



**HAL**  
open science

# Apport de l'analyse chromosomique sur puce à ADN pour une mesure de la clarté nucale supérieure ou égale à 3,5 mm

Ludivine Briançon

► **To cite this version:**

Ludivine Briançon. Apport de l'analyse chromosomique sur puce à ADN pour une mesure de la clarté nucale supérieure ou égale à 3,5 mm. Gynécologie et obstétrique. 2020. dumas-02985829

**HAL Id: dumas-02985829**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02985829>**

Submitted on 2 Nov 2020

**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.

## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance.

La propriété intellectuelle du document reste entièrement celle du ou des auteurs. Les utilisateurs doivent respecter le droit d'auteur selon la législation en vigueur, et sont soumis aux règles habituelles du bon usage, comme pour les publications sur papier : respect des travaux originaux, citation, interdiction du pillage intellectuel, etc.

Il est mis à disposition de toute personne intéressée par l'intermédiaire de [l'archive ouverte DUMAS](#) (Dépôt Universitaire de Mémoires Après Soutenance).

Si vous désirez contacter son ou ses auteurs, nous vous invitons à consulter la page de DUMAS présentant le document. Si l'auteur l'a autorisé, son adresse mail apparaîtra lorsque vous cliquerez sur le bouton « Détails » (à droite du nom).

Dans le cas contraire, vous pouvez consulter en ligne les annuaires de l'ordre des médecins, des pharmaciens et des sages-femmes.

Contact à la Bibliothèque universitaire de Médecine Pharmacie de Grenoble :  
[bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr](mailto:bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr)

**Apport de l'analyse chromosomique sur puce à ADN pour  
une mesure de la clarté nucale supérieure ou égale à  
3,5 mm**

Ludivine Briançon



UNIVERSITÉ GRENOBLE ALPES  
U.F.R DE MÉDECINE DE GRENOBLE

**DÉPARTEMENT DE MAÏEUTIQUE**

**APPORT DE L'ANALYSE CHROMOSOMIQUE SUR PUCE À ADN  
POUR UNE MESURE DE LA CLARTÉ NUCALE  
SUPÉRIEURE OU ÉGALE À 3,5 MM**

Par : BRIANÇON - Ludivine

[Données à caractère personnel]

Mémoire soutenu le 18 juin 2020

En vue de l'obtention du Diplôme d'État de Sage-femme

Année 2020

## RÉSUMÉ

Objectifs : Cette étude a été réalisée dans le but de déterminer la prévalence des anomalies chromosomiques diagnostiquées par l'Analyse Chromosomique sur Puce à ADN (ACPA) dans le cadre d'une clarté nucale  $\geq 3,5$  mm avec un caryotype normal. L'évolution de la grossesse, la présence de signes échographiques et/ ou de malformations ainsi que l'issue de grossesse ont été décrits.

Méthodes : Il s'agit d'une étude quantitative, descriptive, rétrospective et monocentrique. Ont été pris en compte tous les dossiers présentés au centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal (CPDPN) du CHU de Grenoble du 1<sup>er</sup> janvier 2013 au 31 décembre 2018 pour une mesure de la clarté nucale  $\geq 3,5$  mm à l'échographie du 1<sup>er</sup> trimestre avec un caryotype normal.

Résultats : 195 dossiers ont été inclus. La clarté nucale médiane est de 4,2 mm (IIQ [3,7 ; 5,5]). Au total, dans 9,2 % (18/195) des cas un CNV a été identifié. La prévalence des anomalies diagnostiquées par ACPA est de 6,2 % (12/195 IC 95 % [2,8 % ; 9,6 %]), la proportion des variants de signification inconnue est de 3 % (6/195). Des signes et/ou malformations échographiques ont été relevés dans 55,4 % (108/195) des cas. L'issue de grossesse est favorable dans 66,2 % (94/195) des cas.

Conclusion : La prévalence des anomalies diagnostiquées par ACPA au CHUGA dans un contexte de clarté nucale  $\geq 3,5$  mm à caryotype normal est similaire aux données de la littérature.

Mots-clés : Analyse chromosomique sur puce à ADN (ACPA), Hyperclarté nucale (HCN), Diagnostic prénatal

## ABSTRACT

Objectives: The aim of this study was to determine the prevalence of chromosomal abnormalities diagnosed by array comparative genomic hybridization (Array-CGH) in the context of nuchal translucency  $\geq 3.5$  mm with a normal karyotype. The development of the pregnancy, the presence of ultrasound markers and/or malformations as well as the pregnancy outcome were also described.

Methods: This is a quantitative, descriptive, retrospective and monocentric study. All the cases of increased nuchal translucency  $\geq 3,5$  mm during the first trimester with a normal karyotype presented at the multidisciplinary prenatal diagnostic center (CPDPN) of the Grenoble University Hospital from January 1, 2013 to December 31, 2018 were included.

Results: 195 files were included. Median nuchal translucency is 4.2 mm (IIQ [3.7 ; 5.5]). A CNV has been identified in 9.2 % (18/195) of the cases. The prevalence of abnormalities diagnosed by Array-CGH is 6.2 % (12/195 95 % CI [2.8 % ; 9.6 %]), the proportion of variant of unknown significance is 3 % (6/195). Ultrasound markers and/or malformations were noted in 55.4 % (108/195). The pregnancy outcome is good in 66.2 % (94/195) of the cases.

Conclusion: The prevalence of abnormalities diagnosed by Array-CGH at the Grenoble Alpes University Hospital Center in a context of nuchal translucency  $\geq 3.5$  mm with normal karyotype is similar to the data reported in the literature.

Key words: Array comparative genomic hybridization (Array-CGH), Increased nuchal translucency, Prenatal diagnostic

## REMERCIEMENTS

Je remercie les membres du jury :

**Mme Chantal SEGUIN** : Directrice du Département Maïeutique de l'UFR de Médecine de Grenoble, Université Grenoble Alpes, Présidente du jury ;

**Mme le Docteur Véronique SATRE** : MCU - Praticien Hospitalier au Laboratoire de Génétique Chromosomique à l'Hôpital Couple Enfant du CHU Grenoble - Alpes, Co-Présidente du jury ;

**Mme Christine RAVIER FOLENS** : Sage-Femme conseillère en Génétique à l'Hôpital Couple Enfant du CHU Grenoble - Alpes, Membre invité du jury et Directrice de ce mémoire ;

**Mme Françoise DEVILLARD** : Praticien Hospitalier au Laboratoire de Génétique Chromosomique à l'Hôpital Couple Enfant du CHU Grenoble - Alpes, Co-Directrice de ce mémoire ;

**Mme Claire BAUDON** : Sage-Femme Enseignante au Département Maïeutique de l'UFR de Médecine de Grenoble, Université Grenoble Alpes, Co-Directrice de ce mémoire.

Je remercie plus particulièrement :

**Mme Christine RAVIER FOLENS** : Sage-Femme conseillère en Génétique à l'Hôpital Couple Enfant du CHU Grenoble - Alpes, Directrice de ce mémoire,

**Mme Françoise DEVILLARD** : Praticien Hospitalier au Laboratoire de Génétique Chromosomique à l'Hôpital Couple Enfant du CHU Grenoble - Alpes, Co-Directrice de ce mémoire,

*Pour m'avoir accompagnée dans l'élaboration de ce mémoire, pour leurs conseils et relectures, le temps accordé et leurs bienveillances durant toute cette année ;*

**Mme Claire BAUDON** : Sage-Femme Enseignante au Département Maïeutique de l'UFR de Médecine de Grenoble, Université Grenoble Alpes, Co-Directrice de ce mémoire,

*Pour son accompagnement, sa disponibilité et ses conseils dans l'aboutissement de ce travail ;*

Enfin je remercie également :

Mes parents, mon frère, ma sœur et toute ma famille,

*Pour m'avoir toujours encouragée au cours de ces années d'études ;*

Mes amis scouts et mon équipe compagnon,

*Pour le soutien moral et leurs joies de vivre ;*

Mes amies de promotion,

*Pour les bons moments passés et à venir ;*

Sébastien,

*Pour sa patience, son écoute et son aide précieuse en informatique.*

# TABLES DES MATIÈRES

<b>ABRÉVIATIONS</b> .....	<b>1</b>
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>3</b>
<b>MATÉRIEL ET MÉTHODES</b> .....	<b>8</b>
A. SCHÉMA D'ÉTUDE.....	8
B. POPULATION ÉTUDIÉE .....	8
C. RECUEIL DES DONNÉES.....	9
D. CRITÈRES DE JUGEMENT.....	9
E. ACPA.....	10
F. VARIABLES D'INTÉRÊTS .....	13
1. Données descriptives.....	13
2. Variable principale.....	13
3. Variables secondaires.....	14
G. ANALYSES STATISTIQUES.....	15
<b>RÉSULTATS</b> .....	<b>16</b>
A. CARACTÉRISTIQUES DE LA POPULATION.....	16
B. RÉSULTATS DE L'ACPA.....	18
C. ÉVOLUTION DE LA GROSSESSE DANS UN CONTEXTE D'HCN .....	20
1. Signes et/ou malformations échographiques .....	20
2. Issues de grossesse .....	22
<b>DISCUSSION</b> .....	<b>24</b>
A. DISCUSSION DES RÉSULTATS AVEC CEUX DE LA LITTÉRATURE .....	24
1. Par rapport aux caractéristiques de la population .....	24
2. Discussion concernant la concordance des résultats d'ACPA .....	25
3. Évolution de la grossesse dans un contexte d'HCN.....	30
B. LIMITES DE L'ÉTUDE.....	33
C. PROPOSITIONS ET PERSPECTIVES .....	34
<b>CONCLUSION</b> .....	<b>36</b>
<b>RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES</b> .....	<b>37</b>
<b>ANNEXES</b> .....	<b>41</b>

## ABRÉVIATIONS

ACLF : Association des Cytogénétiens de Langue Française

ACPA : Analyse Chromosomique sur Puce à ADN

ADN : Acide Désoxyribonucléique

CFEF : Collège Français d'Echographie Fœtale

CH : Centre Hospitalier

CHUGA : Centre Hospitalier Universitaire Grenoble Alpes

CIV : Communication InterVentriculaire

CN : Clarté Nucale

CNV : Copy Number Variants

CPDPN : Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal

DECIPHER : DatabasE of genomiC varlation and Phenotype in Humans using Ensembl Resources

DGV : The Database of Genomic Variants

FC : Fausse Couche

HAS : Haute Autorité de Santé

HCL : Hospices Civils de Lyon

HCN : Hyperclarté Nucale

HKN : Hygroma Kystique Nucal

IC 95 % : Intervalle de Confiance à 95 %

IIQ : Intervalle Interquartile

IMG : Interruption Médicale de Grossesse

J : Jour

Kb : Kilobase

LCC : Longueur Cranio-Caudale

Mb : Méga Base

MFIU : Mort Foétale In-Utéro

mm : Millimètre

OMIM : Online Mendelian Inheritance in Man

OPN : Os Propres du Nez

PBVE : Pied Bot Varus Équin

RCIU : Retard de Croissance In-Utéro

SA : Semaines d'Aménorrhées

SAE : Signes d'Appels Échographiques

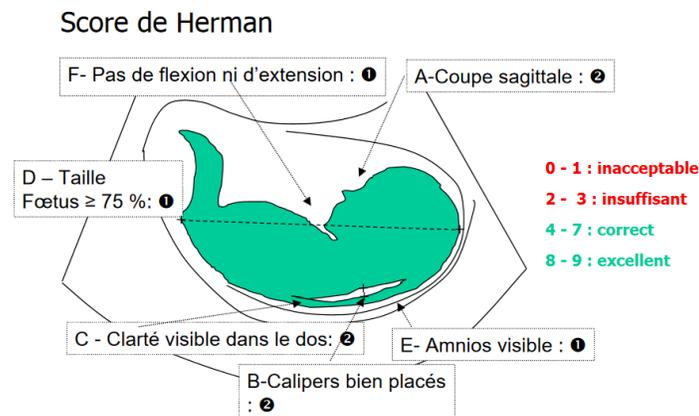
TDAH : Troubles du Déficit de l'Attention avec ou sans Hyperactivité

TSA : Troubles du Spectre Autistique

VOUS : Variant Of Uncertain Significance

## INTRODUCTION

La clarté nucale (CN) se définit par une zone anéchogène liquidienne située en région cervicale postérieure de l'embryon, entre la peau et les tissus mous recouvrant le rachis. Elle est présente de manière physiologique entre 10 et 14 semaines d'aménorrhées (SA), son épaisseur augmente progressivement sur cette période et régresse dès le début du second trimestre de gestation. L'épaisseur de la CN est mesurée lors de l'échographie du 1<sup>er</sup> trimestre réalisée entre 11 et 13 SA + 6 j. La méthode de mesure est décrite par le Collège Français d'échographie fœtale (CFEF) facilitant sa reproductibilité entre les opérateurs. Le score d'Herman permet de contrôler la qualité du cliché grâce à 6 critères, 3 majeurs (notés 0 ou 2) et 3 mineurs (notés 0 ou 1), il est conseillé d'avoir un score  $\geq 4$ , avec au moins 2 critères majeurs pour que le cliché soit déclaré comme valide.



