



**HAL**  
open science

# Apport des analyses chromosomiques dans l'exploration des anomalies rénales dépistées en échographie au sein du centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal du CHU d'Amiens

Marie-Laure Arene

## ► To cite this version:

Marie-Laure Arene. Apport des analyses chromosomiques dans l'exploration des anomalies rénales dépistées en échographie au sein du centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal du CHU d'Amiens. Gynécologie et obstétrique. 2022. dumas-03717783

**HAL Id: dumas-03717783**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03717783v1>**

Submitted on 22 Jul 2022

**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 PICARDIE JULES VERNE  
UNITÉ DE FORMATION ET DE RECHERCHE DE  
MÉDECINE D'AMIENS**

**Année : 2022**

**N° 2022- 25**

**Thèse pour le diplôme d'Etat de Docteur en Médecine  
Spécialité : Gynécologie-Obstétrique**

**APPORT DES ANALYSES CHROMOSOMIQUES DANS  
L'EXPLORATION DES ANOMALIES RÉNALES  
DÉPISTÉES EN ÉCHOGRAPHIE, AU SEIN DU CENTRE  
PLURIDISCIPLINAIRE DE DIAGNOSTIC PRÉNATAL  
DU CHU D'AMIENS**

**Présentée et soutenue publiquement le 28 avril 2022**

**Par ARENE Marie-Laure**

**Président du Jury : Monsieur le Professeur SERGENT Fabrice**

**Membres du Jury : Monsieur le Professeur COPIN Henri  
Monsieur le Docteur MORIN Gilles**

**Directrice de Thèse : Madame le Docteur LUISIN Marion**

*À mon maître et président du jury,*

**Monsieur le Professeur Fabrice SERGENT**

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier

Gynécologie-Obstétrique

Responsable de l'organisation du DES de Gynécologie-Obstétrique

Coordonnateur régional pour les Hauts de France du DES de Gynécologie-Obstétrique

*Vous me faites l'honneur de présider ma soutenance de thèse.  
J'ai pu bénéficier au cours de ces années de la qualité de votre enseignement universitaire  
et de la richesse de vos connaissances cliniques.  
Je vous adresse mes sincères remerciements et ma profonde reconnaissance.*

*A mes juges*

**Monsieur le Professeur Henri COPIN**

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

Histologie, Embryologie et Cytogénétique

Chef du Service de Médecine et Biologie de la Reproduction et CECOS de Picardie

Pôle « Femme-Couple-Enfant »

Responsable de l'UF de Cytogénétique du Laboratoire de Génétique Constitutionnelle

Pôle « Biologie, Pharmacie et Santé des Populations »

Chevalier dans l'Ordre des Palmes Académiques

*Vous me faites l'honneur de siéger au sein de ce jury de thèse.  
J'ai pu bénéficier de votre enseignement au cours de ma première année de médecine puis au  
cours de mon internat.*

*C'est avec fierté que je termine ce parcours d'internat en pouvant vous compter dans mon  
jury de thèse.*

*Soyez assuré de ma sincère reconnaissance et de tous mes remerciements.*

**Monsieur le Docteur Gilles MORIN**

Praticien Hospitalier

Génétique Clinique et Oncogénétique

Chef de service de Génétique Clinique et Oncogénétique

Pôle « Femme-Couple-Enfant »

Responsable du Centre de Référence des Maladies Rares

*Vous me faites l'honneur de siéger au sein de ce jury de thèse.  
Durant mon semestre au sein du CPDPN, j'ai pu bénéficier de la richesse de vos  
connaissances et de votre pédagogie.  
Soyez assuré de ma sincère reconnaissance, de mon admiration et de tous mes remerciements.*

*À ma directrice,*

**Madame le Docteur Marion LUISIN**  
Praticien Hospitalier  
Gynécologie et Obstétrique

*Tu as été une de mes premières cheffes lorsque je suis arrivée au CHU.  
Mes premières césariennes avec toi resteront dans mes meilleurs souvenirs de mon internat.  
Ca a toujours été un grand plaisir de travailler avec toi et d'apprendre à tes côtés.  
Merci à toi d'avoir été présente durant cet internat mais aussi d'avoir été présente pour cette  
grossesse si particulière.*

## **À ma famille, mes amis, mes collègues**

À *Thomas*, l'homme de ma vie. Tu es ma moitié, mon meilleur ami et mon soleil quand il fait gris. Je suis tellement heureuse de t'avoir à mes côtés.

Merci pour ton soutien, tes idées et ton aide pour cette thèse.

Merci pour ces dix années passées ensemble. Je sais que ce n'est que le début d'une belle aventure pleine de projets.

A *Andréa*, mon petit chaton et le deuxième homme de ma vie.

Sans le savoir, tu auras été la personne la plus proche de moi durant l'élaboration et la rédaction de cette thèse.

Merci pour tous ces beaux moments que tu nous apportes chaque jour. Je t'aime.

A *mes parents*, merci de m'avoir toujours encouragée à faire ce qui me plaisait.

Merci pour votre soutien durant toutes ces années d'études, vos conseils toujours pleins de sagesse et de bienveillance.

Merci pour tout car sans vous je ne serais pas là aujourd'hui.

A *mes deux grands-mères*, qui étaient si différentes et pourtant deux grandes femmes de caractère.

Merci de m'avoir montré l'exemple. Je sais que vous auriez été fières d'être présentes à mes côtés en ce jour si particulier.

A *Papy et Mamie*, mes grands-parents d'adoption. Merci pour tous ces moments partagés ensemble durant ces années d'étude en médecine. Les soirées au coin du feu après les partiels comptent parmi mes meilleurs souvenirs de mon externat.

\*\*\*

A *Lucille*, merci d'être présente dans tous les grands moments de ma vie depuis toutes ces années. Je sais que, malgré la distance, nous serons toujours là l'une pour l'autre et que nous continuerons à partager nos anecdotes médicales.

A *Marjolaine*, ma meilleure rencontre durant cet internat.

Merci pour tous ces moments partagés, pour tous nos débats médicaux (ou pas) qui n'en finissent pas. Sans toi, cet internat n'aurait pas été pareil.

Merci d'être une si grande amie.

A *Clémence*, ma co-interne par excellence.

Merci de m'avoir supportée durant toutes ces années.

5 semestres passés ensemble n'auront pas été suffisants, j'en aurais bien fait 5 de plus avec toi !

Je sais qu'on partagera encore pleins de beaux moments d'amitié ensemble et c'est le principal.

A *Coraline*, une autre belle rencontre durant mon internat.

Merci pour ta gentillesse inégalable et ta bienveillance. J'espère que nous aurons l'occasion de retravailler ensemble mais aussi que nous partagerons pleins de conseils jeux de société et potager !

*A Anaëlle*, une autre belle rencontre de mon internat. Merci pour tout !  
Je ne te remercierai jamais assez d'avoir été présente pour la naissance d'Andréa.

\*\*\*

*A Zohra*, merci pour ta grande gentillesse et nos discussions à toute heure du jour et de la nuit. Ne change rien, tu es parfaite.

*A Sabine*, merci d'avoir un si grand cœur ! Merci aussi pour ton franc parler, tes bons conseils et ton humour que j'ai toujours adorés. Avec Zohra, vous êtes mes deux mamans du CHU !

*A Sandrine*, mon phare aux urgences dans les périodes de rush. Sans toi que serions-nous ?  
Merci pour ta gentillesse, ta patience et ton professionnalisme

\*\*\*

*A Camille*, merci d'avoir été une cheffe aussi géniale et de m'avoir appris tant de choses.

*A Arthur*, merci pour tout ce que tu m'as appris, toujours avec patience et bonne humeur. J'espère avoir l'occasion de travailler de nouveau avec toi.

*A Cécile, William et Julien*, merci d'avoir été de supers chefs et de m'avoir transmis ce que vous saviez.

À tous les autres chefs qui m'ont permis d'apprendre mon métier : *Albine, Bertrand, Elodie, Emmanuelle, Mélyne, Pierrick, Ségolène, Sophie, Pr Gondry, Pr Sergent, Dr Dammary, Dr Gagneur, Dr Naepels, Dr Ruckstuhl*

À mes co-internes rencontrés au cours de mon internat : *Amaury, François, Pierre, Robin, Caroline, Héloïse, Lise, Lucie, ...*

À tout le service de Gynécologie-Obstétrique du CHU d'Amiens.

À tout le service de Gynécologie-Obstétrique du CH de Comègne.

À tout le service de Gynécologie-Obstétrique du CH de Beauvais.

# TABLE DES MATIERES

<b>1</b>	<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>13</b>
1.1	EMBRYOLOGIE DU REIN.....	13
1.1.1	<i>Le pronéphros</i> .....	13
1.1.2	<i>Le mésonéphros</i> .....	14
1.1.3	<i>Le métanéphros</i> .....	15
1.1.4	<i>Changement de position du rein</i> .....	17
1.1.5	<i>Gènes régulant le développement rénal</i> .....	18
1.2	LES DIFFERENTES MALFORMATIONS CONGENITALES DU TRACTUS URINAIRE.....	19
1.2.1	<i>Anomalies de nombre</i> .....	19
1.2.2	<i>Anomalies de migration</i> .....	22
1.2.3	<i>Anomalie de fusion</i> .....	24
1.2.4	<i>Anomalie de volume</i> .....	26
1.2.5	<i>Anomalie de structure</i> .....	27
1.2.6	<i>Anomalies de l'uretère</i> .....	28
1.2.7	<i>Autres</i> .....	29
1.3	GENERALITES SUR LES CENTRES PLURIDISCIPLINAIRES DE DIAGNOSTIC PRENATAL (CPDPN).....	30
1.4	OBJECTIFS DE L'ETUDE.....	31
<b>2</b>	<b>MATÉRIEL ET MÉTHODE.....</b>	<b>32</b>
2.1	POPULATION.....	32
2.1.1	<i>Critères d'inclusion</i> .....	32
2.1.2	<i>Critères d'exclusion</i> .....	32
2.2	METHODE.....	32
2.2.1	<i>Réalisation du prélèvement fœtal</i> .....	33
2.2.2	<i>Techniques de diagnostic prénatal chromosomique</i> .....	39
2.3	RECUEIL DES DONNEES ET ANALYSE STATISTIQUE.....	44
<b>3</b>	<b>RESULTATS.....</b>	<b>46</b>
3.1	TYPES DE MALFORMATIONS RENALES.....	48
3.2	ANOMALIES CHROMOSOMIQUES.....	51
3.2.1	<i>Aneuploïdies</i> .....	51
3.2.2	<i>CNV</i> .....	52
3.2.3	<i>VOUS</i> .....	54
3.3	SUIVI EN POST NATAL.....	55
3.4	FACTEURS PRONOSTIQUES.....	56
<b>4</b>	<b>DISCUSSION.....</b>	<b>57</b>
4.1	ANEUPLOÏDIES.....	57
4.2	CNV.....	57
4.3	IMG.....	59
4.4	DEVENIR POST NATAL.....	59
4.5	LIMITES.....	60

5	CONCLUSION .....	61
6	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....	63
7	ANNEXES.....	71
	ANNEXE 1 : DESCRIPTION DES PRINCIPAUX SYNDROMES GENETIQUES COMPORTANT DES MALFORMATIONS RENALES.....	71
	<i>Aneuploïdies</i> .....	71
	<i>CNV</i> .....	72
	CAUSES GENIQUES RESPONSABLES DE MALFORMATIONS RENALES ISOLEES .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
	CAUSES GENIQUES RESPONSABLES DE MALFORMATIONS RENALES SYNDROMIQUES .....	73

## **ABBREVIATIONS**

ACLF : Association de Cytogénéticiens de Langue Française

ACPA : Analyse Chromosomique par Puce à ADN

ADN : Acide Désoxyribonucléique

CAM : Cell Adhesion Molecular

CGH : Comparative Genomic Hybridization

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CN : Clarté Nucale

CNV : Copy Number Variation

CPDPN : Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal

CTE : Comité National Technique d'Échographie

DPC : Dilatation Pyélocalicielle

DPI : Diagnostic Préimplantatoire

DPN : Diagnostic Prénatal

DPNI : Diagnostic Prénatal Non Invasif

FCS : Fausse Couche Spontanée

FISH : Fluorescence In Situ Hybridization

G : Gauge

HEI : Hyper Échogénicité Intestinale

HTA : Hypertension Artérielle

IMG : Interruption Médicale de Grossesse

Mb : Mégabase

MFIU : Mort Fœtale In Utero

Mm : millimètres

PAG : Petit Poids pour l'Âge Gestationnel

PCR : Polymerase Chain Reaction

PKRAD : Polykystose Rénale Autosomique Dominante

PLA : Ponction de Liquide Amniotique

PSF : Ponction de Sang Fœtal

PT : Prélèvement de Tissus

PVC : Ponction de Villosités Chorales

RCIU : Retard de Croissance Intra-Utérin

RVU : Reflux Vésico Urétéral

SA : Semaine d'Aménorrhée

SAE : Signe d'Appel Échographique

VOUS : Variant Of Unknow Significance

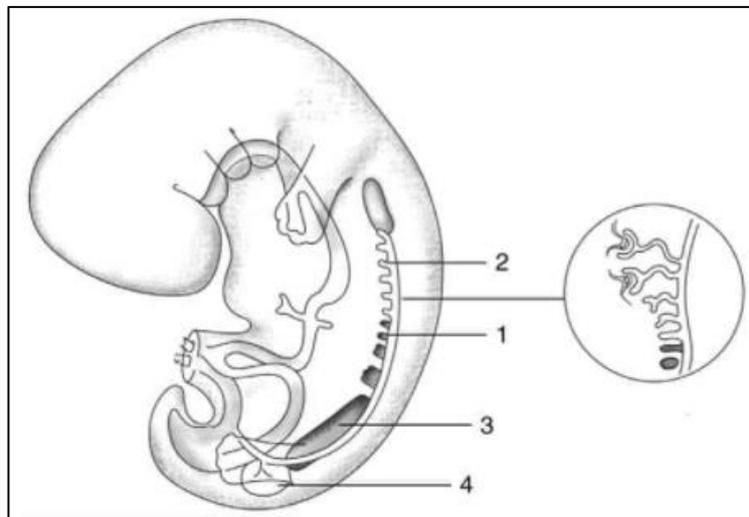


# 1 INTRODUCTION

## 1.1 Embryologie du rein

Le développement du rein débute au cours du premier trimestre de la grossesse. Il se fait à partir du mésoblaste intermédiaire qui se segmente en petits amas cellulaires (les néphrotomes) et qui donnent les cordons néphrogènes.

Le cordon néphrogène se différencie selon un gradient céphalo-caudal sous la forme de trois structures successives: le pronéphros, le mésonéphros et le métanéphros (**Figure 1**) (1).



**Figure 1. Le cordon néphrogène.**

Reconstitution schématique du pronéphros, du mésonéphros et du métanéphros qui se différencient progressivement dans le sens cranio-caudal.

1. Pronéphros ; 2. Canal mésonéphronique ou canal de Wolff ;  
3. Mésonéphros ; 4. Métanéphros et bourgeon urétéral.

En cartouche : évolution des néphrotomes mésonéphroniques.

Juskiewenski S et al. Embryologie de l'appareil urinaire. EMC, Urologie, 18-002-A-10, 1993

### 1.1.1 Le pronéphros

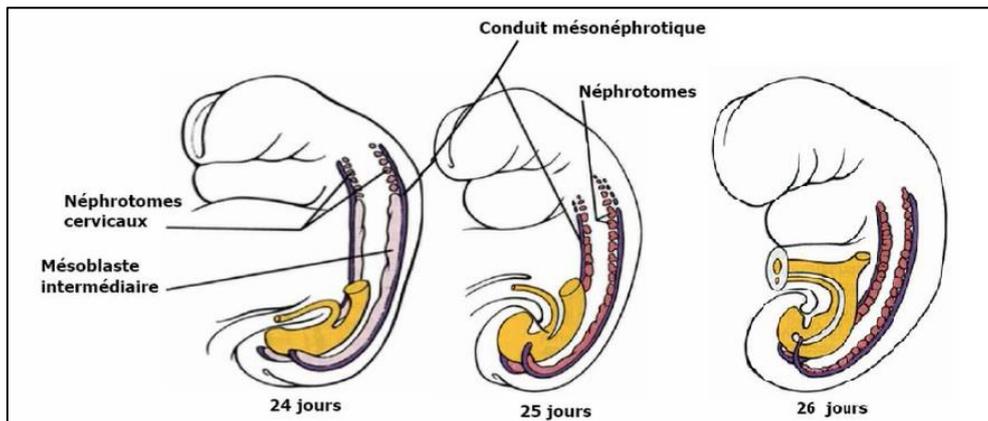
Le pronéphros se développe à la 3<sup>e</sup> semaine de gestation et va totalement régresser à la 5<sup>e</sup> semaine.

Il va se fragmenter en sphérules pronéphrotiques qui vont elles-mêmes se différencier en vésicules puis tubules pronéphrotiques. Les extrémités latérales de ces tubules vont confluer pour former le canal pronéphrotique. Seule la partie caudale de ce canal va persister. C'est ce canal qui formera la partie supérieure du canal de Wolff.

### 1.1.2 Le mésonéphros

Le mésonéphros se développe à partir de la 4<sup>e</sup> semaine de gestation et va donner les glomérules et les canaux de Wolff.

Initialement, il se différencie de la même façon que le pronéphros c'est-à-dire sous la forme de sphérules puis de vésicules et enfin de tubules mésonéphrotiques (**Figure 2**) (2).



L'extrémité proximale de chaque tubule va se renfler en chambre glomérulaire en face d'une anse artérielle issue de l'aorte, formant ainsi un corpuscule de Malpighi ou corpuscule mésonéphrotique. Le corpuscule associé au tubule mésonéphrotique formera une unité excrétoire fonctionnelle qui va participer de façon importante à la constitution du liquide amniotique puis s'arrêtera de fonctionner à la 10<sup>e</sup> semaine et régressera totalement.

