

Mémoire pour l'obtention du Diplôme Inter  
Universitaire (DIU) en médecine fœtale

**L'HYGROMA KYSTIQUE ET L'HYPERCLARTE NUCALE: ANOMALIES  
CHROMOSOMIQUES ET ISSUES DES GROSSESSES A PROPOS DE 53  
CAS DANS LE GRAND HOPITAL DE L'EST FRANCILIEN**



**Préparé par :**

Dr Asma MESSAOUDI

**Directeur de Recherche :**

Mohamed Amine EL AFRIT

**Année Universitaire : 2023-2024**

**Date de Soumission : 09/09/2024**

[www.asma.elafrit.com](http://www.asma.elafrit.com)

# Problématique

- Quelle démarche diagnostique à suivre en cas de nuque épaisse au premier trimestre de la grossesse ? Existe-t-il un consensus national de prise en charge ?
- Quel est l'apport de l'analyse chromosomique par puce à ADN et de Bobs dans le cas des hyperclartés nucales à caryotype normal ?
- Peut-on rassurer les parents en cas d'hyperclarté nucale avec caryotype normal, ACPA et Bobs Normaux ?
- Intérêts du suivi à long terme des naissances vivantes avec antécédents de nuque épaisse à caryotype et à ACPA et Bobs normaux.
- Quelle place pour les tests génétiques : WES et WGS ? En se basant sur les données de la littérature ?

# MATERIELS ET METHODES

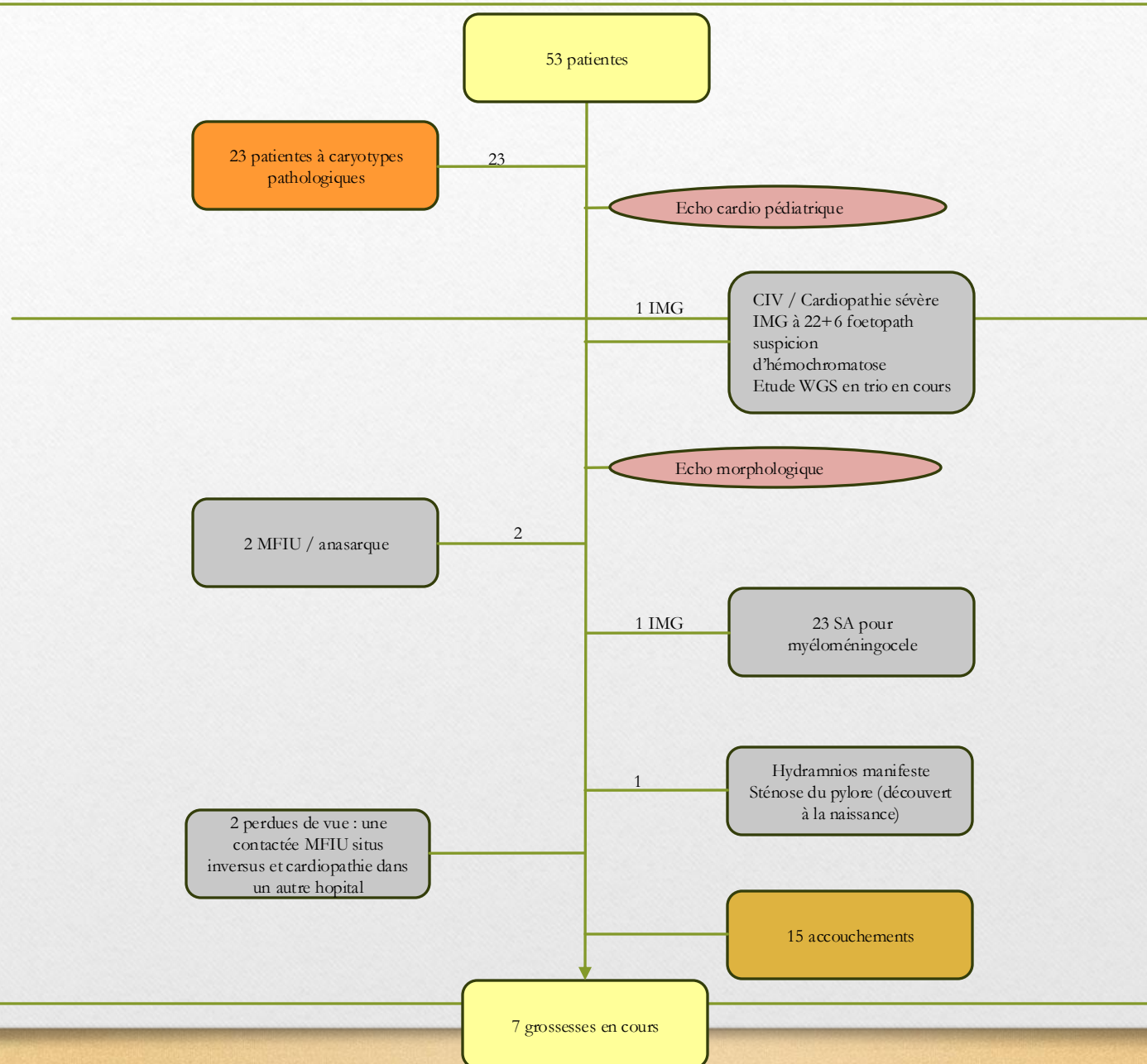


- Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique colligeant tous les cas d'hygroma kystique du cou et d'hyperclarté nucale entre la période de janvier 2018 à avril 2024 dans le Grand Hôpital de l'Est Francilien. Nous avons analysé les données fœtales et maternelles de 53 dossiers.

