



HAL
open science

Hyperclarté nucale isolée et analyse chromosomique par CGH-array : intérêt diagnostique et limites en période prénatale

Jeanne Jury

► To cite this version:

Jeanne Jury. Hyperclarté nucale isolée et analyse chromosomique par CGH-array : intérêt diagnostique et limites en période prénatale. Médecine humaine et pathologie. 2024. dumas-04756854

HAL Id: dumas-04756854

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04756854v1>

Submitted on 28 Oct 2024

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.

IMPORTANT : OBLIGATIONS DE LA PERSONNE CONSULTANT CE DOCUMENT

Conformément au *Code de la propriété intellectuelle*, nous rappelons que le document est destiné à un **usage strictement personnel**. Les "analyses et les courtes citations justifiées par le caractère critique, polémique, pédagogique, scientifique ou d'information" sont autorisées sous réserve de mentionner les noms de l'auteur et de la source (article L. 122-4 du *Code de la propriété intellectuelle*). Toute autre représentation ou reproduction intégrale ou partielle, faite sans le consentement de l'auteur ou de ses ayants droit, est illicite.

De ce fait, nous vous rappelons notamment que, **sauf accord explicite** de l'auteur de la thèse ou du mémoire, **vous n'êtes pas autorisé** à rediffuser ce document sous quelque forme que ce soit (impression papier, transfert par voie électronique, ou autre). Tout contrevenant s'expose aux peines prévues par la loi.

NANTES UNIVERSITÉ

FACULTÉ DE MÉDECINE

Année : 2024

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

GÉNÉTIQUE MÉDICALE

par

Jeanne JURY

Présentée et soutenue publiquement le 9 Juillet 2024

**HYPERCLARTÉ NUCALE ISOLÉE ET
ANALYSE CHROMOSOMIQUE PAR CGH-ARRAY**

Intérêt diagnostique et limites en période prénatale

Président : Monsieur le Professeur Norbert WINER

Directrice de thèse : Madame le Docteur Mathilde NIZON

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury,

Monsieur le Professeur Norbert WINER,

de me faire l'honneur d'avoir accepté de présider le jury de cette thèse.

Madame le Professeur Martine DOCO-FENZY,

Monsieur le Docteur Bertrand ISIDOR,

Madame le Docteur Claudine LE VAILLANT,

Madame le Docteur Erika LAUNAY,

Madame le Docteur Mathilde NIZON,

de m'avoir fait confiance et d'avoir accepté de prendre la direction de cette thèse,

Merci d'avance de m'avoir lue et de votre présence le jour de la soutenance.

A tous ceux qui ont contribué à l'élaboration de cette thèse,

Au Dr Erika LAUNAY et à Hakim *pour votre aide dans la constitution de mes résultats*

Rennais et au Dr Leila GHESH *pour les résultats Yonnais,*

Au Pr Martine DOCO-FENZY *pour nos discussions ouvertes sur ce travail.*

A M. Olivier PICHON et à Emma *pour votre aide dans les illustrations des techniques.*

Au Pr Norbert WINER et au Dr Claudine LE VAILLANT, *pour m'avoir partagé votre savoir lors des discussions du mardi soir,*

A Mme Ophélie GUINGOULOU, *pour ton écoute patiente, ta bonne humeur, et ton aide précieuse,*

Au Dr Mathilde NIZON, *pour ton encadrement bienveillant dans la direction de cette thèse, pour ton soutien, et tes conseils avisés, j'ai beaucoup apprécié nos échanges et travailler avec toi.*

A Monsieur le Professeur Stéphane Bézieau,

pour ton écoute, ta compréhension, et ton aide dans mes projets professionnels.

A l'équipe de Génétique Clinique,

le Pr Sandra Mercier, le Dr Bertrand Isidor, le Dr Marie Vincent, le Dr Solène Conrad, Laura Guyon, Alice Yvard, Marie-Line Bichon, Annastasia, Karine, Delphine, Claire,

de m'avoir accueilli dans cette aventure qu'est l'internat, pour votre disponibilité et pour m'avoir conforté dans mon choix de discipline à travers vos consultations, et pour votre implication dans ma formation.

A l'équipe de Cytogénétique et de Génétique Moléculaire,

le Pr Martine Doco-Fenzy, le Dr Kamran Moradkhani, le Dr Philippe Piloquet, le Dr Claire Bénéteau, Olivier Pichon, Aurélie, Nadine, Elodie, Marie-Jo, Simon, Thierry, Séverine, Aurélien, Anne-Laure, Cécile, Laetitia, Dr Benjamin Cogné, le Dr Sébastien Schmitt, le Dr Gaëlle Melaye, le Dr Adeline Goudal, le Dr Walid Deb, Pierre Boisseau, Thomas Besnard, Virginie Vignard, Mathilde Giraud, Sébastien Küry, Marie Karam, Sophie Pedronno, Nadège, Jessy, Christine et Christine, Gaëlle, Thierry, Anne, Annaïg, Delphine, Nathalie, Eva, Karine, Ingrid, Jérôme, Brigitte, Sébastien, Florian,

de m'avoir fait découvrir le laboratoire et d'avoir chacun contribué à élargir mes connaissances et mes compétences.

A mes camarades d'internat,

Silvestre, Auriane, Pierre-Louis, Clément, Maël, Emma, Thibaut et Romain,

pour votre soutien quotidien, passé ou futur, je ne vous souhaite que le meilleur pour la suite.

A mes amis,

plus particulièrement à Putsch : Aimie, Apolline, Beni, Camille, Charlotte, Cindy, Clara, Florentin, Julie, Mathilde, Paul, Pierrick, Sami, Sofiène, Sybille,

pour ces moments de rires et d'émotions partagés depuis toutes ces années.

A mes parents,

pour tout ce que vous m'avez donné, je ne vous remercierai jamais assez.

A Karim,

pour ton soutien inébranlable, pour ta patience, je te dédie tout mon travail et te dois bien plus encore.

A Francis,

pour ta présence réconfortante mais parfois envahissante.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION ET DÉFINITIONS	6
I. Dépistage et diagnostic prénatal	8
II. Hyperclarté nucale	8
2.1 Mesure de la clarté nucale	8
2.2 Définition de l'hyperclarté nucale.....	9
2.3 Physiopathologie et étiologies	10
III. CGH-array	11
3.1 Principe et technique	11
3.2 Validation et interprétation	12
3.3 Indications et compte-rendu	14
IV. CGH-array en cas d'HCN isolée.....	15
4.1 Contexte historique.....	15
4.2 Pratiques et recommandations.....	16
4.3 Objectif de l'étude	17
MÉTHODOLOGIE	18
I. Schéma d'étude et recueil des données	18
II. Techniques	21
2.1 Stratégies et biopsie de trophoblaste	21
2.2 FISH interphasique	22
2.3 Caryotype direct	23
2.4 CGH-array	23
RÉSULTATS	25
I. Résultats généraux.....	25
1.1 Taux de diagnostic.....	25
1.2 Caractéristiques de l'échantillon.....	26
1.3 Corrélation à la valeur de l'HCN.....	27
1.4 Mode de transmission	28
II. Présentation des cas de CGH-array positive.....	31
Cas 1	31
Cas 2	33
Cas 3	34
Cas 4	36
Cas 5	37
Cas 6	39
Cas 7	41
Cas 8	43
Cas 9	45
Cas 10	47
Cas 11.....	49
Cas 12	51

DISCUSSION.....	52
I. Aspects techniques et rappel des résultats	52
1.1 Détection de CNV	52
1.2 Détection d'aneuploïdies	52
1.3 Délai de résultat	52
1.4 Limites de la CGH-array	54
II. Intérêt médical	55
2.1 Objectifs de l'examen	55
2.2 Difficultés d'interprétation	55
2.2.1 Sur le plan de la pathogénicité.....	56
2.2.2 Sur le plan de l'incertitude pronostique.....	58
2.2.3 Sur le plan du lien avec l'HCN	59
2.3 Intérêt de la ségrégation parentale.....	60
2.4 Suivi échographique et postnatal	61
2.5 Intérêt d'une discussion pluridisciplinaire	62
2.6 En cas de CGH-array négative.....	62
III. Aspects psychologiques et éthiques	63
3.1 Contexte prénatal	63
3.2 Information claire et loyale.....	63
IV. Conclusion.....	66
 BIBLIOGRAPHIE	 69
 ANNEXES.....	 74
Annexe 1 – Liste des abréviations	74
Annexe 2 – Liste des figures et tableaux	75
Annexe 3 – Liste des CNV retrouvés dans la littérature.....	76

INTRODUCTION et DÉFINITIONS

I. Dépistage et diagnostic prénatal

Le suivi des grossesses, dont la majorité est physiologique, est organisé en France afin de dépister les éventuelles complications maternelles et anomalies fœtales. En ce qui concerne le dépistage des anomalies fœtales, il existe trois échographies conseillées à 12, 22 et 32 semaines d'aménorrhée (SA), dont l'objectif est de contrôler la vitalité, le développement et la croissance. Dès le premier trimestre (T1), il est possible de mettre en évidence des signes d'appel échographiques (SAE), définis comme des anomalies par rapport au développement fœtal habituel, pouvant alerter quant à leur risque propre dans le cas des malformations, mais aussi quant au risque d'une affection fœtale plus globale, notamment d'origine génétique. La stratégie de dépistage évolue alors vers le diagnostic prénatal (DPN).

Encadré par les Centres Pluridisciplinaires de Diagnostic Prénatal (CPDPN), l'objectif du DPN est d'informer le couple vis-à-vis d'un risque estimé à partir des observations réalisées à l'échographie et de pouvoir préciser ce risque grâce à d'éventuels examens complémentaires biologiques, dont les analyses génétiques (Figure 1), et d'imagerie (IRM cérébrale, scanner osseux...). Cette information vise à aider le couple dans sa projection de la grossesse, dans sa préparation à la naissance ou à sa prise de décision concernant une éventuelle interruption médicale de la grossesse (IMG). Sur le plus long terme, le DPN permet également un conseil génétique approprié pour le couple, avec la possibilité d'estimer le risque de récurrence lors d'une prochaine grossesse, ainsi que pour les autres membres de leur famille.

Les examens complémentaires génétiques accessibles en période prénatale nécessitent la plupart du temps un prélèvement invasif à type de biopsie de trophoblaste (BT) ou de prélèvement de liquide amniotique (PLA). Ces examens sont actuellement principalement représentés par des techniques de cytogénétique : l'hybridation *in situ* en fluorescence (FISH) et l'analyse chromosomique par caryotype ou sur puce à ADN (ACPA). Il est néanmoins possible de réaliser dans certaines indications une analyse de l'exome.

En parallèle, il existe des examens dits « non-invasifs », réalisés à partir d'un prélèvement sanguin maternel. Ils sont utilisés depuis 2017 dans le dépistage organisé de la trisomie 21 (T21) (dépistage prénatal non-invasif, dit « chromosomique » ou DPNlc) et de manière plus récente pour le diagnostic moléculaire ciblé d'un variant ponctuel (diagnostic prénatal non-invasif, dit « moléculaire » ou DPNlm), afin d'exclure la présence d'un variant paternel ou d'un variant *de novo* identifié chez un enfant atteint ou lors d'une précédente grossesse. (Figure 1)

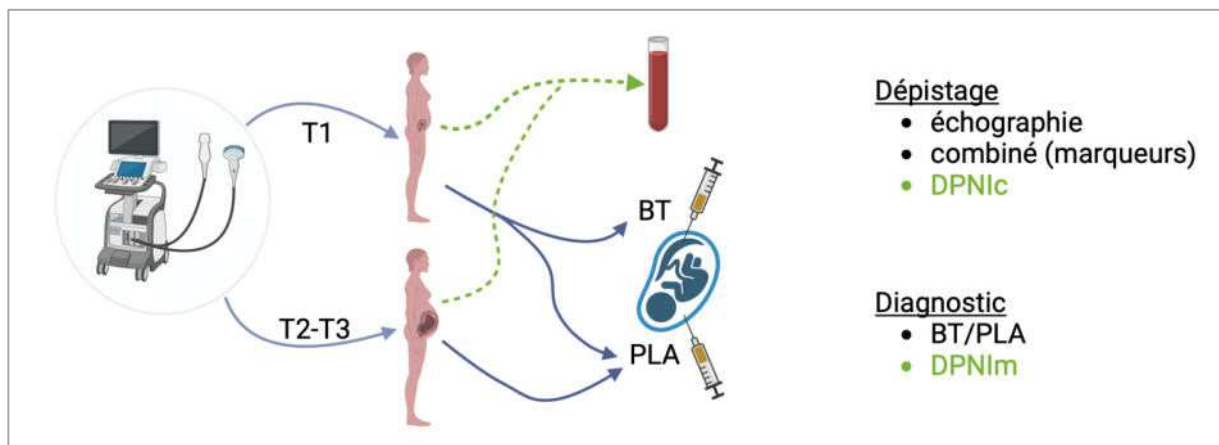


Figure 1 : Résumé des outils de dépistage et de diagnostic prénatal génétique

DPNlc = dépistage prénatal non invasif « chromosomique » ; DPNlm = diagnostic prénatal non-invasif « moléculaire » ; Tx = x^{ème} trimestre ; BT = biopsie de trophoblaste ; PLA = ponction de liquide amniotique

II. Hyperclarté nucale

2.1 Mesure de la clarté nucale

Dans le cadre du dépistage prénatal, l'échographie du T1 est proposée afin de s'assurer de la vitalité fœtale et d'obtenir une datation précise du terme de la grossesse via la mesure de la longueur cranio-caudale (LCC). Bien que l'étude morphologique du fœtus soit réalisée au deuxième trimestre (T2), il est possible de dépister un certain nombre d'anomalies précoces dès le T1, notamment au niveau du cerveau, de la paroi abdominale, de l'estomac, et des segments des membres. L'échographie du T1 permet également la mesure de différents paramètres biométriques que sont le diamètre bipariétal, le périmètre abdominal, la longueur fémorale et l'épaisseur de la clarté nucale (CN), qui peut être augmentée, formant une hyperclarté nucale (HCN).

L'épaisseur de la CN correspond à la mesure échographique de l'espace liquidien sous-cutané de la région rétro-cervicale du fœtus, qui doit être réalisée entre 11 SA et 13 SA + 6 jours (soit une LCC entre 45 et 84 mm) afin d'être valide, c'est-à-dire durant l'intervalle recommandé pour réaliser l'échographie du T1. Les critères du score de Herman sont utilisés afin de contrôler la qualité de la mesure. (Figure 2)

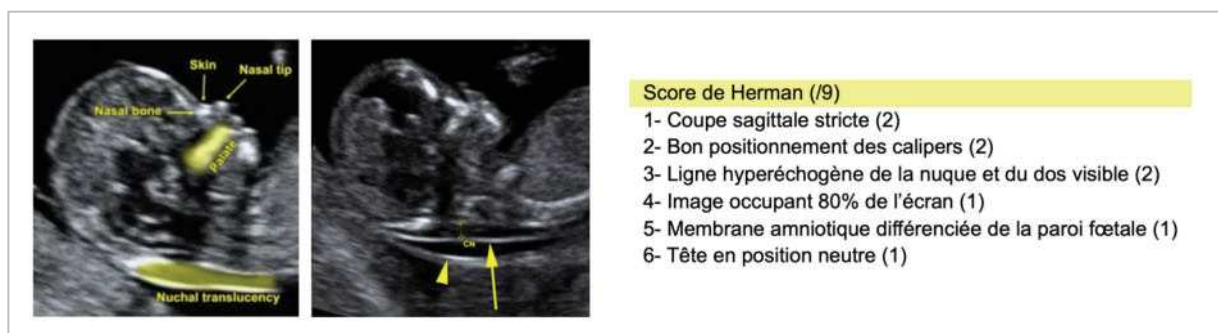


Figure 2 : Mesure échographique de la clarté nucale et score de Herman

2.2 Définition de l'hyperclarté nucale

Il existe un consensus autour de la définition de l'HCN comme une mesure de la CN supérieure au 95^{ème} percentile par rapport au terme ou à la LCC. La courbe de Nicolaides est la plus utilisée pour situer la valeur de la CN mesurée selon la LCC par rapport à la répartition en population générale en Angleterre, comme recommandé par la *Fetal Medicine Foundation* (FMF) ¹.

Une étude réalisée en population française sur près de 20 000 mesures a retrouvé des résultats similaires ². D'après ces études, il est donc considéré qu'une HCN $\geq 3,5$ mm se situe au-delà du 99^{ème} percentile, quels que soient le terme et la LCC. (Figure 3)

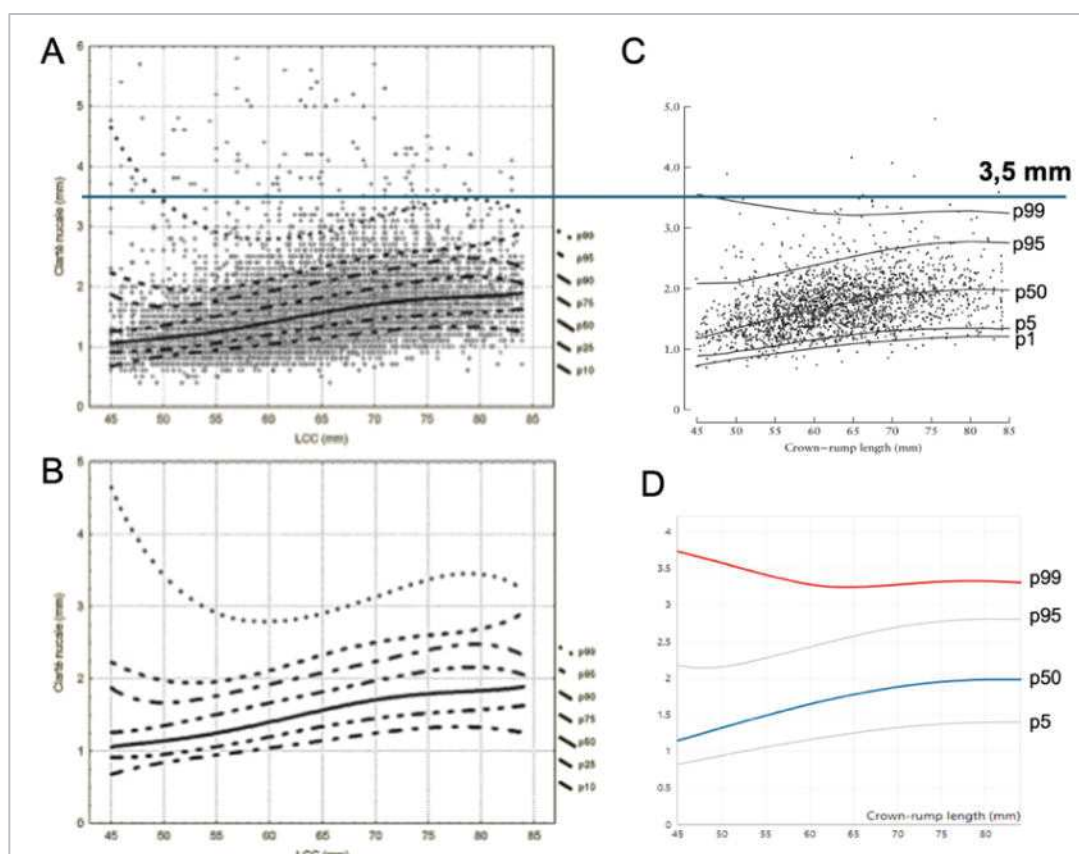


Figure 3 : Répartition des mesures de clarté nucale en population générale

En France : A-B) D'après Salomon et al. (2009), avec et sans nuage de points
En Angleterre : C) D'après Wright et al. (2008) – D) Courbe de Nicolaides

2.3 Physiopathologie et étiologies

La CN correspond à un œdème du mésenchyme sous-cutané de la région médiane du cou fœtal, secondaire à la formation des sacs lymphatiques jugulaires latéraux lors du développement fœtal. Cette accumulation de liquide est présente de manière transitoire et physiologique dès 7 SA et jusqu'à 14 SA, avant d'être collectée par le système veineux, à la suite de l'organisation des sacs lymphatiques en système collecteur et de leur connexion à la veine jugulaire interne ayant lieu après 10 SA.

De nombreuses hypothèses physiopathologiques ont été évoquées selon l'étiologie en cause de l'HCN :

- une anomalie de vélocité au niveau du canal d'Arantius secondaire à une cardiopathie fœtale, possiblement en lien avec une insuffisance cardiaque et/ou une anomalie du remodelage endothélial, et également observée chez les fœtus porteurs d'une T21 sans cardiopathie ;
- une altération de la matrice extra-cellulaire du mésenchyme sous-cutané dans les trisomies 13,18 et 21 et dans certaines dysplasies squelettiques, majorée en cas de compression mécanique secondaire à l'étranglement thoracique ;
- une anomalie primitive de la lymphoangiogenèse comme une hypoplasie en cas de monosomie X ou de syndrome de Noonan ;
- une anomalie de drainage du réseau lymphatique supérieur vers le réseau veineux, par décalage dans le développement fœtal, de manière « idiopathique » ou secondaire à une affection fœtale ^{3,4}.

En termes de pronostic, il existe donc un lien bien établi entre la présence d'une HCN et le risque d'aneuploïdies, la présence de malformations fœtales, notamment cardiaques, et le risque de survenue d'une mort fœtale *in utero* (MFIU). Ce surrisque sur le plan chromosomique, malformatif et de la viabilité fœtale est corrélé exponentiellement à la taille de l'HCN, indépendamment de son caractère confiné à la région rétro-cervicale ou généralisé à l'ensemble du fœtus (lymphœdème généralisé voire épanchement des séreuses) et de la présence de logettes (hygroma kystique) ⁵.

III. CGH-array

3.1 Principe et technique

La CGH-array (*comparative genomic hybridization-array*) fait partie des analyses chromosomiques sur puce à ADN (ACPA), au même titre que la SNP-array (*single nucleotide polymorphism-array*). Ces techniques permettent de mettre en évidence sur l'ensemble du génome des variations de structures déséquilibrées (appelés CNV (*copy number variation* ou variation du nombre de copies), à type de perte (délétion) ou de gain de matériel génétique (duplication, triplication...), avec une résolution moyenne supérieure à celle du caryotype standard, de l'ordre de 100 kb.

On utilise une puce constituée de différents fragments d'ADN, répartis sur l'ensemble de l'ADN et dont le nombre et l'espacement permettent de définir sa résolution moyenne. On fait s'hybrider sur ces puces un mélange d'ADN du patient et d'ADN témoin, tous deux marqués par un fluorochrome différent. Après lavage de la puce et quantification des intensités de fluorescence par un scanner, les signaux sont numérisés. (Figure 4A) Les ratios de fluorescence observés à un *locus* donné représentent la quantité de matériel génétique présent chez le patient par rapport au témoin. Le traitement informatique et statistique des données permet d'obtenir une représentation graphique du \log_2 *ratio* de chaque sonde en base 2, soit $2/2=0$ pour un *locus* diploïde, $3/2=+0,5$ pour une duplication et $1/2=-1$ pour une délétion. (Figure 4B)

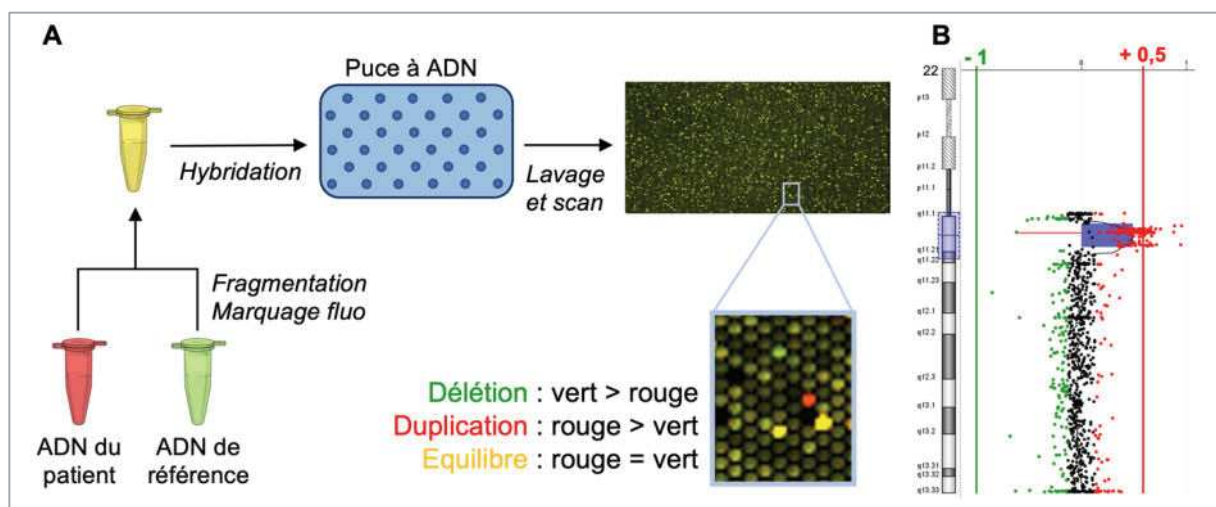


Figure 4 : Principe de la CGH-array et représentation graphique

A) Schéma du principe de la technique de CGH-array

B) Exemple de représentation graphique : duplication du chromosome 22

3.2 Validation et interprétation

L'interprétation d'un CNV consiste ensuite à déterminer sa pathogénicité selon un faisceau d'arguments clinico-biologiques prenant notamment en compte sa fréquence en population générale ou chez des sujets atteints, son mode de transmission, sa taille, son contenu génique, sa localisation, sa nature en termes de perte ou gain de matériel ⁶. La classification utilisée est gradée de 1 (bénin) à 5 (pathogène) avec 2 classes particulières : les CNV de signification incertaine (VSI) et les CNV à pénétrance incomplète et/ou à expressivité variable (PIEV). (Tableau 1) La pénétrance correspond au risque d'exprimer des signes en présence du CNV et l'expressivité fait référence au spectre de différentes manifestations cliniques pouvant être exprimées en présence du CNV. Ainsi, un individu porteur d'un CNV PIEV peut être tout à fait asymptomatique.

De nombreux CNV sont quant à eux bénins et retrouvés de manière fréquente en population générale, constituant des polymorphismes. Il a été estimé qu'environ 15% du génome humain était constitué de régions variables susceptibles de contenir des CNV bénins ⁷.

Les catégories VSI et PIEV ont pour caractéristique commune une incertitude quant à leur pathogénicité et présentent des difficultés de prédiction du phénotype et du conseil génétique inhérent, particulièrement en période prénatale.

Classe 1 – Bénin		
Critère nécessaire/suffisant : arguments bibliographiques forts en faveur de son caractère bénin Fréquent en population générale, identifié comme polymorphisme dans les BDD		
Classe 2 – Probablement bénin		
Au moins 2 critères majeurs <u>ou</u> 1 critère majeur et 2 critères mineurs		
	<u>Critères majeurs :</u>	<u>Critères mineurs :</u>
Littérature/ BDD	Rapporté régulièrement en population générale mais avec une fréquence < 1%	Aussi fréquent en cas de DI que chez les témoins (Coe <i>et al.</i> , Nature Genet 2014)
Localisation/ Contenu génique	Ne contenant aucun gène <u>ou</u> uniquement des séquences répétées/pseudogènes, <u>ou</u> uniquement des gènes sans argument l'impliquant en pathologie humaine	Ne contenant aucun gène associé au même phénotype <u>ou</u> absence d'arguments en faveur des gènes inclus dans la pathologie
Transmission	Hérité d'un parent sain <u>ou</u> ne ségrégant pas avec la pathologie dans la famille	-
Taille	-	Inférieure au seuil de détection du laboratoire
Classe 3/VSI – Variant de Signification Incertaine		
Critère nécessaire/suffisant : ne remplissant pas les caractéristiques des autres classes Prédiction du phénotype et conseil génétique difficiles		
Classe 4 – Probablement pathogène		
Au moins 2 critères majeurs <u>ou</u> 1 critère majeur et 2 critères mineurs		
	<u>Critères majeurs :</u>	<u>Critères mineurs :</u>
Littérature/ BDD	Décrit chez ≥ 1 patient avec phénotype comparable ou des critères communs (selon la spécificité du phénotype)	Plus fréquent en cas de DI que chez les témoins (Coe <i>et al.</i> , Nature Genet 2014) <u>ou</u> absent des BDD contrôles
Localisation/ Contenu génique	Contenant des gènes associés au même phénotype ou avec arguments forts l'impliquant dans la pathologie <u>ou</u> proche d'un gène connu dans une pathologie caractérisée par des signes spécifiques <u>ou</u> délétion de la région 5' et de plusieurs séquences codantes d'un gène haploinsuffisant	Chevauchant partiellement un CNV référencé pathogène sans gène candidat identifié
Transmission	<i>De novo</i> <u>ou</u> hérité d'un parent atteint <u>ou</u> hérité d'un parent porteur en mosaïque	-
Nature	Délétion homozygote <u>ou</u> amplification	-
Taille	-	> 1 Mb
Classe 5 – Pathogène		
Critère nécessaire/suffisant : arguments bibliographiques forts en faveur de la pathogénicité		
<ul style="list-style-type: none"> - Associé à un syndrome microdélétionnel/microduplicationnel référencé - Rapporté dans la littérature chez au moins 3 patients non apparentés avec phénotype spécifique - Rare ou non décrit, mais chevauchant un CNV référencé pathogène - Multigénique contenant au moins 1 gène haploinsuffisant identifié comme majeur dans un syndrome microdélétionnel/microduplicationnel référencé 		
PIEV – Pénétrance incomplète et/ou expressivité variable		
Facteurs de susceptibilité aux troubles du neurodéveloppement Souvent identifiés de façon récurrente Prédiction du phénotype et conseil génétique difficiles		

Tableau 1 : Classification des CNV, d'après les critères du réseau AChro-Puce⁶

BDD = base de données ; DI = déficience intellectuelle ; CNV = variation du nombre de copies

3.3 Indications et compte-rendu

La CGH-array est un examen de première intention en postnatal chez des patients avec un trouble du développement intellectuel, *a fortiori* syndromique, ou des malformations, avec un taux de diagnostic de l'ordre de 20 %^{8,9}.