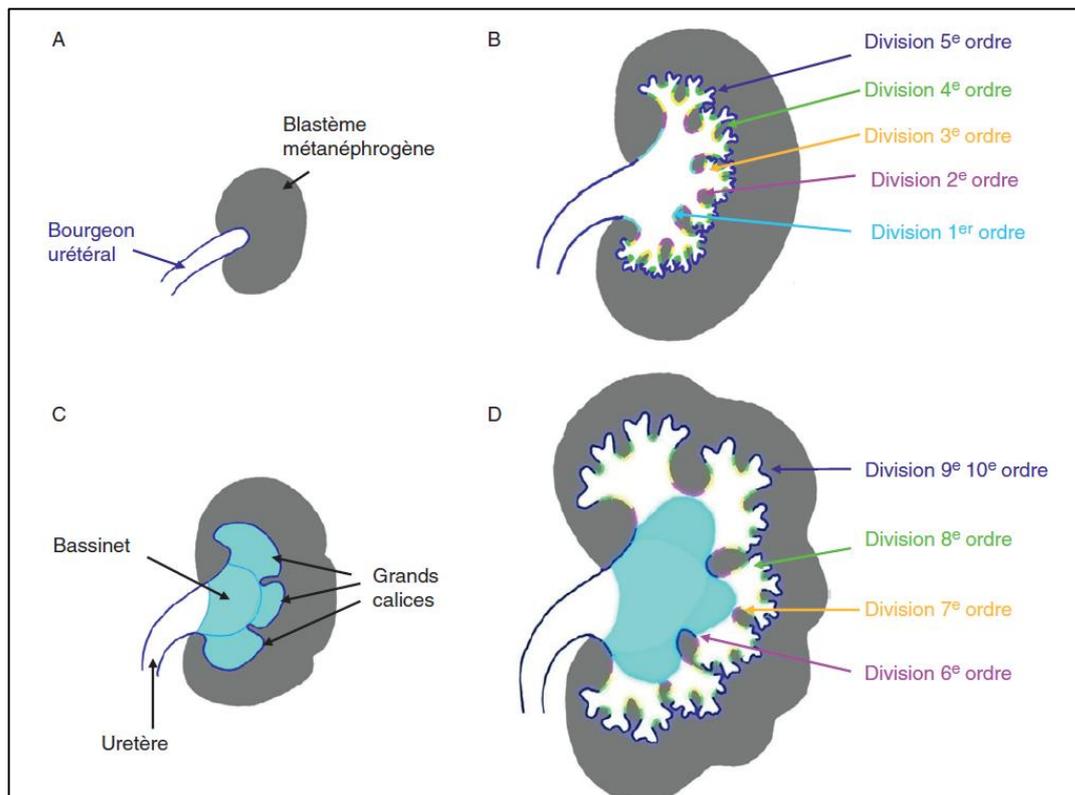
Ces tubules fusionnent à leur extrémité distale pour former un tube collecteur qui va constituer avec le reste du canal pronéphrotique un canal unique : le canal mésonéphrotique ou canal de Wolff. Ce dernier s'ouvre dans le cloaque.

La région de la fusion du canal de Wolff avec le cloaque deviendra la paroi postérieure de la future vessie.

### 1.1.3 Le métanéphros

Il se développe dans le mésoblaste intermédiaire de la région sacrée, à partir de trois structures : le bourgeon urétéral (partie collectrice d'où dérivent le système collecteur rénal et les uretères), le blastème métanéphrogène (partie excrétrice d'où dérivent les néphrons) et le réseau capillaire glomérulaire.

Le bourgeon urétéral apparaît à partir du 28<sup>e</sup> jour de développement. C'est un diverticule épithélial dérivant de la partie caudale du canal de Wolff qui, après avoir pénétré dans le blastème métanéphrogène, va subir une série de divisions dichotomiques. Environ quatre générations de bifurcations et leur résorption forment les grands calices ; les quatre générations suivantes forment les petits calices (**Figure 3**).

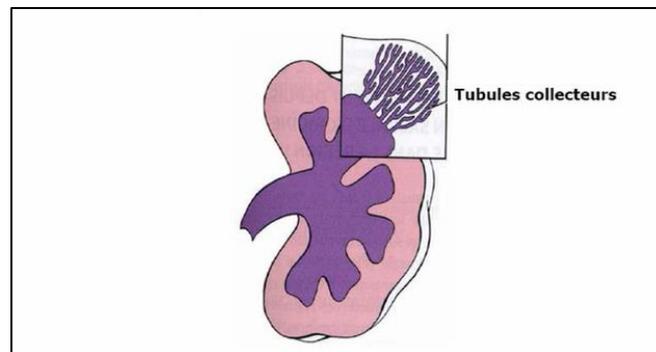


**Figure 3. Evolution du métanéphros.**

A. Bourgeon urétéral et blastème métanéphrogène formant le métanéphros ; B. Divisions dichotomiques du bourgeon urétéral ; C. Première résorption, formation du bassinets et des grands calices ; D. Poursuite des divisions.

Au 50<sup>e</sup> jour de développement, une nouvelle série de tubes se forme à partir du fond des petits calices, se divise et pénètre le blastème métanéphrogène pour former les tubes collecteurs qui

eux-mêmes se divisent en tubules collecteurs (**Figure 4**). L'abouchement des canaux collecteurs au niveau d'un petit calice constitue la pyramide de Malpighi.



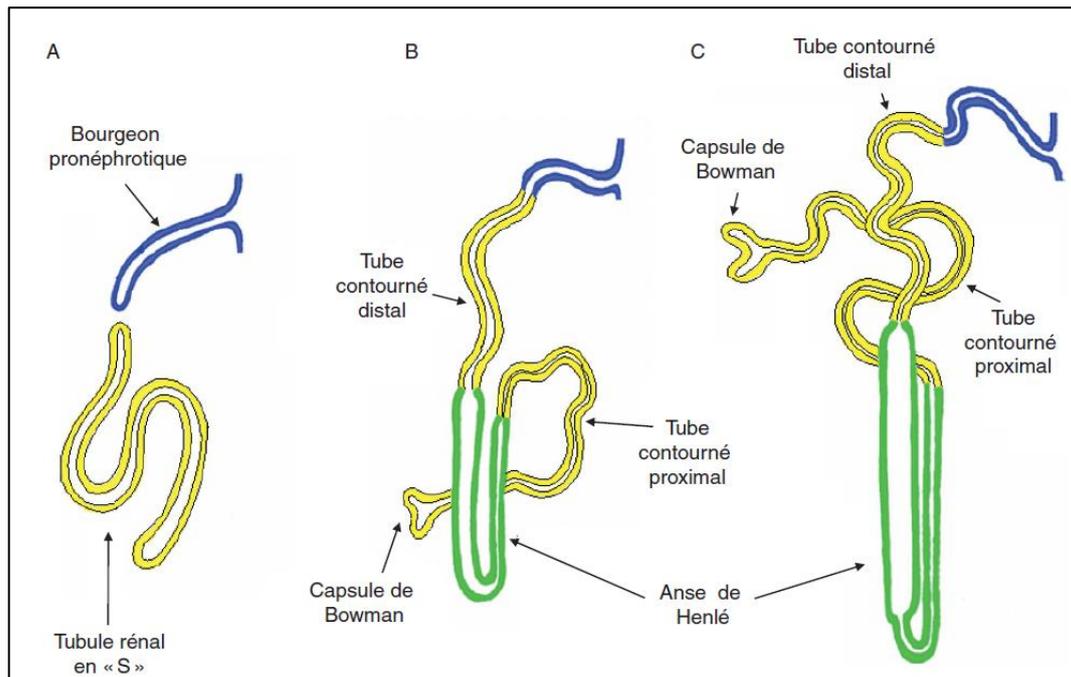
*Figure 4. Schéma représentatif du développement du système collecteur du rein.*

Les tubules collecteurs pénètrent dans le blastème métanéphrogène en le repoussant. Cette compression centrifuge entraîne une fragmentation du blastème en noyaux qui vont subir une différenciation selon les mêmes étapes que pour le pronéphros et le mésonéphros : on assiste donc à la formation d'une vésicule puis d'un tubule.

A sa partie distale, ce tubule en forme de « S » va constituer une sphère qui s'invagine sur elle-même avec la pénétration de vaisseaux sanguins. La paroi de cette sphère constitue la capsule de Bowman, les vaisseaux la comblant constituent le glomérule et l'ensemble des deux forme un corpuscule de Malpighi. Le corpuscule de Malpighi et le tubule en « S » constituent un néphron fonctionnel par lequel s'écoule l'urine primitive.

Le tubule collecteur et le tubule en S vont s'aboucher, permettant ainsi un passage de l'urine primitive qui va être évacuée dans le liquide amniotique.

Le tubule en « S » se déforme pour donner plusieurs parties : le tube contourné proximal, l'anse de Henlé (avec une branche descendante et une branche ascendante) et le tube contourné distal (avec la partie terminale dérivant du bourgeon urétéral) (**Figure 5**).



**Figure 5. La néphrogenèse du 2<sup>ème</sup> au 4<sup>ème</sup> mois.**

A, B. Soudure du bourgeon pronéphrotique et du tubule rénal en « S » ;

B,C. Evolution du tubule rénal en « S » (capsule de Bowman, tube contourné proximal, anse de Henlé et tube contourné distal).

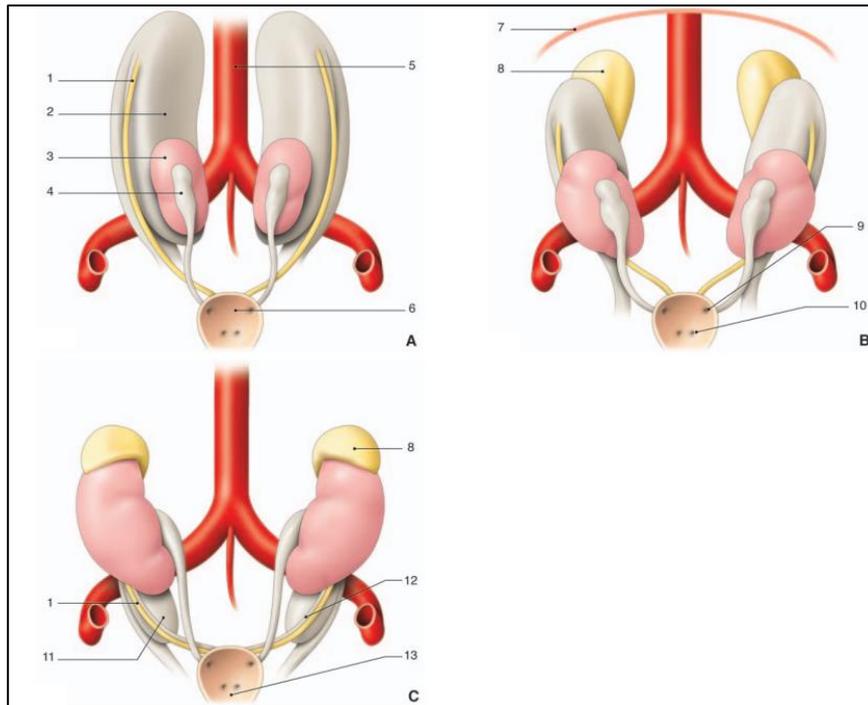
#### 1.1.4 Changement de position du rein

##### 1.1.4.1 Migration

Entre la 6<sup>e</sup> et la 9<sup>e</sup> semaine de développement, le rein va migrer. En raison du développement différentiel des régions lombaire et sacrée de l'embryon, le rein subit une ascension de la position pelvienne à la position lombaire.

##### 1.1.4.2 Rotation

Le hile du rein pelvien est sagittal. En cours de migration, il subit une rotation de 90 degrés autour d'un axe vertical. L'orientation primitivement antérieure du bassinnet se modifie à la faveur d'un mouvement amenant le bassinnet en dedans et le parenchyme rénal en dehors (**Figure 6**).



**Figure 6. Ascension et rotation du rein.**

1. Canal de Wolff ; 2. Corps de Wolff ; 3. Rein ; 4. Uretères ; 5. Aorte ; 6. Vessie ;  
 7. Diaphragme ; 8. Glande surrénale ; 9. Orifices urétéraux ; 10. Orifices des canaux de Wolff ;  
 11. Gonade ; 12. Canal de Müller ; 13. Tubercule müllerien  
 A. 12 mm ; B. 18 mm ; C. 44<sup>e</sup> jour de développement embryonnaire

### 1.1.5 Gènes régulant le développement rénal

Le développement du bourgeon urétéral est sous l'influence de signaux inducteurs en provenance du blastème métanéphrogène et inversement.

Ce développement rénal résulte d'une cascade d'évènements liés à l'activation progressive de nombreux gènes codant pour des facteurs de transcription, des facteurs de croissance, des protéines de la matrice extracellulaire ou encore des molécules d'adhérence cellulaire.

Tout d'abord, les gènes codant pour les facteurs de transcription *LIMI* et *PAX2* vont être exprimés précocement et vont permettre la formation du tube mésonéphrotique d'où naîtra le bourgeon urétéral (3).

Puis, le blastème métanéphrogène va exprimer des facteurs de transcription (*PAX2*, *Wt1* et *Eya-1*), le récepteur tyrosine kinase *c-RET*, *GDNF* (facteur de croissance ligand de *c-RET*), des molécules d'adhérence cellulaire (notamment *KALL-1*) et les intégrines  $\alpha\delta\beta 1$  qui sont tous nécessaires pour le développement normal du bourgeon urétéral (4).

Parallèlement, le bourgeon urétéral va exprimer les facteurs *Wnt 11*, *BMP7*, *FGFs* qui vont permettre la différenciation du blastème métanéphrogène en deux populations cellulaires : l'une constituant les cellules des tubules et l'autre constituant les cellules stromales.

## 1.2 Les différentes malformations congénitales du tractus urinaire

Les malformations congénitales rénales sont fréquentes. Elles représentent environ 30% de toutes les anomalies diagnostiquées en anténatal (5) et peuvent concerner jusqu'à 1 naissance sur 100. Elles peuvent être diagnostiquées en échographie (1 échographie sur 500).

Seules les causes génétiques sont citées dans ce chapitre. Elles seront détaillées dans l'**Annexe 1**.

### 1.2.1 Anomalies de nombre

#### 1.2.1.1 Agénésie rénale bilatérale

##### ❖ Description

Elle résulte de l'absence de développement du bourgeon urétéral, ce qui a pour conséquence une absence d'induction du blastème métanéphrogène et donc une absence de formation des néphrons (6).

En échographie, elle se traduit par des loges rénales vides associées à une absence de vascularisation rénale et à un anamnios ou un oligoamnios (7).

Elle se traduit également par une séquence de Potter comportant une dysmorphie faciale (faciès bouffi, nez aplati, oreilles basses implantées), une hypoplasie pulmonaire et une malposition des membres (en hyperflexion).

##### ❖ Epidémiologie

Son incidence est de 1 grossesse sur 3000 (8) (9) et elle est trois fois plus fréquente chez les hommes.

Des cas familiaux sont décrits dans la littérature (10) (11).

##### ❖ Anomalies associées

L'hypoplasie pulmonaire et la déformation du thorax sont des anomalies fréquentes. Cette hypoplasie pulmonaire pourrait être le résultat soit de l'oligoamnios, soit d'un défaut de proline (par l'absence de parenchyme rénal) nécessaire à la formation du collagène intrabronchiolaire.

On note également la présence fréquente de cardiopathie congénitale, d'imperforation anale ou d'autres anomalies digestives (anomalies du grêle, du colon, atrésie de l'œsophage, fistule œsophagotrachéale, etc.).

Dans certains cas, il peut exister une cryptorchidie chez le fœtus de sexe masculin, un utérus rudimentaire ou bicorne chez le fœtus de sexe féminin.

#### ❖ Syndromes associés

L'agénésie rénale bilatérale peut se retrouver dans la trisomie 18, l'association VACTERL, le syndrome de FRASER et le syndrome BOR (branchio-oto-rénal).

#### ❖ Pronostic

L'agénésie rénale bilatérale est associée à une létalité de 100%.

Cependant, le couple peut faire le choix de poursuivre la grossesse et d'un accompagnement en soins palliatifs après la naissance. Dans ces cas, la plupart des enfants qui naissent ne survivent pas au-delà de 24 à 48 heures.

### 1.2.1.2 Agénésie rénale unilatérale

#### ❖ Description

L'agénésie rénale unilatérale se caractérise par une loge rénale vide et une absence de vascularisation rénale unilatérale en échographie. Une hypertrophie rénale controlatérale est souvent présente. La quantité de liquide amniotique est normale.

Elle s'accompagne d'un reflux vésico-urétéral (RVU) dans un tiers des cas et d'un syndrome de jonction dans 15% des cas (12).

#### ❖ Epidémiologie

L'agénésie unilatérale a une incidence de 1 pour 1000 naissances et concerne le plus souvent le rein gauche.

Il existe une prédominance masculine.

Tout comme l'agénésie rénale bilatérale, des cas familiaux sont décrits dans la littérature (13).

#### ❖ Anomalies associées

Chez le garçon, il existe une absence de vésicule séminale et de canal déférent du côté atteint. Chez la fille, selon le moment où survient l'anomalie durant l'embryogénèse, on peut trouver une agénésie vaginale et un utérus unicorne, un utérus didelphe, ou une organisation normale des voies génitales.

Des anomalies du parenchyme rénal controlatéral peuvent être rencontrées : syndrome de jonction pyélo-urétérale, RVU.

Des anomalies des autres systèmes peuvent également être présentes ; elles concernent les systèmes cardiovasculaire (30% des cas), digestif (25% des cas) et musculosquelettique (14% des cas).

Plusieurs syndromes peuvent être associés à l'agénésie rénale unilatérale : syndrome de Turner, syndrome de Di George et le syndrome de Kallmann.

L'agénésie rénale unilatérale peut également être présente dans l'association VACTERL.

Ainsi, un bilan morphologique complet s'impose devant une agénésie rénale unilatérale, surtout lorsqu'elle est déjà associée à une autre anomalie faisant partie du syndrome de VACTERL.

#### ❖ Pronostic

Argueso a suivi 157 patients porteurs d'une agénésie rénale unilatérale congénitale et décrit une hypertension artérielle (HTA) chez 4,7 % d'entre eux, une protéinurie chez 19 %, ainsi qu'une insuffisance rénale modérée dans 13 % des cas (14). Une autre étude suggère que 40 à 50% des patients avec une agénésie rénale unilatérale nécessitent une dialyse à partir de l'âge de 30 ans (15).

Malgré ces résultats, la survie n'est pas significativement différente par rapport à la population générale. La surveillance de la tension artérielle, la réalisation d'une bandelette urinaire, des conseils hygiéno-diététiques et l'évitement de médicaments néphrotoxiques semblent justifiés.

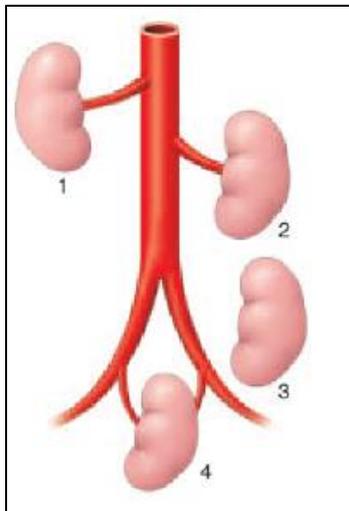
## 1.2.2 Anomalies de migration

### 1.2.2.1 Ectopie rénale simple

#### ❖ Description

Le rein ectopique peut être situé en diverses positions (16) (**Figure 7**):

- le rein pelvien est localisé sous la bifurcation aortique,
- le rein iliaque se situe en regard des vaisseaux iliaques,
- le rein lombaire se situe en regard du promontoire,
- le rein abdominal se situe au-dessus de la crête iliaque, à proximité de la deuxième vertèbre lombaire.



**Figure 7. Ectopie rénale**

1. Situation normale ; 2. Ectopie lombaire basse ;  
3. Ectopie iliaque ; 4. Ectopie pelvienne

L'ectopie rénale peut s'accompagner d'une anomalie de rotation donnant ainsi un pelvis rénal antérieur (au lieu d'être médian).

Dans la moitié des cas des reins ectopiques pelviens, il existe une hypoplasie, une dysplasie ou une hydronéphrose (17). Dans 80% des cas, un RVU est observé sur le rein controlatéral durant l'enfance (18).