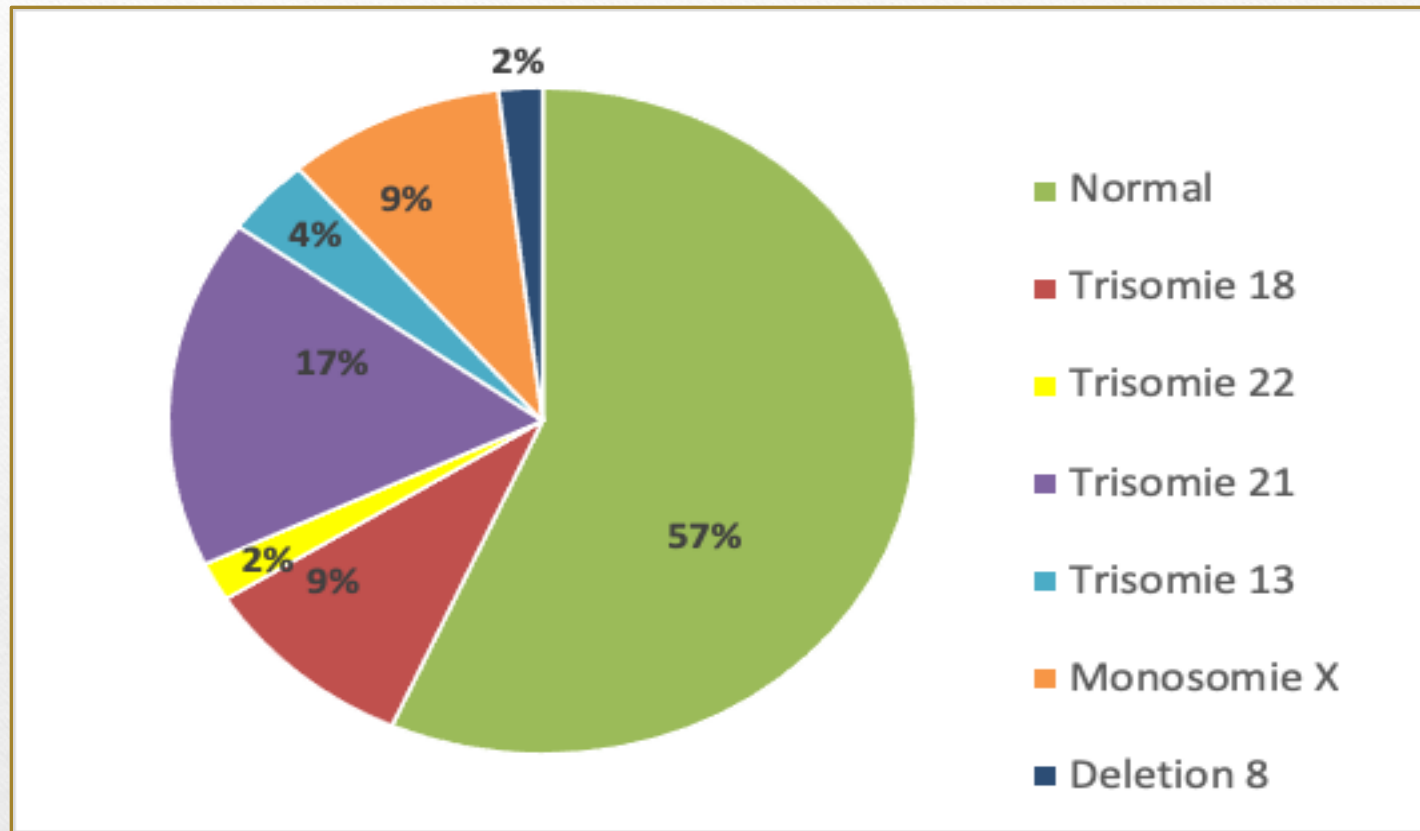
*Hygroma kystique sur une coupe transversale du pôle céphalique.*  
*Épanchement latéro-cervical et cloisonnement médian*



