UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE

ECOLE DE SAGES-FEMMES

****

ANNEE (2011-2012) MEMOIRE N°

HYPERCLARTE NUCALE ET ANOMALIES CHROMOSOMIQUES

MEMOIRE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE SAGE-FEMME

Présenté et soutenu publiquement

Le 24 MAI 2012

Par

Benjamin LEMOINE

Né le 20 Avril 1988, à Chalon sur Saône

Dr Véronique AUBARD Directeur du mémoire

Mme Marie-Noëlle FAURY Guidant de mémoire

REMERCIEMENTS

Je souhaite remercier le Dr AUBARD Véronique pour sa patience et son aide pour l'élaboration de ce mémoire.

Je remercie Mme FAURY Marie-Noëlle pour son aide et ses conseils tout au long de ce travail.

Je remercie également Mme ETIFIER, Mme GAGNERAUD, Mr CATALAN et Mr CHANTELAUZE pour leurs conseils, leur aide et leur disponibilité pour la réalisation des statistiques de cette étude.

Je remercie Mr LAJOIX pour son aide dans le choix de mon sujet de mémoire et ses précieux conseils.

Je tiens également à remercier tous mes collègues de promotion et futur(e)s sages-femmes pour leur aide et leur soutien.

Je tiens enfin à remercier mes parents et Mlle VIONNET Lisa pour m'avoir toujours soutenu et supporté pendant mes études.

SOMMAIRE

Remerciements

Sommaire

Introduction

Première partie

.1 Clarté nucale et pathologies

.1.1 Physiopathologie de la clarté nucale (4)

.1.2 Principe de la mesure de la clarté nucale

.1.3 Aspects échographiques pathologiques

.1.4 Dépistage et diagnostic

.1.5 Anomalies et pathologies associées

Deuxième partie

.2 Description de l'étude

.2.1 Problématique

.2.2 Objectifs

.2.3 Hypothèses

.2.4 Intéret de l'etude

.2.5 Schéma d'étude

Troisième partie

.3 Les résultats

.3.1 Description de la population

.3.2 Hypothèse principale : Lien entre la valeur de la clarté nucale et les anomalies chromosomiques

.3.3 Hypothèses secondaires

Quatrieme partie

.4 Discussion

.4.1 Hypothèse principale : fréquence des anomalies chromosomiques et hyperclarté nucale

.4.2 Hypothèses secondaires

Conclusion

Conclusion

Références:

Bibliographies:

Table des matières

INTRODUCTION

Depuis maintenant une vingtaine d'années, grâce au développement des techniques médicales, le dépistage précoce de pathologies et de malformations chez le fœtus est de plus en plus performant et fiable (1, 2). Nous devons notamment ces progrès à l'échographie qui, si elle est utilisée en médecine depuis les années 70, n'est utilisée dans le dépistage anténatal que depuis le début des années 80.

En effet, l'échographie obstétricale permet de visualiser le fœtus, d'effectuer des mesures de différentes parties de son corps, appelées biométries, pour évaluer sa bonne croissance, de repérer certaines structures spécifiques qui permettent d'évaluer son bon développement, mais également, et c'est ce qui nous intéresse ici, de mettre en évidence des anomalies.

Un des éléments clés de ce dépistage est la mesure de la clarté nucale. Il s'agit d'une mesure standardisée effectuée au cours du premier trimestre de la grossesse par un médecin ou une sage-femme. Ce dépistage s'inscrit depuis ces dernières années dans une démarche qualité, qui a pour but de le rendre plus fiable.

La clarté nucale est connue depuis maintenant des années comme étant un signe d'appel échographique majeur de la trisomie 21. En effet, de nombreuses études ont montré son augmentation dans le cas de cette anomalie. Notamment celle menée en 1998 (3) portant sur plus de 100 000 naissances, montrant une augmentation significative de la clarté nucale chez les fœtus atteints d'une anomalie chromosomique. Cela a permis de mettre en évidence une valeur seuil, une limite entre la physiologie et la pathologie. Mais il s'agit uniquement d'un seuil, nous n'avons que très peu de renseignements sur l'aspect péjoratif de la mesure elle-même. Il existe en effet peu d'échelles de gravité en fonction de la valeur de cette mesure, ce qui pourrait pourtant s'avérer utile en pratique hospitalière, notamment dans le cadre de l'information au patient.

PREMIÈRE PARTIE

.1 CLARTE NUCALE ET PATHOLOGIES

.1.1 PHYSIOPATHOLOGIE DE LA CLARTE NUCALE (4)

La clarté nucale (CN) est définie en échographie par l'espace normal liquidien sous cutané, entre la peau et les tissus mous recouvrant la nuque du fœtus. Elle est constituée sous l'épiderme et le derme d'un tissu conjonctif lâche, comportant des cellules mésenchymateuses peu nombreuses dans une matrice extracellulaire abondante riche en substance fondamentale. Il s'agit d'un état physiologique et transitoire dans son développement au premier trimestre et qui disparaît au cours du deuxième trimestre.

Les mécanismes physiopathologiques de la clarté nucale ne sont pas bien connus et peu de travaux se sont intéressés aux corrélations anatomo-cliniques pour comprendre l'origine de la nuque épaisse observée en échographie. Différentes hypothèses sont actuellement proposées en raison des associations cliniques observées, de son caractère transitoire et des données morphologiques.

À l'état normal, jusqu'à 12 SA (semaines d'aménorrhée), le tissu sous-cutané fœtal est constitué d'un tissu conjonctif lâche contenant surtout de l'acide hyaluronique et peu de fibres, fines et courtes, isolées les unes des autres puis organisées en trousseaux à partir de 12 SA pour former le

derme et l'hypoderme. Ce tissu conjonctif lâche est visible à l'échographie sous forme d'une clarté nucale.

Sur le plan biochimique et immunohistochimique, il s'agit de collagène de type I, III, V et VI. Ces cellules mésenchymateuses sont à l'origine des fibrocytes, des fibroblastes, des adipocytes, des parois vasculaires. Les vaisseaux se forment à partir de 6 SA au-dessous du derme, à la jonction entre le derme et l'hypoderme puis des collatérales pénètrent le derme sur toute sa hauteur. Les vaisseaux lymphatiques dérivent du système veineux préexistant par un mécanisme de vasculogenèse puis perdent leur connection avec le système veineux. Ils n'apparaissent pas avant la cinquième semaine. À la fin de la cinquième semaine, se mettent en place les sacs lymphatiques jugulaires qui drainent les fluides des espaces tissulaires des membres supérieurs, de la partie supérieure du tronc, de la tête et du cou. Ces sacs lymphatiques vont ensuite s'organiser en ganglions lymphatiques et système collecteur qui vont se connecter à la veine jugulaire interne après 10 SA.

Dans le cas de la trisomie 21, sont observées de nombreuses ectasies lymphatiques du tissu mésenchymateux sous cutané. En effet, il a été montré une augmentation de l'expression du collagène de type VI dans la peau de la nuque. La surexpression du collagène de type VI serait à l'origine d'une accumulation d'acide hyaluronique qui serait responsable de la nuque épaisse. Le gène codant pour le collagène de type VI est situé dans la région terminale du bras long du chromosome 21 et serait donc présent en triple exemplaire dans la trisomie 21. Ceci n'explique cependant pas l'aspect transitoire de la nuque épaisse en cas de trisomie 21.

Cette anomalie de la matrice extracellulaire n'a été retrouvée que dans la trisomie 21. Pour les autres anomalies chromosomiques fréquentes comme les trisomies 18 et 13 et les monosomies X, la quantité de collagène de type VI et d'acide hyaluronique est normale.

Il semblerait que ces anomalies chromosomiques soient dues à une anomalie de développement du système lymphatique associée à une dilatation des sacs jugulaires primitifs. Ceci entraînerait un retard de reconnection au système circulatoire veineux. Avec la mise en place du remodelage des sacs jugulaires lymphatiques, l'excès de liquide intramésenchymateux est drainé dans les collecteurs lymphatiques puis dans la circulation générale, expliquant le caractère transitoire de la nuque épaisse. En cas de non reconnection au système veineux, la distension des sacs lymphatiques s'accroît et serait à l'origine d'un hygroma kystique, qui sur le plan morphologique correspond à des cavités kystiques bordées de cellules endothéliales de type lymphatique.

Le mécanisme de l'hygroma kystique dans le syndrome de Turner serait différent de celui des autres hygromas kystiques et serait dû à une hypoplasie des lymphatiques dans le derme superficiel.

.1.2 PRINCIPE DE LA MESURE DE LA CLARTE NUCALE

En échographie, la clarté nucale (5) est une zone transonore de quelques dixièmes de millimètres d'épaisseur. Elle est limitée par le tissu cutané en dehors et le tissu sous-cutané péri cervical en dedans. Elle peut s'étendre en haut vers l'occiput et surtout vers le rachis dorso-lombaire en bas.

Pour réaliser cette mesure, il faut que l'appareil utilisé soit fiable et récent avec une maintenance effectuée régulièrement. Elle doit absolument être réalisée entre 11 SA et 13 SA et 6 jours. La taille de l'embryon est également prise en compte, la longueur crânio-caudale (LCC) doit être comprise entre 45 et 84 mm. C'est d'ailleurs la LCC qui va permettre de dater l'âge de la grossesse. D'autres éléments vont être pris en compte pour effectuer la mesure de la clarté nucale.

.1.2.1 Voie d'abord

La mesure de la clarté nucale peut être effectuée par voie trans-péritonéale ou endovaginale. Ces deux voies d'abord permettent d'obtenir des mesures similaires. Cependant, la voie trans-péritonéale ou abdominale offre une plus grande surface d'exploration.

.1.2.2 Abord orthogonal

L'abord du faisceau d'ultrasons doit être orthogonal à la nuque.

.1.2.3 Le gain

Le gain doit être suffisant pour effectuer la mesure avec précision.

.1.2.4 La fonction ciné-loop

Il s'agit d'une fonction permettant d'enregistrer une séquence d'image, cela permet par la suite de pouvoir sélectionner la meilleure pour effectuer la mesure.

.1.2.5 La focale

La focale de l'image doit être positionnée de manière à avoir la plus grande netteté de l'image.

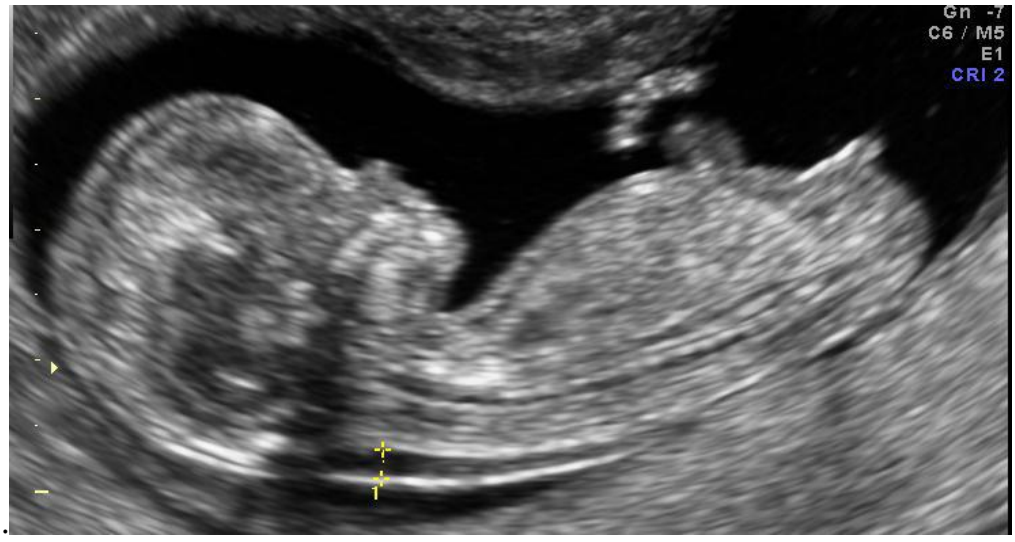
La technique doit être rigoureuse et s'inscrire dans une démarche qualité.

.1.2.6 Le score de Herman

Chaque cliché va être évalué selon le score de Herman (6). Il s'agit d'un score de qualité qui donne lieu à une note. Ce score est composé de 6 critères qui permettent d'évaluer le cliché, 3 majeurs et 3 mineurs.