**Figure 1 : Score Herman, d'après l'HAS, 2005 (1)**

La mesure de la CN est interprétée en fonction de la longueur cranio-caudale (LCC), celle-ci doit être comprise entre 45 et 84 mm pour être prise en compte dans le calcul du risque combiné de la trisomie 21 du 1<sup>er</sup> trimestre (2) (3). Une CN  $\geq 3,5$  mm est une valeur seuil pathologique et ce, quelle que soit la LCC. On parle alors d'hyperclarté nucale

(HCN) (4). De plus, dans cette région, la présence d'un hygroma kystique nuchal (HKN) est systématiquement pathologique. Ce dernier correspond à un espace appelé logette, en position rétro et latéro-cervicale (5). L'HCN et l'HKN amènent donc à la recherche d'éventuelles anomalies associées.

Sur un plan physiopathologique, l'augmentation de cette zone cervicale peut résulter de causes malformatives (cardiaque, squelettique, pulmonaire) conséquences ou non d'anomalies génétiques, être le reflet d'aneuploïdies (Trisomies 13, 18 ou 21, Syndrome de Turner...) ou de syndromes génétiques et de pathologies à révélation postnatale tardive (6) (7).

Actuellement, la haute autorité de santé (HAS) recommande la réalisation du caryotype fœtal à partir d'un prélèvement invasif pour toute nuque  $\geq 3,5$  mm (8). Cependant, le caryotype conventionnel ne permet pas de détecter des réarrangements chromosomiques de petite taille ( $< 10$  Mb). Dans l'étude française de *MV. Sénat, R. Frydman et al.* en 2007, il a été montré que 72,2 % des fœtus avec une CN  $\geq 3,5$  mm ont un caryotype normal et 90,5 % d'entre eux sont nés vivants. Cependant, parmi ce dernier échantillon, l'examen postnatal a révélé des anomalies dans 11,1 % des cas (9).

Une nouvelle méthode, l'analyse chromosomique sur puce à ADN (ACPA) vient compléter le caryotype conventionnel. Le but de cette technique est de détecter des variations du nombre de copies ou CNVs définis comme des fragments d'ADN  $> 1$  Kb. Autrement dit, il s'agit de rechercher des anomalies chromosomiques déséquilibrées (délétions et duplications) de très petites tailles non visibles sur un caryotype conventionnel. Comme ce dernier, l'ACPA permet une étude pangénomique. Le principe

repose sur l'hybridation comparative entre l'ADN du patient et un ADN témoin. Pour cela, une puce à ADN est utilisée. Il s'agit d'une lame sur laquelle sont fixés des oligonucléotides (fragments d'ADN couvrant l'ensemble du génome). Le nombre d'oligonucléotides fixé détermine la résolution de la puce. Ensuite, les ADN patient et témoin marqués d'un fluorochrome différent (par exemple rouge pour le patient et vert pour le témoin) sont déposés en quantité égale sur la puce permettant l'hybridation compétitive. Si la quantité est équivalente chez le patient et le témoin, la fluorescence résultante est en quantité égale de rouge et de vert et apparaît jaune. S'il existe un déséquilibre, délétion ou duplication, un excès de fluorescence rouge ou verte est observé. Après cette étape, les lames sont scannées, la fluorescence finale est numérisée et le ratio d'intensité transformé mathématiquement pour permettre l'interprétation et la mise en évidence d'une perte ou d'un gain éventuel de quantité d'ADN chez le patient.

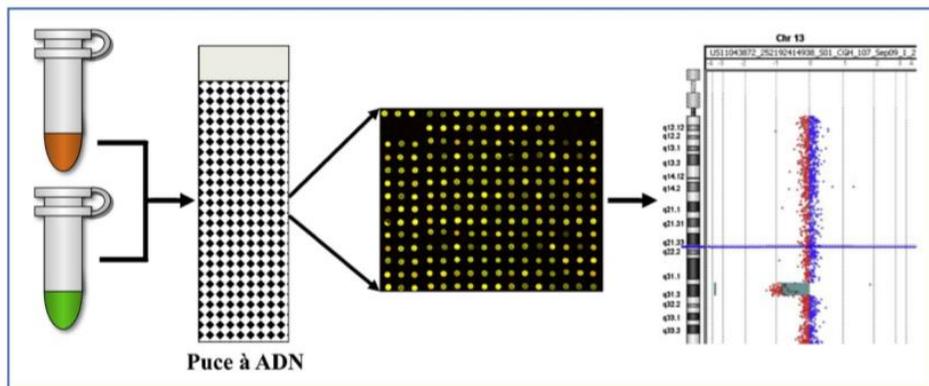


Figure 2 : Principe de l'ACPA, d'après *Malan et al, 2012* (10)

L'ACPA détecte donc les aneuploïdies et surtout les pertes de matériel (délétion) ou les gains (duplications) (11) (10). Il faut ensuite déterminer le caractère bénin ou pathogène du CNV identifié. Pour cela, le phénotype observé est confronté avec le variant identifié

et les gènes impliqués. Des bases de données répertorient les CNVs observés dans des populations de patients (Exemple : DECIPHER) et les CNVs observés dans des populations de sujets sains (Exemple : DGV), sans répercussion et dans ce cas on parle de polymorphismes. De plus, le caractère hérité ou de novo du CNV, sa taille et sa localisation sur le génome peuvent aider à établir ou non sa pathogénicité. Parfois, le variant retrouvé ne peut être clairement caractérisé ou n'est pas encore décrit dans une base de données, on parle alors de variant de signification inconnue (VOUS) (12).

L'ACPA est utilisée comme outil diagnostique en génétique clinique devant un retard de développement, des troubles du spectre autistique (TSA), des anomalies congénitales ou des malformations. En anténatal, l'ACPA est utilisée devant la présence de signes d'appels échographiques et notamment lorsque la CN est  $\geq 3,5$  mm (13).

En 2015, M. Grande, dans son étude, a montré que l'ACPA met en évidence des anomalies dans 5 % des cas, dans son échantillon de CN  $\geq 3,5$  mm à caryotype normal. Dans le cas où l'HCN est un signe isolé le taux est de 4 % et celui-ci passe à 7 % en présence d'anomalies d'associées (14).

Au centre hospitalier de Grenoble (CHUGA), l'ACPA est utilisée en diagnostic prénatal depuis 2013. En suivant le guide des bonnes pratiques de l'ACLF (Association des Cytogénéticiens de Langue Française) de 2013, le Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal (CPDPN) de Grenoble pose l'indication de cette technique lorsque la CN à l'échographie du 1<sup>er</sup> trimestre est  $\geq 3,5$  mm et que le résultat du caryotype conventionnel est normal (15).

Cette étude a pour objectif principal de déterminer la prévalence des anomalies chromosomiques diagnostiquées par ACPA dans le groupe  $CN \geq 3,5$  mm à caryotype normal de 2013 à 2018. Les objectifs secondaires sont de décrire l'évolution de la grossesse dans ce contexte d'HCN c'est-à-dire la présence de signes échographiques et de malformations ainsi que l'issue de grossesse. L'hypothèse de recherche de cette étude est que la prévalence des anomalies chromosomiques diagnostiquées par l'ACPA pour une  $CN \geq 3,5$  mm au CHUGA est similaire à celle décrite dans la littérature.

## MATÉRIEL ET MÉTHODES

### A. SCHÉMA D'ÉTUDE

Cette étude est observationnelle, descriptive, rétrospective et mono centrique. Elle a été réalisée au sein du service de génétique de l'hôpital Couple Enfant du CHUGA. La période d'étude s'étend du 1<sup>er</sup> janvier 2013 au 31 décembre 2018.

### B. POPULATION ÉTUDIÉE

Les sujets éligibles sont les patientes qui ont été suivies pour une grossesse avec une mesure de la CN du fœtus  $\geq 3,5$  mm faite à l'échographie du 1<sup>er</sup> trimestre (11 SA à 13 SA + 6 j). Les grossesses uniques et multiples ont été incluses. L'indication de caryotype posée par le CPDPN du CHUGA entre le 1<sup>er</sup> janvier 2013 et le 31 décembre 2018 avec un résultat normal a été le critère d'inclusion principal.

Les patientes dont le dossier est présenté au CPDPN du CHUGA sont issues du bassin grenoblois et également de toute l'Isère, la Savoie, la Haute-Savoie, la Drôme et potentiellement l'Ardèche et les Hautes-Alpes.

Les dossiers avec une mesure de la CN faite en dehors de la période de 11 SA à 13 SA + 6 j et/ou une mesure de la LCC non comprise entre 45 et 84 mm, un caryotype et/ou l'ACPA refusés, un échec de l'analyse, des résultats non retrouvés ou ininterprétables et l'absence d'indication d'ACPA dans le dossier ont été exclus. Les patientes mineures, au moment de la grossesse, ont également été exclues.

### **C. RECUEIL DES DONNÉES**

Premièrement, la population éligible a été sélectionnée par une requête sur la base de données du CPDPN du CHUGA (mots-clés : HCN et HKN). Secondairement, les dossiers CPDPN éligibles ont été ouverts. La validité de la CN ainsi que la présence de l'indication du caryotype et d'ACPA en cas de caryotype normal ont été vérifiés et les variables ont été recueillies dans le dossier disponible sur le logiciel Cristal-Link. Les résultats du caryotype et de l'ACPA ont été récupérés sur le logiciel DEFGEN. L'ensemble des données collectées ont été classées sur un tableur Excel afin d'être analysées.