## Résultat : Issue des grossesses avec hyperclarté nucale au premier trimestre : analyse de 53 patientes



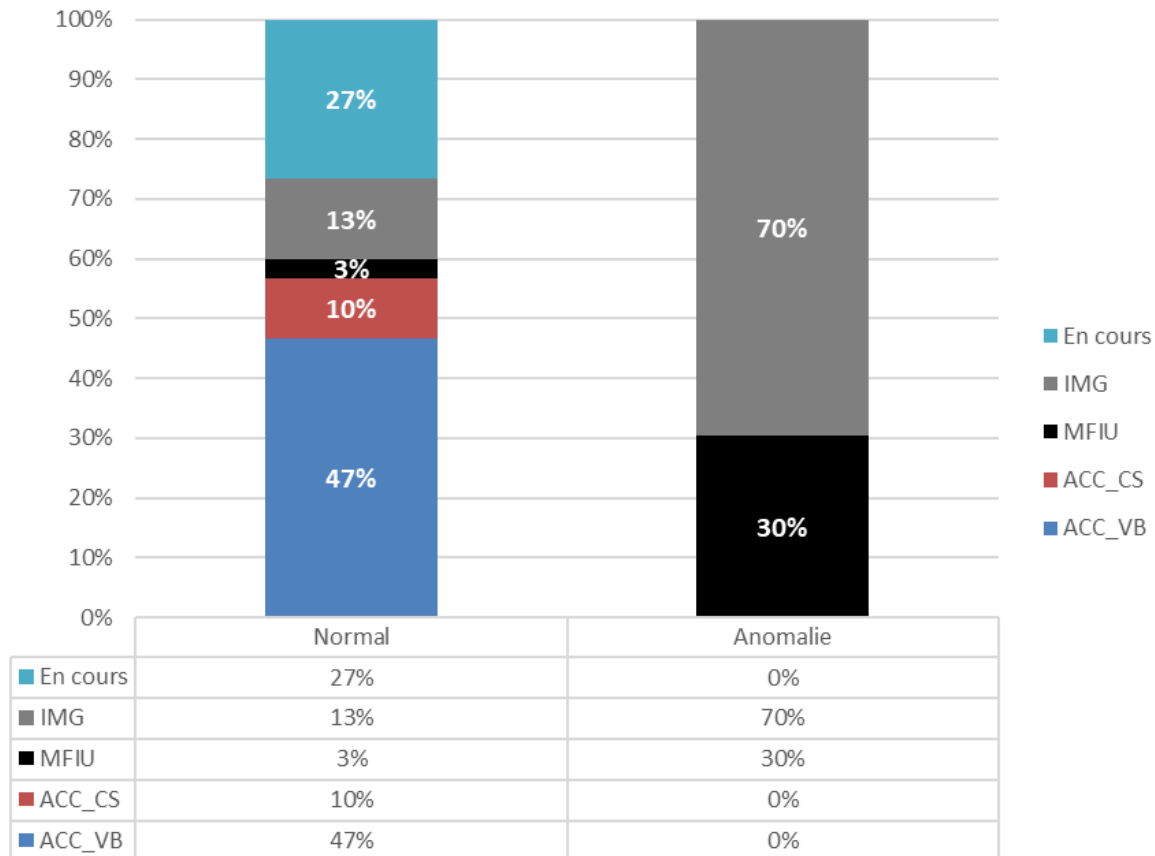
# RESULTATS



Répartition de la population d'étude en fonction des anomalies chromosomiques retrouvées au caryotype

# RESULTATS

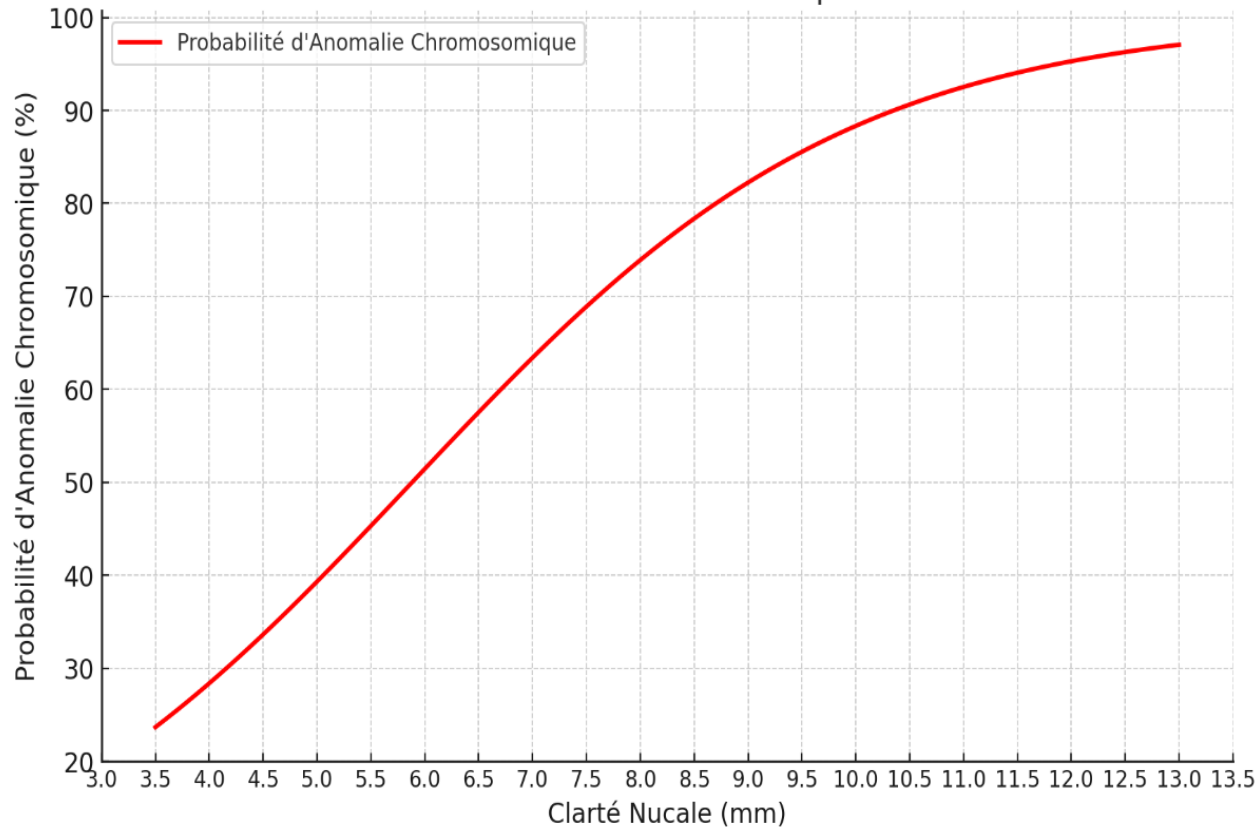
Issue des grossesses selon les 2 groupes: présence d'anomalies chromosomiques Vs Absence d'anomalies chromosomiques