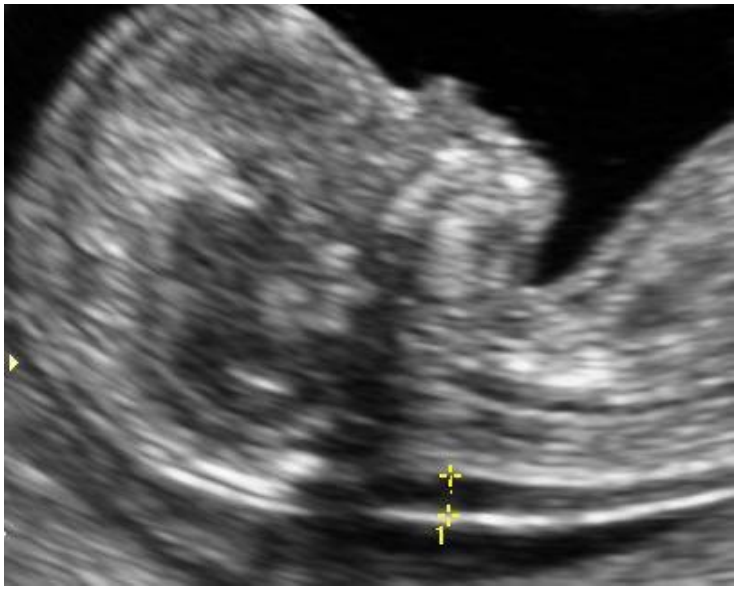
Les critères majeurs sont :

- L'incidence de la coupe, si elle est sagittale stricte elle vaut 2 points, si elle est oblique, c'est-à-dire si l'on voit un globe oculaire ou un plexus choroide ou si le pôle céphalique ou le rachis n'est pas visible, elle vaut 0 point



Plan sagittal strict : valeur 2

- La position des callipers, ils doivent être positionnés sur l'hyperéchogénicité au bord de la clarté nucale et ne mesuser que le « black » si c'est le cas le cliché vaut 2 points, dans le cas contraire le cliché vaut 0.



Position des callipers : valeur 2

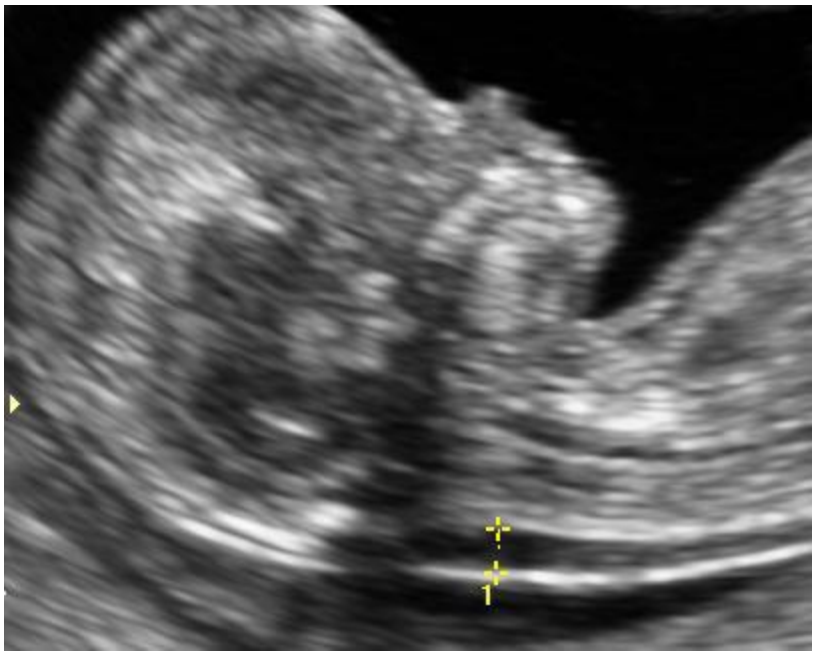
- La continuité de la ligne hyperéchogène de la peau bien visible jusqu'au dos, si c'est le cas le cliché vaut 2 points, 0 dans le cas contraire.

Continuité de la peau : valeur 2

Ces 3 premiers critères donnent une note sur 6.

Les critères mineurs sont :

- La taille de l'image échographique doit occuper les ¾ de l'écran, si c'est le cas le cliché vaut 1 point.

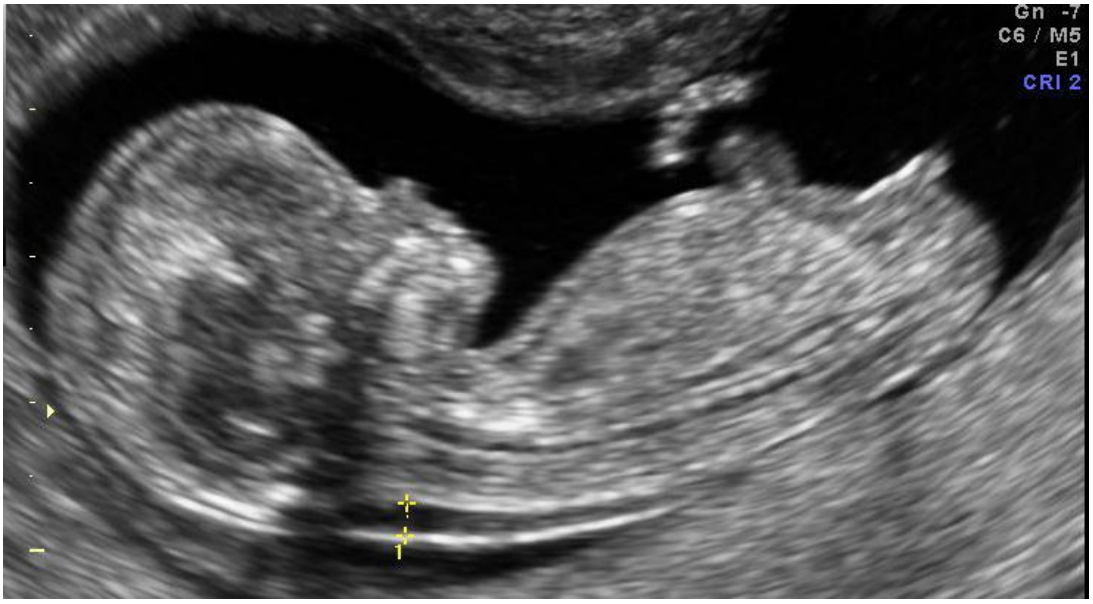


Zoom suffisant («3/4 de l'image) : valeur 1

- La membrane amniotique doit être vue sur le cliché.

Amnios reconnu : valeur 1

- La position de la tête constitue le dernier critère.



Position de la tête neutre (ni hyper flexion, ni hyper extension) : valeur 1

Ces critères donnent une note sur 3. La somme des points obtenus par le cliché permet de donner une note à celui-ci et de le classer dans une des 4 catégories de cliché :

- image excellente : score de Herman = de 8 à 9 points
- image acceptable : score de Herman = de 4 à 7 points
- image insuffisante : score de Herman = de 2 à 3 points
- image inacceptable : score de Herman = de 0 à 1 point

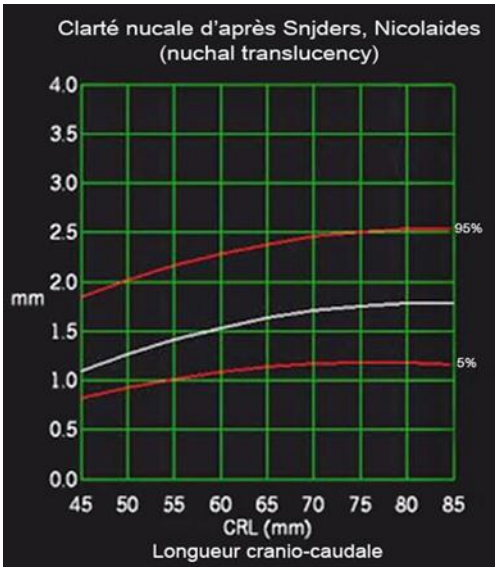
Seuls les clichés ayant obtenu un score allant de 7 à 9 doivent être retenus.

.1.2.7 Intégration de la LCC

Pendant longtemps, le seuil pathologique de la mesure de la CN était 3 mm. Mais elle ne tenait pas compte de la taille du fœtus.

Depuis, une étude menée en 1998 par Snidjers et al portant sur 100 000 grossesses (3), a permis d'établir la médiane de la CN pour chaque âge gestationnel en fonction de la LCC. Aujourd'hui, une hyperclarté nucale supérieure au 95e percentile (sur des courbes rapportant la CN et la LCC) est considérée comme pathologique et non plus uniquement si elle est supérieure à 3 mm. Pour que cette mesure soit interprétable, il faut donc maintenant une mesure de la LCC qui soit

comprise entre 45 mm et 84 mm.



L'incidence de la LCC va définir le seuil du 95° percentile et permettre de déterminer l'aspect pathologique de la CN. Ainsi, une CN à 2,2 mm avec une LCC de 48 mm, nous obtenons une mesure supérieure au 95e percentile ce qui est pathologique (7).

Tous ces critères concernant la mesure de la clarté nucale sont retrouvés dans l'arrêté du 23 juin 2009 fixant les règles de bonnes pratiques en matière de dépistage et de diagnostic prénatals avec utilisation des marqueurs sériques maternels de la trisomie 21 (8).

.1.3 ASPECTS ECHOGRAPHIQUES PATHOLOGIQUES

.1.3.1 L'hyperclarté nucale

L'hyperclarté nucale se traduit par une zone anéchogène rétrocervicale entre la peau et les structures occipitovertébrales hautes. Elle traduit un œdème médian décollant les tissus occipitaux du plan sous-jacent, sans cloison individualisée. Nous parlons d'hyperclarté nucale pour une valeur de la clarté nucale supérieure au 95ème percentile (2).

Cette hyperclarté nucale peut être transitoire et disparaître lors d'un contrôle échographique ultérieur. En revanche, si elle persiste, on parle alors de nuque épaisse.

Cette nuque épaisse se définit, à 22 SA, comme un épaississement de plus de 6 mm, sur une coupe transverse et au niveau de la fosse postérieure. Elle est souvent le reflet d'une hyperclarté nucale antérieure.

.1.3.2 L’hygroma kystique

Le terme « hygroma » a une origine grecque, de « hygros » signifiant humide et « oma » signifiant tumeur. Selon la traduction étymologique, il s'agit d'une tumeur liquidienne. L'hygroma se définit par la présence d'une collection lymphatique paracervicale.

Typiquement, nous constatons deux cavités symétriques, séparées par une ligne médiane sagittale, avec ou sans trabéculations. Cette collection contient des logettes en éventail de part et d'autre de la ligne médiane. La localisation de l'hygroma, par ordre de fréquence, est la nuque, puis au niveau du creux axillaire. Dans des rares cas, il se retrouve au niveau du médiastin.

L'hygroma peut présenter différents schémas d'évolution. Celle-ci dépend de l'origine de l'anomalie : elle peut s'aggraver conduisant à l'apparition d'un lymphœdème, d’un anasarque foetoplacentaire, voire d’une ascite conduisant à la mort du fœtus in utero par insuffisance cardiaque associée.

Il peut également régresser grâce au développement d'un système compensateur du drainage lymphatique, ne laissant éventuellement qu'un excès de peau au niveau de la nuque (appelé ptérygium colli) et un lymphœdème du dos, des pieds et des mains. La disparition peut être totale grâce à un rétablissement précoce du drainage lymphatique normal.

.1.3.3 Diagnostic différentiel

Il convient de différencier une hyperclarté nucale d’une tumeur placentaire, d’un kyste placentaire, d’un double sac amniotique, d’une poche amniochoriale, d’une bride amniotique ou d’un lipome.

.1.4 DEPISTAGE ET DIAGNOSTIC

Il a été montré une anomalie chromosomique pouvaient se traduire une clarté nucale augmentée au premier trimestre. En effet, 75 % des fœtus atteints de trisomie 21 présenteraient un épaississement de la clarté nucale à cette période de la grossesse. Cette mesure permet également de repérer d'autres aberrations chromosomiques mais de manière moins spécifique (trisomie 18, 13, monosomie X entre autres) (1, 2).

