



**HAL**  
open science

## Le diagnostic anténatal de la délétion 22q11.2 : une étude collaborative à propos de 272 fœtus

Justine Besseau-Ayasse

### ► To cite this version:

Justine Besseau-Ayasse. Le diagnostic anténatal de la délétion 22q11.2 : une étude collaborative à propos de 272 fœtus. Gynécologie et obstétrique. 2014. dumas-01100375

**HAL Id: dumas-01100375**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01100375>**

Submitted on 6 Jan 2015

**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.



UNIVERSITE DE VERSAILLES SAINT-QUENTIN-EN-YVELINES

UFR DES SCIENCES DE LA SANTE SIMONE VEIL

## **Département de maïeutique**

MEMOIRE DE DIPLOME D'ETAT DE SAGE-FEMME  
DE L'UNIVERSITE DE VERSAILLES SAINT-QUENTIN-EN-YVELINES

DISCIPLINE / SPECIALITE : Maïeutique

Présenté par :

**JUSTINE BESSEAU-AYASSE**

En vue de l'obtention du **Diplôme d'Etat de sage-femme**

### **LE DIAGNOSTIC ANTENAL DE LA DELETION 22q11.2**

**Une étude collaborative à propos de 272 fœtus**

Soutenu le : 08 avril 2014

#### **JURY**

Monsieur François Vialard, Professeur, CHI Poissy Saint-Germain en Laye (Directeur de mémoire)

Madame Christine Etchemendigaray, Université de Versailles Saint Quentin en Yvelines (Co-directrice de mémoire)

Numéro national d'étudiant : 250035670B

# Avertissement

Ce mémoire est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de sage-femme. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toutes poursuites pénales.

## Remerciements

Je tiens à remercier tout particulièrement mon directeur de mémoire le Professeur François VIALARD qui m'a permis de mener à bien ce projet.

Merci à Madame Christine ETCHEMENDIAGARAY, ma co-directrice de mémoire, pour son aide, son soutien et ses précieux conseils pour la rédaction de mon mémoire.

Egalement à Madame Sophie PRUDHOMME et l'ensemble de l'équipe pédagogique pour leur accompagnement tout au long de mes études de sage-femme.

Ainsi qu'aux Docteurs Jean-Philippe BAULT, Philippe BOUHANNA et Thibault QUIBEL qui m'ont permis d'assister à leurs consultations d'échographie et d'enrichir ma culture en matière de diagnostic prénatal.

# Table des matières

AVERTISSEMENT .....	II
REMERCIEMENTS .....	III
TABLE DES MATIERES.....	IV
LISTE DES TABLEAUX.....	V
LISTE DES FIGURES .....	VI
LEXIQUE.....	VII
RESUME .....	VIII
ABSTRACT .....	IX
1 INTRODUCTION .....	- 1 -
2 MATERIEL ET METHODE.....	- 7 -
3 RESULTATS .....	- 8 -
4 DISCUSSION .....	- 16 -
5 CONCLUSION .....	- 21 -
BIBLIOGRAPHIE .....	- 22 -

# Liste des tableaux

**Tableau 1: Questionnaire envoyé à chaque laboratoire..... - 7 -**

# Liste des figures

<b>Figure 1: Cœur fœtal normal et anomalies associées.....</b>	<b>- 2 -</b>
<b>Figure 2: Différents types de cardiopathies .....</b>	<b>- 2 -</b>
<b>Figure 3: Enfant porteur de la délétion 22q11.2 présentant une dysmorphie faciale .....</b>	<b>- 4 -</b>
<b>Figure 4: Différentes tailles de la délétion 22q11.2.....</b>	<b>- 6 -</b>
<b>Figure 5: Indications du prélèvement invasif et signes d'appel échographiques -</b>	<b>9 -</b>
<b>Figure 6: Anomalies à l'examen échographique.....</b>	<b>- 10 -</b>
<b>Figure 7: Malformations cardiaques à l'échographie .....</b>	<b>- 11 -</b>
<b>Figure 8: Comparaison des taux d'anomalies entre examen échographique et fœtopathologique .....</b>	<b>- 12 -</b>
<b>Figure 9: Concordance entre l'examen fœtopathologique et l'examen échocardiographique sur les 83 fœtus ayant eu les 2 examens .....</b>	<b>- 13 -</b>
<b>Figure 10: Issue de grossesse en fonction du terme du diagnostic et de la connaissance du statut parental.....</b>	<b>- 15 -</b>

# Lexique

**Del 22q11.2:** délétion 22q11.2

**IMG:** Interruption médicale de grossesse

**OD :** oreillette droite

**VG :** ventricule gauche

**VD :** ventricule droit

**Ao :** aorte

**AP :** artère pulmonaire

## Résumé

**Objectifs:** La délétion 22q11.2 (del22q11.2) est la microdélétion la plus fréquente dans l'espèce humaine. Nous avons effectué, en France, une analyse rétrospective collaborative portant sur le diagnostic prénatal des fœtus porteurs de la del22q11.2.

**Méthodes:** Un total de 272 fœtus a été inclus. Les données sur le diagnostic prénatal, les résultats de l'échographie, les caractéristiques pathologiques, l'issue de grossesse et la transmission parentale ont été analysés.

**Résultats:** Le terme moyen du diagnostic prénatal était de  $25,6 \pm 6$  SA. La plupart des diagnostics (86,8 %) ont été réalisés suite à l'observation d'anomalies à l'échographie (anomalies cardiaques (AC), dans 83,8 % des cas). Sur l'examen fœtopathologique, les AC étaient également les anomalies les plus communes, mais des anomalies thymiques et rénales et une dysmorphie faciale étaient aussi décrites. La délétion était héritée dans 27 % des cas. Une interruption médicale de grossesse (IMG) a été réalisée dans 68,9 % des cas. Si le recours à une IMG ne semble pas dépendre du caractère hérité ou non de l'anomalie, la précocité du diagnostic semble être associée à un taux plus élevé d'IMG.

**Conclusion:** Il s'agit de la plus grande cohorte de diagnostics prénataux de la del22q11.2. Comme dans les cas diagnostiqués après la naissance, les AC sont les anomalies les plus fréquemment observées. Les anomalies du thymus et des reins, ainsi que l'hydramnios devraient également être recherchés en cas de suspicion de diagnostic prénatal de del22q11.2. Seul le moment du diagnostic semble être étroitement associé à l'issue de la grossesse : plus le diagnostic est précoce, plus le taux d'IMG augmente.

**Mots-clés :** Diagnostic prénatal, del22q11.2, échographie, cardiopathies, thymus

## Abstract

**Objective:** The 22q11.2 deletion (del22q11.2) is the most common microdeletion. We performed a collaborative retrospective analysis in France of prenatal diagnoses and outcomes of fetuses carrying the del22q11.2.

**Methods:** A total of 272 fetuses were included. Data on prenatal diagnosis, ultrasound findings, pathological features, outcomes and inheritance were analyzed.

**Results:** The mean time of prenatal diagnosis was  $25.6 \pm 6$  w.g. Most of the diagnoses (86.8%) were prompted by abnormal ultrasound findings (heart defects (HDs), in 83.8% of cases). On fetal autopsy, HDs were again the most common disease feature but thymus, kidney abnormalities and facial dysmorphism were also described. The deletion was inherited in 27% of cases. Termination of pregnancy (TOP) occurred in 68.9% of cases and did not appear to depend on the inheritance status. However, an early diagnosis was associated with a higher TOP rate.

**Conclusion:** This is the largest cohort of prenatal del22q11.2 diagnoses. As in postnatally diagnosed cases, HDs were the most frequently observed abnormalities. However, thymus and kidney abnormalities and polyhydramnios should also be screened for in the prenatal diagnosis of del22q11.2. Only the time of diagnosis appeared to be strongly associated with the pregnancy outcome: the earlier the diagnosis, the higher the TOP rate.

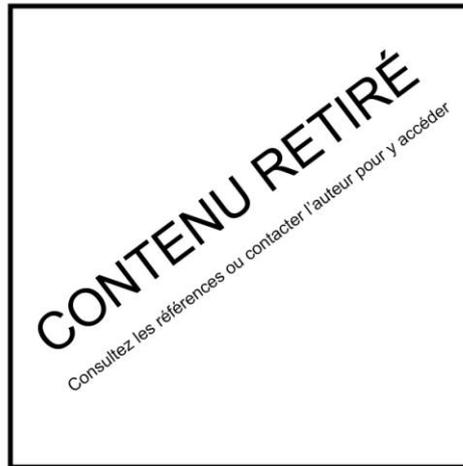
**Keywords:** Prenatal diagnosis, del22q11.2, ultrasounds, heart defect, thymus.

