



**HAL**  
open science

## L'examen des oreilles en anténatal : quand, comment et pourquoi ?

E. Lesieur, Florence Riccardi, J.-P. Bault, J.-M. Levailant, J. Torrents, A. Paternostre, G. Couly, E. Quarello

### ► To cite this version:

E. Lesieur, Florence Riccardi, J.-P. Bault, J.-M. Levailant, J. Torrents, et al.. L'examen des oreilles en anténatal : quand, comment et pourquoi ?. *Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie*, 2022, 50 (9), pp.624-637. 10.1016/j.gofs.2022.05.005 . hal-04045447

**HAL Id: hal-04045447**

**<https://amu.hal.science/hal-04045447v1>**

Submitted on 24 Mar 2023

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

# L'examen des oreilles en anténatal : quand, comment et pourquoi ?

## Antenatal ear examination: When, how and why?

E. Lesieur<sup>a,b,\*</sup>, F. Riccardi<sup>c</sup>, J.-P. Bault<sup>d,e,f</sup>, J.-M. Levailant<sup>g,h</sup>, J. Torrents<sup>i</sup>, A. Paternostre<sup>d,j</sup>, G. Couly<sup>k</sup>, E. Quarello<sup>l,m</sup>

<sup>a</sup> Department of obstetrics and gynaecology, Prenatal Diagnosis Center, La Conception hospital, Aix Marseille university, boulevard Baille, 13005 Marseille, France

<sup>b</sup> UMR 7268 ADES, Aix-Marseille université, CNRS, EFS, Marseille, France

<sup>c</sup> MMG, Inserm, Aix-Marseille université, Marseille, France

<sup>d</sup> Department of gynaecology and obstetrics, CHI Poissy-St-Germain, 78300 Poissy, France

<sup>e</sup> Centre d'échographie Ambroise-Paré, 68/70, rue Aristide-Briand, 78130 Les Mureaux, France

<sup>f</sup> Plateforme Lumière, hôpital Necker-Enfant Malade, Paris, France

<sup>g</sup> Center for Woman and Fetal Imaging, 59000, France

<sup>h</sup> Hôpital Privé Armand Brillard, Groupe Ramsay Générale De Santé, 94130 Nogent-sur-Marne, France

<sup>i</sup> Department of Pathology and Neuropathology, La Timone Hospital, Aix Marseille University, Marseille, France

<sup>j</sup> European Center of Diagnosis and Exploration of the Woman, 78150 Le Chesnay, France

<sup>k</sup> Center for Woman and Fetal Imaging, 59800 Lille, France

<sup>l</sup> Department of obstetrics and gynecology, screening and diagnosis unit, Saint Joseph hospital, 26, boulevard de Louvain, 13008 Marseille, France

<sup>m</sup> IMAGE2 Center, 6, rue Rocca, 13008 Marseille, France

---

### R É S U M É

L'examen des oreilles en anténatal fait partie intégrante de l'examen approfondi de la face fœtale. La découverte d'une anomalie, qu'elle soit faite de manière fortuite ou lors d'un examen approfondi complémentaire, amène l'échographiste à déterminer son caractère isolé ou associé, pour ainsi caractériser son éventuelle appartenance à une entité syndromique. Dans ce contexte, la réalisation d'analyses génétiques maintenant plus précises et plus larges permettant un rendu des résultats dans un délai compatible avec une grossesse évolutive, donne au couple prénataliste – généticien un rôle central dans la prise en charge de ces couples. Le principal challenge réside dans l'obtention d'un faisceau d'indices cliniques et biologiques concordants, permettant d'interpréter correctement les résultats génétiques identifiés. Il en découle alors une information complexe à délivrer, dans le fait où la traduction clinique d'une anomalie des oreilles en anténatal peut être envisagé depuis une anomalie esthétique isolée jusqu'à un potentiel syndrome génétique avec trouble du neuro-développement. L'objectif de ce travail est de décrire, à partir d'une analyse méthodologique des oreilles en anténatal, les entités malformatives accessibles, isolées ou associées, et de discuter des problématiques inhérentes à la nécessité ou non de proposer leur dépistage.

#### Mots clés :

Fœtus

Oreille

Dysmorphologie: Échographie

### A B S T R A C T

Antenatal ear examination is an integral part of the thorough examination of the fetal face. The discovery of an anomaly, whether it is made by chance or during a complementary in-depth examination, leads the practitioner to determine its isolated or associated character, in order to characterise its possible belonging to a syndromic entity. In this context, the realization of genetic analysis more precise and wider allowing a return of the results in a time compatible with an evolutive pregnancy, gives to the geneticist a central role in the management of these couples. The main challenge lies in obtaining a set of concordant clinical and biological clues, enabling the genetic results identified to be interpreted

---

#### Keywords:

Fetal

Ear

Dysmorphology

Ultrasound

\* Auteur correspondant. Department of obstetrics and gynaecology, prenatal diagnosis center, Timone hospital, Aix Marseille University, boulevard Baille, 13005 Marseille, France.

Adresse e-mail : [Emmanuelle.lesieur@ap-hm.fr](mailto:Emmanuelle.lesieur@ap-hm.fr) (E. Lesieur).

correctly, the optimised functioning of the ultrasound practitioner – geneticist duo is therefore fundamental. This results in a complex information to deliver, in the fact that the clinical translation of an ear anomaly in antenatal can go from an isolated aesthetic anomaly to a genetic syndrome with neurodevelopmental disorder. The objective of this work is to describe, from a methodological analysis of antenatal ears, the accessible malformative entities, isolated or associated, and to discuss the problems in the need or not to propose their screening.

## 1. Introduction

L'examen des oreilles en anténatal, bien que non recommandé lors d'un examen échographique de dépistage obstétrical tant au niveau national [1] qu'international [2], fait cependant partie intégrante de l'examen approfondi de la face fœtale. Les anomalies de l'oreille externe touchent environ 1 % des naissances, toutes naissances confondues [3,4]. Ces dernières peuvent se retrouver lors d'embryopathies acquises (infections, toxiques) ou être associées à de nombreux syndromes. Elles peuvent ainsi être découvertes (découverte primaire) par le dépisteur dans le cadre d'un examen de routine ou au contraire par l'expert lors du bilan complémentaire à l'issue de la découverte d'une anomalie fœtale (découverte secondaire).

Nous proposons dans ce travail spécifique à la période prénatale de passer en revue la méthodologie d'analyse des oreilles, les entités malformatives accessibles, et de discuter des problématiques inhérentes à la nécessité ou non de proposer leur dépistage.

## 2. Méthode

Étude descriptive analytique à partir d'une recherche électronique utilisant la base de données PubMed/MEDLINE, en utilisant les mots clés suivants : « fetal ear » « abnormalities » « dysmorphology » « genetic syndrom » « facial anomalies ». Ont été inclus tous les articles se rapportant à la description de l'oreille externe, moyenne et interne pendant la période périnatale et tous les articles associant les syndromes génétiques à une anomalie des oreilles, quel que soit le terme et l'issue de la grossesse. Tous les patients ont été informés lors des échographies de l'utilisation possible de leurs données à des fins scientifiques et pouvaient à

tout moment indiquer leur refus. Un consentement écrit a été donné par les adultes ainsi que par les parents pour les mineurs et par les tuteurs pour les personnes sous tutelle. Une demande de traitement de ces données a été faite auprès du Comité de Protection des Données des Patients et a été acceptée (PADS). Toutes les données ont été entièrement anonymisées.

## 3. Résultats

### 3.1. De l'oreille externe à l'oreille interne : méthodologies d'analyse et d'explorations anténatales

L'oreille externe et moyenne dérive d'une même origine embryologique (premier et deuxième arcs branchiaux), contrairement à l'oreille interne (neuro-épithélium de la vésicule optique) [3–7], ce qui explique, d'une part, le pourcentage élevé (plus de 90 %) d'anomalies associées entre l'oreille externe et moyenne, et ce qui permet, d'autre part, de comprendre l'absence très fréquente d'anomalie de l'oreille interne en cas de découverte d'anomalie du pavillon.

#### 3.1.1. Analyse de l'oreille externe

Toute la complexité de l'analyse du pavillon en anténatal réside dans le fait de pouvoir appréhender le continuum qui existe entre une oreille normale et pathologique, et en particulier toute la variabilité morphologique de cette structure à rattacher à la diversité humaine [3]. En échographie 2D, et préférentiellement 3D surfacique (Fig. 1), l'analyse morphologique est réalisable [5]. Le pavillon reste relativement facilement accessible en échographie anténatale, principalement au 2<sup>e</sup> trimestre de la grossesse, par la réalisation de coupes parasagittales et coronales, même si ces



**Fig. 1.** Acquisition 2D d'une oreille gauche par la réalisation d'une coupe para sagittale (a). L'acquisition 3D surfacique (b) permet une vraie appréciation morphologique des creux et des sillons cartilagineux.

dernières demeurent dépendantes de la position de la tête fœtale, de l'âge gestationnel, et des contraintes inhérentes à toutes échographies (quantité de liquide amniotique, position du placenta, IMC, etc.) [6,7]. Son exploration en tomodynamométrie (TDM) reste difficile du fait de son caractère cartilagineux, et l'utilisation de l'IRM via une séquence pondérée en T2 [8,9] sera associée à un résultat moins précis en rapport avec des coupes plus épaisses et des contraintes techniques identiques à celles de l'échographie [10].

L'oreille externe normale peut présenter de nombreuses variations morphologiques, uni ou bilatérales, avec une possible asymétrie morphologique, essentiellement de forme [11]. Les plus couramment retrouvées sont, par ordre de fréquence, une modification de l'aspect des creux et sillons cartilagineux (hélix déplié, replié, hypertrophique, ou d'aspect circonflexe), une modification du lobe de l'oreille (lobes adhérents, proéminents, décollés, ou présentant une fissure transverse) ou la présence d'appendices prétragiens [12-14].

L'examen morphologique des oreilles en anténatal se doit donc d'être méthodique et systématique, à la recherche principalement de 3 types d'anomalies : celles de taille, et/ou de position, et/ou de forme. La présence de marqueurs pré ou rétro-auriculaires doit aussi être recherchée. L'examen des oreilles de chacun des membres du couple doit également être réalisé.