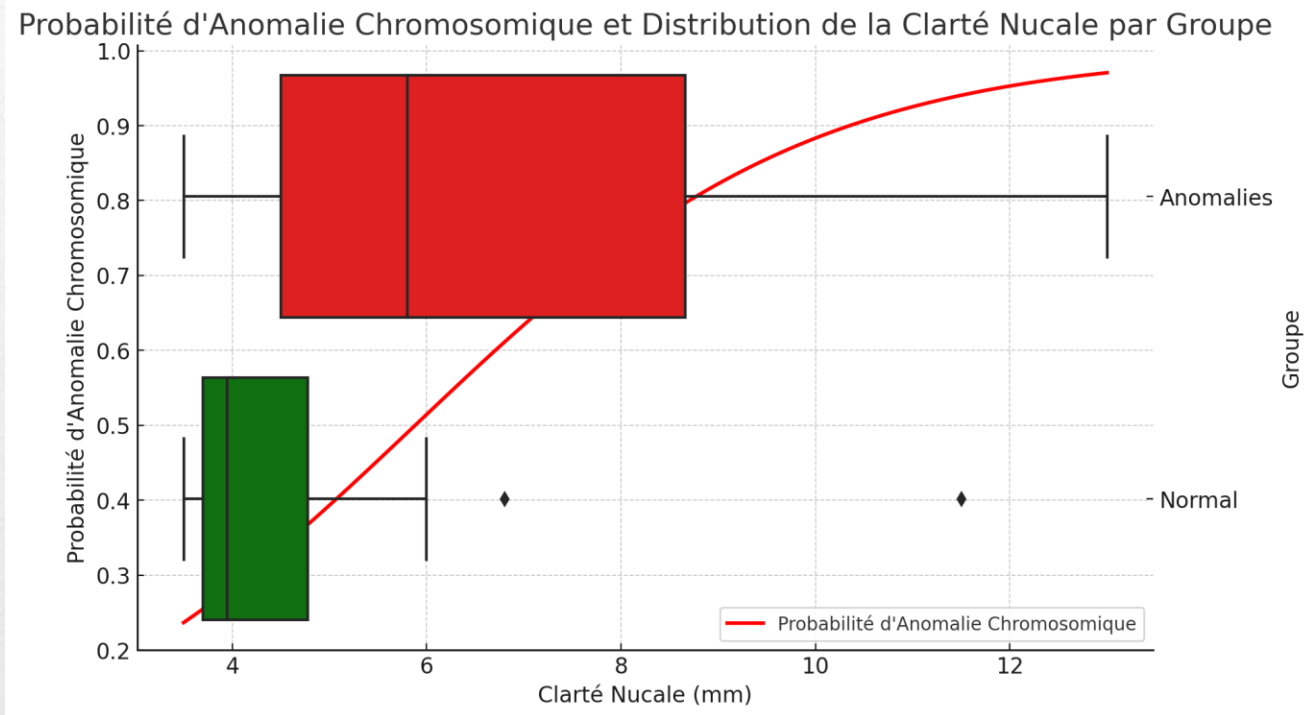


# RESULTATS

Estimation de la Probabilité d'Anomalie Chromosomique en Fonction de la Clarté Nucale



# RESULTATS





## Quelle démarche diagnostique à suivre en cas de nuque épaisse au premier trimestre de la grossesse ? Existe-t-il un consensus national de prise en charge ?