### ❖ Epidémiologie

Son incidence moyenne est de 1/1000 (12) et celle de l'ectopie pelvienne est d'environ 1/700 (19).

Il n'y a pas de localisation préférentielle des reins ectopiques (20).

L'ectopie bilatérale est rare et représente 10% de l'ensemble des ectopies rénales (12).

Le sexe ratio est de 1.

### ❖ Anomalies associées

Les anomalies associées les plus fréquentes portent sur la sphère génitale. L'incidence varie de 15 % à 45 % (21).

De 20 % à 66 % des filles présentent une ou plusieurs des anomalies suivantes : utérus bicorne ou unicorne avec atrésie d'une trompe (22), utérus absent ou rudimentaire (23), duplication vaginale. Certains garçons peuvent présenter une anomalie génitale à type de cryptorchidie (5%) et hypospadias (5%) (12).

Rarement, la surrénale est absente ou mal positionnée.

Dans 20 % des cas, il existe des anomalies musculosquelettiques ou cardiaques.

### ❖ Syndromes associés

En présence d'une ectopie rénale associée à d'autres anomalies, des causes syndromiques peuvent être évoquées, notamment l'association VACTERL (24), la trisomie 18.

### ❖ Pronostic

En raison de la malrotation rénale qui s'associe à l'ectopie, le rein est souvent sujet à une anomalie d'écoulement de l'urine ou à la formation de lithiases.

### 1.2.3 Anomalie de fusion

#### 1.2.3.1 Rein en fer à cheval

##### ❖ Description

Il s'agit de l'anomalie de fusion la plus fréquente.

Chez 95 % des patients, les reins sont fusionnés par leur pôle inférieur.

L'isthme se situe le plus souvent en regard de la troisième et de la quatrième vertèbre lombaire, juste sous l'origine de l'artère mésentérique inférieure.

Du fait d'un défaut de rotation des reins, les calices sont orientés vers l'arrière.

Le méat urétéral dans la vessie est rarement ectopique.

La vascularisation du rein en fer à cheval est très variable avec soit une artère rénale unique pour chaque rein, soit une duplication voire une triplication de l'artère.

##### ❖ Epidémiologie

Son incidence est de 1/500 avec une prépondérance chez l'homme (sexe ratio 2 pour 1) (25).

##### ❖ Anomalies associées

Les anomalies le plus souvent rencontrées sont des anomalies squelettiques, cardiovasculaires et du système nerveux central.

Le système génito-urinaire est également concerné par ces anomalies associées : l'hypospadias et la cryptorchidie surviennent chez 4 % des garçons et un utérus bicorne ou une cloison vaginale sont rapportés chez 7 % des filles. Des duplications urétérales surviennent dans 10 % des cas. Le RVU est décrit chez plus de la moitié des patients.

##### ❖ Syndromes associés

Le rein en fer à cheval peut se rencontrer dans la trisomie 18 (jusque 67% dans certaines études) (26), dans le syndrome de Turner (jusque 15% dans certaines études) (27) et dans la trisomie 21. Il peut également se rencontrer dans le syndrome Kabuki (28).

### ❖ Pronostic

Un rein en fer à cheval isolé est considéré comme bénin, avec une survie comparable à la population générale.

Les patients porteurs d'un rein en fer à cheval associé à une autre anomalie rénale (syndrome de jonction pyélo urétérale, RVU) présentent plus souvent des complications (infections urinaires, lithiases) (29).

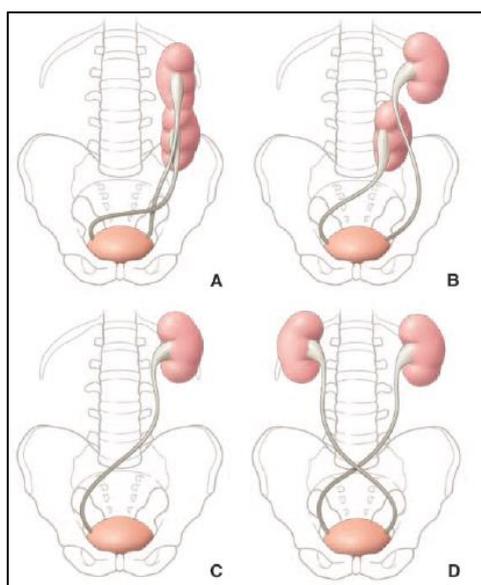
Ces patients ont un risque plus élevé d'être également porteurs d'une tumeur rénale notamment d'un cancer à cellules claires (trois à quatre fois plus fréquent), d'une tumeur de Wilms (deux fois plus fréquent) (30).

#### 1.2.3.2 Ectopie rénale croisée

### ❖ Description

Plusieurs formes sont décrites (**Figure 8**) :

- l'ectopie rénale croisée sans fusion,
- l'ectopie rénale croisée avec fusion,
- l'ectopie rénale croisée sur rein unique,
- l'ectopie rénale croisée bilatérale.



**Figure 8. Les variétés d'ectopie croisée.**

A. Avec fusion ; B. Sans fusion  
C. Sur rein unique ; D. Bilatérale

La plupart des reins en ectopie croisée fusionnent avec le rein controlatéral.

L'ectopie rénale croisée inférieure est la forme la plus fréquente : le pôle supérieur du rein en ectopie latérale fusionne avec le pôle inférieur du rein normalement positionné.

#### ❖ Epidémiologie

L'incidence de l'ectopie croisée est de 1/7000.

L'ectopie rénale sur rein unique est plus fréquente chez les hommes et implique majoritairement la migration du rein gauche vers le côté droit.

Dans 90% des cas, le rein ectopique est fusionné avec le rein controlatéral (31).

#### ❖ Anomalies associées

Le RVU est souvent présent au niveau du rein ectopique (32).

Les anomalies associées sont présentes principalement chez les patients porteurs d'une ectopie rénale croisée sur rein unique. Ces anomalies reposent en très grande majorité sur des anomalies du système squelettique et des anomalies génitales (cryptorchidie, anomalie utérine unilatérale, atrésie vaginale) (33).

#### ❖ Pronostic

L'espérance de vie est similaire à celle de la population générale. Cependant, le risque de complication sur obstruction (infection urinaire, lithiases) semble augmenté.

### 1.2.4 Anomalie de volume

#### 1.2.4.1 Hypoplasie rénale

Elle correspond à un arrêt du développement embryonnaire du rein, dont la structure est par ailleurs normale. Un rein hypoplasique est donc un rein de petite taille contenant des néphrons intacts, également de petite taille.

Sa sévérité est variable : l'aplasie est la forme extrême.

L'hypoplasie rénale peut faire partie de différents syndromes : syndrome rein-colobome, microdélétion 22q11, syndrome de Turner, syndrome de VACTERL, syndrome de Meckel, ...

### 1.2.5 Anomalie de structure

#### 1.2.5.1 Dysplasie multikystique rénale

Le diagnostic en échographie se fait devant la présence d'un rein à contours irréguliers qui comporte de multiples kystes de taille variable, non communicants, associés à un parenchyme rénal plus ou moins identifiable. A la naissance, le rein s'atrophie et devient non fonctionnel ; le rein controlatéral s'hypertrophie.

La dysplasie multikystique peut être uni ou bilatérale et touche un peu plus souvent le côté gauche.

Elle peut être associée à une anomalie rénale controlatérale : RVU controlatéral (7-26%), syndrome de jonction pyélo urétéral controlatéral (1,5-5%), syndrome de jonction urétéro vésical (2%) et plus rarement un rein en fer à cheval ou une urétérocèle (34).

L'incidence est estimée à environ 1 naissance sur 4000.

Les dysplasies multikystiques peuvent se voir dans certains syndromes tels que l'association VACTERL, le syndrome Meckel-Gruber, le syndrome de Bardet-Biedl, le syndrome de FRASER, le syndrome CHARGE.

#### 1.2.5.2 Polykystose rénale autosomique dominante (PKRAD)

Il s'agit d'une pathologie liée à des anomalies des gènes *PKD1* ou *PKD2*.

La variabilité de son expression fait que certaines formes de PKRAD sont diagnostiquées lors des échographies anténatales avec mise en évidence de gros reins hyperéchogènes.

En postnatal, le diagnostic est fait sur les données échographiques, avec typiquement mise en évidence de kystes corticaux bilatéraux et sur les données de l'anamnèse.

L'expression clinique est très variable d'un sujet à l'autre. Il faut cependant retenir que cette forme de polykystose peut être symptomatique à l'âge pédiatrique avec, en particulier, présence d'une HTA.

L'incidence est de 1/1000 naissances.

Elle représente environ 10% des causes d'insuffisance rénale terminale chez l'adulte.

### 1.2.5.3 Polykystose rénale autosomique récessive

#### ❖ Description

Il s'agit d'une pathologie liée à des anomalies du gène *PKHD1*. Elle se traduit par la présence de reins augmentés de taille au sein desquels sont retrouvés des kystes.

#### ❖ Epidémiologie

Son incidence est de 1/20 000 naissances.

#### ❖ Anomalies associées

L'atteinte hépatique s'associe à l'atteinte rénale. Elle est de sévérité variable.

#### ❖ Pronostic

L'évolution de la polykystose est marquée par une aggravation progressive de l'insuffisance rénale allant jusqu'à l'insuffisance rénale terminale et nécessitant une dialyse dans la grande majorité des cas.

## 1.2.6 Anomalies de l'uretère

### 1.2.6.1 Le système double

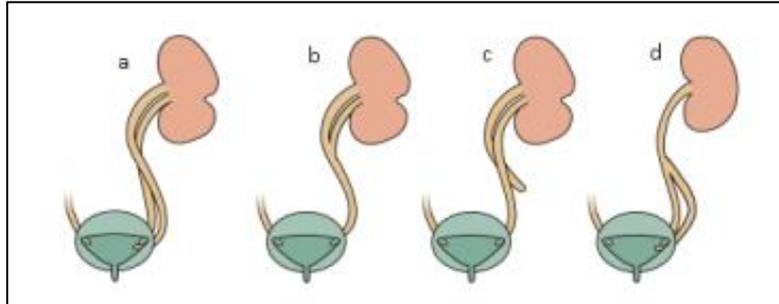
Le système double se définit comme une unité rénale pourvue de 2 systèmes pyélocaliciels.

Par abus de langage, on parle souvent de duplicité rénale.

Elle peut être de plusieurs types (**Figure 9**) :

- complète, lorsqu'il existe deux uretères distincts émergeant du rein et s'abouchant chacun dans la vessie par un orifice urétéro-vésical distinct;
- incomplète lorsqu'il existe deux uretères distincts émergeant du même rein mais se réunissant ensuite en un seul uretère qui s'abouche au niveau d'un orifice urétéro-vésical ; on parle alors de bifidité rénale ;

- borgne, lorsqu'un des deux uretères émergeant du rein ne s'abouche pas dans la vessie ;
- duplicité urétérale en Y inversé, lorsqu'il existe un seul uretère émergeant du rein mais qui se divise ensuite en deux uretères qui s'abouchent chacun au niveau d'un orifice urétéro-vésical distinct.



**Figure 9. Classification anatomique des duplicités rénales.**  
 A. Duplicité rénale complète ; B. Duplicité incomplète ; C. Uretère borgne ;  
 D. Duplicité urétérale en Y inversé.

Son incidence est d'environ 1% (35).

Elle peut se compliquer d'un RVU, d'un syndrome de jonction, d'une hydronéphrose, d'une urétérocèle...

La duplicité rénale peut être présente dans certains syndromes génétiques tels que le syndrome de Turner, la microdélétion 22q11, la trisomie 18, le syndrome CHARGE.

## 1.2.7 Autres

### 1.2.7.1 Hyperéchogénicité rénale

L'hyperéchogénicité rénale correspond, par définition, à la découverte en échographie d'un ou deux reins plus échogènes que le foie.

Les étiologies comprennent entre autres les aneuploïdies, la PKRAD et la PKRAR, le syndrome de Bardet-Biedl, le syndrome de Meckel-Gruber.

Des mutations de *HNF1β* seraient responsables d'une proportion significative de cas non diagnostiqués auparavant (36).

### 1.2.7.2 Valves de l'urètre postérieur (VUP)

Elles correspondent à une obstruction congénitale de l'urètre postérieur due à la persistance de replis membraneux.

Il en existe 3 types. Le type 1 est le plus fréquent et correspond à la persistance des replis urétrovaginaux ; la valve se situe alors au pôle inférieur du veru montanum.

Cette pathologie n'est donc présente que chez le garçon.

Leur incidence est de 1 naissance sur 4000 à 7500 et elles seraient responsables de 17% des cas d'insuffisance rénale terminale chez l'enfant.

La présentation la plus typique est la présence d'une hydronéphrose en échographie anténatale. A celle-ci peut s'associer un aspect de vessie de lutte (taille augmentée, parois épaisses, vidange partielle ou absente).

En général, les VUP ne font pas partie d'un syndrome mais sont plutôt isolées (37).

### **1.3 Généralités sur les Centres Pluridisciplinaires de Diagnostic Prénatal (CPDPN)**

Les centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal (CPDPN), constitués par la loi de bioéthique de 1994, fonctionnent depuis 1999 (date de parution des décrets d'application de cette loi). (38)

Un CPDPN doit être au moins composé d'un gynécologue-obstétricien, d'un généticien, d'un pédiatre et d'un échographiste.

Leur rôle est d'aider les équipes médicales, la femme et les couples dans l'analyse, la prise de décision et le suivi de la grossesse lorsqu'une malformation ou une anomalie fœtale est détectée ou suspectée et lorsque le risque de transmission d'une maladie génétique amène à envisager un diagnostic prénatal (DPN) ou préimplantatoire (DPI).

Le CPDPN est sollicité lorsqu'une anomalie fœtale est détectée au décours d'une échographie obstétricale de dépistage.

Un des échographistes du CPDPN va alors réaliser une échographie dite de référence au cours de laquelle il réalise une analyse morphologique détaillée afin de confirmer ou infirmer l'anomalie échographique, préciser la gravité de cette dernière et rechercher d'autres signes échographiques associés (39).

Le dossier est ensuite discuté collégalement afin de décider s'il y a une indication à proposer à la patiente des examens complémentaires notamment à visée génétique.

Au décours de cette consultation pluridisciplinaire, c'est au CPDPN qu'il appartient d'attester s'il existe une forte probabilité que l'enfant à naître soit atteint d'une affection d'une particulière gravité réputée comme incurable au moment du diagnostic. Cette attestation permet, si la femme enceinte le décide, de réaliser une interruption médicale de la grossesse

(IMG).

Lorsque la grossesse est poursuivie, les CPDPN ont la charge de participer à son suivi, à l'accouchement et à la prise en charge du nouveau-né dans les meilleures conditions de soins possibles.

Dans certains cas, le diagnostic prénatal permettra d'orienter la mère vers un site obstétrico-pédiatrique où un traitement urgent sera entrepris sans pour autant la séparer de son enfant (par exemple dans le cadre de la prise en charge des valves de l'urètre postérieur). Dans d'autres cas, le diagnostic aura été le révélateur d'une pathologie cliniquement inapparente pouvant bénéficier d'un suivi pédiatrique non urgent (notamment dans le cadre des uropathies unilatérales) avec un impact positif sur la santé de l'enfant que ce soit en termes de mortalité ou de morbidité.

## **1.4 Objectifs de l'étude**

L'objectif principal de notre étude était d'évaluer l'apport des analyses chromosomiques pouvant être réalisées devant des malformations rénales diagnostiquées en échographie anténatale au sein d'un CPDPN.

Secondairement, nous avons étudié le devenir des enfants à 1 an et recherché d'éventuels facteurs pronostiques d'aggravation de la pathologie rénale dépistée en échographie anténatale.

## **2 MATÉRIEL ET MÉTHODE**

### **2.1 Population**

Nous avons réalisé une étude rétrospective, descriptive, monocentrique au sein du centre hospitalier universitaire (CHU) d'Amiens-Picardie sur la période allant du 1<sup>e</sup> janvier 2013 au 31 décembre 2020.

#### **2.1.1 Critères d'inclusion**

Nous avons inclus l'ensemble des patientes enceintes ayant été adressées au CPDPN du CHU d'AMIENS devant des signes d'appel échographiques rénaux et pour lesquelles l'échographie de référence a confirmé le diagnostic.

#### **2.1.2 Critères d'exclusion**

Nous avons exclu les patientes adressées au CPDPN pour des signes d'appel échographiques rénaux et pour lesquelles l'échographie de référence a infirmé le diagnostic.

### **2.2 Méthode**

Les anomalies de l'arbre urinaire étudiées comprenaient les hydronéphroses uni ou bilatérales, les duplicités rénales, les agénésies rénales uni ou bilatérales, les hyperéchogénicités rénales, les reins ectopiques, les dysplasies multikystiques rénales.

Les hydronéphroses ont été divisées en 3 groupes : entre 7 et 10 millimètres (mm), entre 10 et 15 mm, plus de 15 mm. Cette classification s'est basée sur la classification de la SFU (Society for Fetal Urology) (40). Les groupes ont cependant été simplifiés dans notre étude ; il n'y a pas eu de différenciation entre le second et le troisième trimestre.

Pour les hydronéphroses bilatérales, la mesure la plus élevée a été prise en compte.

Les signes d'appel échographiques associés ont également été répertoriés.

Les syndromes polymalformatifs ont été répertoriés (à partir de 3 anomalies distinctes).

Au décours de l'échographie de référence et après discussion du dossier lors de la réunion du CPDPN, trois possibilités se présentaient alors:

- soit il était proposé la réalisation d'un prélèvement fœtal et celui-ci était accepté par la patiente,
- soit il était proposé la réalisation d'un prélèvement fœtal qui n'était pas souhaité par la patiente,
- soit il était décidé qu'il n'y avait pas d'indication à proposer un prélèvement fœtal.

Dans tous les cas, une consultation spécialisée avec un généticien et/ou avec un pédiatre était réalisée.

Au cours de cette consultation, les principales hypothèses diagnostiques étaient évoquées et une prise en charge anté et post natale était proposée.

Si un prélèvement fœtal était proposé et accepté, un consentement écrit était signé par la patiente. Il s'agissait soit d'une ponction de villosités choriales (PVC) soit d'une ponction de liquide amniotique (PLA).

A noter que le prélèvement fœtal pouvait également reposer plus rarement sur une ponction de sang fœtal. Ce dernier était généralement réalisé lors d'une interruption médicale de grossesse avec anamnios.

### 2.2.1 Réalisation du prélèvement fœtal

La décision de réaliser un prélèvement fœtal est étudiée au cas par cas et tient compte de l'analyse du rapport bénéfice-risque (41).

Les documents concernant la carte de groupe sanguin, la recherche des agglutinines irrégulières récente et les sérologies sont vérifiés à cette occasion. Le génotypage fœtal du Rhésus D est également vérifié, dans les cas où celui-ci a été fait.

Si la patiente le nécessite, une injection intramusculaire de RHOPHYLAC® 200ug est réalisée au décours du geste, afin de prévenir l'allo immunisation fœto-maternelle Rhésus D.

Un prélèvement maternel sur sang périphérique est réalisé de façon systématique afin de rechercher une contamination maternelle du prélèvement fœtal.

Le prélèvement est réalisé sous échoguidage puis la patiente reste en surveillance durant une heure au décours de laquelle elle bénéficie d'une échographie de vitalité fœtale.