### **D. CRITÈRES DE JUGEMENT**

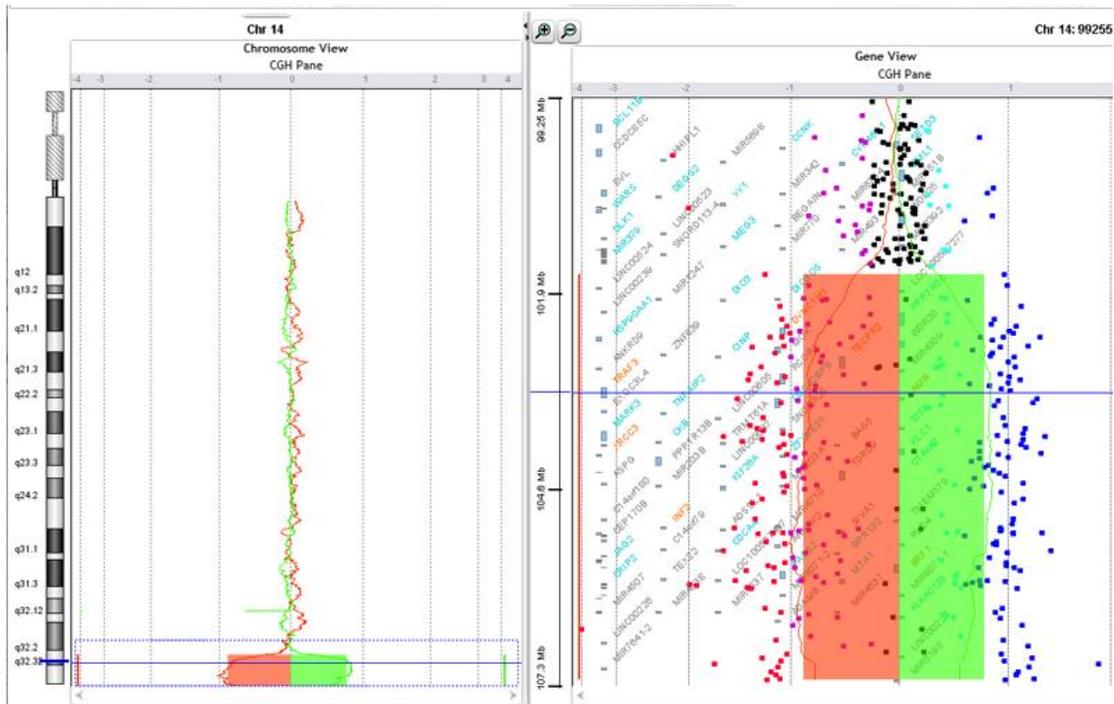
Afin de déterminer la prévalence des anomalies diagnostiquées par ACPA pour une CN  $\geq 3,5$  mm avec un caryotype normal notre critère de jugement principal a été le résultat de l'ACPA.

Pour décrire l'évolution de la grossesse dans un contexte d'HCN, les critères de jugement secondaires ont été la présence, le nombre et le type de signes échographiques et/ou de malformations vus dès l'échographie du 1<sup>er</sup> trimestre ou apparus plus tard dans la grossesse. L'issue de grossesse a également été répertoriée comme critère de jugement secondaire.

## E. ACPA

Pour l'ensemble des cas inclus, l'extraction d'ADN a été faite à partir d'un prélèvement de villosités chorales possible entre 12 et 14 SA ou d'une ponction de liquide amniotique réalisable dès 15 - 16 SA. Préalablement à l'hybridation, les fragments d'ADN des patients et des témoins ont été marqués d'un fluorochrome différent. Les fluorochromes habituellement utilisés sont la Cyanine 3 et la Cyanine 5 de couleurs verte et rouge respectivement.

Dans cette étude l'analyse a été faite dans trois laboratoires : le laboratoire de génétique chromosomique du CHUGA, le laboratoire de génétique chromosomique des HCL (Hospices Civils de Lyon) et le laboratoire de génétique constitutionnelle prénatale Eurofins Biomnis. Les puces utilisées à Grenoble et aux HCL sont des puces Agilent 60 K. Dans ce cas, 60 000 oligonucléotides sont répartis sur la puce et l'espace entre chaque oligonucléotide est d'environ 50 Kb. Sachant que pour retenir la présence d'un CNV il faut une variation d'au moins 3 oligonucléotides successifs, le seuil de résolution théorique pour cette puce est d'environ 150 Kb. Le laboratoire Biomnis utilise une puce HumanCytoSNP. La résolution théorique est alors d'environ 30 Kb puisque 300 000 oligonucléotides sont répartis sur la puce avec un espace d'environ 10 Kb entre chaque oligonucléotide. En anténatal, quel que soit le type de puce utilisé le seuil de détection des CNVs retenu est de 500 Kb.



**Figure 3 : Délétion terminale du chromosome 14, image issue du laboratoire de génétique chromosomique du CHUGA**

*Gauche de l'image : Ratio de Fluorescence entre un ADN patient (rouge) et un ADN témoin (vert) du chromosome 14 vu dans son ensemble.  
Droite de l'image : zoom sur la délétion.*

Lorsqu'un CNV est identifié il doit être interprété et classé en : polymorphisme, CNV bénin, variant de signification inconnu (VOUS) ou CNV pathogène. Pour cela il est nécessaire de prendre en compte le type de CNV (délétion ou duplication), sa taille, la présence dans le CNV de gènes codants et leur nombre, le lien avec la clinique, le caractère hérité ou *de novo*. L'utilisation de bases de données est également indispensable. DGV (Database of Genomic Variants) regroupe des variants observés chez des sujets sains contrôles. Ces variants sont considérés comme des polymorphismes lorsqu'ils sont observés avec une fréquence > 1% dans la population générale (16). D'autres bases de données telles que DECIPHER (Database of genomic

variation and Phenotype in Humans using Ensembl Resources) détaillent les CNVs observés chez des patients. On peut également utiliser les critères de Lee pour aider à définir la pathogénicité des CNVs.

Major criteria		Characteristic of pathogenic CNVs	Characteristic of benign CNVs
1.	a. CNV is inherited from a healthy parent		x
	b. CNV is inherited from an affected parent	x	
2.	a. CNV is similar to a CNV in a healthy relative		x
	b. CNV is similar to a CNV in an affected relative	x	
3.	a. CNV overlaps a genomic imbalance in a CNV database for healthy individuals (for example, Database of Genomic Variants)		x
	b. CNV overlaps a genomic imbalance in a CNV database for affected individuals (for example, DECIPHER)	x	
4.	CNV contains morbid OMIM genes	x	
5.	a. CNV is gene rich	x	
	b. CNV is gene poor		x
Minor criteria		Characteristic of pathogenic CNVs	Characteristic of benign CNVs
1.	a. CNV is a deletion	x	
	b. CNV is a homozygous deletion	x	
2.	a. CNV is a duplication		x
	b. CNV is an amplification (gain of more than one copy)	x	
3.	CNV is >3 Mb in size	x	
4.	CNV is devoid of known regulatory elements		x

**Figure 4 : Critères de Lee, d'après Lee et al, 2007 (17)**

Le CNV est dit VOUS quand il est absent des bases de données de témoins sains ou pas clairement identifié comme pathogène et/ ou que son implication dans le tableau clinique observé est difficile à définir. Une ACPA est rendue normale en l'absence de CNV identifié, en cas de polymorphisme et de CNVs bénins.

## F. VARIABLES D'INTÉRÊTS

### 1. Données descriptives

Pour chaque dossier, les données suivantes ont été recueillies :

- L'âge maternel au moment de la grossesse,
- Le département de provenance (lieu du suivi de grossesse),
- Le sexe du fœtus,
- La valeur de la CN en mm,
- La valeur de la LCC en mm,
- Le terme lors de l'échographie du 1<sup>er</sup> trimestre en SA et J,
- Le type de grossesse : unique ou gémellaire. Nous avons détaillé lorsqu'il s'agit d'une grossesse gémellaire par bi-choriale et bi-amniotique ou mono-choriale et bi-amniotique ou mono-choriale et mono-amniotique,
- Le détail du CNV retrouvé par ACPA : sa taille, sa localisation, le type (délétion ou duplication) et l'origine (maternelle, paternelle ou de novo).

### 2. Variable principale

**Le résultat de l'ACPA** a été défini par :

- Normal
- Pathogène
- VOUS (Variant Of Uncertain Significance)

### 3. Variables secondaires

**Les signes échographiques et/ou malformations** ont été définis par :

- Leur présence
- Leur nombre et rangés par gradation : Aucun / 1 / 2 / 3 et plus
- Le type et rangé par catégorie :

Certaines malformations ont été regroupées par appareil : cérébral, crânio-facial, membres, cardiovasculaire, pulmonaire, diaphragmatique, abdominale, urinaire, autres. L'HKN a été relevé. Ont également été pris en compte et détaillés comme suit :

- L'anasarque par : Placentaire / Fœtal / Fœto-placentaire,
- L'épanchement par : Une cavité (Pleurale, Péricardique ou Péritonéale) / Deux cavités / Trois cavités,
- La mobilité fœtale est par : Diminuée / Immobilisme,
- L'œdème cutané par : Localisé / Généralisé,
- La croissance par : RCIU / Biométrie <10<sup>ème</sup> percentile / Biométrie >90<sup>ème</sup> percentile,
- La quantité de liquide par : Hydramnios / Oligoamnios / Anamnios.

Enfin l'**issue de grossesse** a été recueillie et définie par :

- Naissance vivante
- FC
- IMG
- MFIU

## **G. ANALYSES STATISTIQUES**

Pour l'analyse des variables, le logiciel R4web a été utilisé.

Les variables quantitatives ont été décrites par la moyenne et l'écart-type lorsqu'elles sont de distribution gaussienne, cela concerne l'âge maternel, les valeurs de la LCC et le terme échographique. Sinon, elles ont été décrites avec la médiane et l'intervalle interquartile (IIQ 25 % - 75 %), c'est le cas pour les valeurs de la CN. Pour les variables qualitatives, c'est-à-dire le résultat de l'ACPA, le type et l'origine des CNVs, le type de grossesse, le sexe du fœtus, le département de provenance, l'année, la présence, le nombre et le type de signes échographiques et/ou de malformations ainsi que l'issue de grossesse, il s'agit de l'effectif et du pourcentage qui ont été utilisés.

Un intervalle de confiance à 95 % (IC 95 %) a été calculé pour la prévalence des anomalies retrouvées à l'ACPA.

# RÉSULTATS

## A. CARACTÉRISTIQUES DE LA POPULATION

Sur la période du 1<sup>er</sup> janvier 2013 au 31 décembre 2018, 554 dossiers ont été présentés au CPDPN du CHUGA pour une CN  $\geq$  3,5 mm. 251 dossiers n'ont pas été inclus pour un résultat pathologique au caryotype conventionnel. Au total 195 dossiers ont été inclus. Les motifs d'exclusion sont précisés sur la figure ci-dessous.