Une étude enquête a été faite auprès de 46 centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal en France entre septembre 2021 et octobre 2021, a montré qu'il existe une hétérogénéité de la prise en charge des hyperclartés nucales au 1<sup>er</sup> trimestre. En effet, le seuil à partir duquel un prélèvement de villosité chorale ou une amniocentèse a été faite varie de 3 à 3.5mm. L'ACPA et l'échographie morphologique précoce entre 16 et 18 SA ne sont pas systématiquement réalisées.

M. De Vriendt *et al.*, « Prise en charge de l'hyperclarté nucale isolée : enquête auprès des Centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal », *Gynécologie Obstétrique Fertil. Sénologie*, vol. 51, n° 7, p. 367-371, juill. 2023. doi: 10.1016/j.gofs.2023.03.007.

## Comparaison des résultats de notre étude avec les résultats de la littérature

Une autre étude faite en Irlande colligeant 677 cas d'hygroma kystique pendant une période de 15 ans de 2007 à 2022, qui a trouvé un taux d'anomalies chromosomiques de 60% réparti comme suit

Table 2: First Trimester Septated Cystic Hygroma - Genetic Testing		
	n	%
Total Cystic Hygroma diagnosed	677	
Karyotype known	621	92%
Karyotype		
Normal karyotype (46XX/XY)	247	40%
Trisomy 21	169	27%
Trisomy 18	94	15%
Trisomy 13	18	3%
Monosomy X (Turner Syndrome)	65	11%
Triploidy	7	1%
Other	21	3%

E. Wall *et al.*, « 716 Outcomes from a 15 Year Review of Cystic Hygroma », *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 230, n° 1, Supplement, p. S383, janv. 2024, doi: 10.1016/j.ajog.2023.11.742.

## Quel est l'apport de l'analyse chromosomique par puce à ADN et de Bobs dans le cas des hyperclartés nucales à caryotype normal ?

Une méta-analyse a montré qu'environ 4% des CNV pathogènes cryptiques étaient identifiés chez les fœtus avec hyperclarté nucale mais à caryotype normal

M. Grande *et al.*, « Genomic microarray in fetuses with increased nuchal translucency and normal karyotype: a systematic review and meta-analysis », *Ultrasound Obstet. Gynecol. Off. J. Int. Soc. Ultrasound Obstet. Gynecol.*, vol. 46, n° 6, p. 650-658, déc. 2015, doi: 10.1002/uog.14880.

Une étude rétrospective multicentrique nationale sur 720 fœtus réalisée aux hôpitaux de Grenoble, Cochin, Marseille, Saint Etienne et Versailles a identifié 53 CNV soit 8.8% par ACPA dont 2.8% pathogènes, 2% cryptiques, 1.3% des VOUS, 1.2% CNV à pénétrance incomplète 0.2% de découverte fortuite sans lien avec la pathologie

M. Egloff *et al.*, « Apport de l'ACPA dans le diagnostic étiologique des fœtus avec hyperclarté nucale au premier trimestre de grossesse : étude rétrospective multicentrique nationale incluant 720 fœtus », *Morphologie*, vol. 101, n° 335, p. 254-255, déc. 2017, doi: 10.1016/j.morpho.2017.07.037.



## Quel est l'apport de l'analyse chromosomique par puce à ADN et de Bobs dans le cas des hyperclartés nucales à caryotype normal ?

D'autres études ont permis de définir plusieurs CNV pathogènes en cas de nuque épaisse, les plus fréquents sont : la microdélétion 22q11.2 ou le syndrome de Di-George, le syndrome de Noonan qui fait partie des rasopathies, la duplication 22 q11.2, la délétion 10q26.12q26.3, la délétion 12q21q, la délétion 1p36, le syndrome de Sotos, , le syndrome de Cornelia de Lange, le syndrome de Smith-Lemli- Opitz, l'hyperplasie congénitale des surrénales, l'amyotrophie spinale et la délétion 4p

E. Pergament, C. Alamillo, K. Sak, et M. Fiddler, « Genetic assessment following increased nuchal translucency and normal karyotype », *Prenat. Diagn.*, vol. 31, n° 3, p. 307-310, mars 2011, doi: 10.1002/pd.2718.

## Quel est l'apport de l'analyse chromosomique par puce à ADN et de Bobs dans le cas des hyperclartés nucales à caryotype normal ?