# 1 Introduction

## 1.1 Les cardiopathies congénitales :

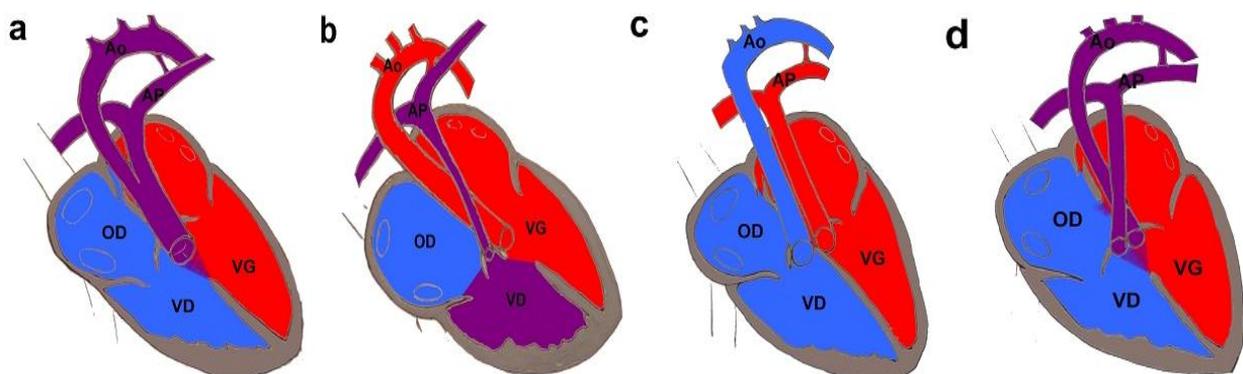
Les cardiopathies congénitales sont les malformations les plus fréquentes, avec une prévalence de 8 pour 1000 à la naissance (1). Leur dépistage au cours de la grossesse est donc essentiel pour les couples afin de connaître la prise en charge postnatale, les possibles traitements chirurgicaux et pouvoir se prononcer éventuellement pour une interruption médicale de la grossesse (IMG) pour les cas les plus sévères lorsque le traitement ne permet pas de traiter l'anomalie de façon définitive. Ce dépistage est réalisé grâce à l'échographie anténatale. Cependant, le taux de dépistage échographique des cardiopathies congénitales reste variable notamment d'un opérateur à l'autre, en fonction de leur expérience, mais aussi en fonction du type de cardiopathie, avec des cardiopathies isolées moins bien dépistées que celles associées à d'autres malformations. Au total, durant la période 2000-2005, seules 57% des cardiopathies congénitales majeures ont été dépistées en prénatal au cours de l'examen échographique (2,3). Une tendance à l'amélioration est néanmoins à noter avec les programmes de formation des échographistes.

Il existe différents types de malformations cardiaques (Figures 1 et 2), mais classiquement il en existe deux grands types: les anomalies conotruncales, les anomalies septales.



**Figure 1: Cœur fœtal normal et anomalies associées  
(adapté de Fluid dynamics of heart development (4))**

Les anomalies conotruncales sont des anomalies de la migration des cellules de la crête neurale. Celles-ci contribuent à la formation du troncus, zone de naissance et de séparation des gros vaisseaux du cœur (aorte et artère pulmonaire). Ces malformations sont donc généralement des atteintes de ces vaisseaux (surtout au niveau de leur départ du cœur). On trouve ainsi comme pathologie, le tronc artériel commun (fusion de l'aorte et de l'artère pulmonaire), l'interruption de l'arc aortique ou la tétralogie de Fallot (cardiopathie associant (1) une sténose pulmonaire, (2) une aorte à cheval sur les deux ventricules, (3) une communication entre les deux ventricules, (4) un ventricule droit hypertrophique).



**Figure 2: Différents types de cardiopathies:**

- |                                     |                              |
|-------------------------------------|------------------------------|
| a. Tronc artériel commun            | b. Tétralogie de Fallot      |
| c. Transposition des gros vaisseaux | d. Canal atrio-ventriculaire |

Les anomalies du septum correspondent à une rupture de la continuité du septum inter-ventriculaire et/ou inter-auriculaire. Elles provoquent des communications anormales entre les différentes cavités cardiaques. Parmi ces anomalies on trouve la communication inter-ventriculaire (CIV), le canal atrio-ventriculaire (CAV, communication entre les 4 cavités), etc. Enfin il est possible que des malformations cardiaques soient complexes et associent plusieurs types d'anomalies.

Si une cause iatrogène (toxiques, médicaments ou maladies métaboliques maternelles) peut parfois expliquer une cardiopathie fœtale, les anomalies chromosomiques et les altérations géniques, longtemps sous estimées, semblent avoir une part prépondérante dans les malformations cardiaques. (5)

De nombreux syndromes génétiques sont à l'origine de malformations cardiaques et plus de 44% des fœtus présentant une cardiopathie en anténatal sont porteurs d'une anomalie génétique avec dans 90% des cas une aneuploïdie (anomalie du nombre de chromosome) (6). La première et la plus connue de ces anomalies est la trisomie 21 ou syndrome de Down (7), retrouvée par exemple chez 50% des fœtus présentant un CAV(8) et dont la prévalence dans la population générale est de 1 cas pour 2000 naissances vivantes.

A côté des aneuploïdies comme les trisomies 13, 18 et 21, dont le diagnostic se fait par la simple réalisation d'un caryotype, il existe des syndromes associés à des pathologies cardiaques dus à des micro-remaniements chromosomiques (micro-délétions, micro-duplications), tels que la délétion 22q11.2 (del22q11.2) ou des modifications géniques comme le syndrome de Holt-Oram (mutation du gène TBX5). C'est pourquoi, il a fallu développer de nouvelles méthodes pour détecter ou caractériser ces anomalies génétiques à l'origine d'une malformation cardiaque congénitale.



## 1.2 Une microdélétion associée aux cardiopathies: la délétion 22q11.2 :

Près de 5% des cardiopathies dépistées en anténatal sont associées à la del22q11.2 (6,9). Il s'agit du syndrome microdélétionnel le plus fréquent chez l'homme avec 1 cas pour 5000 naissances (10). L'expression phénotypique postnatale est hautement variable d'un individu à l'autre et va de cas sévères à des cas presque asymptomatiques. Les cardiopathies (les cardiopathies conotruncales en particulier) sont les malformations les plus fréquemment associées à la del22q11.2 et sont détectées dans 74% des cas (11). Plusieurs autres malformations non cardiaques ont été décrites :

1- une dysmorphie faciale associant une micrognathie, des oreilles basses insérées, un hypertélorisme, une racine du nez large, une pointe du nez bulbeuse, une bouche petite avec des lèvres fines, ainsi qu'une anomalie du palais (11)(Figure 3).



**Figure 3: Enfant porteur de la délétion 22q11.2 présentant une dysmorphie faciale (racine du large, hypertélorisme, petite bouche, oreilles basses)Illustration : Anders Nyberg (12)**

2- une immunodéficience (77%) et une hypocalcémie (50%) sont fréquentes, de par l'existence d'anomalies du thymus et des parathyroïdes et sont diagnostiquées pendant l'enfance.

3- Concernant les fonctions cognitives, la del22q11.2 a été reportée comme étant associée avec un retard du développement et du langage (70-90%), un retard mental

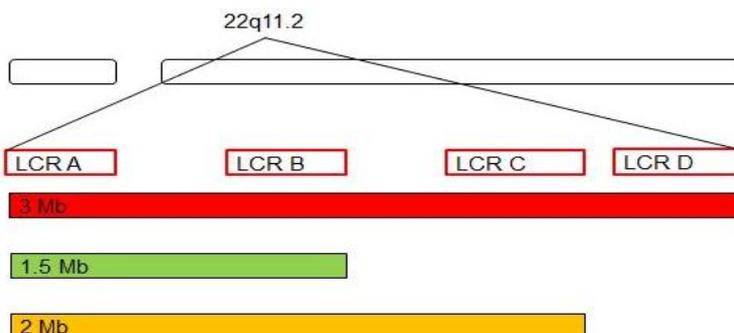
(30%) (13), et des troubles autistiques dans 20% des cas (14). De plus, l'incidence des troubles psychiatriques et du comportement à l'âge adulte est plus élevée que dans la population générale(15).

4- Des troubles de l'alimentation et de la déglutition, des anomalies rénales, une surdité, et des anomalies du larynx, de la trachée ou de l'œsophage sont également décrits.