### 2.2.1.1 Ponction de Villosités Chorales

La PVC est généralement réalisée entre la 11<sup>e</sup> semaine d'aménorrhée et la 14<sup>e</sup> semaine (42). Son intérêt majeur est d'obtenir un résultat à un terme plus précoce que celui d'une amniocentèse (43). Ce type de prélèvement permet également de rassurer précocement les patientes et de minimiser les complications obstétricales et psychologiques d'une interruption médicale de grossesse lorsque cette éventualité se présente.

Avant 13 semaines d'aménorrhée (SA), le risque de ce prélèvement semble significativement moindre que celui d'une amniocentèse précoce (44) (45) (46).

Avant de réaliser la PVC, il convient de réaliser une échographie préalable afin de vérifier la vitalité fœtale et le positionnement du trophoblaste ainsi que son accessibilité au prélèvement. Deux modes de prélèvements sont possibles : soit par voie abdominale soit par voie transcervicale.

#### ❖ PVC par voie abdominale

On procède à une large désinfection de la peau et à une pose de champs stériles. Après repérage du trophoblaste à l'échographie, une anesthésie locale au niveau de la paroi abdominale, en regard du point de ponction, est réalisée à la lidocaïne à 1% (Xylocaïne®). Une aiguille longue de 19 ou 20 Gauges (G), préalablement purgée par le milieu de culture, est introduite dans le trophoblaste sous contrôle échographique (**Figures 10 et 11**). Un abord tangentiel, parallèle aux membranes, permet d'aborder une zone plus étendue de trophoblaste sans franchir la plaque chorale. Lorsque le trophoblaste est atteint, l'aiguille est raccordée, après retrait du mandrin, à une seringue de 20 millilitres (mL) contenant 2 à 3 mL de milieu de culture. Une dépression de 10 cm<sup>3</sup> est créé dans la seringue, soit manuellement en tirant sur le piston, soit par l'intermédiaire d'un appareil adapté à la seringue (pour certains, la mise en place d'un prolongateur sur l'aiguille facilite le maintien de la dépression, qui peut alors être réalisée par une aide). Une fois la dépression obtenue, l'aiguille décrit dans le trophoblaste des mouvements de va-et-vient et de rotation sur elle-même, pendant 10 à 20 secondes. La pointe est maintenue à distance de la plaque basale pour diminuer le risque de contamination du prélèvement par la caduque maternelle. L'aiguille est retirée en maintenant la dépression. Le matériel prélevé correspond habituellement à 10-20 mg de villosités chorales.

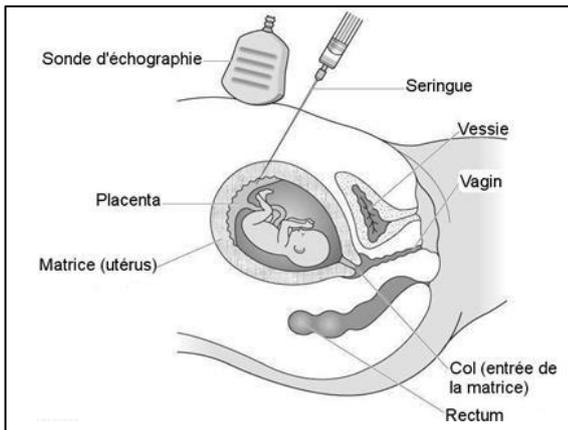


Figure 10. Technique de PVC par voie abdominale.



Figure 11. Technique de PVC par voie abdominale.

### ❖ PVC par voie transcervicale

Son indication préférentielle est la situation postérieure du trophoblaste. La patiente est en position gynécologique, vessie vide ou en semi-réplétion. Un spéculum permet l'exposition du col. On procède à une désinfection locale soignée (vulvaire, vaginale et cervicale). Une pince de Pozzi est placée sur la lèvre antérieure du col pour pouvoir exercer une traction douce et ainsi réduire l'antéflexion utérine. Une pince à biopsie rigide de 2 mm de diamètre et de 25 cm de longueur est introduite sous contrôle échographique en transcervical en direction de l'épaisseur maximale de trophoblaste (**Figure 12**). Une fois la pince en place, près de la plaque chorionale, elle est poussée dans l'épaisseur du trophoblaste avec les mors ouverts, puis est refermée et retirée permettant ainsi de récupérer des villosités chorionales.

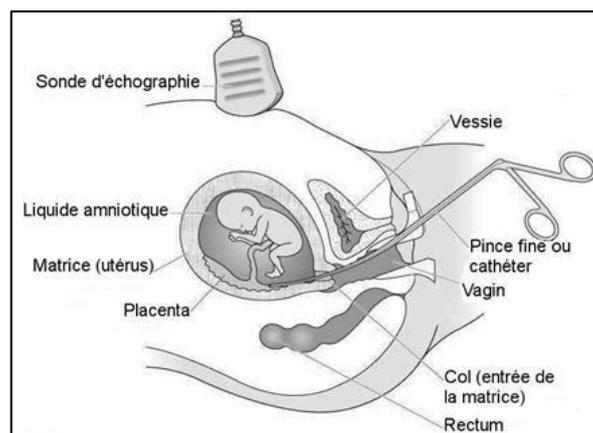


Figure 12. Technique de PVC par voie transcervicale.

## ❖ Complications

Le risque principal de la PVC est la perte de grossesse. Ce taux est estimé entre 0,5 et 1% selon les données de la littérature (47) (48). Ce risque étant estimé à plus de 3 % avant 11 SA, la PVC ne doit être réalisée qu'après ce terme et habituellement jusqu'à 15 SA. La réalisation de ce geste par voie abdominale est associée à un risque moins élevé de pertes fœtales que sa réalisation par voie transcervicale (49) (50).

Les autres complications (chorioamniotite, rupture prématurée des membranes) sont rares (de l'ordre de 0,3%).

### 2.2.1.2 Ponction de Liquide Amniotique (PLA)

Le prélèvement de liquide amniotique par voie abdominale est le plus ancien et le plus courant des prélèvements fœtaux. Selon le terme de réalisation, on distingue l'amniocentèse ultraprécoce de 13 à 15 SA, l'amniocentèse précoce de 16 à 20 SA et l'amniocentèse tardive après 20 SA. La meilleure période est la 17<sup>e</sup> semaine, où le rapport cellules fœtales desquamées sur amniocytes dans le liquide amniotique est le plus favorable.

## ❖ Technique

Tout comme la PVC, la PLA s'effectue en ambulatoire chez une patiente non à jeun et après réalisation d'une échographie permettant de vérifier le terme, la vitalité fœtale, la quantité de liquide amniotique, la position du placenta et l'accessibilité d'une citerne de liquide amniotique.

On procède à une large désinfection de la peau et à une pose de champs stériles. Un repérage échographique est réalisé afin de visualiser une citerne liquidienne à distance du fœtus et si possible du placenta. La ponction transplacentaire ne peut cependant pas toujours être évitée, notamment en cas d'insertion antérieure du placenta. Le site de ponction doit éviter la région de la plaque chorale riche en vaisseaux. Une aiguille de 20 Gauges (G) mesurant 9 à 15 cm de longueur est introduite dans la cavité amniotique sous contrôle échographique sans qu'il soit nécessaire de réaliser une anesthésie locale préalable. Le passage au travers des membranes doit être franc et rapide pour éviter de refouler l'amnios sans le traverser. Lorsque la pointe est visualisée dans la cavité amniotique, le mandrin est retiré et une seringue est adaptée à l'aiguille pour aspirer le liquide amniotique (en moyenne 20 ml).

Dans certains cas, la PLA peut être reportée notamment si on note la présence de métrorragies, contractions utérines importantes, fièvre ou encore une agitation maternelle.

Bien évidemment, la PLA n'est pas réalisable en cas d'anamnios.

Si le liquide aspiré est teinté de sang, on peut jeter le premier millilitre. S'il reste teinté, il faut préciser au laboratoire de cytogénétique le phénotype sexuel ; s'il s'agit d'un phénotype masculin, tout risque de contamination par des cellules maternelles pourra être écarté.

Le retour à domicile est autorisé après une courte période de repos.

#### ❖ Complications

Le taux de pertes fœtales après réalisation d'une amniocentèse est estimé entre 0,5 et 1 % selon les données de la littérature (47) (48) (51). Dans les équipes spécialisées en médecine fœtale, il est légèrement inférieur, se situant entre 0,2 et 0,5 % (52). L'expérience de l'opérateur représente certainement le principal facteur de variabilité de ce chiffre. Dans le cas particulier des amniocentèses du 1<sup>e</sup> trimestre, les taux de pertes fœtales sont plus importants qu'au 2<sup>e</sup> trimestre mais aussi par rapport à ceux rapportés pour les PVC (49) (51).

Les complications à type de traumatisme direct du fœtus n'ont plus été décrites depuis la systématisation du guidage échographique.

En revanche, des traumatismes indirects du fœtus à type de pieds varus équins et de luxations congénitales de hanche ont été décrits, en particulier après amniocentèse ultraprécoce (45) (51) (53) et fuite chronique de liquide amniotique. Ils pourraient être secondaires à l'oligoamnios induit.

La fréquence de perte de liquide amniotique après PLA est estimée à 2 % des cas (54). Dans la majorité des cas elle est temporaire et sans conséquence à long terme pour le fœtus. La fuite dure environ une semaine et s'arrête d'elle-même. En cas de rupture prolongée des membranes, le pronostic est lié à la quantité résiduelle de liquide amniotique avec un risque infectieux materno-fœtal, un risque d'accouchement prématuré, de déformations squelettiques et d'hypoplasie pulmonaire (55).

La chorioamnionite est rare, de l'ordre de 1 ‰, mais potentiellement grave mettant en jeu le pronostic vital maternel. Son risque de survenue justifie l'application rigoureuse de mesures d'asepsie lors de la réalisation de la PLA.

### 2.2.1.3 Ponction de sang fœtal

Réalisée à partir de 18 SA, la PSF consiste à ponctionner le cordon ombilical dans la veine ombilicale afin de prélever du sang fœtal. Le site privilégié de ponction est l'insertion placentaire du cordon (41).

#### ❖ Technique

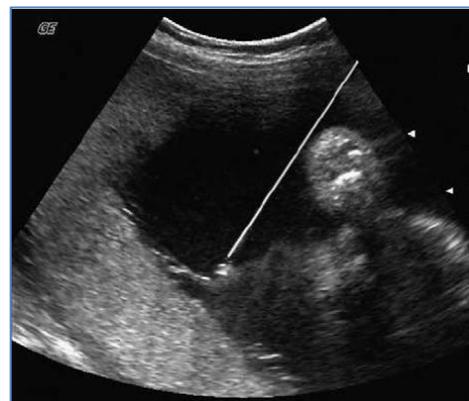
La PSF s'effectue en ambulatoire après réalisation d'une échographie permettant de vérifier le terme, la vitalité fœtale et de repérer l'insertion placentaire du cordon ombilical.

On procède à une large désinfection de la peau et à une pose de champs stériles. Après repérage échographique de l'insertion placentaire du cordon, une anesthésie locale au niveau de la paroi abdominale, en regard du point de ponction, est réalisée à la lidocaïne à 1%. En cas d'insertion antérieure du cordon, le geste optimal doit permettre par voie transplacentaire de ponctionner le cordon à son origine sans abord de la cavité amniotique. En cas d'insertion latérale ou postérieure du cordon, ce geste doit permettre, en traversant la cavité amniotique, d'aborder le cordon à 1 cm de son origine. L'obtention d'une bonne image échographique est le temps le plus long, la facilité du geste étant directement liée à la qualité de l'échoguidage. La ponction se fait à l'aide d'une aiguille de 20 à 22 G et de 9 cm de longueur. La progression de l'aiguille est suivie en temps réel (**Figures 13, 14, 15**). Lorsque la pointe de l'aiguille est en place dans la veine ombilicale, un volume de 3-4 ml de sang fœtal est prélevé et réparti sur des tubes héparinés ou citratés en fonction des analyses à réaliser.

L'aiguille est retirée tout en contrôlant la survenue d'une hémorragie au point de ponction et en surveillant le rythme cardiaque fœtal.



*Figure 13: Ponction de sang fœtal.  
La veine ombilicale est visualisée au niveau de son insertion placentaire.*



*Figure 14 : Prélèvement de sang fœtal.  
Progression de l'aiguille vers la veine ombilicale.*

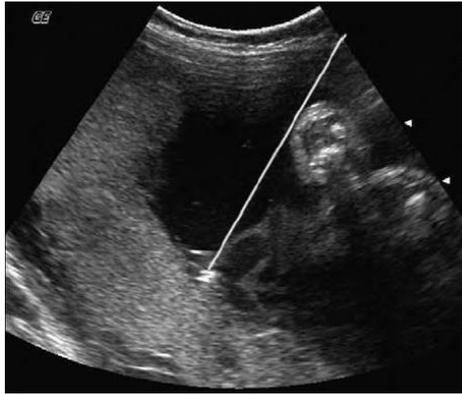


Figure 15 : Prélèvement de sang fœtal. La pointe de l'aiguille est en place dans la veine ombilicale.

### ❖ Complications

La PSF présente un risque de pertes fœtales. Ce taux est estimé à 1,9 % par l'équipe de Donner et al. sur une étude portant sur des ponctions de sang fœtal effectuées à un âge gestationnel moyen de 30-32 SA (56), et est estimé à 1,5 % par l'équipe de Tongsong et al. sur une étude portant sur des ponctions de sang fœtal effectuées entre 18 et 26 SA (57).

Les risques fœtaux sont essentiellement représentés par la bradycardie fœtale et les saignements funiculaires.

La bradycardie fœtale transitoire est une complication fréquente (3 à 12 %) mais ne semble pas augmenter le risque de pertes fœtales (58).

L'hémorragie funiculaire au point de ponction est également fréquente. Elle est le plus souvent bénigne d'une durée inférieure à 2 minutes dans 98 % des cas.

Concernant le risque de rupture prématurée des membranes et d'accouchement prématuré, il est identique à celui de la population générale.

## 2.2.2 Techniques de diagnostic prénatal chromosomique

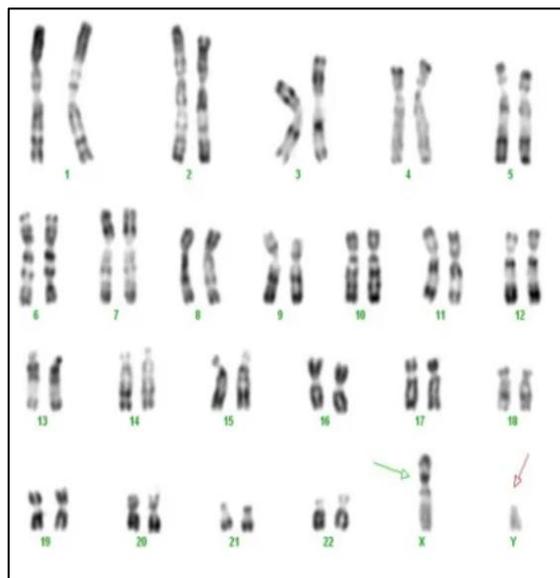
### 2.2.2.1 Caryotype constitutionnel fœtal

Historiquement, le caryotype standard a été le premier examen permettant une analyse globale du génome (59) (60).

Il permet de détecter les anomalies de nombre et de structure des chromosomes. Il est réalisé après culture (durant 10 à 15 jours environ) des cellules du liquide amniotique ou des villosités choriales. Les cellules sont bloquées en métaphase par de la colchicine puis

soumises à un choc hypotonique pour disperser les chromosomes. Elles sont ensuite fixées par un mélange alcool-acide acétique puis étalées sur lame et marquées le plus souvent en bandes R (RHG) par dénaturation thermique, avec une résolution moyenne de 300-400 bandes (**Figure 16**).

Le caryotype ne peut pas détecter des anomalies de taille inférieure à 10-15 Mégabases (Mb). Ainsi, une anomalie chromosomique d'une taille inférieure au pouvoir de résolution et pouvant entraîner la perte de nombreux gènes (avec des conséquences pathologiques) peut passer inaperçue.

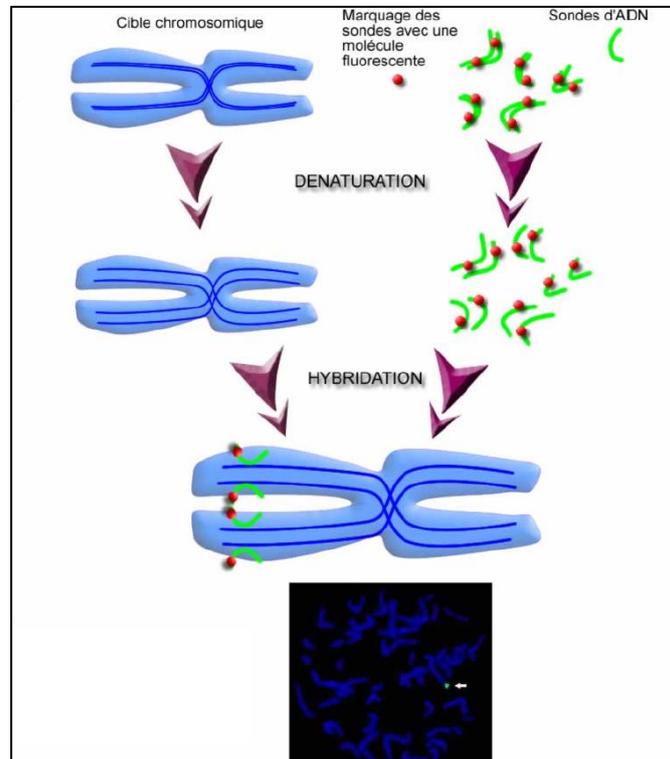


*Figure 16. Exemple d'un caryotype constitutionnel en bandes R.*

#### 2.2.2.2 Hybridation in situ fluorescente (FISH)

La FISH permet d'identifier des anomalies chromosomiques équilibrées ou déséquilibrées avec une résolution de 100-500 kilobases (kb). Une sonde dénaturée d'ADN marquée par un fluorochrome va s'hybrider spécifiquement à la séquence complémentaire d'intérêt de l'ADN des chromosomes dénaturés. La technique peut être réalisée sur des chromosomes métaphasiques après culture des cellules du liquide amniotique ou des villosités choriales durant 10 à 15 jours. Elle peut également être réalisée sur des noyaux en interphase sans nécessité de culture. Ceci permet de réduire le temps de diagnostic à 24-48 heures, pour une détection rapide des aneuploïdies, des mosaïcismes et des microdélétions récurrentes (**Figure 17**). La principale limite de la FISH est qu'il s'agit d'une technique d'analyse ciblée, à la différence du caryotype qui permet d'explorer l'ensemble du génome. Elle nécessite une

orientation diagnostique spécifique et n'élimine donc pas une autre anomalie chromosomique. De plus, le risque d'une contamination maternelle du prélèvement fœtal ne peut pas être évalué.