Les anomalies de taille : elles constituent les anomalies les plus fréquentes. Elles sont mises en évidence par la mesure de la longueur de l'oreille externe, à savoir la distance qui sépare la partie supérieure de l'hélix du lobe, avec des mesures supérieures à 16 mm à 22 SA, supérieures à 28 mm à 32 SA, et entre 30 et 40 mm à terme [15,16] (Fig. 2). Ces mesures ne sont pas à réaliser en systématique mais doivent être utilisées en cas d'oreilles présentant une taille subjectivement inhabituelle ou en cas de signes associés pouvant évoquer une cause génétique.

Une longueur inférieure à - 2 DS définit une microtie, tandis qu'une mesure supérieure à + 2 DS percentile définit une macrotie [17]. Le spectre clinique de la microtie peut varier de la petite oreille à l'anotie (Fig. 3), avec une prévalence de 0,8 à 4,2/10 000 naissances selon les populations étudiées, et une possibilité

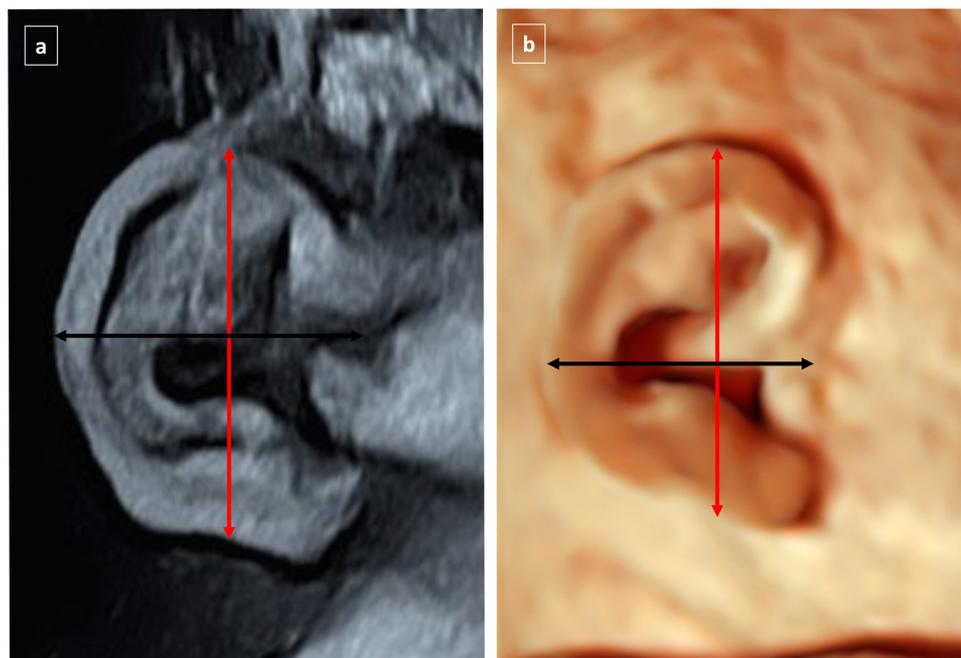
de forme familiale [18]. D'origine multifactorielle, elle survient plus fréquemment chez les garçons, est le plus souvent unilatérale, et s'associe dans plus de la moitié des cas à une atrésie ou sténose du conduit auditif externe du fait d'une origine embryologique identique [19].

Les anomalies de position : le bord supérieur de l'hélix se trouve habituellement au même niveau que la suture temporo-pariétale, dont le grand axe est parallèle à celui de la tête fœtale (Fig. 4) [20,21]. Il n'existe a priori pas, pour le moment, de repère anatomique permettant d'évaluer la position du bord inférieur de l'oreille. L'anomalie de position peut être, ou non, associée à une anomalie de rotation de l'oreille. Ces deux caractéristiques sont à considérer avec précaution car soumis à de nombreux facteurs potentiellement confusionnels (oreilles de petites tailles, oreilles dysplasiques avec repli de l'hélix, oreilles basses insérées en rapport avec la forme et la taille du crâne) [14].

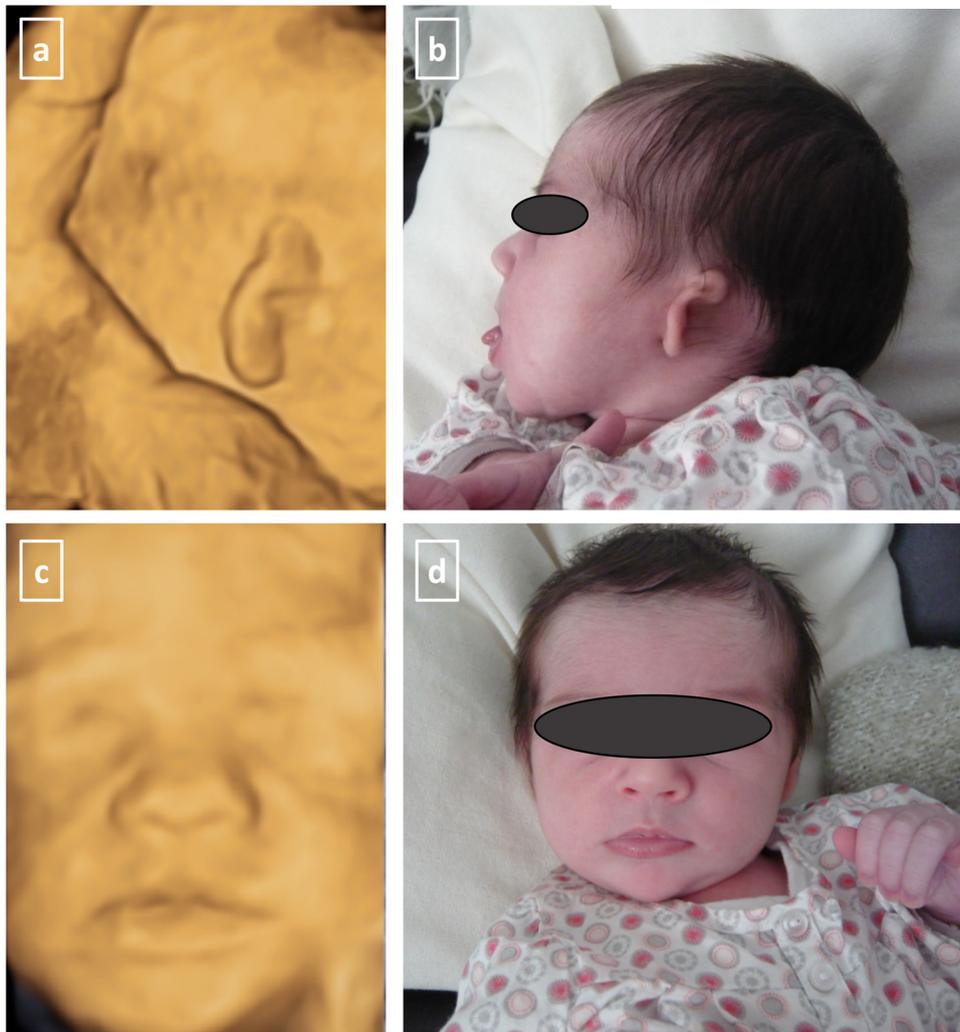
Les anomalies de forme : la recherche d'anomalie(s) morphologique(s) du pavillon externe comprend une analyse de l'hélix, de l'anthélix, du tragus, de l'antitragus, de la conque, et du conduit auditif externe (Fig. 5) [22]. Le conduit auditif externe est visible en échographie à l'aide d'une sonde haute fréquence, en orientant la sonde de sorte que le méat soit perpendiculaire à la sonde [10]. Les dysplasies regroupent des anomalies variées du développement morphologiques [23,24], peuvent se retrouver dans certaines situations spécifiques, ou bien à l'inverse, être complètement non spécifiques (Fig. 6) [25,26]. Il convient également de rechercher des tubercules prétragiens (endochondromes), appendices mous, généralement localisés devant le tragus (Fig. 7). Cette anomalie mineure est fréquente, avec une prévalence estimée entre 5 et 10 pour 1000 nouveaux-nés, et est le plus souvent unilatérale, et sans malformation associée. Un certain nombre de syndromes peuvent dépendant en être associés comme la dysplasie Oculo-Auriculo-Vertébrale (OAV), le syndrome Branchio-Oto-Renal (BOR) ou le syndrome de Treacher Collins entre autres [27].

### 3.1.2. Analyse de l'oreille moyenne

En raison de la résolution spatiale relativement limitée en anténatal, l'étrier n'est pas visualisable, quels que soit l'outil



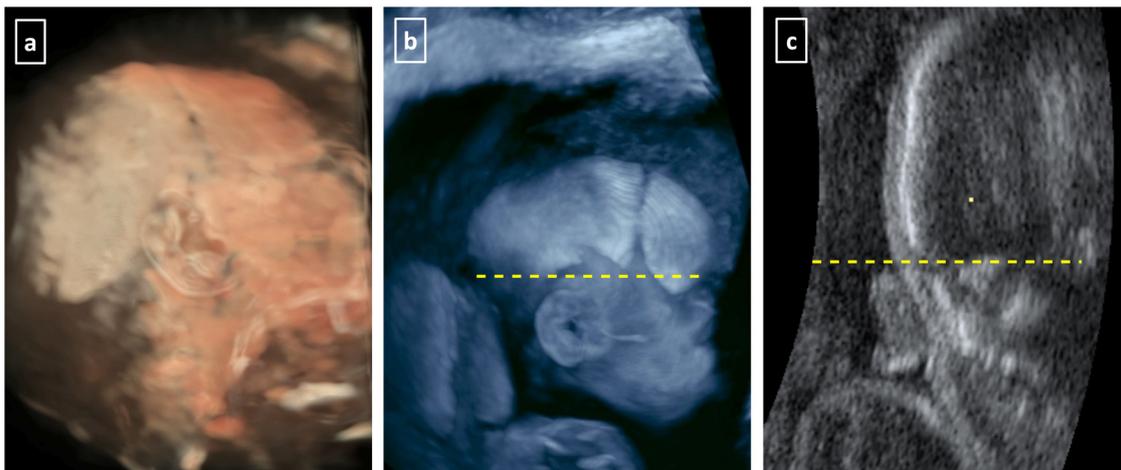
**Fig. 2.** La longueur d'une oreille est appréciée par la mesure de sa hauteur, à savoir la distance qui sépare la partie supérieure de l'hélix au lobe (flèche rouge), et peut être évaluée en échographie 2D (a) ou 3D (b). Elle est d'environ 10 mm à 12 SA, 16 mm à 22 SA et 28 mm à 32 SA. Le rapport de la hauteur sur la largeur (flèche noire) est toujours normal si celui-ci est supérieur à 1.