En période prénatale, cette analyse a pour objectif d'apporter des précisions quant au pronostic pour le fœtus en cas de mise évidence d'un SAE, notamment en cas de syndrome polymalformatif, voire dans certains cas de malformations isolées notamment les cardiopathies, qui peuvent être en lien avec la délétion d'un gène, ou en cas de RCIU. Dans ces indications, le taux de mise en évidence d'un CNV est généralement de l'ordre de de 2 à 5%¹⁰⁻¹².

L'identification d'une pathologie connue avec des données disponibles permet d'informer les parents des éventuels risques pour l'enfant à naître. Inversement, une CGH-array ne mettant pas en évidence de CNV pathogène ou probablement pathogène permet d'éliminer un certain nombre de pathologies. En revanche, le rendu d'un CNV présentant une incertitude concernant sa pathogénicité (VSI ou PIEV) est discutable en période prénatale. Ainsi, la dernière version du guide de bonnes pratiques du réseau Achropuce en période prénatale indique de ne pas rendre les VSI, et de discuter au cas par cas la restitution des CNV PIEV au sein des CPDPN¹³. (Tableau 2)

Type de CNV	Compte-rendu
C1-C2 (bénin)	Non mentionné
C4-C5 (pathogène)	Rendu dans le résultat
VSI (classe 3)	Non mentionné
PIEV	Rendu ou non au cas par cas, selon le CPDPN

Tableau 2 : Extrait du guide de bonnes pratiques d'ACHroPuce (2020) concernant le rendu prénatal des CNV selon leur type

CNV = variation du nombre de copies ; VSI = CNV de signification incertaine ; PIEV = CNV à pénétrance incomplète et à expressivité variable ; CPDPN = centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal

IV. CGH-array en cas d'HCN isolée

4.1 Contexte historique

À la suite de la découverte du chromosome surnuméraire impliqué dans la T21 en 1958, les premiers caryotypes fœtaux sont réalisés dans les années 70 à partir d'une PLA. L'échographie fœtale s'est développée dans la même période et la mesure de la CN a progressivement été utilisée comme outil pour le dépistage prénatal de la T21, d'abord associée à l'âge maternel seul. En parallèle, l'utilisation d'un calcul de risque, développé pour le même objectif à partir de marqueurs (AFP, HCG, œstriol), a été reconnue en 1997 comme la sixième indication remboursée de l'examen du caryotype fœtal, effectué désormais à partir d'une BT.

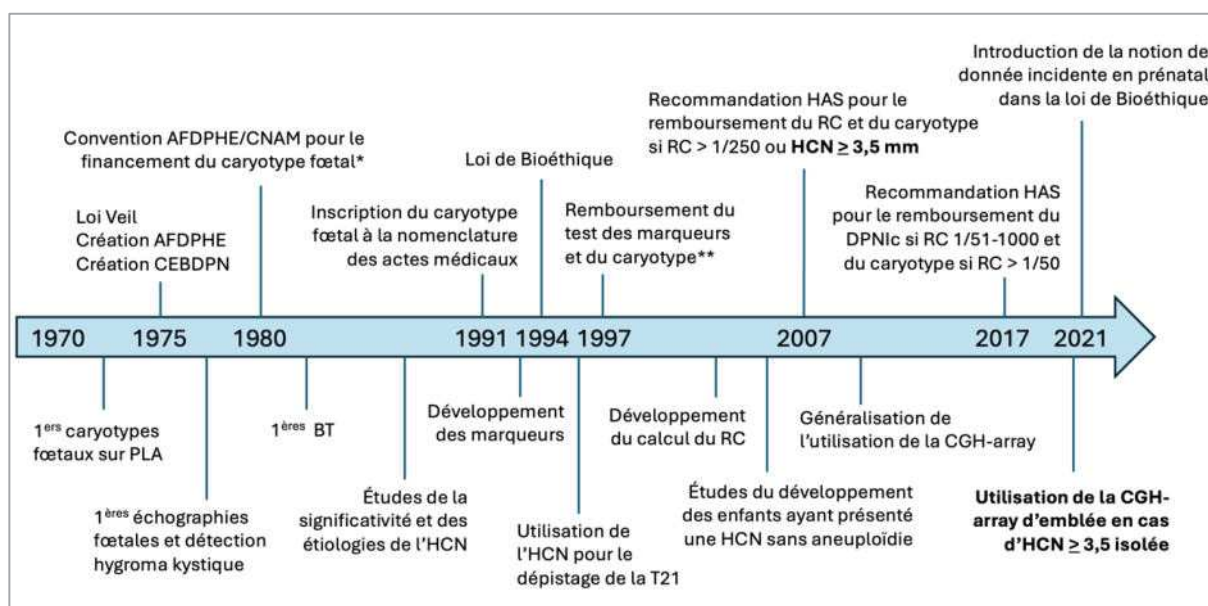


Figure 5 : Frise chronologique retraçant l'historique de la mesure de l'HCN dans le contexte de l'organisation du diagnostic prénatal en France

PLA = ponction de liquide amniotique ; AFDPHE = Association Française Dépistage Prévention Handicap Enfant ; CNAM = Caisse Nationale d'Assurance Maladie ; HCN = hyperclarté nucale ; RC = risque combiné de trisomie 21; BT = biopsie de trophoblaste; T21 = trisomie 21; HAS = haute autorité de santé

*Indications : antécédent T21 ; remaniement chromosomique parental ; âge maternel > 38 ans

**Indications : marqueurs > 1/250 ; âge maternel > 38 ans

La mesure de la CN et d'autres marqueurs (PAPPA, β -HCG) ont ensuite été associés pour donner lieu au calcul de risque combiné (RC), proposé depuis 2007 à tous les couples en France dans la stratégie du dépistage en population générale. À la suite du développement des examens non-invasifs, les dernières recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS) de 2017 intègrent maintenant le DPNlc au dispositif en cas de RC élevé intermédiaire et préconisent un prélèvement invasif pour réalisation du caryotype secondairement à un RC élevé ou d'emblée en cas d'HCN \geq 3,5 mm. (Figure 5)

Certaines études menées depuis la fin des années 90 ont taché d'évaluer le développement des enfants ayant présenté une HCN sans aneuploïdie identifiée au caryotype. Ces premières études ont retrouvé un surrisque en termes de troubles du neurodéveloppement (TND) chez ces enfants, avec une grande proportion d'anomalies chromosomiques non vues au caryotype fœtal du fait de la résolution ou de malformations fœtales non vues à l'échographie ^{5,9,11,13,15,17,19}. Après 2010, d'autres études ont montré qu'en cas de régression de l'HCN et de l'absence d'anomalies de croissance ou de malformations fœtales lors du suivi échographique, il existait une absence de surrisque par rapport à la population générale concernant les TND ²⁰⁻²³.

4.2 Pratiques et recommandations

Dans les pratiques actuelles, il est donc généralement proposé en cas d'HCN significative, un prélèvement invasif d'emblée afin de rechercher une aneuploïdie par caryotype, se substituant au dépistage par le calcul du RC. Le seuil de significativité retenu pour proposer ces explorations est de 3,5 mm (99^{ème} percentile) dans la majorité des centres ²⁴. La stratégie consiste ensuite à proposer une échographie intermédiaire pour étude précoce de la morphologie fœtale couplée à une échographie cardiaque fœtale autour de 18 SA. En l'absence d'aneuploïdie associée au caractère régressif de l'HCN et à un suivi échographique sans anomalies morphologiques, les données de la littérature incitent à une information rassurante pendant la grossesse.

Depuis la généralisation de l'utilisation de la CGH-array dans les années 2010, cet examen a supplanté le caryotype pour l'analyse des chromosomes dans de nombreuses indications.

Aussi, du fait de l'absence d'aneuploïdies visibles au caryotype dans 20 à 40 % des cas d'HCN isolée ⁵, il a été proposé de poursuivre les explorations par cet examen en cas de caryotype normal. Il n'existe actuellement pas de consensus concernant son intérêt dans cette indication, bien qu'elle soit utilisée dans la majorité des centres interrogés en 2023 (92,3%) ²⁴, dont le CHU de Nantes depuis 2021.

4.3 Objectif de l'étude

L'objectif de notre étude est donc d'évaluer l'intérêt diagnostique de l'analyse chromosomique par CGH-array en cas d'HCN isolée, en estimant la proportion de situations avec mise en évidence d'un CNV et en discutant, d'après ces situations, des avantages et des limites de la technique en contexte prénatal.

MÉTHODOLOGIE

I. Schéma d'étude et recueil des données

Afin d'estimer le taux de diagnostic de la CGH en cas d'HCN isolée, nous avons réalisé une étude observationnelle rétrospective monocentrique à partir des données du laboratoire de cytogénétique du CHU de Nantes. Les données étaient recueillies à partir des prélèvements réalisés sur une période de trois ans allant du 1^{er} janvier 2021 au 1^{er} janvier 2024.

La population cible représentait les patientes ayant recouru à un prélèvement invasif pour analyse chromosomique par CGH-array devant une malformation lymphatique significative à type d'hyperclarté nucale $\geq 3,5$ mm associée ou non à un lymphœdème périphérique ou à un épanchement des séreuses.

Les données ont été issues du logiciel Genno utilisé pour le suivi de l'activité du laboratoire à l'aide du filtre « Clarté Nucale », permettant d'extraire tous les échantillons traités au laboratoire pour lesquels l'indication comportait une hyperclarté nucale. L'analyse de certains prélèvements ayant été externalisée sur une période de 9 mois (de février 2021 à octobre 2021) au CHU de Rennes et au laboratoire Cerballiance, nous avons utilisé le fichier de traçabilité des envois extérieurs, sur lequel était renseigné l'indication, afin de pouvoir récupérer les données concernées.

Le recueil des données comprenait les informations suivantes :

- l'âge maternel (années) ;
- le terme de l'échographie du T1 (SA) ;
- la mesure de la CN (mm) ;
- la mesure de la LCC (mm) ;
- la présence de signes d'appel associés ;
- le caractère unique ou multiple de la grossesse ;
- le terme et le type de prélèvement invasif (SA) ;
- l'arrêt éventuel de la grossesse lors du prélèvement invasif ;
- le résultat des examens de génétique pratiqués ;
- le sexe foetal déterminé à partir des examens de génétique.

Au total, nous avons recensé 348 dossiers dont l'indication comportait une hyperclarté nucale. Dans un premier temps, nous avons exclu de l'analyse principale les sujets chez qui la valeur de la clarté nucale était strictement inférieure à 3,5 mm, ainsi que les sujets qui présentaient un autre signe d'appel échographique associé à l'hyperclarté nucale. Les anomalies lymphatiques (œdème sous-cutané localisé ou généralisé, épanchement des séreuses, anasarque) n'étaient pas considérées comme des signes d'appel échographiques supplémentaires, et les cas concernés n'ont donc pas été exclus et faisaient partie du groupe « hyperclarté nucale isolée ». Parmi les 67 dossiers exclus avec une CN < 3,5 mm, la plupart avaient pour indication d'analyse chromosomique un RC élevé ($\geq 1/50$). Pour ces cas, le filtre « hyperclarté nucale » avait été appliqué malgré une mesure de la CN dans les normes.

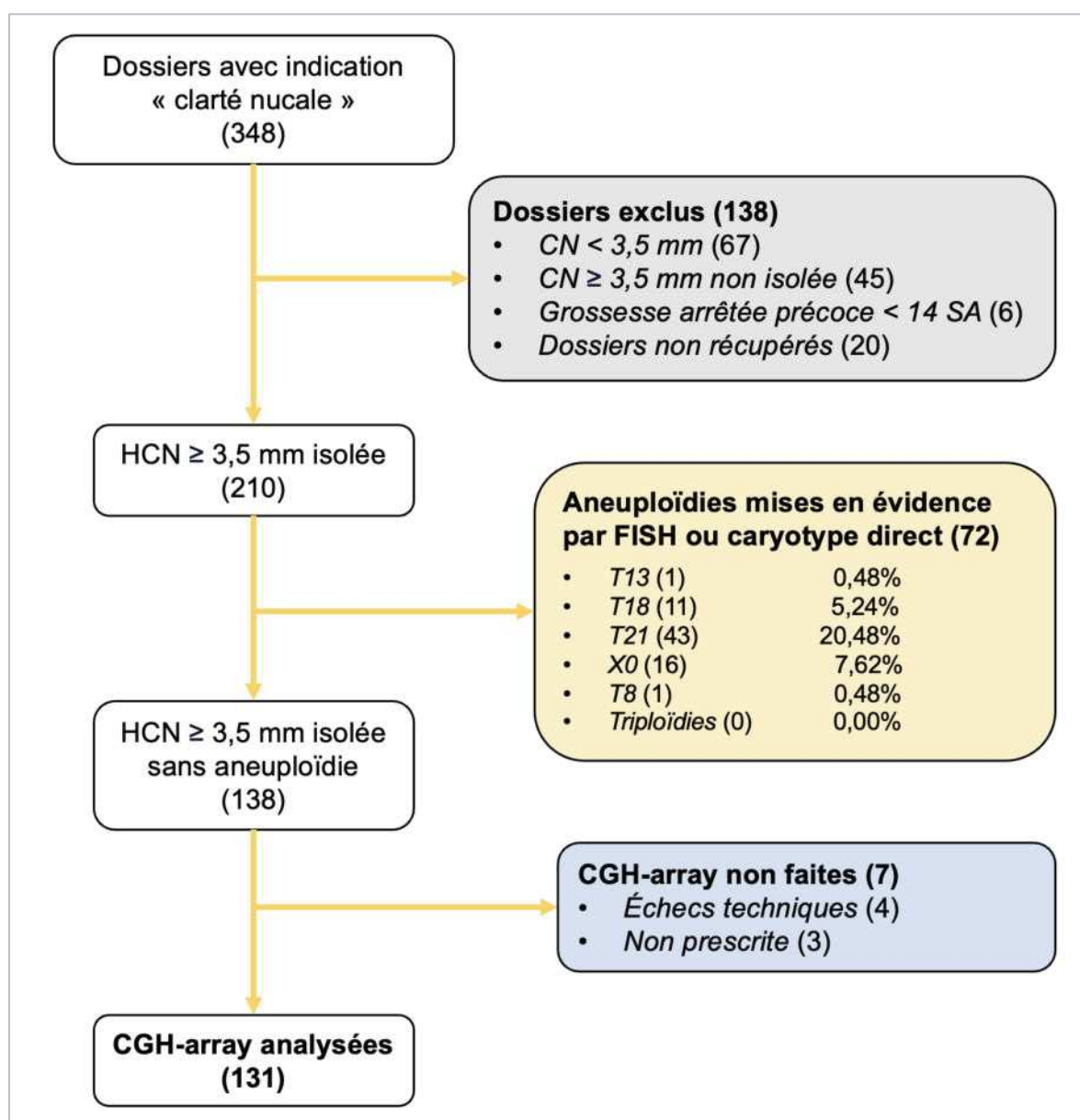


Figure 6 : Diagramme montrant les critères d'inclusion et d'exclusion des cas

Parmi les sujets présentant une hyperclarté nucale $\geq 3,5$ mm considérée comme isolée, nous avons ensuite exclu les cas pour lesquels une aneuploïdie fréquente (trisomies 13, 18 et 21, monosomie X, triploïdie) ou rare (autres trisomies ou monosomies autosomiques) ou un grand remaniement chromosomique visible au caryotype expliquant l'HCN avait été retrouvé sur un examen de première intention : technique d'hybridation *in situ* en fluorescence sur noyaux interphasiques (FISH) ou caryotype direct sur villosités choriales (KVC), selon les différentes stratégies employées par les laboratoires. (Figure 6)

Enfin, nous avons comptabilisé parmi ces cas les sujets chez qui une analyse chromosomique par technique de CGH-array avait été réalisée en seconde intention, et le nombre de cas dans lesquels une anomalie du nombre de copies (*copy number variation*, CNV) avait été visualisée et dont le résultat avait été rendu au couple concerné. Nous parlerons donc ici de CGH-array positive dès lors qu'un CNV a été rendu au couple pendant la grossesse, quelle que soit sa classe, et de CGH-array négative lorsqu'aucun CNV n'a été rendu au couple.

En cas de CGH-array positive, nous avons complété les données avec les informations suivantes :

- les antécédents obstétricaux ;
- les antécédents médicaux parentaux et familiaux ;
- le type de CNV (délétion ou duplication) ;
- la taille du CNV ;
- le contenu génique du CNV ;
- l'interprétation et classification du CNV (VSI, C4, C5) ;
- l'issue de la grossesse ;
- le suivi échographique si la grossesse avait été poursuivie ;
- le suivi pédiatrique si la grossesse avait été menée à terme.

Nous rapportons donc 131 cas d'HCN isolée ayant eu une analyse chromosomique par CGH-array et nous présentons une description quantitative et qualitative des cas pour lesquels un CNV a été identifié par cette technique, en comparaison à une revue de la littérature, afin d'étudier l'informativité des résultats pour la grossesse en cours et de discuter leurs conséquences en termes de prise de décision pour le couple.

II. Techniques

2.1 Biopsie de trophoblaste et stratégies utilisées

Les analyses génétiques des 131 cas ont été réalisées à partir d'une BT réalisée entre 11 et 14 SA par voie trans-abdominale, avec un risque de fausse-couche estimé entre 0,1 et 2 % selon les équipes ²⁵. Ce type de prélèvement présente un risque de contamination maternelle nécessitant un tri préalable des villosités chorales, parfois suivi d'une analyse des microsatellites à titre systématique ou en cas de sexe foetal féminin uniquement. Il existe également un risque de discordance foeto-placentaire.

La technique de CGH-array en période prénatale est réalisée à partir d'ADN extrait directement à partir du matériel de prélèvement, ce qui permet une réduction du délai de rendu de résultat, et ce qui limite le risque de biais de culture cellulaire en cas de mosaïque chromosomique. En parallèle, le matériel est mis en culture cellulaire pour conservation afin d'être préservé en cas d'échec technique ou en cas de nécessité de techniques complémentaires selon les résultats.

Il était proposé dans les trois laboratoires d'analyse un premier examen rapide (24-72h) du diagnostic d'aneuploïdies : l'hybridation *in situ* par fluorescence (*Fluorescent In Situ Hybridization*, FISH) interphasique des autosomes les plus fréquemment impliqués dans les aneuploïdies (13, 18, 21) ainsi que les gonosomes (X, Y) (stratégie 1) ou le caryotype standard en direct (caryotype sur villosités chorales, KVC) (stratégie 2). Les laboratoires de génétique du CHU de Nantes et de Rennes utilisaient respectivement la stratégie 1 et 2, et le laboratoire Cerballiance utilisait indifféremment l'une ou l'autre stratégie selon les prescriptions. (Figure 7)

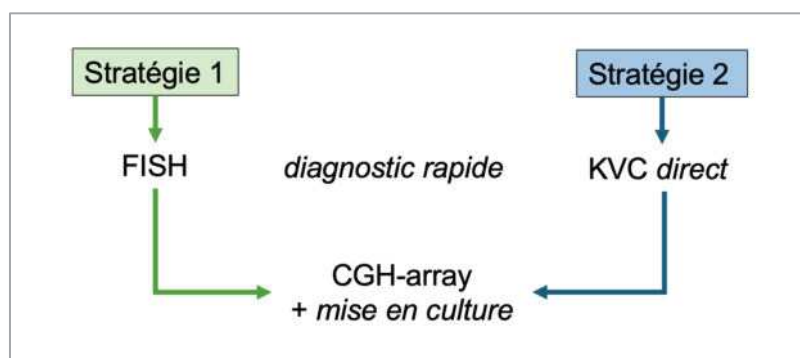


Figure 7 : Stratégies possibles de diagnostic prénatal cytogénétique

KVC = caryotype direct sur villosités chorales ; FISH = Hybridation *in situ* par fluorescence

2.2 FISH interphasique

La technique de FISH repose sur la reconnaissance ciblée d'ADN par des sondes complémentaires spécifiques d'une région chromosomique et marquées par fluorescence. L'analyse est ensuite réalisée au microscope à fluorescence en utilisant des filtres de sélection spécifiques des fluorochromes.

Dans le cadre du DPN, elle a pour un avantage de pouvoir être réalisée à partir de cellules interphasiques (amniocytes ou villosités chorales), ne nécessitant pas de mise en culture, et permettant un résultat rapide en 24 à 72 heures.

Le kit Aneuvysion, utilisé dans la stratégie 1 du laboratoire du CHU de Nantes, permet la détection des trisomies autosomiques les plus fréquentes (13, 18, 21), des dysgonosomies (45, X0 ou 47, XXY) et des triploïdies (69, XXX-XXY-XYX). (Figure 8)

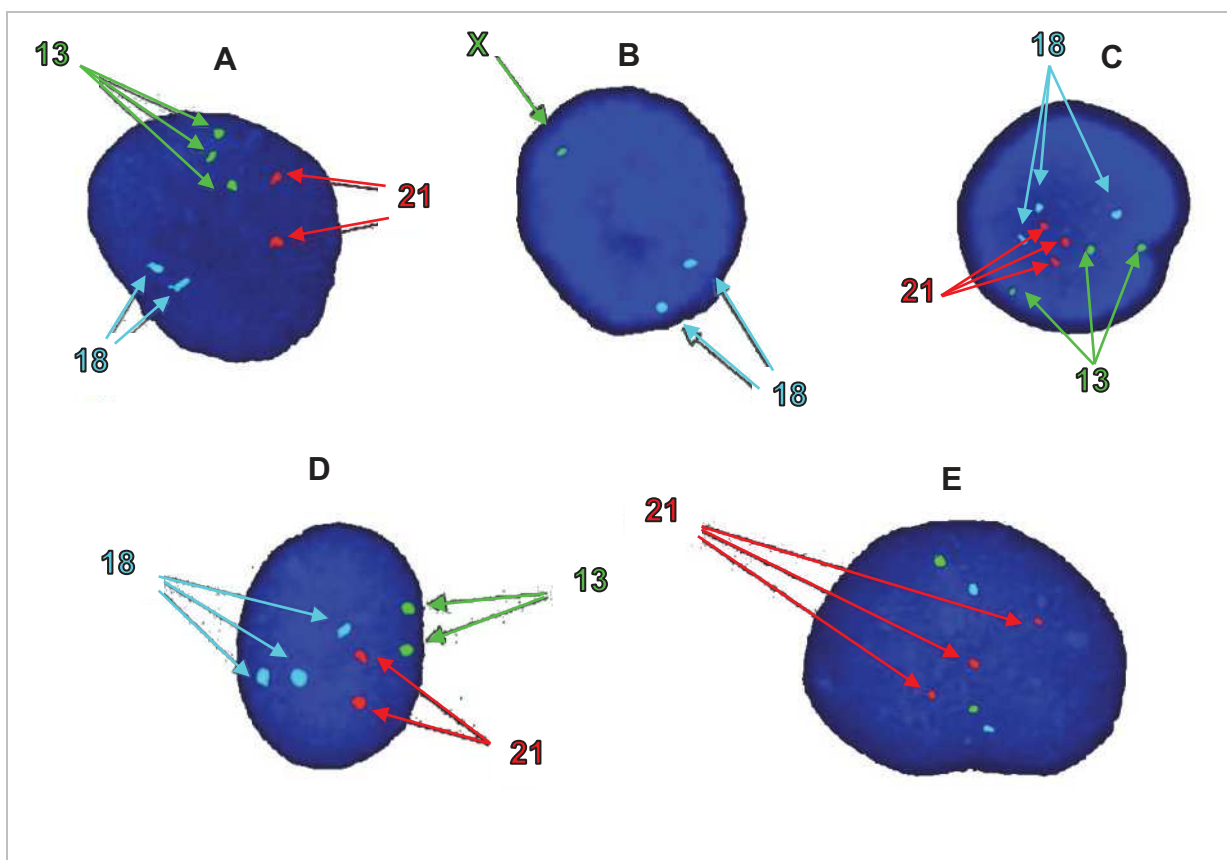


Figure 8 : Images de FISH interphasique

A) Trisomie 13 B) Monosomie X C) Triploïdie D) Trisomie 18 E) Trisomie 21

2.3 Caryotype direct

L'examen du caryotype en direct à partir de villosités choriales présente les mêmes avantages que la FISH en termes de rapidité de délai de rendu de résultat, mais ne permet l'exploration que du cytotrophoblaste seul. Il existe donc un risque de discordance fœto-placentaire supérieur à celui de la FISH.