*Figure 17. Réalisation de la FISH.  
Dans l'image ci-contre, la sonde s'hybride à la partie q terminale  
du chromosome 4.*

### 2.2.2.3 QF-PCR

Il s'agit d'une technique de biologie moléculaire sur ADN extrait sans nécessité de culture. Des amorces marquées par un fluorochrome ciblent des régions hautement polymorphes de la séquence d'ADN appelées marqueurs microsatellites qui sont situées sur les chromosomes d'intérêts (13, 18, 21, X, Y). Elle repose sur une amplification par PCR de ces régions microsatellites puis sur une analyse sur un séquenceur capillaire pour déterminer le nombre de copies des marqueurs à la recherche d'une éventuelle aneuploïdie. Le polymorphisme des microsatellites peut être utilisé comme marqueur génétique afin d'identifier un individu. Cette technique est utilisée pour différencier les ADN maternel et fœtal et identifier une éventuelle

contamination maternelle du prélèvement fœtal. L'analyse est rapide et permet le rendu du résultat en 2-3 jours.

Dans cette étude, les analyses de QF-PCR ont été réalisées à l'aide du coffret ChromoQuant STaR Optima<sup>®</sup> (Cybergene AB). Les données ont été analysées sur le logiciel GeneMapper (Applied Biosystems). Les détections d'aneuploïdie ont été confirmées par une deuxième technique et par la réalisation d'un caryotype fœtal.

#### *2.2.2.4 Analyse Chromosomique sur Puce à ADN (ACPA)*

Il s'agit d'une analyse chromosomique pangénomique qui permet d'identifier des anomalies chromosomiques déséquilibrées avec une résolution bien meilleure que le caryotype. Elle se base sur la comparaison de la quantité d'ADN présente, au niveau d'une région génomique, entre un patient et un témoin (contrôle).

Dans un premier temps, les ADN du patient et du témoin sont marqués par deux fluorochromes de couleur différente et déposés sur une puce ou lame de verre. Ils vont ainsi entrer en compétition pour s'hybrider à des oligonucléotides complémentaires simple brin fixés sur la lame. Ces fragments sont spécifiques des différentes régions du génome et la résolution de la lame change en fonction du nombre d'oligonucléotides fixés. Après l'hybridation, les signaux générés par les fluorochromes sont numérisés et un ratio d'intensité de fluorescence est calculé au niveau de chaque sonde. Le résultat est exprimé sous forme visuelle pour chacun des chromosomes à la suite d'un traitement informatique et sous forme d'un log ratio (**Figure 18**). L'existence d'un déséquilibre génomique sera objectivée par une déviation du ratio d'intensité de fluorescence au niveau des sondes fixées sur la lame. Le ratio théorique pour chaque région génomique étudiée est égal à 0. En cas de délétion, le ratio sera de -1, en cas de duplication le ratio sera de 0,58. Les variations de nombre de copies de l'ADN (CNV) au niveau d'une région sont ensuite interprétées en utilisant les différentes bases de données disponibles. La principale limite de l'ACPA est qu'elle ne détecte pas les anomalies chromosomiques équilibrées et les mosaïques inférieures à 20%.

Dans cette étude, les puces utilisées étaient les puces à oligonucléotides SurePrint G3 Human CGH Microarray 4x180K (Agilent Technologies<sup>®</sup>). La résolution moyenne était de 60 kb sur l'ensemble du génome.

Les données ont été exploitées par les logiciels Feature Extraction et CytoGenomics (Agilent Technologies®). Les CNV identifiées ont été analysées à l'aide du logiciel Cartagenia Bench Lab CNV (Agilent Technologies®). Elles ont été comparées aux variants reportés dans la base de données des variants génomiques (DGV) et dans les bases de données telles que DECIPHER, Clingen et Achropuce Network. Les phénotypes cliniques ont été rapportés aux données décrites dans la base de données *Online Mendelian Inheritance in Man* (OMIM) et à celles décrites dans la littérature scientifique.

En cas de remaniement détecté par l'ACPA, un prélèvement sanguin des deux parents était proposé, et dans la mesure du possible réalisé, afin de préciser le caractère hérité ou *de novo* de ce remaniement. Il était également proposé une consultation spécialisée avec un généticien avec l'ensemble de ces résultats afin de programmer une conduite à tenir pour les futures grossesses et éventuellement organiser une enquête familiale.

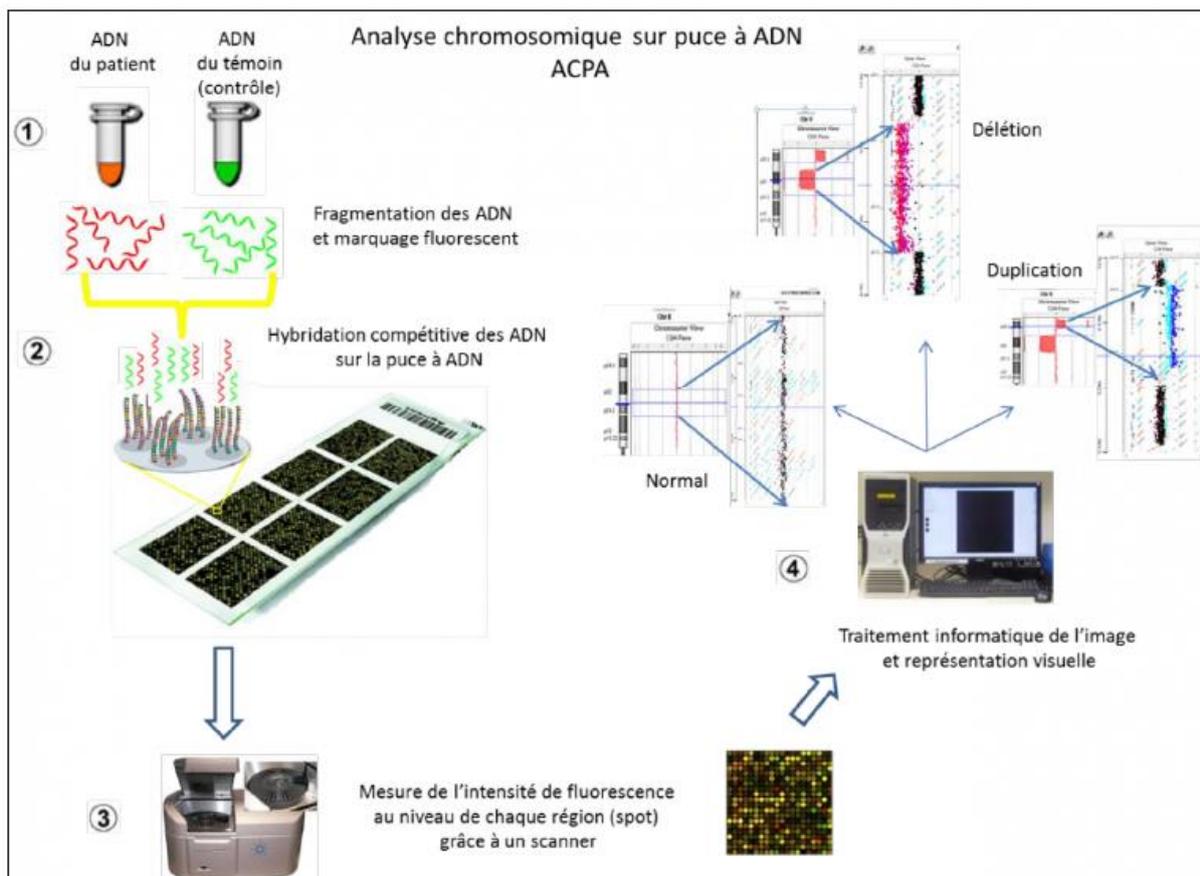


Figure 18. Les différentes étapes pour la réalisation de l'ACPA.

### 2.3 Recueil des données et analyse statistique

Les données ont été recueillies à partir du logiciel informatisé de stockage médical DxCare<sup>®</sup>, du logiciel informatisé de stockage des comptes-rendus et clichés échographiques prénataux Viewpoint General Electrics<sup>®</sup> et du logiciel informatisé de stockage de génétique TD-Genet<sup>®</sup>.

Pour chaque patiente incluse, les données recueillies ont été : le terme de la grossesse lors du diagnostic à l'échographie de référence, l'âge maternel, la gestité et la parité, les antécédents personnels (diabète, antécédent de pathologie rénale, HTA, anomalie chromosomique), les antécédents obstétricaux (fausses couches spontanées à répétition, pathologie rénale chez un enfant), les antécédents familiaux (pathologie rénale et causes génétiques), la prise de traitement néphrotoxique, la consanguinité ou non au sein du couple.

Au décours de cette échographie de référence, nous avons recueilli les données concernant :

- la proposition de PLA lors de la consultation génétique,
- le type de prélèvement réalisé et le terme de celui-ci,
- le résultat du prélèvement.

Pour les patientes ayant un prélèvement positif, il a été analysé les critères supplémentaires suivants : la formule du remaniement chromosomique, la taille de ce dernier et le caractère hérité ou de novo.

Enfin, les données concernant le devenir du fœtus ont été recueillies :

- devenir de la grossesse (grossesse poursuivie, interruption médicale de grossesse, mort fœtale in utero),
- terme et poids de naissance de l'enfant,
- présence d'autres anomalies à la naissance,
- confirmation ou non du diagnostic en échographie,
- devenir à 3 mois, 6 mois et 12 mois.

Le logiciel SPSS v 22 (SPSS Inc. Chicago, IL) a été utilisé pour les analyses statistiques. Les variables continues étaient exprimées en valeurs moyennes  $\pm$  déviation standard ou médiane, et les différents groupes ont été comparés par le test ANOVA à 1 facteur (pour les variables normalement distribuées) et le test de Kruskal-Wallis (pour les variables non normalement

distribuées). Pour l'analyse des facteurs pronostiques d'aggravation de la pathologie rénale, les modèles de Cox univarié et multivarié étaient utilisés. Les variables significatives en analyse univariée avec une valeur de p inférieur à 0.10 étaient incluses dans le modèle multivarié. Tous les tests étaient de nature bilatérale et une valeur de p inférieure à 0.05 était considérée comme statistiquement significative.

### 3 RESULTATS

Entre le 1<sup>er</sup> janvier 2013 et le 31 décembre 2020, 334 patientes ont été adressées au CPDPN du CHU d'Amiens-Picardie pour une anomalie rénale suspectée en échographie de dépistage.

Dans 36 cas, le diagnostic a été infirmé après réalisation de l'échographie de référence.

Au total, notre étude a porté sur 298 patientes.

Un prélèvement à visée génétique a été proposé dans 129 cas (49.3%) et accepté dans 76 cas (58,9%). Parmi les prélèvements réalisés, on dénombre 54 PLA (71%), 12 PVC (15,8%) et 10 PSF (13,2%).

Six ont été exclus : 2 PLA et 1 PVC ont été exclues car les résultats n'ont pas été retrouvés, 1 PVC a été exclue pour échec de l'analyse suite à une contamination microbienne, 1 PLA a été exclue pour échec de l'analyse suite à une mauvaise qualité du prélèvement, 1 PLA a été exclue pour échec de l'analyse suite à une contamination par le sang maternel.

Ces prélèvements ont permis de mettre en évidence 4 aneuploïdies, 6 CNV et 1 variant de signification inconnue (VOUS).

Le diagramme de flux est représenté sur la **figure 19**.

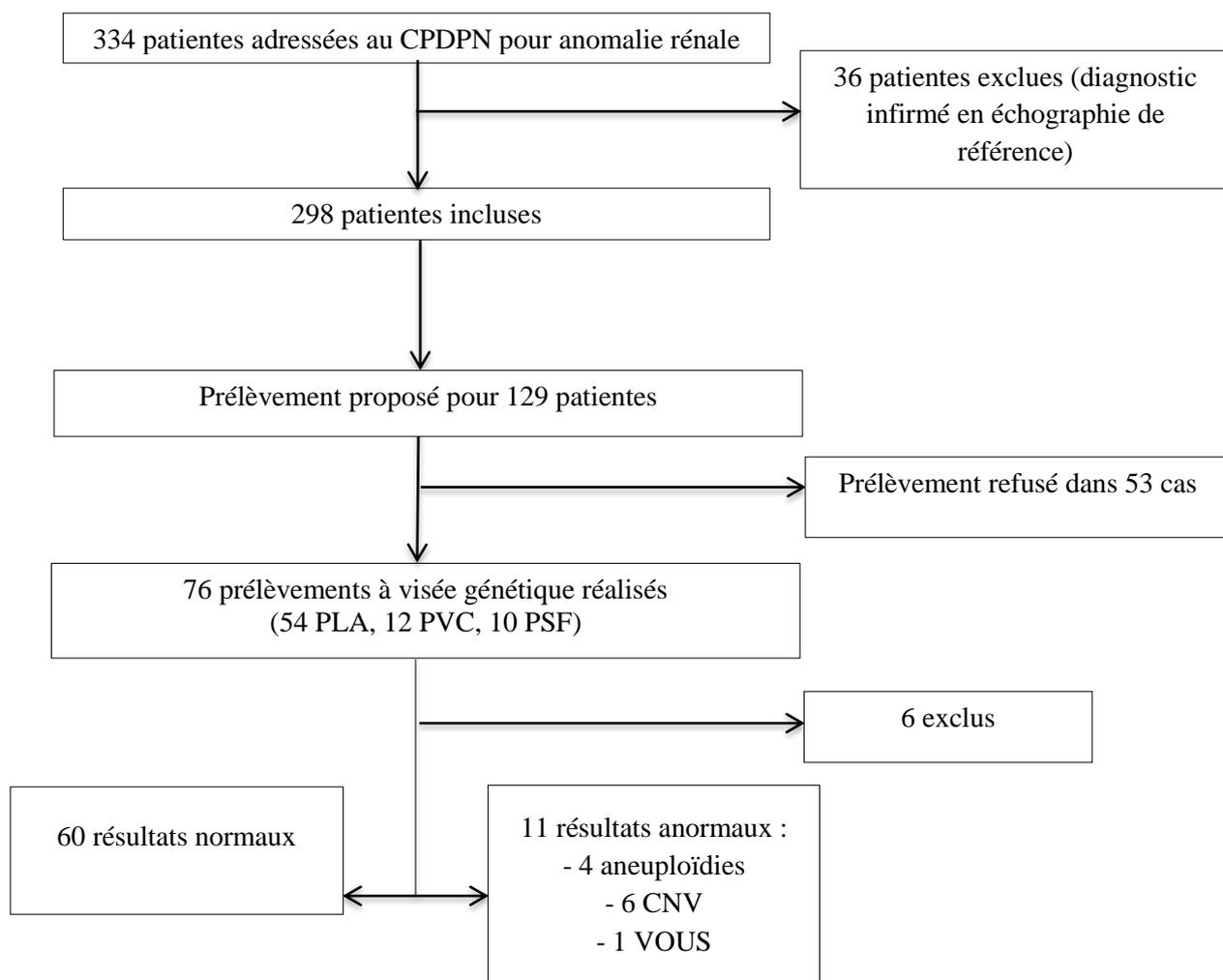


Figure 19. Diagramme de flux

Les principales caractéristiques des patientes ont été rapportées dans le **tableau 1**.

Caractéristiques	n= 298	$\sigma$
Age (années)	28,8	+/-5.5
Gestité	2.1	+/-1.5
Parité	0.8	+/-1.0
Consanguinité	8 (2.7%)	
Traitement néphrotoxique	0 (0.0%)	
Antécédent maternel	80(26.8%)	
Antécédent obstétrical	56(18.8%)	
Antécédent familiaux	38(12.8%)	
Terme au diagnostic (semaines)	27.6	+/-5.6

Tableau 1. Caractéristiques des patientes.

Parmi les patientes présentant des antécédents maternels, on relève 2 patientes avec un diabète de type 1, 1 patiente avec une HTA, 1 patiente avec une PKRAD, 2 avec un RVU, 1 avec une duplicité rénale, 1 avec une hypotrophie rénale droite, 1 patiente porteuse d'une translocation équilibrée entre les chromosomes 8 et 11 découverte dans le cadre du bilan de fausses couches à répétition et 1 patiente porteuse d'une inversion péricentrique du chromosome 8.

Parmi les antécédents obstétricaux, on relève 2 agénésies rénales bilatérales, 1 syndrome de Meckel, 1 syndrome mégavessie-mégauretère, 1 syndrome de Bardet-Biedl, 1 PKRAD, 3 RVU, 2 enfants suivis pour dilatation des cavités pyélocalicielles, 1 rein en fer à cheval, 1 agénésie rénale unilatérale.

Parmi les antécédents familiaux, on relève 8 patientes avec un antécédent familial d'agénésie rénale unilatérale (3 chez le conjoint, 2 chez une cousine maternelle, 1 chez le père de la patiente, 2 chez la grand-mère de la patiente), 1 antécédent de dysplasie rénale chez le conjoint et son enfant issu de sa première union, 1 avec rein surnuméraire, 2 greffes rénales, 1 syndrome de JPU chez un cousin du conjoint, 1 PKRAD chez le grand-père de la patiente, 1 tante avec duplicité rénale, 2 antécédents de valves de l'urètre postérieur (1 chez le conjoint et 1 chez le frère de la patiente), 1 antécédent d'uropathie (sans précision) chez une cousine de la patiente et 1 syndrome de VACTERL chez un neveu d'une patiente.

### **3.1 Types de malformations rénales**

Les principaux types de malformations rénales analysés ont été reportés dans le **tableau 2**.

L'hydronéphrose unilatérale est l'anomalie rénale la plus fréquemment rencontrée en échographie, avec un total de 85 cas (28,5%).

Les autres caractéristiques échographiques ont été reportées dans le **tableau 3**.

Les malformations rénales s'accompagnaient d'autres signes échographiques dans 164 cas (55%). Ces signes sont consignés dans le **tableau 4**.

Caractéristiques	n=298	%
<b>Hydronéphrose unilatérale</b>		
7-10mm	33	11.0
10-15mm	37	12.4
≥15mm	15	5.0
<b>Hydronéphrose bilatérale</b>		
7-10mm	25	8.4
10-15mm	20	6.7
≥15mm	12	4.0
<b>Dysplasie multikystique</b>		
Unilatérale	65	21.8
Bilatérale	9	3.0
<b>Duplicité rénale</b>	21	7.0
<b>Agénésie Rénale</b>	29	9.7
<b>Atrophie/Hypotrophie rénale</b>	10	3.4
<b>Hyperéchogénicité rénale</b>	54	18.1
<b>Rein Ectopique</b>	22	7.4

Tableau 2. Les différents types de malformations rénales étudiés.