**Fig. 3.** Microtie unilatérale isolée en anténatal après acquisition 3D surfacique (a) et aspect néonatal (b). L'aspect normal de la face en 3D (c), l'absence d'anomalie mandibulaire, ainsi qu'un examen morphologique fœtal complet sans anomalie, a permis de suspecter puis de conclure à une anomalie isolée de l'oreille en période néonatale (d).

d'imagerie anténatale utilisé. Seuls le marteau et l'enclume le sont, avec une ossification et une taille maximale atteinte entre 21 et 22 SA [10]. En échographie, et à l'aide d'une sonde haute fréquence, positionnée de façon perpendiculaire au conduit auditif externe, la

caisse du tympan apparaît dans sa continuité, anéchogène, avec en son sein, deux petites structures hyperéchogènes, correspondant au marteau et à l'enclume (Fig. 8, vidéo 1). Ils peuvent aussi bien être visualisés après 25 SA, et en TDM comme deux structures



**Fig. 4.** La position de l'oreille est évaluée par rapport à la suture temporo-pariétale et peut être évaluée en mode transparent (a), 3D osseux (b), et coupes multiplanaires (c). Le bord supérieur de l'hélix se trouve habituellement au même niveau que la suture temporo-pariétale (tirets jaunes), dont le grand axe est parallèle à celui de la tête fœtale.



**Fig. 5.** Photo postnatale d'une oreille normale avec identification du bord supérieur de l'hélix (étoile), l'anthélix (rond), la conque (triangle), le tragus (croix) et le lobe (carré).

hyperdenses dans une caisse hypodense, ou bien par l'IRM comme deux structures en hyposignal au sein d'une caisse en hypersignal [25].

### 3.1.3. Analyse de l'oreille interne

Les canaux semi circulaires (CSC) apparaissent au cours du développement embryonnaire avec dans l'ordre d'apparition, le canal supérieur, puis postérieur, puis latéral [26]. L'examen de l'oreille interne, par l'analyse de ces CSC reste possible en

échographie anténatale, entre 20 et 28 SA, en passant par un abord postérieur via des coupes coronales et/ou coupes parasagittales, en coupe 2D ou multiplanare (Fig. 9, vidéo 2) [28]. En effet, l'absence d'ossification importante de l'os temporal et la non-fermeture de certaines sutures et fontanelles fournit une bonne fenêtre acoustique pour leur exploration avant la fin du deuxième trimestre. Néanmoins, en dehors de situation où les conditions sont optimales, cette analyse reste souvent difficile en échographie. De même, en cas de doute ou d'analyse sub-optimale, l'analyse des CSC par TDM ou IRM constitue la référence [29,30]. Par des séquences pondérées en T2, ces modalités d'imagerie permettent toutes les deux de visualiser les CSC supérieur et postérieur dès le deuxième trimestre de la grossesse, avec en plus, la possibilité de visualiser le CSC latéral, dont l'analyse pour ce dernier n'est actuellement pas possible en échographie [31,32].

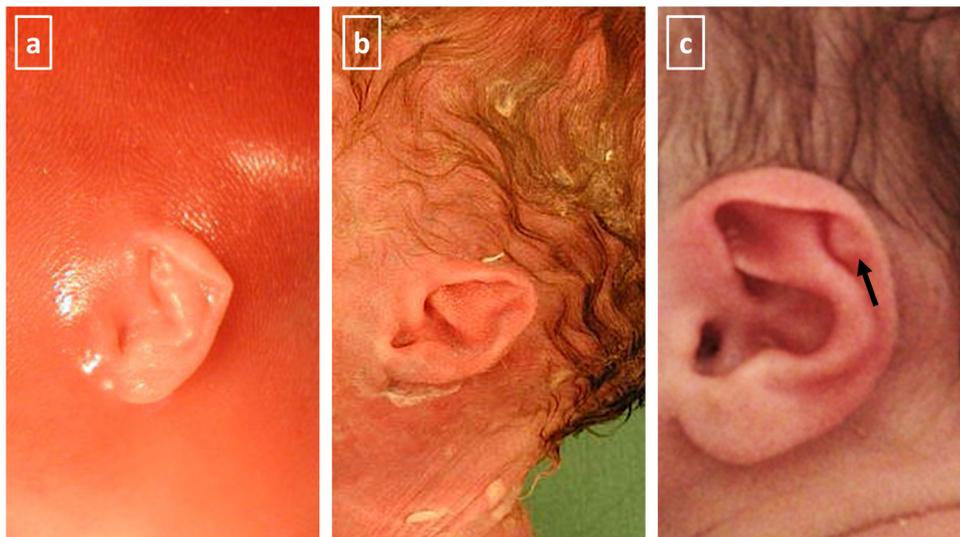
### 3.2. Oreille pathologique : isolée ou associée ?

De nombreuses anomalies génétiques s'accompagnent de malformations de l'oreille, avec principalement des anomalies de l'oreille externe, qu'elles soient de taille, et/ou de position, et/ou de forme [4]. La découverte primaire d'une anomalie de l'oreille entraîne la réalisation d'un examen échographique approfondi, accompagné d'éventuels examens complémentaires [31], tandis qu'une découverte secondaire, plus fréquente, peut permettre d'apporter un argument supplémentaire en faveur d'un syndrome génétique et d'orienter les analyses génétiques.

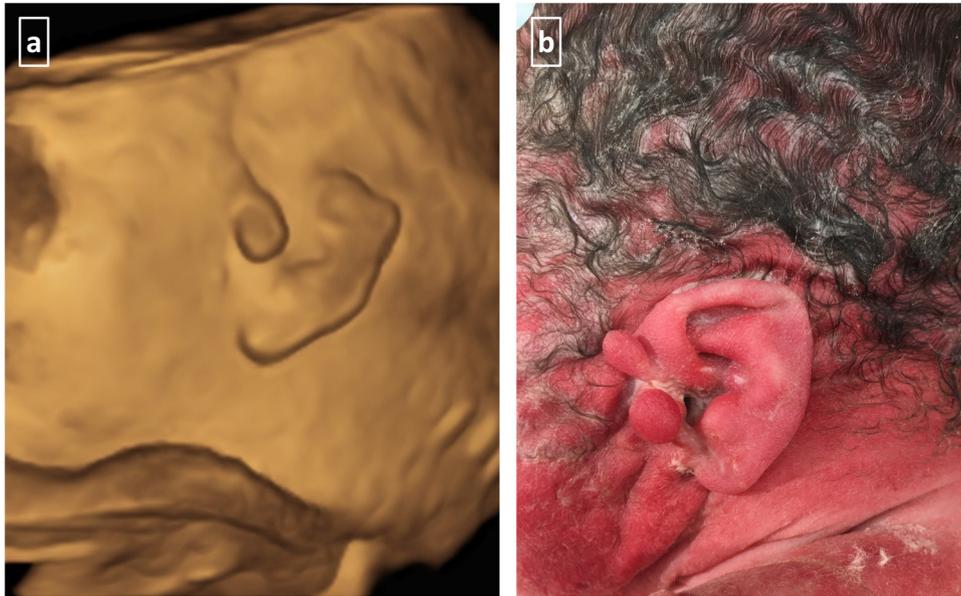
#### 3.2.1. Examen échographique à réaliser devant la découverte d'une anomalie du pavillon externe

La découverte d'une anomalie de l'oreille externe en anténatal amène à déterminer son caractère isolé ou associé, pour ainsi caractériser son éventuelle appartenance à une entité syndromique. Du fait qu'elle soit principalement mise en évidence au cours du bilan diagnostique d'une autre malformation, il apparaît indispensable d'en faire une description précise (taille, position, forme). La face fœtale, les reins, les extrémités, le cœur, ainsi que les organes génitaux externes [32-37] doivent, dans ce contexte, faire l'objet d'une analyse attentive.

##### 3.2.1.1. Face fœtale. L'examen de la face doit s'assurer en premier lieu, d'un palais primaire et secondaire intacts [38-40] puisque la



**Fig. 6.** Les anomalies du développement morphologique peuvent se retrouver dans certaines situations spécifiques, comme l'aspect replié du bord supérieur de l'hélix dans les cas de trisomie 21 (a) ou l'aspect « elfique » dans les cas de trisomie 18 (b). Certains autres aspects sont non spécifiques, et considérés comme variables de la normale, comme c'est le cas des tubercules de Darwin (flèche noire) (c).



**Fig. 7.** Aspect anténatal par acquisition 3D surfacique (a) et correspondance néonatale (b) de tubercules prétragien localisés à l'avant du tragus, sur une oreille gauche.

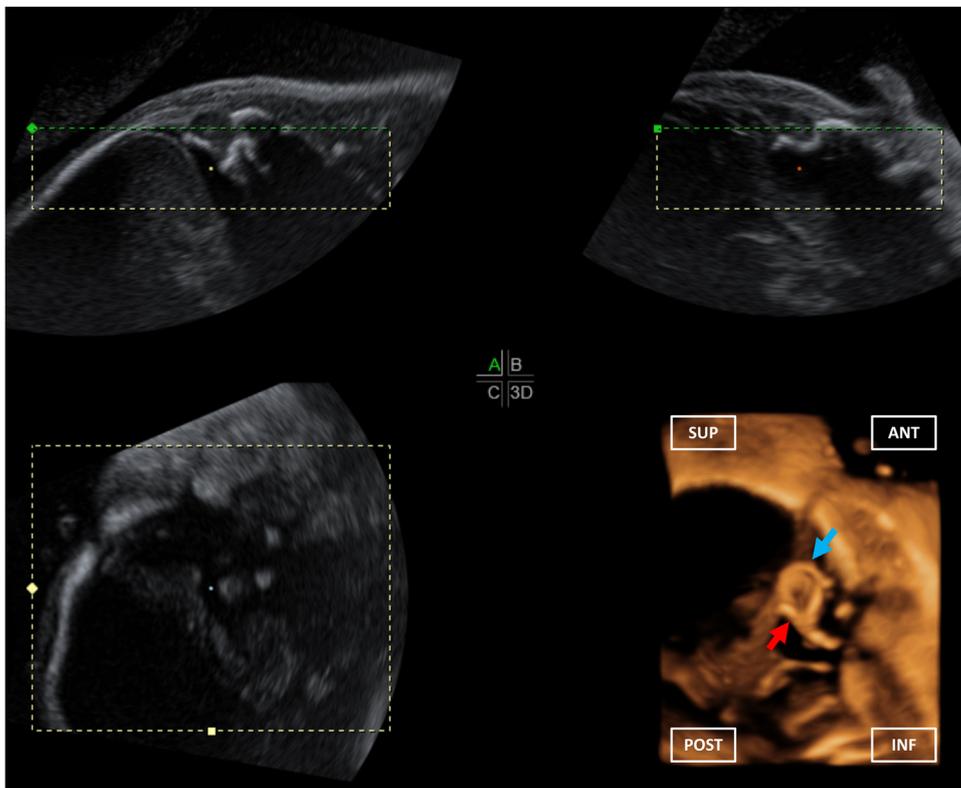
découverte d'une fente en anténatal peut également être une porte d'entrée syndromique (Fig. 10). La position de la langue, à la recherche d'une glossoptose peut également être un signe d'orientation à la recherche d'une éventuelle séquence de Pierre Robin [41] (Fig. 11).