C’est donc grâce à cette étude que la clarté nucale est mesurée au premier trimestre, et permet de dépister les anomalies chromosomiques.

.1.4.1 Dépistage

Depuis l’arrêté de 23 Juin 2009, la loi impose au praticien d’informer et de proposer aux patientes le dépistage combiné de trisomie 21.

Dans le cas où l’échographie du 1er trimsestre a été effectuée, que le score de Herman est bon, nous proposons à la patiente de faire le dépistage combiné de trisomie 21. Celui-ci va intégrer l’âge maternel, la mesure de la clarté nucale, le dosage de la PAPP-A (Pregnancy Associated Plasma Protein-A) et le dosage de la β-HCG (sous unité libre de la chaine β de l’hormone chorionique gonadotrophine). En couplant ces différents éléments, on arrive à un test de dépistage qui a une sensibilité de détection de 89 % (9).

Dans le cas où l’échographie du 1er trimestre a bien été pratiquée mais que ce dépistage combiné n’a, lui, pas pu être effectué, un autre test peut être effectué au deuxième trimestre. Il est à faire entre 15 et 19 SA. Celui-ci va comprendre un dosage sanguin de l’α-foetoprotéine, des β-HCG et de l’oestradiol. De plus, la mesure de la clarté nucale pourra être intégrée à ce dépistage pour plus de sensibilité, si elle répond aux critères demandés. Il s’agit du dépistage intégré du deuxième trimestre.

Ce dépistage intégré permet de dépister 84 % des fœtus atteint du syndrome de Down (ou de trisomies 18 ou 13) avec un taux de faux positifs limité à 5 %. Cependant ce dépistage ne met en évidence que les fœtus présentant un risque élevé de trisomie. D'autres examens paracliniques seront nécessaires pour établir un diagnostic (1, 10).

Si l’échographie n’a pas été réalisée dans les temps (entre 11 SA et 13 SA et 6 jours), ou qu’elle n’est pas utilisable (score de Herman mauvais, pas de numéro d’agrément pour l’échographiste), la patiente se verra proposer le dépistage du 2e trimestre qui lui, comprend uniquement le dosage de l’α-foetoprotéine, des β-HCG et de l’oestradiol.

Nous l'avons vu précédemment, la mesure de la clarté nucale, de même que le dosage des marqueurs sériques, permettent de mettre en évidence des groupes à risque, le seuil de population à risque étant de 1/250.

A partir de ce seuil, un caryotype fœtal est indiqué et proposé.

Pour avoir un diagnostic fiable et définitif, il va falloir avoir recours à la cytogénétique. Cette étude consiste en l'exploration du caryotype du fœtus. Pour cela, il existe deux prélèvements in utero : l'amniocentèse et la choriocentèse.

.1.4.2 Diagnostic

.1.4.2.1 L'amniocentèse

L'amniocentèse consiste à prélever stérilement du liquide amniotique directement dans la cavité amniotique. Il s'agit d'un geste invasif qui donc comporte un risque infectieux, de même qu'un risque de rupture prématurée des membranes, mais qui reste très faible (moins de 1 %).

Grâce à ce prélèvement, le laboratoire de cytogénétique va pouvoir mettre en culture les cellules du derme fœtal présentes dans le liquide amniotique pour réaliser l'analyse des chromosomes.

L'amniocentèse se pratique à partir de 16 SA. Une aneuvysion est en général demandée par le praticien. Il s'agit d'un test prénatal qui dépiste les principales aneuploidies (13, 18, 21, X et Y) grâce à des sondes spécifiques, très rapidement (24 à 48 h) ; secondairement un caryotype sera le plus souvent demandé (l'aneuvysion ne donne qu'un dépistage partiel).

.1.4.2.2 La choriocentèse

La choriocentèse ou biopsie du trophoblaste, consiste à prélever par aspiration du tissu trophoblastique du fœtus. Un prélèvement de cellules chorioniques est réalisé, prélèvement couramment appelé prélèvement de villosités choriales.

Le principe de ce prélèvement repose sur le fait que les cellules choriales ont la même origine que les cellules du fœtus, qu'elles possèdent donc le plus fréquemment les mêmes caractéristiques génétiques. Le prélèvement est effectué avant la 14ème SA, la choriocentèse constitue donc un examen très précoce.

Il comporte cependant 2 risques majeurs : la fausse couche précoce et la possibilité de détecter une anomalie chromosomique en mosaïque confinée au placenta, il s'agit d'une discordance entre le caryotype foetal et le caryotype placentaire

.1.5 ANOMALIES ET PATHOLOGIES ASSOCIEES

Souvent, la présence d'une hyperclarté nucale peut être un signe d'appel d'une pathologie, qu'elle soit isolée ou syndromique. Les plus fréquentes sont les anomalies chromosomiques, puis viennent ensuite les cardiopathies congénitales (Tétralogie de Fallot, communication interventriculaire ou interauriculaire, coarctation de l'aorte…)

En ce qui concerne la trisomie 21, elle touche environ de 1/700 naissances, mais cette fréquence augmente en même temps que l'âge de la gestante. Pour les trisomies 18 et 13, la fréquence est de 1/10 000. Pour la monosomie X, la fréquence est de 1/2500 fœtus de phénotype féminin (11).

De plus, la proportion de ces cardiopathies augmente avec la valeur de la clarté nucale. Elle passe de 2 % pour des valeurs allant de 2,5 mm à 3,5 mm à 26 % pour des valeurs supérieures à 6,5 mm (12).

Il semble également que d'autres anomalies morphologiques soient plus fréquentes chez les fœtus présentant une hyperclarté nucale. Il peut s'agir d'hernies diaphragmatiques, d'omphalocèles, de fentes labiales, d'anencéphalies, de laparoschisis.

Sur le tableau ci-dessous, nous pouvons voir l'augmentation de l'incidence de ces différentes pathologies chez les fœtus présentant une clarté nucale augmentée (13).

	Population	**C.N.**
Malformations cardiaques	0,5/1000	10/1000
Hernies diaphragmatiques	1/4000	8/4000
Omphalocèle	1/3000	5/3000
Immobilité fœtale		6/4000
Achondrogenèse II	1/40.000	1/4000
Achondroplasie	1/26000	1/4000

.1.5.1 Autres types d'anomalies

Sont également retrouvés :

−Des tumeurs du système nerveux central (encéphalocèle occipital, méningocèle cervical, myéloméningocèle...).

−Des tumeurs cervicales ou mixtes (lymphangiome, hémangiome, tératome kystique)

.1.5.2 Devenir des fœtus après mise en évidence d'une clarté nucale pathologique

A partir du moment où une hyperclarté nucale est décelée, le professionnel propose aux parents d'effectuer un dépistage combiné de trisomie 21, à effectuer au premier trimestre avant 13 SA et 6 jours.

Une amnio ou chroriocentèse pourra être proposée pour vérifier le caryotype fœtal. S'il existe une anomalie chromosomique, les parents peuvent demander l'étude de leur dossier au centre de diagnostic prénatal en vue, éventuellement, d'une interruption médicale de grossesse (IMG). Pour que cette IMG soit acceptée par les professionnels, il faut qu'il existe une forte probabilité que l'enfant à naître soit atteint d'une affection d'une particulière gravité reconnue comme incurable au moment du diagnostic.

Dans le service de Diagnostic anténatal du CHU de Limoges, les parents dont l'enfant présente une hyperclarté nucale supérieure au 95° percentile, se verront proposé un dépistage combiné.

Pour une valeur de clarté nucale supérieure à 3,5 mm, un caryotype sera systématiquement proposé.

Pour une valeur inférieure à 3,5 mm associée à un risque élevé retrouvé lors du dépistage combiné (> 1/250), un caryotype est également proposé.

Par la suite, un suivi particulier de la grossesse est mis en place : échographie cardiaque fœtale, échographie obstétricale mensuelle, suivi pédiatrique post natal…

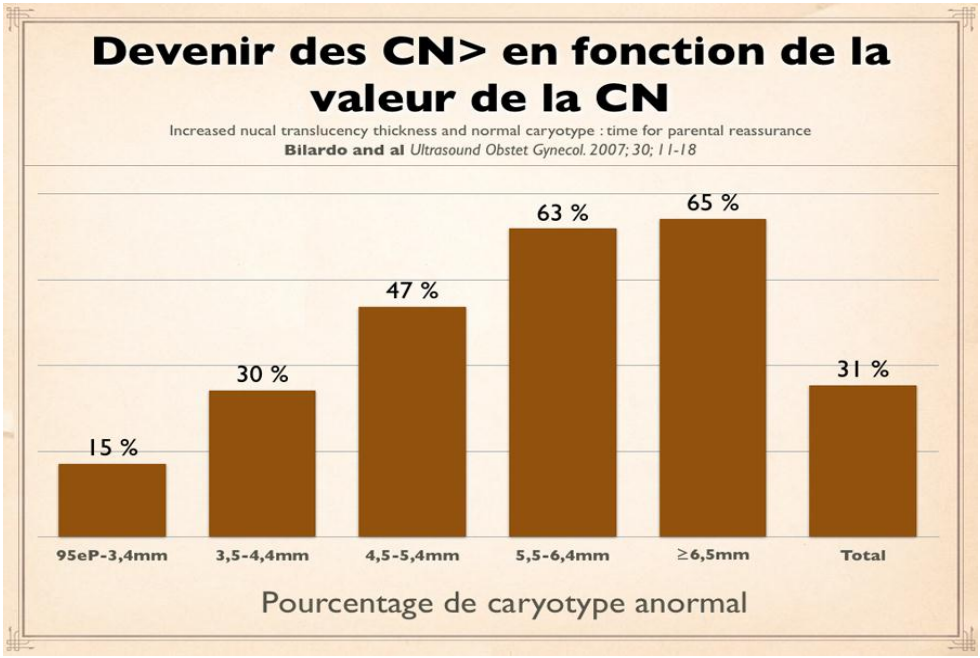
Le problème se pose lorsque le caryotype est normal.

Il a été montré, dans différentes études, que parmi ces enfants présentant une clarté nucale supérieure au 95ème percentile, seule une très faible proportion a présenté des troubles en post-natal. Dans l'étude menée en 2005 au CHI de Poissy St Germain en Laye, sur une population de 162 enfants présentant une clarté nucale supérieure au 99e percentile avec un caryotype normal, 144 ont un examen normal (89%). Parmi les autres enfants on a pu relever des problèmes neurologiques (10,5%), des malformations cardiaques (4,3%) et enfin des retards de développement isolés ou syndromiques (1,2%) (14).

Lors d'une étude menée sur 21 149 patientes, 248 fœtus avaient une clarté nucale supérieure au 99^{e} percentile. 25 % d'entre eux sont porteurs d'une anomalie chromosomique et 72 % ont un caryotype normal. Sur ces fœtus aux caryotypes normaux, 90,5 % naîtront vivants et 11,1 % d'entre eux présenteront des anomalies découvertes en période néonatale. Il faut aussi tenir compte des foetus aux caryotypes normaux décédés en cours de grossesse (ici 10 IMG, 5 MFIU, 1 FCS, 1 IVG) (10).