Cet examen permet en revanche d'étudier les anomalies chromosomiques moins fréquentes que celles habituellement explorées par la FISH, ainsi que les remaniements équilibrés, avec un niveau de résolution de l'ordre de 300 à 400 bandes, soit environ 10 Mégabases (Mb). (Figure 9)

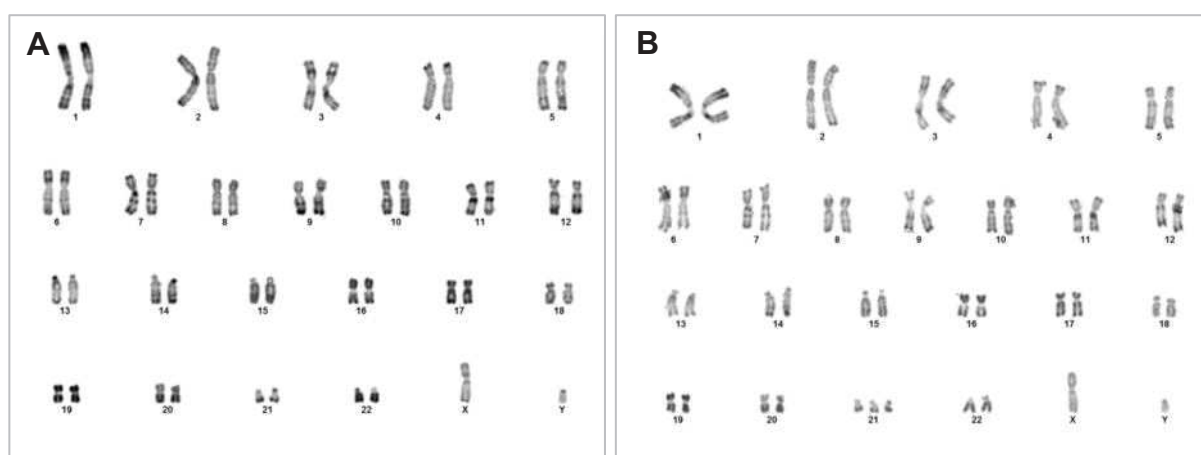


Figure 9 : Images de caryotype standard

A) Formule normale (46,XY) B) Formule de trisomie 21 (46,XY,+21)

2.4 CGH-array

La puce utilisée au CHU de Nantes est la Puce Agilent 60K, ayant une résolution moyenne de 1 Mb. Les données étaient extraites et analysées sur le logiciel Cytogenomics v5.2. Le filtrage des CNV était effectué sur l'interface Cartagena, et les critères de significativité comprenaient le décalage d'au moins 3 sondes adjacentes, avec un log-ratio proche des valeurs attendues (0,5 pour une duplication ou -1 pour une délétion). Après interprétation et annotation par le biologiste, un compte-rendu était rédigé et adressé au prescripteur. (Figure 10)

A

Étiquette	Type de région	Lim	Log ratio	Nombre de probes	Taille	Bande	ISCN	Étiquette	Type de région	Lim	Log ratio	Nombre de probes	Taille	Bande	ISCN
Non Significatif	Deletion	1 25 698 408 - 25 698 502	-1.24256	1	0.1 kb	1q28.11	arr[GRCh37]1936:192898448..200098508x0	Non Significatif	Deletion	8 29 258 884 - 29 261 914	-5.71929	2	122.6 kb	8p11.23	arr[GRCh37]8p11.23:253629654..303819140x0
Signif	Deletion	1 25 614 908 - 25 643 342	-2.71814	8	21.4 kb	1q28.11	arr[GRCh37]1936:192959888..200484231x1	Non Significatif	Deletion	8 21 621 548 - 21 621 598	-1.82428	1	0.1 kb	8p11.21	arr[GRCh37]8p11.21:216181346..416181346x0
Signif	Duplication	1 181 574 808 - 181 641 814	0.54288	8	67.1 kb	1q23.3	arr[GRCh37]182:319157488..381941843x2	Non Significatif	Deletion	8 231 852 545 - 231 852 618	-1.20328	1	0.1 kb	8q24.2	arr[GRCh37]8q24.2:131052957..131052957x0
Signif	Deletion	1 181 574 721 - 181 889 817	-0.72384	11	313.1 kb	1q21.3	arr[GRCh37]182:319157472..158880017x1	Non Significatif	Duplication	8 78 084 387 - 78 084 448	1.12932	1	0.1 kb	8q21.3	arr[GRCh37]8q21.3:128054327..128054443x0
Non Significatif	Deletion	2 36 155 863 - 36 155 922	-1.82548	5	0.1 kb	2q33.1	arr[GRCh37]2:36155865..36155921x1	Non Significatif	Duplication	10 79 288 433 - 79 288 492	5.731448	1	0.1 kb	10q23.3	arr[GRCh37]10q23.3:129330432..129330491x0
Non Significatif	Duplication	2 34 727 029 - 34 727 088	1.82899	1	0.1 kb	2q32.3	arr[GRCh37]2:34727029..34727088x2	Non Significatif	Duplication	12 9 637 064 - 9 637 143	4.886289	1	0.1 kb	12p13.31	arr[GRCh37]12p13.31:11584842..11584842x0
Non Significatif	Deletion	2 179 288 220 - 179 288 279	-0.59989	8	0.1 kb	2q31.3	arr[GRCh37]2:179288220..179288279x2	Non Significatif	Deletion	12 11 158 482 - 11 239 894	-0.982589	2	72.4 kb	12p13.2	arr[GRCh37]12p13.2:11584842..11239941x0
Non Significatif	Duplication	2 223 951 401 - 223 951 460	1.42828	1	0.1 kb	2q31	arr[GRCh37]2:223951401..223951460x1	Non Significatif	Duplication	12 17 444 941 - 17 445 000	12.388141	1	0.1 kb	12q13.3	arr[GRCh37]12q13.3:17444941..17444941x0
Non Significatif	Deletion	2 223 988 942 - 223 988 971	-1.33898	1	0.1 kb	2q31.3	arr[GRCh37]2:223988942..223988971x0	Non Significatif	Duplication	13 81 587 687 - 81 587 750	1.489211	1	0.1 kb	13q21.2	arr[GRCh37]13q21.2:158185787..158185787x0
Non Significatif	Duplication	3 32 182 908 - 32 191 017	1.434745	1	0.1 kb	3q22.3	arr[GRCh37]3:32182908..32191017x1	Non Significatif	Duplication	13 84 287 488 - 84 288 144	0.958953	2	89.5 kb	13q27.31	arr[GRCh37]13q27.31:84287488..84288144x0
Non Significatif	Deletion	3 182 524 181 - 182 524 250	-1.67243	1	0.1 kb	3q26.1	arr[GRCh37]3:182524181..182524250x0	Signif	Deletion	14 18 576 762 - 18 421 877	-0.26141	14	1 044.9 kb	14q11.2	arr[GRCh37]14q11.2:19378762..20421677x1-2
Non Significatif	Duplication	3 182 878 865 - 182 878 924	1.24848	1	0.1 kb	3q27.1	arr[GRCh37]3:182878865..182878924x0	Signif	Duplication	14 21 161 418 - 21 487 585	0.583307	4	246.2 kb	14q11.2	arr[GRCh37]14q11.2:21161418..21487585x0
Non Significatif	Deletion	3 181 988 631 - 181 988 690	-0.59894	1	0.1 kb	3q28	arr[GRCh37]3:181988631..181988690x0	Signif	Duplication	14 22 387 418 - 22 388 273	0.479649	8	509.9 kb	14q11.2	arr[GRCh37]14q11.2:22387418..22967593x0
Non Significatif	Duplication	4 6 488 485 - 8 489 554	1.27848	1	0.1 kb	4p16.1	arr[GRCh37]4:6488485..8489554x0	Non Significatif	Duplication	14 106 581 123 - 106 581 182	7.259759	1	0.1 kb	14q23.31	arr[GRCh37]14q23.31:106581123..106581182x0
Non Significatif	Duplication	4 118 434 898 - 118 434 898	1.82278	1	0.1 kb	4q25.3	arr[GRCh37]4:118434898..118434898x0	Non Significatif	Duplication	14 108 893 248 - 108 893 287	1.788713	1	0.1 kb	14q23.33	arr[GRCh37]14q23.33:108893248..108893287x0
Non Significatif	Deletion	4 177 243 231 - 177 243 280	-0.71402	5	0.1 kb	4q34.2	arr[GRCh37]4:177243231..177243280x1	Signif	Deletion	15 29 370 181 - 29 558 750	-0.4275	19	2 188.8 kb	15q11.1	arr[GRCh37]15q11.1:1512029191..225867584x1-2
Non Significatif	Deletion	5 75 093 821 - 75 093 880	-0.57251	5	0.1 kb	5q13.3	arr[GRCh37]5:75093821..75093880x1-2	Non Significatif	Duplication	15 29 583 889 - 29 583 954	-1.84216	1	0.1 kb	15q11.2	arr[GRCh37]15q11.2:22583889..22583945x0
Non Significatif	Deletion	5 148 389 874 - 148 389 933	-0.57251	1	0.1 kb	5q13.3	arr[GRCh37]5:148389874..148389933x0	Non Significatif	Duplication	15 29 583 957 - 29 584 026	2.776577	1	0.1 kb	15q11.2	arr[GRCh37]15q11.2:22583957..22584026x0
Non Significatif	Deletion	8 28 741 783 - 28 741 802	-1.52451	1	0.1 kb	8q22.2	arr[GRCh37]8:28741783..28741802x0	Non Significatif	Duplication	16 32 873 888 - 32 824 837	-0.816762	2	50.8 kb	16p11.2	arr[GRCh37]16p11.2:32873888..32874371x0
Non Significatif	Deletion	8 29 885 912 - 29 889 971	-0.39134	1	0.1 kb	8q22.1	arr[GRCh37]8:29885912..29889971x0	Non Significatif	Deletion	17 7 876 066 - 7 876 137	-1.28819	1	0.1 kb	17p13.1	arr[GRCh37]17p13.1:7876066..7876137x0
Non Significatif	Deletion	8 30 911 512 - 30 911 571	-0.59923	3	2.1 kb	8q22.1	arr[GRCh37]8:30911512..30911571x1	VUS	Duplication	19 33 981 948 - 33 984 576	0.525269	44	1 822.6 kb	19q13.11	arr[GRCh37]19q13.11:33981948..33984576x0
Non Significatif	Deletion	8 31 238 308 - 31 238 687	-0.88277	1	0.1 kb	8q21.33	arr[GRCh37]8:31238308..31238687x1	Non Significatif	Duplication	19 33 981 948 - 33 984 576	0.525269	44	1 822.6 kb	19q13.11	arr[GRCh37]19q13.11:33981948..33984576x0
Non Significatif	Duplication	8 31 237 931 - 31 237 976	1.266977	1	0.1 kb	8q21.33	arr[GRCh37]8:31237931..31237976x0	Non Significatif	Deletion	19 34 194 342 - 34 302 750	-0.825994	9	108.4 kb	19q13.11	arr[GRCh37]19q13.11:34194342..34302750x0
Non Significatif	Deletion	8 31 321 729 - 31 321 788	-1.18982	1	0.1 kb	8q21.33	arr[GRCh37]8:31321729..31321788x1	Signif	Deletion	21 9 472 622 - 9 549 308	-0.852264	3	177.7 kb	21q11.2	arr[GRCh37]21q11.2:9472622..9549308x0
Non Significatif	Deletion	8 32 400 308 - 32 400 367	-1.638261	1	0.1 kb	8q21.33	arr[GRCh37]8:32400308..32400367x0	Signif	Duplication	21 40 182 229 - 40 216 587	4.958985	6	27.3 kb	21q22.2	arr[GRCh37]21q22.2:40182229..40216587x0
Non Significatif	Deletion	8 32 430 485 - 32 431 021	-1.51893	2	1.4 kb	8q21.32	arr[GRCh37]8:32430485..32431021x0	Non Significatif	Duplication	22 38 254 332 - 38 254 391	5.912723	1	0.1 kb	22q13.1	arr[GRCh37]22q13.1:38254332..38254391x0
Non Significatif	Deletion	8 32 795 588 - 32 795 625	-1.216814	1	0.1 kb	8q21.32	arr[GRCh37]8:32795588..32795625x1	Non Significatif	Duplication	22 38 254 332 - 38 254 391	5.912723	1	0.1 kb	22q13.1	arr[GRCh37]22q13.1:38254332..38254391x0
Non Significatif	Deletion	8 46 348 723 - 46 348 782	-1.424167	1	0.1 kb	8q11	arr[GRCh37]8:46348723..46348782x0	Non Significatif	Duplication	22 38 254 332 - 38 254 391	5.912723	1	0.1 kb	22q13.1	arr[GRCh37]22q13.1:38254332..38254391x0
Non Significatif	Duplication	7 143 932 345 - 143 932 420	1.441411	1	0.1 kb	7q30	arr[GRCh37]7:143932345..143932420x0	Non Significatif	Duplication	22 38 254 332 - 38 254 391	5.912723	1	0.1 kb	22q13.1	arr[GRCh37]22q13.1:38254332..38254391x0
Non Significatif	Deletion	8 15 789 187 - 15 843 381	-0.95362	2	87.2 kb	8q22	arr[GRCh37]8:15789187..15843381x1	Non Significatif	Duplication	22 38 254 332 - 38 254 391	5.912723	1	0.1 kb	22q13.1	arr[GRCh37]22q13.1:38254332..38254391x0

B **Rapport d'analyse par CGH array en prénatal**
 Référence du patient : XXX. Sexe : X. Laboratoire de cytogénétique, CHU de Nantes
 Puce Agilent 60K format GENETISURE Custom (GRCh37/hg19)
 Niveau de résolution moyen : 1Mb
 Logiciel d'extraction des données et d'analyse: Cytogenomics 5.2
 Filtrage des variants: FILTRE-Nantes-2016-12-02

Pathologiques:

	Variant(s) détecté(s)	Gènes OMIM
C5		
C4	19q13.11q13.12(33981948_35904576)x3	HAMP , SCN1B , CHST8 , LGI4 , GPI , GPI , PEPD , MAG
VSI		

Gènes

	Gènes
C5	
C4	
VSI	GPR42, ENSG00000266953, LINC0180, SCN1B, ENSG00000179066, ENSG00000271109, ENSG00000269303, HPN-AS1, ENSG00000271032, GARRE1, SCGB2B2, RPL21P131, ENSG00000252230, RPS4XP23, ENSG00000270544, ENSG00000221857, CD22, RPS4XP21, RPS26P55, RPL29P33, ENSG00000256383, MIR5196, UBA2, ENSG00000270624, LGI4, ZNF181, SCGB2B3P, GPI, HPN, RPS4XP20, ENSG00000268683, ENSG00000263397, ENSG00000266985, ENSG00000267874, ENSG00000221584, ZNF30, ZNF302, ZNF30-AS1, ENSG00000271049, ENSG00000271366, GPI, FFAR1, FXYD7, HAMP, USF2, LSR, RN7SL150P, ENSG00000271649, RN7SL154P, ENSG00000267024, SCGB1B2P, ZNF599, FAM187B2P, ENSG00000269086, ENSG00000203403, FXYD5, ENSG00000203442, LINC01531, LINC00904, ENSG00000270281, GARRE1, ENSG00000221115, ENSG00000213084, FFAR3, PEPD, LSM14A, MAG, ENSG00000268947, ZNF792, ENSG00000267219, FXYD1, CHCHD2P3, ENSG00000261754, EEF1A1P7, ZNF807P, ENSG00000269553, FAM187B, LINC01838, KCTD15, FXYD3, PDCD2L, CHST8, GARRE1, ENSG00000271666, GRAMD1A, WTIP

Bénins :

	Variant(s) détecté(s)
C1	1p36.11(25616988_25648342)x1
C2	1q23.3(161574489_161641614)x3 1q31.3(196744721_196800817)x1 14q11.2(19376762_20421677)x1 14q11.2(21161416_21407595)x3 14q11.2(22387418_22968273)x3 15q11.1q11.2(20370181_22558756)x1 21p11.2(9412632_9590308)x1 21q22.2(40192220_40219507)x3

Figure 10 : Exemple d'analyse et d'interprétation de la CGH-array

- A) Validation et annotation des CNV sur l'interface Cartagenia
- B) Rapport d'analyse généré après exclusion des CNV non-significatifs avec interprétation et classification des CNV significatifs selon leur pathogénicité

RÉSULTATS

I. Résultats quantitatifs

1.1 Taux de diagnostic

Nous avons constaté dans notre échantillon, un taux de diagnostic de la CGH devant une hyperclarté nucale isolée de 9,2% (12/131). Parmi les 12 CNV identifiés et restitués aux couples pendant la grossesse, nous avons recensé 2 aneuploïdies rares (trisomie 4 et 22), 6 VSI, 3 CNV PIEV, et 1 CNV classe 4. La CGH était donc négative dans plus de 90% des cas. (Figure 11)

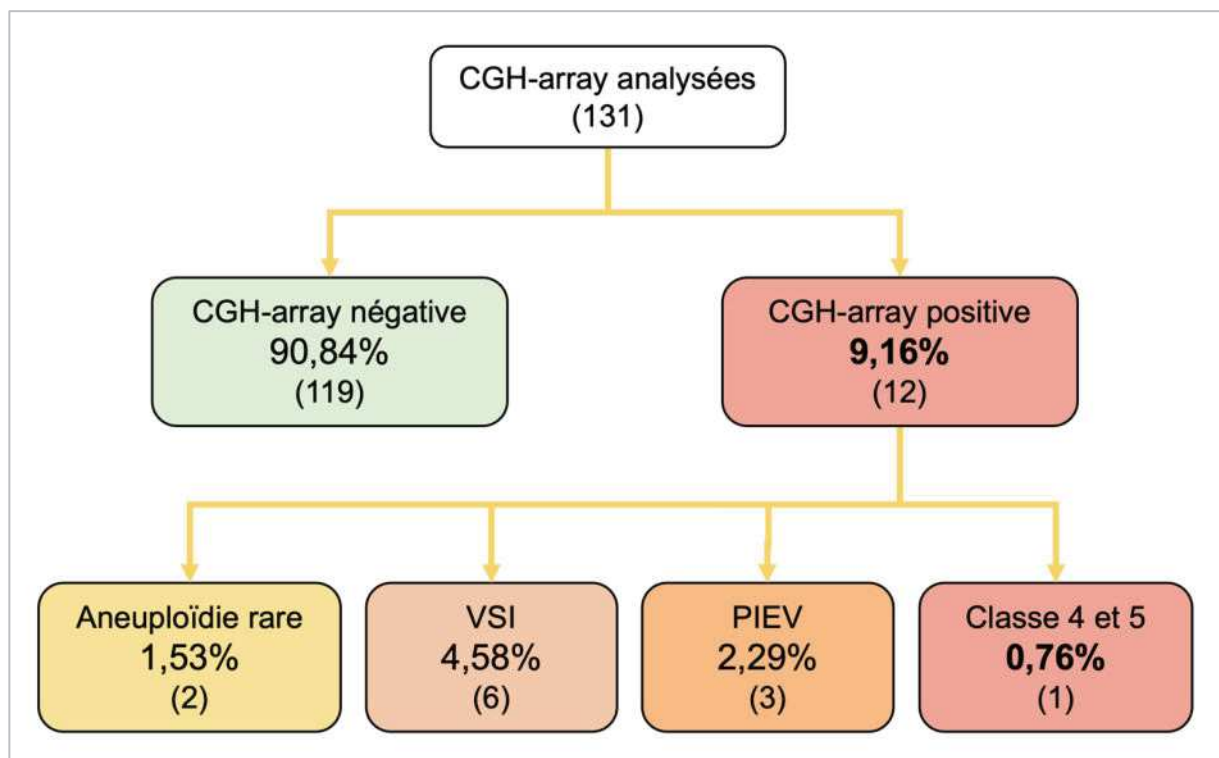


Figure 11 : Représentation graphique des résultats de CGH-array

CNV = *copy number variation* ; VSI = CNV de signification incertaine ; PIEV = CNV à pénétrance incomplète et à expressivité variable

1.2 Caractéristiques de l'échantillon

Les caractéristiques des cas étudiés semblaient homogènes entre le groupe « CGH-array négative » et le groupe « CGH-array positive ». Nous avons néanmoins mis en évidence dans les deux groupes une surreprésentation des fœtus de sexe masculin présentant une HCN, avec 59,5% de fœtus de sexe masculin sur l'échantillon total ($p < 0,05$), soit un sex-ratio de l'ordre de 3 pour 2. (Tableau 3)

	CGH-array négative	CGH-array positive	Total
Caractéristiques des cas			
Nombre de cas ; n	119	12	131
Année			
▪ 2021 ; n	33	2	35
▪ 2022 ; n	45	6	51
▪ 2023 ; n	41	4	45
Âge maternel (années) ; m (q1-q3)	30 (27-35)	31 (28-32)	30 (27-34)
Caractéristiques échographiques			
Grossesse			
▪ Unique ; n (%)	118 (99,2)	11 (91,7)	129 (98,5)
▪ Gémellaire ; n (%)	1 (0,8)	1 (8,3)	2 (1,5)
Terme échographie T1 (SA) ; m (q1-q3)	12 (12-13)	12 (12-13)	12 (12-13)
Clarté nucale (mm) ; m (q1-q3)	4,2 (3,7-5,1)	4,5 (3,8-4,8)	4,2 (3,8-5,1)
LCC (mm) ; m (q1-q3)	61 (55-67)	60 (56-69)	61 (56-68)
Terme de prélèvement (SA) ; m (q1-q3)	13 (12-13)	13 (12-14)	13 (12-13)
Sexe fœtal			
▪ Féminin ; n (%)	48 (40,3)	5 (41,7)	53 (40,5)
▪ Masculin ; n (%)	71 (59,7)	7 (58,3)	78 (59,5)

Tableau 3 : Caractéristiques de l'échantillon

n = effectif ; m = médiane ; q1 = 1^{er} quantile (25%) ; q3 = 3^{ème} quantile (75%)
Le sexe fœtal indiqué était déterminé à partir de la FISH ou du caryotype direct.

1.3 Corrélation à la valeur de l'HCN

Dans notre échantillon, la détection d'une aneuploïdie par FISH ou KVC semblait corrélée à la valeur de l'HCN. En revanche, le nombre de CGH-array positives ne semblait pas être impacté par la valeur de l'HCN. (Figure 12)

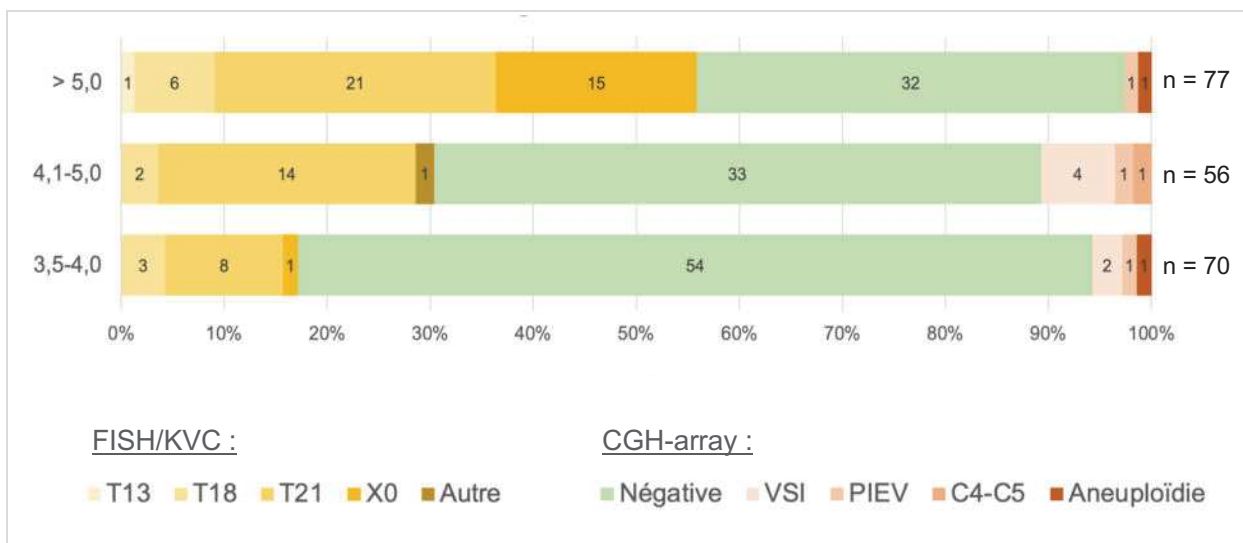


Figure 12 : Répartition des résultats génétiques selon la valeur de l'HCN (mm)

TX = trisomie X ; X0 = monosomie X ; VSI = CNV de signification incertaine ; PIEV = CNV à pénétrance incomplète et à expressivité variable ; C4-C5 = CNV classe 4 (probablement pathogène) ou classe 5 (pathogène) ; n = total des effectifs pour chaque groupe

1.4 Mode de transmission

En excluant les deux cas d'aneuploïdie, le CNV identifié était retrouvé chez l'un des deux parents dans 50% des cas, aussi bien pour les VSI que pour les CNV PIEV. Dans un cas, la ségrégation parentale n'a pas été nécessaire à l'interprétation. (Tableaux 4 et 5)

Mode de transmission	Hérité		Total hérité	De novo	Inconnu	Total
	Père	Mère				
VSI	3*†	0	3	2	1*	6
PIEV	1	0	1	2	0	3
C4-C5	1	0	1	0	0	1
Total	5	0	5	4	1	10

Tableau 4 : Répartition des résultats de CGH-array positive classés par pathogénicité selon le mode de transmission

VSI = CNV de signification incertaine ; PIEV = CNV à pénétrance complète et à expressivité variable ; C4-C5 = CNV classe 4 (probablement pathogène) ou classe 5 (pathogène)

* 2 reclassés bénin après indentification chez un parent asymptomatique (cas 2) ou après analyse complémentaire (cas 11)

† 2 retrouvés chez un parent paucisymptomatique (cas 5 et 9)

Cas	1	2	3	4	5	6
Données cliniques						
Âge maternel	31	31	31	28	35	21
Échographie T1 (SA)	13	12	11	13	12	12
CN (mm)	4,7	4,4	4,5	7,8	4,8	4,3
LCC (mm)	68	60	54	70	58	60
Grossesse	MCMA	Unique	Unique	Unique	Unique	Unique
Terme BT (SA)	13	12	12	13	14	13
Sexe fœtal	F	F	F	F	M	M
Données moléculaires						
Type de CNV	Délétion	Duplication	Duplication	Trisomie	Duplication	Délétion
Locus	2q13	1q41	22q11.21 (A-D)	Chromosome 4	19q13.11q13.12	7q11.23q21.11
Bornes arr[GRCh37]	(113250582_114007490)x1	(218865450_219693220)x3	(18706001_21505417)x3	(4)x3	(33981948_35904576)x3	76842204_80731008)x1
Taille	757 kb	827 kb	2,8 Mb	NA	1,5 Mb	3,8 Mb
Interprétation	VSI	VSI	PIEV	Aneuploïdie	VSI	Classe 4
Mode de transmission	<i>De novo</i>	Paternelle	<i>De novo</i>	NA	Paternelle	Paternelle
Données sur l' évolution						
Suivi échographique	Régression HCN	Régression HCN	Persistance HCN (6,8 mm 16 SA)	Régression HCN	Régression HCN	Régression HCN
Issue de la grossesse	Naissance	Naissance	IMG 19 SA	IMG 18 SA	Naissance	IMG t16 SA

Tableau 5 : Caractéristiques des cas avec CGH-array positive (cas 1 à 6)

BT = biopsie de trophoblaste ; MCMA = grossesse gémellaire monochoriale monoamniotique; IMG = interruption médicale de grossesse ; NA = non applicable ; NR = non réalisé

Cas	7	8	9	10	11	12
Données cliniques						
Âge maternel	36	30	23	29	28	32
Échographie T1 (SA)	13	12	13	11	13	12
CN (mm)	3,8	4,5	3,8	8,0	3,7	3,8
LCC (mm)	74	57	69	52	69	56
Grossesse	Unique	Unique	Unique	Unique	Unique	Unique
Terme BT (SA)	13	12	15	15	14	13
Sexe fœtal	M	M	F	M	M	M
Données moléculaires						
Type de CNV	Délétion	Duplication	Duplication	Délétion	Délétion	Trisomie
Locus	16p13.11	16q23.1	11q24.2q24.3	16p11.2	15q11.2	Chromosome 22
Bornes arr[GRCh37]	(14910205_16289746)x1	(74677174_77845209)x3	(126564750_127908667)x3	Récurrente proximale BP4-BP5	(25063573_25114372)x1	(22)x3
Taille	1,4 Mb	3,2 Mb	1,3 Mb	600 kb	51 kb	NA
Interprétation	PIEV	VSI	VSI	PIEV	VSI	Aneuploïdie
Mode de transmission	Paternelle	<i>De novo</i>	Paternelle	<i>De novo</i>	NR	NA
Données sur l' évolution						
Suivi échographique	Régression HCN	Régression HCN	Régression HCN	Persistance HCN Majoration œdème Os longs courts Dysmorphie faciale	Régression HCN	NA
Issue de la grossesse	Naissance	Naissance	Naissance	IMG 19 SA Génome en cours	Naissance	IMG 17 SA

Tableau 5 : Caractéristiques des cas avec CGH-array positive (cas 1 à 6)

BT : biopsie de trophoblaste ; MCMA : grossesse gémellaire monochoriale monoamniotique; IMG : interruption médicale de grossesse ; NA : non applicable ; NR : non réalisé

II. Présentation des cas de CGH-array positive

- Cas 1

Il s'agissait d'une grossesse gémellaire monochoriale monoamniotique. L'échographie du T1 a mis en évidence une HCN à 4,7 mm chez JA pour une LCC de 68 mm, et une CN à 1,4 mm chez JB pour une LCC de 68 mm. Le DPNI n'a pas retrouvé d'aneuploïdies.

La CGH-array réalisée à 13 SA à partir d'une BT a mis en évidence une délétion interstitielle hétérozygote de 747 kb en 2q13 impliquant 17 gènes codants dont 3 gènes impliqués en pathologie humaine : *POLR1B* (MIM #602000), *PAX8* (MIM #167415) et *CKAP2L* (MIM #616174). D'après la littérature, l'haploinsuffisance de *POLR1B* semblait être responsable du syndrome de Treacher-Collins, une cause de dysostose mandibulo-faciale, bien que des délétions complètes de ce gène n'aient jamais été rapportées²⁶⁻²⁸. L'haploinsuffisance de *PAX8* semblait quant à elle pouvoir entraîner une hypothyroïdie avec une pénétrance incomplète^{29,30}. *CKAP2L* (MIM #616174) était quant à lui impliqué dans une pathologie autosomique récessive puisque des variants bialléliques entraînant son haploinsuffisance sont responsables du syndrome de Filippi (MIM #272440), une cause de trouble du développement intellectuel. Lors du rendu du résultat, les autres gènes compris dans la délétion n'avaient pas été impliqués dans les pathologies humaines. (Figure 13)

Ce CNV a été classé et rendu comme VSI à 17 SA, et n'a pas été retrouvé chez le couple lors de l'étude de ségrégation parentale ultérieure. Le suivi échographique a retrouvé une régression de l'hyperclarté nucale et n'a pas mis en évidence de malformations cardiaques ni d'anomalie morphologique faciale. En revanche, JA présentait une dysplasie multi-kystique rénale gauche.

La présence du CNV chez les deux jumelles a été confirmée à partir de prélèvements sanguins réalisés en période postnatale. La dysplasie rénale unilatérale a été confirmée chez JA, qui présentait à l'examen clinique un discret microrétrognathisme associé à un chondrome pré-tragien gauche. JB a été opérée à 3 semaines de vie d'une coarctation de l'aorte et présentait à l'examen clinique un discret microrétrognathisme associé à une fistule de la racine de l'hélix gauche. Âgées de 2 ans à la dernière visite, les jumelles se portaient bien, et ne présentaient pas de décalage dans les acquisitions, ni de retard de croissance.