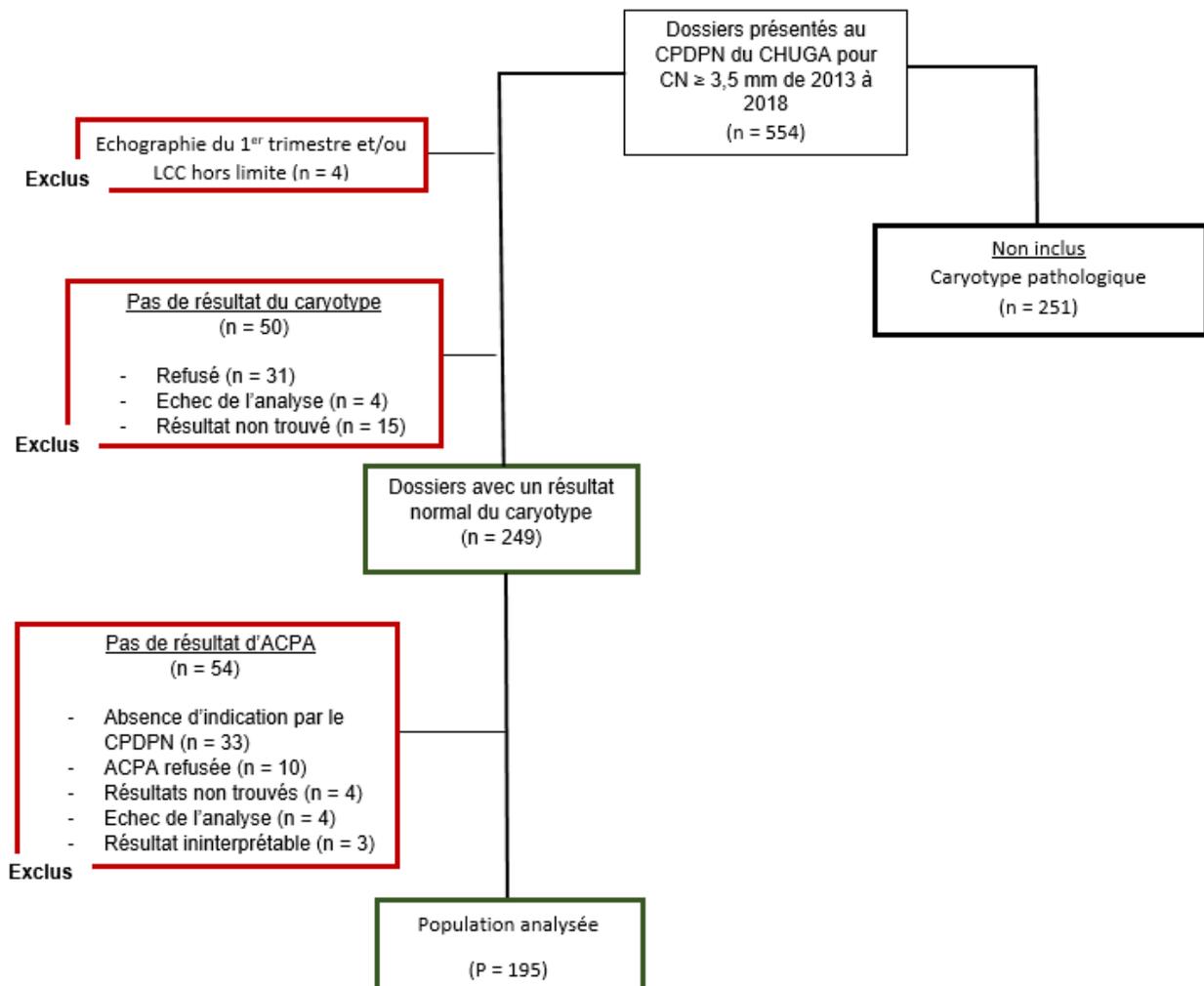


Figure 5 : Diagramme d'inclusion

Concernant ces caractéristiques descriptives, la médiane de la CN était à 4,2 mm (IIQ [3,7 ; 5,5]) avec une plus grande valeur retrouvée à 17 mm. Le Sexe Ratio M/F était de 1,4. Le tableau ci-dessous reprend toutes les caractéristiques de la population étudiée à l'inclusion.

Tableau I : Caractéristiques de la population

<b>Caractéristiques à l'inclusion</b>	<b>n = 195</b>	
<b>Caractéristiques administratives</b>		
• Âge maternel ; moy (et)	31,2	(4,9)
• Département du lieu de suivi* ; n (%)		
Ardèche	3	(1,5)
Drôme	18	(9,3)
Isère	101	(52,1)
Hauts-Alpes	4	(2,1)
Haute-Savoie	35	(18)
Savoie	33	(17)
• Année (1 <sup>ère</sup> présentation du dossier au CPDPN) ; n (%)		
2013	3	(1,5)
2014	33	(16,9)
2015	34	(17,4)
2016	33	(16,9)
2017	36	(18,5)
2018	56	(28,7)
<b>Caractéristiques échographiques</b>		
• Clarté nucale (mm) ; med (IIQ)	4,2	(3,7 ; 5,5)
• LCC (mm)* ; moy (et)	62,2	(8,8)
• Terme lors de l'échographie du 1 <sup>er</sup> trimestre (SA)* ; moy (et)	12,4	(0,52)
<b>Caractéristiques fœtales</b>		
• Grossesse n (%)		
Unique	187	(95,9)
Gémellaire	8	(4,1)
Bi-choriale et bi-amniotique	4	(2,1)
Mono-choriale et bi-amniotique	3	(1,5)
Mono-choriale et mono-amniotique	1	(0,51)
• Sexe* n (%)		
Féminin	81	(41,8)
Masculin	113	(58,2)

**Légende** : n = effectif, moy = moyenne, (et) = écart-type, (%) = pourcentage, mm = millimètre, med = médiane, IIQ = intervalle interquartile [25 % ; 75 %], (SA) = semaines d'aménorrhées

\* Les données sont manquantes pour : le département de suivi (n = 1), la LCC (n = 14), le terme lors de l'échographie du 1<sup>er</sup> trimestre (n = 22), le sexe (n = 1)

## B. RÉSULTATS DE L'ACPA

Sur l'ensemble de la population, 18 CNVs ont été identifiés, cf. tableau II. La prévalence des variants pathogènes détectés par l'ACPA était de 6,2 % (12/195) avec un intervalle de confiance à 95 % de [2,8 % ; 9,6 %], la proportion des VOUS de 3 % (6/195).

En présence de signes et/ou de malformations à l'échographie la prévalence des anomalies à l'ACPA était de 4,6 % (n = 5) et IC 95 % [0,6 % ; 8,6 %] et lorsque la CN était un signe isolé, la prévalence était de 8 % (n = 7) et IC 95 % [2 % ; 14 %].

Tableau II : Résultats de l'ACPA

Résultats de l'ACPA	n = 195	(%)
• Normal	177	(90,8)
• CNV identifiés	18	(9,2)
Pathogène	12	(6,2)
VOUS	6	(3)

Légende : n = effectif, % = pourcentage

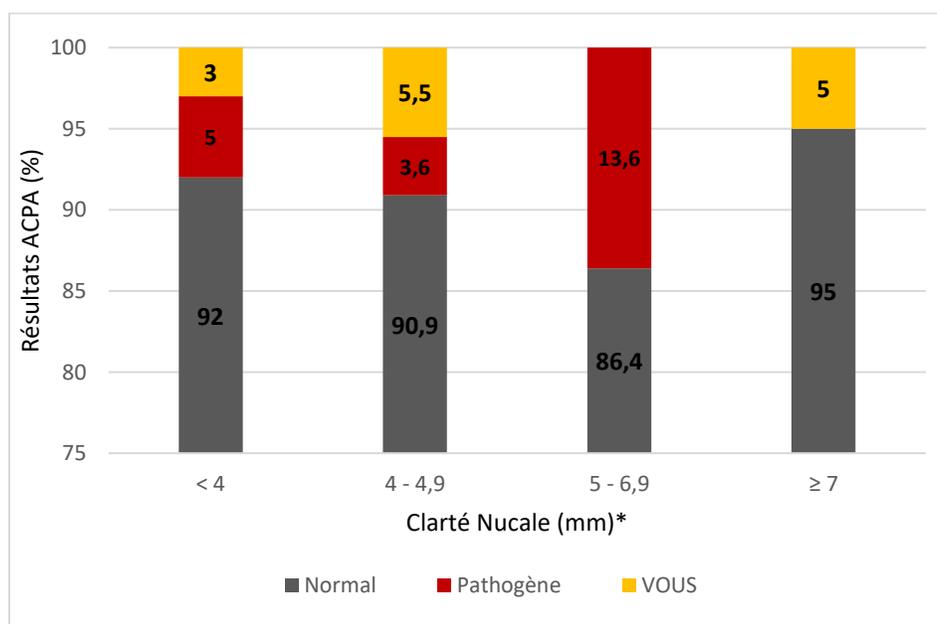


Figure 6 : Répartition des résultats d'ACPA en fonction de la CN

Légende : % = pourcentage, mm = millimètre

\*CN < 4 mm (n = 76) ; CN 4 - 4,9 mm (n = 55) ; CN 5 - 6,9 mm (n = 44) ; CN ≥ 7 mm (n = 20)

Sur l'ensemble des CNVs identifiés, il a été retrouvé 66,7 % de délétion et 33,3 % de duplication dont 50 % (n = 8) étaient héritées (maternelle n = 3 et paternelle n = 5) et 50 % (n = 8) *de novo*. Les tailles étaient comprises entre 218,2 Kb et 5,6 Mb et plus particulièrement pour les CNVs pathogènes entre 294,3 Kb et 5,6 Mb.

Parmi les 12 variants pathogènes, la délétion 15q11.2 a été retrouvée 3 fois (cas 15, 17, 18) cf. Annexes I et II. Pour les autres variants pathogènes, il s'agissait de 6 délétions (5q34 ; 17q11.2 ; 17p12 ; 2p16.3 ; 6q13.11 ; 14q32) et 3 duplications (5q31.1 ; 22q11.2 ; 10q24.3). Dans le compte-rendu, la formule chromosomique est écrite selon la nomenclature internationale, exemple du résultat de la délétion 14q32 :

*arr 14q32.31q32.33(101,697,865-107,258,824)X1.ish del(14)(q32q32) (D14S1420-).*

(cf. Annexe III)

Tableau III : Caractéristiques des CNVs selon le résultat de l'ACPA

n = 18	(%)	Pathogène		Vous	
<b>• Type</b>					
Délétion		9	(75)	3	(25)
Duplication		3	(50)	3	(50)
<b>• Origine*</b>					
De Novo		6	(75)	2	(25)
Maternelle		3	(100)	0	(0)
Paternelle		2	(40)	3	(60)

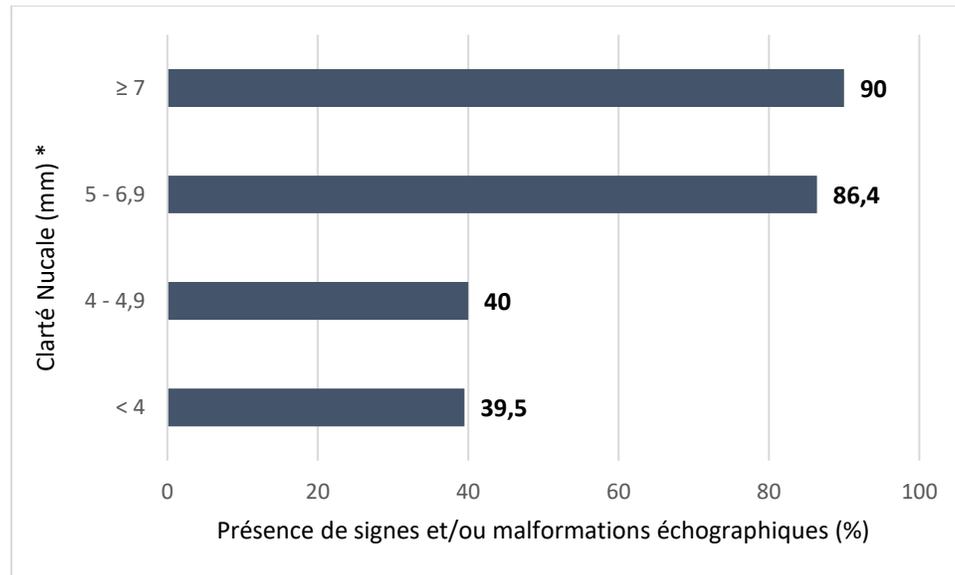
**Légende :** n = effectif, % = pourcentage

\*Les données sont manquantes pour l'origine du CNV (n = 2).

## C. ÉVOLUTION DE LA GROSSESSE DANS UN CONTEXTE D'HCN

### 1. Signes et/ou malformations échographiques

Des anomalies à l'échographie ont été retrouvées dans 55,4 % (n = 108) des cas.



**Figure 7 : Présence de signes et/ou malformations échographiques par classe de CN**

**Légende :** % = pourcentage, mm = millimètre

\*CN  $< 4$  mm (n = 76) ; CN 4 - 4,9 mm (n = 55) ; CN 5 - 5,9 mm (n = 44) ; CN  $\geq 7$  mm (n = 20)

Tableau IV : Nombre de signes et/ou malformations

Nombre de signes et/ou malformations	n = 195	(%)
Aucun	87	(44,6)
1	60	(30,8)
2	25	(12,8)
3 et plus	23	(11,8)

**Légende :** n = effectif, % = pourcentage

L'HKN a été le signe échographique majoritairement retrouvé cf. tableau V. Les malformations les plus fréquentes ont été observées sur l'appareil cardio-vasculaire. L'épanchement concernait une seule cavité lorsqu'il était présent. Les signes et/ou malformations par appareil ont été détaillés cf. Annexe IV. Les autres anomalies qui ont

été retrouvées sont : un tubercule génital mal différencié, un cordon ombilical court associé à un aspect inhabituel du placenta, un kyste liquidien à la base du cou, des anomalies du doppler du Ductus Venosus, un thymus non vu associé à une thyroïde atrophique, la présence de 11 paires de côtes et un situs inversus.

