un regard social négatif qu'ils ne sauraient supporter. Le nouveau-né a finalement été mise dans une institution sociale après 21 jours d'hospitalisation.

Discussion

Le syndrome de Fraser est un syndrome rare, et à ce jour environ 200 cas ont été décrits dans la littérature [7]. Plusieurs cas ont déjà été publiés en Afrique subsaharienne [2,8,9]. Son étiopathogénie est très discutée. Il pourrait s'agir d'une anomalie primaire de formation de l'épithélium cornéen et conjonctival. D'autres hypothèses parlent d'une défaillance de la nécrose cellulaire programmée qui aboutirait in utero à l'ouverture des zones temporairement fermées comme les paupières, les doigts, les orteils et les organes génitaux [7]. Tous les gènes en cause dans le syndrome de Fraser ne sont pas encore tous connus. Trois (3) principaux d'entre eux ont été identifiés (FRAS1, FREM2, GRIP1). Le gène FRAS1 code probablement pour une protéine de la matrice extracellulaire [5, 6]. Environ 15 à 25 % des enfants ayant un SF décrits dans la littérature sont nés de couples consanguins [4,7]. La notion de consanguinité n'a pas été retrouvée dans notre cas. Le diagnostic du Syndrome de Fraser est clinique. Il est posé, d'après les critères de Thomas et al établis en 1986 (Tableau 1) en présence de deux critères majeurs et un critère mineur, ou bien un critère majeur et quatre critères mineurs [6]. Les critères majeurs sont la cryptophtalmie, la syndactylie et la présence d'une anomalie génitale. Les critères mineurs sont les anomalies des oreilles, les anomalies du nez, les anomalies du larynx et/ou du palais, les anomalies squelettiques, la hernie ombilicale, l'agénésie rénale et le retard mental. La cryptophtalmie est présente dans 93% des cas, le plus souvent bilatérale et complète, elle se classe en trois stades : la cryptophtalmie complète et incomplète (deux formes) [4]. La cryptophtalmie complète est caractérisée par la présence d'un repli cutané s'étendant du sourcil à la joue, avec une absence totale de la fente palpébrale et du globe oculaire. La cryptophtalmie incomplète est rencontrée sous deux formes. La première est la présence d'une ébauche de paupières sans globe oculaire. La deuxième est le symblépharon congénital avec une fente palpébrale et un globe oculaire. D'autres anomalies peuvent être retrouvées. Il s'agit des anomalies suivantes : les anomalies urinaires (agénésie rénale, hypoplasie rénale uni ou bilatérale ou reins multikystiques), les anomalies génitales (trouble du développement des organes génitaux externes chez l'enfant : une fusion labiale, une hypertrophie clitoridienne, un utérus bicorne et une malformation des trompes de Fallope chez les filles ; une ectopie testiculaire, un micropénis avec hypospadias chez les garçons), les malformations ORL (malformations de l'oreille

externe avec surdité de transmission, nez bifide, racine du nez large, laryngomalacie, atrésie du larynx et atrésie choanale, palais ogival, clivage le long de la paroi inter-narinaire ou de la langue, hypertélorisme, sténose laryngée) [5, 7].

Dans le cas présenté, on retrouvait trois critères majeurs et trois des critères mineurs dont la cryptophtalmie, comme signe cardinal du Syndrome de Fraser. [1, 7, 10]. La cryptophtalmie est le plus souvent bilatérale et complète dans 53% des cas. Cependant son absence n'exclut pas le diagnostic. Chez notre nouveau-né, la cryptophtalmie était bilatérale et complète. La cryptophtalmie dans le syndrome de Fraser (SF) se caractérise par l'association d'autres malformations ce qui explique la transmission génétique sous un mode récessif. La syndactylie est autre critère majeur le plus souvent associée à la cryptophtalmie d'où le nom de syndrome cryptophtalmie-syndactylie [6,7]. Cette syndactylie bilatérale des mains est présente chez notre patient. Elle est fréquemment retrouvée dans 57% à 77% des cas dans les travaux de Silvia Lorena et al, et Elham Khoori et al respectivement. [4, 7, 11].