L'examen à la recherche d'anomalies oculaires tels que la microphthalmie ou les colobomes rétiniens [42] doit aussi être réalisé. L'association syndromique œil-oreille est connue dans les

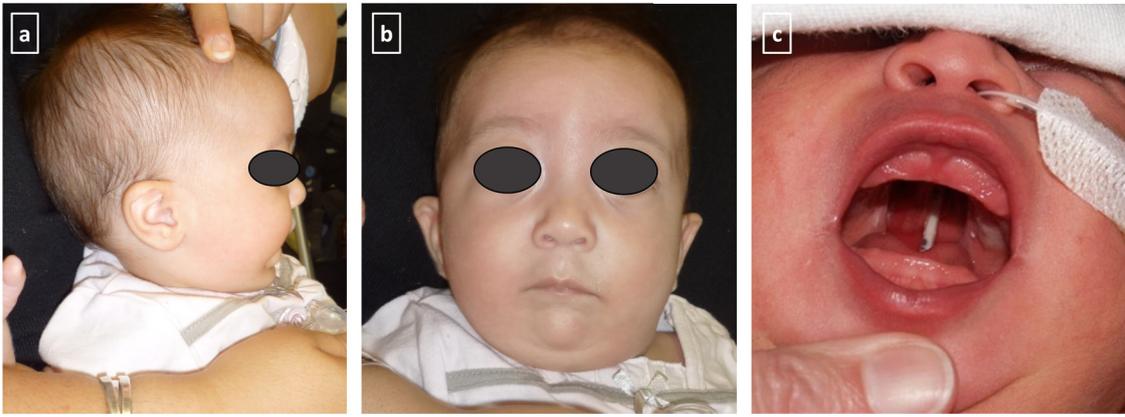
syndrome CHARGE et « Cat-Eye », mais également dans les syndromes de Waardenburg, de Fraser, et le spectre OAV [43].

L'évaluation de la symétrie du visage permet également une orientation diagnostique comme dans le cas du syndrome de Goldenhar, associant entre-autre, une dysplasie oto-mandibulaire asymétrique avec des anomalies unilatérales de l'oreille (Fig. 12).

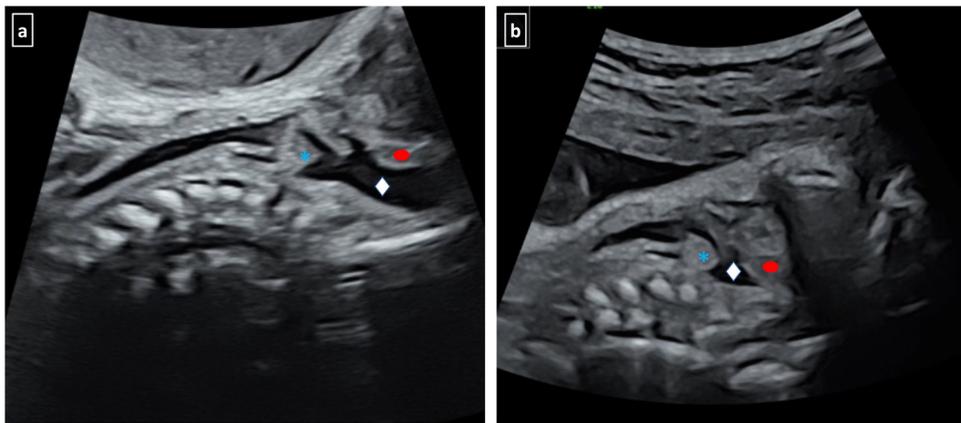
Une étude en échographie volumique 3D de la face fœtale, peut-être une réelle aide diagnostique [44-46]. C'est par exemple le cas



**Fig. 8.** Analyse des canaux semi-circulaires (CSC) en anténatal via une coupe coronale et reconstruction 3D en mode surfacique. Les CSC supérieurs (flèche rouge) et postérieurs (flèche noire) sont identifiés par la visualisation des deux structures hyperéchogènes après acquisition multiplanaire.



**Fig. 9.** Séquence de Pierre Robin dans le cadre d'un syndrome de Stickler. Le rétrognathisme (a) et la micrognathie (b) sont associées à une fente palatine en forme de U (c), élément d'orientation diagnostique syndromique (non pathognomonique mais fréquemment retrouvé) lors de la découverte d'une fente en anténatale. (Images prêtées gracieusement par le Dr N. Degardin).

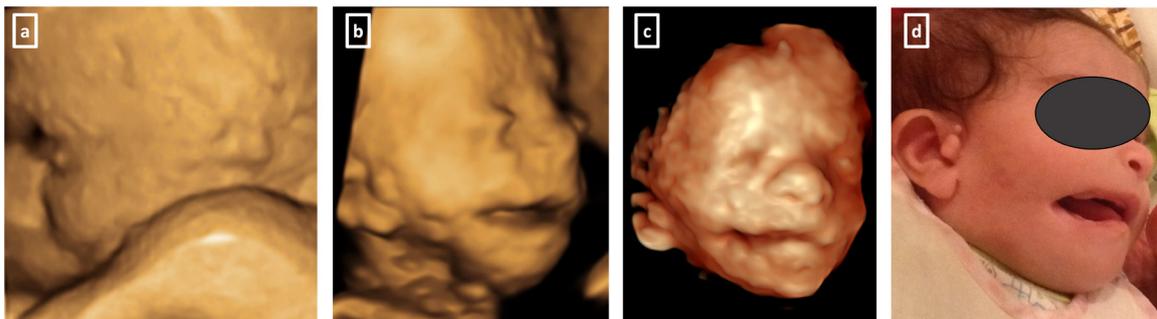


**Fig. 10.** Une glossoptose peut être recherchée comme signe d'orientation diagnostique lors de la découverte d'une anomalie de l'oreille. En coupe 2D sagittale, la visualisation de fluide amniotique au niveau du pharynx (losange), non comblé par la présence de la langue (ovale rouge) permet d'exclure une malposition linguale (a). Le comblement permanent de cette cavité, lié à la ptose de la langue vers l'arrière, en direction de l'épiglotte (étoile bleue) traduit une glossoptose (b).

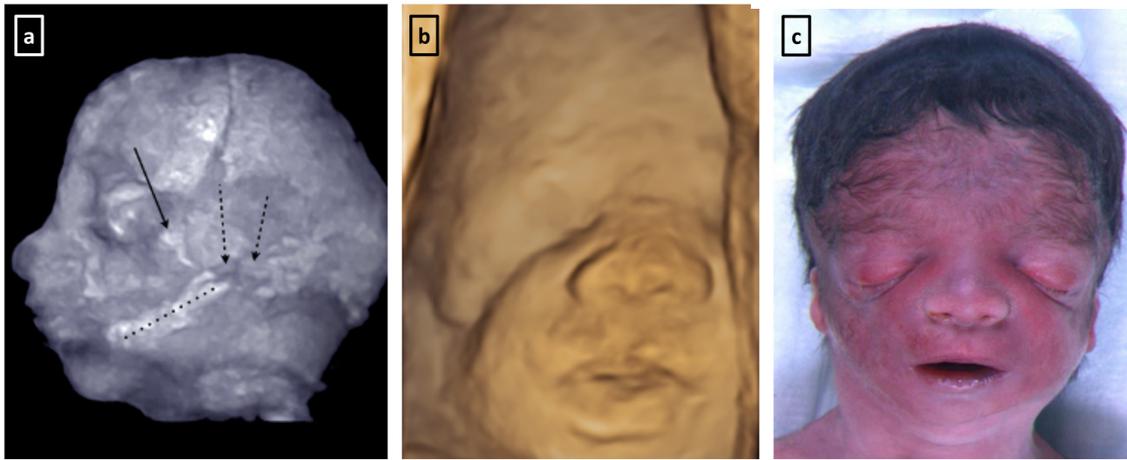
dans le syndrome de Treacher-Collins [47], où la non – visualisation de l'arc zygomatique et l'horizontalisation de la branche montante de la mandibule lors de la reconstruction 3D, permettent d'évoquer ce diagnostic [48,49] et ce d'autant plus que l'on constate une hypoplasie de l'étage moyen de la face et en particulier des os malaire avec dans certains cas des faciès caractéristiques (Fig. 13). La microsomie hémifaciale, caractéristique du spectre OAV, est aussi plus facilement repérable par une acquisition 3D surfacique et s'associe également la plupart du temps à des anomalies oculaires, une microtie, et des tubercules

prétragien, et à d'éventuelles fentes faciales latérales intéressant le coin des lèvres [50,51].

**3.2.1.2. Reins.** L'examen doit ensuite porter une attention particulière à l'examen des reins [52]. Il existe en effet une association significative entre les malformations auriculaires et la présence d'anomalie rénale [53,54]. Bien que l'origine embryologique de cette association ne soit pas évidente, il a pu être montré que ces deux organes utilisent les facteurs impliqués dans la voie de signalisation Pax-Six-Eya-Dach afin de réguler leur différenciation



**Fig. 11.** Anomalies bilatérales des oreilles avec découverte d'une microtie à gauche (a) et de tubercules prétragien à droite (b), associées à une dysplasie oto-mandibulaire asymétrique, visualisée en anténatal après acquisition 3D surfacique (c, image A. Sadji) et en néonatal (d). L'ensemble du tableau est évocateur d'un syndrome de Goldenhar.