Caractéristiques	n=298	%
<b>QLA</b>		
Normale	242	81.2
Diminuée/anamnios	41	13.8
Augmentée/hydramnios	16	5.4
<b>Syndrome polymalformatif</b>	17	5.7
<b>Sexe (masculin)</b>	207	69.5

Tableau 3. Autres caractéristiques associées

<b>Anomalies urogénitales</b>	
Absence de vessie	24 (8.0%)
Mégavessie	31 (10.4%)
Urétérocèle	7 (2.3%)
Hydrocèle	2 (0.6%)
Hypospade	1 (0.3%)
<b>Anomalies digestives</b>	
Absence d'estomac	7 (2.3%)
HEI	7 (2.3%)
Autres <sup>1</sup>	7 (2.3%)
<b>Anomalies de croissance</b>	
RCIU	14 (4.6%)
Os longs courts	8 (2.6%)
Autres <sup>2</sup>	8 (2.6%)
<b>Anomalies cardiaques</b>	
Epanchement péricardique	7 (2.3%)
Cardiomégalie	5 (1.6%)
CIV	5 (1.6%)
Autres <sup>3</sup>	8 (2.6%)
<b>Anomalies cérébrales</b>	
Dilatation des ventricules latéraux	6 (2.0%)
Autres <sup>4</sup>	7 (2.3%)
<b>Anomalies musculosquelettiques</b>	
Pieds varus	8 (2.6%)
Autres <sup>5</sup>	9 (3.0%)
<b>Autres</b>	
AOU	13 (4.3%)
HCN	2 (0.6%)
Fente labiale	1 (0.3%)

**Tableau 4. Autres signes échographiques associés aux anomalies rénales.**

<sup>1</sup> : 3 cas de dilatation colique/rectale, 1 cas avec l'estomac augmenté de taille, 2 cas avec une hépatomégalie, 1 cas avec des calcifications intrahépatiques

<sup>2</sup> : 5 cas avec une macrosomie, 1 cas avec des biométries céphaliques < 10<sup>e</sup> percentile, 1 cas avec une dolichocéphalie, 1 cas avec un retard d'ossification des OPN

<sup>3</sup> : 2 cas avec une CAV 2, 1 cas avec une cardiomyopathie hypertrophique, 1 cas avec un hydrothorax, 2 cas avec une transposition des gros vaisseaux, 1 cas avec un ventricule unique, 1 cas avec une tétralogie de Fallot

<sup>4</sup> : 2 cas avec une méningocèle, 2 cas avec un cervelet de petite taille, 1 cas avec la présence d'un kyste interhémisphérique, 2 cas avec une agénésie du corps calleu, 1 cas de dilatation du 3<sup>e</sup> ventricule

<sup>5</sup> : 4 cas avec une polydactylie, 3 cas avec un rétrognathisme, 1 cas avec des pieds talus, 1 cas avec des pieds bots, 1 cas avec chevauchement du 4<sup>e</sup> orteil, 2 cas avec anomalies d'angulations rachidiennes, 1 cas de pectus excavatum

## 3.2 Anomalies chromosomiques

### 3.2.1 Aneuploïdies

Le **tableau 5** regroupe les descriptions des cas d'aneuploïdies.

	AGE	ANTECEDENTS	TERME	CLARTE NUCALE (mm)	MARQUEURS SERIQUES DE LA TRISOMIE 21	TYPE D'ANOMALIE RENALE	SIGNES ASSOCIES	RESULTATS DE L'ANALYSE GENETIQUE	HERITE/ DE NOVO	ISSUE DE LA GROSSESSE
<b>CAS 1</b>	38	Aucun	21	1.1	1/3055	Hydronéphrose droite à 9 mm et rein gauche bifide	CIV haute, dilatation du 3 <sup>e</sup> ventricule	Caryotype sur LA avec culture par trypsination : 47,XX,+18		IMG
<b>CAS 2</b>	24	Aucun	24	1.4	1/9892	Hypotrophie rénale bilatérale avec mauvaise différenciation cortico médullaire	Fente labiale, vessie de petite taille, estomac de faible réplétion, aspect bifide du vermis cérébelleux, déséquilibre des gros vaisseaux	ACPA : arr[hg19] 20p13q13,33(67,778-62,904,501)x2-3  Anomalie en mosaïque avec un taux estimé à 50%  Caryotype sur LA avec culture par trypsination: 47,XX,+20	De novo	IMG
<b>CAS 3</b>	30	Aucun	14	4.4	Non faits	Hydronéphrose bilatérale modérée	Œdème sous cutané dorsal, hydrothorax	Caryotype fœtal après culture de villosités chorales: 47, XY, +21		IMG
<b>CAS 4</b>	36	Aucun	13	1.8	Non faits	Hydronéphrose bilatérale	Rétrognathisme	Caryotype fœtale après culture de villosités chorales : trisomie 21 libre et homogène 47,XY,+21 confirmant l'analyse par QF PCR		IMG

*Tableau 5. Description des cas d'aneuploïdies.*

### 3.2.2 CNV

Il a été mis en évidence 6 cas (54,5%) de CNV.

Le **tableau 6** regroupe les descriptions de ces cas.

	AGE	ANTECEDENTS	TERME	CLARTE NUCALE (mm)	MARQUEURS SERIQUES DE LA TRISOMIE 21	TYPE D'ANOMALIE RENALE	SIGNES ASSOCIES	RESULTATS DE L'ANALYSE GENETIQUE	TAILLE (MB)	HERITE/ DE NOVO	ISSUE DE LA GROSSESSE
<b>CAS 5</b>	29	IMG à 18SA pour une suspicion de syndrome de Meckel avec découverte chez le fœtus d'un remaniement du chromosome 8  patiente porteuse d'une inversion péricentrique du chromosome 8	20	fine	1/3000	Reins hyperéchogènes	Dilatation des ventricules latéraux au niveau cérébral	ACPA retrouvant une délétion sur le bras long du chromosome 2 en 2q13 : arr[hg19]2q13(110,862,477-110,980,401)x1  caryotype sur PSF: 46XY, inv(8)(p21q22)	0.12	hérité	IMG
<b>CAS 6</b>	39	Aucun	33	3,1	1/5	Hydronéphrose droite à 9 mm	CIV, chevauchement du 4 <sup>e</sup> orteil, mégavessie	ACPA retrouvant une délétion sur le bras long du chromosome 6 en 6q13q14.3: arr[hg19]6q13q14,3(70,301,374-87,393,924)x1	17	De novo	IMG
<b>CAS 7</b>	27	Aucun	24	0,7	Non à risque (valeur non renseignée)	Reins hyperéchogènes	Aucun	ACPA retrouvant une délétion sur le bras long du chromosome 17 en 17q12 : arr[hg19] 17q12(34,817,422-36,243,028)x1  caryotype sur LA avec culture par trypsination: 46,XX, sans anomalie décelée	1,4	De novo	IMG

<b>CAS 8</b>	33	Aucun	27	1	1/4545	Hydronéphrose bilatérale 8 et 9 mm	Mégavessie, polydactylie post axiale main droite	ACPA retrouvant une délétion sur le bras long du chromosome 22 en 22q11.21 : arr[hg19]22q11,21(18,651,614-21,464,119)x1	2,8	De novo	Poursuite de la grossesse  Naissance à 41SA avec hydronéphrose bilatérale à 12 mm, atrésie choanale, fossette sacrée, hexadactylie gauche, CIA  Régression progressive de la dilatation bilatérale ; retard modéré sur le plan psychomoteur
<b>CAS 9</b>	27	Aucun	25	2,8	1/610	Hydronéphrose bilatérale (11 mm à droite et 10 mm à gauche)	Aucun	ACPA retrouvant une duplication hétérozygote subtélomérique sur le bras court d'un chromosome 17 en 17p13.3: arr[GRCh37]17p13,3(1016941_2826073)x3	1,8	De novo	IMG
<b>CAS 10</b>	37	1 fille porteuse d'un rein en fer à cheval	24	2,8	1/1679	Hydronéphrose bilatérale 7 mm	Artère ombilicale unique, dilatation des ventricules latéraux au niveau cérébral à 11 mm	ACPA retrouvant une duplication terminale du bras long d'un chromosome 4: arr[GRCh37]4q28,1q35,2(125281249_190790881)x3  Caryotype sur LA : 46,XY,der(18)t(4;18)(q28.1),ish der(18)t(4;18)(q28.1)(D4S2930+,D18S552+).nuc ish(D4S2930x3,D18S552x2)	65	De novo	IMG

Tableau 6. Description des cas de CNV.

### 3.2.3 VOUS

Le **tableau 7** reprend la description du seul cas (9,1%) de VOUS retrouvé dans notre étude.

	AGE	ANTECEDENTS	TERME	CLARTE NUCALE (mm)	MARQUEURS SERIQUES DE LA TRISOMIE 21	TYPE D'ANOMALIE RENALE	SIGNES ASSOCIES	RESULTATS DE L'ANALYSE GENETIQUE	TAILLE (MB)	HERITE/DE NOVO	ISSUE DE LA GROSSESSE
<b>CAS 11</b>	21	Aucun	22	1,9	1/5500	Dysplasie multikystique du rein droit avec parenchyme hyperéchogène	Aucun	ACPA retrouvant une duplication du chromosome Y chez un fœtus de sexe masculin sans autre déséquilibre génomique associé et n'ayant pas de conséquence phénotypique négative et pas de lien avec l'anomalie rénale : arr[GRCh37]Yp11,31q12(2650450_59200220)x2		De novo	Grossesse poursuivie  Accouchement à terme avec une dysplasie multikystique du rein droit  Suivi stable à 1 an avec hypertrophie rénale gauche compensatrice

*Tableau 7. Description du cas de VOUS.*

### 3.3 Suivi en post natal

Le **tableau 8** rapporte l'évolution post natale globale à 3, 6 et 12 mois.

	NOMBRE	POURCENTAGE
<b>EVOLUTION A 3 MOIS (n = 157)</b>		
REGRESSION	10	6.4
STABILITE	121	77.1
AGGRAVATION	22	14
CHIRURGIE	7	4.5
DECES	3	1.9
<b>EVOLUTION A 6 MOIS (n = 142)</b>		
REGRESSION	11	7.7
STABILITE	107	75.4
AGGRAVATION	24	16.9
CHIRURGIE	2	1.4
DECES	-	-
<b>EVOLUTION A 12 MOIS (n = 131)</b>		
REGRESSION	18	13.7
STABILITE	103	78.6
AGGRAVATION	10	7.6
CHIRURGIE	5	3.8
DECES	-	-

**Tableau 8.** Evolution post natale à 3mois, 6 mois et 12 mois.

### 3.4 Facteurs pronostiques

Les facteurs pronostics d'aggravation de l'anomalie rénale sur la première année de vie ont été recherchés à l'aide d'un modèle univarié puis multivarié. Les résultats sont rapportés dans le tableau 9.

VARIABLES	MODELE UNIVARIE	P	MODELE MULTIVARIE	P
Hydronéphrose unilatérale 7-10 mm	0,133 [0,079-0,186]	0,99		
Hydronéphrose unilatérale 10-15 mm	0,139 [0,085-0,194]	0,38		
Hydronéphrose unilatérale ≥ 15 mm	0,063 [0,025-0,102]	0,12		
Hydronéphrose bilatérale 7-10 mm	0,063 [0,025-0,102]	0,91		
Hydronéphrose bilatérale 10-15 mm	0,095 [0,049-0,141]	0,66		
Hydronéphrose bilatérale ≥ 15 mm	0,051 [0,016-0,085]	0,56		
Dysplasie multikystique unilatérale	0,291 [0,220-0,363]	0,26		
Dysplasie multikystique bilatérale	0	-		
Bifidité ou duplicité rénale	0,038 [0,008-0,068]	0,79		
Agénésie rénale	0,070 [0,030-0,110]	<b>0,03</b>	0,083 [0,035-0,0131]	0,35
Atrophie/Hypotrophie rénale	0,019 [0,003-0,041]	0,85		
Hyperéchogénicité	0,152 [0,095-0,208]	0,37		
Rein Ectopique	0,089 [0,044-0,133]	<b>0,01</b>	0,116 [0,060-0,171]	0,26
Signes Associés	0,392 [0,315-0,469]	<b>0,005</b>	0,397 [0,308-0,485]	0,55
Syndrome polymalformatif	0,025 [0,001-0,050]	0,87		

## **4 DISCUSSION**

Notre étude a permis d'analyser l'apport pour les couples de l'utilisation des analyses génétiques en cas d'anomalie rénale diagnostiquée en échographie de référence au sein du CPDPN du CHU d'Amiens-Picardie.

### **4.1 Aneuploïdies**

Dans notre cohorte, les analyses chromosomiques ont mis en évidence une anomalie dans 11 cas (15.5%).

Parmi ces 11 cas, 4 (36,3%) étaient des aneuploïdies. Parmi elles, il y avait 2 cas de trisomie 21, 1 cas de trisomie 18 et 1 cas de trisomie 20. Les 2 cas de trisomie 21 présentaient une hydronéphrose bilatérale, tout comme le cas de trisomie 18.

Ceci est en accord avec l'étude de 2014 de Stoll et al. (61) qui rapporte que les aneuploïdies sont la seconde cause d'anomalie chromosomique pour les anomalies rénales ; la trisomie 21 étant la plus fréquente.

Elles étaient toutes associées à d'autres anomalies extra-rénales. L'anomalie rénale n'était donc pas le seul point d'appel clinique et c'est probablement ce qui a motivé les investigations supplémentaires.

### **4.2 CNV**

Dans l'étude de Stoll et al., les CNV sont les premières causes d'anomalies chromosomiques des malformations rénales ; ce qui est en accord avec notre étude.

Sur les 6 cas de CNV détectées, 5 (83,3%) étaient de novo.

Dans 4 cas, les malformations rénales n'étaient pas isolées.

En outre, chaque CNV était différente, avec notamment 1 cas de microdélétion 22q11 et 1 cas de délétion 17q12. Or dans la littérature, les 2 CNV les plus fréquemment rencontrées dans les malformations rénales sont la microdélétion 22q11 et la délétion 17q12 (62) (63). Le fait que ces 2 CNV ne soient pas prédominantes dans notre étude s'explique très probablement du fait de la faible population.

La délétion 17q12 contient le gène *HNF1β* (identifié comme étant la cause monogénique la plus répandue de malformation rénale). Cette délétion se manifeste principalement par une hyperéchogénicité rénale en anténatal, un diabète MODY 5 et un déficit intellectuel (64) (65).

Le cas n°5 de notre étude était une délétion sur le bras long du chromosome 2. Cette délétion 2q13 est de signification inconnue mais elle emporte notamment le gène *NPHP1*. Plusieurs études ont démontré que ce gène peut être responsable d'anomalies congénitales sévères notamment rénales (66) (67) (68). Cette délétion est également impliquée dans d'autres anomalies telles que des cardiopathies congénitales et troubles psychiatriques (69) (70).

Le cas n°6 était une délétion pathogène sur le bras long du chromosome 6 en 6q13q14.3.

Dans une étude multicentrique de Sanna-Cherchi et al. ayant porté sur la recherche de CNV pour 522 cas de malformations rénales, il y est fait mention d'un cas de délétion 6q13q14.3 (63).

Cette délétion reste rare, avec seulement une centaine de cas rapportés dans la littérature (71)

En outre, les rares cas de délétion 6q13q14 rapportés dans la littérature ne font pas mention d'anomalie rénale mais plutôt d'une dysmorphie faciale et d'un retard psychomoteur en période postnatale (72) (73) (74).

Le cas n°9 était une duplication sur le bras court d'un chromosome 17 en 17p13.3. Cette duplication implique les gènes critiques *YWHAE* et *PAFAH1β1* (anciennement *LIS1*). Elle est décrite dans la littérature comme la duplication 17p13.3 de classe II (75) et est classée pathogène dans les différentes bases de données.

Cette duplication est associée aux anomalies neuro développementales (déficience intellectuelle et autisme) avec des malformations associées (microcéphalie, dysmorphie faciale et malformations cérébrales). Cependant, l'expressivité est variable (inter et intra familiale) et ce remaniement peut être hérité d'un parent pauci symptomatique (76).

Même s'il n'y avait pas de lien évident avec le phénotype fœtal présenté dans notre étude, ce remaniement pathogène était de mauvais pronostic sur le plan neuro développemental. C'est probablement ce qui a motivé le couple à choisir une IMG.

Le cas n°10 de notre étude était une duplication terminale du bras long d'un chromosome 4. Cette anomalie était probablement responsable du phénotype fœtal.

En effet, dans l'étude de Lin et al. datant de 2004, il y est décrit un cas de duplication du chromosome 4 en 4q28.1q35 (77). Tout comme dans notre étude, il y était visualisé une hydronéphrose en anténatal. En postnatal, il était retrouvé une atrésie choanale, un déficit intellectuel modéré et une dysmorphie faciale.

Il s'agit ici de la seule étude retrouvée qui mentionne cette duplication. Il existe cependant d'autres études mentionnant la duplication 4q (78) (79) (80) (81).

### **4.3 IMG**

La découverte de ces anomalies chromosomiques peut conduire les couples, dans certains cas, à modifier l'issue de la grossesse. Dans le cas de notre étude, la découverte d'une anomalie chromosomique a mené dans 9 cas (81,8%) à une interruption médicale de grossesse. Les deux cas où la grossesse a été poursuivie sont le cas n°8 porteur d'une microdélétion 22q11 et le cas n°11 porteur d'un VOUS. Le devenir du cas n°8 à 1 an retrouve une régression complète de l'hydronéphrose et la présence d'un retard psychomoteur modéré. Le devenir du cas n° 11 à 1 an est totalement normal.

Cependant, 6 patientes ont fait une demande d'IMG et n'ont pas souhaité réaliser de prélèvement invasif. Il s'agissait de cas où, avant même d'avoir réalisé des investigations complémentaires, le pronostic était très péjoratif. Parmi ces cas, on notait 2 fœtus porteurs d'un syndrome polymalformatif et 2 fœtus porteurs d'une agénésie rénale bilatérale.

Sur les 76 ACPA réalisées, 60 (79%) étaient normales.

Malgré l'ACPA normale, une IMG a été réalisée dans 22 cas (36,7%). Dans tous ces cas, le pronostic était très péjoratif et les prélèvements invasifs ont surtout été réalisés à visée diagnostique afin d'orienter la prise en charge des futures grossesses.

### **4.4 Devenir post natal**

Enfin, concernant le devenir post natal des enfants qui présentaient des anomalies rénales en anténatal, on remarque une stabilité dans la grande majorité des cas (plus de 75% des cas à 3 mois, 6 mois et 1 an) voire une amélioration à 1 an dans 13,7% des cas.

En 2005, Damen-Elias et al. ont réalisé une étude portant sur le devenir de 402 enfants porteurs d'une anomalie rénale congénitale et cette dernière concluait également à un devenir globalement favorable (82).

Ainsi, ces données permettent d'être rassurant quant au devenir des enfants porteurs d'anomalies rénales, notamment isolées.

Cependant, on relève dans notre étude un taux d'aggravation allant jusqu'à 16,9% à 6 mois. C'est pourquoi, il est tout de même important d'insister sur l'intérêt d'un suivi postnatal afin d'évaluer la fonction rénale, détecter une éventuelle aggravation et la prendre en charge précocement.

De plus, ces résultats peuvent être nuancés dans le cadre des agénésies rénales, des ectopies rénales et en cas de signes échographiques associés. Ces facteurs ont en effet été identifiés comme pronostiques d'une aggravation rénale dans l'année suivant la naissance. Ils ne sont cependant pas statistiquement significatifs en analyse multivariée.

#### **4.5 Limites**

Elle présente des biais de par sa nature rétrospective et monocentrique.

On note donc un manque de puissance de par la faible population (n=298) mais aussi en raison du fait qu'un nombre encore plus petit de patientes a réalisé un prélèvement.

On relève également un nombre élevé de cas perdus de vue (51 patientes soit 17,1%) dans le cadre du suivi postnatal.