Les anomalies du développement des organes génitaux externes sont également un élément majeur du diagnostic du Syndrome de Fraser. Sa fréquence est variable selon les auteurs. Ainsi ces anomalies sont retrouvées dans l'ordre de 20% à 49% des cas selon Ian Smyth et al et Silvia Lorena et al, respectivement [4, 10, 11]. Elles sont de plusieurs ordres, et ont été retrouvées chez notre patient sous la forme d'une hypertrophie clitoridienne. Selon Slavotinek et al., l'hypertrophie clitoridienne est l'anomalie génitale la plus fréquente du syndrome de Fraser [7]. Plusieurs signes mineurs, peuvent accompagner ceux sus cités. Il s'agit pour les plus fréquents des malformations orales et nasofaciales, du larynx, des oreilles, rénales, cardiopulmonaires, et un retard mental. Pour chaque système concerné par les malformations il existe une disparité dans les formes cliniques. Cette variation dans l'expression clinique de ces signes mineurs dans le SF a été reporté dans une revue de la littérature présentée par Slavotinek et al [7]. Les signes retrouvés chez le cas présenté étaient les suivants :

- une agénésie rénale gauche, souvent fréquente dans 23,1% volontiers souvent bilatérale dans (22%) avec ou sans agénésie des uretères et de la vessie.
- des oreilles bas insérées, observées dans plus de la moitié des cas (53,8%) avec une surdité associée dans 6% des cas.

- une sténose laryngée se traduisant par une aphonie, présente dans près un tiers de cas (30,8%) et variable selon les auteurs.
- un frein de langue, un peu moins fréquent (<5%), parfois associé à une fente labiale, vélopalatine ou à un palais ogival.
- un anus punctiforme, décrit dans la littérature et souvent associé ou non à des anomalies du rectum et des fistules (<10%) [7,10,11]

D'autres anomalies décrites dans la littérature, bien que mineurs n'ont pas été retrouvées dans notre cas, telles qu'une cardiopathie congénitale et des anomalies orthopédiques [7, 10]. En période anténatale l'échographie pourrait déceler des signes du Syndrome de Fraser (SF). Ce diagnostic anténatal du SF repose sur la mise en évidence de certains critères in utero à savoir, une hyperéchogénicité des poumons dans un contexte d'oligoamnios, associée le plus souvent à une agénésie rénale bilatérale [3,12]. Le diagnostic précoce permet de prendre une décision thérapeutique quant à l'issue de la grossesse. Afin de mieux poser le diagnostic de SF il est conseillé de réaliser cette échographie à partir de la 13^{ème} semaine de gestation [5,7]. Dans les antécédents prénataux de notre patient, ce diagnostic ne pouvait pas être posé au moment de la réalisation de l'échographie à 9 SA. A ce jour, seuls 5 cas de SF ont été diagnostiqués en anténatal dans le monde [12, 13]. Ceci relève des difficultés d'ordre technique ou liées à l'opérateur quant à l'identification des anomalies majeures du syndrome de Fraser dans la période anténatale. De nos jours la cryptophtalmie et l'anophtalmie sont des signes qu'on peut mettre en évidence à l'échographie avec haute résolution et l'échographie 3 D « reverse face ». Ces explorations sont encore hors de portée dans notre contexte en Afrique Subsaharienne [13].

L'annonce diagnostic a été une étape particulièrement difficile tant pour le personnel soignant que pour la famille. Un accompagnement psychologique devrait être recommandé systématiquement. Dans notre cas cela n'a pas été systématique pour diverses raisons. Il a été difficile d'expliquer la nature et la cause des malformations de ce nouveau-né qui était jusqu'à sa naissance, une lueur d'espoir pour la famille au regard du handicap que présentait sa mère. Devant le refus de la mère et sa famille, il était important pour nous de créer un environnement sécurisé autour de l'enfant afin de l'orienter vers une structure d'accueil. Dans la littérature consulté aucun des cas publiés n'a fait l'objet d'un rejet social.