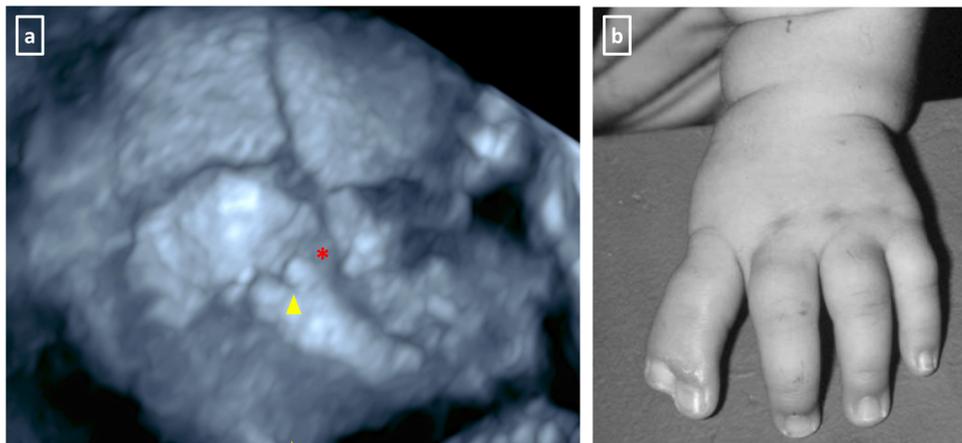
**Fig. 12.** L'hypoplasie malaire (flèche noire), l'absence d'arc zygomatique (flèches en pointillées), ainsi que l'horizontalisation de la branche montante de la mandibule (ligne en pointillée) doivent faire évoquer un syndrome de Treacher-Collins. L'orientation des fentes palpébrales vers le bas constatée lors de l'examen fœtopathologique (c, image B. Bessières), peut également être visualisée par un mode 3D surfacique en anténatal (b).



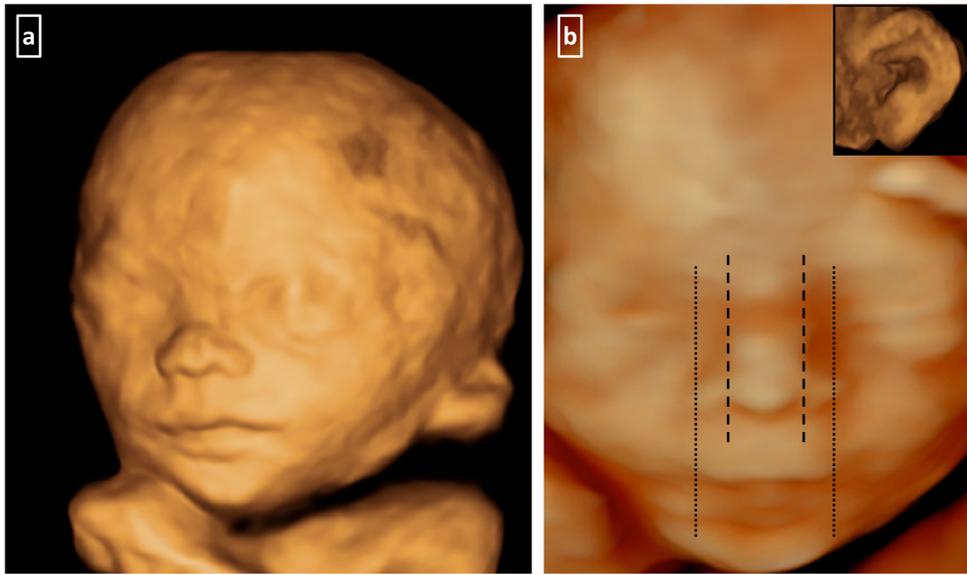
**Fig. 13.** Microtie unilatérale droite (a) et de tubercules prétragiques gauches (b) dans le cadre d'un syndrome BOR. La visualisation de l'arc zygomatique (étoile rouge) en mode 3D osseux (c) permet d'éliminer un syndrome de Treacher-Collins.

[55]. C'est par exemple le cas dans le syndrome BOR [27] qui est principalement causé par des mutations dans les gènes *EYA1*, *SIX1* et *SIX5* et associe des anomalies des arcs branchiaux (fentes, fistules, kystes branchiaux), des anomalies auditives, et des anomalies rénales [32] (Fig. 14).

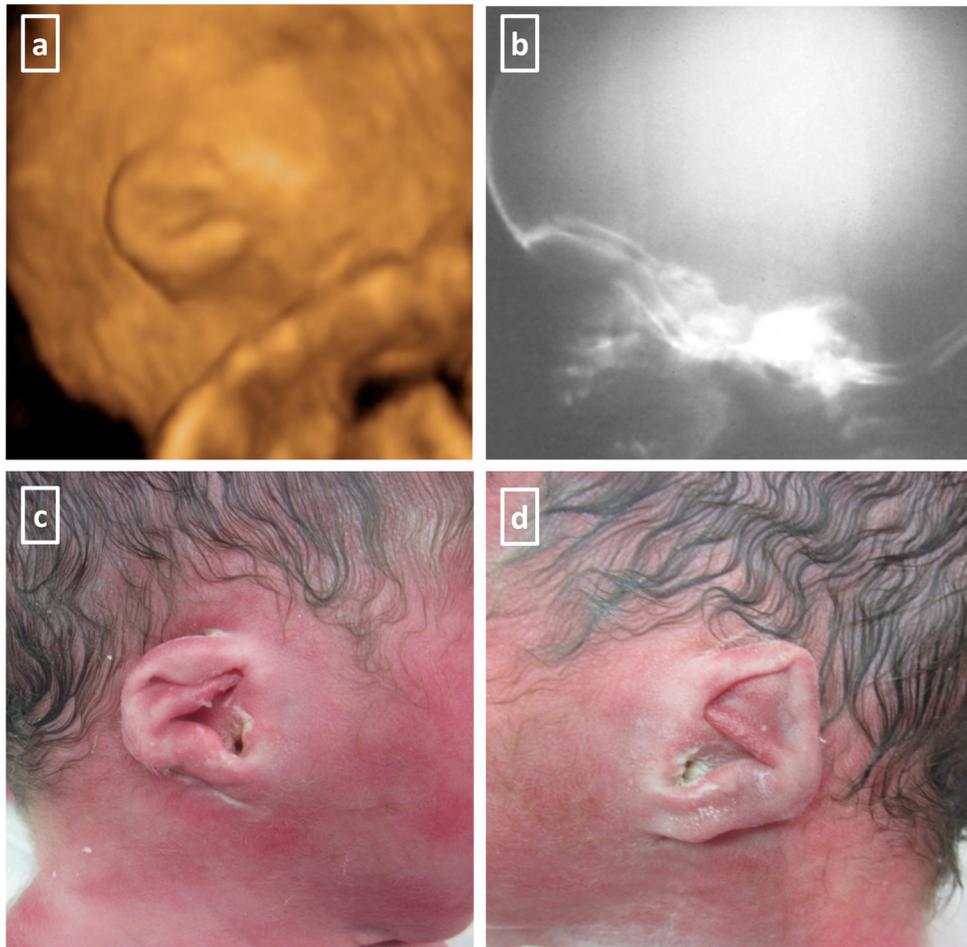
3.2.1.3. *Extrémités.* Il convient également de prêter une attention particulière à l'analyse des extrémités comme c'est par exemple le cas dans le syndrome de NAGER [33,34]. Les patients atteints de ce syndrome présentent un morphotype clinique proche de celui du syndrome de Treacher-Collins décrit plus haut, avec en plus une



**Fig. 14.** L'horizontalisation de la branche montante de la mandibule ainsi que l'hypoplasie malaire visualisés en mode 3D osseux (a), diagnostiqué à partir d'un retrognathisme à l'échographie, pourrait faire évoquer dans un premier temps un syndrome de Treacher-Collins. C'est l'association à une atteinte pré-axiale du membre supérieur gauche (b, image L. Burglen) qui fera orienter le diagnostic final vers un syndrome de Nager.



**Fig. 15.** Petite oreille, épaisse, inclinée en arrière et basse implantée en mode 3D surfacique (a) dans le cadre d'un syndrome de Noonan. De même, une oreille avec une hélix excessivement ourlée, associée à une microstomie et un nez tubulaire (b) doit faire évoquer un syndrome de Di George.



**Fig. 16.** Acquisition 3D surfacique d'une microtie avec impression d'oreille basse implantée (a). Un syndrome CHARGE doit être évoquer devant l'aspect asymétrique des deux oreilles (c et d). La conque triangulaire, l'anthélix proéminent et le lobule absent donne l'aspect carré typique de ces enfants (c), souvent associés à des agénésies des CSC (b).

atteinte pré-axiale du membre supérieur et des anomalies variables des membres inférieurs et extrémités (Fig. 15).

3.2.1.4. *Cœur*. Enfin, un examen méticuleux du cœur doit également être réalisé du fait qu'une anomalie cardiaque associée à des anomalies auriculaires doit faire évoquer un syndrome de Noonan ou bien encore un syndrome microdélétionnel 22q11.2 (Fig. 16). Un syndrome CHARGE doit également être évoquer devant un aspect asymétrique des deux oreilles, associé à une microtie avec impression d'oreille basse implantée [56,57]. La conque triangulaire, l'anthélix proéminent, et le lobule absent donne l'aspect carré typique de ces enfants porteurs de ce syndrome, souvent associés à des anomalies des CSC [58,59] (Fig. 17).

### 3.2.2. Malformations de l'oreille et anomalies génétiques

De nombreux syndromes génétiques associent des anomalies de l'oreille externe, à d'autres malformations congénitales de sévérité variable. La découverte d'une malformation auriculaire peut donc s'intégrer dans une entité syndromique et nécessiter la réalisation d'une consultation de conseil génétique et d'analyses génétiques (ACPA et/ou analyse de l'exome fœtal) afin de tenter d'aboutir à un diagnostic génétique précis et à un conseil génétique parental [4].

Les principaux syndromes associés aux différentes anomalies des oreilles sont décrits dans le [Tableau 1](#). L'objectif est ici de présenter les syndromes génétiques les mieux documentés en période prénatale et donc accessibles aux professionnels formés.

Cependant, du fait de l'évolution constante des connaissances médicales et scientifiques, en particulier dans le domaine de la génétique médicale, moléculaire, et des maladies rares, il n'existe pas bien évidemment de liste exhaustive.