Tableau V : Type des signes et/ou malformations

<b>Type des signes et/ou malformations</b>	<b>n = 195</b>	<b>(%)</b>
● HKN	83	(42,6)
● Œdème cutané	17	(8,7)
Localisé	8	(4,1)
Généralisé	9	(4,6)
● Epanchement		
1 cavité	6	(3,1)
Ascite	1	(0,51)
Pleural	3	(1,5)
Péricardique	2	(1)
2 ou 3 cavités	0	(0)
● Anasarque	5	(2,5)
Foetal	2	(1)
Foeto-placentaire	3	(1,5)
● Quantité de LA		
Anamnios	1	(0,5)
Oligoamnios	1	(0,5)
Hydramnios	9	(4,6)
● Signes et/ou malformations par appareil		
Cérébral	15	(7,7)
Crânio-facial	11	(5,6)
Membres	7	(3,6)
Cardio-vasculaire	16	(8,2)
Pulmonaire	3	(1,5)
Diaphragmatique	3	(1,5)
Abdominal	10	(5,1)
Urinaire	9	(4,6)
● Mobilité foetale		
Diminuée	2	(1)
Immobilisme	3	(1,5)
● Croissance Foetale		
>90 <sup>ème</sup> percentile	2	(1)
<10 <sup>ème</sup> percentile	7	(3,6)
RCIU	2	(1)
● Présence d'autres signes échographiques	9	(4,6)

**Légende** : n = effectif, % = pourcentage

## 2. Issues de grossesse

Les proportions de chaque issue de grossesse ont été regroupées dans le tableau suivant.

Tableau VI : Issues de grossesse

<b>Issues de grossesse*</b>	<b>n = 195</b>	<b>(%)</b>
● Naissance vivante	94	(66,2)
● Issue défavorable	48	(33,8)
FC	2	(1,4)
IMG	39	(27,5)
MFIU	7	(4,9)

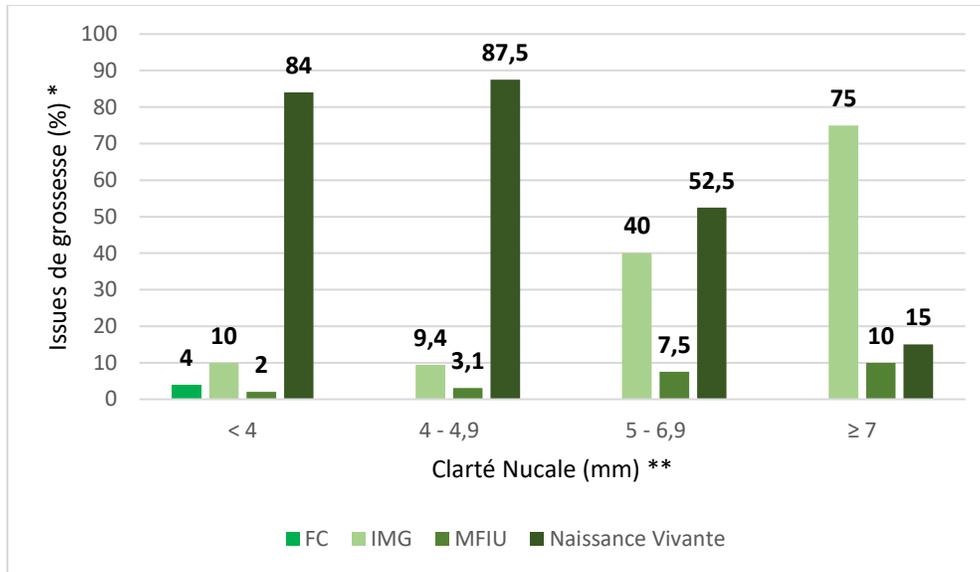
**Légende** : n = effectif, % = pourcentage

\*Les données sont manquantes pour 53 cas

En cas d'ACPA normale, le taux de naissance vivante était de 66,1 % (n = 84), celui des IMG de 27,6 % (n = 35) et respectivement les taux de MFIU et de FC étaient de 5,5 % (n = 7) et de 0,8 % (n = 1).

Pour les cas avec un CNV pathogène identifié, nous avons retrouvé 5 naissances vivantes (50 %), 4 IMG (40 %), 1 FC (10 %) et aucune MFIU. L'issue de grossesse a été favorable pour la totalité des cas avec un CNV de type VOUS à l'ACPA cf. Annexe II.

Les données sur les issues de grossesse n'ont pas été retrouvées pour 50 cas à ACPA normale, 2 cas avec un CNV pathogène et 1 cas dont le CNV est de type VOUS.



**Figure 8 : Répartition des issues de grossesse par classe de CN**

**Légende :** % = pourcentage, mm = millimètre

\*Les données sont manquantes pour les issues de grossesse (n = 53)

\*\* CN < 4 mm (n = 50) ; CN 4 - 4,9 mm (n = 32) ; CN 5 - 6,9 mm (n = 40) ; CN ≥ 7 mm (n = 20)

## DISCUSSION

### A. DISCUSSION DES RÉSULTATS AVEC CEUX DE LA LITTÉRATURE

#### 1. Par rapport aux caractéristiques de la population

##### 1.1. *Caractéristiques administratives*

Les caractéristiques de notre population de fœtus avec une HCN à caryotype normal sont comparables à celles de la littérature scientifique portant sur des groupes analogues. L'âge maternel moyen de 31,2 ans (+/- 4,9) est semblable à celui de l'étude de *Pan et al.* (18) faite en 2016 retrouvant un âge médian de 28,8 ans.

La répartition des dossiers par année de présentation au CPDPN du CHUGA a montré que 1,5 % (3/195) des cas ont été traités en 2013 et cette proportion est de 28,7 % (56/195) pour les dossiers gérés en 2018. En effet, l'indication d'ACPA pour CN  $\geq$  3,5 mm et caryotype normal a été mise en place progressivement au CHUGA depuis 2013 accompagnée d'une activité croissante. Parmi les dossiers exclus pour absence d'indication d'ACPA (n = 33), 27 sont des dossiers de 2013 et 6 de 2014. De plus, les recommandations de cette pratique en prénatal sont régies par le réseau Achropuce chargé d'établir le guide de bonne pratique regroupant toutes les indications d'ACPA en prénatal. Le dernier date de septembre 2013 (15).

La zone géographique gérée par le CPDPN de Grenoble est large et la répartition, dans notre étude, des patientes entre les différents départements a été représentative de la population générale (19).

## 1.2. Caractéristiques échographiques

Dans notre série la médiane de la clarté nucale est de 4,2 mm (IIQ [3,7 ; 5,5]) avec une mesure maximale de 17 mm. La LCC moyenne est de 62,2 mm (+/- 8,8) et le terme moyen lors de l'échographie de 12,4 SA (+/- 0,52). Ces valeurs sont comparables à celles de l'étude *Leung et al.* (20) de 2011 avec une CN médiane à 4,1 mm et une maximale à 15 mm. Pour la LCC, l'étude de *Huang et al.* (21), retrouve une mesure médiane à 66,7 mm (IIQ [60,1 ; 74,1]). L'équipe de *Pan et al.* a un âge gestationnel médian de 12,4 SA lors de l'échographie du 1<sup>er</sup> trimestre et une CN médiane de 4,6 mm (max. 9,3 mm). À noter que dans les études citées, certaines variables (LCC, terme à l'échographie du 1<sup>er</sup> trimestre, âge maternel) sont décrites par la médiane. Pour notre série, le choix d'utiliser la moyenne a été fait puisque les valeurs sont de distribution gaussienne.

## 2. Discussion concernant la concordance des résultats d'ACPA

### 2.1. Objectif principal

Sur notre série, la proportion de l'ensemble des CNVs s'élève à 9,2 % (18/195). L'équipe de *Leung et al.* retrouve des CNVs dans 12,5 % des cas (4/48) lorsque le résultat du caryotype est normal sans prise en compte des CNVs bénins (20).

L'objectif principal de notre étude a été de déterminer la prévalence des anomalies détectées par ACPA, dans un contexte d'HCN, pour les dossiers du CPDPN de Grenoble. Dans notre série les résultats pathologiques s'élèvent à 6,2 % (12/195 ; IC 95 % [2,8 % ; 9,6 %]).

Cette proportion est similaire à celle retrouvée dans la revue systématique et méta-analyse de *Grande et al.* (14) publiée en 2015 qui regroupe 17 séries de cas avec des HCN isolées et/ou associées à des anomalies échographiques de 2009 à 2015. Sur l'ensemble de ces groupes, des CNVs pathogènes ont été identifiés dans 5 % des cas (IC 95 % [2 % ; 8 %]), des VOUS dans 1 % des cas avec un IC 95 % de [0,4 % ; 1,3 %]. Dans notre série un VOUS a été identifié dans 3 % (6/195) des cas. Également, dans l'étude française de *Rooryck et al.* (22) faite en 2013, regroupant différentes applications de l'APCA en prénatal, 57 fœtus avec une CN  $\geq$  3,5 mm ont bénéficié d'une ACPA et pour 3 d'entre eux le résultat est pathologique (5,3 %) dont 1 avec d'autres signes d'appels échographiques (SAE) et 2 avec une HCN isolée.

## 2.2. *Prévalence des CNVs pathogènes en présence et en l'absence d'anomalies échographiques associées*

La méta-analyse de *Grande et al.* précise que la prévalence des anomalies est de 4 % (IC 95 % [2 % ; 7 %]) en cas d'HCN isolée et ce taux passe à 7 % (IC 95 % [2 % ; 12 %]) en présence de signes échographiques associés à l'HCN (14). En reprenant nos données, nous observons un résultat inverse c'est-à-dire 4,6 % (n = 5 ; IC 95 % [0,6 % ; 8,6 %]) de CNVs pathogènes en cas de signes associés et 8 % (n = 7 ; IC 95 % [2 % ; 14 %]) en cas d'HCN isolée. Cette différence de prévalence peut être influencée par le faible effectif de notre série ou par le type d'anomalie associée.

Une étude française de 2018 réalisée par *Egloff et al.* (23) sur une cohorte de 599 fœtus euploïdes avec une HCN isolée a retrouvé une prévalence de 8,8 % (n = 53) pour tous types de CNVs confondus dont 2,7 % (n = 16) sont pathogènes.

Également, en 2013, la revue systématique de *De Wit et al.* (24), retrouve un taux de CNVs responsable du phénotype de 5,6 % dans une cohorte de fœtus présentant un SAE isolé. Dans cette étude, au sein du groupe avec une HCN, la prévalence est de 3,1 % (IC 95 % [0,4 % ; 5,7 %]). Ce taux est de 9,1 % (IC 95 % [7,5 % ; 10,8 %]) en présence d'un contexte polymalformatif surajouté à la clarté nucale pathologique.

### 2.3. *Interprétation des CNVs*

Malgré l'utilisation des bases de données, des critères de Lee (17) et des données de la littérature, l'interprétation des CNVs en anténatal peut s'avérer difficile. En particulier le lien avec la clinique n'est pas possible contrairement au postnatal. D'autre part, pour certains CNVs connus et pathogènes en postnatal, l'information concernant l'existence de signes anténataux associés n'est pas toujours disponible (25) (26). En outre, la présence d'une HCN n'est pas un élément clinique très spécifique et peut être associé avec un grand nombre de pathologies (27).

Bien qu'en anténatal, le seuil de détection retenu des CNVs soit fixé à 500 Kb, 3 CNVs de notre série sont de taille inférieure. Il s'agit d'un VOUS et de 2 variants pathogènes (cas 6, 15 et 18 cf. Annexe I). Certains CNVs de taille < 500 Kb sont définis comme pathogènes et par ailleurs, en fonction des gènes impliqués, un CNV de taille inférieure au seuil de détection retenu peut être considéré comme pathogène.