Il est à noter que le syndrome de Noonan est la maladie génétique la plus fréquente retrouvée dans les hyperclartés nucales à caryotype normal (10%) qui appartient au groupe des rasopathies. Le diagnostic doit être évoqué devant une sténose de l'artère pulmonaire mais aussi devant un épanchement pleural, un hydrops foetalis ou un polyhydramnios. Il est hérité dans 30 à 75 % des cas. Toutefois le diagnostic de ces rasopathies reste faible en anténatal surtout en cas d'hyperclarté nucale isolée sans signes associés

A. Gezdirici, A. Ekiz, E. Y. Güleç, B. Kaya, S. Sezer, et A. Atış Aydın, « How necessary is to analyze PTPN11 gene in fetuses with first trimester cystic hygroma and normal karyotype? », *J. Matern.-Fetal Neonatal Med. Off. J. Eur. Assoc. Perinat. Med. Fed. Asia Ocean. Perinat. Soc. Int. Soc. Perinat. Obstet.*, vol. 30, n° 8, p. 938-941, avr. 2017, doi: 10.1080/14767058.2016.1191463.

Table 1—Number of genes and mutations analyzed in cases of increased NT thickness and normal karyotype

Syndrome	Number of genes analyzed	Number of mutations analyzed	Detection rate <sup>a</sup> (%)	Technique
DiGeorge syndrome	7	17	>95	Single arrayed primer extension assay (APEX)
Noonan syndrome	5	108	>70	Single arrayed primer extension assay (APEX)
Smith-Lemli-Opitz syndrome	1	130	>96	Single arrayed primer extension assay (APEX)
CAH	1	25	>95	Sequencing
SMA	1	30	>94	Quantitative PCR and microfluidic PCR

NT, nuchal translucency; SMA, spinal muscular atrophy; CAH, congenital adrenal hyperplasia.

<sup>a</sup> Based on review of reported mutations and databases.

## Intérêts du suivi à court et à long termes des foetus avec antcds de nuque épaisse à caryotype et à ACPA et Bobs normaux

En effet, une étude a été faite en Finlande sur 733 enfants colligés entre 2002 et 2007, et ayant été diagnostiqués avec une hyperclarté nucale au 1<sup>er</sup> trimestre et avec caryotype et ACPA normaux. Le suivi à court terme de ses enfants a montré un pronostic favorable dans 69 à 98 % des cas et dans 93 % des cas en cas suivi au long court (après 6.5ans)

O. Äyräs, M. Eronen, M. Tikkanen, P. Rahkola-Soisalo, J. Paavonen, et V. Stefanovic, « Long-term outcome in apparently healthy children with increased nuchal translucency in the first trimester screening », *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, vol. 95, n° 5, p. 541-546, mai 2016, doi: 10.1111/aogs.12878.



## Intérêts du suivi à court termes des foetus avec antcds de nuque épaisse à caryotype et à ACPA et Bobs normaux

**Table 3.** Nuchal translucency (NT) thickness of 42 euploid children with major health impairment diagnosed after normal second trimester ultrasound screening. These cases were published previously by our group and were detected before discharge from the delivery hospital (reference 9) or during the follow-up (neurodevelopmental impairment, reference 12).

n	Diagnosis (reference number)	NT (mm)
1	Unilateral multicystic kidney and severe neurodevelopmental impairment (9,12)	3.1
1	Multiple VSD, ASD secundum, facio-auriculo-vertebral spectrum syndrome (9,12)	3.7
1	Ventricular septal defect, 1p36 monosomy (9,12)	2.5
1	Ventricular septal defects, Mulibrey-Nanism (9,12)	8.0
1	Septo-optic dysplasia, severe neurodevelopmental impairment (12)	3.4
1	CHARGE-syndrome, severe neurodevelopmental impairment (9,12)	5.5
1	Duchenne muscular dystrophy, severe neurodevelopmental impairment (12)	3.6
1	Unknown syndrome, severe neurodevelopmental impairment (9,12)	4.0
1	Beckwith-Wiedeman syndrome (12)	3.3
3	Noonan syndrome (one case with mild pulmonary stenosis) (1 × 9, 2 × 12)	4.0 8.4
1	118-p deletion mosaicism (12)	3.6
1	Deletion 12q21.31q22 (12)	2.9
8	Severe neurodevelopmental impairment (12)	3.7 (mean)
2	Tetralogy of Fallot (9)	2.7, 4.0
1	Transposition of great arteries (9)	2.7
1	Aortic coarctation (9)	2.5
7	Ventricular septal defect (9)	3.4 (mean)
1	Minor pulmonary stenosis (9)	2.4
1	Diaphragmatic hernia (9)	3.5
1	Sacral lipomeningocele (9)	3.3
3	Cleft lip or palate (9)	3.0 4.0
1	Unilateral club foot (9)	3.1
1	Double thumb (9)	3.0
1	Spherocytosis (9)	3.2

ASD, atrial septal defect; VSD, ventricular septal defect

Cette étude avait diagnostiqué 42 enfants avec troubles malformatifs sévères qui ont été découverts après une échographie morphologique normale du 2<sup>ème</sup> trimestre.

Une polykystose rénale, CIV, Syndrome de Noonan, Syndrome de CHARGE, Syndrome de Beckwith-wieddeman, tétralogie de Fallot, transposition des gros vaisseaux, hernie diaphragmatique, coarctation de l'aorte.