## 4. Discussion

### 4.1. Enjeux relatifs à la découverte d'une anomalie des oreilles en anténatal : le rôle du généticien : antécédents familiaux, information sur les analyses génétiques (indications et limites), rendu des résultats et conseil génétique

La consultation de génétique médicale permet d'informer le couple sur le risque d'existence d'une maladie génétique et sur les analyses génétiques qui peuvent être réalisées dans le but de confirmer un diagnostic et d'en préciser le pronostic. En règle générale, elle s'inscrit dans le cadre de la prise en charge au sein d'un centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal (CPDPN) et le couple est adressé par le gynécologue-obstétricien du fait d'un antécédent personnel ou familial et/ou d'un signe d'appel échographique. À l'issue des analyses, une consultation de rendu des résultats est organisée afin d'informer le couple sur le diagnostic génétique éventuel, son mode de transmission, et le risque de récurrence. En l'absence de diagnostic génétique, les limites des techniques et des connaissances médicales sont expliquées au couple.

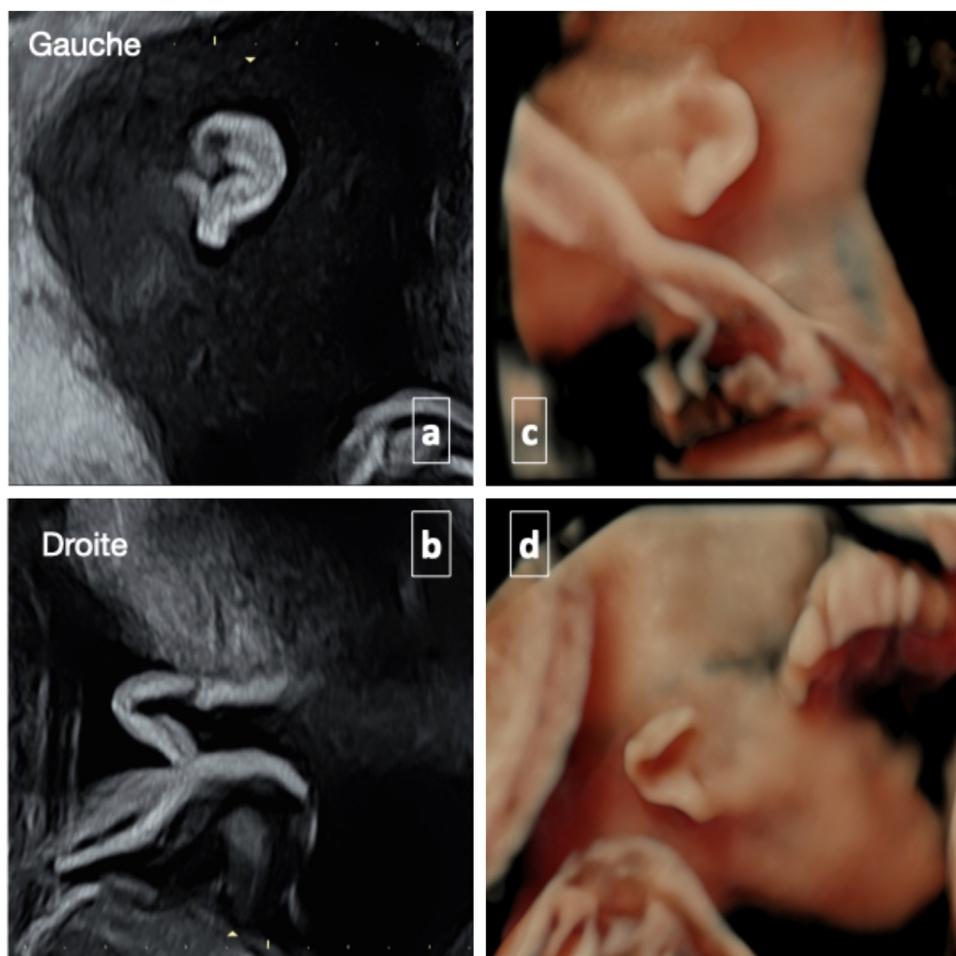


Fig. 17. Asymétrie des oreilles découvert lors d'une échographie de dépistage à 23 SA avec rendu en 2D (a et b) et 3D surfacique (c et d). L'oreille droite semble en effet présenter un repli de l'hélix pouvant conférer à tort à une impression d'oreille droite basse implantée.

**Tableau 1**

Anomalies associées en fonction des principales entités.

Anomalie de taille		Anomalie de position Implantation basse		Anomalie de forme (Fig. 19)		Marqueurs pré-auriculaires			
Microtie Taille < - 2DS	Macrotie Taille > +2 DS	<i>Bord supérieur de l'hélix en dessous de la suture temporo-pariétale</i>		<b>En capucin (*)</b> : Développement exagéré de la conque + repli de la partie supérieure de l'hélix <b>Type Mozart (°)</b> : proéminence de la partie supérieure de l'anthélix <b>Type Faunesque (§)</b> : Oreilles pointues avec déformation de l'hélix en accent circonflexe <b>Type Cup Ear (#)</b> : Oreilles petites, recourbées, avec repli anormal de l'hélix		Fibrochondromes présent dans la région pré-auriculaire			
Syndromes	Anomalies génétiques	Syndromes	Anomalies génétiques	Syndromes	Anomalies génétiques	Syndromes	Anomalies génétiques		
<b>Trisomies</b> 13, 18, 21, 22 <b>Délétions</b> 5p, 18p		<b>Trisomies</b> 1q, 2p/2q, 4q, 7q, 8, 9, 10p <b>Délétions</b> 13q, 18p		<b>Trisomies</b> 4q, 7q, 8p, 10p/10q, 12q, 14, 17q, 19q <b>Délétion</b> 18p		<b>Trisomies</b> 21 (*), 18 (§) <b>Délétions</b> 18q (°), 4q (°) Syndrome <b>BOR</b> (#)		<b>Trisomies</b> 11q <b>Délétions</b> 4p, 5p Syndrome du <b>Cat-Eye</b>	
Syndrome de <b>DiGeorge</b>	Microdélétion 22q11.2 (ACPA)	Syndrome de <b>Pallister-Killian</b>	Tétrasomie 12p (en mosaïque) (cytogénétique)	Syndrome de <b>Turner</b>	Monosomie X (± en mosaïque) (cytogénétique)	Variants pathogènes dans EYA1 (40 %), SIX1 ou SIX5 (séquençage)		Trisomie ou tétrasomie 22q11 (cytogénétique)	
Spectre <b>OAV</b>	Variants pathogènes dans MYT1 ; Anomalies chromosomiques (séquençage)	Syndrome de <b>IX fragile</b>	Répétition de triplets (mutation complète) au locus FMR1 (séquençage)	Syndrome de <b>DiGeorge</b>	Microdélétion 22q11.2 (ACPA)	Syndrome de <b>Fraser</b> (°)	Variants pathogènes dans FRAS1, FREM2 ou GRIP1 (séquençage)	Spectre <b>OAV</b>	Variants pathogènes dans MYT1 (séquençage) ; Anomalies chromosomiques
Syndrome de <b>Treacher Collins</b>	Variants pathogènes dans TCOF1, POLR1C, POLR1B ou POLR1D. (séquençage)	Syndrome de <b>Borjeson-Forsman-Lehmann</b>	Variants pathogènes dans PHF6 (séquençage)	Syndrome de <b>Noonan</b>	Variants pathogènes dans PTPN11 (50 %), SOS1 (15 %), RAF1, LZTR1 ou autres gènes associés à la voie de signalisation RAS/MAPK (séquençage)	Syndrome de <b>Townes-Brocks</b> (#)	Variants pathogènes dans SALL1, SALL4 ou DACT1 (séquençage)	Syndrome <b>BOR</b>	Variants pathogènes dans EYA1 (40 %), SIX1 ou SIX5 (séquençage)
Syndrome <b>BOR</b>	Variants pathogènes dans EYA1 (40 %), SIX1 ou SIX5 (séquençage)	Syndrome		<b>trichorhinophalangien de type 2 ou Syndrome de Langer-Giedion</b>	Microdélétion 8q23.3-q24.13 (ACPA)	Syndrome <b>CHARGE</b>	Variants pathogènes dans CHD7 (séquençage)	Syndrome <b>BPE</b> (°)	Variants pathogènes dans FOXL2 (séquençage)
Syndrome de <b>Walker-Warburg</b>	Variants pathogènes dans POMT1, POMT, FKTN, LARGE, FKRP, POMGNT1 ou COL4A1 (séquençage)								
Syndrome <b>CHARGE</b>	Variants pathogènes dans CHD7 (séquençage)	Syndrome de <b>Melnick-Needles</b>	Variants pathogènes dans FLNA (séquençage)			Syndrome <b>LADD</b> (*)	Variants pathogènes dans FGFR3, FGF10 ou FGFR2 (séquençage)	Syndrome de <b>Treacher Collins</b>	Variants pathogènes dans TCOF1, POLR1C, POLR1B ou POLR1D. (séquençage)
Syndrome de <b>Townes-Brocks</b>	Variants pathogènes dans SALL1, SALL4 ou DACT1 (séquençage)	Syndrome de <b>Weaver</b>	Variants pathogènes dans EZH2 (séquençage)						
Syndrome de <b>Nager</b>	Variants pathogènes dans SF3B4 (séquençage)								
Syndrome de <b>Walker-Warburg</b>	Variants pathogènes dans POMT1, POMT, FKTN, LARGE, FKRP, POMGNT1 ou COL4A1 (séquençage)								

OAV : oculo-auriculo-vertébral ; BOR : branchio-oto-renal ; BPE : blepharophimosis-ptosis-Epicanthus inversus ; LADD : lacrymo-auriculo-dento-digital. En italique sont les noms des gènes atteints En gras ce sont les noms des syndromes génétiques / du type d'anomalie génétique..

Le développement rapide des technologies et des connaissances médicales rend désormais possible la réalisation d'analyse génétique plus large, et le rendu des résultats dans un délai compatible avec une grossesse évolutive. Ainsi lorsqu'il existe une malformation fœtale de pronostic incertain et sans orientation diagnostique précise, il est classiquement proposé au couple la réalisation d'une analyse chromosomique sur puce à ADN (ACPA). Si celle-ci s'avère négative, la réalisation d'un panel de gènes voire d'un exome peut être envisagée selon les laboratoires de diagnostic et l'expertise des équipes prénatales, permettant d'augmenter le rendement diagnostique pour les signes d'appel échographiques [60,61].