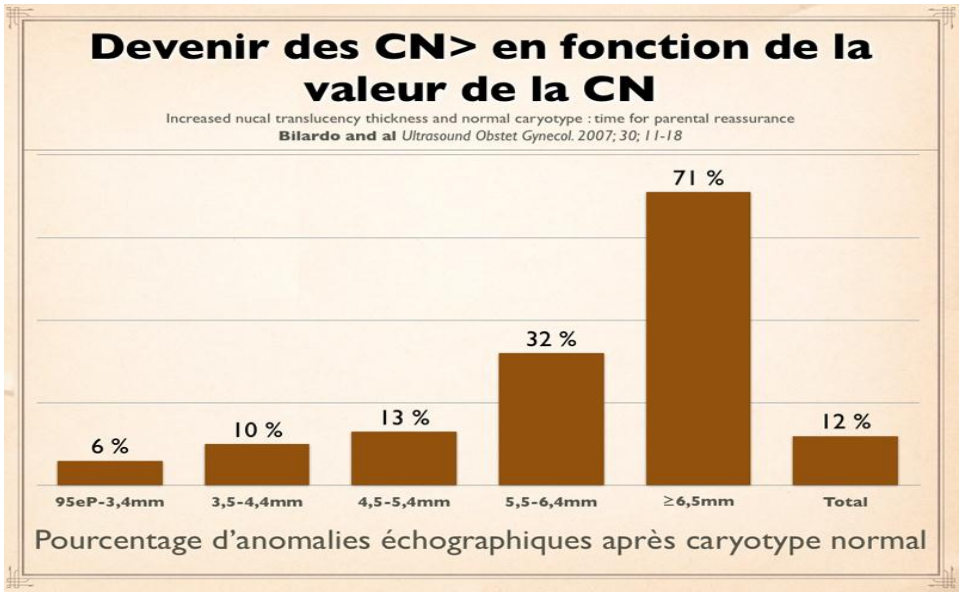
Dans une étude sur 151 cas d'hyperclartés nucales diagnostiquées entre 1997 et 2007, au CHU de Limoges, 68 foetus sont nés avec un bilan anténatal négatif (47 %). Parmi les anomalies observées en postnatal, on peut noter : une cataracte congénitale, un pli palmaire unique, une luxation bilatérale des hanches (7). Il est également rapporté dans le suivi à long terme de ces enfants, des retards staturo-pondéraux, des retards du développement psychomoteur, des dysmorphies...

D'autres auteurs tentent d'apporter plus de précision sur le lien qu'il peut y avoir entre la valeur de la clarté nucale et les pathologies fœtales et néonatales. Dans une étude menée par Bilardo parue en 2007, sur 675 fœtus présentant une hyperclarté nucale, est présenté un graphique représentant le pourcentage d'anomalies chromosomiques pour les mêmes tranches d'hyperclarté nucale.



Dans ce graphique, nous observons une très nette augmentation du pourcentage de caryotypes anormaux au fur et à mesure que la valeur de la nuque augmente. Nous notons également que le pourcentage d'anomalies chromosomiques est de 31% pour l'ensemble des hyperclartés nucales de cette étude (15).

Un graphique, tiré de la même étude, représente le pourcentage d'anomalies échographiques chez des fœtus aux caryotypes sains par rapport à des tranches de valeurs d'hyperclarté nucale (15).



D’après ce graphique, nous constatons qu’il y a une nette augmentation du pourcentage d’apparition d’anomalies échographiques, même lorsque le caryotype fœtal est normal, en lien avec la valeur de l’ hyperclarté nucale.

Cependant, au vue de ces études, nous ne pouvons mettre en lien les pathologies retrouvées chez ces enfants à la naissance et les valeurs de la clarté nucale. Nous savons à la vue de ces études, que la valeur élevée de la clarté nucale est de pronostic péjoratif. Nous ne savons pas si la CN pathologique peut être une valeur prédictive de tel type de pathologie. Même si chez certains auteurs, il semble que l’on puisse retrouver des valeurs médianes de clarté nucale comme pour la trisomie 21 qui semblerait être aux alentours de 3,4 mm, de 5 mm pour la trisomie 18, de 4,4 mm pour la trisomie 13 et de 9,2 mm pour la monosomie X (16).

Il faut aussi tenir compte de certains facteurs environnementaux qui ont tendance à augmenter la clarté nucale : notamment chez les fœtus de sexe masculin, les mères fumeuses et/ou obèses (17).

DEUXIEME PARTIE

.2 DESCRIPTION DE L'ETUDE

.2.1 PROBLEMATIQUE

Y-a-t'il un lien entre l'augmentation de l'hyperclarté nucale et l'augmentation de la fréquence de pathologies fœtales ?

.2.2 OBJECTIFS

Objectif principal

Montrer que la fréquence des anomalies chromosomiques est liée à la valeur de l'hyperclarté nucale.

.2.3 HYPOTHESES

.2.3.1 Hypothèse principale

Il existe un lien entre la valeur de l'hyperclarté nucale et la fréquence des anomalies chromosomiques retrouvées en ante et post-natal.

.2.3.2 Hypothèses secondaires

Plus l'hyperclarté nucale est importante plus on retrouve de pathologies fœtales.

Plus l'hyperclarté nucale est importante plus les pathologies fœtales associées sont sévères.

.2.4 INTERET DE L'ETUDE

Une telle étude a pour but d'avoir une meilleure prise en charge de ces grossesses à risques, en effet les différentes études précédemment menées sur le sujet portaient sur des séries relativement petites. En ajoutant ces données et ces résultats, nous pourrons permettre aux cliniciens d'appréhender le seuil de gravité de l'hyperclarté nucale. Tous ces éléments pourraient permettre d'améliorer la prise en charge de médecine fœtale, de limiter la surmédicalisation de ces grossesses et d'améliorer l'information parentale.

.2.5 SCHEMA D'ETUDE

.2.5.1 Type d'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective mono centrique.

.2.5.2 Population

Tous les fœtus présentant une hyperclarté nucale (hygroma et nuque épaisse) supérieure au 95ème percentile. L'étude a été menée sur des dossiers médicaux allant de décembre 2005 jusqu'en juillet 2011. A raison d'environ une quarantaine de cas par an à l'Hôpital de la Mère et de l'Enfant (HME) de Limoges, le nombre de cas attendus était estimé environ à 150. Le nombre de cas total est de 132.

.2.5.3 Critère principal de jugement

CPJ : Hyperclarté nucale

.2.5.4 Variables à collecter

-Variables indépendantes et dépendantes :

-Variable indépendante : La valeur de la clarté nucale supérieure au 95e percentile

-Variable dépendante : Le nombre et le type de pathologies fœtales retrouvées

-Variables d'ordre général :

-Variables qualitatives :

. Sexe du fœtus

-Variables quantitatives :

. Age de la gestante

. Gestité/Parité

. IMC

-Variables permettant de vérifier les hypothèses de départ :

. Devenir de l'enfant :

-particularités de l'échographie du 1er trimestre

-particularités de l'échographie du 2ème trimestre

-particularités de l'échographie du 3ème trimestre

-état de l'enfant à la naissance (Apgar, 1er examen pédiatrique…)

-particularités de l'examen pédiatrique de sortie

. Résultats d'amniocentèse/choriocentèse

. Issue de la grossesse (FCS, IMG, MFIU, AVB, Césarienne)

. Courrier du pédiatre informant de l'état de l'enfant.

2.5.5 Méthodologie

L'étude a été menée par l'analyse des données des dossiers médicaux informatisés FILEMAKER sur une période allant de décembre 2005 à juillet 2011.

.2.5.6 Stratégies d'exploitation

Les données collectées ont été entrées dans un tableur Excel®. Les analyses statistiques ont également été faites via le même logiciel. Celles-ci ont ensuite été organisées sous forme de graphique avec en abscisse une échelle de valeur de clarté nucale, avec des paliers pour simplifier la lecture du graphiques (un 1er palier allant du 95° percentile jusqu'à 3,4 mm puis un suivant allant de 3,5 à 4,4…). En ordonnées, on retrouve le pourcentage d'anomalies chromosomiques en lien avec les différentes valeurs de la clarté nucale.

Ce même graphique pourra être reproduit en utilisant cette fois, les anomalies fœtales à caryotypes normaux. Toujours en mettant en lien avec les valeurs de l'hyperclarté nucale.

Les résultats de cette étude vont ensuite être comparés avec ceux de l'étude menée par Bilardo et son équipe en 2007.

Le test statique utilisé pour vérifier l'aspect significatif des résultats est un test de Khi deux, avec un intervalle de confiance de 95 %.

TROISIEME PARTIE

.3 LES RESULTATS

.3.1 DESCRIPTION DE LA POPULATION

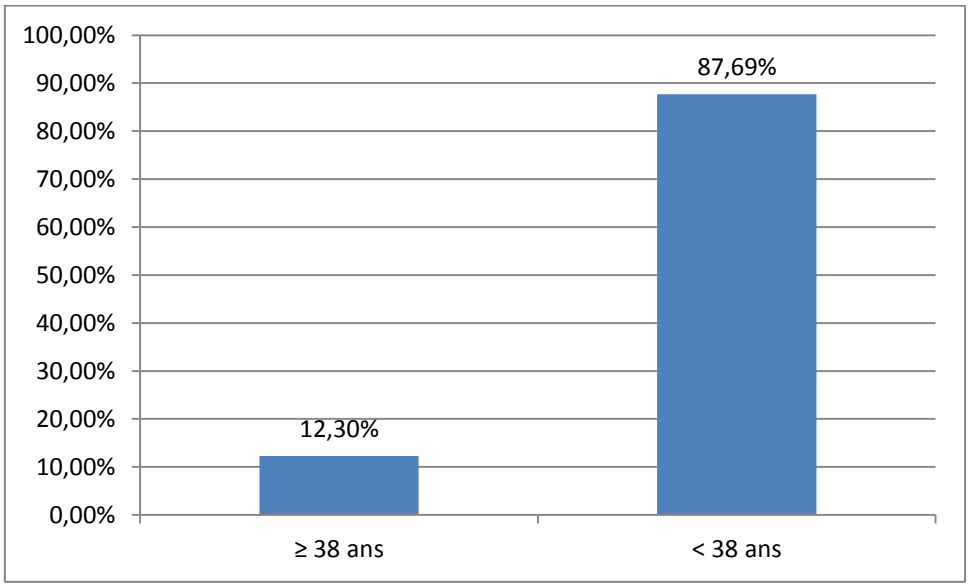
L'étude porte sur 130 grossesses ayant présenté une hyperclarté nucale à l'échographie du 1er trimestre.

Nous retrouvons parmi cette population 30 % de caryotype anormaux, 56,92 % de caryotypes normaux et 13,07 % de caryotypes non faits.

.3.1.1 L'âge de la population

	Moyenne	Ecart-type	Minimum	Maximum
AGE	29,93	3,03	18	45

La population est classée en deux sous-groupes d'âge : les patientes de plus de 38 ans et celles de moins de 38 ans.

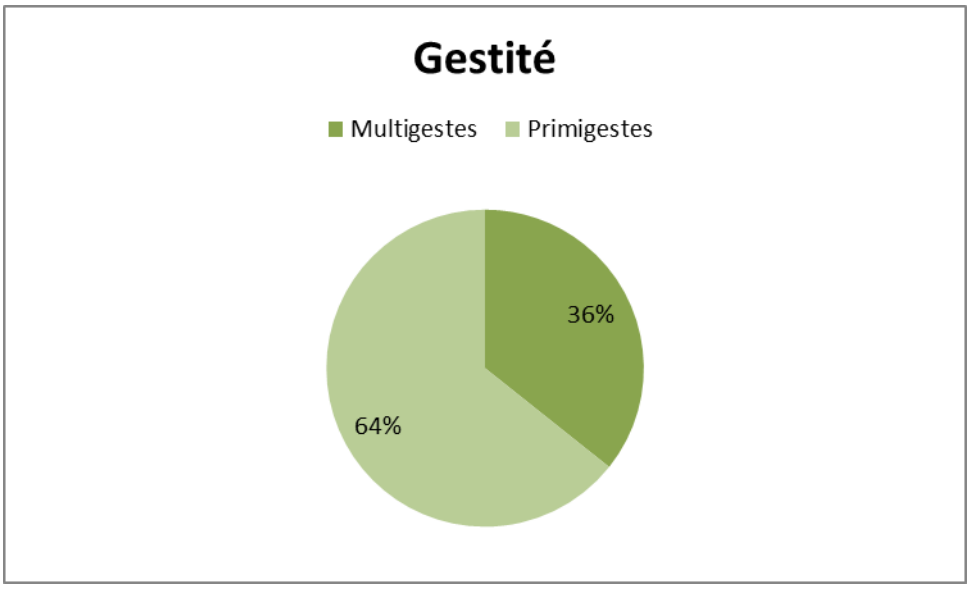


Sur ce graphique, nous pouvons constater que les patientes dites plus à risques d'avoir un fœtus porteur d'une anomalie, en raison de leur âge ne représentent que 12,30 % des sujets de cette étude.

.3.1.2 Gestité et parité

	Moyenne	Ecart-type	Minimum	Maximum
Gestité	2,5	0,95	1	12
Parité	0,95	1,64	0	5

L'ensemble des grossesses a pu être ensuite regroupé en 2 grandes classes, qui sont les primigestes et les multigestes. De manière arbitraire, les patientes ayant plus d'une grossesse, menée à terme ou non, sont considérées comme multigestes.