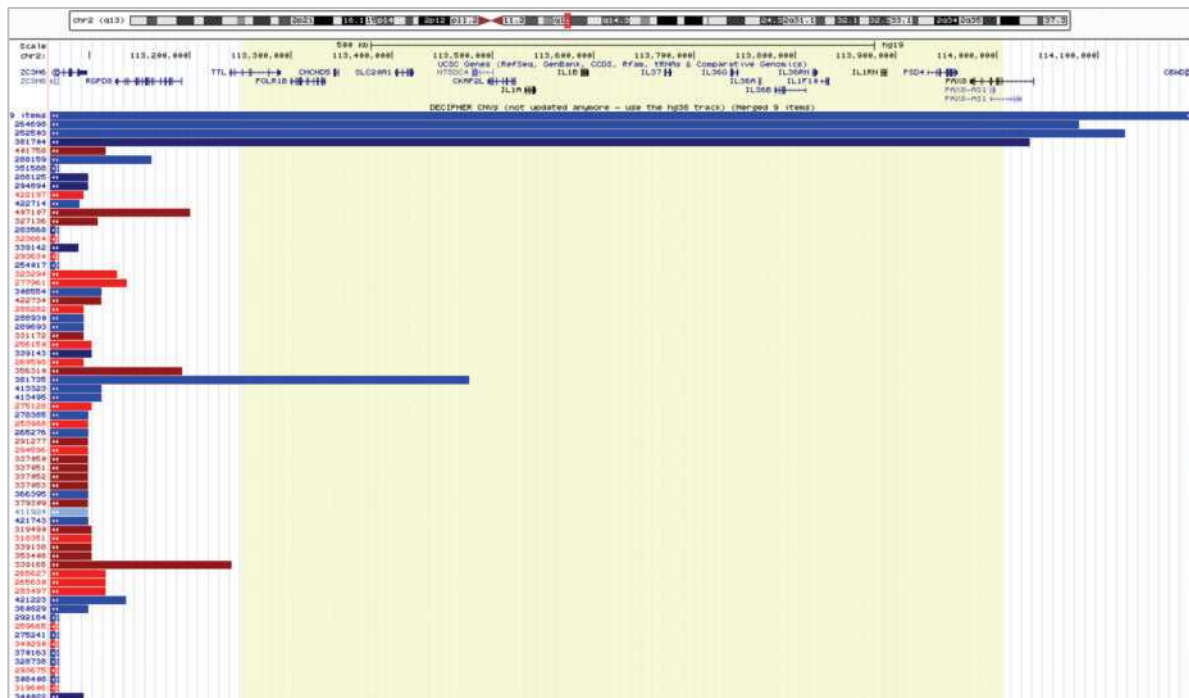


Figure 13 : Délétion en 2q13 (757 kb), emportant *POLR1B*, *de novo* chez le cas 1

Représentation sur UCSC : CNV du cas en jaune

- Cas 2

Il s'agissait de la troisième grossesse d'un couple en bonne santé sans antécédents familiaux notables. L'échographie du T1 retrouvait une HCN à 4,4 mm pour une LCC de 60 mm.

La CGH-array réalisée à partir d'une BT à 12 SA a retrouvé une duplication rare en 1q41 de 827 kb, n'emportant pas de gènes OMIM et rendue au couple comme VSI. (Figure 9) Un patient rapporté dans Decipher avec des troubles du comportement et un trouble du développement intellectuel était porteur d'une duplication similaire de 394 kb (Decipher #321937). (Figure 14)

Ce CNV a été retrouvé chez le père asymptotique et a finalement été reclassé comme probablement bénin. Le suivi échographique n'a pas mis en évidence de malformations ni d'anomalies fœtales et l'HCN était régressive. Le couple a donné naissance à un nouveau-né en bonne santé. Les otoémissions acoustiques réalisées dans le cadre du dépistage néonatal de la surdité étaient néanmoins négatives à droite, avec un contrôle audiométrique à 15 mois subnormal. Âgée de 15 mois à la dernière consultation, elle avait acquis la marche et ne présentait pas de retard de langage.

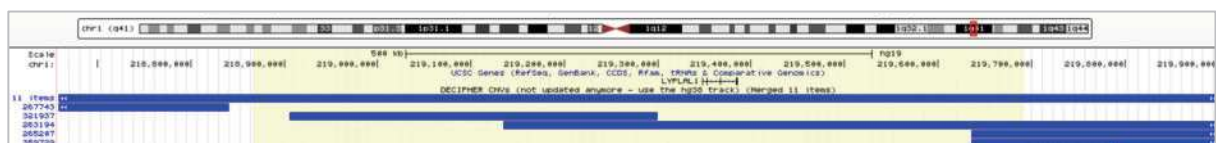


Figure 14 : Duplication en 1q41 (827 kb), de novo chez le cas 2

Représentation sur UCSC : CNV du cas en jaune

- Cas 3

Il s'agissait de la troisième grossesse d'un couple de parents non apparentés ayant deux enfants en bonne santé. La mère avait pour antécédent une chirurgie dans l'enfance pour un reflux vésico-urétéral. L'échographie du T1 a retrouvé une HCN à 4,5 mm pour une LCC de 54 mm.

L'analyse des chromosomes par technique de CGH-array a retrouvé une duplication récurrente de 2,8 Mb en 22q11.21 (OMIM #608363), correspondant au miroir de la microdélétion la plus fréquente de la région, située entre les LCR 22A-D et correspondant au syndrome de Di-George (OMIM #188400). Ce CNV est référencé comme PIEV, facteur de risque du TND, avec une pénétrance estimée de 13,8% pour les troubles du développement intellectuel, et en moyenne une perte de 13 points de QI par rapport aux membres de la famille non atteints ³¹, sans lien formel établi avec l'HCN observée. (Figure 15)

La ségrégation parentale était un faveur d'un mécanisme de survenue accidentel de ce remaniement chez le fœtus. Le suivi échographique a retrouvé une persistance de l'hyperclarté nucale mesurée à 6,8 mm à 16 SA, pouvant témoigner d'une forme inhabituellement sévère de duplication ou d'un autre facteur de risque indépendant de celui de la duplication. Dans ce contexte, le couple a formulé une demande d'IMG qui a eu lieu à 19 SA.

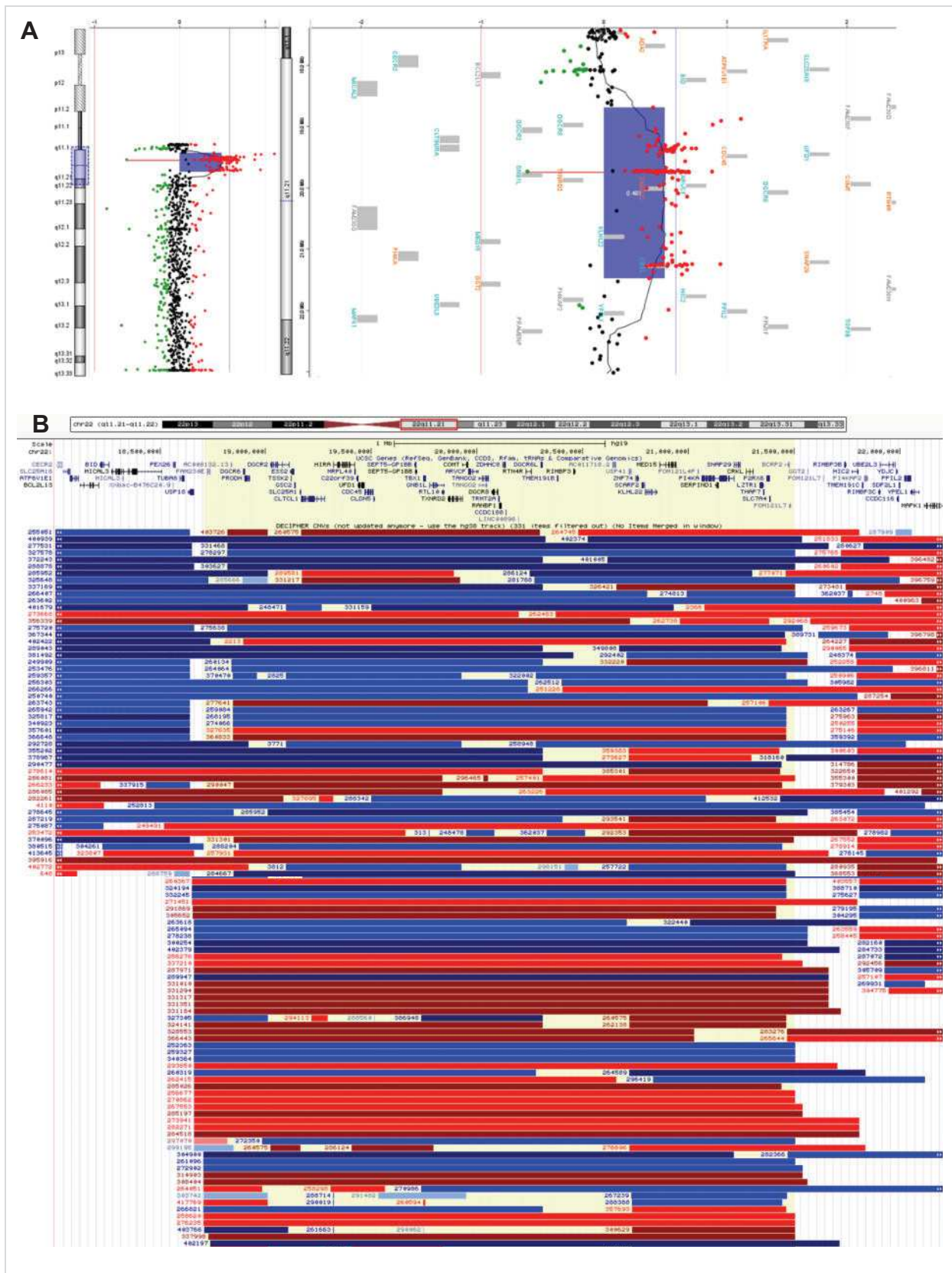


Figure 15 : Duplication A-D en 22q11.21 (2,8 Mb), *de novo* chez le cas 3

A) Profil de CGH-array

B) Représentation sur UCSC : CNV du CN en jaune

- Cas 4

Il s'agissait de la quatrième grossesse d'un couple en bonne santé, sans antécédents familiaux particuliers. L'échographie du T1 a retrouvé une hyperclarté nucale à 7,8 mm pour une LCC de 70 mm.

La CGH-array a retrouvé un profil évocateur d'une trisomie 4 homogène (Figure 16), avec confirmation sur 95/100 noyaux analysés en FISH interphasique.

Secondairement à un échec de la culture cellulaire des villosités chorales, l'analyse du caryotype standard à partir d'une amniocentèse a retrouvé une trisomie 4 en mosaïque dans 20% des cellules analysées, habituellement responsable d'un RCIU avec une atteinte polymalformative et un trouble du développement intellectuel en postnatal. L'échographie intermédiaire réalisée à 16 SA et 4 jours retrouvait une régression de l'hyperclarté nucale. Le couple a formulé une demande d'IMG qui a eu lieu à 18 SA.

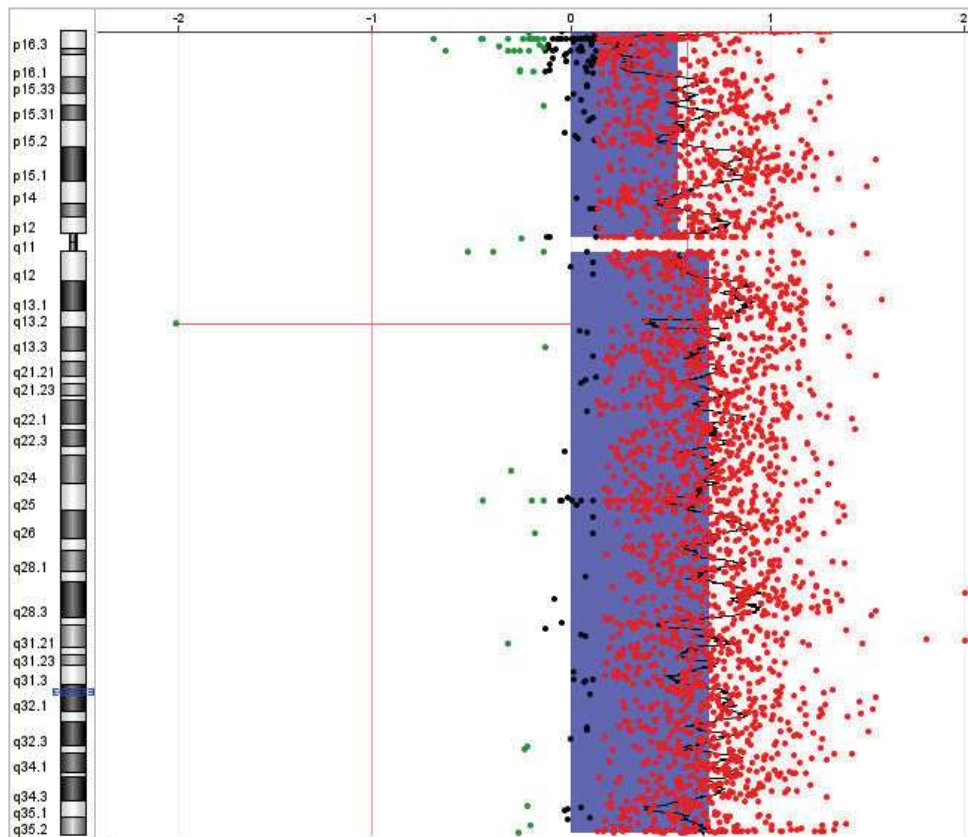


Figure 16 : Trisomie 4 chez le cas 4

Profil de CGH-array

- Cas 5

Il s'agissait de la deuxième grossesse d'un couple, par suite d'une précédente grossesse interrompue devant le diagnostic d'une trisomie 21 libre et homogène. Le père était né à 40 SA avec un poids de naissance de 2620g (< 1^{er} p), avait été opéré d'une hernie inguinale et présentait une voix nasonnée. L'échographie du T1 à 12 SA et 6 jours a retrouvé une HCN à 4,8 mm pour une LCC de 58 mm.

La CGH-array a retrouvé une duplication de 1,5 Mb en 19q13.11q13.12 de signification incertaine, emportant 33 gènes codants dont 7 rapportés morbides dans OMIM (*PEPD*, *GPI*, *UBA2*, *SCN1B*, *LG14*, *HAMP*, *MAG*). Des variants bialléliques dans *PEPD*, *GPI*, *LG14*, *HAMP* et *MAG* étaient décrits comme respectivement responsables du déficit en prolidase, d'anémie hémolytique, d'arthrogrypose, d'hémochromatose et de paraplégie spastique. Des variants hétérozygotes faux-sens dans *UBA2* étaient décrits comme cause d'ectrodactylie. Concernant *SNC1B*, il s'agissait d'un gène associé à l'épilepsie et aux TND en cas de variants bialléliques. Des cas présentant des variants faux-sens à l'état hétérozygote avaient été décrits, avec une grande variabilité d'expression voire des familles avec une pénétrance incomplète^{32,33}. Il n'y avait pas de duplication similaire rapportée dans la littérature. Certaines duplications plus grandes étaient rapportées pathogènes pour la déficience intellectuelle dans la base de données Decipher, mais la plupart étaient classées comme VSI. Ce CNV a donc été rendu comme VSI. (Figure 17)

La ségrégation parentale a retrouvé ce CNV chez le père asymptomatique. Le suivi échographique à 18 SA n'a pas retrouvé de cardiopathie ou d'anomalies morphologiques. Le caractère hérité de ce variant associé à une régression de la clarté nucale et à l'absence d'autres signes échographiques ont permis d'adopter un discours rassurant pour la grossesse en cours. Le couple a poursuivi la grossesse et a donné naissance à un enfant qui était en bonne santé lors de la dernière visite à 4 mois.

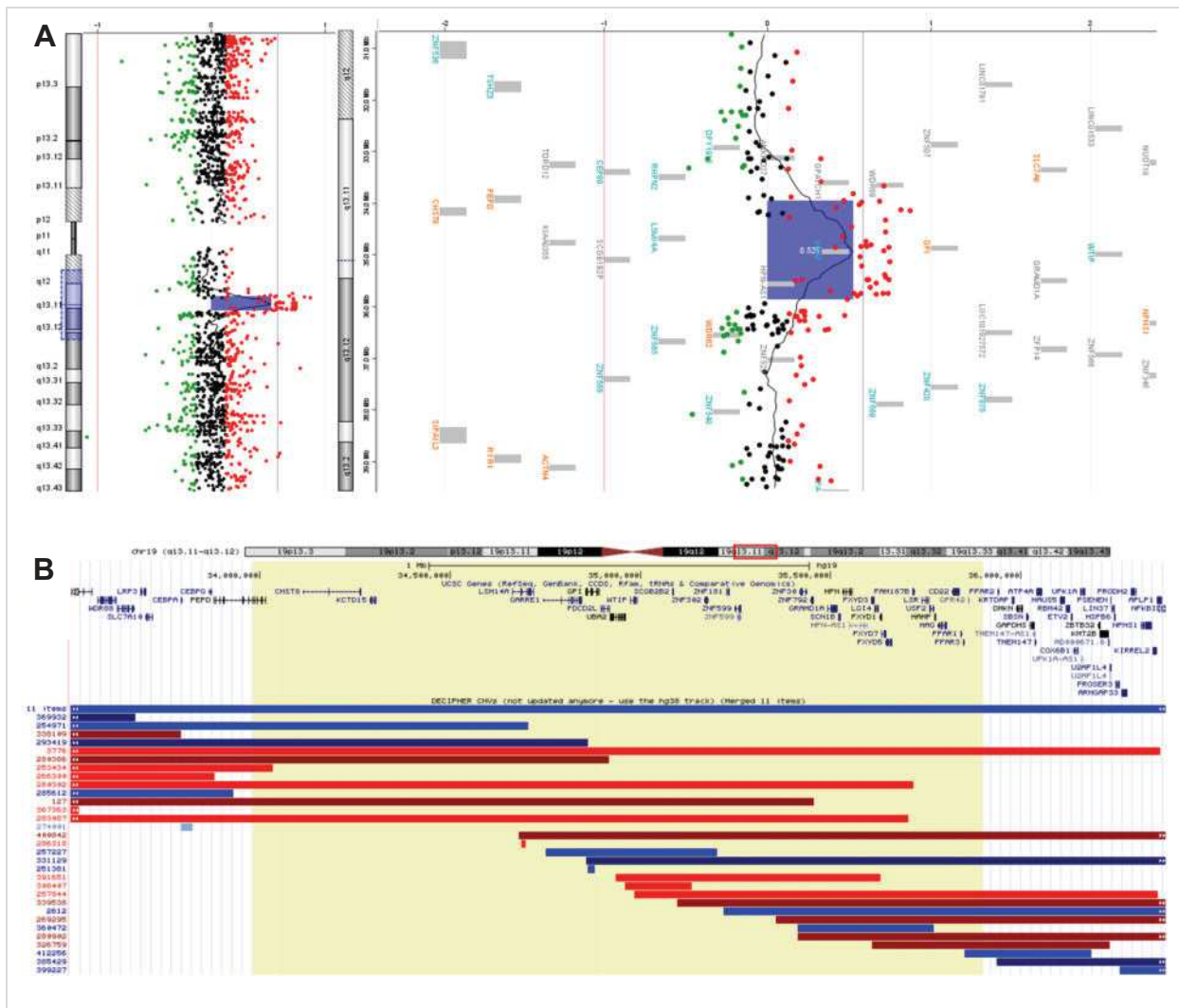


Figure 17 : Duplication en 19q13.11q13.12 (1,5 Mb), héritée du père chez le cas 5

A) Profil de CGH-array

B) Représentation sur UCSC : CNV du cas en jaune

- Cas 6

Il s'agissait de la première grossesse de ce couple. Le père avait présenté des difficultés scolaires avec un arrêt en classe de 4^{ème}, un échec en cursus d'apprentissage, avec quelques troubles du comportement sans trouble du développement intellectuel, et une surdité unilatérale. Il existait une notion d'HCN chez lui et chez son grand-père maternel. La mère était en bonne santé. L'échographie du T1 a retrouvé une HCN de 4,3 mm pour une LCC de 60 mm.

La CGH-array a mis en évidence une délétion de 3,8 Mb au *locus* 7q11.23q21.11, rendue comme probablement pathogène mais sans lien avec les signes échographiques. En effet, le *locus* délété comprenait 11 gènes codants dont 4 impliqués en pathologie humaine (*PTPN12*, *MAGI2*, *GNAI1*, *CD36*). Des variants faux-sens dans *GNAI1* étaient décrits comme responsables d'un TND avec hypotonie, retard de langage et troubles du comportement mais la littérature manquait de données concernant les variants tronquants^{34,35}. Concernant *MAGI2*, des variants bialléliques étaient décrits comme responsables de syndrome néphrotique, mais il existait aussi des données l'impliquant comme gène candidat dans l'épilepsie et les troubles psychiatriques, sans preuve formelle^{36,37}. Des variants de *PTPN12* à l'état somatique étaient impliqués dans des cancers colorectaux. Des variants bialléliques de *CD36* étaient responsables du déficit en glycoprotéine IV des plaquettes. Une publication rapportait des patients avec TND porteurs d'une délétion récurrente de 1,2 MB, plus centromérique que celle de notre cas, n'emportant ni *MAGI2* ni *GNAI1*³⁸. Un CNV similaire de 3,8 Mb, classé comme VSI, rapporté chez un enfant avec épilepsie, hérité d'une mère asymptomatique (Decipher #331921). Deux autres cas avec un CNV similaire emportant *MAGI2*, identifié comme gène candidat dans la région, présentaient un retard global du développement ou un trouble du développement intellectuel (Decipher #280472 et #327249), sans information disponible sur le mode de transmission. Ce CNV a donc été rendu comme probablement pathogène mais *a priori* sans lien avec l'HCN. (Figure 18)

Le couple a formulé une demande d'IMG qui a eu lieu à 16 SA, avant la réalisation des prélèvements parentaux pour l'étude de ségrégation, qui a finalement retrouvé la présence de la délétion chez le père.

Un an plus tard, le couple a demandé un DPN pour une nouvelle grossesse spontanée. Le fœtus présentait une CN à 1,6 mm à l'échographie du T1 et la FISH réalisée après une BT a montré qu'il était porteur de la délétion familiale. Le couple n'a pas formulé de nouvelle demande d'IMG pour cette grossesse.

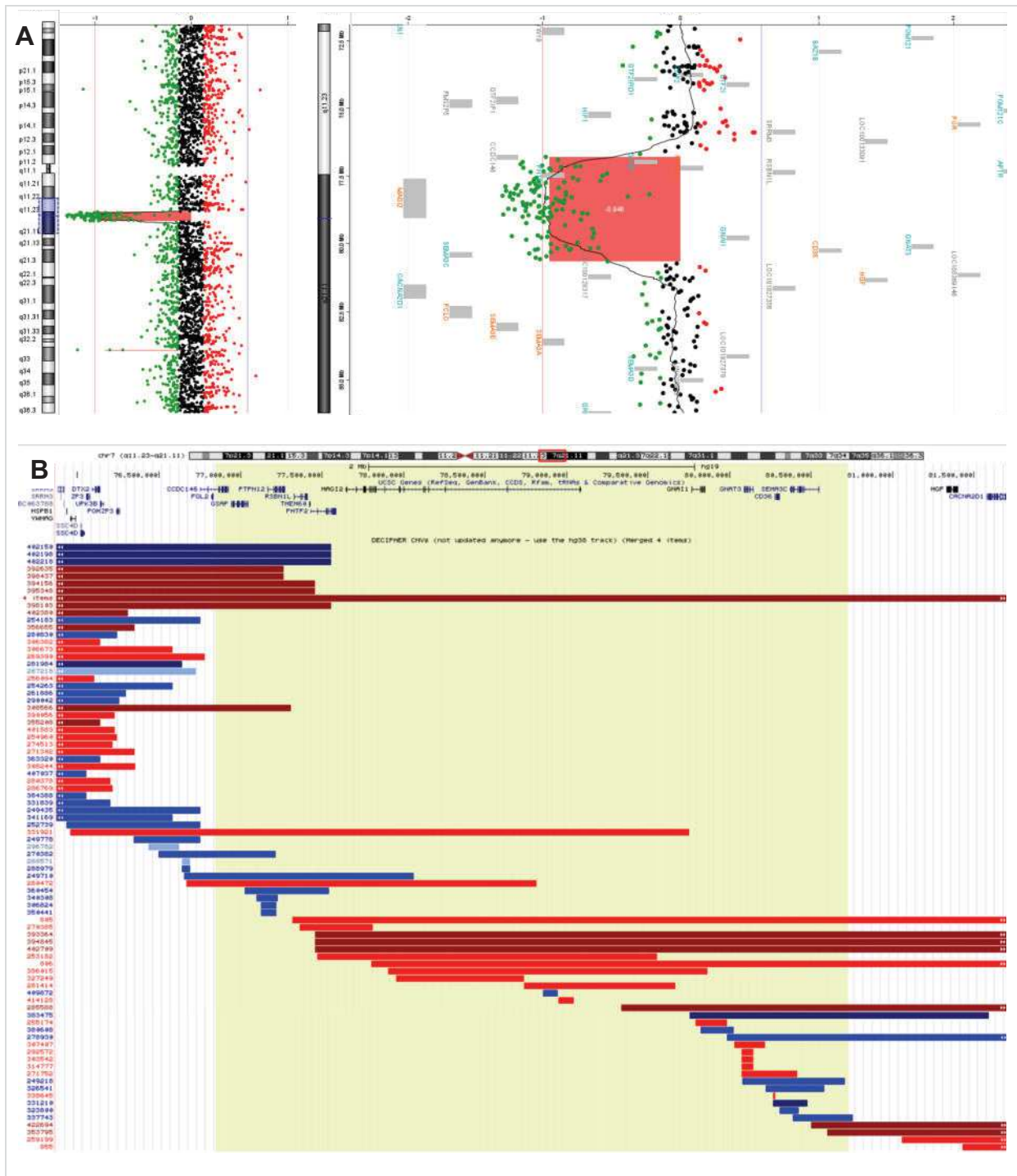


Figure 18 : Délétion en 7q11.23q21.11 (3,8 Mb), héritée du père chez le cas 6

A) Profil de CGH-array

B) Représentation sur UCSC : CNV du cas en jaune

- Cas 7

Il s'agissait de la première grossesse d'un couple de parents non apparentés. La mère avait présenté des difficultés d'apprentissage avec une scolarité en institut médico-éducatif, ainsi que des troubles anxiodépressifs, et était porteuse d'une duplication récurrente A-D en 22q11.2, comme trois de ses cinq enfants issus de précédentes unions. Le père avait acquis la marche à 24 mois, avait arrêté sa scolarité à l'âge de 13 ans, et avait une fille en bonne santé issue d'une précédente union. L'échographie du T1 a retrouvé une HCN à 3,8 mm pour une LCC de 74 mm.

La CGH-array réalisée à partir d'une BT à 13 SA a retrouvé une délétion récurrente de 1,4 Mb en 16p13.11 (ORPHA:261236), correspondant au remaniement le plus fréquent de la région, emportant les intervalles I et II. (Figure 19) Il s'agissait d'un CNV PIEV, facteur de risque de TND, avec une pénétrance évaluée à 13,1% globalement et à 6,5% pour la déficience intellectuelle, et hérité dans 80% des cas^{31,39}. Deux sur cinq cas d'une cohorte de fœtus porteurs de ce CNV PIEV présentaient une HCN isolée⁴⁰.

La ségrégation parentale a retrouvé ce CNV chez le père. Le suivi échographique au T2 ne retrouvait pas de particularités et l'HCN était régressive. Le couple a poursuivi la grossesse. A la naissance, l'examen clinique de l'enfant était sans particularités. Actuellement âgé de 10 mois, il est suivi pour un strabisme convergent intermittent depuis ses 5 mois.