L'association de l'ensemble de ces signes et la très grande hétérogénéité phénotypique laissent à penser que la fréquence de la del22q11.2 dans la population générale est probablement sous-estimée.

Actuellement, les principales indications pour le dépistage prénatal de la del22q11.2 sont soit un parent porteur de la del22q11.2 soit l'existence de signes d'appel échographiques(16). La découverte d'une cardiopathie fœtale et/ou d'une fente palatine lors d'un examen échographique de routine doit faire suspecter la del22q11.2. Dans une série de 149 fœtus ayant une cardiopathie, Chaoui et al (17) a montré que l'hypoplasie/agénésie thymique est un bon marqueur de la présence d'une del22q11.2 (avec une sensibilité de 85% et une spécificité de 97%). L'augmentation de la clarté nucale, l'hydramnios et le retard de croissance intra utérin ont été aussi rapportés comme étant des anomalies associées à la microdélétion. La grande variabilité phénotypique nous montre aussi que les anomalies mineures détectées à l'examen postnatal sont plus difficilement vues lors du diagnostic prénatal.

La del22q11.2 est due à la présence de nombreux « low copy repeats » notés de A à D (LCRs, région de forte homologie de séquence) dans la région 22q11.2, à l'origine de fréquentes recombinaisons homologues. Dans 85% des cas, la recombinaison a lieu entre les LCRs A et D, à l'origine d'une délétion de 3Mb. Quand la recombinaison a lieu entre d'autres LCRs (A et B, ou A et C, par exemple), la délétion est plus petite (18). Cependant, la variabilité phénotypique ne semble pas dépendre de la taille de la délétion (19) (Figure 4).



**Figure 4: Différentes tailles de la délétion 22q11.2**

Environ 80-90% des del22q11.2 sont *de novo*. Les cas de délétions héritées le sont le plus souvent de parents présentant un phénotype modéré ou faible. Selon une étude portant sur 451 patients avec une del22q11.2 *de novo*(20), le chromosome délété avait une origine maternelle dans 57% des cas, ce qui suggère la présence de plus d'anomalies de la recombinaison méiotique chez les femmes.

Parmi les différents gènes présents dans la région 22q11.2, *TBX1* a un rôle crucial dans l'expression du syndrome associé à la del22q11.2. Des mutations de *TBX1* ont été détectées chez des patients, sans délétion, qui présentaient un phénotype identique à ceux ayant une del22q11.2 classique(21). D'autre part, l'observation de patients ayant une délétion atypique (n'incluant pas *TBX1*) avec un phénotype modéré, suggère que *TBX1* a une implication importante dans le syndrome de la del22q11.2 et notamment sur le phénotype cardiaque, d'autres gènes sont également impliqués (CRKL et UFD1L) (22–24).

A ce jour, peu de données ont été publiées, toujours sur de petites séries, sur le diagnostic prénatal de la del22q11.2. Ces études ciblaient principalement une anomalie prénatale spécifique (comme les cardiopathies ou les anomalies thymiques) et cherchaient à établir la fréquence de del22q11.2 correspondante dans la population affectée (9,17). Notre étude rétrospective collaborative avait pour objectif de savoir :

- 1- sur quel critère est réalisée la recherche de la del22q11.2 en prénatal
- 2- l'origine parentale de la délétion et l'influence de l'âge maternel sur son apparition
- 3- les facteurs influençant la décision des parents concernant l'issue de la grossesse.

## 2 Matériel et méthode

### 2.1 Patients :

Un appel à collaboration a été fait par l'ACLF (Association des Cytogénéticiens de Langue Française, [www.eacrf.org](http://www.eacrf.org)) afin de colliger l'ensemble des cas de diagnostic prénatal de la délétion 22q11.2 réalisé en France. 37 laboratoires ont répondu, permettant de réunir des données concernant 272 fœtus avec une délétion 22q11.2 diagnostiquée pendant la période prénatale, entre 1995 et 2013. Pour chaque cas, les données suivantes ont été recueillies sous forme de tableau : l'indication du dépistage, la nature du prélèvement (liquide amniotique, villosités chorales, sang fœtal ou prélèvement foetopathologique), l'âge de la mère, le sexe du fœtus, la méthode diagnostique, le détail des anomalies échographiques et foetopathologiques, le caractère hérité de la délétion et l'issue de grossesse. (Tableau 1)

Cas	Sexe fœtal	Grossesse		Prélèvement			Signes échographiques	Identification de la délétion		Issue de grossesse	Examen foetopathologique	Évolution postnatale	Analyse parentale
		Âge maternel	Mesure de la ciarté nucale	Indication	Terme (SA)	Type		Terme (SA)	Technique				

Tableau 1: Questionnaire envoyé à chaque laboratoire

### 2.2 Analyse statistique :

Un test de Fisher a été utilisé pour analyser les taux d'interruption de grossesse et un test de Student pour comparer le terme du diagnostic en fonction du caractère hérité de la délétion avec le logiciel StatView. Le test de Mann Whitney a été utilisé pour analyser le délai entre le prélèvement et le diagnostic. Les résultats étaient considérés comme significatifs pour un  $p < 0.05$ .



## 3 Résultats

### 3.1 Données générales :

Le matériel le plus utilisé pour le diagnostic prénatal était le liquide amniotique (82.7%, n=224). Les autres types de prélèvements étaient moins fréquents, avec 10.7% de villosités choriales (n=29), 5.5% de sang fœtal (n=15) et 1.1% d'échantillons fœtopathologiques (n=3). Cette information n'était pas connue dans un cas. Le terme moyen au moment du prélèvement était de 23.9±6.0 semaines d'aménorrhée (SA). L'âge maternel moyen au moment du prélèvement était de 29.5±5.0 ans (Min-Max : 17-45).

Le terme moyen au moment du diagnostic de la del22q11.2 était de 25.6±6 SA (17.1±5.5 SA pour les villosités choriales, 26.7±4.9 SA pour le liquide amniotique). Le délai entre le prélèvement et le diagnostic étaient de 1.7 semaines. Ce délai varie (sans différence significative, p=0.0517) en fonction du type de prélèvement avec 1.5 semaines pour les liquides amniotiques et 3.3 semaines pour les villosités choriales. Dans le cas de prélèvements de villosités choriales, ce délai était d'une demi-semaine dans le cas de parents se sachant porteurs de la del22q11.2 et de 5 semaines quand les parents ne se savaient pas porteurs de la del22q11.2 avant le prélèvement (19 cas). La différence de délai entre ces deux situations est statistiquement significative (p=0.0047).

Dans 93.7% des cas, les délétions étaient diagnostiquées par FISH (Hybridation In Situ fluorescente) (n=252).

La principale indication d'un prélèvement invasif était la découverte d'anomalies à l'examen échographique (86.8%, n=236) (Figure 5a). Dans 9.2% des cas (n=25), le diagnostic prénatal a été réalisé pour rechercher une délétion héritée de parents porteurs. D'autres indications (âge maternel, marqueurs sériques anormaux, mort fœtale in utero et fausse-couche) ont été rapportées dans 11 cas.