Il y a dans les données recueillies une absence de renseignements sur la gestité concernant 5 cas.

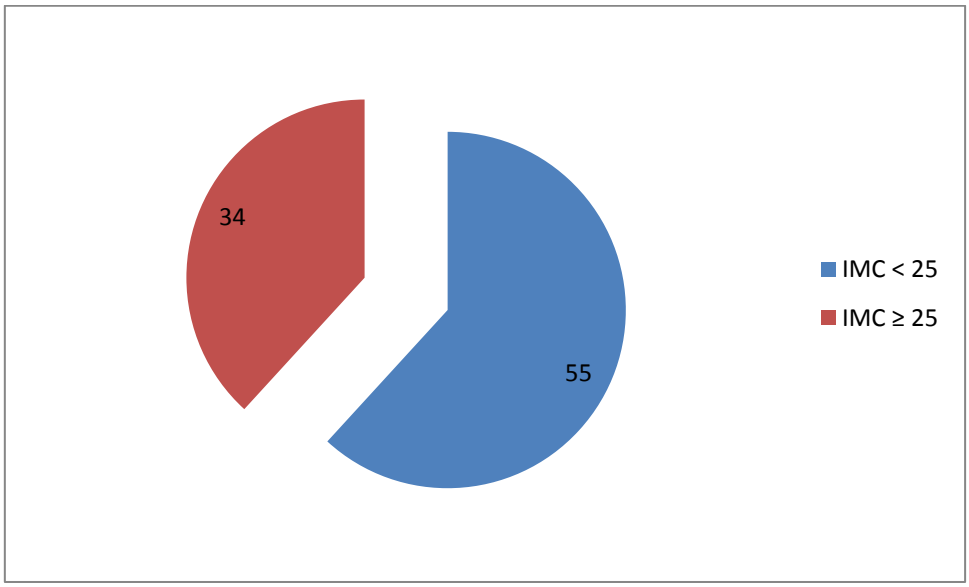
.3.1.3 IMC hors grossesse

Au cours de la recherche bibliographique, nous avons pu voir que la valeur de l'IMC hors grossesse pouvait influer sur la valeur de l'hyperclarté nucale.

	Moyenne	Ecart-type	Minimum	Maximum
IMC en dehors de la grossesse	24,05	5,3	16,3	40,6

Le graphique ci-dessous représente la proportion de patientes en surpoids (IMC ≥ 25) en dehors de la grossesse. Sur les 130 cas étudiés, nous retrouvons 89 cas où l'IMC hors grossesse est précisé. Le graphique est présenté en nombre de cas.

Sous-groupes en fonction de l'IMC



	IMC < 25	IMC ≥ 25
Valeur moyenne de l'hyperclarté nucale (en mm)	3,59	4,45

Nous remarquons ici une nette augmentation de la valeur de l'hyperclarté nucale en fonction de l'IMC.

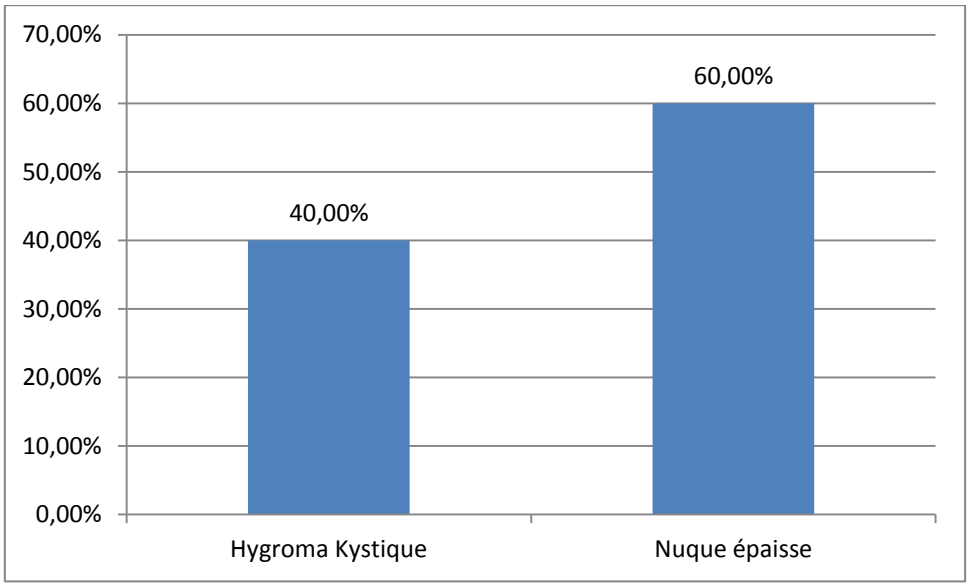
.3.1.4 Prise de toxique en cours de grossesse

Sur les 130 cas qui composent l'étude, seuls 71 présentent des renseignements sur la prise de toxiques (tabac, alcool, drogues..) en cours de grossesse. Parmi ces 71 cas, seulement 22 ont admis consommer du tabac et 1 seule a admis consommer du tabac et d'autres substances toxiques illégales. Le peu de renseignements retrouvés ne nous permet pas de faire une étude pertinente.

.3.1.5 Type d'anomalies de la nuque

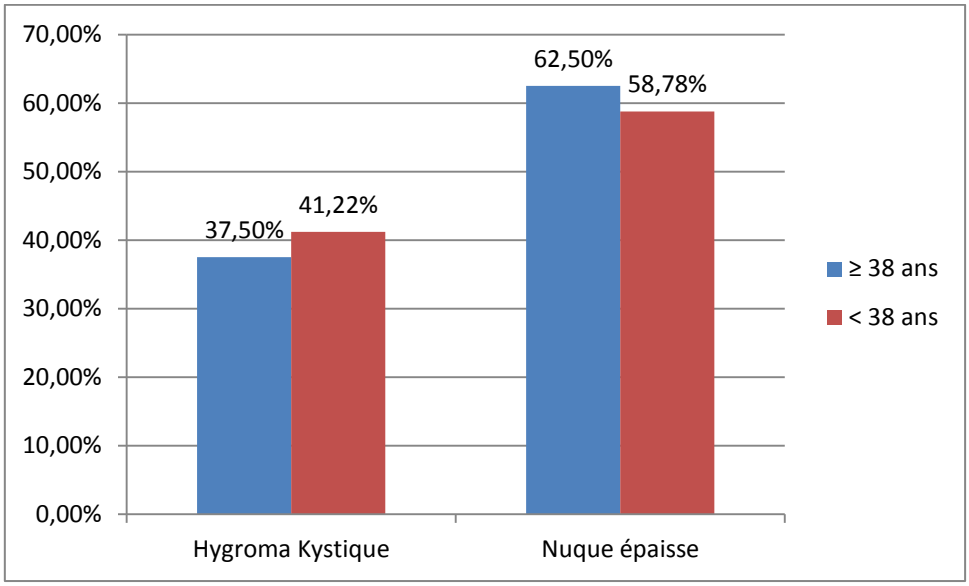
Dans la population de l'étude, 60 % des cas d'anomalies sont des nuques épaisses (78 cas), et dans 40 % des cas, il s'agit d'hygromas kystiques (52 cas).

Type d'anomalie de la nuque



En associant le type d'anomalie en fonction des sous-groupes d'âge vus plus haut, nous obtenons le graphique ci-dessous :

Distribution des sous-groupes d'âge en fonction du type d'anomalie de la nuque

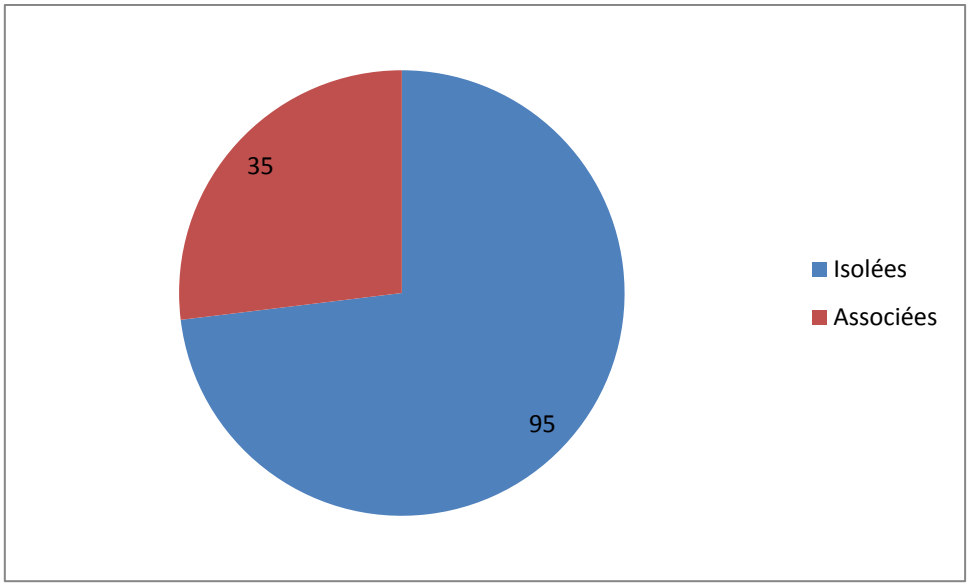


Nous pouvons voir que dans la population de l'étude, l'anomalie la plus fréquente, chez les plus de 38 ans, est la nuque épaisse, et que l'hygroma prédomine chez les moins de 38 ans. Il faut cependant noter qu'il s'agit d'écarts de moins de 4 %. Il semble difficile de conclure sur la prédominance de ou non de ces deux types d'anomalies en fonction de l'âge des patientes.

.3.1.6 Anomalies associées ou isolées

Il s'agit ici des anomalies détectées tout au long de la grossesse. La grande majorité des anomalies de la nuque retrouvées à l'échographie du premier trimestre sont isolées, elles représentent 73,07 % des cas (95 cas sur 130).

Anomalies de la nuque associées ou isolées (en nombre de cas)



Parmi les anomalies associées, nous retrouvons :

- Anomalies associées et anomalies chromosomiques :

  - 2 Anasarques (trisomie 2 en mosaïque, trisomie 21)

  - 3 Hydrops foetalis (3 trisomie 18 retrouvées)

  - 1 Anomalie cardiaque (une trisomie 21)

  - 1 Anomalie des contours osseux du crâne (une monosomie 13 partielle)

  - 1 Anomalie cérébrale (une trisomie 3q retrouvée)

  - 2 cas d' Hypomobilité fœtale (une trisomie 3q et une trisomie 18)

  - 2 Hyperéchogénicités des intestins (2 trisomie 21)

  - 1 anomalie des 4 membres (trisomie 18)

  - Sacs jugulaires dilatés (Syndrome de Klinefelter)

- Anomalies cardiaques

  - 6 Anomalies cardiaques (anomalie des 4 cavités, atrésie pulmonaire, asymétrie des cavités et des gros vaisseaux, canal artériel anévrysmal, tronc artériel commun et CIA associés à une atrésie de l'œsophage, CAV)

- Anomalie syndromique

  - 1 Fente labio-palatine (syndrome Charge)

- Anomalies rénales

  - 4 pyélectasies uni ou bilatérales associées dans un cas à une hyperéchogénicité des reins

- Anomalies osseuses

  - 1 Défaut de minéralisation des os

  - 1 anomalie des contours osseux

  - 1 Chrondrodysplasie (hypochondrogénèse)