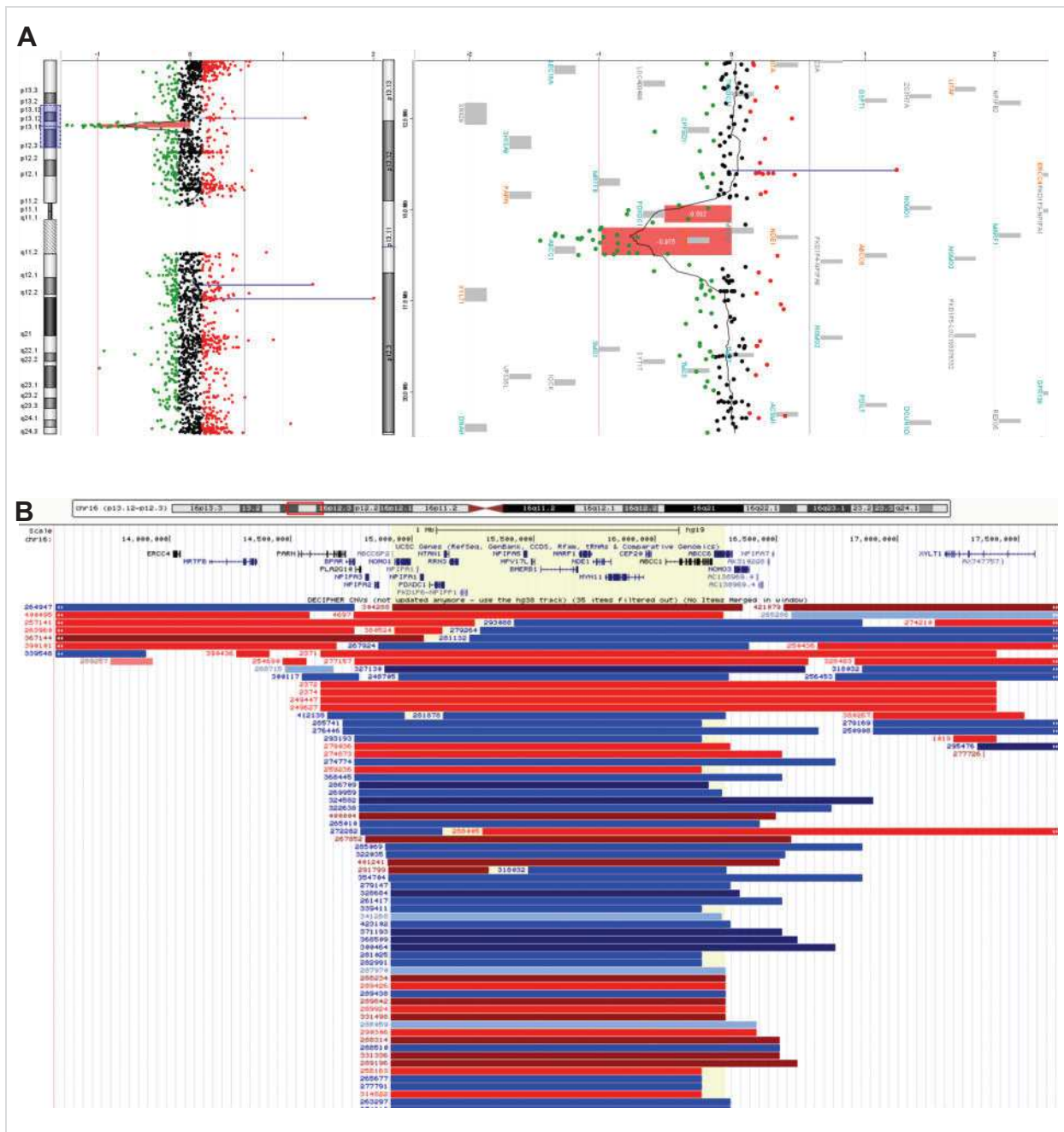


Figure 19 : Délétion récurrente I-II en 16p13.11, héritée du père chez le cas 7

A) Profil de CGH-array

B) Représentation sur UCSC : CNV du cas en jaune

- Cas 8

Il s'agissait de la troisième grossesse d'un couple non apparenté, obtenue après insémination à la suite de deux fausse-couches précoces. Un frère du père avait été opéré d'un ventricule droit à double issue. L'échographie du T1 a retrouvé une HCN mesurée à 4,5 mm pour une LCC de 57 mm.

La CGH réalisée à partir d'une BT à 12 SA a retrouvé une duplication de 3,2 Mb en 16q23.1 emportant 24 gènes codants dont 8 impliqués en pathologie humaine (*CHST6*, *LDHD*, *MESP2*, *KARS1*, *ADAMTS18*, *TMEM231*, *FA2H*). Pour tous ces gènes, des variants bialléliques avaient été décrits responsables de pathologies : dystrophie cornéenne maculaire (*CHST6*), acidurie D-lactique avec risque d'arthropathie uratique (*LDHD*), dysostose spondylo-costale (*MESP2*), leuco-encéphalopathie avec ou sans surdité, parfois de début infantile, ou Charcot-Marie-Tooth de type 2 (*KARS1*), syndrome ophtalmologique associant microcornée, atrophie chorio-rétinienne et télécanthus (*ADAMTS18*), ciliopathie à type de syndrome de Meckel ou de syndrome de Joubert avec atteinte cérébelleuse (*TMEM231*), et paraplégie spastique (*FA2H*). Un patient porteur d'une délétion similaire de 4,3 Mb était rapporté avec un trouble du développement intellectuel (Decipher #402414). Un autre gène compris dans la délétion, *CNTNAP4* était candidat dans les TND⁴¹⁻⁴³ et un patient atteint de trouble du développement intellectuel était rapporté avec une délétion isolée de ce gène (Decipher #248525). Ce CNV a donc été rendu comme VSI, n'expliquant pas l'HCN. (Figure 20)

L'étude de ségrégation parentale n'a pas retrouvé ce CNV chez les parents. Le suivi échographique à 18 SA retrouvait une régression de l'hyperclarté nucale et ne mettait pas en évidence d'anomalies, en dehors d'une artère ombilicale unique. Le couple a poursuivi la grossesse. A la naissance, l'examen clinique de l'enfant était sans particularités.

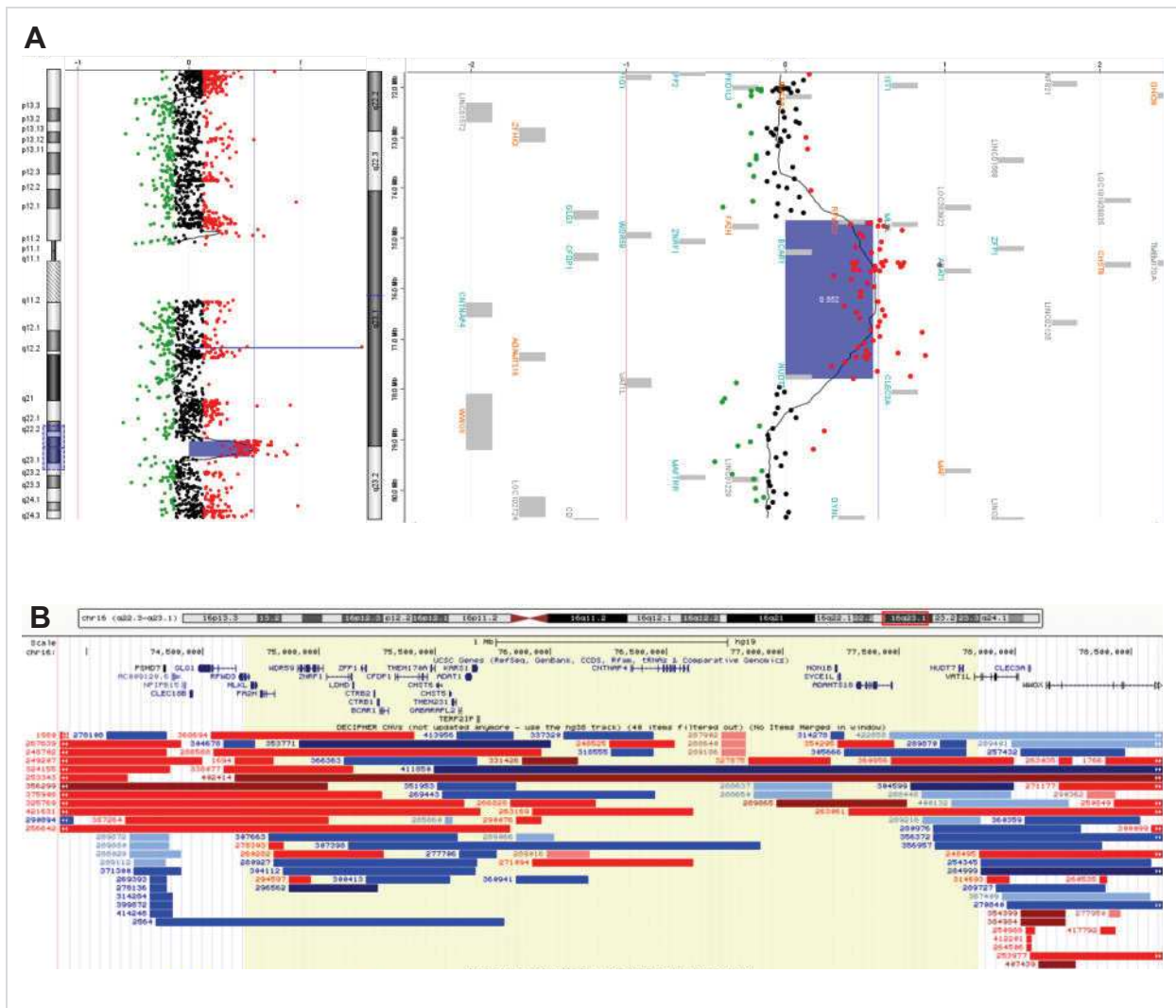


Figure 20 : Duplication en 16q23.1 (3,2 Mb), *de novo* chez le cas 8

A) Profil de CGH-array

B) Représentation sur UCSC : CNV du cas en jaune

- Cas 9

Il s'agissait de la première grossesse de ce couple. La mère avait un enfant d'une précédente union, en bonne santé. Elle avait pour principaux antécédents une malformation de Chiari diagnostiquée fortuitement à la suite d'un accident de la voie publique, des difficultés scolaires mineures avec un redoublement du CE2, ainsi qu'une chirurgie du palais. Le père présentait une hyperlaxité globale, et n'avait pas eu de difficultés scolaires majeures. L'échographie du T1 a retrouvé une HCN à 3,8 mm pour une LCC de 69 mm.

La CGH-array a retrouvé une duplication de 1,3 Mb en 11q24.2q24.3 comprenant le premier exon du gène *KIRREL3* (MIM #607761), candidat dans le syndrome de Jacobsen (MIM #147791), causé par une grande délétion 11q d'une taille supérieure à 6 Mb responsable de trouble du développement intellectuel, avec retard de croissance, épilepsie, dysmorphie faciale et malformations uro-génitales, cardiaques ou cérébrales ^{44,45}. Des variants faux-sens dans ce gène avaient été rapportés chez des patients avec un trouble du développement intellectuel ^{46,47} et un patient présentant des troubles du spectre autistique était porteur d'une délétion emportant uniquement ce gène (Decipher #331478). Concernant les duplications, un patient présentant une duplication similaire avait été décrit avec des anomalies cérébrales (Decipher #390295), deux patients avec un TND étaient porteur d'une petite duplication intragénique (Decipher #402878 et #402879) et un patients avec un trouble du développement intellectuel était porteur d'une duplication comprenant les derniers exons du gène (Decipher #377214). Ce CNV a donc été rendu comme VSI. (Figure 21)

Les analyses parentales ont montré que cette duplication était héritée du père, pouvant expliquer rétrospectivement certaines difficultés d'élocution et quelques signes morphologiques particuliers chez lui. L'échographie du T2 ne retrouvait pas d'anomalies particulières et le couple a poursuivi la grossesse à terme.

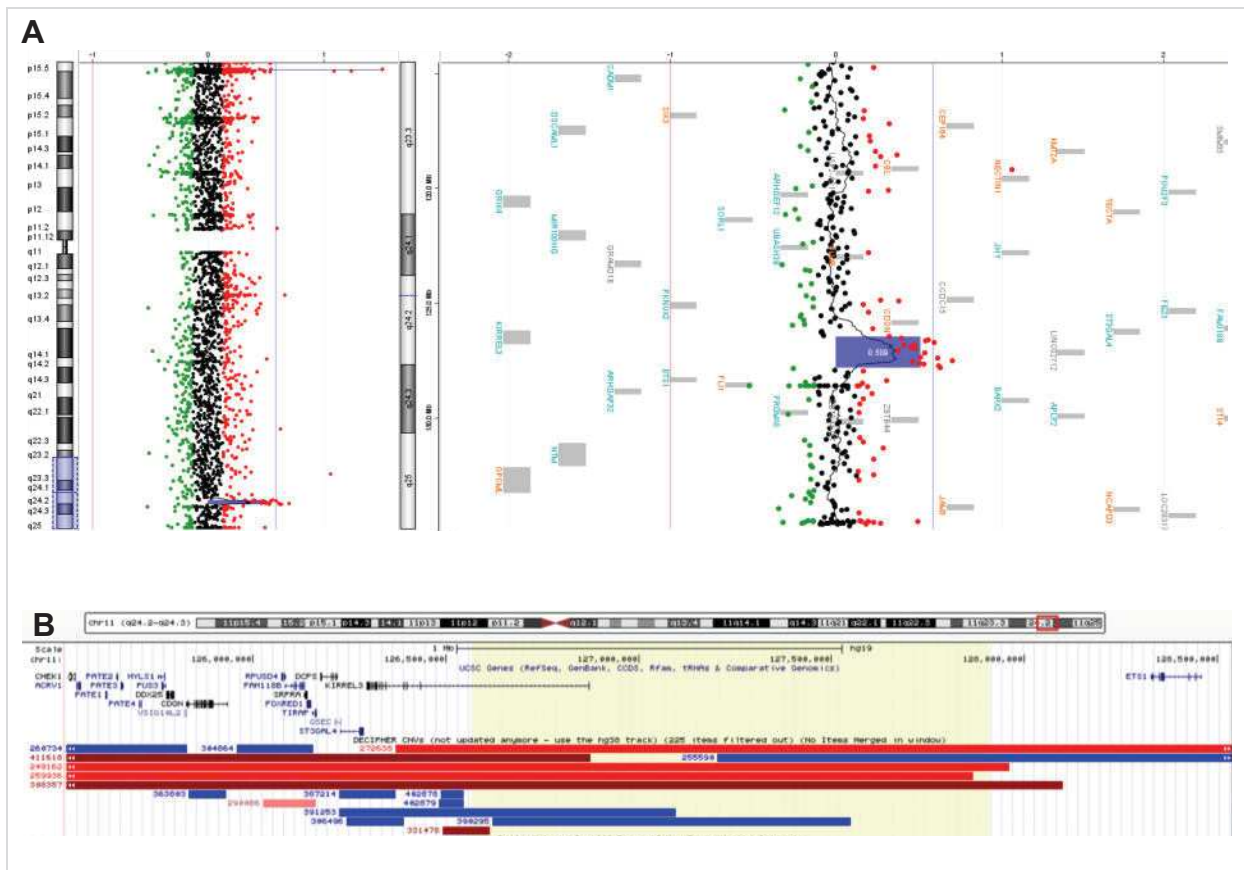


Figure 21 : Duplication en 11q24.2q24.3 (1,3 Mb), héritée du père chez le cas 9

A) Profil de CGH-array

B) Représentation sur UCSC : CNV du cas en jaune

- Cas 10

Il s'agissait de la quatrième grossesse d'un couple en bonne santé, ayant deux enfants sans antécédents à la suite d'une fausse couche précoce. L'échographie du T1 a retrouvé une HCN à 8 mm pour une LCC de 52 mm.

La CGH-array a retrouvé une délétion en 16p11.2 d'une taille de 600 kb. Il s'agissait de la délétion récurrente proximale BP4-BP5 classée comme PIEV, et constituant un facteur de prédisposition aux troubles neuropsychiatriques, avec une pénétrance estimée à 47% en globalité et retrouvée chez un des deux parents dans 30% des cas ⁴⁸. La pénétrance pour les troubles du développement intellectuel était de 20 à 40% avec une diminution moyenne du nombre de 39,4 points de QI ou une diminution de -1,8 DS par rapport aux membres de la famille non porteurs ^{31,49}. Parmi les sujets porteurs, 25% présentaient une épilepsie, 20% présentaient un trouble du spectre autistique et 75% des adultes présentaient une obésité ^{49,50}. Ce CNV a donc été rendu comme PIEV, sans lien avec l'HCN. (Figure 22)

Le suivi échographique a retrouvé à 16 SA une persistance de l'HCN mesurée à 11 mm avec un œdème préfrontal et des os longs courts. A 18 SA, l'œdème s'était majoré et généralisé avec un épanchement pleural bilatéral, et l'échographie retrouvait une dysmorphie crânio-faciale associant un hypertélorisme et des oreilles basses implantées.

Devant la découverte de ces signes échographiques, faisant évoquer une pathologie de la voie RAS, en association à la présence du CNV PIEV retrouvée, le couple a formulé une demande d'IMG à 19 SA. L'examen fœtopathologique a confirmé la dysmorphie crânio-faciale et les os longs courts et a retrouvé des syndactylies cutanées bilatérales des orteils II-III. Les explorations se poursuivent actuellement par l'analyse du séquençage du génome en trio.

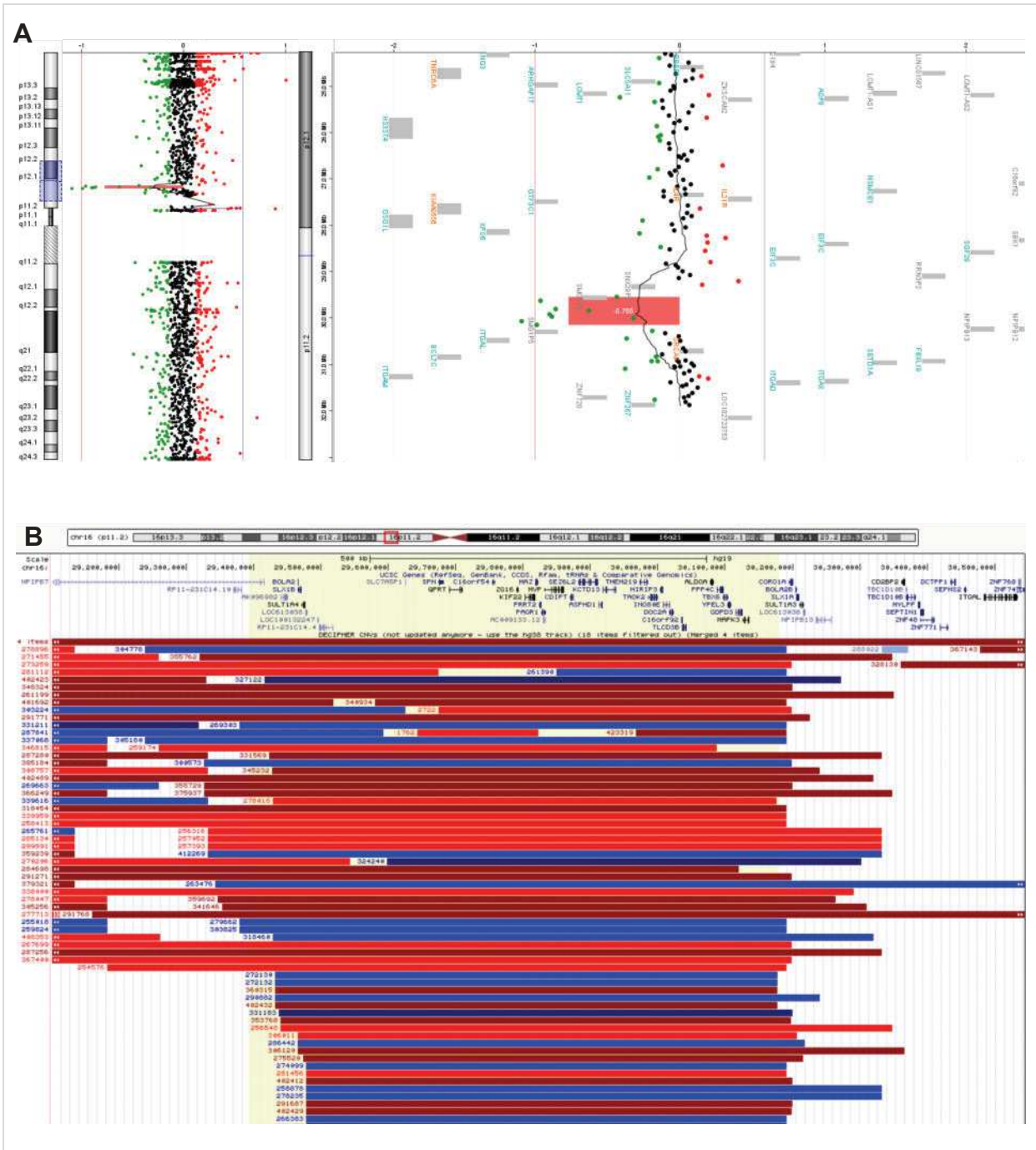


Figure 22 : Délétion récurrente BP4-BP5 en 16p11.2 (600 kb), *de novo* chez le cas 10

A) Profil de CGH-array

B) Représentation sur UCSC : CNV du cas en jaune

- Cas 11

Il s'agissait de la deuxième grossesse d'un couple en bonne santé ayant un enfant sans antécédents. L'échographie du T1 a retrouvé une HCN à 3,7 mm pour une LCC de 69 mm.

La CGH-array a retrouvé une délétion de 51 kb en 15q11.2, rendue comme VSI car emportant les 2 premiers exons du gène *SNRPN*, situé au sein du *locus* soumis à empreinte associé au syndrome de Prader-Willi (MIM #176270), qui est une cause d'hypotonie néonatale centrale sévère avec difficultés alimentaires, évoluant ensuite vers un trouble du développement intellectuel constant mais variable associée à une hyperphagie avec obésité centrale et des troubles du comportement. En période prénatale, ce syndrome entraîne dans la majorité des cas une diminution des mouvements actifs fœtaux, avec parfois un hydramnios ou un petit poids pour l'âge gestationnel. Le *locus* 15q11.2 étant soumis à empreinte parentale, le syndrome de Prader-Willi est lié à une absence d'expression de certains gènes d'origine paternelle (par délétion paternelle, disomie uniparentale maternelle ou anomalies du centre de l'empreinte). Des délétions similaires à celle de notre cas étaient rapportées pathogènes chez plusieurs patients présentant un TND, avec retard psychomoteur et trouble du développement intellectuel ou troubles du spectre autistique (Decipher #331052, #331186, #331554 et #331405). (Figure 23)

Ce CNV a été reclassé comme bénin secondairement à l'analyse spécifique du *locus* 15q13.11 par MS-MLPA (*methylation-specific multiplex-ligation-dependent probe amplification*), dont la méthode d'analyse le répertoriait comme polymorphisme connu. En effet, cette étude n'a pas retrouvé d'anomalies du profil de méthylation, ni d'autres anomalies du nombre de copie dans cette région critique. Le suivi échographique était par la suite rassurant et la grossesse a été poursuivie à terme. A la naissance, l'examen clinique de l'enfant était sans particularités.

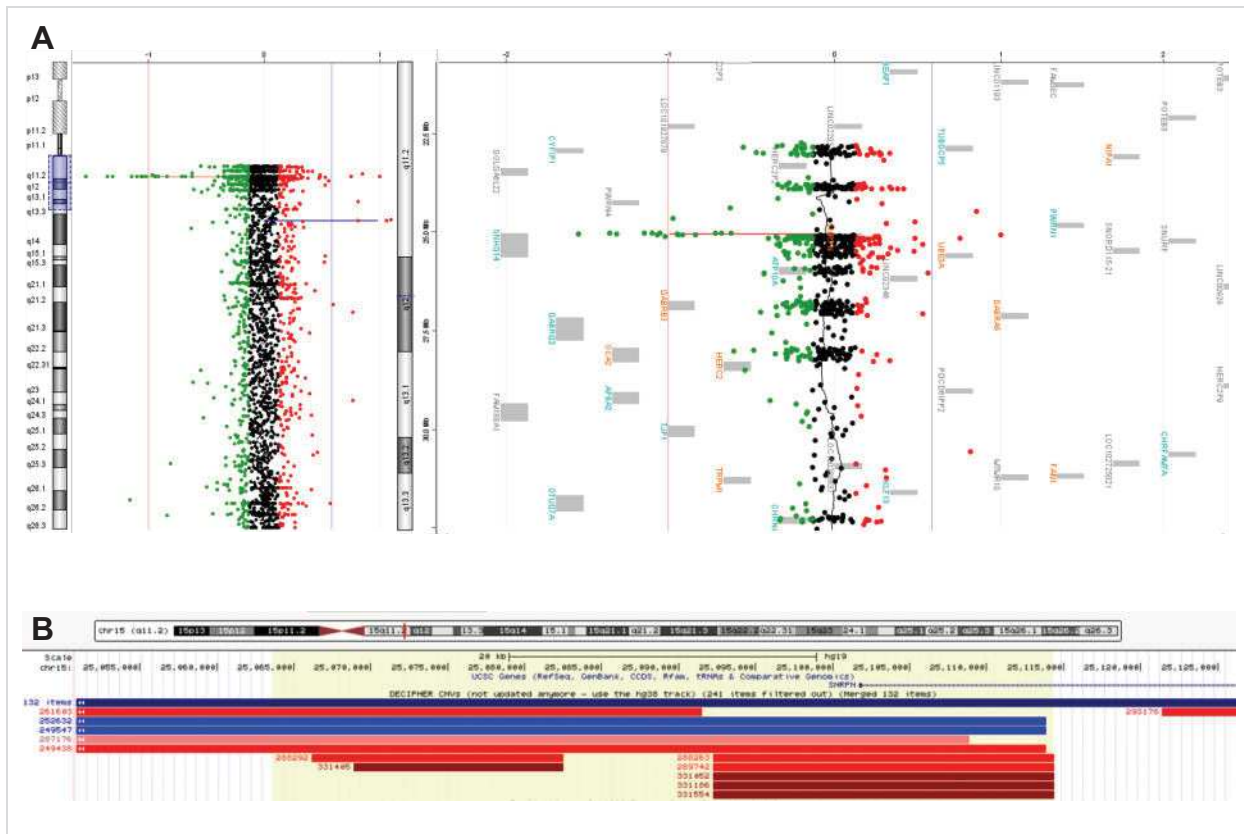


Figure 23 : Délétion en 15q11.2 (51 kb) emportant *SNRPN*

A) Profil de CGH-array

B) Représentation sur UCSC : CNV du cas en jaune

- Cas 12

Il s'agissait de la troisième grossesse d'un couple en bonne santé, avec un enfant en bonne santé et ayant eu une fausse couche précoce. L'échographie du T1 retrouvait une HCN à 3,8 mm pour une LCC de 56 mm.

La CGH-array a retrouvé une trisomie 22 homogène sur les cellules trophoblastiques (Figure 24). La trisomie 22 conduit habituellement à une fausse couche précoce quand elle est homogène chez le fœtus, elle peut également être confinée au placenta ou être retrouvée à l'état de mosaïque fœtale. Lorsqu'elle est retrouvée chez le fœtus, elle est responsable d'une atteinte polymalformative avec trouble du développement intellectuel en postnatal.

Le caryotype réalisé à partir d'une amniocentèse à 15 SA a finalement confirmé le caractère libre et homogène de la trisomie 22 chez le fœtus. Le couple a demandé une IMG qui a eu lieu à 17 SA.

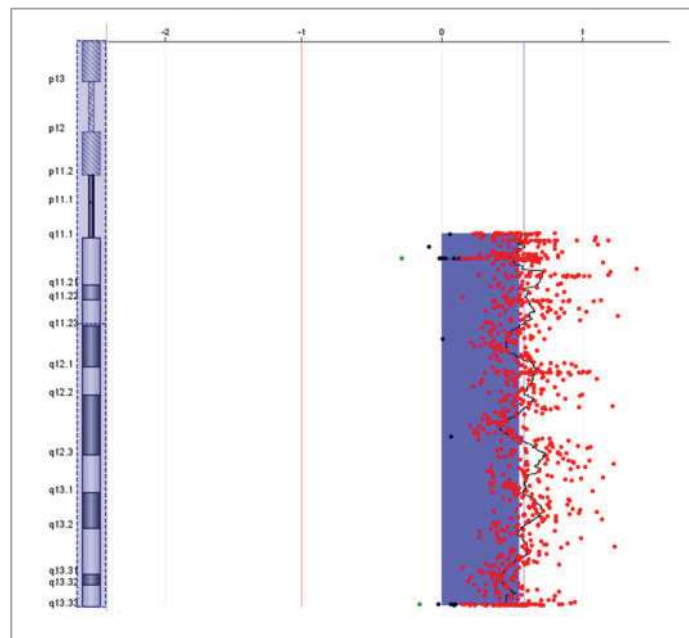


Figure 24 : Trisomie 22 homogène chez le cas 12

Profil de CGH-array

DISCUSSION

I. Aspects techniques et rappel des résultats

1.1 Détection de CNV

Par définition et du fait de sa résolution, la CGH-array détecte des CNV non vus au caryotype standard. Notre étude met donc en évidence un CNV dans 9,2% (12/131) cas d'HCN isolée après recherche d'aneuploïdie fréquente. (Tableau 5 et Figure 11)

La revue de la littérature identifie 20 études similaires à la nôtre, incluant au total 2333 cas, ce qui nous permet de mettre en perspective les résultats de notre série. Notre chiffre de 9,2% (12/131) est comparable à ceux retrouvés dans la littérature, variables entre 0 et 19%. Notre série retrouve 2 aneuploïdies rares, 3 CNV PIEV, 6 VSI, et 1 CNV probablement pathogène hérité. L'interprétation des données de la littérature met en évidence une CGH-array positive dans 6,5% (152/2333) des cas, retrouvant dans 2,4% (55/2333) des cas un VSI, dans 1,1% (26/2333) des cas un CNV PIEV, et dans 3% (71/2333) des cas un CNV probablement pathogène ou pathogène. (Tableau 6 et Annexe 3)

Ainsi, en cas d'HCN isolée, une anomalie chromosomique est mise en évidence dans environ 35% des cas, dont 30% de cas avec aneuploïdie fréquente (T13, T18, T21, monosomie X) et 5% de cas avec un CNV rare identifié par CGH-array.