Le principal challenge réside dans l'obtention d'un faisceau d'indices cliniques et biologiques concordants permettant d'interpréter correctement les variants morphologiques et génétiques identifiés. En effet, un grand nombre de variants génétiques restent incertains (variant de signification inconnue [VSI] ou variant d'incertain signification [VUS]) car ils sont rares, absents des bases de données de sujets sains ou malades et qu'il n'existe pas d'étude fonctionnelle validée pour démontrer leur impact biologique. Ces VSI ne sont donc pas « actionnables » et ne permettent pas de poser un diagnostic et/ou de préciser le pronostic à la suite de l'identification d'un signe d'appel échographique. Dans ce contexte, la réalisation d'échographies conjointes spécialistes en médecine fœtale – généticiens, peut alors permettre de rechercher des signes échographiques complémentaires, initialement passés inaperçus, et ainsi contribuer à l'obtention d'argument cliniques supplémentaires afin d'interpréter un éventuel variant génétique.

#### 4.2. Vers un dépistage systématique ?

Actuellement non recommandé en dépistage, la découverte fortuite d'une anomalie de l'oreille en anténatal introduit une nouvelle catégorie de « risque médical » soumis à deux difficultés : la première étant l'interprétation de l'image obtenue, et la deuxième, étant la prise de responsabilité d'annoncer cette situation inattendue, sans pour autant pouvoir assurer au couple des réponses complètes aux interrogations que l'annonce va soulever. Comment déterminer alors ce qu'il faut dire ou ne pas dire au couple ? Quels sont alors les termes utiles pour une information adaptée ?

La complexité de l'information à délivrer réside dans le fait que cette découverte peut être le révélateur d'une anomalie clinique pouvant aller d'une anomalie esthétique isolée à un syndrome génétique avec trouble du neuro-développement. Les possibilités prédictives d'une telle découverte ne concernent finalement qu'un

petit nombre de pathologies génétiques sous-jacente, mais une fois l'anomalie bien décrite, avec à l'appui un examen échographique morphologique complet d'orientation diagnostique, sa sensibilité diagnostique devient alors forte.

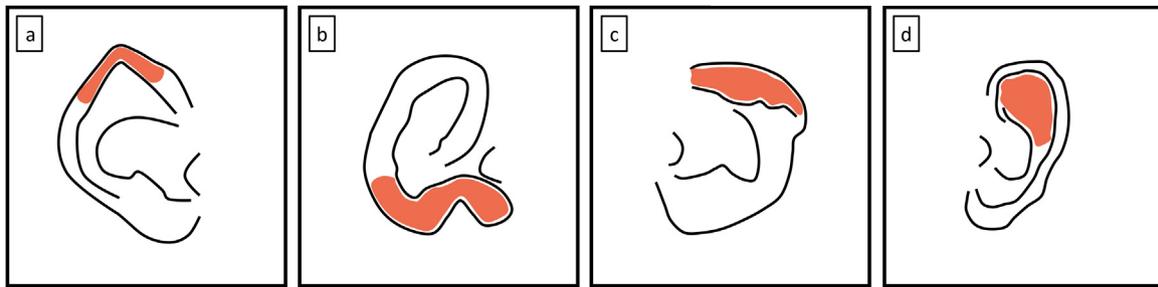
La démarche de soin actuelle implique qu'il n'y ait ni restriction d'accès à une information utile disponible, ni obligation d'accès à des informations non pertinentes. La question se pose alors sur la frontière qui sépare le dépistage, du diagnostic : devons-nous rechercher une anomalie des oreilles en anténatal de façon systématique puisque celle-ci pourrait aboutir à un diagnostic syndromique sous-jacent, tout en gardant en tête que l'on ne pourra peut-être pas avoir de réponse claire du fait d'une absence de diagnostic génétique ou bien du fait de l'existence d'un variant génétique de signification inconnue ? Le risque de faux positif et de stress généré pour les couples par une telle information vaut-elle réellement un dépistage systématique ? Au-delà d'y apporter une réponse claire, certains éléments de réponse peuvent être avancés : il est à notre sens indispensable pour les échographistes référents d'évaluer les oreilles dans le bilan diagnostique d'une autre malformation afin de pouvoir orienter le diagnostic vers un syndrome ou maladie génétique rare. Le dépisteur pourra toutefois être interpellé par la découverte d'une anomalie des oreilles en cas d'anomalie significative de l'oreille (anomie, microtie). La très grande majorité des syndromes génétiques graves présentent une atteinte des oreilles bilatérales (Fig. 18 et 19). Il serait ainsi dangereux de vouloir considérer en dépistage des anomalies de l'oreille subtiles telle que la forme et/ou la position et/ou l'orientation, d'autant plus lorsque celles-ci sont isolées.

L'analyse des oreilles reste difficile en anténatal avec un rendement très faible et trop de potentiel faux positifs pour la recommander en dépistage. Cependant, celle-ci est indispensable pour les échographistes référents dans le bilan diagnostique d'une autre malformation (en particulier face, reins, cœur, extrémités) afin d'évoquer certains syndromes/maladie génétiques rares. Les échographistes dépisteurs objectivant une de ces malformations peuvent éventuellement analyser les oreilles au moment de l'échographie pour aller plus loin dans l'examen.

Certains travaux, interrogeant les familles dont le diagnostic d'une anomalie a été porté en anténatal [62], ont démontré que les patientes pouvaient accueillir de manière favorable ce type d'information grâce à une prise en charge pluridisciplinaire (chirurgiens pédiatriques, pédiatres spécialistes), mais les préférences de personnes ayant été confrontées à ce type de situation ne sont peut-être pas transposables à la population générale. La réponse réside probablement dans le fait d'apporter l'information la plus adaptée en s'appuyant sur un constat technique sécuritaire :



Fig. 18. Correspondance entre l'image obtenue à 23 SA et en postnatal de l'oreille droite. Une asymétrie de forme est en effet constatée à la naissance mais celle-ci semble s'inscrire dans une asymétrie physiologique du fait d'un certain degré de variabilité inter individuelle.



**Fig. 19.** Anomalie de forme : en (a), oreille type « faunesque » avec déformation de l'hélix en accent circonflexe (orange). En (b), oreille type « cup ear » représentée par une oreille petite, recourbée, et un repli anormal de l'hélix (orange). En (c), oreille dite « en capucin » avec un repli exagéré de la partie supérieure de l'hélix (orange). En (d), oreille type « Mozart » avec une proéminence de la partie supérieure de l'hélix (orange).

la grande variabilité morphologique des oreilles nécessite un examen échographique répondant à des critères descriptifs précis (taille, position, morphologie). Il est alors possible d'adapter le discours à l'interprétation des images obtenues, au contexte familial, en gardant à l'esprit qu'une anomalie de l'oreille visualisée en anténatal ne pourra, et ne devra, être considérée comme une variante de la normale, dès lors qu'un examen échographique approfondi à la recherche d'une association syndromique, aura été réalisée.

## 5. Conclusion

L'oreille externe présente de nombreuses variations morphologiques, pouvant être identifiées lors d'une échographie anténatale. La recherche de critères descriptifs précis (taille, position, morphologie) est alors nécessaire, de même qu'un examen échographique approfondi, ce qui amènera l'échographiste à déterminer son caractère isolé ou associé, et ainsi caractériser son éventuelle appartenance à une entité syndromique. L'un des principaux challenges du couple spécialiste en médecine fœtale – généticien, réside alors dans l'obtention d'un faisceau d'indices cliniques et biologiques concordants, permettant d'améliorer ainsi l'information délivrée au couple en anténatal.

## Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

## Supplément en ligne. Matériel complémentaire

Le matériel complémentaire accompagnant la version en ligne de cet article est disponible sur <http://www.sciencedirect.com> et <https://doi.org/10.1016/j.gofs.2022.05.005>.