- Autres anomalies

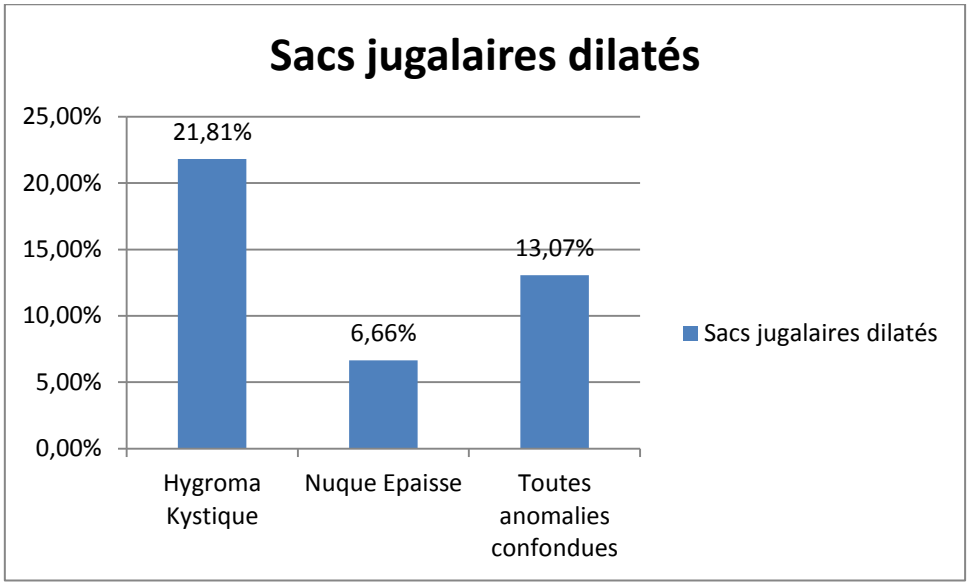
  - 1 Coelosomie supérieure

  - 1 Clinodactylie

  - 1 anomalie cérébrale (hypoplasie cérébelleuse)

  - 4 Hydrops foetalis

Parmi ces différentes anomalies, la dilatation des sacs jugulaires semble ressortir. En effet, elle représente à elle seule 13,07 % (17 cas sur 130 hyperclarté nucale) des anomalies associées :



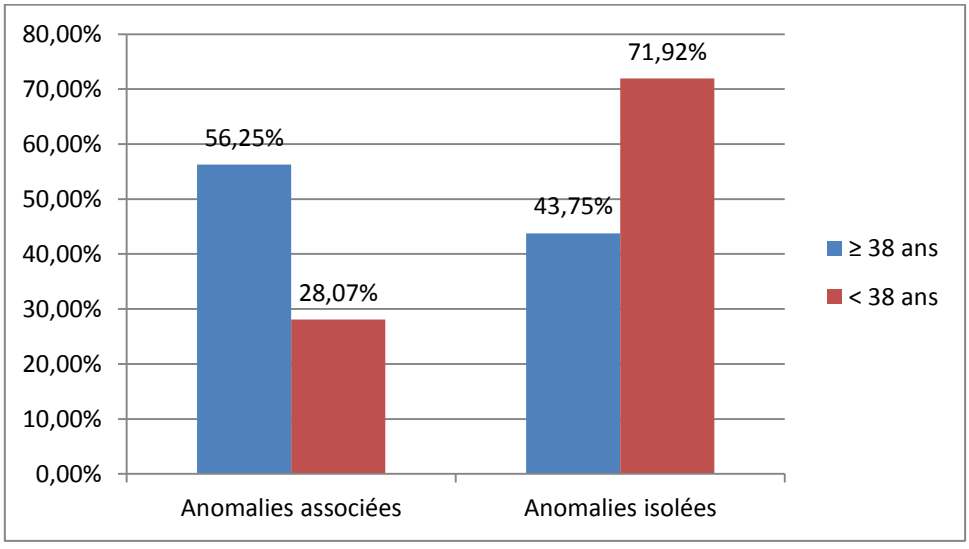
On note également que cette anomalie est plus présente en cas d'hygroma kystique. Elle représente près d'un quart des cas d'hygroma.

Parmi les cas de fœtus présentant des sacs jugulaires dilatés, nous retrouvons :

- 4 trisomies 21 (4 IMG)
- 1 syndrome de Klinefelter (IMG)
- 2 trisomies 18 (1 IMG, 1 MFIU)
- 9 fœtus avec caryotypes normaux (4 IMG, 3 MFIU, 2 enfants nés vivants dont un qui a présenté une dysmorphie faciale et une cardiopathie)
- 1 fœtus avec un caryotype inconnu (IMG)

Nous nous intéressons maintenant à la distribution des sous-groupes d'âge en fonction du caractère isolé ou non de l'anomalie de la nuque.

Distribution des sous-groupes d'âge en fonction du caractère isolé ou non de l'anomalie de la nuque



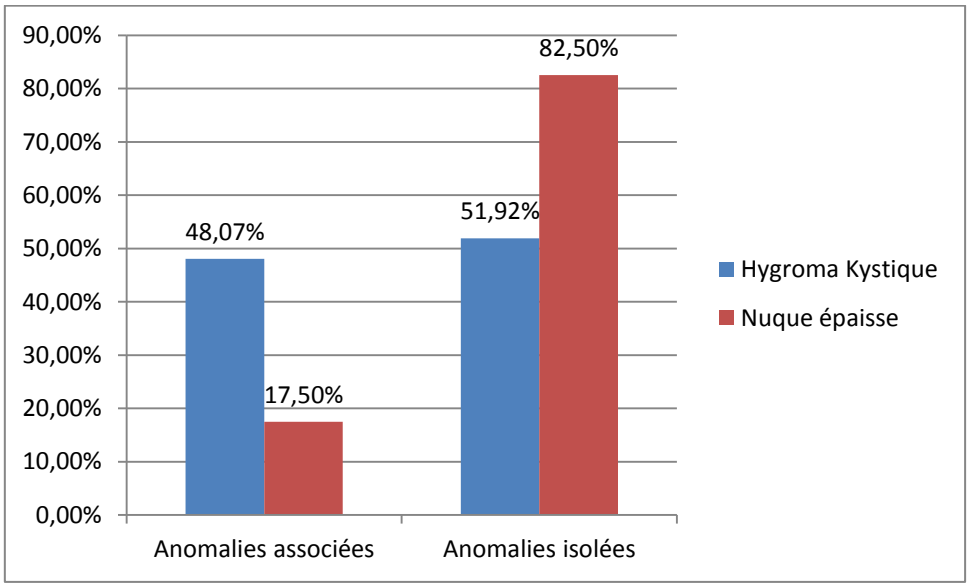
Nous pouvons remarquer que l'association d'autres anomalies échographiques augmente avec l'âge chez cette population. Il faut cependant tenir compte du fait que les patientes de plus de 38 ans ne représentent que 12,30% de la population de l'étude.

Grâce à un test de Chi deux, nous retrouvons p = 0,02, donc l'influence de l'âge sur l'association d'anomalies échographiques et âge supérieur ou égal à 38 ans est retrouvé de manière significatif ici.

Chez les fœtus de femmes de plus de 38 ans ayant présenté une anomalie échographique associée, seul un présente un caryotype anormal. Dans la population de moins de 38 ans, nous retrouvons 14 caryotypes anormaux associés à des anomalies échographiques.

.3.1.7 Caractère isolé ou non de l'anomalie en fonction du type d'hyperclarté nucale

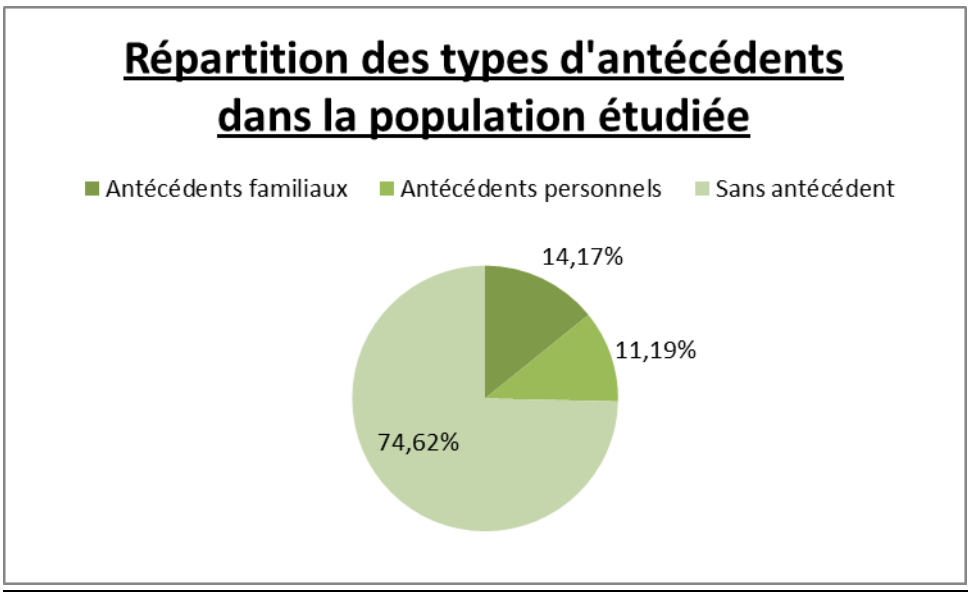
Caractère isolé ou non de l'anomalie en fonction du type d'hyperclarté nucale



Il semble que l'hygroma kystique soit plus souvent associé à d'autres anomalies échographiques. L'hygroma kystique représente 40,15% des anomalies de la nuque de cette étude.

En utilisant un test de Chi deux, nous retrouvons p < 0,001. Ce test est donc significatif. L'hygroma kystique est donc plus souvent associé à d'autres anomalies.

.3.1.8 Antécédents



Le pourcentage global de la population présentant des antécédents particuliers, qu'il s'agisse d'antécédents familiaux ou personnels, est de 25,36%.

- Antécédents familiaux retrouvés, au cas par cas :

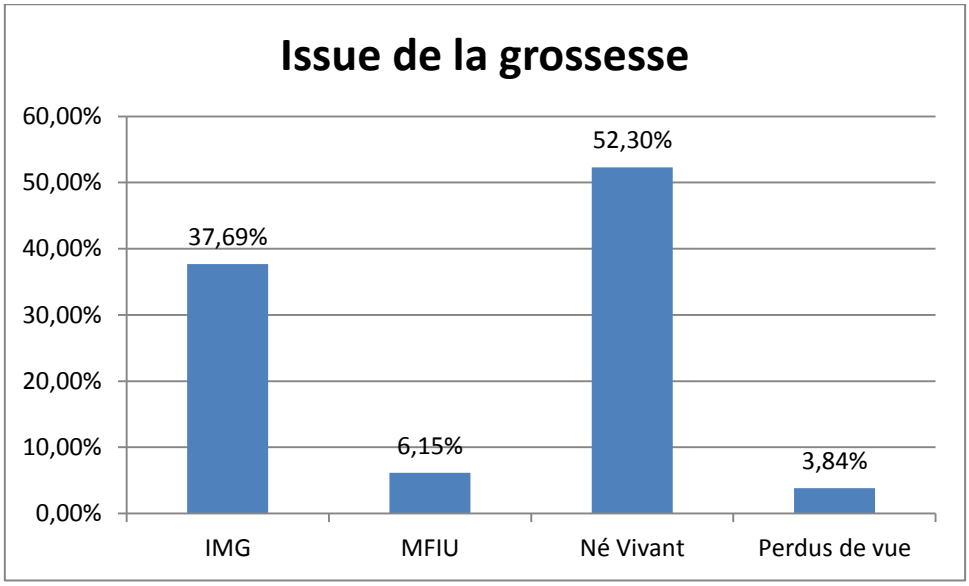
  - Antécédents de trisomie 21
  - Retard mental non expliqué
  - Maladie de Tay Sachs
  - Maladie de Steinert
  - Déficit familial en protéine S
  - Cataracte congénitale
  - Syndrome polymalformatif ayant conduit à une IMG
  - Syndrome de Reiger
  - Malformations cardiaques (CIV opérées ou non)
  - Syndrome de Marfan
  - Plusieurs cas de handicap moteur modérés
  - Syndactylie

- Dysmorphie faciale non documentée
- Neuropathies familiales non documentées

- Antécédents personnels retrouvés :

- Hygroma majeur sur la précédente grossesse
- 2 IMG pour trisomie 21 chez une patiente
- Patiente présentant une malformation palmaire
- 1er enfant atteint d'une dilatation des ventricules latéraux non symptomatique
- Père porteur de translocation transmise au fœtus
- 1er enfant atteint de surdité vers l'âge de 3 ans
- 1er enfant avec retard psychomoteur important, avec convulsions en période néonatale
- Précédent enfant présentant un RCIU dysharmonieux sans anomalie du caryotype, avec une atrésie de l'œsophage (enfant décédé à 5 mois de vie)
- Agénésie rénale unilatérale chez le père
- Enfant de la fratrie porteur d'un pacemaker
- Mère porteuse d'une translocation (46XX der22p)

.3.1.9 Devenir des grossesses ayant présenté une hyperclarté nucale



Dans la majorité des cas de cette étude, les grossesses sont poursuivies jusqu'à l'accouchement (52,30 % d'enfants nés vivants après avoir présenté une hyperclarté nucale). On note toutefois 43,84 % de grossesses arrêtées spontanément ou volontairement (MFIU ou IMG).