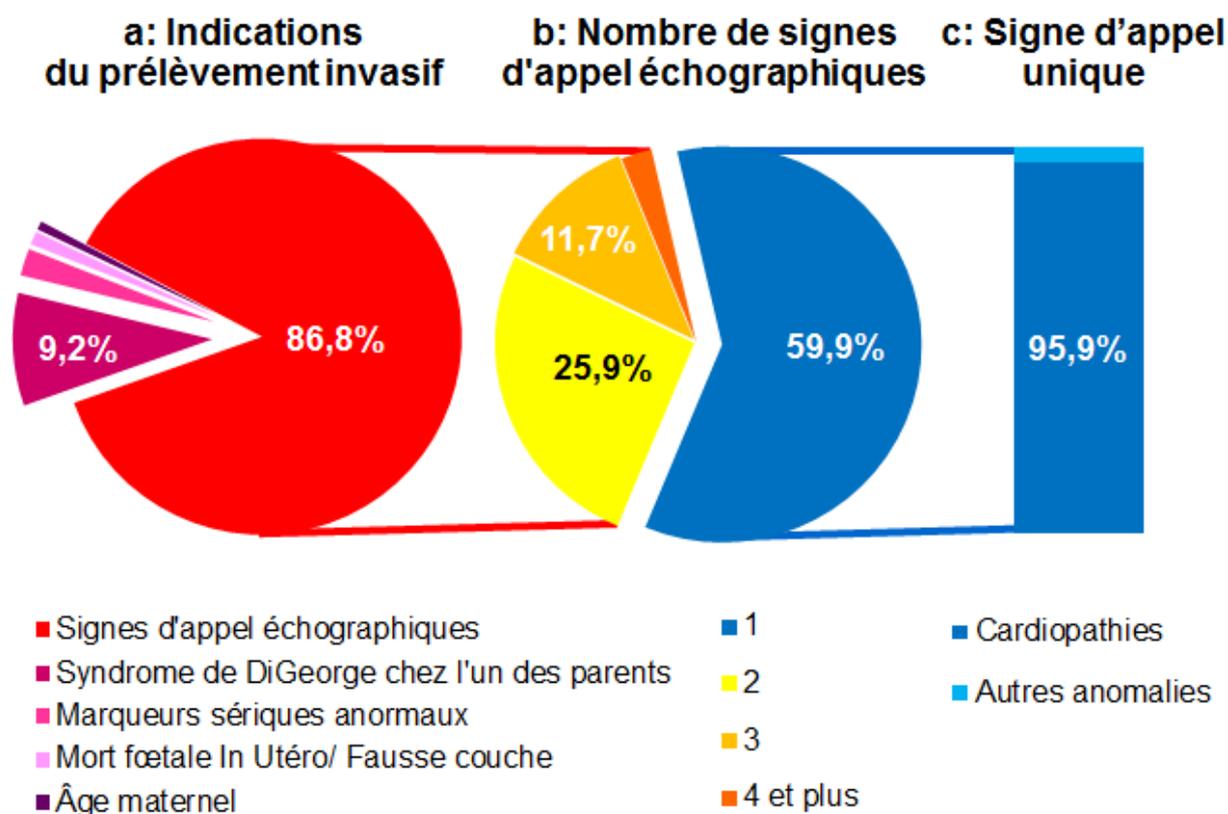


Figure 5: Indications du prélèvement invasif et signes d'appel échographiques

### 3.2 Anomalies échographiques :

Une anomalie cardiaque a été identifiée dans 83.8% des cas (n=228). Dans 62.3% des cas (n=142), la cardiopathie était la seule anomalie détectée. Parmi les 59.9% de fœtus n'ayant qu'un seul signe d'appel échographique (n=148) (Figure 5b), ce signe était une cardiopathie dans 95.9% des cas (n=142) (Figure 5c). Les autres anomalies échographiques retrouvées étaient généralement associées à d'autres signes d'appel. En effet, des anomalies de quantité de liquide amniotique ont été identifiées dans 9.2% des cas et celles-ci étaient associées dans 92% des cas. Ces valeurs étaient de 9.2% et 100% pour les malformations rénales, 7.4% et 95% pour les hyperclartés nucales et hygromas, 5.9% et 93.8% pour les anomalies de la face (dont les fentes palatines) et 3.7% et 90% pour les agénésies et hypoplasies thymiques (Figure 6).

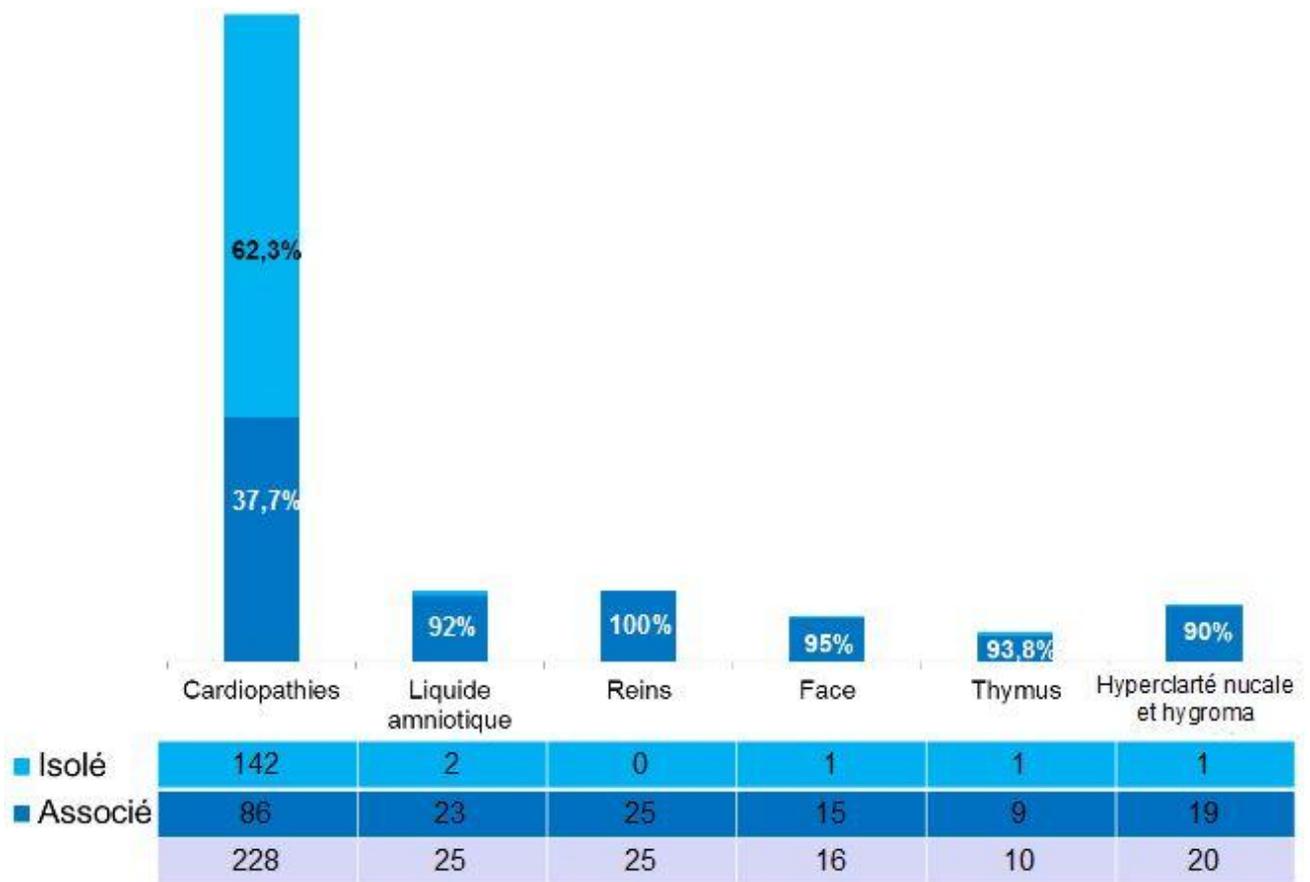


Figure 6: Anomalies à l'examen échographique

La majorité des cardiopathies étaient conotruncales (74.1%; n=169), telles que la tétralogie de Fallot dans 28.5% des cas (n=65), le tronc artériel commun dans 14.9% des cas (n=34) et l'interruption de l'arc aortique dans 8.3% des cas (n=19). Une anomalie isolée du septum était retrouvée dans 8.8% des cas (n=20) (Figure 7). Les cardiopathies étaient plus souvent associées à un autre signe d'appel échographique lorsqu'elles n'étaient pas conotruncales (57.6%) que lorsqu'elles étaient conotruncales dans 30.8% des cas.