Dans notre série, parmi les 12 CNVs pathogènes, 6 sont *de novo*, 5 sont hérités d'un parent et 1 est d'origine inconnue. Les CNVs hérités et considérés pathogènes sont des facteurs de prédisposition à des pathologies connus avec pénétrance incomplète. C'est la raison pour laquelle ils ont été considérés pathogènes malgré qu'ils soient hérités. Pour

le cas 5, l'anomalie (Délétion 17q11.2) a été définie comme pathogène puisque son implication dans la Neurofibromatose de type 1 a été clairement démontrée (28). Parmi les 6 CNVs classés en VOUS, 2 sont *de novo*, 3 sont hérités et 1 d'origine inconnue cf. Annexe I. Dans le cas 1, l'analyse parentale a été refusée et l'anomalie (Duplication 1q42.3) étant très peu décrite a été qualifiée de VOUS (29).

#### 2.4. *Rendu des résultats*

Le rendu des résultats doit être fait lors d'une consultation de conseil génétique afin d'aider les parents dans leur décision (poursuite de la grossesse) et de les informer du risque de récurrence pour une prochaine grossesse. Des recommandations sur le rendu des résultats d'ACPA en prénatal sont spécifiées par un arrêté du 25 janvier 2018 (30). Ce document précise que seules les anomalies génétiques pouvant influencer la prise en charge de la grossesse doivent être mentionnées, il s'agit des CNVs pathogènes. Les VOUS identifiés en anténatal ne doivent en principe pas être rendus, cependant, en particulier pour les analyses avant 2018, certains ont été notés sur le compte rendu. Cet arrêté détaille également les éléments devant être présents dans le compte-rendu : l'indication de l'ACPA, les limites et la sensibilité de la technique, la formule chromosomique écrite selon la nomenclature internationale, l'interprétation, les conséquences potentielles pour le couple et les apparentés et éventuellement l'indication d'autres examens cf. Annexe III.

## 2.5. Cas particulier de la délétion 15q11.2

Parmi nos résultats pathogènes, la délétion 15q11.2 est retrouvée 3 fois (cas 15, 17 et 18, cf. Annexe I). La délétion emporte les gènes *NIPA1* et *NIPA2*. Il s'agit de 2 gènes répertoriés sur la base OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) qui collecte des données sur la relation entre le phénotype et le génotype (31). Les cas 15 et 17 n'ont aucun signe associé et le cas 18 présente un HKN. Dans tous ces dossiers, il y a eu une naissance vivante.

Les données de la littérature sur ce CNV impliquant des gènes *NIPA1* et *NIPA2*, décrivent des troubles du neuro-développement (retard de développement, retard de langage, TSA, troubles du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH)). Des variants morphologiques ainsi qu'une épilepsie ont également été observés. La pénétrance incomplète et l'expressivité variable de ce CNV expliquent que tous les individus porteurs de cette anomalie ne présentent pas un phénotype identique (32). Ces atteintes sont essentiellement post-natales expliquant l'absence de malformation retrouvée chez les 3 cas de notre série et nous ne disposons pas de l'évolution postnatale. Cette anomalie est le plus souvent héritée d'un parent sain.

Une étude de *Chen et al.* a rapporté un cas avec identification de la délétion 15q11.2 en période prénatale dans un contexte d'anomalie échographique (ventriculomégalie, microcéphalie et RCIU) et héritée d'un parent sain conduisant à une IMG (33).

### 3. Évolution de la grossesse dans un contexte d'HCN

#### 3.1. *Mécanismes d'HCN et signes échographiques associés*

Plusieurs mécanismes peuvent être à l'origine d'une HCN : une congestion veineuse de la tête et du cou, une altération du drainage lymphatique ou une composition anormale de la matrice extra-cellulaire. Il a été décrit que la fonction cardiaque et des anomalies des grandes artères sont impliquées dans les HCN (34). Ces atteintes vont avoir des répercussions morphologiques comme la présence de l'HKN aussi impacté par un drainage lymphatique défaillant (35).

Dans notre série de fœtus avec une HCN à caryotype normal, des signes et/ou malformations échographiques ont été retrouvés dans 55,4 % (n = 108) des cas et il s'agit le plus souvent d'un signe et/ou d'une malformation isolée (30,8 % ; n = 60). Nous observons que la proportion des anomalies échographiques associées augmente avec la mesure de la clarté nucale. Si la clarté nucale est inférieure à 4 mm, la proportion de signes associés est de 39,5 % alors que pour une mesure de nuque supérieure à 7 mm cette proportion passe à 90 %. *Souka et al.* (36) en 2004, retrouve une distribution similaire. Dans le groupe des CN allant de 3,5 mm à 4,4 mm, des anomalies majeures sont présentes dans 10 % des cas et dans le groupe de CN > 6,5 mm, la présence d'anomalies s'élève à 46,2 %.

#### 3.2. *Détails des signes et/ou malformations*

L'anomalie échographique majoritairement retrouvée est l'HKN (42,6 %). *De Mooij et al.* (37) en 2010 a comparé la présence de l'HKN entre un groupe à CN normale et un groupe

à HCN. L'HKN est présent dans respectivement 31 % et 55 % des cas. À noter que ce chiffre est calculé sur une série d'HCN sans prise en compte du résultat du caryotype.

Les malformations cardiaques sont fréquentes dans les situations d'HCN avec un taux de 31 % dans l'étude *Souka et al.* analysant une série de taille importante (36). Une étude de 2012, faite par *Sairam et al.* (39), a identifié 7,5 % de fœtus porteurs d'une malformation cardiaque sur une série de 53 cas d'HCN à caryotype normal. Les atteintes reportées sont une anomalie du septum atrioventriculaire, une transposition des gros vaisseaux, une cardiopathie complexe et une tachycardie. Notre étude a retrouvé 8,2 % (n = 16) de malformations cardiaques à type de cardiomégalie ou d'hypoplasie du cœur gauche avec une prédominance des cavités droites, des communications interventriculaires (CIV) et des atteintes des gros vaisseaux cf. Annexe IV.

D'autres malformations sont également présentes dans ce contexte d'HCN à caryotype normal. Il a été décrit des malformations retrouvées plus fréquemment comme l'omphalocèle, la hernie diaphragmatique, le syndrome du cordon court (Body Stalk Anomaly : défaut de fermeture de la paroi abdominale sévère associé à une cyphoscoliose et un cordon court), des anomalies squelettiques notamment des pieds bots, des atteintes de l'appareil urinaire et rénal avec la présence de méga-vessie. Des malformations cérébrales à type d'anencéphalie et d'encéphalocèle ont aussi été décrites (40) (9) (41).

Dans notre série, dans 8,7 % (n = 17) des cas on a noté la présence d'un œdème cutané dont le risque est l'évolution vers un anasarque et un pronostic défavorable possible (36).

### 3.3. HCN et issue de grossesse

Sur l'ensemble des 195 cas étudiés, le taux de naissance vivante est de 66,2 % (n = 94), celui des IMG est de 27,5 % (n = 39), et les taux des MFIU et FC sont respectivement de 4,9 % (n = 7) et 1,4 % (n = 2). Dans ce contexte d'HCN, les chances de survie diminuent parallèlement à une augmentation de la CN. En cas d'HCN isolée et de résultat d'ACPA normal, une issue favorable est très probable (42). Dans notre étude nous avons 84 % de naissances vivantes dans le groupe des CN < 4 mm et ce taux est de 15 % pour une mesure > 7 mm.

Le taux d'IMG est de 40 % pour une mesure de 5 à 6,9 mm, de 75 % si la mesure est  $\geq$  7 mm et n'est que de 10 % lorsque la CN est < 4 mm. Pour les MFIU, nous observons également une augmentation en fonction de la mesure de la CN avec un taux de 2 % pour une CN < 4 mm passant à 10 % pour une CN > 7 mm.

Ces résultats sont concordants avec les données de la littérature. Dans son étude en 2004, *Souka* a retrouvé 70 % de naissances vivantes pour les fœtus avec une CN de 3,5 mm à 4,4 mm. Ce taux diminue quand la CN augmente atteignant 15 % lorsque la CN est > 6,5 mm. Les taux de MFIU, dans le groupe des CN comprises entre 3,5 et 4,4 mm est de 2,7 % alors que pour une mesure de la CN > 6,5 mm, il atteint 19 % (36).

## B. LIMITES DE L'ÉTUDE

La période d'inclusion de notre étude débute en 2013 date à laquelle l'indication de l'ACPA a été plus largement posée par le CPDPN de Grenoble. Cependant pour certains dossiers de CN  $\geq$  3,5 mm de 2013 (n = 27) et de début 2014 (n = 6) l'indication d'ACPA n'a pas été posée. Pour 7 dossiers, le résultat n'a pas pu être rendu et il n'y a pas eu de nouveau prélèvement. Enfin pour 4 dossiers, les résultats d'ACPA sont manquants. Cette exclusion de 44 cas a pu avoir une répercussion sur notre critère de jugement principal.

Une limite de notre étude est le manque d'information sur l'évolution post-natale. Les données pour les naissances vivantes n'ont pas été relevées. Il aurait été intéressant de connaître l'état de santé de l'enfant en période néonatale et la confirmation éventuelle des anomalies vues en anténatale. Les données à plus long terme sont aussi pertinentes pour le diagnostic puisqu'il a été décrit dans ce contexte d'HCN, avec ou sans anomalies à l'ACPA, des retards de développements psychomoteurs ou la mise en évidence d'autres malformations en postnatal (36) (43).

Bien que la prévalence des anomalies détectées à l'ACPA soit similaire aux données de la littérature, nous avons un résultat différent concernant cette prévalence en présence ou en l'absence de signes et/ou de malformations à l'échographie (14) (20) (22). Nous avons récupéré tous les signes échographiques retenus y compris les anomalies de quantité de liquide amniotique, les croissances fœtales  $< 10^{\text{ème}}$  ou  $> 90^{\text{ème}}$  percentiles et les situations de mobilité fœtale diminuée. Ces données ont pu influencer nos prévalences et expliquer la non concordance avec la littérature car selon les sources les anomalies échographiques recueillies pouvaient différer. De plus, en fonction de l'examineur et de l'appareil d'échographie utilisé, la qualité et la performance de

diagnostic sont susceptibles de varier et pour les données de la littérature nous avons des sources françaises, étrangères, plus ou moins récentes (24) (26).

### **C. PROPOSITIONS ET PERSPECTIVES**

Après plusieurs années d'utilisation de l'ACPA en prénatal, le fait d'avoir recours à cette méthode en première intention, après vérification des anomalies de nombres (Trisomies 21, 18, 13) les plus fréquentes et donc de remplacer le caryotype conventionnel émerge, voire commence à se mettre en place dans certains centres de diagnostic prénatal. En effet l'ACPA permet de détecter des réarrangements de plus petites tailles et est un apport pour le diagnostic et le conseil génétique donnés aux parents. Cette technique permet également de compléter les bases de données des CNVs ce qui est une aide pour des diagnostics ultérieurs. Le taux de détection des anomalies par ACPA augmente avec la présence d'anomalies échographiques et particulièrement pour les malformations concernant le cœur, les reins et l'appareil uro-génital, le SNC et le squelette. Un inconvénient à l'utilisation de l'ACPA en première intention, en prénatal, est la non détection des réarrangements équilibrés. En effet, pour le patient porteur cela n'induit aucune répercussion mais pour une prochaine grossesse il existe un risque de transmission d'anomalie déséquilibrée (25). En juin 2019, l'HAS a émis une feuille de route visant à évaluer l'ACPA dans ses différents domaines d'applications : cancérologie, dans le diagnostic des maladies constitutionnelles postnatales (déficience intellectuelle, syndrome malformatif congénital, TSA et TDAH) et prénatales ( $CN \geq 3,5$  mm, RCIU  $<$  3<sup>ème</sup> percentile sans étiologie, syndromes malformatifs). En anténatal, l'ACPA a fait ses preuves dans un contexte d'anomalies échographiques. Le programme de travail décidé

par la HAS aura pour but de déterminer la place de l'ACPA vis-à-vis du caryotype (15) (44).