Sur les 49 IMG pratiquées, nous retrouvons 30 anomalies chromosomiques. La valeur moyenne de la clarté nucale pour l'ensemble des IMG est de 6,17 mm.

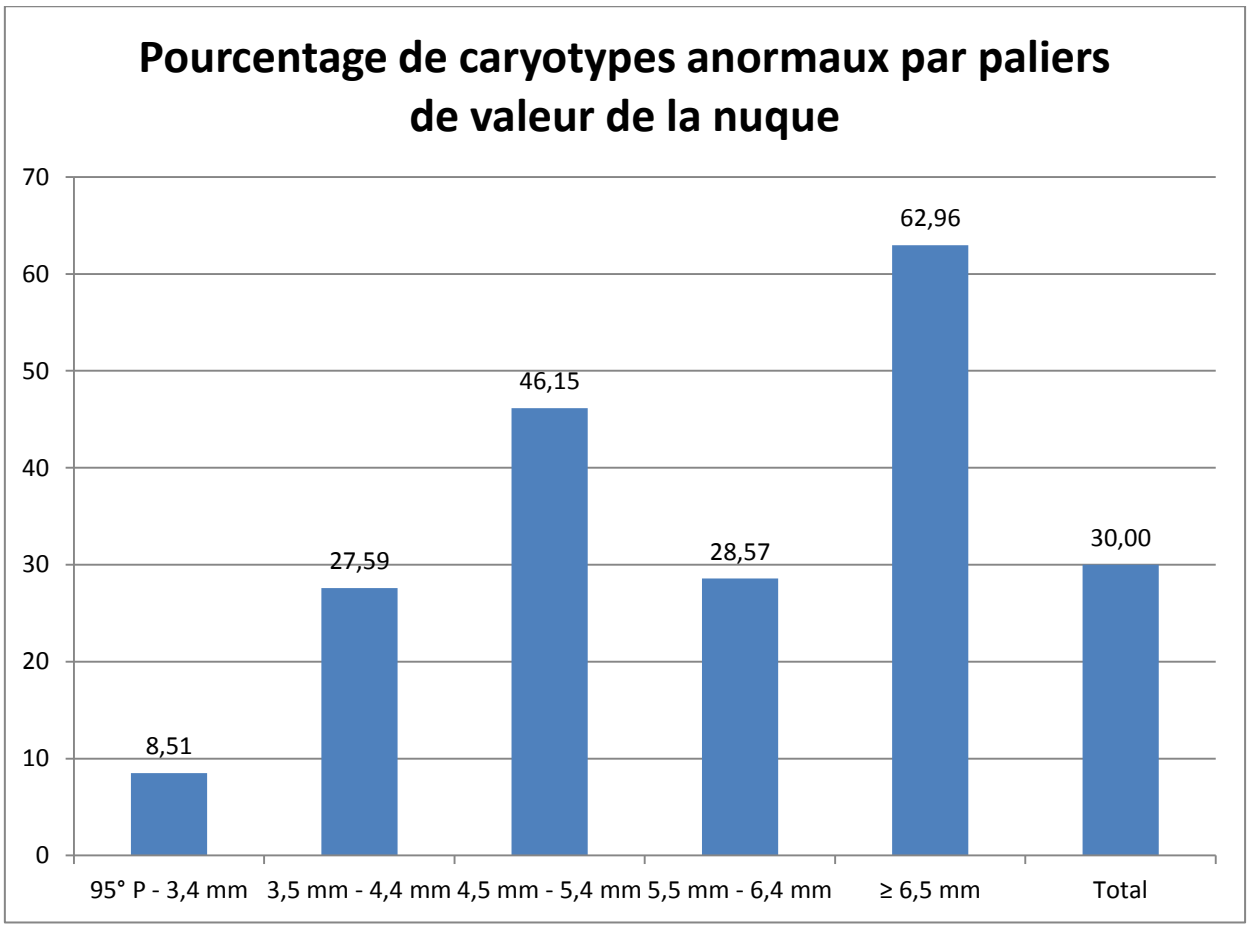
Sur les 19 IMG pratiquées sur les fœtus avec un caryotype normal ou inconnu, nous retrouvons à chaque fois d'importantes anomalies échographiques (Anasarque, anomalie cardiaque, hydrocéphalie, anomalie cérébelleuse, hydrops foetalis, anomalies morphologiques).

En recherchant des informations sur les comptes rendus d'autopsies fœtales, nous avons pu retrouver chez un fœtus une hernie diaphragmatique gauche associée à une Communication interventriculaire et une anomalie de la base des gros vaisseaux et, chez un autre fœtus, un syndrome des ptérygium multiples.

.3.2 HYPOTHESE PRINCIPALE : LIEN ENTRE LA VALEUR DE LA CLARTE NUCALE ET LES ANOMALIES CHROMOSOMIQUES

Sur les 130 fœtus qui composent cette étude, 113 ont eu un caryotype effectué en cours de grossesse (amniocentèse ou choriocentèse) ou à la naissance (analyse du placenta). Sur ces 113 fœtus, 39 ont un caryotype présentant une anomalie.

	caryotypes anormaux	caryotypes normaux ou inconnus
95° P - 3,4 mm	4	43
3,5 mm - 4,4 mm	8	21
4,5 mm - 5,4 mm	6	7
5,5 mm - 6,4 mm	4	10
≥ 6,5 mm	17	10



Sur ce graphique nous pouvons observer une nette augmentation du nombre d'anomalies chromosomiques en fonction de l'augmentation de la valeur de la clarté nucale. Le faible pourcentage pour la tranche de clarté nucale allant de 5,5 mm à 6,4 mm semble être dû au fait qu'elle corresponde au plus petit nombre de cas pathologiques de l'étude (4/14).

Type d'anomalies chromosomiques en fonction du palier d'hyperclarté nucale

- 95°P – 3,4 mm (sur 35 caryotypes) :
  - Trisomie 13 (2,5 mm)
  - Trisomie 18 (3,4 mm)
  - Trisomie 21 (2,8 mm)
  - 46 XY + 15 cenh (3,4 mm)

- 3,5 mm – 4,4 mm (sur 25 caryotypes) :

    - 2 Trisomies 21 (3,7 mm et 4,4 mm)
    - 3 Trisomies 18 (4,4 mm pour 2 d'entre elles et 4 mm)
    - Triploïdie (3,9 mm)
    - 47 XXY (4 mm)
    - Monosomie 13 partielle (4,4 mm)

- 4,5 mm – 5,4 mm (sur 12 caryotypes) :

    - 4 Trisomies 21 (5,4 mm, 4,8 mm, 5 mm et 5 mm)
    - Trisomie 18 (5 mm)
    - Trisomie 2 en mosaïque (5,2 mm)

- 5,5 mm – 6,4 mm (sur 14 caryotypes) :

    - 2 Trisomies 21 (6 mm et 5,2 mm)
    - Trisomie 18 (6,1 mm)
    - 47 XXY (5,7 mm)

- ≥ 6,5 mm (sur 25 caryotypes) :

    - 7 Trisomies 21 (7,1 mm ; 8 mm ; 6,9 mm ; 6,7 mm ; 7 mm ; 11 mm et 7,1 mm)
    - 5 Trisomies 18 (8 mm ; 10,3 mm ; 9 mm ; 8 mm et 8 mm)
    - 2 Trisomies 3 (12 et 11 mm)
    - 2 Monosomies X (10 et 12 mm)

.3.3 HYPOTHÈSES SECONDAIRES

Si nous nous intéressons maintenant aux fœtus ayant présenté une hyperclarté nucale et un caryotype normal ou sans caryotype, en utilisant les mêmes classes de valeurs de la clarté nucale, nous retrouvons :

- 95° P – 3,4 mm (43 cas) :

    - Une dysplasie urétérale chez un garçon né à terme qui a été opéré en 2011, nuque à 3 mm au cours du 1er trimestre.
    - Un reflux vésico-urétral chez une fille née à terme ayant présenté une clarté nucale à 2,84 mm avec une LCC à 67 mm au 1er trimestre
    - Une atrésie complète de l'œsophage chez un garçon né à 35 SA et 4 jours, décédé en période néonatale. La nuque a été mesurée à 2, 8 mm avec une LCC à 61 mm au 1er trimestre.
    - Un syndrome de Noonan chez une fille née à terme, et ayant présenté une clarté nucale à 3,25 mm au 1er trimestre.
    - 2 IMG dont une pour hydrocéphalie supratentorielle et hypoplasie cérébelleuse. L'analyse foetopathologique de la 2e IMG avait retrouvé un fœtus hypotrophe, présentant un hygroma colli, l'analyse du placenta avait montré un placenta immature, hypoplasique.
    - 12 enfants, n'ayant pas présenté de problèmes à la naissance, ont été perdus de vue.
    - 25 enfants suivis en période post natale n'ont présenté aucun problème.

- 3,5 mm – 4,4 mm (21 cas) :

    - 1 IMG pour 1 fœtus présentant des anomalies importantes à l'échographie et qui avaient un caryotype normal.
    - 5 enfants, n'ayant pas présenté de problèmes à la naissance, ont été perdus de vue.
    - Parmi les 15 enfants suivis en période post natale, 14 n'ont présenté aucun problème et nous avons retrouvé chez l'un d'entre eux :

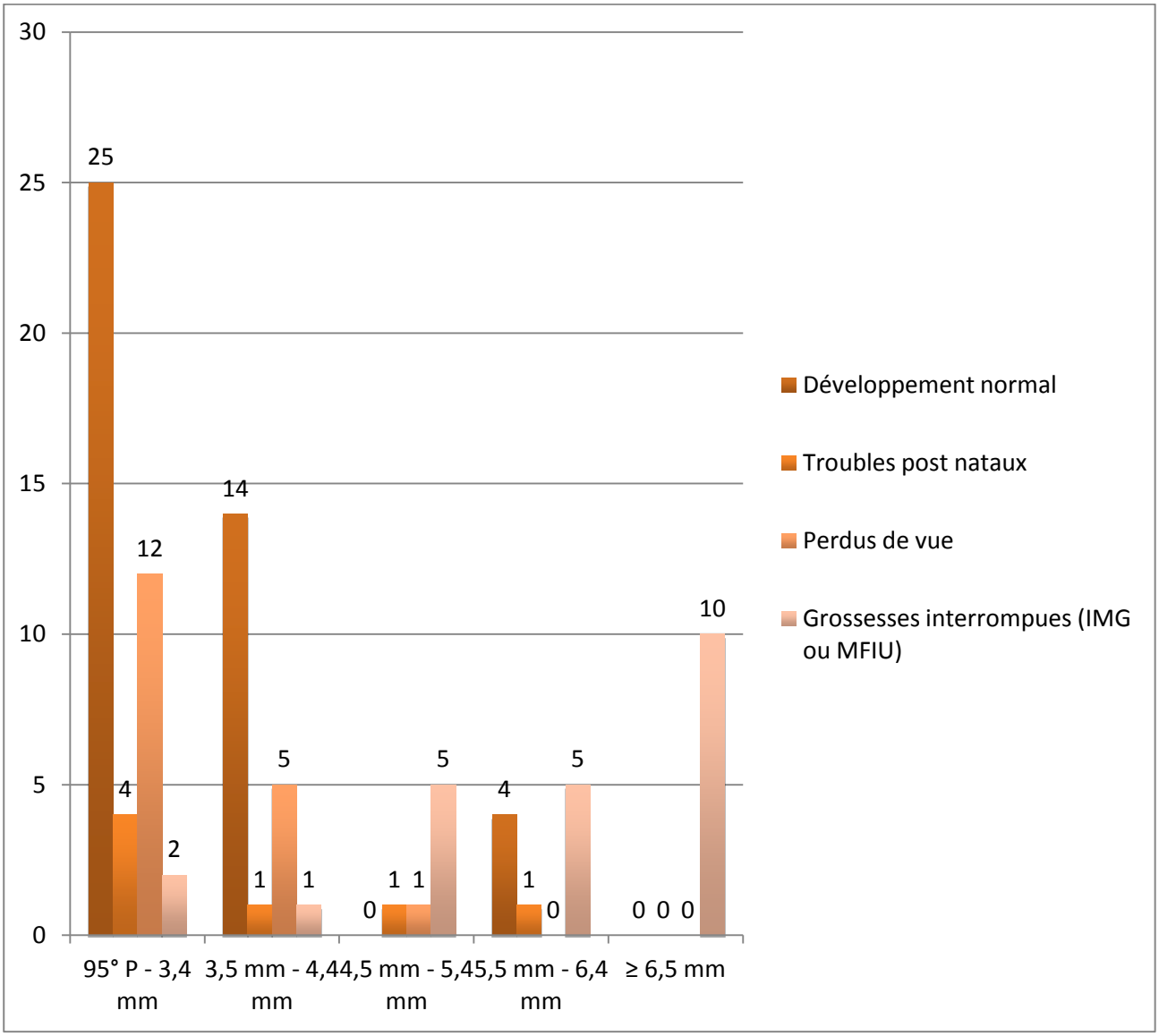
- Un syndrome de Charge chez un garçon né à terme, décédé en période néonatale. La clarté nucale avait été mesurée à 4,08 mm au 1er trimestre.