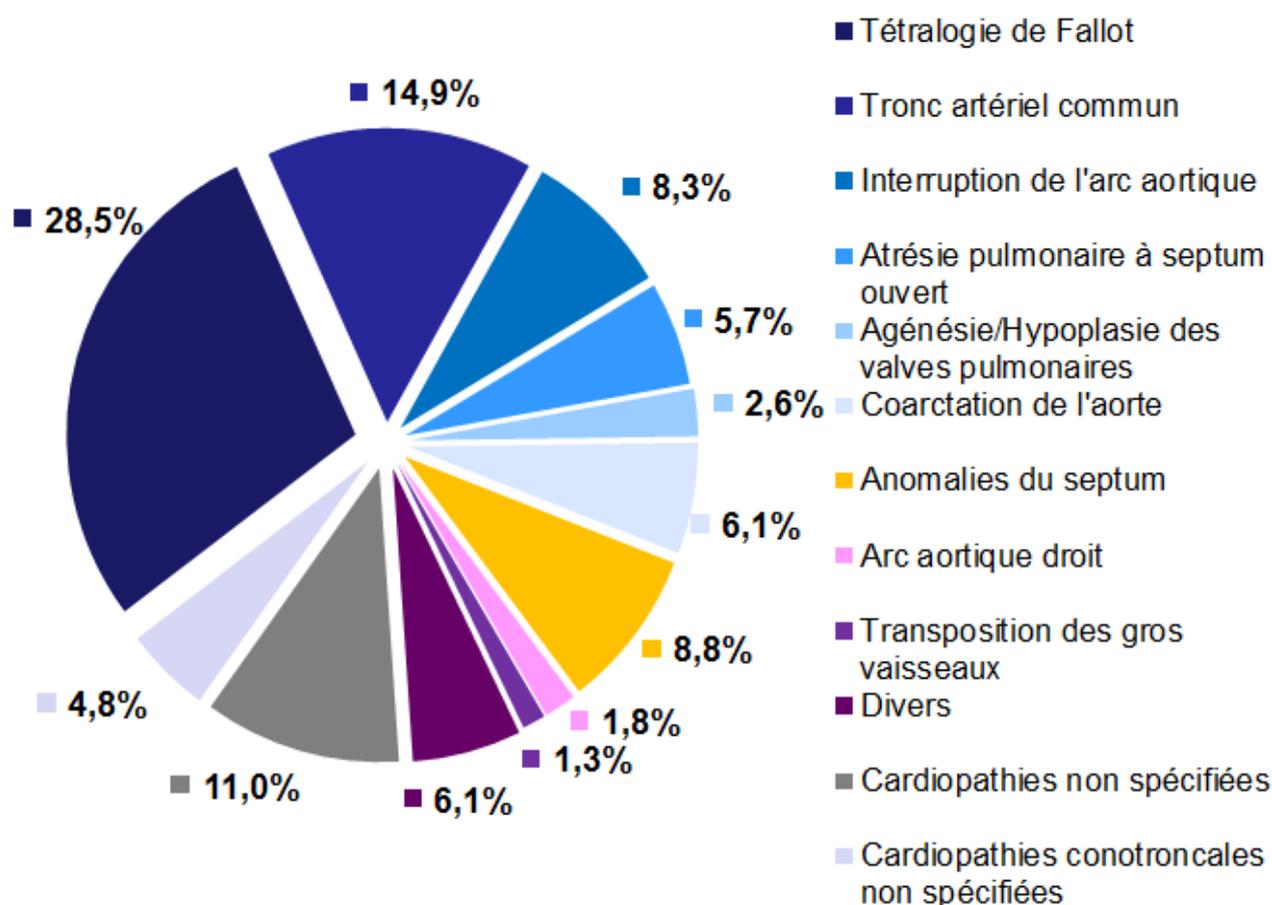
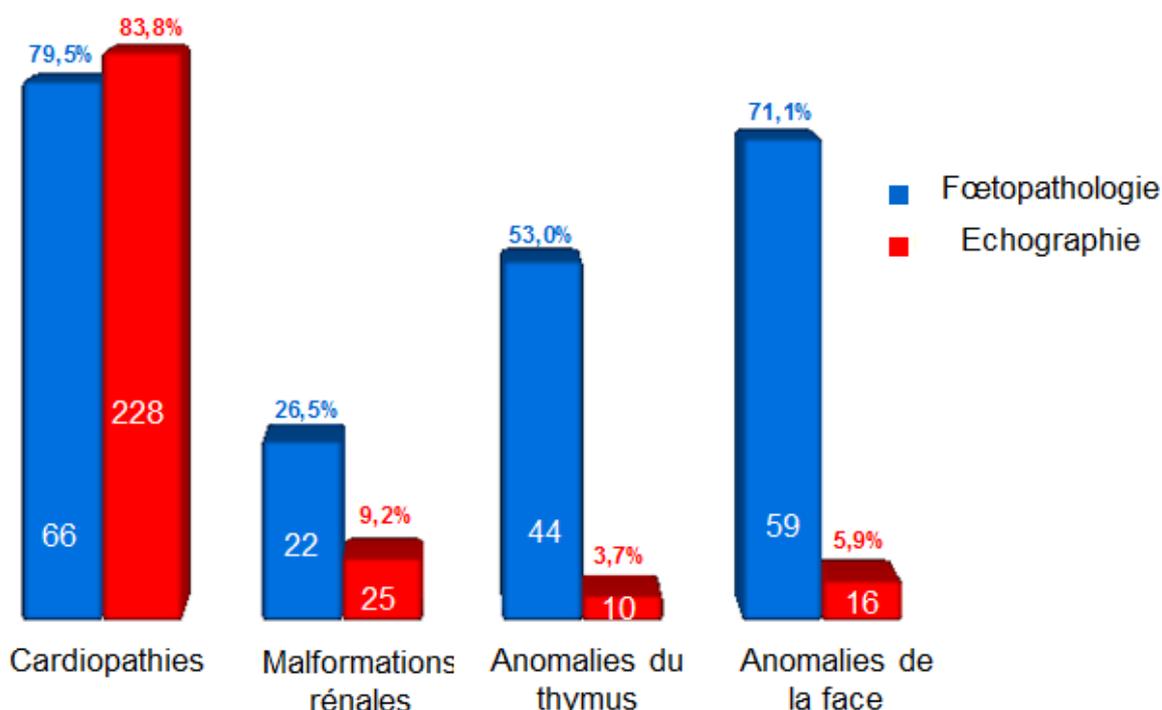


Figure 7: Malformations cardiaques à l'échographie

### 3.3 Anomalies fœtopathologiques :

Un examen fœtopathologique a été réalisé pour 83 fœtus. Après les cardiopathies (identifiées dans 79.5% des cas ; n=66), les dysmorphies faciales sont les anomalies les plus fréquentes (71.1% ; n=59), suivies par les anomalies du thymus (53% ; n=44) et les malformations rénales (26.5% ; n=22) (Figure 8).



**Figure 8: Comparaison des taux d'anomalies entre examen échographique et fœtopathologique**

Comme précédemment pour les anomalies échographiques, les cardiopathies étaient principalement conotruncales (81.8% ; n=54) ; les plus fréquentes étant la tétralogie de Fallot et le tronc artériel commun (22.7% ; n=15), suivis par l'interruption de l'arc aortique (15.2% ; n=10).

Nous avons comparé l'examen fœtopathologique et échographique pour ces 83 cas. Il y avait une bonne corrélation pour les cardiopathies (79.5% et 83.8% respectivement), une faible corrélation pour les malformations rénales (26.5% et 9.2%,  $p=0.001$ ) et une très faible corrélation pour les anomalies de la face (71.1% et 5.9%,  $p<0.0001$ ) et les anomalies thymiques (53% et 3.7%,  $p<0.0001$ ) (Figure 8).

Pour les 83 fœtus ayant eu un examen fœtopathologique, les taux de détection à l'échographie étaient élevés pour les cardiopathies et les fentes palatines ; les anomalies cardiaques ont été détectées dans 86.3% des cas (57 sur 66) et les fentes palatines dans 75% des cas (3 sur 4). En revanche, ces taux de détection étaient faibles pour les anomalies thymiques (9.1% ; 4 sur 44) et les anomalies rénales (50% ; 11 sur 22) (Figure 9).

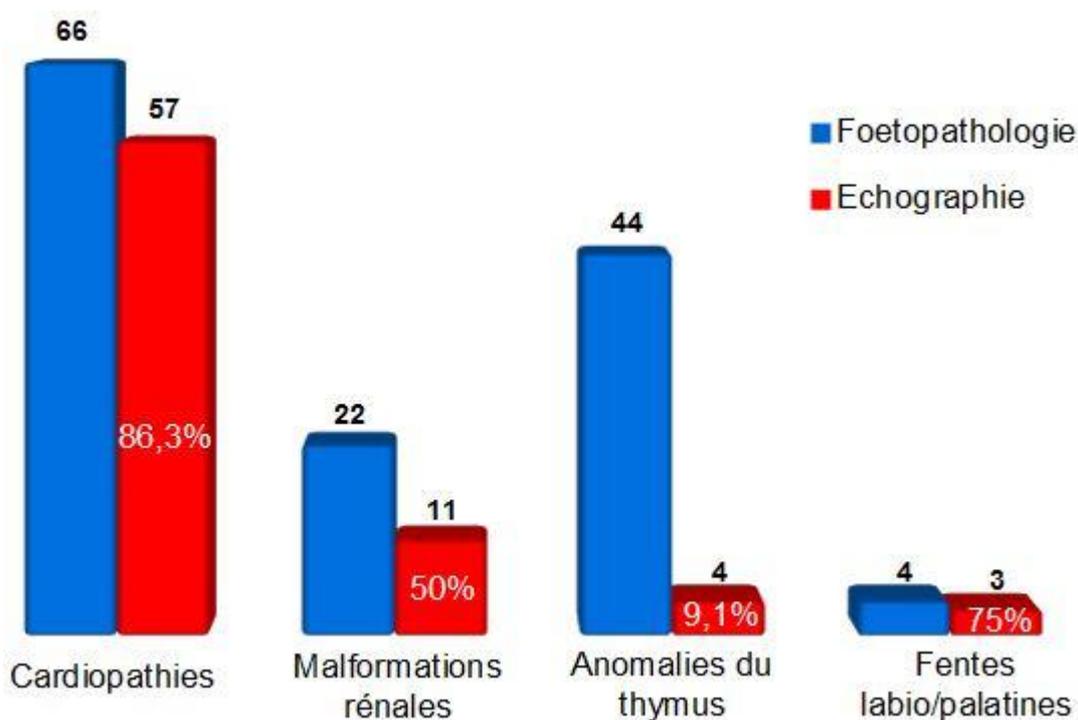


Figure 9: Concordance entre l'examen foetopathologique et l'examen échocardiographique sur les 83 fœtus ayant eu les 2 examens