Pour aller plus loin dans le diagnostic, quand le résultat de l'ACPA est normal avec un tableau clinique pathologique, un séquençage d'exome peut être proposé. Ce dernier analyse l'ensemble des exons c'est-à-dire qu'il étudie la partie codante du génome. En période postnatale cette méthode, déjà utilisée en pratique, améliore le taux de diagnostic devant des malformations ou des retards de développement. Pour les applications en anténatal, il a été retrouvé qu'en cas de caryotype et d'ACPA normaux, dans un contexte d'anomalies échographiques, l'exome retrouve un variant sur un gène dans 25 à 35% des cas. Pour le moment, l'utilisation de l'ACPA reste prioritaire et moins coûteuse. L'application de cette technique en prénatal n'est pas évidente du fait du risque d'identifier des variants non responsables du phénotype observé mais pouvant être soit de signification inconnue, soit possiblement responsables de pathologies à révélation plus tardives. Les informations apportées par cette technique sont complexes sur le plan clinique et également éthique (45) (46) (47).

## CONCLUSION

La prévalence des anomalies détectées par ACPA dans un contexte de clarté nucale  $\geq$  3,5 mm à caryotype normal au CHUGA est similaire aux données de la littérature avec des séries de taille importante ou proche de l'effectif de notre population d'étude.

L'apport de l'ACPA est d'identifier des anomalies chromosomiques de petites tailles non visibles sur un caryotype conventionnel. L'identification d'un CNV pathogène dans un contexte d'hyperclarté nucale est un facteur de pronostic défavorable pour la suite de la grossesse et l'évolution postnatale et modifie le conseil génétique donné aux futurs parents.

La place de l'ACPA en prénatale évolue rapidement et son utilisation en première intention pourrait être une des prochaines recommandations en diagnostic prénatal.

Il serait intéressant de poursuivre cette recherche pour les cas dont l'issue est favorable et de recueillir des données à long terme sur l'évolution des enfants. Ceci permettrait de connaître le devenir des enfants nés dans un contexte d'hyperclarté nucale. Cela pourrait être un support supplémentaire en conseil génétique prénatal fait auprès des futurs parents.

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Jaumain P, Puech F, Subtil D, Bourgeot P, Cotteel C, Decocq J. Evaluation de la qualité des échographies du 1er trimestre dans le cadre du dépistage intégré de la trisomie 21 fœtale. 2005;36.
2. Broussin B, Sarramon M. La clarté nucale : technique de mesure et signification. 2019;8.
3. Bourgeot P, Robert Y. Échographie du premier trimestre de la grossesse. EMC - Radiologie et imagerie médicale - Génito-urinaire - Gynéco-obstétricale - Mammaire. janv 2011;6(3):1-25.
4. Nicolaidis KH. Nuchal translucency and other first-trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities. American Journal of Obstetrics and Gynecology. juill 2004;191(1):45-67.
5. Lajeunesse C, Stadler A, Trombert B, Varlet MN, Patural H, Prieur F, et al. Hygroma kystique découvert à l'échographie obstétricale du 1er trimestre : caractéristiques échographiques, caryotypiques et devenir de la grossesse. Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction. juin 2014;43(6):455-62.
6. Bahado-Singh RO, Wapner R, Thom E, Zachary J, Platt L, Mahoney MJ, et al. Elevated first-trimester nuchal translucency increases the risk of congenital heart defects. American Journal of Obstetrics and Gynecology. mai 2005;192(5):1357-61.
7. Kagan KO, Avgidou K, Molina FS, Gajewska K, Nicolaidis KH. Relation Between Increased Fetal Nuchal Translucency Thickness and Chromosomal Defects. Obstetrics & Gynecology. janv 2006;107(1):6.
8. Cléa S. Haute Autorité de santé. 2017;42.
9. Senat M-V, Frydman R. Hyperclarté nucale à caryotype normal. Gynécologie Obstétrique & Fertilité. juin 2007;35(6):507-15.
10. Malan V, Romana S. Diagnostic des anomalies chromosomiques par CGH array en pathologie constitutionnelle : la fin du caryotype en première intention. Archives de Pédiatrie. avr 2012;19(4):437-42.
11. Romana S, Malan V. Cytogénétique moléculaire. :25.
12. Shinawi M, Cheung SW. The array CGH and its clinical applications. Drug Discovery Today. sept 2008;13(17-18):760-70.
13. Suela J, López-Expósito I, Querejeta ME, Martorell R, Cuatrecasas E, Armengol L, et al. Recommendations for the use of microarrays in prenatal diagnosis. Medicina Clínica (English Edition). avr 2017;148(7):328.e1-328.e8.
14. Grande M, Jansen F a. R, Blumenfeld YJ, Fisher A, Odibo AO, Haak MC, et al. Genomic microarray in fetuses with increased nuchal translucency and normal karyotype: a systematic review and meta-analysis. Ultrasound in Obstetrics & Gynecology. 2015;46(6):650-8.

15. Réseau AchroPuce. Guide bonnes pratiques ACPA DPN [Internet]. 2013. Disponible sur: <http://www.eaclf.org/docs/ACPA/guide%20bonnes%20pratiques%20ACPA%20DPNv1.pdf>
16. Krahn M. Bases moléculaires des mutations et Bases moléculaires du mode de transmission des maladies génétiques. :16.
17. Lee C, lafrate AJ, Brothman AR. Copy number variations and clinical cytogenetic diagnosis of constitutional disorders. *Nat Genet.* juill 2007;39(7 Suppl):S48-54.
18. Pan M, Han J, Zhen L, Yang X, Li R, Liao C, et al. Prenatal diagnosis of fetuses with increased nuchal translucency using an approach based on quantitative fluorescent polymerase chain reaction and genomic microarray. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology.* 1 févr 2016;197:164-7.
19. Taux de natalité et âge moyen de la mère à la naissance en 2019, et nombre de naissances en 2018 | Insee [Internet]. [cité 14 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/2012761>
20. Leung TY, Vogel I, Lau TK, Chong W, Hyett JA, Petersen OB, et al. Identification of submicroscopic chromosomal aberrations in fetuses with increased nuchal translucency and apparently normal karyotype. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology.* 2011;38(3):314-9.
21. Huang J, Poon LC, Akolekar R, Choy KW, Leung TY, Nicolaides KH. Is high fetal nuchal translucency associated with submicroscopic chromosomal abnormalities on array CGH? *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology.* 2014;43(6):620-4.
22. Rooryck C, Toutain J, Cailley D, Bouron J, Horovitz J, Lacombe D, et al. Prenatal diagnosis using array-CGH: A French experience. *European Journal of Medical Genetics.* juill 2013;56(7):341-5.
23. Egloff M, Hervé B, Quibel T, Jaillard S, Bouar GL, Uguen K, et al. Diagnostic yield of chromosomal microarray analysis in fetuses with isolated increased nuchal translucency: a French multicenter study. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology.* 2018;52(6):715-21.
24. Wit MC de, Srebniak MI, Govaerts LCP, Opstal DV, Galjaard RJH, Go ATJI. Additional value of prenatal genomic array testing in fetuses with isolated structural ultrasound abnormalities and a normal karyotype: a systematic review of the literature. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology.* 2014;43(2):139-46.
25. Levy B, Wapner R. Prenatal diagnosis by chromosomal microarray analysis. *Fertility and Sterility.* févr 2018;109(2):201-12.
26. Nowakowska B. Clinical interpretation of copy number variants in the human genome. *J Appl Genet.* 2017;58(4):449-57.
27. Mula R, Goncé A, Bennásar M, Arigita M, Meler E, Nadal A, et al. Increased nuchal translucency and normal karyotype: perinatal and pediatric outcomes at 2 years of age. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology.* 2012;39(1):34-41.
28. Jenne DE, Tinschert S, Reimann H, Lasinger W, Thiel G, Hameister H, et al. Molecular Characterization and Gene Content of Breakpoint Boundaries in Patients with Neurofibromatosis

Type 1 with 17q11.2 Microdeletions. *The American Journal of Human Genetics*. 1 sept 2001;69(3):516-27.

29. Morris MLM, Baroneza JE, Teixeira P, Medina CTN, Cordoba MS, Versiani BR, et al. Partial 1q Duplications and Associated Phenotype. *Mol Syndromol*. févr 2016;6(6):297-303.
30. Arrêté du 25 janvier 2018 fixant les recommandations de bonnes pratiques relatives aux modalités de prescription, de réalisation et de communication des résultats des examens de biologie médicale concourant au diagnostic biologique prénatal.
31. OMIM Entry - # 615656 - CHROMOSOME 15q11.2 DELETION SYNDROME [Internet]. [cité 5 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.omim.org/entry/615656?search=nipa1&highlight=nipa1>
32. Butler MG. Clinical and Genetic Aspects of the 15q11.2 BP1-BP2 Microdeletion Disorder. *J Intellect Disabil Res*. juin 2017;61(6):568-79.
33. Prenatal diagnosis of a familial 15q11.2 (BP1-BP2) microdeletion encompassing TUBGCP5, CYFIP1, NIPA2 and NIPA1 in a fetus with ventriculomegaly, microcephaly and intrauterine growth restriction on prenatal ultrasound | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. [cité 20 avr 2020]. Disponible sur: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S102845591830189X?token=D0EE9A51BB8000FE3A5086C453C93A42A2CF54808648FB74069FC54386934B126E9B6E211DB2FF8347D5EBAF771F80F9>
34. Haak MC. Pathophysiology of increased nuchal translucency: a review of the literature. *Human Reproduction Update*. 1 mars 2003;9(2):175-84.
35. Salman Guraya S. The Associations of Nuchal Translucency and Fetal Abnormalities; Significance and Implications. *J Clin Diagn Res*. mai 2013;7(5):936-41.
36. Souka AP, von Kaisenberg CS, Hyett JA, Sonek JD, Nicolaides KH. Increased nuchal translucency with normal karyotype. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. avr 2005;192(4):1005-21.
37. de Mooij YM, Bartelings MM, Twisk JWR, Lamberts RR, Gittenberger-de Groot AC, van Vugt JMG, et al. Altered jugular vein and ductus venosus flow velocities in fetuses with increased nuchal translucency and distended jugular lymphatic sacs. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. juin 2010;202(6):566.e1-566.e8.
38. Doppler foetal au 1er trimestre.pdf [Internet]. [cité 24 avr 2020]. Disponible sur: <https://cpdpn.chru-strasbourg.fr/Res/Doc/Doppler%20foetal%20au%201er%20trimestre.pdf>
39. Sairam S, Carvalho JS. Early fetal echocardiography and anomaly scan in fetuses with increased nuchal translucency. *Early Human Development*. 1 mai 2012;88(5):269-72.
40. De Domenico R, Faraci M, Hyseni E, Di Prima FAF, Valenti O, Monte S, et al. Increased nuchal translucency in normal karyotype fetuses. *J Prenat Med*. 2011;5(2):23-6.
41. Souka AP, Snijders RJM, Novakov A, Soares W, Nicolaides KH. Defects and syndromes in chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency thickness at 10–14 weeks of gestation. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 1998;11(6):391-400.

42. Bakker M, Pajkrt E, Bilardo CM. Increased nuchal translucency with normal karyotype and anomaly scan: What next? *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. avr 2014;28(3):355-66.
43. Baumann C, Delagarde R, Vuillard E, Oury J-F. Suivi à long terme des enfants avec clarté nucale augmentée et caryotype normal. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*. 1 févr 2005;34(1, Supplement 1):97-102.
44. fdr\_puce\_adn\_vd.pdf [Internet]. [cité 26 avr 2020]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-06/fdr\\_puce\\_adn\\_vd.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-06/fdr_puce_adn_vd.pdf)
45. Ferretti L, Mellis R, Chitty LS. Update on the use of exome sequencing in the diagnosis of fetal abnormalities. *European Journal of Medical Genetics*. 1 août 2019;62(8):103663.
46. Le séquençage de l'exome entier en prénatal « pose d'importants problèmes éthiques » | Génétique [Internet]. [cité 26 avr 2020]. Disponible sur: <http://www.genethique.org/fr/le-sequençage-de-l'exome-entier-en-prenatal-pose-dimportants-problemes-ethiques-71370.html>
47. Jelin AC, Vora N. Whole exome sequencing: Applications in Prenatal Genetics. *Obstet Gynecol Clin North Am*. mars 2018;45(1):69-81.