Conclusion

Le Syndrome Fraser est un syndrome malformatif complexe, bien que rare il est de plus en plus décrit en Afrique subsaharienne. Son pronostic visuel et vital reste péjoratif dans notre contexte et Le diagnostic anténatal reste la première opportunité pour un diagnostic précoce, afin de limiter les souffrances psychologiques et sociales des familles. La prise en charge du Syndrome de Fraser est en réalité multidisciplinaire.

Limites : Nous aurions aimé présenter plusieurs cas cliniques du Syndrome de Fraser, dans le but d'en apprendre plus sur les différentes présentations. Mais la rareté de cet événement de santé en est une explication plausible.

Remerciements : Nous disons Merci à cette famille qui accepté de répondre aux questions malgré le drame qui venait de s'abattre sur cette jeune mère. Toute notre reconnaissance à tous ceux qui de près ou de loin ont contribué à la rédaction de ce travail

Conflits d'intérêts : Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt concernant la publication de cet article.

Contribution des auteurs :

Revue de littérature : REMM, GCMK, BLL, **Conception de l'étude :** EMMN, NUSS, KN, **Collecte des données :** EMMN, GCMK, **Analyse statistique :** EMMN, BLL, NUSS, **Révision:** REMM, GCMK, BLL, KN, NUSS

Références

1. Zouheir H, Daoudi R. Anophtalmie bilatérale au cours du syndrome de Fraser: à propos d'un cas. Pan African Medical Journal 2013 ; 15 : 118.
2. Allali B., Hamdani M., Lamari H., Rais L. et al. Syndrome de Fraser : À propos d'un cas. J. Fr. Ophtalmol 2006; 29, 2: 184-187.
3. Giuseppe D B, Giordano M, Toro A D, Sordino D. and Brasi DD. Prenatal diagnosis of Fraser syndrome: a matter of life or death?. Italian Journal of Pediatrics. 2015; 41:86.
4. Lorena S H., Gonçalves E D., Machado A C., Jablinski C C, Briceño C A, Silva J A. Fraser Syndrome: case report in lacrimal system. Rev Bras Oftalmol. 2014; 73 (2): 123-5.
5. Farooqui J H, Thanh HTH, Gomaa A. Isolated Bilateral Complete Cryptophthalmos. Nepal J Ophthalmol 2016; 8(16): 186-188.
6. Thomas IT, Frias JL, Felix V. Isolated and syndrome and crypophthalmos AM J Med Genet, 1986 ; 25 : 85-98.
7. Slavotinek AM, Tift C J. Fraser syndrome and cryptophthalmos: review of the diagnostic criteria and evidence for phenotypic modules in complex malformation syndromes. J Med Genet 2002;39:623-633.
8. Meda-Hien G.A., Wemdpagnade P., Sanou J., Sankara P., Ouattara A., Zabsonre Abeba A. et al. Syndrome de Fraser : a propos d'un cas a ouagadougou. Health sciences and diseases. 2017 ; 18 (3)
9. ATIPO-TSIBA PW. Syndrome de Fraser : à propos d'un cas. Revue Médicale Rwandaise. 2015 ; 72 (4) :29-30.
10. Slavotinek, AC, Sherr EH, and Chudley A E. Mutation Analysis of the FRAS1 Gene Demonstrates New Mutations in a Propositus With Fraser Syndrome. American Journal of Medical Genetics Part A 140A:1909-1914 (2006).
11. Khoori E., Golalipour M.J. Fraser or cryptophthalmos syndrome: A case report. Arch Iranian Med 2004; 7 (4): 307.

12. Saleem A.A., Siddiqui S.N. Fraser Syndrome. Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan. 2015, 25 (Special Supplement 2 of Case Reports): 124-6.
13. Laouali Laminou, Oumarou Habou, Magagi Amadou, Abba Kaka Yakoura Hadjia, Amza Abdou. Fraser syndrome: About A Case and Review of the Literature. Journal of Surgery and Research 5 (2022): 585-58