### 3.4 Transmission parentale :

Des données sur l'origine parentale de la délétion étaient disponibles pour 189 cas et la del22q11.2 était *de novo* dans 138 cas (73%). En moyenne, le diagnostic était fait significativement plus tôt ( $p < 0.001$ ) dans les cas hérités que dans les cas *de novo* (22.1 SA contre 26.5 SA respectivement).

La del22q11.2 était principalement d'origine maternelle (76.1% ; 35 cas sur 46). L'origine parentale n'était pas connue pour 5 cas.

### 3.5 Issue de grossesse :

L'issue de grossesse était connue pour 238 fœtus. Dans 68.9% des cas (164 sur 238), les parents ont décidé d'interrompre la grossesse. Une naissance a eu lieu



dans 28.2% des cas (67 sur 238), une mort fœtale in utero dans 2.1% des cas et une fausse couche dans 0.8% des cas.

En moyenne, le diagnostic était significativement réalisé plus tôt ( $p=0.014$ ) dans les cas d'une interruption médicale de grossesse (IMG) que lorsque celle-ci était poursuivie (24.9 SA contre 27.0 SA respectivement).

### **3.6 Issue de grossesse et caractère hérité de la délétion (Figure 10):**

Afin de connaître la relation entre l'origine de la délétion, l'issue de grossesse et le terme du diagnostic, nous avons étudié deux groupes de fœtus : ceux dont le diagnostic prénatal a été réalisé parce que l'un des deux parents se savait porteur de la del22q11.2 (groupe 1) et ceux dont le statut des parents n'était pas connu avant le prélèvement (groupe 2).

Le terme moyen du diagnostic était significativement ( $p<0.001$ ) plus précoce pour le groupe 1 que pour le groupe 2 (17.3 SA et 26.3 SA respectivement). Nous avons ensuite séparé le groupe 2 en deux sous-groupes, selon le caractère hérité ou non de la délétion (groupe 2a : délétion héritée, groupe 2b : délétion *de novo*). Il n'y avait pas de différence significative entre les termes du diagnostic entre ces deux sous-groupes.

Nous avons ensuite comparé, dans les groupes 1 et 2 séparément, l'issue de grossesse en fonction du terme du diagnostic. Ce dernier était significativement plus précoce pour les grossesses interrompues dans le groupe 1 (à 14.0 SA pour les IMG et 22.3 SA pour les grossesses poursuivies ;  $p=0.0027$ ) et dans le groupe 2b (les cas *de novo*, avec respectivement 25.5 SA pour les IMG et 28.6 SA pour les grossesses poursuivies ;  $p=0.004$ ). Il n'y pas de différence significative pour le groupe 2a qui ne comprend que 21 patients.

Lorsque l'on compare les groupes 1, 2a et 2b, il n'y pas de différence significative pour les taux d'IMG, avec comme valeurs 42.9% ( $n=9$  sur 21), 33.3% ( $n=7$  sur 21) et 23.1% ( $n=28$  sur 121) respectivement.

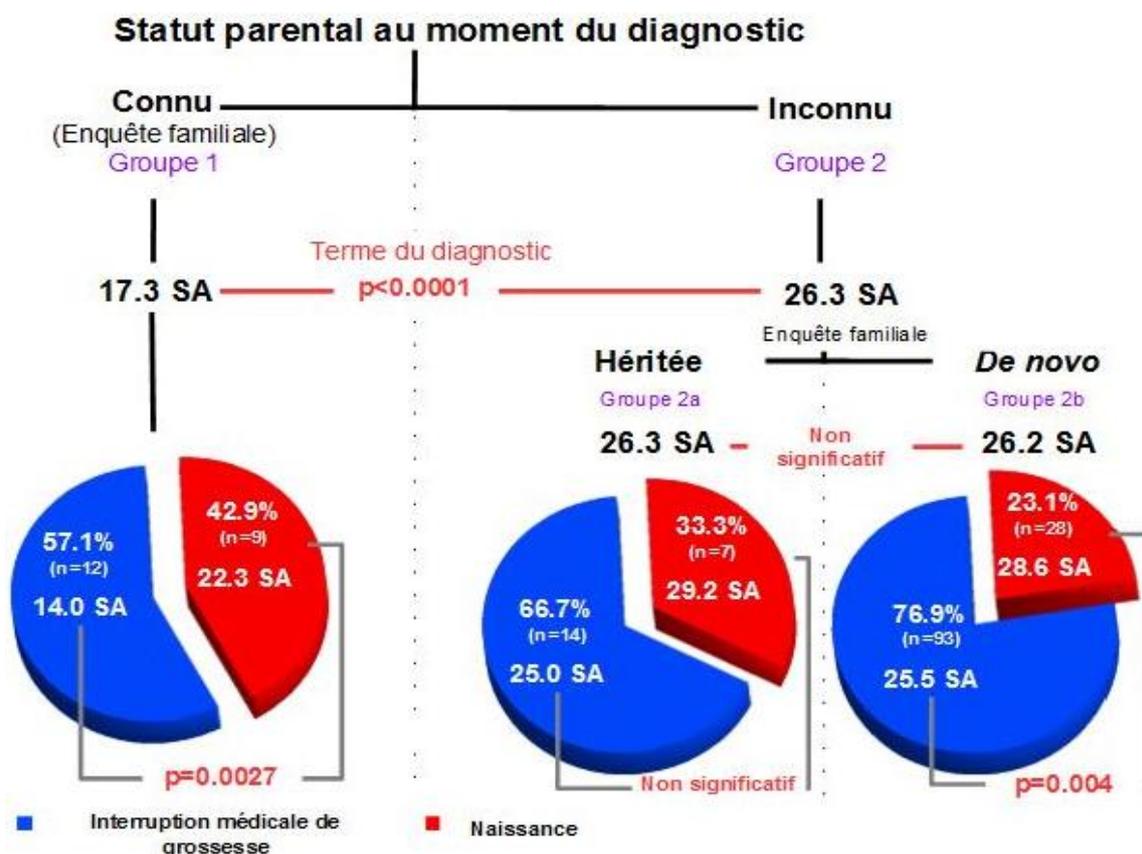


Figure 10: Issue de grossesse en fonction du terme du diagnostic et de la connaissance du statut parental

### 3.7 Evaluation clinique des cas nés vivants :

Des informations cliniques étaient disponibles pour 56 des 67 cas nés vivants. Le terme moyen à la naissance était de 36.8 SA (Min-Max : 22-41), le poids moyen à la naissance était de 2690 g et la taille moyenne était de 46.7 cm. Le poids de naissance était inférieur au 10<sup>ème</sup> percentile dans 38.5% des cas (n=15 sur 39), dont 18% inférieur au 3<sup>ème</sup> percentile (n=7 sur 39). Concernant la taille à la naissance, 30.6% avaient une taille inférieure au 10<sup>ème</sup> percentile (n=9 sur 22), dont 27% inférieur au 3<sup>ème</sup> percentile.

Vingt-six enfants (38.8%) ont été hospitalisés et 11 sont décédés en période néonatale (16.4%) : 3 pendant la chirurgie cardiaque, 4 durant leur séjour en soins intensifs et 4 pour une cause inconnue. L'âge moyen au moment du décès était de 7 jours.