1.2 Détection d'aneuploïdies

Dans notre étude, nous avons retrouvé deux cas d'aneuploïdies rares (trisomie 4 et trisomie 22) identifiées par CGH-array, théoriquement visibles sur un caryotype (cas 4 et 12). Ce cas de figure est également décrit dans plusieurs études utilisant la FISH interphasique ou la qPCR comme premier examen rapide⁵¹⁻⁶⁰, et rapportant un cas de trisomie 9 et un cas de trisomie 22. (Tableau 6)

Cette observation montre que le choix du type d'examen rapide réalisé en premier lieu permet d'expliquer en partie la variabilité selon les études du taux de CNV détectés en cas d'HCN. En effet, seule la technique du KVC permet un examen de l'ensemble des chromosomes, contrairement à la FISH interphasique ou à la qPCR.

Étude	Seuil d'HCN	Nombre de cas	CGH-array positive	VSI	PIEV	C4-C5	
						Total	Visible au caryotype [°]
Brisset ⁶¹ (2003)	≥ 3 mm	17	0	NA	NA	NA	NA
Tyreman ⁶² (2009)	SP	18	1	0	0	1	0
Leung ⁶³ (2011)	≥ 3,5 mm	38	3	1	0	2	0
Shaffer ⁶⁴ (2012)	SP	586	42 7,1%	23	0	19	NR
Srebniak ⁶⁵ (2012)	SP	15	1	0	1	0	NA
Armengol ⁶⁶ (2012)	SP	25	1	0	1	0	NA
Faas ⁶⁷ (2012)	SP	28	2	1	1	0	NA
Rooryck ⁵¹ (2013)	SP	57	3	0	0	3	2
Evangelidou ⁶⁸ (2013)	SP	16	3	2	0	1	0
Yatsenko ⁵² (2013)	SP	23	1	0	0	1	1
Fiorentino ⁵³ (2015)	SP	25	3	0	0	3	2
Hillman ⁵⁴ (2013)	≥ 3,5 mm	35	1	0	0	1	1
Brady ⁶⁹ (2014)	SP	19	3	0	1	2†	1
Oneda ⁵⁵ (2014)	≥ 3 mm	53	4	3	0	1	1
Huang ⁷⁰ (2014)	SP	199	2	2	0	0	NA
Donnelly ⁷¹ (2014)	≥ 3,5 mm	186	6	1	4	1	0
Lund ⁵⁶ (2015)	≥ 3,5 mm	94	15	1	6	8†	6
Egloff ⁵⁷ (2018)	≥ 3,5 mm	599	32 5,3%	8	7	17†	9
Su ⁵⁸ (2019)	≥ 3,5 mm	46	10	6*	3	1†	1
Sinajon ⁵⁹ (2020)	≥ 3,5 mm	107	6	0	0	6	4
Zhou ⁶⁰ (2023)	≥ 6,5 mm	16	1	0	0	1	1
Notre étude (2024)	≥ 3,5 mm	131	12	6	3	3	2
Total	SP	2333	152 (6,5%)	55 (2,4%)	26 (1,1%)	71 (3%)	31/52

Tableau 6 : Revue de la littérature reprenant le nombre de CNV identifiés par CGH-array devant une HCN isolée avec notre interprétation du résultat

HCN = hyperclarté nucale ; SP = sans précision ; NA = non applicable ; NR = non renseigné

* dont 3 reclassés bénin

† dont 4 caractérisés comme « incident » : détails disponibles dans l'annexe 3

° Nous avons considéré une anomalie comme visible au caryotype lorsque sa taille était supérieure à 5 Mb. Les données étaient disponibles pour toutes les études sauf celle de Shaffer et al., soit pour 52 cas.

1.3 Délai de résultat

Dans notre série, la temporalité de la restitution du résultat était compatible avec le délai de trois semaines préconisé en période prénatale. En effet, l'absence de nécessité d'une culture cellulaire permet au mieux un résultat en une semaine, alors que la réalisation d'un caryotype standard nécessite au minimum trois semaines.

1.4 Limites de la CGH-array

Par rapport au caryotype standard, la CGH-array ne permet pas de mettre en évidence des variations à l'état de mosaïque en faible pourcentage, de l'ordre de 15 à 20%, ou des variations ponctuelles qui ne seraient visibles que par séquençage.

De plus, les résultats de CGH-array nécessitent souvent une étude de la ségrégation parentale afin d'aider à leur interprétation. La nécessité des prélèvements parentaux est plus rare pour les résultats de caryotype, par exemple en cas de translocation équilibrée non connue.

En ce qui concerne les données incidentes, qui n'ont pas de lien avec l'indication de l'examen et dont la découverte est fortuite, la conduite à tenir diffère en cas d'analyse chromosomique par caryotype standard ou par CGH-array. Le fait de restituer une donnée incidente, mise en évidence par caryotype est habituellement accepté (syndrome de Klinefelter, translocation équilibrée) puisque le résultat d'un caryotype correspond à sa formule chromosomique. Pour la CGH-array, la gestion des données incidentes est moins consensuelle et correspond à un questionnement de longue date. En effet, la prescription d'une CGH-array se fait dans une indication précise, selon les signes observés en prénatal ou en postnatal, et la restitution d'un éventuel CNV détecté peut donc se faire indépendamment du lien avec l'indication initiale. Certains centres utilisent ainsi des puces à façon, soit des puces dont les fragments d'ADN ne couvrent pas l'ensemble du génome, privilégiant certaines zones d'intérêt par rapport à d'autres, afin de limiter le risque de découverte de données incidentes ⁷².

II. Intérêt médical

2.1 Objectifs de l'examen

L'objectif du diagnostic prénatal en cas d'HCN est de pouvoir préciser le pronostic pour la grossesse en cours et la conduite à tenir en période néonatale. L'analyse chromosomique par CGH-array fait partie des outils à disposition pour répondre à cet objectif, mais soulève également des problématiques liées aux difficultés d'interprétation et à la nature des résultats parfois mis en évidence.

2.2 Difficultés d'interprétation

De manière générale, les résultats génétiques sont des données parfois difficiles d'interprétation, *a fortiori* en période prénatale où la sémiologie est moins bien connue et parfois différente des signes cliniques observables et décrits en période postnatale. Bien qu'elle soit plus facile à réaliser sur le plan technique que le caryotype standard, la CGH-array présente des difficultés d'interprétations quant à la pathogénicité des CNV, du fait de l'hétérogénéité des anomalies mises en évidence, et quant au pronostic envisagé. En effet, les anomalies visibles au caryotype sont plus fréquemment les mêmes (trisomie 13, 28, 21, monosomie X, triploïdie), avec des phénotypes associés plutôt homogènes pour une anomalie donnée. La CGH-array détecte quant à elle des VSI, dont les phénotypes associés sont moins bien décrits, ou des CNV PIEV, dont les phénotypes associés correspondent à de larges spectres et sont plus difficiles à prédire en période prénatale.

2.2.1 Sur le plan de la pathogénicité

Parmi les cas de CGH-array positive de notre étude, nous avons retrouvé 6 VSI, concernant 4,6% (6/131) des cas au total, et correspondant à la majorité des types de résultats de CGH-array positive (6/12). Ce chiffre est supérieur à la moyenne de 2,4% obtenue à partir de la revue de la littérature, ce qui peut être expliqué par le fait que certaines études rapportent uniquement les CNV identifiés comme clairement pathogènes. (Tableau 6 et Annexe 3)

Afin de réduire le risque de subjectivité dans l'interprétation des CNV, des critères de pathogénicité ont été proposés (Tableau 1) Ainsi, des VSI sont parfois restitués en période prénatale du fait de leur caractère rare et/ou de leur grande taille, ou emportant des gènes non décrits en pathologie humaine mais étant des gènes candidats possiblement impliqués dans les TND. Dans les cas 1, 2, 5, et 8, un VSI dont le caractère *de novo* l'aurait reclassé comme pathogène a été restitué afin de réaliser une étude de ségrégation parentale.

Dans le cas 1, la délétion de 747 kb emportant deux gènes haploinsuffisants (*PAX8* et *POLR1B*), mais non impliqués dans les troubles du développement intellectuel, était interprétée comme VSI. S'il avait été hérité d'un parent sain, ce CNV serait resté interprété comme VSI. Du fait du caractère *de novo*, il aurait pu être interprété comme CNV probablement pathogène (classe 4). Néanmoins, il existait peu de données disponibles permettant de prédire le phénotype postnatal sur le plan craniofacial et en termes de risque de TND, et le couple a poursuivi la grossesse.

La duplication de 927 kb en 1q41 du cas 2, n'emportait aucun gène connu, mais était rapportée chez un patient présentant un trouble du développement intellectuel, suffisant à l'interpréter comme VSI. Néanmoins, le caractère hérité d'un parent asymptomatique a permis de le réinterpréter comme bénin (classe 1).

Les duplications des cas 5 et 8, respectivement de 1,5 Mb en 19q13.11q13.12 et de 3,2 Mb en 16q23.1 emportaient chacune un gène impliqué dans les TND dont l'haploinsuffisance n'était pas clairement prouvée, mais dont des duplications similaires étaient décrites. Dans le cas 5, le CNV n'a pas été reclassé du fait de son caractère hérité d'un parent asymptomatique et le couple a poursuivi la grossesse. Le CNV *de novo* du cas 8 aurait pu être reclassé comme probablement pathogène (classe 4), avec néanmoins une incertitude importante, et le couple a poursuivi la grossesse.

La duplication de 1,3 Mb en 11q24.2q24.3 du cas 9 emportait la région 5' et le premier exon d'un gène candidat dans les TND (*KIRREL3*). D'autres patients avec des duplications intragéniques de *KIRREL3* étaient décrits, mais sans données disponibles permettant de conclure au potentiel mécanisme de pathogénicité de ce gène. Si ce CNV avait été *de novo*, il n'aurait pas été reclassé. Dans notre cas, le caractère hérité du père a entraîné un interrogatoire médical plus précis, mettant en évidence chez lui la présence de signes mineurs, et soulevant la question de l'implication du CNV dans ces signes. Ainsi, l'interprétation clinico-biologique secondaire à la ségrégation parentale a permis de rassurer le couple qui a poursuivi la grossesse.

Ces cas illustrent le fait que l'interprétation se fait selon l'état des connaissances à un instant donné, influencées notamment par les différentes bases de données (BDD) disponibles. Certains patients rapportés dans les BDD, porteurs d'un CNV et présentant un TND peuvent présenter une autre explication génétique à leur phénotype, notamment un variant ponctuel identifiable par séquençage de l'exome ou du génome. En postnatal, la CGH-array reste un examen de première intention dans les TND et certains patients porteurs d'un CNV interprété comme VSI sont donc inclus dans les bases de données, sans données génotypiques disponibles concernant un éventuel séquençage de l'exome ou du génome, et constituant un argument en faveur de la pathogénicité de ce CNV. Inversement, les BDD utilisées ne pouvant être exhaustives, et la fonction de l'ensemble des gènes humains n'étant pas connue à l'heure actuelle, il est possible dans certains cas qu'un VSI n'ait pas été restitué à un moment donné, et qu'il soit finalement reclassé pathogène selon l'évolution des connaissances.

Enfin, la délétion de 51kb en 15q11.2 du cas 11 emportait 2 exons d'un gène connu (*SNRPN*) situé au *locus* du syndrome de Prader-Willi, dont le diagnostic génétique est habituellement fait devant une suspicion clinique, par examen ciblé de la région avec analyse de la méthylation. Dans le cas 11, ce diagnostic a pu être écarté secondairement à la réalisation de cette analyse spécifique par MS-MLPA, mais ce cas de figure reste rare et très spécifique à ce *locus* et au mécanisme responsable de ce syndrome impliquant la méthylation. En effet, il n'existe habituellement pas d'autres examens complémentaires pour affirmer ou infirmer la pathogénicité d'un CNV.

2.2.2 Sur le plan de l'incertitude pronostique

Dans les cas 3, 7 et 10, nous avons identifié des délétions récurrentes interprétées comme CNV PIEV, respectivement en 22q11.21 de 2,8 Mb A-D, en 16p13.11 de 1,4 Mb, et en 16p11.2 de 600 kb BP4-P5. Les recommandations pour la classification et à l'interprétation des CNV identifiés de manière récurrente du réseau AChro-Puce indiquent que les CNV PIEV doivent être considérés comme contribuant au phénotype du patient en cas de TND avéré. En revanche, ils doivent être considérés comme des facteurs de susceptibilité aux TND en cas de découverte fortuite en diagnostic prénatal, ne pouvant alors justifier d'une demande d'IMG du fait de l'hétérogénéité clinique.

L'identification de ce type de CNV mène donc à une information complexe pour les couples, selon la pénétrance estimée pour chacun de ces CNV, selon le caractère hérité ou *de novo*, selon l'histoire et la perception du couple et du médecin.

Même en cas de CNV pathogène clairement identifié, la prédiction du phénotype peut s'avérer difficile. En effet, en excluant les deux cas d'aneuploïdies, le seul CNV restitué comme pathogène dans notre étude était également retrouvé chez le père et *a priori* chez le grand-père, tous deux en bonne santé et ayant présenté une HCN (cas 6). D'autres observations de transmission familiale rapportées dans la littérature laissent suggérer que ce CNV peut présenter un mode d'expression ayant un certain degré de pénétrance incomplète et une expressivité variable, avec un spectre d'expression plus large que celui des cas index décrits. Ce cas de figure illustre le fait que la prédiction du phénotype peut rester difficile même en cas d'identification d'un CNV classé comme pathogène. D'autres rares cas de CNV non récurrents mais présentant un certain degré de pénétrance incomplète ont été décrits. Par exemple, des délétions du gène *ANKS1B* au *locus* 12q23.1 peuvent survenir *de novo*, mais sont très souvent héritées d'un parent asymptomatique. (Decipher #252112, #491232, #263857 et #259749).

Par ailleurs, la revue de la littérature a retrouvé certains CNV rendus pathogènes présentant en fait les critères d'un CNV PIEV tels que nous les avons définis. Ainsi, nous avons retrouvé 7 fois dans la littérature la duplication 22q11.21 présentée par le cas 3, presque toujours interprétée comme CNV pathogène, notamment dans la littérature issue de pays non francophones, illustrant les possibles différences d'interprétation selon les centres et à l'échelle internationale. (Annexe 3)

2.2.3 Sur le plan du lien avec l'HCN

La mise en évidence d'un CNV PIEV en contexte d'HCN isolée peut être considérée comme une découverte fortuite puisque l'HCN n'est pas un signe connu associé à ces CNV. De plus, leur prévalence individuelle sur notre effectif total reste faible (<1%), se rapprochant ainsi de celle observée en population générale.

Nous avons retrouvé dans la littérature quatre cas de CNV interprétés comme incidents : deux cas porteurs d'une délétion hors phase du gène *DMD* héritée de la mère et responsable de la dystrophie musculaire de Duchenne (MIM #310200), un cas porteur d'une délétion du bras long du chromosome Y emportant le *locus AZF*, responsable d'infertilité par d'azoospermie (MIM #415000), et un cas porteur d'une délétion du gène *STS* héritée de la mère et responsable d'ichtyose avec une transmission récessive liée à l'X (MIM #308100).

Dans la littérature, certains cas de CNV correspondant à des syndromes microdélétionnels connus à forte pénétrance ont été mis en évidence comme la délétion 5q35 emportant *NSD1* et correspondant au syndrome de Sotos, (MIM #117550) ou la délétion 17q21.31 emportant *KANSL1* et correspondant au syndrome de Koolen de Vries (MIM #610443). Dans ces syndromes, l'HCN n'est pas un signe habituellement décrit, soit en raison d'une véritable absence de lien avec eux, soit en raison d'une description incomplète du phénotype fœtal qui leur est associé.

Dans le cas 6, l'HCN présentée par le fœtus semblait être expliquée par le CNV identifié 7q11.23q21.11 puisque le père porteur avait également présenté une HCN, ainsi que son propre père dont le statut génétique était inconnu. Néanmoins, la deuxième grossesse de ce couple, pour laquelle le fœtus était également porteur du CNV mais ne présentait pas d'HCN, a reposé la question du lien entre l'HCN et le CNV.

2.3 Intérêt de la ségrégation parentale

Dans six de nos cas, un VSI a été rendu avant ségrégation parentale. Cette dernière a mis en évidence le caractère hérité du CNV dans la moitié des cas, permettant ainsi d'adopter un discours rassurant pour la suite de la grossesse quand le parent était paucisymptomatique (cas 5 et 9) voire de le reclasser en bénin quand le parent était asymptomatique (cas 2).

Trois CNV PIEV ont été mis en évidence, *de novo* dans deux cas (cas 3 et 10) et hérité dans un cas (cas 7). Dans le cas 7 où le CNV PIEV était hérité d'un parent, il existait un contexte familial de difficultés scolaires, l'autre parent étant lui-même porteur d'un autre CNV PIEV, et la grossesse a été poursuivie.

En revanche, le couple du cas 6 a demandé à accéder à une IMG dans les suites immédiates de l'information concernant la délétion de 3,8 Mb en 7q11.23q21.11 interprétée comme probablement pathogène et héritée du père, avant obtention des résultats de la ségrégation parentale.

De manière générale, des cas de récurrence familiale d'HCN ont été décrits dans la littérature chez des sujets en bonne santé, suggérant un déterminisme génétique parfois familial de l'HCN ⁷³.

L'étude de la ségrégation parentale est donc importante pour l'interprétation du résultat mais aussi pour la perception de ce résultat par le couple. Il peut être discuté de réaliser les prélèvements parentaux de manière concomitante au prélèvement invasif, permettant une interprétation et un rendu du résultat plus complets d'emblée. Néanmoins, le fait de réaliser la ségrégation parentale après rendu du premier résultat permet une interprétation clinico-biologique et de pouvoir donner un temps de réflexion. Ainsi la conduite à tenir quant à la temporalité de la ségrégation familiale semble être à adapter à la demande du couple lors de l'information initiale.

2.4 Suivi échographique et postnatal

Bien qu'aucune malformation cardiaque n'ait été retrouvée dans le groupe CGH-array positive et que nous n'ayons pas récupéré systématiquement l'information pour le groupe CGH-array négative, l'échographie intermédiaire couplée à l'échographie cardiaque fœtale autour de 18 SA, reste un élément pronostique majeur dans le suivi des HCN isolées, indépendamment du résultat de la CGH-array.

Dans les deux cas où le VSI était *de novo* (cas 1 et 8), le suivi échographique était sans particularités, en dehors d'une dysplasie multi-kystique rénale unilatérale chez un des fœtus (cas 1) et les grossesses ont donc été poursuivies à terme. Après la naissance, l'examen clinique pédiatrique était sans particularités (cas 8) ou retrouvait de discrets signes morphologiques (cas 1).

En revanche, dans les deux cas où le CNV PIEV était survenu *de novo*, les grossesses ont été interrompues à 19 SA devant la persistance de l'HCN associée dans un cas à des os longs courts et à des particularités morphologiques (cas 3 et 10). Les couples concernés ont formulé une demande d'IMG devant l'évolution échographique défavorable qui pouvait difficilement être expliquée par la seule présence du CNV PIEV.

Dans notre étude, toutes les demandes d'IMG ont donc été formulées en cas d'aneuploïdie ou de CNV classe 4 (cas 4, 6 et 12) ou en cas d'évolution échographique défavorable (cas 3 et cas 10). Dans le cas 10, l'évolution échographique a été l'élément déclencheur dans la décision du couple qui aurait été plutôt conservateur en cas de délétion 16p11.2 isolée ou en cas de syndrome de Noonan isolé. L'identification du seul CNV n'aurait donc pas modifié la trajectoire de la grossesse, mais a contribué à la prise de décision du couple. Dans le cas 6, la grossesse a été interrompue devant la présence d'un CNV classé probablement pathogène, alors que la deuxième grossesse de ce couple pour laquelle le fœtus était porteur du même CNV mais ne présentait pas d'HCN a été poursuivie.

De manière générale, aucun CNV identifié dans notre série n'a conduit à une intervention médicale ciblée pendant la grossesse ou en période postnatale. En effet, le suivi échographique morphologique précoce et l'examen clinique à la naissance puis le suivi pédiatrique sont des éléments de la prise en charge déjà recommandés en cas d'hyperclarté nucale isolée, quel que soit le résultat de la CGH-array.

2.5 Intérêt d'une discussion pluridisciplinaire

L'analyse des chromosomes par CGH-array devant une HCN isolée a pour particularité d'être un examen prescrit par le gynécologue, interprété par le biologiste, et dont la restitution du résultat est à la charge du généticien clinicien en cas de résultat positif. La multiplication des interlocuteurs peut être perçue comme une limite à la réalisation de la CGH-array en cas d'HCN isolée, mais permet toutefois d'organiser une évaluation pluridisciplinaire de la demande du couple afin de pouvoir y adapter la prise de décision.

La discussion pluridisciplinaire prend d'autant plus son intérêt lorsqu'il existe un doute concernant l'interprétation d'un VSI ou l'intérêt de rendre un CNV PIEV.

2.6 En cas de CGH-array négative

Il persiste un risque résiduel de pathologie en cas de CGH-array négative, notamment en cas d'HCN persistante pouvant être associée au syndrome de Noonan (MIM #163950) et aux autres atteintes de la voie RAS⁷⁴. Ces pathologies ne seraient détectables que par séquençage à très haut débit (exome, génome, panel) et soulèvent des questions similaires concernant les difficultés d'interprétation, avec des corrélations génotype-phénotype parfois difficiles à établir, et un risque accru de détection de données incidentes⁷⁵⁻⁷⁸.

Certaines études recommandent donc de réaliser un séquençage du génome après CGH-array négative en cas d'anomalies fœtales multiples mais discutent l'intérêt de cet examen en cas d'anomalie fœtale isolée⁷⁹.

III. Aspects psychologiques et éthiques

3.1 Contexte périnatal

La mise en évidence d'une anomalie foetale est source d'anxiété parentale avec un vécu parfois traumatique mettant en jeu des mécanismes de deuil, au moment du diagnostic et dans la période périnatale ⁸⁰⁻⁸². Dans certains cas, il a été montré que les niveaux d'anxiété parentale élevée persistaient sur le long terme dans les mois suivant la naissance, et parfois jusqu'à plus de dix ans après le diagnostic ⁸³⁻⁸⁵, bien qu'une étude décrive une diminution des signes de stress post-traumatique sur la première année ⁸⁶.

Or il a été montré que dans les grossesses à haut risque, un niveau élevé d'anxiété parentale, notamment maternelle, en période périnatale est associé à un risque concernant le vécu émotionnel de la grossesse et de la période postnatale, pouvant faire craindre un impact sur l'attachement à court terme ⁸⁷.

3.2 Information claire et loyale

Dans notre étude, 3 CNV PIEV et 6 VSI ont été identifiés. L'identification de ces deux types de CNV engendre une complexité de l'information médicale donnée au couple au moment du résultat, alors que l'information donnée par le médecin se doit avant tout d'être claire et compréhensible, pertinente et adaptée à la situation particulière du couple. Nous nous sommes donc demandé de quelle manière cette information complexe pouvait être comprise par le couple.

Dans la littérature, peu d'études ont analysé ces aspects de manière spécifique à la CGH-array. Néanmoins, une modélisation a été proposée, décrivant quatre façons différentes de percevoir l'information médicale : celle conçue par le médecin, en opposition à celle finalement délivrée et celle retenue par le patient, en opposition à celle initialement attendue. (Figure 25) Des différences significatives ont été montrées en termes de taux d'information donnée selon le médecin et selon le patient, concernant notamment l'annonce diagnostique, l'explication de la maladie, et le déroulement pratique pour la suite ⁸⁸.

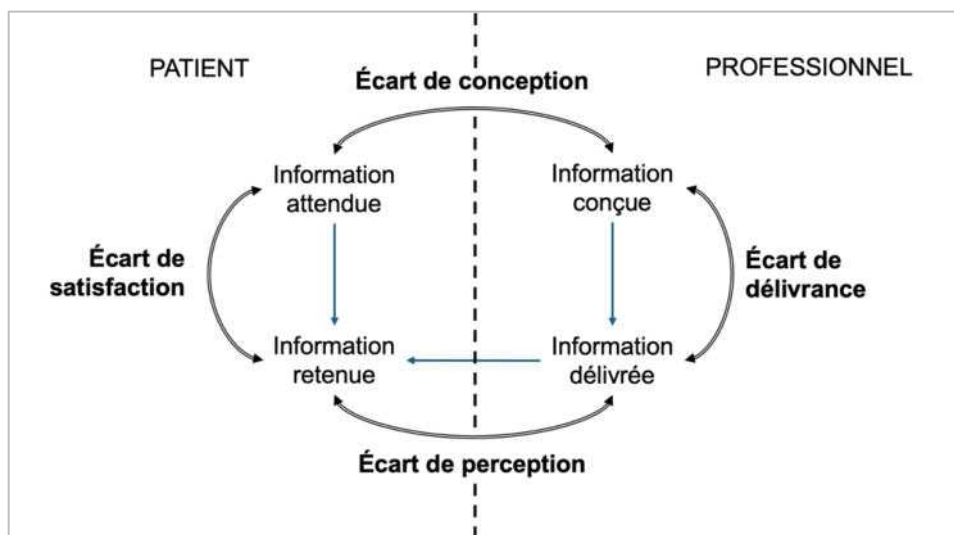


Figure 25 : Adaptation du cycle de la qualité à l'information du patient, d'après Nachin⁸⁸

Des préoccupations concernant le caractère éclairé du consentement secondaire à une information à propos des tests génétiques ont déjà été soulevées au sujet du DPNIc. Une étude rapporte qu'une sur cinq femmes n'avait pas conscience d'avoir réalisé un dépistage génétique par DPNIc⁸⁹.

Nous n'avons pas retrouvé d'études concernant les VSI mis en évidence par CGH-array, mais certaines sources recommandent que l'éventuelle restitution d'un VSI mis en évidence par séquençage du génome doit être discutée en amont du test génétique et doit être incluse dans le consentement⁹⁰.

Dans le cadre de la CGH-array, il est alors nécessaire de discuter et d'anticiper avec les couples la temporalité concernant la restitution des résultats et les prélèvements parentaux pour étude de ségrégation. De même, il est important d'envisager en amont avec le couple les différents cas de figures pouvant se présenter lors de la réalisation de cet examen. (Tableau 7)

Dans certains cas de CNV hérités, la question de l'information aux apparentés peut se poser. En effet la mise en évidence d'une anomalie pathogène chez un individu le rend responsable auprès de ses apparentés et nécessite qu'il leur transmette l'information. Néanmoins dans le cas 6, l'information à transmettre concernant le CNV identifié est complexe, s'inscrivant dans le contexte particulier qu'est la période prénatale, et associée à un choix personnel au couple quant à la grossesse en cours.