Ceci peut donc expliquer le fait que lors de l'analyse multivariée des facteurs pronostiques, aucun résultat ne soit significatif.

Il serait donc intéressant de confirmer nos données par la réalisation d'une étude prospective, multicentrique (dans plusieurs CPDPN de France) ou de référencer ces données sur un registre national.

Notre étude présente également un biais de sélection. En effet, sur les 129 prélèvements proposés, seuls 76 ont été acceptés (soit 58,9%).

Ce choix peut trouver plusieurs explications. La première pourrait être qu'un éventuel diagnostic n'aurait pas d'impact sur le devenir de la grossesse actuelle. Une autre explication

serait que la patiente craint une complication telle qu'un accouchement prématuré, une rupture prématurée des membranes ou une chorioamniotite.

Il est à noter que sur l'ensemble des prélèvements réalisés, aucune patiente n'a présenté de complications. Ces données sont rassurantes en regard des données de la littérature et nous permettent donc de continuer à proposer des prélèvements invasifs aux patientes afin de les orienter au mieux dans la démarche diagnostique et la gestion de leur grossesse.

D'autre part, les analyses génétiques réalisées ne permettent pas de détecter toutes les anomalies chromosomiques. Même si on observe un gain diagnostic ces dernières années avec l'émergence de l'ACPA, cette dernière ne permet pas de détecter toutes les anomalies.

C'est en effet le cas des anomalies chromosomiques équilibrées, des anomalies en faible mosaïque, et des mutations génétiques. De même, elle ne permet pas de détecter les CNV de petite taille ou inconnues de la base de données (59).

Une des autres raisons possibles est que de nombreux cas de malformations rénales sont dus à des anomalies monogéniques. A ce jour, plus de 200 syndromes monogéniques incluant des anomalies rénales ont été décrits. Dans une étude récente, Lei et al. (83) ont identifié, grâce au séquençage de l'exome entier (WES), des CNV chez 4 fœtus sur 30 qui avaient une ACPA normale. Ceci est donc en faveur d'une amélioration du taux diagnostique des causes génétiques grâce à cette nouvelle technique émergente. Li et al. ont également dépisté 13,9% de CNV pathogènes par rapport aux techniques usuelles (84).

## **5 CONCLUSION**

Au sein du CPDPN du CHU d'Amiens, sur la période de 2013 à 2020, il a été diagnostiqué 11 anomalies chromosomiques chez des fœtus présentant des malformations rénales.

Ces données sont concordantes avec la littérature actuelle.

Sur les 11 cas d'anomalies chromosomiques diagnostiquées, 8 s'associaient à d'autres signes d'appel échographiques. Ceci nous incite donc à proposer un prélèvement invasif principalement pour les cas de malformations rénales congénitales associées à d'autres signes d'appel échographiques.

Il serait intéressant de regrouper ces données de façon prospective et ce d'autant plus que de nouvelles techniques d'analyse vont permettre d'améliorer la rentabilité diagnostique des examens proposés.

## 6 REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Tachdjian G, Brisset S, Courtot A-M, Schoëvaërt D, Tosca L, éditeurs. Chapitre 4 - Reins et voies urinaires. In: Embryologie et Histologie Humaines. Paris: Elsevier Masson; 2016. p. 67-86.
2. Alexandre H, Milaire J. Embryologie humaine de Larsen. 4e éd. Louvain-la-Neuve [Paris]: De Boeck; 2017. p. 375-392.
3. Blake J, Rosenblum ND. Renal branching morphogenesis: morphogenetic and signaling mechanisms. *Semin Cell Dev Biol.* déc 2014;36:2-12.
4. Dressler GR. The cellular basis of kidney development. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2006;22:509-29.
5. Toka HR, Toka O, Hariri A, Nguyen HT. Congenital anomalies of kidney and urinary tract. *Semin Nephrol.* juill 2010;30(4):374-86.
6. Rosenblum S, Pal A, Reidy K. Renal development in the fetus and premature infant. *Semin Fetal Neonatal Med.* avr 2017;22(2):58-66.
7. Dias T, Sairam S, Kumarasiri S. Ultrasound diagnosis of fetal renal abnormalities. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* avr 2014;28(3):403-15.
8. Bienstock JL, Birsner ML, Coleman F, Hueppchen NA. Successful in utero intervention for bilateral renal agenesis. *Obstet Gynecol.* août 2014;124(2 Pt 2 Suppl 1):413-5.
9. Isaksen CV, Eik-Nes SH, Blaas HG, Torp SH. Fetuses and infants with congenital urinary system anomalies: correlation between prenatal ultrasound and postmortem findings. *Ultrasound Obstet Gynecol.* mars 2000;15(3):177-85.
10. Lemire G, Zheng B, Ediae GU, Zou R, Bhola PT, Chisholm C, et al. Homozygous WNT9B variants in two families with bilateral renal agenesis/hypoplasia/dysplasia. *Am J Med Genet A.* oct 2021;185(10):3005-11.
11. Stella A. [Hereditary renal agenesis . Report of a case]. *Minerva Ginecol.* juin 1998;50(6):255-9.
12. Sahay M. Congenital anomalies of kidney and urinary tract (CAKUT). *Clinical Queries: Nephrology.* oct 2013;2(4):156-65.
13. Arfeen S, Rosborough D, Luger AM, Nolph KD. Familial unilateral renal agenesis and focal and segmental glomerulosclerosis. *Am J Kidney Dis.* juin 1993;21(6):663-8.
14. Argueso LR, Ritchey ML, Boyle ET, Milliner DS, Bergstralh EJ, Kramer SA. Prognosis of patients with unilateral renal agenesis. *Pediatr Nephrol.* sept 1992;6(5):412-6.
15. Sanna-Cherchi S, Ravani P, Corbani V, Parodi S, Haupt R, Piaggio G, et al. Renal outcome in patients with congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Kidney Int.* sept 2009;76(5):528-33.
16. Kalfa N, Veyrac C, Dubois C, Morin D, Lopez C, Averous M. Malformations congénitales du rein. *EMC - Urologie.* janv 2009;2(3):1-20.

17. Batukan C, Yuksel A. Prenatal diagnosis and postnatal outcome of pelvic kidneys. *Prenat Diagn.* avr 2011;31(4):356-9.
18. Arena F, Arena S, Paolata A, Campenni A, Zuccarello B, Romeo G. Is a complete urological evaluation necessary in all newborns with asymptomatic renal ectopia? *Int J Urol.* juin 2007;14(6):491-5.
19. Caiulo VA, Caiulo S, Gargasole C, Chiriaco G, Latini G, Cataldi L, et al. Ultrasound mass screening for congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Pediatr Nephrol.* juin 2012;27(6):949-53.
20. Dretler SP, Olsson C, Pfister RC. The anatomic, radiologic and clinical characteristics of the pelvic kidney: an analysis of 86 cases. *J Urol.* mai 1971;105(5):623-7.
21. Downs RA, Lane JW, Burns E. Solitary pelvic kidney: Its clinical implications. *Urology.* 1 janv 1973;1(1):51-6.
22. McCrea LE. Congenital Solitary Pelvic Kidney. *Journal of Urology.* juill 1942;48(1):58-68.
23. D'Alberon A, Reschini E, Ferrari N, Candiani P. Prevalence of urinary tract abnormalities in a large series of patients with uterovaginal atresia. *J Urol.* nov 1981;126(5):623-4.
24. Wellesley D, Howe DT. Fetal renal anomalies and genetic syndromes. *Prenat Diagn.* nov 2001;21(11):992-1003.
25. Kirkpatrick JJ, Leslie SW. Horseshoe Kidney. In: *StatPearls.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
26. Cereda A, Carey JC. The trisomy 18 syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 23 oct 2012;7:81.
27. Ranke MB, Saenger P. Turner's syndrome. *Lancet.* 28 juill 2001;358(9278):309-14.
28. Merdler-Rabinowicz R, Pode-Shakked B, Vivante A, Lahav E, Kagan M, Chorin O, et al. Kidney and urinary tract findings among patients with Kabuki (make-up) syndrome. *Pediatr Nephrol.* déc 2020;36(12):4009-12.
29. Pawar AS, Thongprayoon C, Cheungpasitporn W, Sakhuja A, Mao MA, Erickson SB. Incidence and characteristics of kidney stones in patients with horseshoe kidney: A systematic review and meta-analysis. *Urol Ann.* mars 2018;10(1):87-93.
30. Neville H, Ritchey ML, Shamberger RC, Haase G, Perlman S, Yoshioka T. The occurrence of Wilms tumor in horseshoe kidneys: a report from the National Wilms Tumor Study Group (NWTSG). *J Pediatr Surg.* août 2002;37(8):1134-7.
31. Glodny B, Petersen J, Hofmann KJ, Schenk C, Herwig R, Trieb T, et al. Kidney fusion anomalies revisited: clinical and radiological analysis of 209 cases of crossed fused ectopia and horseshoe kidney. *BJU Int.* janv 2009;103(2):224-35.
32. Cinman NM, Okeke Z, Smith AD. Pelvic kidney: associated diseases and treatment. *J Endourol.* août 2007;21(8):836-42.
33. Gu LL, Alton DJ. Crossed solitary renal ectopia. *Urology.* déc 1991;38(6):556-8.

34. Cardona-Grau D, Kogan BA. Update on Multicystic Dysplastic Kidney. *Curr Urol Rep.* oct 2015;16(10):67.
35. Doery AJ, Ang E, Ditchfield MR. Duplex kidney: not just a drooping lily. *J Med Imaging Radiat Oncol.* avr 2015;59(2):149-53.
36. Decramer S, Parant O, Beaufils S, Clauin S, Guillou C, Kessler S, et al. Anomalies of the TCF2 gene are the main cause of fetal bilateral hyperechogenic kidneys. *J Am Soc Nephrol.* mars 2007;18(3):923-33.
37. Hodges SJ, Patel B, McLorie G, Atala A. Posterior urethral valves. *ScientificWorldJournal.* 14 oct 2009;9:1119-26.
38. Arrêté du 1er juin 2015 déterminant les recommandations de bonnes pratiques relatives aux modalités d'accès, de prise en charge des femmes enceintes et des couples, d'organisation et de fonctionnement des centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal en matière de diagnostic prénatal et de diagnostic préimplantatoire - Légifrance [Internet]. [cité 28 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000030707965/>
39. rapportCTE.pdf [Internet]. [cité 28 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.cfef.org/archives/lettres/DocusCTE/rapportCTE.pdf>
40. Nguyen HT, Herndon CDA, Cooper C, Gatti J, Kirsch A, Kokorowski P, et al. The Society for Fetal Urology consensus statement on the evaluation and management of antenatal hydronephrosis. *J Pediatr Urol.* juin 2010;6(3):212-31.
41. Masson E. Techniques de prélèvements foetaux [Internet]. *EM-Consulte.* [cité 28 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/29631/techniques-de-prelevements-foetaux>
42. Sentilhes L, Bonneau D, Bourcier P. *Le diagnostic prénatal en pratique.* Issy-les-Moulineaux [France: Elsevier Masson; 2011].
43. Winer N, Schmitt S, Aubron F, Le Vaillant C, Philippe HJ et al. Biopsie de trophoblaste [Internet]. *CNGOF;* 2009. Disponible sur: [www.cngof.fr](http://www.cngof.fr)
44. Alfirevic Z. Early amniocentesis versus transabdominal chorion villus sampling for prenatal diagnosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(2):CD000077.
45. Nicolaidis K, Brizot M de L, Patel F, Snijders R. Comparison of chorionic villus sampling and amniocentesis for fetal karyotyping at 10-13 weeks' gestation. *Lancet.* 13 août 1994;344(8920):435-9.
46. Sundberg K, Bang J, Smidt-Jensen S, Brocks V, Lundsteen C, Parner J, et al. Randomised study of risk of fetal loss related to early amniocentesis versus chorionic villus sampling. *Lancet.* 6 sept 1997;350(9079):697-703.
47. Simpson JL. Invasive procedures for prenatal diagnosis: any future left? *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* oct 2012;26(5):625-38.
48. Tabor A, Alfirevic Z. Update on procedure-related risks for prenatal diagnosis techniques. *Fetal Diagn Ther.* 2010;27(1):1-7.

49. Mujezinovic F, Alfirovic Z. Procedure-related complications of amniocentesis and chorionic villous sampling: a systematic review. *Obstet Gynecol.* sept 2007;110(3):687-94.
50. Smidt-Jensen S, Permin M, Philip J, Lundsteen C, Zachary JM, Fowler SE, et al. Randomised comparison of amniocentesis and transabdominal and transcervical chorionic villus sampling. *Lancet.* 21 nov 1992;340(8830):1237-44.
51. Randomised trial to assess safety and fetal outcome of early and midtrimester amniocentesis. The Canadian Early and Mid-trimester Amniocentesis Trial (CEMAT) Group. *Lancet.* 24 janv 1998;351(9098):242-7.
52. Blessed WB, Lacoste H, Welch RA. Obstetrician-gynecologists performing genetic amniocentesis may be misleading themselves and their patients. *Am J Obstet Gynecol.* juin 2001;184(7):1340-2; discussion 1342-1344.
53. Roper EC, Konje JC, De Chazal RC, Duckett DP, Oppenheimer CA, Taylor DJ. Genetic amniocentesis: gestation-specific pregnancy outcome and comparison of outcome following early and traditional amniocentesis. *Prenat Diagn.* sept 1999;19(9):803-7.
54. Masson E. Techniques des prélèvements ovulaires pour diagnostic prénatal [Internet]. EM-Consulte. [cité 28 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/7860/techniques-des-prelevements-ovulaires-pour-diagnos>
55. Le diagnostic prénatal en pratique [Internet]. [cité 28 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.elsevier-masson.fr/le-diagnostic-prenatal-en-pratique-9782294709623.html>
56. Donner C, Rypens F, Paquet V, Cohen E, Delneste D, van Regemorter N, et al. Cordocentesis for rapid karyotype: 421 consecutive cases. *Fetal Diagn Ther.* juin 1995;10(3):192-9.
57. Tongsong T, Wanapirak C, Kunavatikul C, Sirirchotiyakul S, Piyamongkol W, Chanprapaph P. Cordocentesis at 16-24 weeks of gestation: experience of 1,320 cases. *Prenat Diagn.* mars 2000;20(3):224-8.
58. Ghidini A, Sepulveda W, Lockwood CJ, Romero R. Complications of fetal blood sampling. *Am J Obstet Gynecol.* mai 1993;168(5):1339-44.
59. Stosic M, Levy B, Wapner R. The Use of Chromosomal Microarray Analysis in Prenatal Diagnosis. *Obstet Gynecol Clin North Am.* mars 2018;45(1):55-68.
60. Masson E. La CGH array : un bouleversement de la pratique hospitalière en cytogénétique [Internet]. EM-Consulte. [cité 28 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/129425/la-cgh-array-un-bouleversement-de-la-pratique-hosp>
61. Stoll C, Dott B, Alembik Y, Roth M-P. Associated nonurinary congenital anomalies among infants with congenital anomalies of kidney and urinary tract (CAKUT). *Eur J Med Genet.* juill 2014;57(7):322-8.
62. Cai M, Lin N, Su L, Wu X, Xie X, Li Y, et al. Copy number variations associated with fetal congenital kidney malformations. *Mol Cytogenet.* 2020;13:11.
63. Sanna-Cherchi S, Kiryluk K, Burgess KE, Bodria M, Sampson MG, Hadley D, et al. Copy-number disorders are a common cause of congenital kidney malformations. *Am J Hum Genet.* 7 déc 2012;91(6):987-97.

64. Mitchel MW, Moreno-De-Luca D, Myers SM, Levy RV, Turner S, Ledbetter DH, et al. 17q12 Recurrent Deletion Syndrome. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, Gripp KW, et al., éditeurs. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [cité 3 avr 2022]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK401562/>
65. Jing X-Y, Huang L-Y, Zhen L, Han J, Li D-Z. Prenatal diagnosis of 17q12 deletion syndrome: a retrospective case series. *J Obstet Gynaecol.* avr 2019;39(3):323-7.
66. König J, Kranz B, König S, Schlingmann KP, Titieni A, Tönshoff B, et al. Phenotypic Spectrum of Children with Nephronophthisis and Related Ciliopathies. *Clin J Am Soc Nephrol.* 7 déc 2017;12(12):1974-83.
67. Haghighi A, Savaj S, Haghighi-Kakhki H, Benoit V, Grisart B, Dahan K. Identification of an NPHP1 deletion causing adult form of nephronophthisis. *Ir J Med Sci.* août 2016;185(3):589-95.
68. Saunier S, Calado J, Benessy F, Silbermann F, Heilig R, Weissenbach J, et al. Characterization of the NPHP1 locus: mutational mechanism involved in deletions in familial juvenile nephronophthisis. *Am J Hum Genet.* mars 2000;66(3):778-89.
69. Riley KN, Catalano LM, Bernat JA, Adams SD, Martin DM, Lalani SR, et al. Recurrent deletions and duplications of chromosome 2q11.2 and 2q13 are associated with variable outcomes. *Am J Med Genet A.* nov 2015;167A(11):2664-73.
70. Wolfe K, McQuillin A, Alesi V, Boudry Labis E, Cutajar P, Dallapiccola B, et al. Delineating the psychiatric and behavioral phenotype of recurrent 2q13 deletions and duplications. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* juin 2018;177(4):397-405.
71. Zherebtsov MM, Klein RT, Aviv H, Toruner GA, Hanna NN, Brooks SS. Further delineation of interstitial chromosome 6 deletion syndrome and review of the literature. *Clin Dysmorphol.* juill 2007;16(3):135-40.
72. Lespinasse J, Gimelli S, Béna F, Antonarakis SE, Ansermet F, Paoloni-Giacobino A. Characterization of an interstitial deletion 6q13-q14.1 in a female with mild mental retardation, language delay and minor dysmorphisms. *Eur J Med Genet.* févr 2009;52(1):49-52.
73. Kumar R, Riordan D, Dawson AJ, Chudley AE. Proximal interstitial 6q deletion: a recognizable syndrome. *Am J Med Genet.* 22 août 1997;71(3):353-6.
74. Goyal M, Faruq M, Gupta A, Shrivastava D, Shamim U. 6q13q14.3 Microdeletion Syndrome with Severe Hypotonia and Facial Dysmorphism: Genotype–Phenotype Correlation. *J Pediatr Genet* [Internet]. 6 janv 2021 [cité 27 mars 2022]; Disponible sur: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0040-1721739>
75. Blazejewski SM, Bennison SA, Smith TH, Toyo-Oka K. Neurodevelopmental Genetic Diseases Associated With Microdeletions and Microduplications of Chromosome 17p13.3. *Front Genet.* 2018;9:80.
76. Curry CJ, Rosenfeld JA, Grant E, Gripp KW, Anderson C, Aylsworth AS, et al. The duplication 17p13.3 phenotype: analysis of 21 families delineates developmental, behavioral and brain abnormalities, and rare variant phenotypes. *Am J Med Genet A.* août 2013;161A(8):1833-52.
77. Lin S, Kirk EPE, McKenzie F, Francis C, Shalhoub C, Turner AM. De novo interstitial duplication 4(q28.1q35) associated with choanal atresia. *J Paediatr Child Health.* juill 2004;40(7):401-3.