O. Äyräs, M. Eronen, M. Tikkanen, P. Rahkola-Soisalo, J. Paavonen, et V. Stefanovic, « Long-term outcome in apparently healthy children with increased nuchal translucency in the first trimester screening », *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, vol. 95, n° 5, p. 541-546, mai 2016, doi: 10.1111/aogs.12878.

## Intérêts du suivi à long termes des foetus avec antcds de nuque épaisse à caryotype et à ACPA et Bobs normaux

12 enfants ont été diagnostiqués avec des malformations associées mais le diagnostic a été fait tardivement après la naissance : polykystose rénale, hypercholestérolémie familiale, coarctation de l'aorte, bicuspidie aortique, hydronéphrose bilatérale, CIA

**Table 1.** Major structural defects and genetic disorders diagnosed after discharge from the delivery hospital in 12 children with increased fetal NT.

Diagnosis	n	NT (mm)	Age of diagnosis	Age (years)	Treatment
Persistent hyperplastic vitreous	1	3.2	2 weeks	8	Operation
Spondylocostal dysostosis, scoliosis	1	3.4	4 years	12	Operation
Autosomal dominant polycystic kidney disease	1	2.9	3 years (same diagnosis in the family)	11	Follow-up
Familial hypercholesterolemia	1	3.2	1.5 years (same diagnosis in the family)	11	Medication
Corporal hemangioma	1	3.1	1 month	9	Laser treatment
Patent ductus arteriosus	2	3.0, 3.2	11 months and 4 years	9, 7	Catheterization at 2 and 4 years
ASD secundum	1	2.6	8 months	11	Catheterization at 4 years
Aortic coarctation, mild	1	3.6	3 years	9	Follow-up
Bicuspid aortic valve, mild aortic stenosis and mild aortic regurgitation	1	4.1	NA	10	Follow-up
VSD	1	3.3	1 month	8	Follow-up (resolved)
Bilateral hydronephrosis	1	3.0	10 months	8	Follow-up (resolved)

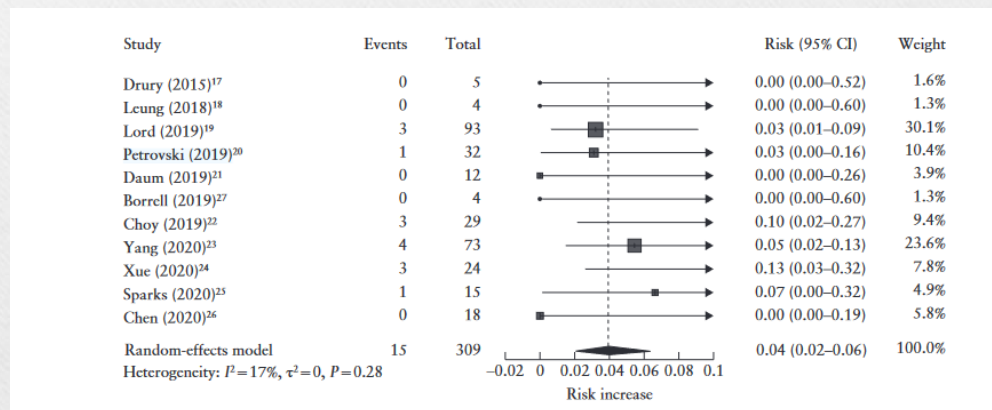
ASD, atrial septal defect; NA, not available; NT, nuchal translucency; VSD, ventricular septal defect.

O. Äyräs, M. Eronen, M. Tikkanen, P. Rahkola-Soisalo, J. Paavonen, et V. Stefanovic, « Long-term outcome in apparently healthy children with increased nuchal translucency in the first trimester screening », *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, vol. 95, n° 5, p. 541-546, mai 2016, doi: 10.1111/aogs.12878.

## Quelle place pour les tests génétiques : WES et WGS ? En se basant sur les données de la littérature ?

Une métaanalyse et revue de la littérature sur 11 études publiée en 2022 dans le journal *Ultrasound Obstet Gynecol* a montré que le risque d'avoir un variant pathogène sur les données WGS/WES chez les fœtus ayant une clarté nucale supérieure 99<sup>ème</sup> p sans anomalies associées et avec une ACPA normale était de 4 % IC 95%, 2-6%

M. Pauta, R. J. Martinez-Portilla, et A. Borrell, « Diagnostic yield of next-generation sequencing in fetuses with isolated increased nuchal translucency: systematic review and meta-analysis », *Ultrasound Obstet. Gynecol. Off. J. Int. Soc. Ultrasound Obstet. Gynecol.*, vol. 59, n° 1, p. 26-32, janv. 2022, doi: 10.1002/uog.23746.