Type de CNV et transmission	<i>De novo</i>	Hérité
C4-C5 (1%)	Situation « attendue » lors de la prescription de l'examen Parfois donnée incidente	Similaire au cas de figure d'un CNV PIEV, dépend de l'état de santé du parent porteur du CNV A interpréter avec prudence
PIEV (4-5%) Relativement fréquent en population générale, souvent hérité Généralement bien documenté	Information qui dépend du % de la pénétrance, des signes possibles, de l'histoire et de la perception du couple et du médecin Intérêt d'une discussion pluridisciplinaire avec un généticien clinicien	
VSI (2-3%) Rare Généralement peu documenté	Information qui dépend des connaissances médicales à un instant donné Intérêt d'une discussion pluridisciplinaire Possiblement bénin si le parent porteur est asymptomatique Possiblement pathogène si <i>de novo</i>	
CGH-array négative (>90%)	Question du risque résiduel	
<u>Dans tous les cas</u>		
<p style="text-align: center;">Prescription Résultat Suivi psychologique Discussion avec le couple +/- ségrégation parentale</p> <p style="text-align: center;">Information éclairée</p> <p>The diagram features a horizontal blue arrow pointing to the right. Above the arrow, three vertical lines mark key stages: 'Prescription', 'Résultat', and 'Suivi psychologique Discussion avec le couple +/- ségrégation parentale'. Below the arrow, four text blocks describe the corresponding actions: 'Anticipation d'une éventuelle ségrégation parentale' (under Prescription), 'Discussion pluridisciplinaire indispensable' (under Résultat), 'Échographie morphologique et cardiaque fœtale' (under Suivi psychologique), and 'Examen clinique à la naissance et suivi pédiatrique' (at the end of the arrow).</p> <p style="text-align: center;">Anticipation d'une éventuelle ségrégation parentale Discussion pluridisciplinaire indispensable Échographie morphologique et cardiaque fœtale Examen clinique à la naissance et suivi pédiatrique</p>		

Tableau 7 : Schématisation des cas de figures possibles lors de la prescription d'une CGH-array en cas d'HCN isolée sans aneuploïdie fréquente

Case verte et rouge : cas de figures « simples » en cas de CNV pathogène clairement identifié ou en cas de CGH-array négative ; Cases grises : situations complexes

IV. Conclusion

Nous avons montré que l'examen des chromosomes par CGH-array devant une HCN isolée est un examen complexe dans son interprétation. En effet, parmi les 70% de cas d'HCN isolée ne présentant pas d'aneuploïdie fréquente, cet examen identifie dans environ 7% des cas un CNV rare dont la pathogénicité et le lien avec les signes échographiques observés ne sont pas clairement établis, contrairement à la mise en évidence d'une T21 par exemple.

Les cas de notre série et la reprise de la littérature montrent que la classification des CNV est soumise à l'interprétation clinico-biologique et que cette dernière varie selon les critères d'interprétation choisis et l'évolution de nos connaissances. Par exemple, l'élargissement du nombre de descriptions des cas porteurs de CNV récurrents a entraîné la proposition de la catégorie des CNV PIEV dans la classification.

La difficulté principale de la CGH-array en contexte prénatal est posée par les VSI, qui peuvent souvent être reclassés comme bénins s'ils hérités, et plus rarement comme pathogène s'ils *de novo*. Or dans l'indication de l'HCN isolée, un VSI a été mis en évidence dans 6% des cas de notre étude, ne modifiant pas la conduite à tenir pour la grossesse et la période prénatale par rapport au suivi échographique. Au total, ces VSI ont été rapportés dans cette indication dans 2-3% des cas dans la littérature.

Malgré ces observations, certaines études proposent de réaliser une CGH-array comme examen de première intention en cas de grossesse à haut risque définie d'après le dosage des marqueurs au T1 ou en cas d'âge maternel avancé ^{10,91}.

Du fait de cette complexité d'interprétation et du contexte psychologique particulier en lien avec le diagnostic prénatal, une information éclairée au couple est primordiale, notamment en amont du test, ainsi qu'un accompagnement psychologique et qu'une discussion pluridisciplinaire, surtout en cas de mise en évidence d'un CNV difficile d'interprétation.

BIBLIOGRAPHIE

1. Wright, D., Kagan, K.O., Molina, F.S., Gazzoni, A., and Nicolaidis, K.H. (2008). A mixture model of nuchal translucency thickness in screening for chromosomal defects. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 31, 376–383. <https://doi.org/10.1002/uog.5299>.
2. Salomon, L.J., Chalouhi, G.E., Bernard, J.-P., Ville, Y., and Société française pour l'amélioration des pratiques échographiques (SFAPE) (2009). Nuchal translucency thickness at 11-14 weeks of gestation: French charts and equations. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 38, 635–641. <https://doi.org/10.1016/j.jgyn.2009.06.006>.
3. Haak, M.C. (2003). Pathophysiology of increased nuchal translucency: a review of the literature. *Human Reproduction Update* 9, 175–184. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmg008>.
4. L'Herminé-Coulomb, A. (2005). Physiopathologie de la nuque épaisse. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* 34, 89–96. [https://doi.org/10.1016/S0368-2315\(05\)82694-8](https://doi.org/10.1016/S0368-2315(05)82694-8).
5. Souka, A.P., Von Kaisenberg, C.S., Hyett, J.A., Sonek, J.D., and Nicolaidis, K.H. (2005). Increased nuchal translucency with normal karyotype. *Am J Obstet Gynecol* 192, 1005–1021. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2004.12.093>.
6. 20220930-Aide-a-l-interpretation-CNV-revise-2022-VF.pdf.
7. Itsara, A., Cooper, G.M., Baker, C., Girirajan, S., Li, J., Absher, D., Krauss, R.M., Myers, R.M., Ridker, P.M., Chasman, D.I., et al. (2009). Population analysis of large copy number variants and hotspots of human genetic disease. *Am J Hum Genet* 84, 148–161. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2008.12.014>.
8. Malan, V., and Romana, S. (2012). [Diagnosis of chromosomal abnormalities by array CGH in constitutional pathology: the end of the first-line karyotype]. *Arch Pediatr* 19, 437–442. <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2012.01.004>.
9. Miller, D.T., Adam, M.P., Aradhya, S., Biesecker, L.G., Brothman, A.R., Carter, N.P., Church, D.M., Crolla, J.A., Eichler, E.E., Epstein, C.J., et al. (2010). Consensus Statement: Chromosomal Microarray Is a First-Tier Clinical Diagnostic Test for Individuals with Developmental Disabilities or Congenital Anomalies. *Am J Hum Genet* 86, 749–764. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2010.04.006>.
10. Luo, X., Zhu, H., Wang, L., Xiao, B., Fan, Y., Ye, H., Ying, X., Qiu, W., Zhang, H., Han, L., et al. (2021). Chromosomal microarray analysis in fetuses with high-risk prenatal indications: A retrospective study in China. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology* 60, 299–304. <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2021.01.008>.
11. Ye, F., Xu, X., Wang, Y., Chen, L., Shan, Q., Wang, Q., and Jin, F. (2024). The yield of SNP microarray analysis for fetal ultrasound cardiac abnormalities. *BMC Pregnancy Childbirth* 24, 244. <https://doi.org/10.1186/s12884-024-06428-9>.
12. Borrell, A., Grande, M., Pauta, M., Rodriguez-Revenga, L., and Figueras, F. (2017). Chromosomal Microarray Analysis in Fetuses with Growth Restriction and Normal Karyotype: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Fetal Diagnosis and Therapy* 44, 1–9. <https://doi.org/10.1159/000479506>.
13. Guide-bonnes-pratiques-DPN-version2.2-nov-2020.pdf.
14. Boyd, P.A., Anthony, M.Y., Manning, N., Rodriguez, C.L., Wellesley, D.G., and Chamberlain, P. (1996). Antenatal diagnosis of cystic hygroma or nuchal pad--report of 92 cases with follow up of survivors. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 74, F38–F42.
15. Brady, A.F., Pandya, P.P., Yuksel, B., Greenough, A., Patton, M.A., and Nicolaidis, K.H. (1998). Outcome of chromosomally normal livebirths with increased fetal nuchal translucency at 10-14 weeks' gestation. *J Med Genet* 35, 222–224.
16. Van Vugt, J.M.G., Tinnemans, B.W.S., and Van Zalen-Sprock, R.M. (1998). Outcome and early childhood follow-up of chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency at 10–14 weeks' gestation. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 11, 407–409. <https://doi.org/10.1046/j.1469-0705.1998.11060407.x>.

17. Adekunle, O., Gopee, A., el-Sayed, M., and Thilaganathan, B. (1999). Increased first trimester nuchal translucency: pregnancy and infant outcomes after routine screening for Down's syndrome in an unselected antenatal population. *British Journal of Radiology* 72, 457–460. <https://doi.org/10.1259/bjr.72.857.10505009>.
18. Maymon, R., Jauniaux, E., Cohen, O., Dreazen, E., Weinraub, Z., and Herman, A. (2000). Pregnancy outcome and infant follow-up of fetuses with abnormally increased first trimester nuchal translucency. *Human Reproduction* 15, 2023–2027. <https://doi.org/10.1093/humrep/15.9.2023>.
19. Hiippala, A., Eronen, M., Taipale, P., Salonen, R., and Hiilesmaa, V. (2001). Fetal nuchal translucency and normal chromosomes: a long-term follow-up study. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 18, 18–22. <https://doi.org/10.1046/j.1469-0705.2001.00481.x>.
20. Iuculano, A., Pagani, G., Stagnati, V., Floris, M., Ibba, R.M., and Monni, G. (2016). Pregnancy outcome and long-term follow-up of fetuses with isolated increased NT: a retrospective cohort study. *Journal of Perinatal Medicine* 44, 237–242. <https://doi.org/10.1515/jpm-2015-0157>.
21. Mula, R., Goncé, A., Bennásar, M., Arigita, M., Meler, E., Nadal, A., Sánchez, A., Botet, F., and Borrell, A. (2012). Increased nuchal translucency and normal karyotype: perinatal and pediatric outcomes at 2 years of age. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 39, 34–41. <https://doi.org/10.1002/uog.10059>.
22. Äyräs, O., Eronen, M., Tikkanen, M., Rahkola-Soisalo, P., Paavonen, J., and Stefanovic, V. (2015). Long-term neurodevelopmental outcome of children from euploid pregnancies with increased nuchal translucency in the first trimester screening. *Prenatal Diagnosis* 35, 362–369. <https://doi.org/10.1002/pd.4548>.
23. M, B., S, B., Mr, A., R, M., N, S., N, S., and S, M. (2015). EUPLOID FETUSES WITH INCREASED NUCHAL TRANSLUCENCY IN PRENATAL AND POSTNATAL FOLLOW UP. *J Pharm Sci Innov* 4, 112–115. <https://doi.org/10.7897/2277-4572.04226>.
24. De Vriendt, M., Rooryck, C., Coatleven, F., Sarrau, M., Vincienne, M., Prier, P., Naudion, S., Sentilhes, L., and Bouchghoul, H. (2023). Prise en charge de l'hyperclarté nucale isolée : enquête auprès des Centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal. *Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie* 51, 367–371. <https://doi.org/10.1016/j.gofs.2023.03.007>.
25. Salomon, L.J., Sotiriadis, A., Wulff, C.B., Odibo, A., and Akolekar, R. (2019). Risk of miscarriage following amniocentesis or chorionic villus sampling: systematic review of literature and updated meta-analysis. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 54, 442–451. <https://doi.org/10.1002/uog.20353>.
26. Marszałek-Kruk, B.A., Wójcicki, P., Dowgierd, K., and Śmigiel, R. (2021). Treacher Collins Syndrome: Genetics, Clinical Features and Management. *Genes (Basel)* 12, 1392. <https://doi.org/10.3390/genes12091392>.
27. Enomoto, Y., Tsurusaki, Y., Tominaga, M., Kobayashi, S., Inoue, M., Fujita, K., Kumaki, T., Murakami, H., and Kurosawa, K. (2021). A Recurrent Variant in POLR1B, c.3007C>T; p.Arg1003Cys, Associated with Atresia of the External Canal and Microtia in Treacher Collins Syndrome Type 4. *Mol Syndromol* 12, 127–132. <https://doi.org/10.1159/000513224>.
28. Sanchez, E., Laplace-Builhé, B., Mau-Them, F.T., Richard, E., Goldenberg, A., Toler, T.L., Guignard, T., Gatinois, V., Vincent, M., Blanchet, C., et al. (2020). POLR1B and neural crest cell anomalies in Treacher Collins syndrome type 4. *Genet Med* 22, 547–556. <https://doi.org/10.1038/s41436-019-0669-9>.
29. Iwahashi-Odano, M., Nagasaki, K., Fukami, M., Nishioka, J., Yatsuga, S., Asakura, Y., Adachi, M., Muroya, K., Hasegawa, T., and Narumi, S. (2020). Congenital Hypothyroidism Due to Truncating PAX8 Mutations: A Case Series and Molecular Function Studies. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 105, e4055–e4065. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa584>.
30. Camats, N., Baz-Redón, N., Fernández-Cancio, M., Clemente, M., Campos-Martorell,

- A., Jaimes, N., Antolín, M., Garcia-Arumí, E., Blasco-Pérez, L., Paramonov, I., et al. (2021). Phenotypic Variability of Patients With PAX8 Variants Presenting With Congenital Hypothyroidism and Eutopic Thyroid. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* *106*, e152–e170. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa711>.
31. Jacquemont, S., Huguet, G., Klein, M., Chawner, S.J.R.A., Donald, K.A., van den Bree, M.B.M., Sebat, J., Ledbetter, D.H., Constantino, J., Earl, R.K., et al. (2022). Genes To Mental Health (G2MH): A framework to map the combined effects of rare and common variants on dimensions of cognition and psychopathology. *Am J Psychiatry* *179*, 189–203. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2021.21040432>.
32. Zhu, Z., Bolt, E., Newmaster, K., Osei-Bonsu, W., Cohen, S., Cuddapah, V.A., Gupta, S., Paudel, S., Samanta, D., Dang, L.T., et al. (2022). SCN1B Genetic Variants: A Review of the Spectrum of Clinical Phenotypes and a Report of Early Myoclonic Encephalopathy. *Children (Basel)* *9*, 1507. <https://doi.org/10.3390/children9101507>.
33. Scheffer, I.E., Harkin, L.A., Grinton, B.E., Dibbens, L.M., Turner, S.J., Zielinski, M.A., Xu, R., Jackson, G., Adams, J., Connellan, M., et al. (2007). Temporal lobe epilepsy and GEFS+ phenotypes associated with SCN1B mutations. *Brain* *130*, 100–109. <https://doi.org/10.1093/brain/awl272>.
34. Prevalence and architecture of de novo mutations in developmental disorders (2017). *Nature* *542*, 433–438. <https://doi.org/10.1038/nature21062>.
35. Wayhelova, M., Vallova, V., Broz, P., Mikulasova, A., Loubalova, D., Filkova, H., Smetana, J., Drabova, K., Gaillyova, R., and Kuglik, P. (2022). Novel de novo pathogenic variant in the GNAI1 gene as a cause of severe disorders of intellectual development. *J Hum Genet* *67*, 209–214. <https://doi.org/10.1038/s10038-021-00988-w>.
36. Marshall, C.R., Young, E.J., Pani, A.M., Freckmann, M.-L., Lacassie, Y., Howald, C., Fitzgerald, K.K., Peippo, M., Morris, C.A., Shane, K., et al. (2008). Infantile Spasms Is Associated with Deletion of the MAGI2 Gene on Chromosome 7q11.23-q21.11. *Am J Hum Genet* *83*, 106–111. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2008.06.001>.
37. Deng, F., Price, M.G., Davis, C.F., Mori, M., and Burgess, D.L. (2006). Stargazin and Other Transmembrane AMPA Receptor Regulating Proteins Interact with Synaptic Scaffolding Protein MAGI-2 in Brain. *J Neurosci* *26*, 7875–7884. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1851-06.2006>.
38. Ramocki, M.B., Bartnik, M., Szafranski, P., Kołodziejska, K.E., Xia, Z., Bravo, J., Miller, G.S., Rodriguez, D.L., Williams, C.A., Bader, P.I., et al. (2010). Recurrent Distal 7q11.23 Deletion Including HIP1 and YWHAG Identified in Patients with Intellectual Disabilities, Epilepsy, and Neurobehavioral Problems. *Am J Hum Genet* *87*, 857–865. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2010.10.019>.
39. Rosenfeld, J.A., Coe, B.P., Eichler, E.E., Cuckle, H., and Shaffer, L.G. (2013). Estimates of penetrance for recurrent pathogenic copy-number variations. *Genetics in Medicine* *15*, 478. <https://doi.org/10.1038/gim.2012.164>.
40. Cai, M., Que, Y., Chen, X., Chen, Y., Liang, B., Huang, H., Xu, L., and Lin, N. (2022). 16p13.11 microdeletion/microduplication in fetuses: investigation of associated ultrasound phenotypes, genetic anomalies, and pregnancy outcome follow-up. *BMC Pregnancy Childbirth* *22*, 913. <https://doi.org/10.1186/s12884-022-05267-w>.
41. Zhang, W., Zhou, M., Lu, W., Gong, J., Gao, F., Li, Y., Xu, X., Lin, Y., Zhang, X., Ding, L., et al. (2020). CNTNAP4 deficiency in dopaminergic neurons initiates parkinsonian phenotypes. *Theranostics* *10*, 3000–3021. <https://doi.org/10.7150/thno.40798>.
42. Karayannis, T., Au, E., Patel, J.C., Kruglikov, I., Markx, S., Delorme, R., Héron, D., Salomon, D., Glessner, J., Restituto, S., et al. (2014). Cntnap4/Caspr4 Differentially Contributes to GABAergic and Dopaminergic Synaptic Transmission. *Nature* *511*, 236–240. <https://doi.org/10.1038/nature13248>.
43. Costa, C.I.S., da Silva Montenegro, E.M., Zarrei, M., de Sá Moreira, E., Silva, I.M.W., de Oliveira Scliar, M., Wang, J.Y.T., Zachi, E.C., Branco, E.V., da Costa, S.S., et al. (2022).

- Copy number variations in a Brazilian cohort with autism spectrum disorders highlight the contribution of cell adhesion genes. *Clinical Genetics* 101, 134–141. <https://doi.org/10.1111/cge.14072>.
44. Puvabanditsin, S., Chen, C.W., Botwinick, M., Hussein, K., Maridueno, J., and Mehta, R. (2018). Ventriculomegaly and cerebellar hypoplasia in a neonate with interstitial 11q 24 deletion in Jacobsen syndrome region. *Clin Case Rep* 6, 1268–1275. <https://doi.org/10.1002/ccr3.1560>.
45. Guerin, A., Stavropoulos, D.J., Diab, Y., Chénier, S., Christensen, H., Kahr, W.H., Babul-Hirji, R., and Chitayat, D. (2012). Interstitial deletion of 11q-implicating the KIRREL3 gene in the neurocognitive delay associated with Jacobsen syndrome. *American Journal of Medical Genetics Part A* 158A, 2551–2556. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.35621>.
46. Querzani, A., Sirchia, F., Rustioni, G., Rossi, A., Orsini, A., Marseglia, G.L., Savasta, S., Chiapparini, L., and Foadelli, T. (2023). KIRREL3-related disorders: a case report confirming the radiological features and expanding the clinical spectrum to a less severe phenotype. *Ital J Pediatr* 49, 99. <https://doi.org/10.1186/s13052-023-01488-7>.
47. Bhalla, K., Luo, Y., Buchan, T., Beachem, M.A., Guzauskas, G.F., Ladd, S., Bratcher, S.J., Schroer, R.J., Balsamo, J., DuPont, B.R., et al. (2008). Alterations in CDH15 and KIRREL3 in Patients with Mild to Severe Intellectual Disability. *The American Journal of Human Genetics* 83, 703–713. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2008.10.020>.
48. Rosenfeld, J.A., Coppinger, J., Bejjani, B.A., Girirajan, S., Eichler, E.E., Shaffer, L.G., and Ballif, B.C. (2010). Speech delays and behavioral problems are the predominant features in individuals with developmental delays and 16p11.2 microdeletions and microduplications. *J Neurodev Disord* 2, 26–38. <https://doi.org/10.1007/s11689-009-9037-4>.
49. Chung, W.K., Roberts, T.P., Sherr, E.H., Snyder, L.G., and Spiro, J.E. (2021). 16p11.2 deletion syndrome. *Curr Opin Genet Dev* 68, 49–56. <https://doi.org/10.1016/j.gde.2021.01.011>.
50. Steinman, K.J., Spence, S.J., Ramocki, M.B., Proud, M.B., Kessler, S.K., Marco, E.J., Green Snyder, L., D'Angelo, D., Chen, Q., Chung, W.K., et al. (2016). 16p11.2 deletion and duplication: Characterizing neurologic phenotypes in a large clinically ascertained cohort. *American Journal of Medical Genetics Part A* 170, 2943–2955. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.37820>.
51. Rooryck, C., Toutain, J., Cailley, D., Bouron, J., Horovitz, J., Lacombe, D., Arveiler, B., and Saura, R. (2013). Prenatal diagnosis using array-CGH: A French experience. *European Journal of Medical Genetics* 56, 341–345. <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2013.02.003>.
52. Yatsenko, S., Davis, S., Hendrix, N., Surti, U., Emery, S., Canavan, T., Speer, P., Hill, L., Clemens, M., and Rajkovic, A. (2013). Application of chromosomal microarray in the evaluation of abnormal prenatal findings. *Clinical Genetics* 84, 47–54. <https://doi.org/10.1111/cge.12027>.
53. Fiorentino, F., Napoletano, S., Caiazzo, F., Sessa, M., Bono, S., Spizzichino, L., Gordon, A., Nuccitelli, A., Rizzo, G., and Baldi, M. (2013). Chromosomal microarray analysis as a first-line test in pregnancies with a priori low risk for the detection of submicroscopic chromosomal abnormalities. *Eur J Hum Genet* 21, 725–730. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2012.253>.
54. Hillman, S.C., McMullan, D.J., Hall, G., Togneri, F.S., James, N., Maher, E.J., Meller, C.H., Williams, D., Wapner, R.J., Maher, E.R., et al. (2013). Use of prenatal chromosomal microarray: prospective cohort study and systematic review and meta-analysis. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 41, 610–620. <https://doi.org/10.1002/uog.12464>.
55. Oneda, B., Baldinger, R., Reissmann, R., Reshetnikova, I., Krejci, P., Masood, R., Ochsenbein-Kölbl, N., Bartholdi, D., Steindl, K., Morotti, D., et al. (2014). High-resolution chromosomal microarrays in prenatal diagnosis significantly increase diagnostic power. *Prenatal Diagnosis* 34, 525–533. <https://doi.org/10.1002/pd.4342>.
56. Lund, I.C.B., Christensen, R., Petersen, O.B., Vogel, I., and Vestergaard, E.M. (2015). Chromosomal microarray in fetuses with increased nuchal translucency. *Ultrasound in*

Obstetrics & Gynecology 45, 95–100. <https://doi.org/10.1002/uog.14726>.

57. Egloff, M., Hervé, B., Quibel, T., Jaillard, S., Le Bouar, G., Uguen, K., Saliou, A.-H., Valduga, M., Perdrille, E., Coutton, C., et al. (2018). Diagnostic yield of chromosomal microarray analysis in fetuses with isolated increased nuchal translucency: a French multicenter study. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 52, 715–721. <https://doi.org/10.1002/uog.18928>.
58. Su, L., Huang, H., An, G., Cai, M., Wu, X., Li, Y., Xie, X., Lin, Y., Wang, M., and Xu, L. (2019). Clinical application of chromosomal microarray analysis in fetuses with increased nuchal translucency and normal karyotype. *Mol Genet Genomic Med* 7, e811. <https://doi.org/10.1002/mgg3.811>.
59. Sinajon, P., Chitayat, D., Roifman, M., Wasim, S., Carmona, S., Ryan, G., Noor, A., Kolomietz, E., and Chong, K. (2020). Microarray and RASopathy-disorder testing in fetuses with increased nuchal translucency. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 55, 383–390. <https://doi.org/10.1002/uog.20352>.
60. Zhou, H., Yang, X., Yi, C., Zhong, H., Yuan, S., Pan, M., Li, D., and Liao, C. (2023). Prenatal diagnosis and early childhood outcome of fetuses with extremely large nuchal translucency. *Mol Cytogenet* 16, 22. <https://doi.org/10.1186/s13039-023-00650-4>.
61. Brisset, S., Romana, S., Texier, I., Lapierre, J.-M., North, M.-O., Vekemans, M., and Morichon-Delvallez, N. (2003). CGH analysis in a cohort of 17 chromosomally normal fetuses with an increased nuchal translucency. *Prenatal Diagnosis* 23, 1017–1018. <https://doi.org/10.1002/pd.677>.
62. Tyreman, M., Abbott, K.M., Willatt, L.R., Nash, R., Lees, C., Whittaker, J., and Simoncic, I. (2009). High resolution array analysis: diagnosing pregnancies with abnormal ultrasound findings. *Journal of Medical Genetics* 46, 531–541. <https://doi.org/10.1136/jmg.2008.065482>.
63. Leung, T.Y., Vogel, I., Lau, T.K., Chong, W., Hyett, J.A., Petersen, O.B., and Choy, K.W. (2011). Identification of submicroscopic chromosomal aberrations in fetuses with increased nuchal translucency and apparently normal karyotype. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 38, 314–319. <https://doi.org/10.1002/uog.8988>.
64. Shaffer, L.G., Rosenfeld, J.A., Dabell, M.P., Coppinger, J., Bandholz, A.M., Ellison, J.W., Ravnan, J.B., Torchia, B.S., Ballif, B.C., and Fisher, A.J. (2012). Detection rates of clinically significant genomic alterations by microarray analysis for specific anomalies detected by ultrasound. *Prenat Diagn* 32, 986–995. <https://doi.org/10.1002/pd.3943>.
65. Srebnik, M.I., Boter, M., Oudsluijs, G.O., Cohen-Overbeek, T., Govaerts, L.C., Diderich, K.E., Oegema, R., Knapen, M.F., van de Laar, I.M., Joosten, M., et al. (2012). Genomic SNP array as a gold standard for prenatal diagnosis of foetal ultrasound abnormalities. *Mol Cytogenet* 5, 14. <https://doi.org/10.1186/1755-8166-5-14>.
66. Armengol, L., Nevado, J., Serra-Juhé, C., Plaja, A., Mediano, C., García-Santiago, F.A., García-Aragonés, M., Villa, O., Mansilla, E., Preciado, C., et al. (2012). Clinical utility of chromosomal microarray analysis in invasive prenatal diagnosis. *Hum Genet* 131, 513–523. <https://doi.org/10.1007/s00439-011-1095-5>.
67. Faas, B.H., Feenstra, I., Eggink, A.J., Kooper, A.J., Pfundt, R., van Vugt, J.M., and de Leeuw, N. (2012). Non-targeted whole genome 250K SNP array analysis as replacement for karyotyping in fetuses with structural ultrasound anomalies: evaluation of a one-year experience. *Prenatal Diagnosis* 32, 362–370. <https://doi.org/10.1002/pd.2948>.
68. Evangelidou, P., Alexandrou, A., Moutafi, M., Ioannides, M., Antoniou, P., Koumbaris, G., Kallikas, I., Velissariou, V., Sismani, C., and Patsalis, P.C. (2013). Implementation of High Resolution Whole Genome Array CGH in the Prenatal Clinical Setting: Advantages, Challenges, and Review of the Literature. *Biomed Res Int* 2013, 346762. <https://doi.org/10.1155/2013/346762>.
69. Brady, P.D., Chiaie, B.D., Christenhusz, G., Dierickx, K., Bogaert, K.V.D., Menten, B., Janssens, S., Defoort, P., Roets, E., Sleurs, E., et al. (2014). A prospective study of the clinical