78. Goodman BK, Capone GT, Hennessey J, Thomas GH. Familial tandem duplication of bands q31.1 to q32.3 on chromosome 4 with mild phenotypic effect. *Am J Med Genet.* 12 déc 1997;73(2):119-24.
79. Zhuang J, Zhang N, Fu W, Yao J, Li Y, Zeng S, et al. Cytogenetic and molecular analysis of distal 4q duplication with distinctive phenotype using single-nucleotide polymorphism array. *Mol Cytogenet.* 29 sept 2021;14(1):46.
80. Otsuka T, Fujinaka H, Imamura M, Tanaka Y, Hayakawa H, Tomizawa S. Duplication of chromosome 4q: renal pathology of two siblings. *Am J Med Genet A.* 30 avr 2005;134(3):330-3.
81. Carrascosa Romero MC, García Mialdea O, Vidal Company A, Cabezas Tapia ME, González Piñera J. [Partial duplication of chromosome 4q (q31, q35): Auriculo-acro-renal syndrome]. *An Pediatr (Barc).* avr 2008;68(4):361-4.
82. Damen-Elias H a. M, De Jong TPVM, Stigter RH, Visser GHA, Stoutenbeek PH. Congenital renal tract anomalies: outcome and follow-up of 402 cases detected antenatally between 1986 and 2001. *Ultrasound Obstet Gynecol.* févr 2005;25(2):134-43.
83. Li S, Han X, Wang Y, Chen S, Niu J, Qian Z, et al. Chromosomal microarray analysis in fetuses with congenital anomalies of the kidney and urinary tract: A prospective cohort study and meta-analysis. *Prenat Diagn.* févr 2019;39(3):165-74.
84. Li L, Fu F, Li R, Yu Q, Wang D, Lei T, et al. [Application of whole exome sequencing technology in fetuses with congenital structural abnormalities]. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi.* 10 sept 2021;38(9):900-6.
85. Meyer RE, Liu G, Gilboa SM, Ethen MK, Aylsworth AS, Powell CM, et al. Survival of children with trisomy 13 and trisomy 18: A multi-state population-based study. *Am J Med Genet A.* avr 2016;170A(4):825-37.
86. Kepple JW, Fishler KP, Peeples ES. Surveillance guidelines for children with trisomy 18. *Am J Med Genet A.* avr 2021;185(4):1294-303.
87. Kupferman JC, Druschel CM, Kupchik GS. Increased prevalence of renal and urinary tract anomalies in children with Down syndrome. *Pediatrics.* oct 2009;124(4):e615-621.
88. Niamien-Attai C, Bacchetta J, Ranchin B, Sanlaville D, Cochat P. [Renal abnormalities in Down syndrome: A review]. *Arch Pediatr.* oct 2017;24(10):1013-8.
89. Gravholt CH, Andersen NH, Conway GS, Dekkers OM, Geffner ME, Klein KO, et al. Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome: proceedings from the 2016 Cincinnati International Turner Syndrome Meeting. *Eur J Endocrinol.* sept 2017;177(3):G1-70.
90. McDonald-McGinn DM, Sullivan KE, Marino B, Philip N, Swillen A, Vorstman JAS, et al. 22q11.2 deletion syndrome. *Nat Rev Dis Primers.* 19 nov 2015;1:15071.
91. Devriendt K, Swillen A, Fryns JP, Proesmans W, Gewillig M. Renal and urological tract malformations caused by a 22q11 deletion. *J Med Genet.* avr 1996;33(4):349.
92. Wang Y-R, Xu N-X, Wang J, Wang X-M. Kabuki syndrome: review of the clinical features, diagnosis and epigenetic mechanisms. *World J Pediatr.* déc 2019;15(6):528-35.

93. Adam MP, Hudgins L, Hannibal M. Kabuki Syndrome. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, Gripp KW, et al., éditeurs. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [cité 13 mars 2022]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK62111/>
94. Solomon BD, Raam MS, Pineda-Alvarez DE. Analysis of genitourinary anomalies in patients with VACTERL (Vertebral anomalies, Anal atresia, Cardiac malformations, Tracheo-Esophageal fistula, Renal anomalies, Limb abnormalities) association. *Congenit Anom (Kyoto)*. juin 2011;51(2):87-91.
95. Solomon BD. VACTERL/VATER Association. *Orphanet J Rare Dis*. 16 août 2011;6:56.
96. van Haelst MM, Maiburg M, Baujat G, Jadeja S, Monti E, Bland E, et al. Molecular study of 33 families with Fraser syndrome new data and mutation review. *Am J Med Genet A*. 1 sept 2008;146A(17):2252-7.
97. van Haelst MM, Scambler PJ, Fraser Syndrome Collaboration Group, Hennekam RCM. Fraser syndrome: a clinical study of 59 cases and evaluation of diagnostic criteria. *Am J Med Genet A*. 15 déc 2007;143A(24):3194-203.
98. Bouaoud J, Olivetto M, Testelin S, Dakpe S, Bettoni J, Devauchelle B. Fraser syndrome: review of the literature illustrated by a historical adult case. *Int J Oral Maxillofac Surg*. oct 2020;49(10):1245-53.
99. Kochhar A, Fischer SM, Kimberling WJ, Smith RJH. Branchio-oto-renal syndrome. *Am J Med Genet A*. 15 juill 2007;143A(14):1671-8.
100. Kirk JM, Grant DB, Besser GM, Shalet S, Quinton R, Smith CS, et al. Unilateral renal aplasia in X-linked Kallmann's syndrome. *Clin Genet*. sept 1994;46(3):260-2.
101. Hartill V, Szymanska K, Sharif SM, Wheway G, Johnson CA. Meckel-Gruber Syndrome: An Update on Diagnosis, Clinical Management, and Research Advances. *Front Pediatr*. 2017;5:244.
102. Putoux A, Attie-Bitach T, Martinovic J, Gubler M-C. Phenotypic variability of Bardet-Biedl syndrome: focusing on the kidney. *Pediatr Nephrol*. janv 2012;27(1):7-15.
103. Bergman JEH, Janssen N, Hoefsloot LH, Jongmans MCJ, Hofstra RMW, van Ravenswaaij-Arts CMA. CHD7 mutations and CHARGE syndrome: the clinical implications of an expanding phenotype. *J Med Genet*. mai 2011;48(5):334-42.
104. Hsu P, Ma A, Wilson M, Williams G, Curotta J, Munns CF, et al. CHARGE syndrome: a review. *J Paediatr Child Health*. juill 2014;50(7):504-11.



## 7 ANNEXES

### **Annexe 1 : Description des principaux syndromes génétiques comportant des malformations rénales**

#### Aneuploïdies

Les aneuploïdies sont des anomalies du nombre des chromosomes, correspondent à la perte (monosomie) ou au gain (trisomie) d'un chromosome. Le risque de survenue d'une aneuploïdie augmente avec l'âge maternel.

#### Trisomie 18

La trisomie 18 est une anomalie chromosomique due à la présence d'une troisième copie du chromosome 18. Elle est la seconde aneuploïdie la plus fréquente chez les nourrissons nés vivants.

Son prévalence est de 5 pour 10 000 naissances.

Elle se manifeste par des malformations congénitales sévères entraînant un taux de mortalité à 1 an important (75 à 95%) (85).

Les patients porteurs d'une trisomie 18 ont un risque plus élevé d'avoir une malformation rénale congénitale : agénésie rénale, une duplicité rénale (25%), un rein en fer à cheval (20%), une dysplasie multikystique rénale (8-17%), une hydronéphrose (5-15%), un rein ectopique (10%) (86).

#### Trisomie 21

La trisomie 21 est la cause génétique la plus répandue de déficience intellectuelle chez l'homme.

Elle est due à la présence (partielle ou complète) d'une troisième copie du chromosome 21.

Son incidence est de 1 naissance sur 800.

Les patients présentent une dysmorphie faciale, une déficience intellectuelle de sévérité variable et des malformations viscérales.

Une étude comparative portant sur plus de 3000 patients atteints de trisomie 21 a estimé que la prévalence des anomalies rénales étaient 4 à 5 fois plus élevée que dans la population générale (87). Globalement, toutes les malformations rénales congénitales peuvent se rencontrer dans la trisomie 21 (88).

#### Syndrome de Turner

Le syndrome de Turner correspond à une anomalie chromosomique affectant le phénotype des femmes qui ont un chromosome X intact associé à une absence partielle ou complète de leur second chromosome X. De multiples caryotypes ont été identifiés (45 X, 45X/46XX en mosaïcisme, X structurellement anormal,...) et sont associés à une présentation variable du syndrome.

L'incidence est de 1 naissance sur 2000.

Les anomalies rénales, la coarctation de l'aorte et le retard de croissance sont les anomalies du syndrome de Turner classiquement visibles lors de l'échographie anténatale (27).

Les anomalies rénales sont présentes dans environ 25 à 40 % des cas et peuvent correspondre à un rein en fer à cheval (11%), une hydronéphrose (5 à 15%), une duplicité rénale (5 à 10%), une agénésie rénale (3%), une dysplasie multikystique (<1%), une ectopie rénale (< 1%) (89).

#### CNV

Les CNV sont des altérations chromosomiques déséquilibrées consistant en une variation de nombre de copie (délétion ou duplication) d'un fragment d'ADN de taille supérieure à 1 kilobase (kb) et pouvant aller jusqu'à plusieurs millions de paires de bases (Mb). Ces remaniements sont détectés par hybridation génomique comparative (CGH) ou analyse chromosomique sur puce à ADN (ACPA). Ils peuvent être hérités ou survenir de novo.

#### Délétion 22q11

Le syndrome de Di George ou syndrome de délétion 22q11 est une maladie génétique touchant 1 enfant sur 4000.

Comme son nom l'indique, il est dû à des microdélétions (d'une taille d'environ 0,7 à 3Mb) dans la région chromosomique 22q11.2.

La présentation clinique est variable mais les manifestations les plus typiques sont des anomalies palatines, des anomalies cardiaques, une dysmorphie faciale et un retard du développement avec difficultés d'apprentissage (90).

Environ un tiers des patients ont des anomalies urogénitales, incluant : une agénésie rénale unilatérale (et plus rarement bilatérale), une dysplasie rénale multikystique, une duplicité rénale, ou une hydronéphrose (91).

#### Le syndrome Kabuki

Il est dû à des CNV dans 70% des cas (mutations du *KMT2D* et du *KDM6A*). Il regroupe principalement des anomalies rénales, des anomalies cardiaques et une déficience intellectuelle (92) (93).

### CAUSES GENIQUES RESPONSABLES DE MALFORMATIONS RENALES SYNDROMIQUES

#### L'association VACTERL

L'association VACTERL serait due à la mutation du gène *TRAP1* ou du gène *FGF8*.

Elle correspond à un acronyme anglo saxon signifiant : anomalies vertébrales, atrésie anale, malformations cardiaques, fistule trachéo-œsophagienne, malformations rénales, anomalies des membres. Elle se définit par l'association d'au moins 3 malformations congénitales parmi celles citées précédemment.

Les anomalies rénales sont présentes dans 50 à 80% des cas. Elles peuvent correspondre à une agénésie rénale (uni ou bilatérale), un rein en fer à cheval, une dysplasie rénale (94).

L'incident varie de 1 naissance sur 10 000 à 1 naissance sur 40 000.

Certains cas familiaux ont été décrits.

Les étiologies sont diverses ; parmi elles, les causes génétiques sont présentes mais ne représentent qu'un faible pourcentage (95).

#### Le syndrome de FRASER

C'est une maladie rare de transmission autosomique récessive qui est due à des mutations dans les gènes *FRAS1*, *FREM2* et *GRIP1* (96).

Ces mutations sont responsables de l'échec de l'activation de l'apoptose.

Les principales manifestations sont une cryptophtalmie, des syndactylies et des malformations urogénitales (principalement une aplasie rénale uni ou bilatérale, une cryptorchie chez le garçon, une hypertrophie clitoridienne ou atrésie vaginale chez la fille) (97) (98).

#### Le syndrome branchio-oto-rénal

C'est une maladie de transmission autosomique dominante. Le gène impliqué dans le syndrome BOR, *EYA1*, est situé sur le bras long du chromosome 8. Des mutations ponctuelles et des délétions ont été identifiées au niveau de ce gène chez environ 40% des patients atteints. Des mutations ont également été identifiées dans les gènes *SIX1* et *SIX5*, dont les produits interagissent avec *EYA-1*, les complexes formés étant des facteurs de transcription. Ce syndrome comprend des malformations de l'oreille moyenne et/ou de l'oreille externe (pertuis périauriculaire, excroissance cutanée), une surdité, des fistules ou kystes branchiaux. Sur le plan rénal, on peut rencontrer une agénésie rénale, une hypoplasie rénale isolée ou associée à une uropathie (99).

#### Le syndrome de Kallman

Il se caractérise par l'association d'un hypogonadisme hypogonadotrope et d'une anosmie. Plusieurs modes de transmission ont été identifiés : autosomique dominant, autosomique récessif, lié à l'X. Le gène *KALI* est responsable de la transmission liée à l'X et se situe sur le bras court du chromosome X (Xp22.3). 30% des patients atteints du syndrome de Kallman avec mutation *KALI* sont porteurs d'une agénésie rénale unilatérale (100).

#### Le syndrome rein-colobome

Il est transmis selon un mode autosomique dominant et est lié à des mutations du gène *PAX2*. Il associe une hypoplasie rénale avec un colobome. Il peut également exister un RVU.

#### Le syndrome Meckel-Gruber

Il s'agit d'une maladie congénitale létale (décès in utero ou à la naissance) de transmission autosomique récessive. Son incidence est de 1 naissance sur 135 000. A ce jour, 14 mutations ont été identifiées comme responsable de ce syndrome. Son expressivité clinique est variable. Classiquement, il se caractérise par une encéphalocèle occipitale, une dysplasie multikystique rénale, des anomalies hépatiques et une polydactylie post axiale (101).

#### Le syndrome de Bardet-Biedl

C'est une maladie de transmission autosomique récessive.

Son incidence en Europe est de 1 naissance sur 130 000.

Plus de 14 gènes ont été identifiés comme étant responsables de ce syndrome.

Cliniquement, il se manifeste par une rétinite pigmentaire, une polydactylie postaxiale, une obésité, une dysplasie multikystique rénale, un hypogonadisme et un déficit intellectuel.

En échographie anténatale, les reins apparaissent augmentés de taille, porteurs de multiples kystes, avec une perte de la différenciation corticomédullaire (102).

#### Le syndrome CHARGE

C'est une maladie de transmission autosomique dominante due à une mutation du gène CHD7 (103). La plupart des cas résultent d'une mutation de novo survenant sur le bras long du chromosome 8 (8q12). L'incidence est de 1 naissance sur 10 000.

Ce syndrome regroupe plusieurs manifestations cliniques de façon variable et regroupées sous l'acronyme anglosaxon « CHARGE » signifiant colobome, malformations cardiaques, atrésie choanale, retard de croissance et/ou de développement, anomalies urogénitales, anomalies des oreilles et/ou surdité. Parmi les anomalies rénales, on retrouve principalement la duplicité rénale et les dysplasies multikystiques (104).

## **APPORT DES ANALYSES CHROMOSOMIQUES DANS L'EXPLORATION DES ANOMALIES RÉNALES DÉPISTÉES EN ÉCHOGRAPHIE, AU SEIN DU CENTRE PLURIDISCIPLINAIRE DE DIAGNOSTIC PRÉNATAL DU CHU D'AMIENS**

**Introduction :** Les malformations congénitales rénales concernent 1 naissance sur 500 et représentent environ 30% de toutes les anomalies diagnostiquées en anténatal. Les aneuploïdies, les variations du nombre de copies (CNV), les anomalies monogéniques sont les principales causes chromosomiques identifiées. L'objectif principal de notre étude était d'analyser l'apport des analyses chromosomiques dans l'exploration des anomalies rénales dépistées en échographie, au sein du centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal (CPDPN) du CHU d'Amiens.

**Matériel et méthode :** Nous avons réalisé une étude rétrospective monocentrique de 2013 à 2020 incluant les fœtus porteurs d'une anomalie rénale diagnostiquée en échographie. Nous avons ensuite analysé les résultats des patientes chez qui il a été réalisé un prélèvement invasif pour analyse chromosomique.

**Résultats :** 298 fœtus ont été inclus et 76 prélèvements ont été réalisés. 11 (36,3%) anomalies chromosomiques ont été mises en évidence avec 4 aneuploïdies (36,3%), 6 CNV (54,5%) et 1 variant de signification inconnue (VOUS). Au décours de ces résultats, une IMG a été réalisée pour 9 cas (81,8%). Les 2 cas où la grossesse a été poursuivie étaient le cas de VOUS et un cas de microdélétion 22q11. Malgré l'ACPA normale, une IMG a été réalisée dans 22 cas (36,7%) où le pronostic était très péjoratif.

**Conclusion :** Les analyses chromosomiques réalisées dans l'exploration des anomalies rénales congénitales permettent d'établir un diagnostic dans certains cas et permettent d'autre part de modifier l'issue de grossesse ou la prise en charge des futures grossesses. Face à de nouvelles techniques émergentes améliorant le taux diagnostique des malformations rénales congénitales, ces analyses ont toute leur place.

**Mots-clés :** Malformations rénales congénitales, anomalies chromosomiques, diagnostic prénatal, ACPA

## **CONTRIBUTION OF CHROMOSOME ANALYZES IN THE EXPLORATION OF KIDNEY ABNORMALITIES DETECTED BY ULTRASOUND, WITHIN THE MULTIDISCIPLINARY CENTER FOR PRENATAL DIAGNOSIS OF THE CHU D'AMIENS**

**Introduction:** Congenital anomalies of kidney occur in as many as 1 in 500 livebirths and is one of the most common congenital anomaly, representing approximately 30% of all prenatally diagnosed anomalies. Aneuploidies, copy number variations (CNV), monogenic abnormalities are the main chromosomal causes. The main objective of our study was to analyze the contribution of chromosomal analyzes in the exploration of renal abnormalities detected by ultrasound, within the multidisciplinary prenatal diagnosis center (CPDPN) of Amiens UHC.

**Material and method:** We realized a monocentric retrospective study from 2013 to 2020 including fetuses with a regenerated anomaly on ultrasound. We then analyzed the results of patients in whom an invasive sample was taken for chromosomal analysis.

**Results:** 298 fetuses were included and 76 samples were taken. 11 (36.3%) chromosomal abnormalities were demonstrated with 4 aneuploidies (36.3%), 6 CNV (54.5%) and 1 variant of unknown significance (VOUS). Following these results, an IMG was performed for 9 cases (81.8%). The 2 cases where the pregnancy was continued were the case of YOU and a case of 22q11 microdeletion. Despite the normal ACPA, an IMG was performed in 22 cases (36.7%) where the prognosis was very poor.

**Conclusion:** The chromosomal analyzes carried out in the exploration of congenital renal anomalies make it possible to establish a diagnosis in certain cases and on the other hand make it possible to modify the outcome of pregnancy or the management of future pregnancies. Faced with new emerging techniques, the diagnostic rate of congenital renal malformations, these analyzes have their place.

**Keywords:** Congenital kidney defects, chromosomal abnormalities, prenatal diagnosis, ACPA