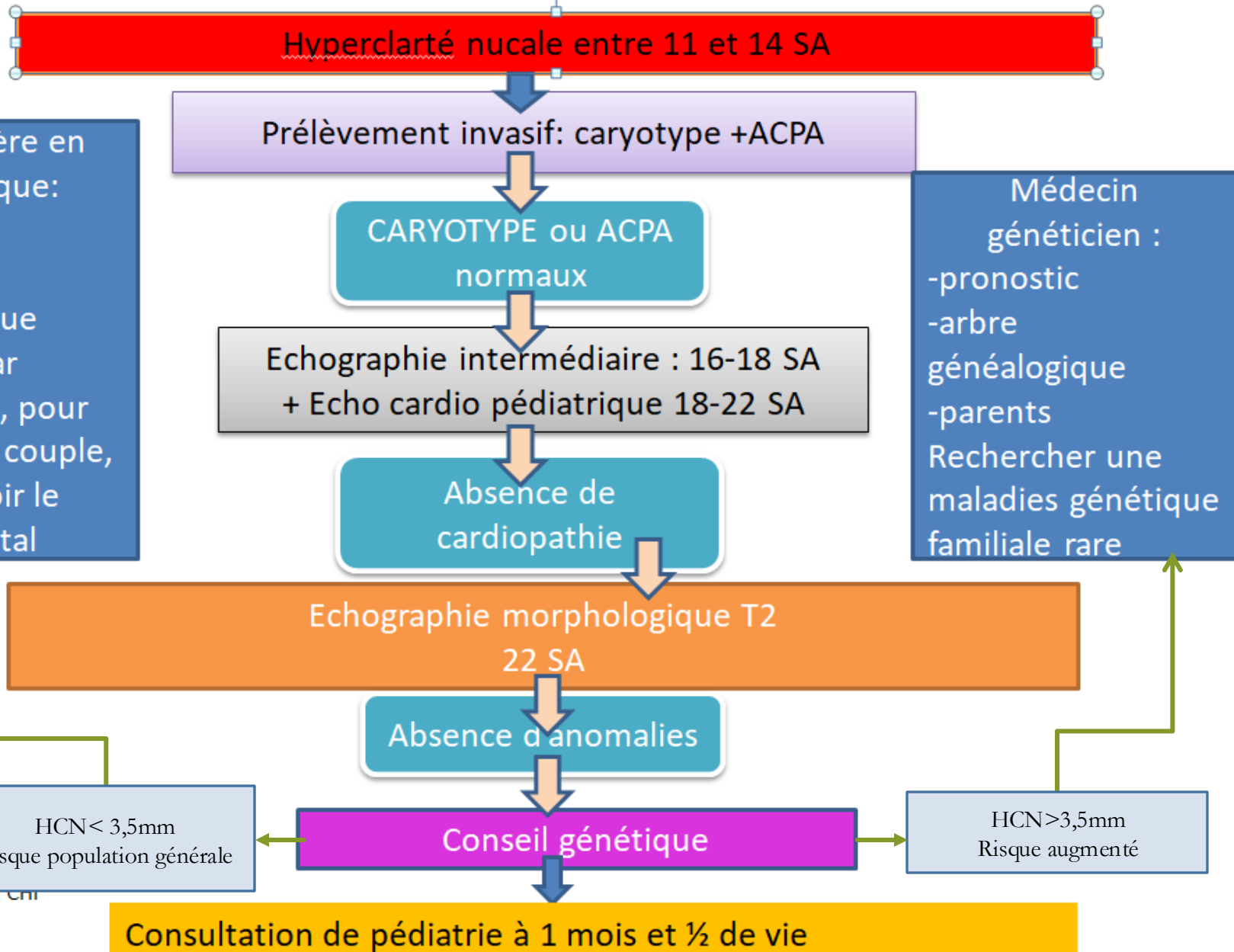


# Conclusion

---

- Notre étude confirme que l'hyperclarté nucale est un signe d'appel incontournable lors des échographies du premier trimestre, justifiant une investigation approfondie. La gestion de ces anomalies doit inclure une prise en charge multidisciplinaire, impliquant la génétique, la médecine fœtale et la pédiatrie, afin de fournir un diagnostic précis et d'offrir aux parents des conseils éclairés.
- La mise en œuvre de techniques avancées comme le séquençage de l'exome entier (WES) ou le séquençage du génome entier (WGS) pourrait, dans le futur, augmenter le taux de détection des anomalies génétiques sous-jacentes lorsque les résultats des tests conventionnels, tels que le caryotype et l'analyse chromosomique microarray (CMA), sont normaux.
- Ainsi, cette étude souligne non seulement la nécessité d'une vigilance accrue lors de la détection d'une hyperclarté nucale et d'un hygroma kystique, mais également l'importance d'un suivi prénatal rigoureux et personnalisé pour chaque cas, afin de maximiser les chances de diagnostic et de gestion adéquate des grossesses à risque.

# CAT devant une hyperclarté nucale au premier trimestre



Conseillère en génétique:  
-Pronostic  
-Arbre généalogique  
Proposé par précaution, pour rassurer le couple, pour prévoir le suivi prénatal

Médecin généticien :  
-pronostic  
-arbre généalogique  
-parents  
Rechercher une maladies génétique familiale rare