## 4 Discussion

### 4.1 Critères de recherche de la del22q11.2 :

Cette étude collaborative réunit 272 foetus de 37 laboratoires français. Nos résultats ont montré que le terme moyen du diagnostic de la del22q11.2 était de  $25.6 \pm 6$  SA ; ce qui confirme que le diagnostic de la del22q11.2 est posé au deuxième trimestre de la grossesse. En effet, la principale indication pour un prélèvement invasif était la découverte d'au moins une anomalie lors de l'examen échographique (une cardiopathie dans 83.8% des cas) difficilement identifiable lors du premier trimestre de la grossesse. Néanmoins, dans 10.1% des cas, un prélèvement de villosités choriales a été réalisé avant qu'une cardiopathie ait pu être identifiée. Dans 10 de ces 29 cas, les échantillons ont été prélevés parce que l'un des deux parents se savait porteur de la délétion. Dans les 19 cas restants, la recherche de la del22q11.2 a été motivée par la découverte d'anomalies échographiques ultérieures (généralement des cardiopathies). Ceci pourrait expliquer que le délai entre le prélèvement et le diagnostic de la del22q11.2 dans ces cas-là (5 semaines) était plus long que lorsqu'une biopsie de trophoblaste était réalisée à cause d'une indication parentale (une demi-semaine).

Le signe d'appel échographique le plus fréquent était une cardiopathie ; celle-ci était principalement conotruncale (74.1%), telle que la tétralogie de Fallot (28.5%), le tronc artériel commun (14.9%) et l'interruption de l'arc aortique (8.3%). Il n'y avait pas de cas de transposition des gros vaisseaux (TGV) isolée, ce qui est cohérent avec les études précédentes montrant que les TGV isolées ne sont pas associées à des anomalies chromosomiques(5). Les anomalies cardiaques étaient les seules malformations identifiées dans 62.3% des cas, suggérant que la del22q11.2 doit toujours être recherchée dans les cas d'une cardiopathie isolée ; particulièrement lorsqu'elle est conotruncale. Des résultats similaires ont été observés pour l'examen

foetopathologique, qui confirme la haute fréquence des cardiopathies (79.5%), et celles conotruncales notamment (81.8%).

Cette corrélation entre examen échographique et foetopathologique n'a pas été observée pour les autres anomalies (sauf pour les anomalies du palais, dont 3 sur 4 ont été identifiées à l'échographie). Les taux de détections échographiques pour les anomalies du thymus et de la face associés à la del22q11.2 étaient très faibles (3.7% et 3.3% respectivement). Ceci signifie probablement qu'il est plus difficile d'identifier ces anomalies à l'échographie, et que ceci est très opérateur et appareil dépendant (particulièrement pour l'hypoplasie du thymus). Même si des anomalies de la face autres que les fentes palatines (telles que l'hypertélorisme, les malformations des oreilles et les petites bouches) pourrait être plus facilement détectables avec l'avènement de l'échographie en trois dimensions (comparée à l'échographie en deux dimensions, qui ne permet d'obtenir qu'une vue partielle de la face fœtale), il est peu probable qu'un prélèvement invasif à la recherche de la del22q11.2 soit réalisé uniquement sur des éléments suspects de la face.

Concernant les autres anomalies échographiques, un hydramnios était présent dans 9.2% des cas. La prévalence d'anomalies rénales était de 9.2% (à l'échographie) et 26.5% (à l'examen foetopathologique). Comme il a déjà été suggéré, l'hydramnios et les malformations rénales doivent être considérés comme des signes d'appels associés à la del22q11.2 (9). L'hyperclarté nucale était relativement fréquente (7.4%) et semble être un bon marqueur de l'existence d'une cardiopathie (25).

Enfin, lorsqu'une cardiopathie est diagnostiquée, toutes autres anomalies (telles que les hydramnios ou les malformations rénales) doivent être consciencieusement recherchées afin d'orienter le diagnostic.

Dans les études postnatales sur la del22q11.2, les cardiopathies sont les malformations les plus fréquentes. Bien que leur taux dans notre série (83.8%) soit plus élevé que dans les séries postnatales (75%) (26,27), il est établi que la prévalence des cardiopathies diminue avec l'âge, et un taux plus faible est observé



chez les adultes (30%)(28,29). Ceci peut facilement être expliqué par l'importante morbidité associée aux cardiopathies qui constituent un risque majeur de mortalité chez les patients ayant une dél22q11.2 (notamment dans les six premiers mois de vie) (27). Ces résultats sont confirmés dans notre étude, où l'important taux de décès néonatal (16.4%) était principalement dû aux cardiopathies.

Concernant les malformations autres que les cardiopathies, nous avons trouvé que les examens fœtopathologiques avaient identifié une anomalie rénale dans 26.5% des cas. Ces valeurs sont quasiment similaires à la prévalence postnatale (36%) (27). Par contre, la prévalence d'anomalies du thymus (53% de nos examens fœtopathologiques) ne peut pas être comparée aux données postnatales car la fonction immunitaire peut être testée plus facilement après la naissance. Hormis les fentes labiales et palatines, certaines malformations du palais (comme les fentes vélaires ou les luettes bifides) sont impossibles à détecter à l'échographie. Une seule fente vélaire a été identifiée parmi nos examens fœtopathologiques; c'était l'unique cas de fente qui n'avait pas été vu à l'échographie.

## **4.2 Origine parentale et influence de l'âge maternel :**

Contrairement à Delio et al, nous n'avons pas pu étudier l'origine parentale des délétions *de novo*. Dans notre étude, 76.1% des délétions héritées sont d'origine maternelle. Dans une précédente étude sur les capacités de reproduction (30), les adultes ayant un syndrome del22q11.2 avaient significativement moins d'enfants que des sujets non atteints. Dans le groupe de sujets atteints, les femmes étaient plus nombreuses à avoir des enfants que les hommes (22.5% vs 5.7% respectivement). Les femmes qui n'avaient pas particulièrement de retards mentaux ou de troubles neurologiques, avaient un nombre d'enfants comparable au groupe contrôle. En revanche, ceci n'était pas vrai chez les hommes ayant le même phénotype cérébral. Si ils avaient plus d'enfants que les hommes atteints d'un retard mental, ils en avaient moins que les hommes non atteints (5.7%, 14.8% et 41.1% respectivement). Ces données nous font suggérer deux hypothèses : les retards mentaux et les

problèmes cognitifs de la del22q11.2 à l'âge adulte, serait plus sévères chez les hommes que chez les femmes (31), et la del22q11.2 pourrait être à l'origine d'une diminution de la fertilité chez les hommes et de troubles de la spermatogenèse (mais ce sujet n'a pas été étudié).

A l'inverse des aneuploïdies comme la trisomie 21, la survenue du syndrome associé à la del22q11.2 n'a pas de lien avec l'âge maternel. En effet l'âge maternel médian au moment du diagnostic pour les délétions *de novo* était de 30 ans, ce qui correspond à l'âge maternel médian de toute la série. Il n'y a donc pas d'augmentation d'apparition de la délétion avec l'augmentation de l'âge maternel.

### **4.3 Facteurs influençant le choix des parents :**

Dans notre série, 68.9% des parents ont choisi d'interrompre la grossesse. Plus le diagnostic était posé tôt, plus il était associé à une décision d'IMG, avec un diagnostic à 24.9 SA dans le cas d'IMG et 27.0 SA pour les grossesses qui ont été poursuivies. Le taux d'IMG était similaire que les parents se sachent porteurs de la délétion avant ou après le diagnostic ou que la délétion soit *de novo* ou héritée. Si le caractère hérité de la délétion ne semble pas influencer la décision des parents, les résultats tendent à suggérer que plus de 50% des parents porteurs de la del22q11.2 ont une perception négative du syndrome.

Pour les couples dont l'un des 2 membres est connu comme porteur de la del22q11.2, lorsque l'on compare les termes des diagnostics dans les cas d'IMG ou de grossesses conservées, on observe une différence de 8 semaines. Il semble que les couples avec un parent porteur de la del22q11.2 qui souhaitent faire la demande d'une IMG (n=12) préfèrent un diagnostic précoce (par exemple grâce à une biopsie de trophoblaste, en moyenne à 14 SA). Ces observations suggèrent que ces parents porteurs de la délétion ont une image négative du syndrome, puisqu'ils demandent une IMG avant même la découverte d'une anomalie échographique.

Pour les parents dont l'un est porteur de la del22q11.2 et ayant demandé une amniocentèse, il est difficile de savoir s'ils voulaient simplement connaître le statut du fœtus avant la naissance ou bien s'il ne leur a pas été proposé de diagnostic précoce par biopsie de trophoblaste (et donc de savoir dans ce cas si les parents ont moins tendance à demander une IMG lorsque la grossesse est plus avancée).