## Références

- [1] CFEF. Collège Français d'Échographie Fœtale : Les Documents du CFEF.
- [2] Salomon LJ, Alfirevic Z, Berghella V, Bilardo C, Hernandez-Andrade E, Johnsen SL, et al. Practice guidelines for performance of the routine mid-trimester fetal ultrasound scan. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011;37(1):116–26.
- [3] Brucker MJ, Patel J, Sullivan PK. A morphometric study of the external ear: age- and sex-related differences. *Plast Reconstr Surg* 2003;112(2):647–52.
- [4] Lacombe D. [External ear abnormalities: syndromic and genetic aspects]. *Rev Laryngol - Otol-Rhinol* 1997;118(1):5–10.
- [5] Shih JC, Shyu MK, Lee CN, Wu CH, Lin GJ, Hsieh FJ. Antenatal depiction of the fetal ear with three-dimensional ultrasonography. *Obstet Gynecol* 1998;91(4):500–5.
- [6] Chitkara U, Lee L, El-Sayed YY, Holbrook RH, Bloch DA, Oehlert JW, et al. Ultrasonographic ear length measurement in normal second- and third-trimester fetuses. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183(1):230–4.
- [7] Wei J, Ran S, Yang Z, Lin Y, Tang J, Ran H. Prenatal ultrasound screening for external ear abnormality in the fetuses. *BioMed Res Int* 2014;2014:3575–664.
- [8] Nagarajan M, Sharbidre KG, Bhabad SH, Byrd SE. MR imaging of the fetal face: comprehensive review. *Radiogr Rev Publ Radiol Soc N Am Inc* 2018;38(3):962–80.
- [9] Milic A, Blaser S, Robinson A, Viero S, Halliday W, Winsor E, et al. Prenatal detection of microtia by MRI in a fetus with trisomy 22. *Pediatric Radiology (Pediatri Radiol)* 2006;36(7):706–10.
- [10] Garel C, Cassart M. Imagerie : du fœtus au nouveau-né. Librairie Lavoisier; 2015.
- [11] Kalcioğlu MT, Toplu Y, Ozturan O, Yakinci C. Anthropometric growth study of auricle of healthy preterm and term newborns. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2006;70(1):121–7.
- [12] Bozkır Mg, Karakaş P, Yavuz M, Dere F. Morphometry of the external ear in our adult population. *Aesthetic Plast Surg* 2006;30(1):81–5.
- [13] Roth Da, Hildesheimer M, Bardenstein S, Goidel D, Reichman B, Maayan-Metzger A, et al. Preauricular skin tags and ear pits are associated with permanent hearing impairment in newborns. *Pediatrics* 2008;122(4):e884–90.
- [14] Sivan Y, Merlob P, Reisner SH. Assessment of ear length and low set ears in newborn infants. *J Med Genet* 1983;20(3):213–5.
- [15] Chitkara U, Lee L, El-Sayed Y, Holbrook Jr RH. Ultrasonographic ear length measurement in normal second- and third-trimester fetuses. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183(1):230–4.
- [16] Shimizu T, Salvador L, Allanson J, Hughes-Benzie R, Nimrod C. Ultrasonographic measurements of fetal ear. *Obstet Gynecol* 1992;80(3 Pt 1):381–4.
- [17] Birnholz JC, Farrell EE. Fetal ear length. *Pediatrics* 1988;81(4):555–8.
- [18] Hartzell LD, Chinnadurai S. Microtia and related facial anomalies. *Clin Perinatol* 2018;45(4):679–97.
- [19] Alasti F, Van Camp G. Genetics of microtia and associated syndromes. *J Med Genet* 2009;46(6):361–9.
- [20] Pretorius DH, Nelson TR. Prenatal visualization of cranial sutures and fontanelles with three-dimensional ultrasonography. *J Ultrasound Med* 1994;13(11):871–6.
- [21] Sondern K, Kreitz K, Hammer K, Möllers M, Oelmeier de Murcia K, Köster HA, et al. 3D ultrasound evaluation of the fetal outer ear: novel biometry ratio and comparison of different surface display modes. *Fetal Diagn Ther* 2019;46(3):200–6.
- [22] Levaillant JM, Bault JP, Vernet TH, Benoit B. Les anomalies de l'oreille externe du fœtus. *Gynecol Obstet Prat* 2018;12(3) [004–3].
- [23] Loh TY, Cohen PR. Darwin's tubercle: review of a unique congenital anomaly. *Dermatol Ther* 2016;6(2):143–9.
- [24] Yamashita K, Yotsuyanagi T, Saito T, Isogai N, Mori H, Itani Y. Mozart ear: diagnosis, treatment, and literature review. *Ann Plast Surg* 2011;67(5):547–50.
- [25] Katorza E, Nahama-Allouche C, Castaigne V, Gonzales M, Galliani E, Marlin S, et al. Prenatal evaluation of the middle ear and diagnosis of middle ear hypoplasia using MRI. *Pediatri Radiol* 2011;41(5):652–7.
- [26] Catala M. Embryologie de l'oreille interne. EM-Consulte.
- [27] Bianca S, Ingegnesi C, Ettore G. Pre-auricular tags and associated anomalies: considerations for genetic counseling. *Genet Couns* 2003;14(3):321–4.
- [28] Brasseur-Daudruy M, Anquetil N, Blondel C, Diguët A, Verspyck E. [How I do... the ultrasound examination of fetal semicircular canals]. *Gynecol Obstet Fertil* 2016;44(9):528–30.
- [29] Tilea B, Garel C, Menez F, Vuillard E, Elmaleh-Bergès M, Delezoide A-L, et al. Contribution of fetal MRI to the diagnosis of inner ear abnormalities: report of two cases. *Pediatri Radiol* 2006;36(2):149–54.
- [30] Moreira NC, Teixeira J, Raininko R, Wikstrom J. The ear in fetal MRI: what can we really see? *Neuroradiology* 2011;53(12):1001–8.
- [31] Joukhadar N, McKee D, Caouette-Laberge L, Bezuhly M. Management of congenital auricular anomalies. *Plast Reconstr Surg* 2020;146(2) [205e-2016e].
- [32] Krug P, Morinière V, Marlin S, Heidet L. Mutation screening of the EYA1, SIX1, and SIX5 genes in a large cohort of patients harboring branchio-oto-renal syndrome calls into question the pathogenic role of SIX5 mutations. *Hum Mutat* 2011;32(2):183–90.
- [33] Paladini D, Tartaglione A, Lamberti A, Lapadula C, Martinelli P. Prenatal ultrasound diagnosis of Nager syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;21(2):195–7.
- [34] Ansart-Franquet H, Houfflin-Debarge V, Ghoumid J, Pasz N, Devisme L, Manouvrier-Hanu S, et al. Prenatal diagnosis of Nager syndrome in a monozygotic diamniotic twin pregnancy. *Prenat Diagn* 2009;29(2):187–9.

- [35] Ribeiro B, Igreja J, Gonçalves-Rocha M, Cadilhe A. Goldenhar syndrome: a rare diagnosis with possible prenatal findings. *BMJ Case Rep* 2016;2016 [bcr2016215258].
- [36] Martelli H, de Miranda RT, Fernandes CM, Bonan PRF, Paranaíba LMR, Graner E, et al. Goldenhar syndrome: clinical features with orofacial emphasis. *J Appl Oral Sci Rev FOB* 2010;18(6):646–9.
- [37] Blake KD, Prasad C. CHARGE syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2006;1:34.
- [38] Lesieur E, Degardin N, Develay-Morice J-E, Quarello E. L'examen échographique d'un fœtus porteur d'une fente faciale doit se faire depuis la lèvre supérieure jusqu'à la lèvre inférieure. *Gynecol Obstet Fertil Senol* 2021;49(10):767–81.
- [39] Wilhelm L, Borgers H. The "equals sign": a novel marker in the diagnosis of fetal isolated cleft palate. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010;36(4):439–44.
- [40] Fuchs F, Grosjean F, Captier G, Faure JM. The 2D axial transverse views of the fetal face: a new technique to visualize the fetal hard palate; methodology description and feasibility. *Prenat Diagn* 2017;37(13):1353–9.
- [41] Mace P, Bault J-P, Quarello E. The "tongue-filled pharynx" sign: a new simple ultrasound clue to assess glossoptosis in Pierre Robin sequence. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2022;59(2):270–2. <http://dx.doi.org/10.1002/uog.23700>.
- [42] Bault JP, Quarello E. Retinal coloboma: prenatal diagnosis using a new technique, the "virtual fetal eyeground". *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009;33(4):495–6.
- [43] Smith HB, Verity DH, Collin JR. The incidence, embryology, and oculo-facial abnormalities associated with eyelid colobomas. *Eye* 2015;29(4):492–8.
- [44] Levaillant JM, Bault JP, Benoit B, Couly G. La face fœtale normale et pathologique : aspects échographiques. *Sauramps medical*; 2013.
- [45] Nicot R, Druelle C, Hurteloup E, Levaillant J-M. Prenatal craniofacial abnormalities: from ultrasonography to three-dimensional printed models. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2019;54(6):835–6.
- [46] Ginsberg NA, Cohen L, Dungan JS, Concialdi S, Mangers K, Shulman LP. 3-D ultrasound of the fetal ear and fetal autosomal trisomies: a pilot study of a new screening protocol. *Prenat Diagn* 2011;31(3):311–4.
- [47] Tanaka Y, Kanenishi K, Tanaka H, Yanagihara T, Hata T. Antenatal three-dimensional sonographic features of Treacher Collins syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;19(4):414–5.
- [48] Hsu TY, Hsu JJ, Chang SY, Chang MS. Prenatal three-dimensional sonographic images associated with Treacher Collins syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;19(4):413–22.
- [49] Kubo S, Horinouchi T, Kinoshita M, Yoshizato T, Kozuma Y, Shinagawa T, et al. Visual diagnosis in utero: prenatal diagnosis of Treacher-Collins syndrome using a 3D/4D ultrasonography. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2019;58(4):566–9.
- [50] Volpe P, Gentile M. Three-dimensional diagnosis of Goldenhar syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;24(7):798–800.
- [51] Tasse C, Majewski F, Böhringer S, Fischer S, Lüdecke HJ, Gillissen-Kaesbach G, et al. A family with autosomal dominant oculo-auriculo-vertebral spectrum. *Clin Dysmorphol* 2007;16(1):1–7.
- [52] Wang RY, Earl DL, Ruder RO, Graham JM. Syndromic ear anomalies and renal ultrasounds. *Pediatrics* 2001;108(2) [E32].
- [53] Kugelman A, Tubi A, Bader D, Chemo M, Dabbah H. Pre-auricular tags and pits in the newborn: the role of renal ultrasonography. *J Pediatr* 2002;141(3):388–91.
- [54] Firat Y, Sireci S, Yakinci C, Akarçay M, Karakaş HM, Firat AK, et al. Isolated preauricular pits and tags: is it necessary to investigate renal abnormalities and hearing impairment? *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol* 2008;265(9):1057–60.
- [55] Izzedine H, Tankere F, Launay V, Deray G. Ear and Kidney syndromes: molecular versus clinical approach. *Kidney Int* 2004;65(2):369–85.
- [56] Legendre M, Abadie V, Attié-Bitach T, Philip N, Busa T, Bonneau D, et al. Phenotype and genotype analysis of a French cohort of 119 patients with CHARGE syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2017;175(4):417–30.
- [57] Millischer AE, Sonigo P, Attie T, Spaggiari E, O'Gorman N, Bessieres B, et al. Fetal MRI findings in a retrospective cohort of 26 cases of prenatally diagnosed CHARGE syndrome individuals. *Prenat Diagn* 2019;39(9):781–91.
- [58] Busa T, Legendre M, Bauge M, Quarello E, Bretelle F, Bilan F, et al. Prenatal findings in children with early postnatal diagnosis of CHARGE syndrome. *Prenat Diagn* 2016;36(6):561–7.
- [59] Biard J-M, Payrat S, Clapuyt P, Barrea C, Benoit V, Baldin P, et al. Antenatal diagnosis of CHARGE syndrome: Prenatal ultrasound findings and crucial role of fetal dysmorphic signs. About a series of 10 cases and review of literature. *Eur J Med Genet* 2021;64(4):104189.
- [60] Best S, Wou K, Vora N, Van der Veyver IB, Wapner R, Chitty LS. Promises, pitfalls and practicalities of prenatal whole exome sequencing. *Prenat Diagn* 2018;38(1):10–9.
- [61] Petrovski S, Aggarwal V, Giordano JL, Stosic M, Wou K, Bier L, et al. Whole-exome sequencing in the evaluation of fetal structural anomalies: a prospective cohort study. *Lancet Lond Engl* 2019;393(10173):758–67.
- [62] Rajon A-M, Abadie I, Grandjean H. Répercussions du diagnostic périnatal de malformation sur l'enfant et ses parents : approche métapsychologique à partir de l'étude longitudinale de 30 familles. *Psychiatr Enf* 2006;49(2):349–404.