- utility of prenatal chromosomal microarray analysis in fetuses with ultrasound abnormalities and an exploration of a framework for reporting unclassified variants and risk factors. *Genetics in Medicine* 16, 469–476. <https://doi.org/10.1038/gim.2013.168>.
70. Huang, J., Poon, L.C., Akolekar, R., Choy, K.W., Leung, T.Y., and Nicolaides, K.H. (2014). Is high fetal nuchal translucency associated with submicroscopic chromosomal abnormalities on array CGH? *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 43, 620–624. <https://doi.org/10.1002/uog.13384>.
71. Donnelly, J.C., Platt, L.D., Rebarber, A., Zachary, J., Grobman, W.A., and Wapner, R.J. (2014). Association of Copy Number Variants With Specific Ultrasonographically Detected Fetal Anomalies. *Obstet Gynecol* 124, 83–90. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000000336>.
72. Malan, V., Lapierre, J.-M., Egloff, M., Goidin, D., Beaujard, M.-P., Maurin, M.-L., Attié-Bitach, T., Bessières, B., Bernard, J.-P., Roth, P., et al. (2015). A French Approach to Test Fetuses with Ultrasound Abnormalities Using a Customized Microarray as First-Tier Genetic Test. *Cytogenet Genome Res* 147, 103–110. <https://doi.org/10.1159/000442904>.
73. Rotmensch, S., Celentano, C., Sadan, O., Liberati, M., Lev, D., and Glezerman, M. (2004). Familial occurrence of isolated nonseptated nuchal cystic hygromata in midtrimester of pregnancy. *Prenatal Diagnosis* 24, 260–264. <https://doi.org/10.1002/pd.849>.
74. Ali, M.M., Chasen, S.T., and Norton, M.E. (2017). Testing for Noonan syndrome after increased nuchal translucency. *Prenatal Diagnosis* 37, 750–753. <https://doi.org/10.1002/pd.5076>.
75. Pauta, M., Martinez-Portilla, R.J., Meler, E., Otaño, J., and Borrell, A. (2023). Diagnostic yield of exome sequencing in isolated fetal growth restriction: Systematic review and meta-analysis. *Prenatal Diagnosis* 43, 596–604. <https://doi.org/10.1002/pd.6339>.
76. Durbin, M.D., Helvaty, L.R., Posorske, A., Zhang, S., Huang, M., Li, M., Abreu, D., Fairman, K., Geddes, G.C., Helm, B.M., et al. (2024). Rapid Genome Sequencing Shows Diagnostic Utility In Infants With Congenital Heart Defects. *Res Sq*, rs.3.rs-3976548. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-3976548/v1>.
77. Chen, C.-P. (2022). Prenatal Diagnosis of Euploid Increased Nuchal Translucency on Fetal Ultrasound (II): RASopathy Disorders – Prenatal Ultrasound Findings and Genotype–phenotype Correlations. *J Med Ultrasound* 31, 13–16. https://doi.org/10.4103/jmu.jmu_79_22.
78. Stuurman, K.E., Joosten, M., van der Burgt, I., Elting, M., Yntema, H.G., Meijers-Heijboer, H., and Rinne, T. (2019). Prenatal ultrasound findings of rasopathies in a cohort of 424 fetuses: update on genetic testing in the NGS era. *J Med Genet* 56, 654–661. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2018-105746>.
79. Lazier, J., Hartley, T., Brock, J.-A., Caluseriu, O., Chitayat, D., Laberge, A.-M., Langlois, S., Lauzon, J., Nelson, T.N., Parboosingh, J., et al. (2022). Clinical application of fetal genome-wide sequencing during pregnancy: position statement of the Canadian College of Medical Geneticists. *J Med Genet* 59, 931–937. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2021-107897>.
80. Aite, L., Zaccara, A., Mirante, N., Nahom, A., Trucchi, A., Capolupo, I., and Bagolan, P. (2011). Antenatal diagnosis of congenital anomaly: a really traumatic experience? *J Perinatol* 31, 760–763. <https://doi.org/10.1038/jp.2011.22>.
81. Cole, J.C.M., Moldenhauer, J.S., Berger, K., Cary, M.S., Smith, H., Martino, V., Rendon, N., and Howell, L.J. (2016). Identifying expectant parents at risk for psychological distress in response to a confirmed fetal abnormality. *Arch Womens Ment Health* 19, 443–453. <https://doi.org/10.1007/s00737-015-0580-6>.
82. Kaasen, A., Helbig, A., Malt, U.F., Næs, T., Skari, H., and Haugen, G. (2017). Maternal psychological responses during pregnancy after ultrasonographic detection of structural fetal anomalies: A prospective longitudinal observational study. *PLoS One* 12, e0174412. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0174412>.
83. Bevilacqua, F., Morini, F., Zaccara, A., Marchis, C.D., Braguglia, A., Gentile, S.,

- Bagolan, P., and Aite, L. (2018). Couples Facing the Birth of a Newborn with a Congenital Anomaly: PTSD Symptoms in the First Year. *Am J Perinatol* 35, 1168–1172. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1641591>.
84. Brosig, C., Whitstone, B., Frommelt, M., Frisbee, S., and Leuthner, S. (2007). Psychological distress in parents of children with severe congenital heart disease: The impact of prenatal versus postnatal diagnosis. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association* 27, 687–692. <https://doi.org/10.1038/sj.jp.7211807>.
85. Oftedal, A., Bekkhus, M., Haugen, G., Hjemdal, O., Czajkowski, N.O., and Kaasen, A. (2023). Long-Term Impact of Diagnosed Fetal Anomaly on Parental Traumatic Stress, Resilience, and Relationship Satisfaction. *Journal of Pediatric Psychology* 48, 181–192. <https://doi.org/10.1093/jpepsy/jsac085>.
86. Ellens, R.E.H., Bakula, D.M., Mullins, A.J., Scott Reyes, K.J., Austin, P., Baskin, L., Bernabé, K., Cheng, E.Y., Fried, A., Frimberger, D., et al. (2017). Psychological Adjustment of Parents of Children Born with Atypical Genitalia 1 Year after Genitoplasty. *Journal of Urology* 198, 914–920. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2017.05.035>.
87. Keten Edis, E., and Bal, S. (2023). The effect of prenatal anxiety on prenatal attachment in high-risk pregnant women and related factors: a cross-sectional study. *Women & Health* 63, 696–703. <https://doi.org/10.1080/03630242.2023.2262609>.
88. Nachin, P. (2008). Évaluation de la compréhension de l'information des patients. *Journal d'économie médicale* 26, 203–207. <https://doi.org/10.3917/jgem.084.0203>.
89. Parobek, C.M., Has, P., Lorenzi, P., Russo, M.L., Clark, M.A., and Lewkowitz, A.K. (2021). What test did I have? Patient uncertainty about prenatal genetic screening. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 225, 341–342. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.05.030>.
90. Van den Veyver, I.B., Chandler, N., Wilkins-Haug, L.E., Wapner, R.J., Chitty, L.S., and Directors, I.B. of (2022). International Society for Prenatal Diagnosis Updated Position Statement on the use of genome-wide sequencing for prenatal diagnosis. *Prenatal Diagnosis* 42, 796–803. <https://doi.org/10.1002/pd.6157>.
91. Ridnõi, K., Muru, K., Keernik, M., Pajusalu, S., Ustav, E., Tammur, P., Mõlter-Väär, T., Kahre, T., Šamarina, U., Asser, K., et al. (2021). A two-year prospective study assessing the performance of fetal chromosomal microarray analysis and next-generation sequencing in high-risk pregnancies. *Mol Genet Genomic Med* 9, e1787. <https://doi.org/10.1002/mgg3.1787>.

ANNEXE 1

LISTE DES ABRÉVIATIONS

BDD : base de données

BT : biopsie de trophoblaste

CGH-array : *comparative genomic hybridization array*

CN : clarté nucale

CNV : *copy number variation* (variation du nombre de copies)

DPN : diagnostic prénatal

DPNI : diagnostic prénatal non invasif

FISH : *fluorescent in situ hybridization*

HCN : hyperclarté nucale

IMG : interruption médicale de grossesse

Kb : kilobases

Mb : mégabases

PIEV : pénétrance incomplète et expressivité variable

PLA : prélèvement de liquide amniotique

SA : semaines d'aménorrhée

SAE : signe d'appel échographique

T1 : premier trimestre

T2 : deuxième trimestre

T3 : troisième trimestre

TND : trouble du neurodéveloppement

VSI : variant de signification incertaine

ANNEXE 2

LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX

FIGURES

1 – Résumé des outils de dépistage et de diagnostic prénatal génétique	7
2 – Mesure échographique de clarté nucale et score de Herman.....	8
3 – Répartition des mesures de clarté nucale en population générale	9
4 – Principe de la CGH-array et représentation graphique	11
5 – Frise chronologique retraçant l'histoire de la mesure de l'HCN dans le contexte de l'organisation du diagnostic prénatal en France	15
6 – Diagramme montrant les critères d'inclusion et d'exclusion des cas	19
7 – Stratégies possibles de diagnostic prénatal cytogénétique	21
8 – Images de FISH interphasique	22
9 – Images de caryotype standard	23
10 – Exemple d'analyse et d'interprétation de la CGH-array	24
11 – Représentation graphique des résultats de CGH-array	25
12 – Répartition des résultats génétiques selon la valeur de l'HCN (mm)	27
13 – Délétion en 2q13 (757 kb), emportant <i>POLR1B</i> , <i>de novo</i> chez le cas 1.....	32
14 – Duplication en 1q41 (827 kb), <i>de novo</i> chez le cas 2.....	33
15 – Duplication A-D en 22q11.21 (2,8 Mb), <i>de novo</i> chez le cas 3.....	35
16 – Trisomie 4 chez le cas 4.....	36
17 – Duplication en 19q13.11q13.12 (1,5 Mb), héritée du père chez le cas 5	38
18 – Délétion en 7q11.23q21.11 (3,8 Mb), héritée du père chez le cas 6	40
19 – Délétion récurrente I-II en 16p13.11, héritée du père chez le cas 7.....	42
20 – Duplication en 16q23.1 (3,2 Mb), <i>de novo</i> chez le cas 8	44
21 – Duplication en 11q24.2q24.3 (1,3 Mb), héritée du père chez le cas 9	46
22 – Délétion récurrente BP4-BP5 en 16p11.2 (600 kb), <i>de novo</i> chez le cas 10 .	48
23 – Délétion en 15q11.2 (50 kb) chez le cas 11	50
24 – Trisomie 22 chez le cas 12 : principe et définitions	51
24 – Qualité de l'information appliquée	64

TABLEAUX

1 – Classification des CNV, d'après les critères du réseau AChro-Puce	13
2 – Extrait du guide de bonnes pratiques d'AChroPuce (2020) concernant le rendu prénatal des CNV selon leur type	14
3 – Caractéristiques de l'échantillon.....	26
4 – Répartition des résultats de CGH-array positive classés par pathogénicité selon le mode de transmission	28
5 – Caractéristiques des cas avec CGH-array positive	29
6 – Revue de la littérature reprenant le nombre de CNV identifiés devant une HCN isolée avec notre interprétation du résultat	53
7 – Schématisation des cas de figures possibles lors de la prescription d'une CGH-array en cas d'HCN isolée sans aneuploïdie fréquente	65

ANNEXE 3

LISTE DES CNV IDENTIFIÉS DANS LA LITTÉRATURE

	Terme (SA)	CN (mm)	Bornes	Taille	Mode de transmission	Visible au caryotype	Issue	Interprétation article	Ré-interprétation
Tyreman ⁶² [hg17]	NR	HK	19q13.42(59545138-61142344)x1	1,6 Mb	NR	non	NR	C4-C5	C4-C5
Leung ⁶³ [hg18]	NR	5,3	5p14.1(27060752–29521748)×1	2,5 Mb	NR	non	Naissance	C4-C5	C4-C5
	NR	5,5	1p36(851993–2538099)×3	1,7 Mb	NR	non	Naissance	VSI	VSI
	NR	4,3	16q22(67676229–68868604)×1	1,2 Mb	NR	non	Naissance	C4-C5	C4-C5
Srebniak ⁶⁵ [hg18]	13+1	5,5	15q11.2(19837058-20773130)x1	0,9 Mb	NR	non	NR	VSI	PIEV
Armengol ⁶⁶	NR	NR	22q11.21(17,475,778–19,736,241)x3, mat	2,3 Mb	maternel	non	Naissance	C4-C5	PIEV
Faas ⁶⁷ [hg19]	12+5	4,8	Xq27.1q27.2(139879810-140953783)x3, pat	1 Mb	paternel	non	Naissance	VSI	VSI
	12+2	5,5	1q21.1(146101297-146953752)x3, mat	600 kb	maternel	non	Naissance	VSI	PIEV
Rooryck ⁵¹ [hg19]	NR	NR	9q31.2-q33.1(109737105-118677120)x1, <i>dn</i> 9q33.1(120435042-120709018)x1, <i>dn</i>	8,9 Mb 273 kb	<i>de novo</i>	oui	IMG	C4-C5	C4-C5
	NR	3,5	12q21q22(80293887-93713999)x1, <i>dn</i>	13,4 Mb	<i>de novo</i>	oui	IMG	C4-C5	C4-C5
	NR	9	22q11.21(18919942-21440514)x1, <i>dn</i>	2,52 Mb	<i>de novo</i>	non	IMG	C4-C5	C4-C5
Evangelidou ⁶⁸ [hg18/19]	18	NR	5p14.3p14.2(22,344,207-24,523,053)x3, pat	2,2 Mb	paternel	non	NR	C4-C5	C4-C5
			15q25.2q25.3(81,011,096-83,478,823)x1, <i>dn</i>	2,4 Mb	<i>de novo</i>	non	NR	C4-C5	C4-C5
	12	NR	7q31.1(112,763,119-113,252,118)x3, mat	500 kb	maternel	non	NR	incident	VSI
	16	3,7	Xp22.33(716,598-1,224,238)x3 pat	500 kb	paternel	non	NR	incident	VSI
Yatsenko ⁵²	15+4	HK	12q21.2q22(NR)x1	15,7 Mb	<i>de novo</i>	oui	NR	C4-C5	C4-C5
Fiorentino ⁵³ [hg19]	NR	HK	10q26.12q26.3(121580323-135215585)x1, <i>dn</i> 16q23.1q24.3(74055794-88674700)x3, <i>dn</i>	13.6 Mb 14.6 Mb	<i>de novo</i>	oui	IMG	C4-C5	C4-C5
	NR	NR	8p23.3p23.1(115733-6615616)x1, <i>dn</i> 8p22p21.1(12718648-27369929)x3, <i>dn</i>	6.5 Mb 14.6	<i>de novo</i>	oui	IMG	C4-C5	C4-C5

	NR	NR	5q35.2q35.3(175499944-177240560)x1, <i>dn</i>	1.7 Mb	<i>de novo</i>	non	IMG	C4-C5	C4-C5
Hillman ⁵⁴	NR	> 3,5	11q24.2q25(RP11-10N17->RP11-358H4)x3, <i>dn</i>	> 5 Mb	<i>de novo</i>	oui	IMG	C4-C5	C4-C5
Brady ⁶⁹	NR	7	15q11.2(20,305,022-20,739,252)x1, mat	434 kb	NR	non	NR	PIEV	PIEV
	NR	4,4	Xp21.2p21.2(31,134,695-31,184,180)x0, <i>dn</i>	50 KB	<i>de novo</i>	non	NR	C4-C5	C4-C5
	NR	> 2,5	8q21.11q22.3(77820698-102626232)x3, <i>dn</i>	24 Mb	remaniement équilibré maternel	oui	NR	C4-C5	C4-C5
Oneda ⁵⁵ [hg19]	NR	NR	11q14.1(84459458-84688062)x1, mat	229 kb	maternel	non	NR	VSI	VSI
	NR	NR	17p13.2(3626734-4525069)x3, <i>dn</i>	898 kb	<i>de novo</i>	non	NR	VSI	VSI
	NR	NR	7p21.2p21.1(15989516-17068190)x3, mat 1p36.23p36.13 (9101154-18339522)x1, <i>dn</i>	1,1 Mb 9,2 Mb	maternel	Non	NR	VSI	VSI
	NR	NR	14q11.2q12(22252419-26263013)x1, <i>dn</i> 14q11.2(20511672-21089393)x1, <i>dn</i>	4 Mb 578 kb	<i>de novo</i>	oui	IMG	C4-C5	C4-C5
Huang ⁷⁰ [hg19]	NR	NR	17q21(44171342-44208665)x1	37 kb	NR	non	NR	VSI	VSI
	NR	NR	2q31(172950249-172952238)x1	1,99 kb	NR	non	NR	VSI	VSI
Donnelly ⁷¹ [hg18]	12	HK	6q23.3q24.1(136521187-139410871)x1, <i>dn</i>	3 Mb	<i>de novo</i>	non	NR	NR	C4-C5
	11	4,2	15q13.3(29817814-30226375)x3, mat	400 kb	maternelle	non	NR	NR	bénin
	13	4,6	16p11.2(29238063-30098209)x1, <i>dn</i>	700 kb	<i>de novo</i>	non	NR	NR	PIEV
	12	3,7	17q12(31890368-33318471)x1, <i>dn</i>	1,3 Mb	<i>de novo</i>	non	NR	NR	PIEV
	14	3,5	17q12(31929967-33323171)x1, <i>dn</i>	1,3 Mb	<i>de novo</i>	non	NR	NR	PIEV
	12	5,9	22q11.2(17041523-19891669)x3, mat 15q13.3(29817814-30297358)x3, mat	3 Mb 2 Mb	maternelle	non	NR	NR NR	PIEV VSI
Lund ⁵⁶ [hg19]	13+1	5,9	1q21.1q21.2(144526927-147824207)x1, <i>dn</i>	3,3 Mb	<i>de novo</i>	non	NR	C5	PIEV
	13+6	4,5	4p16.3p15.32(71552-17507654)x1, <i>dn</i>	17,4 Mb	<i>de novo</i>	oui	NR	C4-C5	C4-C5
			4p15.32p11(17590404-49009314)x3, <i>dn</i>	31,4 Mb					
	11+3	4,6	8p23.1(8100384-9918050)x3, <i>dn</i> 8p23.1(10144597-11906266)x1, <i>dn</i>	1,8 Mb 1,8 Mb	<i>de novo</i>	oui	NR	C4-C5	C4-C5

	11+6	3,6	16p13.11p12.3(14968855-16899676)x3, pat	1,9 Mb	paternelle	non	NR	C4-C5	PIEV
	12+3	4,9	22q11.21(18894835-21464119)x1, <i>dn</i>	2,6 Mb	<i>de novo</i>	non	NR	C4-C5	C5
	13+2	3,8	22q11.21(18651614-21464119)x3, mat	2,8 Mb	maternelle	non	NR	C4-C5	PIEV
	12+3	3,5	22q11.21(18651614-21032298)x3	2,4 Mb	NR	non	NR	C4-C5	PIEV
	12+3	4,9	Xp22.31(6467006-8131810)x0, mat	1,7 Mb	maternelle	non	NR	C4-C5	C4-C5
	12+2	6,6	2p25.3p21(42444-46115201)x3, <i>dn</i>	46 Mb	translocation maternelle	oui	NR	C4-C5	C4-C5
	12+5	8	6q26q27(162302687-170911240)x1, <i>dn</i> 8q22.1q24.3(97530082-146294098)x3 <i>dn</i>	8,6 Mb 49 Mb	<i>de novo</i>	oui	NR	C4-C5	C4-C5
	11+3	5	18q23(77607645-78010032)x1, <i>dn</i> 22q13.1q13.33 (39876201-51178264)x3 <i>dn</i>	400 kb 11 Mb	translocation maternelle	oui	NR	C4-C5	C4-C5
	12+1	7,5	21q22.2q22.3(42538181-48090317)x1, <i>dn</i>	5,5 Mb	<i>de novo</i>	oui	NR	C4-C5	C4-C5
	11+6	4	6q22.31(118528923-119337954)x3, <i>dn</i>	800 kb	<i>de novo</i>	non	NR	VSI	VSI
	12+2	3,9	15q11.2(22765628-23208901)x1, mat	400 kb	maternel	non	NR	VSI	PIEV
	13+3	3,9	15q11.2(22765628-23191062)x1, mat	400 kb	maternel	non	NR	VSI	PIEV
Egloff ⁵⁷ arr[hg19]	13 + 6	3.5	8q21.12q21.3(79279901-92 038 055)x1, <i>dn</i>	12,8 Mb	<i>de novo</i>	oui	IMG	C4-C5	C4-C5
	12 + 3	5.7	5q14.3(84299548-88 450 412)x1, <i>dn</i>	4,2 Mb	<i>de novo</i>	non	IMG	C4-C5	C4-C5
	12 + 2	6.3	22q13.3(51109819-51 193 203)x6, <i>dn</i>	83 kb	<i>de novo</i>	non	IMG	C4-C5	C4-C5
	13 + 6	4.4	5q35.2q35.3(176562906-180 684 561)x1, <i>dn</i>	4,1 Mb	<i>de novo</i>	non	Mort né	C4-C5	C4-C5
	13 + 1	4.1	13q34(113028032-115059020)x1, <i>dn</i>	2 Mb	<i>de novo</i>	non	IMG	C4-C5	C4-C5
	11	4.4	3p26.3p25.3(73914-10295373)x1, <i>dn</i> 5p15.33p13.3(26142-29320640)x3, <i>dn</i>	10,2 Mb 29,3 Mb	t(3;5) équilibrée maternelle	oui	IMG	C4-C5	C4-C5
	12	6.0	9p24.1(5941060-8756506)x3, <i>dn</i>	2,8 Mb	<i>de novo</i>	non	MFIU	C4-C5	C4-C5
	13	4.8	21q22.12q22.2(36658424-40887347)x3, <i>dn</i>	4,2 Mb	<i>de novo</i>	non	IMG	C4-C5	C4-C5

12	5.9	20p12.3p12.2(6546655-11874239)x1, dn	5,3 Mb	<i>de novo</i>	oui	Naissance	C4-C5	C4-C5
11 + 2	4.9	22q11.21(18894835-21464119)x3, pat	2,5 Mb	paternel	non	Naissance	C4-C5	PIEV
12 + 4	5.2	17q25.1q25.3(73148003-81099185)x3, dn	7,9 Mb	<i>de novo</i>	oui	IMG	C4-C5	C4-C5
		18p11.32p11.21(131700-12889569)x1, dn	12,7 Mb					
13	4.3	18p11.21(12898929-14766161)x1~2, dn	1,9 Mb	<i>de novo</i>	oui	IMG	C4-C5	C4-C5
		18q11.1q23(18529851-77934368)x2~3, dn	59,4 Mb					
21	5.9	16q12.1q21(51584053-63114011)x1, dn	11,5 Mb	<i>de novo</i>	oui	IMG	C4-C5	C4-C5
12	3.8	4q31.21q35.2(146303234-190916678)x3	44,6 Mb	t(4;13) équilibrée	oui	IMG	C4-C5	C4-C5
		13q33.2q34(105590285-115105297)x1	9,5 Mb	paternelle				
12+6	3.5	11q13.4q14.3(73126125-90680804)x1, dn	17,6 Mb	<i>de novo</i>	oui	IMG	C4-C5	C4-C5
12+5	8.0	4q28.3q35.2(139431686-191154276)x3	51,8 Mb	t(4;18) équilibrée	oui	IMG	C4-C5	C4-C5
		18p11.32p11.31(1-4391045)x1	4,4 Mb	paternelle				
14+4	7.2	1q42.3q43(235612186-237205104)x3	1,6 Mb	NR	non	Mort né	VSI	VSI
13+5	3.8	5q15(95625897-96364585)x1, mat	738 kb	maternel	non	IMG	VSI	VSI
13+3	4.6	4q21.21(79657329-80468270)x1, mat	810 kb	maternel	non	Naissance	VSI	VSI
17+3	7.5	18q21.33(60609006-61027090)x3, mat	418 kb	maternel	non	IMG	VSI	VSI
14+3	4.0	Xp22.2(10330622-10941651)x3	611 kb	NR	non	IMG	VSI	VSI
12+4	5.1	17q11.2(29011937-30362413)x3, pat	1,3 Mb	maternel	non	Naissance	VSI	VSI
12	6.0	6q16.2q16.3(100354447-104137788)x3, mat	3,7 Mb	maternel	non	Naissance	VSI	VSI
13	4.5	17q25.1(72989516-73388783)x3, mat	399 kb	maternel	non	Naissance	VSI	VSI
12	5.1	15q11.1q11.2(20481702-23191062)x1, pat	2,7 Mb	paternel	non	IMG	PIEV	PIEV
17	7.0	15q11.2(22765628-23208901)x1, mat	443 kb	maternel	non	IMG	PIEV	PIEV
13	4.9	1q21.1(146506310-147824207)x1, dn	1,3 Mb	<i>de novo</i>	non	Naissance	PIEV	PIEV
11+6	6.4	16p11.2(29652999-30198600)x1, mat	546 kb	maternel	non	Naissance	PIEV	PIEV
18	3.7	15q11.2(22815106-23 191 203)x1, mat	376 kb	maternel	non	Naissance	PIEV	PIEV
12	3.9	15q11.2(22765428-23 179 948)x1, mat	415 kb	maternel	non	Naissance	PIEV	PIEV

	11+6	3.8	16p13.11p12.3(15579295-18 112 776)x3, mat	2,5 Mb	maternel	non	IMG	PIEV	PIEV
	13+5	4,1	Xp21.1(31905510-32070620)x1, dn	165 kb	<i>de novo</i>	non	Naissance	incident	C4-C5
Su ⁵⁸ [hg19]	NR	2,6	5q23.1 (115690982-116314598)x3, mat	0,62 Mb	maternel	non	En cours	VSI reclassé bénin	VSI
	NR	2,6	16p13.11(14,910,15816,508,123)x1	1,6 Mb	NR	non	IMG	C4	PIEV
	NR	2,7	Yq11.222q11.223(20252055-25863576)x0	5,6 Mb	<i>de novo</i>	oui	Naissance	incident	C4-C5
	NR	3	Xq23(109823197-110252333)x3	0,43 Mb	NR	non	Naissance	VSI	VSI
	NR	3,2	9q31.3(113177821-113544998)x1	0,37 Mb	NR	non	En cours	VSI	VSI
	NR	3,3	22q11.21(18648855-21800471)x3, dn	3,1 Mb	<i>de novo</i>	non	Naissance	C4	PIEV
	NR	3,6	15q13.2q13.3(30386398-32915723)x3 pat	2,5 Mb	paternel	non	Naissance	VSI reclassé bénin	VSI
	NR	4	3q33.2(105477621-106424479)x1, pat	0,95 Mb	paternel	non	Naissance	VSI reclassé bénin	VSI
	NR	5	22q11.21(20716876-21800471)x1, dn	1 Mb	<i>de novo</i>	non	IMG	C4	PIEV
	NR	5,2	22q11.21(20730143-21800471)x3	1 Mb	NR	non	IMG	C4	VSI
Sinajon ⁵⁹ [hg19]	12+1	4.0	17q21.31(43592410-44208690)x1, dn	616 kb	<i>de novo</i>	non	IMG	C4-C5	C4-C5
	12+2	4.3	22q11.21(19023801-21440514)x1, dn	2,4 Mb	<i>de novo</i>	non	IMG	C4-C5	C4-C5
	12+2	4.3	9p13.3q13.43(13997-141146461)x2~3, dn	136 Mb	<i>de novo</i>	oui	IMG	C4-C5	C4-C5
	13+5	12.0	8q22.3q24.13(105991210-124950369)x1, dn	19 Mb	<i>de novo</i>	oui	IMG	C4-C5	C4-C5
	13	3.9	4q28.3q35.1(136912336-184253252)x3, dn	47 Mb	<i>de novo</i>	oui	IMG	C4-C5	C4-C5
	12+3	3.5	22q11.1q13.33(16114244-51211392)x3, dn	34,7 Mb	<i>de novo</i>	oui	IMG	C4-C5	C4-C5
Zhou ⁶⁰	NR	> 6,5	15q11.2q21.1(22770421-45152371)x3	22,4 Mb	NR	oui	NR	C4-C5	C4-C5

NOM : JURY

PRÉNOM : Jeanne

Titre de Thèse : HYPERCLARTÉ NUCALE ISOLÉE ET ANALYSE CHROMOSOMIQUE PAR CGH-ARRAY – *Intérêt diagnostique et limites en période prénatale*

RÉSUMÉ

Objectif : L'hyperclarté nucale est un facteur de risque connu d'anomalies chromosomiques, notamment de trisomie 21. A la place du caryotype standard, les couples se voient désormais proposer dans de nombreux centres une analyse des chromosomes par CGH-array en cas d'hyperclarté nucale $\geq 3,5$ mm chez leur fœtus.

Méthodes : Nous avons étudié les résultats de CGH-array analysées au CHU de Nantes entre janvier 2021 et janvier 2024, prescrites devant une hyperclarté nucale isolée, sans aneuploïdie détectée par FISH interphasique ou par caryotype direct.

Résultats : Une variation du nombre de copie a été identifié dans 9,2% (12/131) des cas : 2 aneuploïdies rares, 3 variations à pénétrance incomplète et à expressivité variable, 6 variations de signification incertaine, et 1 variation pathogène héritée.

Conclusions : L'étude de ces cas souligne les difficultés d'interprétation de la CGH-array dans cette indication et l'importance de l'information médicale en contexte prénatal, lors de la prescription de l'examen et du rendu du résultat.

MOTS CLÉS : hyperclarté nucale ; CGH-array

ABSTRACT

Objective : Increased nuchal translucency is a known risk factor for chromosomal abnormalities, especially for trisomy 21. Instead of standard karyotyping, couples with increased nuchal translucency $\geq 3,5$ mm in their fetus can now benefit from chromosomal microarray analysis.

Methods : We studied the results of the chromosomal microarray analyses performed at the Nantes Hospital between January 2021 and January 2024, which were ordered because of an isolated increased nuchal translucency without aneuploidy detected by interphasic FISH or direct karyotyping.

Results : Copy number variations were identified in 9,2% (12/131) of our cases : 2 rare aneuploidies, 3 variations with incomplete penetrance and variable expressivity, 6 variations of uncertain significance, and 1 inherited pathogenic variation.

Conclusions : Our study highlights the interpretation difficulties of chromosomal microarray analysis in this indication, and the importance of medical information in the prenatal context, when prescribing the analysis and delivering the results.

KEY-WORDS : increased nuchal translucency ; chromosomal microarray analysis