## 5 Conclusion

Il s'agit ici de la plus grande étude sur le diagnostic prénatal de la del22q11.2 jusqu'à ce jour. Ce syndrome est diagnostiqué le plus souvent au second trimestre de la grossesse et la plus fréquente des indications est la découverte d'une anomalie échographique (le plus souvent une cardiopathie, qui est déjà connue comme le principal signe d'appel de la del22q11.2). Même lorsque la cardiopathie est l'unique signe identifié à l'échographie, la délétion doit être recherchée.

De plus, les anomalies des reins, de la face, du thymus et l'hydramnios sont des signes associés fréquents et doivent être observés avec attention, surtout lorsqu'une cardiopathie est découverte en même temps.

La décision des parents d'interrompre ou de conserver la grossesse semble être influencée par le terme du diagnostic plutôt que par le caractère hérité de la délétion.

## Bibliographie

1. Dolk H, Loane M, Garne E, a European Surveillance of Congenital Anomalies (EUROCAT) Working Group. Congenital Heart Defects in Europe: Prevalence and Perinatal Mortality, 2000 to 2005. *Circulation*. 14 févr 2011;123(8):841- 849.
2. Tegnander E, Williams W, Johansen OJ, Blaas H-GK, Eik-Nes SH. Prenatal detection of heart defects in a non-selected population of 30 149 fetuses- detection rates and outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol*. mars 2006;27(3):252- 265.
3. Tegnander E, Eik-Nes SH. The examiner's ultrasound experience has a significant impact on the detection rate of congenital heart defects at the second-trimester fetal examination. *Ultrasound Obstet Gynecol*. juill 2006;28(1):8- 14.
4. Santhanakrishnan A, Miller LA. Fluid Dynamics of Heart Development. *Cell Biochem Biophys*. 1 sept 2011;61(1):1- 22.
5. Pierpont ME, Basson CT, Benson DW Jr, Gelb BD, Giglia TM, Goldmuntz E, et al. Genetic basis for congenital heart defects: current knowledge: a scientific statement from the American Heart Association Congenital Cardiac Defects Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young: endorsed by the American Academy of Pediatrics. *Circulation*. 12 juin 2007;115(23):3015- 3038.
6. Moore JW, Binder GA, Berry R. Prenatal diagnosis of aneuploidy and deletion 22q11.2 in fetuses with ultrasound detection of cardiac defects. *Am J Obstet Gynecol*. déc 2004;191(6):2068- 2073.
7. Robert-Gnansia E, Francannet C, Bozio A, Bouvagnet P. Épidémiologie, étiologie et génétique des cardiopathies congénitales. *EMC - Cardiol-Angéiologie*. mai 2004;1(2):140- 160.
8. Bonnet D. Cœur et vaisseaux dans les affections génétiques. *Encycl Méd Chir Elsevier Paris Cardiol-Angéiologie 11-050--10 Pédiatrie 4-075--10* 1999 7 P. 1999;
9. Bretelle F, Beyer L, Pellissier MC, Missirian C, Sigaudy S, Gamberre M, et al. Prenatal and postnatal diagnosis of 22q11.2 deletion syndrome. *Eur J Med Genet*. nov 2010;53(6):367- 370.
10. Scambler PJ. The 22q11 deletion syndromes. *Hum Mol Genet*. oct 2000;9(16):2421- 2426.

11. McDonald-McGinn DM, Kirschner R, Goldmuntz E, Sullivan K, Eicher P, Gerdes M, et al. The Philadelphia story: the 22q11.2 deletion: report on 250 patients. *Genet Couns Geneva Switz.* 1999;10(1):11- 24.
12. Carlsson A. -22q11 deletion syndrome [Internet]. [Cité 13 févr 2014]. Disponible sur: <http://mun-h-center.se/en/Mun-H-Center/Mun-H-Center-E/MHC-Basen/Diagnoser/22q11-deletion-syndrome/>
13. Wang PP, Solot C, Moss EM, Gerdes M, McDonald-McGinn DM, Driscoll DA, et al. Developmental presentation of 22q11.2 deletion (DiGeorge/velocardiofacial syndrome). *J Dev Behav Pediatr JDBP.* oct 1998;19(5):342- 345.
14. Fine SE, Weissman A, Gerdes M, Pinto-Martin J, Zackai EH, McDonald-McGinn DM, et al. Autism Spectrum Disorders and Symptoms in Children with Molecularly Confirmed 22q11.2 Deletion Syndrome. *J Autism Dev Disord.* août 2005;35(4):461- 470.
15. Bassett AS, Chow EW. Schizophrenia and 22q11. 2 deletion syndrome. *Curr Psychiatry Rep.* 2008;10(2):148- 57.
16. Driscoll DA. Prenatal diagnosis of the 22q11. 2 deletion syndrome. *Genet Med.* 2001;3(1):14- 8.
17. Chaoui R, Kalache KD, Heling KS, Tennstedt C, Bommer C, Körner H. Absent or hypoplastic thymus on ultrasound: a marker for deletion 22q11. 2 in fetal cardiac defects. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2002;20(6):546- 52.
18. Edelmann L, Pandita RK, Morrow BE. Low-copy repeats mediate the common 3-Mb deletion in patients with velo-cardio-facial syndrome. *Am J Hum Genet.* avr 1999;64(4):1076- 1086.
19. Michaelovsky E, Frisch A, Carmel M, Patya M, Zarchi O, Green T, et al. Genotype-phenotype correlation in 22q11.2 deletion syndrome. *BMC Med Genet.* 2012;13:122.
20. Delio M, Guo T, McDonald-McGinn DM, Zackai E, Herman S, Kaminetzky M, et al. Enhanced Maternal Origin of the 22q11.2 Deletion in Velocardiofacial and DiGeorge Syndromes. *Am J Hum Genet.* mars 2013;92(3):439- 447.
21. Yagi H, Furutani Y, Hamada H, Sasaki T, Asakawa S, Minoshima S, et al. Role of *TBX1* in human del22q11. 2 syndrome. *The Lancet.* 2003;362(9393):1366- 73.
22. Verhagen JMA, Diderich KEM, Oudesluijs G, Mancini GMS, Eggink AJ, Verkleij-Hagoort AC, et al. Phenotypic variability of atypical 22q11.2 deletions not including *TBX1*. *Am J Med Genet A.* oct 2012;158A(10):2412- 2420.
23. Wadey R, McKie J, Papapetrou C, Sutherland H, Lohman F, Osinga J, et al. Mutations of *UFD1L* are not responsible for the majority of cases of DiGeorge

- Syndrome/velocardiofacial syndrome without deletions within chromosome 22q11. *Am J Hum Genet.* juill 1999;65(1):247- 249.
24. Yamagishi H. The 22q11. 2 deletion syndrome. Presented at the 1235th Meeting of the Keio Medical Society in Tokyo [Internet]. Citeseer; 2001 [cité 27 janv 2014]. Disponible sur: <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.129.4321&rep=rep1&type=pdf>
  25. Khalil A, Nicolaides KH. Fetal heart defects: potential and pitfalls of first-trimester detection. *Semin Fetal Neonatal Med.* oct 2013;18(5):251- 260.
  26. McDonald-McGinn DM, Tonnesen MK, Laufer-Cahana A, Finucane B, Driscoll DA, Emanuel BS, et al. Phenotype of the 22q11.2 deletion in individuals identified through an affected relative: cast a wide FISHing net! *Genet Med Off J Am Coll Med Genet.* févr 2001;3(1):23- 29.
  27. Ryan AK, Goodship JA, Wilson DI, Philip N, Levy A, Seidel H, et al. Spectrum of clinical features associated with interstitial chromosome 22q11 deletions: a European collaborative study. *J Med Genet.* 10 janv 1997;34(10):798- 804.
  28. Cohen E, Chow EW, Weksberg R, Bassett AS. Phenotype of adults with the 22q11 deletion syndrome: A review. *Am J Med Genet.* 8 oct 1999;86(4):359- 365.
  29. Bassett AS, Chow EWC, Husted J, Weksberg R, Caluseriu O, Webb GD, et al. Clinical Features of 78 Adults With 22q11 Deletion Syndrome. *Am J Med Genet A.* 1 nov 2005;138(4):307- 313.
  30. Costain G, Chow EWC, Silversides CK, Bassett AS. Sex differences in reproductive fitness contribute to preferential maternal transmission of 22q11.2 deletions. *J Med Genet.* 2 nov 2011;48(12):819- 824.
  31. Sobin C, Kiley-Brabeck K, Monk SH, Khuri J, Karayiorgou M. Sex differences in the behavior of children with the 22q11 deletion syndrome. *Psychiatry Res.* 31 mars 2009;166(1):24- 34.