## ANNEXES

### Annexe I : Détails des 18 CNVs identifiés

<b>Cas</b>	<b>Type</b>	<b>Localisation</b>	<b>Taille</b>	<b>Origine</b>	<b>CNV</b>
1	Duplication	1q42.3	1,593 Mb	Inconnue	VOUS
2	Délétion	8q23.3	648,2 Kb	De Novo	VOUS
3	Délétion	5q34	1,035 Mb	De Novo	Pathogène
4	Duplication	5q31.1	1,086 Mb	De Novo	Pathogène
5	Délétion	17q11.2	1,303 Mb	Inconnue	Pathogène
6	Duplication	15q11.2	218,2 Kb	Paternelle	VOUS
7	Délétion	13q31.1	635 Kb	De Novo	VOUS
8	Duplication	22q11.2	2,5 Mb	Maternelle	Pathogène
9	Duplication	10q11.22	4,79 Mb	Paternelle	VOUS
10	Délétion	17p12	1,3 Mb	Maternelle	Pathogène
11	Duplication	10q24.3	796,5 Kb	De Novo	Pathogène
12	Délétion	2p16.3	689 Kb	De Novo	Pathogène
13	Délétion	6p13.11	1,2 Mb	De Novo	Pathogène
14	Délétion	6q16.1	1,646 Mb	Paternelle	VOUS
15	Délétion	15q11.2	395,4 Kb	Paternelle	Pathogène
16	Délétion	14q32	5,6 Mb	De Novo	Pathogène
17	Délétion	15q11.2	747,3 Kb	Paternelle	Pathogène
18	Délétion	15q11.2	294,3 Kb	Maternelle	Pathogène

Annexe II : Détails échographiques et issues de grossesse des 18 CNVs identifiés

Cas	CN	Détails échographiques	Issues de grossesse
1	7,2	HKN, œdème généralisé avec un anasarque fœto-placentaire	Naissance vivante (Décédé à la naissance)
2	3,7	Aucun signe	Manquante
3	3,7	Aucun signe	Manquante
4	6	HKN, œdème généralisé, brièveté des membres avec fémur et humérus très court et incurvés	IMG
5	5	Aucun signe	Manquante
6	3,5	Suspicion de coarctation de l'aorte	Naissance vivante
7	4,5	HKN, kyste liquidien à la base du cou	Naissance vivante
8	3,8	HKN	FC
9	4,5	Aucun signe	Naissance vivante
10	5,6	Aucun signe	Naissance vivante
11	5,4	Thymus non vu, thyroïde atrophique, coupole diaphragmatique gauche mal individualisée, estomac en haut et en arrière, rate non individualisée, reins hyperéchogènes de dimensions subnormales. Croissance fœtale < 10 <sup>ème</sup> percentile	IMG
12	6,2	HKN	Naissance vivante
13	3,8	Aucun signe	IMG
14	4,6	HKN, Kystes plexus choroïdes, œdème cutané abdominal	Naissance vivante
15	3,9	Aucun signe	Naissance vivante
16	4,6	Aucun signe	IMG
17	4	Aucun signe	Naissance vivante
18	6	HKN	Naissance vivante

## Annexe III : Exemple de compte-rendu donné aux parents

Indication : Signe d'appel écho

### **TECHNIQUE de CGH array :**

*Puce Agilent oligo 60K quatuor (Résolution théorique 150 kb) Version du génome : GRCh37/hg 19  
Logiciel extraction : Feature Extraction 12.00 Logiciel analyse : Agilent CytoGenomics 3.0.2.11  
DLRS : 0,27 et 0,19 Seul de détection retenu : 500 kb  
Le DLRS donne une indication sur la qualité de la technique.  
DLRS < 0,2 : très bon ; 0,2 < DLRS < 0,35 : bon ; DLRS > 0,35 : correct*

### **Formule chromosomique :**

**arr 14q32.31q32.33(101,697,865-107,258,824)x1.ish del(14)(q32q32)  
(D14S1420-)**

### **Remarques :**

Présence d'une délétion terminale hétérozygote d'environ 5,6 Mb du bras long du chromosome 14 (14q32.31q32.33). Elle a été confirmée par FISH. Elle emporte 45 gènes OMIM dont 8 associés à des pathologies, en particulier *DYNCH1* relié à la déficience intellectuelle de transmission autosomique dominante et syndrome de Charcot Marie Tooth et *INF2* (Charcot Marie Tooth intermédiaire). Cette délétion correspond à un syndrome des gènes contigus responsable de déficience intellectuelle et malformations (Engels H et al, Am J Med Genet A 2011). Cette délétion est à rechercher chez les parents. Un conseil génétique est indispensable. L'absence de contaminations maternelles a été vérifiée par Identifier.

*Résultat rendu avec les limites de résolution des techniques utilisées. Ces techniques ne peuvent pas détecter les anomalies chromosomiques équilibrées, des mutations ponctuelles, ni des déséquilibres des régions non couvertes par la puce utilisée, ni de très faible taux de mosaïcisme (< 20 %). Les variations du nombre de copies présentes chez des individus normaux, répertoriées à ce jour comme non délétères dans la base de Toronto (DGV) ne sont pas signalées dans le compte rendu. Le résultat d'un examen génétique doit être directement communiqué au patient par le médecin prescripteur de l'analyse. Les modalités de communication de ce résultat doivent être préalablement définies, notamment au cours de la consultation qui a donné lieu à la prescription. Une copie du résultat doit être donnée au patient. Arrêté du 27 mai 2013.*

**Image issue du laboratoire de génétique chromosomique du CHUGA**

#### Annexe IV : Détails des signes et/ou malformations par appareil

**Cérébral (n = 5):** Dilatation des carrefours ventriculaires associée à une dilatation du 3<sup>ème</sup> ventricule / Cervelet de petite taille / Dilatation des cornes postérieures des ventricules latéraux et du 4<sup>ème</sup> ventricule associée à une suspicion de dysgénésie calleuse / kystes des plexus choroïdes (n = 3) / kystes intracérébraux / Corps calleux court / Nodules sous la corne frontale gauche / Comblement de la partie antérieure du cavum du septum pellucidum / Dilatation des carrefours ventriculaires / Aspect douteux du vermis / Lésion ischémohémorragique / Dilatation du 4<sup>ème</sup> ventricule / Encéphalocèle

**Crânio-facial (n = 11) :** Microcéphalie / Microphthalmie / Déformation crânio-faciale (suspicion d'une craniosténose) / os propres du nez (OPN) non vus / Lèvre supérieure très proéminente (Syndrome de Pierre Robin confirmé à la naissance) / Philtrum long associé à un nez retroussé / Rétrognatisme / OPN non ossifiés associés à une brachycéphalie / Brachycéphalie / Exophtalmie / Fente labio-palatine gauche

**Membres (n = 7) :** Mains trapues / Anomalies des pouces / Brièveté des membres avec les fémurs et les humérus incurvés / PBVE bilatéraux (n = 2) / Malposition des pieds (n = 2)

**Cardio-vasculaire (n = 16) :** Cardiomégalie associée à une hypertrophie des parois ventriculaire avec un mouvement anormal du septum interventriculaire qui faseille / Axe du cœur dévié associé à une pathologie de type conotruncale (tétralogie de Fallot ou ventricule droit à double issue) / Paroi cardiaque épaisse associée à une CIV musculaire / Cardiomégalies (n = 2) / Suspicion de coarctation de l'aorte / Suspicion d'interruption de

l'arc aortique / Ventricule unique avec une atrésie de la valve tricuspide / Mal alignement aortique / Prédominance des cavités cardiaques droites / Focus mitral échogène / Cœur refoulé à droite / Pointe du cœur médiane associée à une discordance atrio-ventriculaire avec une CIV et un petit ventricule droit / suspicion d'une cardiopathie (1 flux de remplissage et 1 flux d'éjection) / tétralogie de Fallot / Hypoplasie du cœur gauche

**Pulmonaire (n = 3) :** Atrésie de l'artère pulmonaire / Hypoplasie pulmonaire bilatérale majeure / Hypoplasie pulmonaire

**Diaphragmatique (n = 3) :** Horizontalisation d'une coupole diaphragmatique / Coupole diaphragmatique mal individualisée / Hernie de la coupole diaphragmatique gauche

**Abdominale (n = 10) :** Lymphangiectasies / Omphalocèles (n = 2) / Estomac de petit volume / Lymphangiome kystique majeur / Estomac en haut et en arrière associé à une rate non individualisée / Estomac rétro cardiaque avec des anses digestives en thoracique (contexte d'hernie diaphragmatique) / Estomac droit avec une vésicule biliaire à gauche associée à une suspicion de l'atrésie duodénale (contexte de situs inversus) / Hyperéchogénéité intestinale sans dilatation / Agénésie du Ductus Venosus

**Urinaire (n = 9) :** Vessie à paroi épaisse (suspicion des valves de l'urètre postérieur) / Aspect inhabituel du parenchyme rénal / Rein mal visible / Rein pelvien mal roté (suspicion de duplication rénale) / Vessie à paroi épaisse avec une dilatation pyélique bilatérale (suspicion des valves de l'urètre postérieur) associés à des reins peu différenciés / Reins hyperéchogènes et de dimensions subnormales / Rein gauche horizontale / Reins polykystiques / Dilatation pyélique bilatérale

**Autres (n = 9) :** Tubercule génital mal différencié / Cordon ombilical court associé à un aspect inhabituel du placenta / Kyste liquidien à la base du cou / Onde a négative au Ductus venosus (n = 2) / Onde a nulle au Ductus Venosus / Thymus non vu associé à une thyroïde atrophique / Présence de 11 paires de côtes/ Situs Inversus.

## RÉSUMÉ

Objectifs : Cette étude a été réalisée dans le but de déterminer la prévalence des anomalies chromosomiques diagnostiquées par l'Analyse Chromosomique sur Puce à ADN (ACPA) dans le cadre d'une clarté nucale  $\geq 3,5$  mm avec un caryotype normal. L'évolution de la grossesse, la présence de signes échographiques et/ ou de malformations ainsi que l'issue de grossesse ont été décrits.

Méthodes : Il s'agit d'une étude quantitative, descriptive, rétrospective et monocentrique. Ont été pris en compte tous les dossiers présentés au centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal (CPDPN) du CHU de Grenoble du 1<sup>er</sup> janvier 2013 au 31 décembre 2018 pour une mesure de la clarté nucale  $\geq 3,5$  mm à l'échographie du 1<sup>er</sup> trimestre avec un caryotype normal.

Résultats : 195 dossiers ont été inclus. La clarté nucale médiane est de 4,2 mm (IIQ [3,7 ; 5,5]). Au total, dans 9,2 % (18/195) des cas un CNV a été identifié. La prévalence des anomalies diagnostiquées par ACPA est de 6,2 % (12/195 IC 95 % [2,8 % ; 9,6 %]), la proportion des variants de signification inconnue est de 3 % (6/195). Des signes et/ou malformations échographiques ont été relevés dans 55,4 % (108/195) des cas. L'issue de grossesse est favorable dans 66,2 % (94/195) des cas.

Conclusion : La prévalence des anomalies diagnostiquées par ACPA au CHUGA dans un contexte de clarté nucale  $\geq 3,5$  mm à caryotype normal est similaire aux données de la littérature.

Mots-clés : Analyse chromosomique sur puce à ADN (ACPA), Hyperclarté nucale (HCN), Diagnostic prénatal