- 4,5 mm – 5,4 mm (7 cas) :
    - Un syndrome de Noonan retrouvé chez un garçon né vivant issu d'une ICSI. L'enfant est décédé à 15 jours de vie. La clarté nucale était de 5,1 mm au 1er trimestre.
    - 5 IMG.
    - Un garçon né vivant, à terme, avec une clarté nucale à 4,6 mm au 1er trimestre, sans problème à la naissance, perdu de vue.

- 5,5 mm – 6,4 mm (10 cas) :
    - Une fille née vivante à 36 SA et 3 jours, présentant en période néonatale des anomalies des mesures (PC 34 cm et Taille 44 cm, discordance entre ces deux mesures), par la suite, elle a présenté des bronchites à répétition, des anomalies morphologiques, un facies dysmorphique, des troubles cardiaques. La clarté nucale avait été mesurée à 6,1 mm au 1er trimestre.
    - 5 IMG.
    - 4 enfants nés vivants, n'ayant pas présenté de problème au cours du suivi post natal.

- ≥ 6,5 mm (10) :
    - 4 MFIU.
    - 6 IMG.
    - Dans ces 10 cas, les fœtus présentaient d'autres signes d'anomalies échographiques importants : hydrops foetalis, anomalies cardiaques, anomalies morphologiques…

Sur ce graphique, nous retrouvons la synthèse des cas énoncés précédemment :



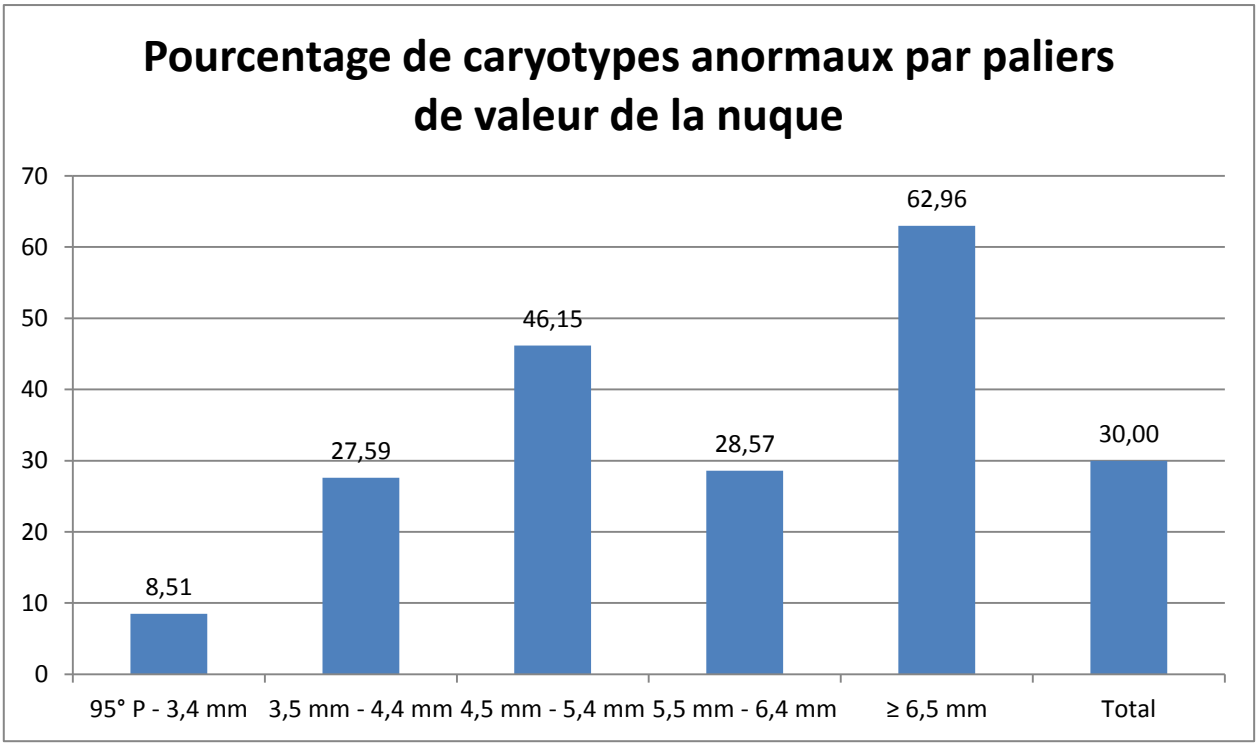
QUATRIEME PARTIE

.4 DISCUSSION

Le nombre de cas inclus dans cette étude est de 130. Cet effectif réduit la puissance de celle-ci. La principale difficulté rencontrée a été de retrouver des informations complètes dans les dossiers médicaux. En effet, dans certains cas, les patientes suivies dans le service de diagnostic prénatal de l'HME de Limoges avaient été adressées par d'autres centres hospitaliers de la région pour un avis consultatif et n'ont pas poursuivi le suivi de leur grossesse au CHU. Nous avons pu retrouver des informations dans les suivis pédiatriques de ces enfants, mais le taux de perdus de vue reste important.

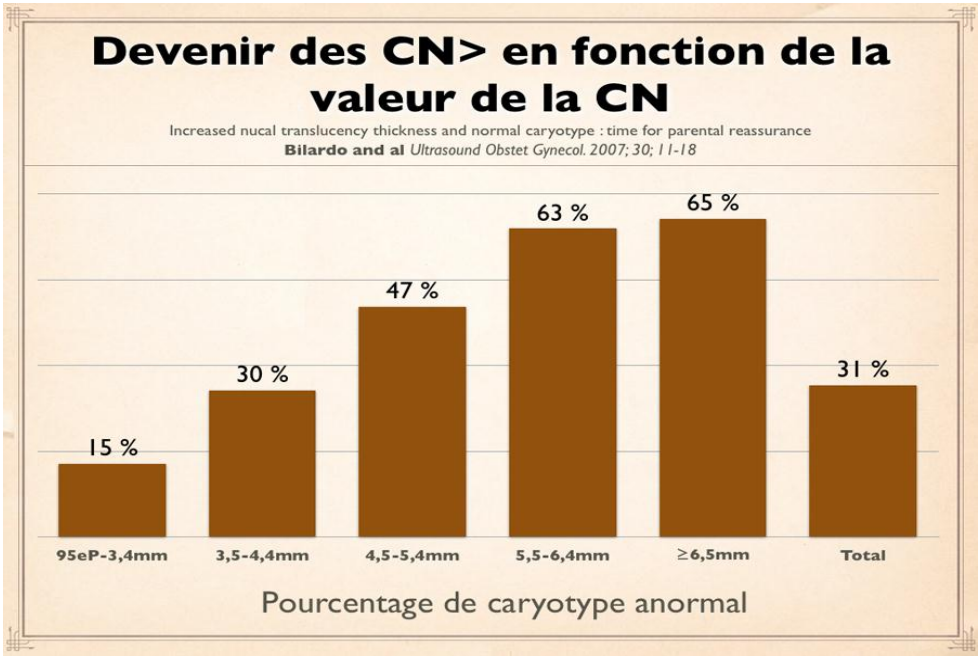
.4.1 HYPOTHESE PRINCIPALE : FREQUENCE DES ANOMALIES CHROMOSOMIQUES ET HYPERCLARTE NUCALE

Lorsque nous analysons le graphique, présenté dans les résultats, qui reprend les anomalies chromosomiques en fonction des paliers d'hyperclarté nucale issus de l'étude de Bilardo, nous retrouvons une nette augmentation de la fréquence des anomalies chromosomiques au fur et à mesure que la valeur de l'hyperclarté nucale augmente.



.

La tranche de clarté nucale allant de 5,5 mm à 6,4 mm, ne semble pas représentative de la réalité, puisque si nous reprenons le graphique de l'étude de Bilardo, cette tranche correspond à 63 % des cas.



Hormis cette classe, les valeurs trouvées dans cette étude sont très proches de celle trouvées par Bilardo et son équipe.

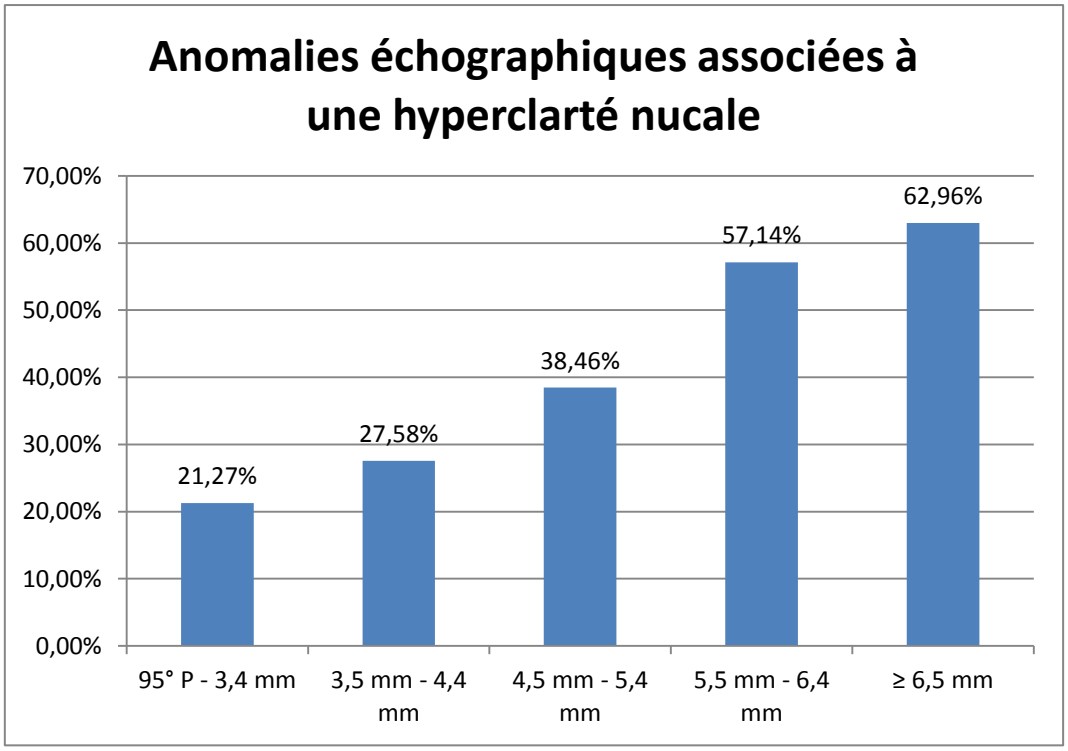
	Mémoire	Etude de Bilardo
Classe 1	8,51%	15%
Classe 2	27,59%	30
Classe 3	46,15%	47%
Classe 4	28,57%	63%
Classe 5	62,96%	65%
Total	30 %	31%

Nous pouvons conclure que la fréquence augmente en fonction de la valeur de la clarté nucale.

.4.2 HYPOTHÈSES SECONDAIRES

- Plus l'hyperclarté nucale est importante plus on retrouve de pathologies fœtales.

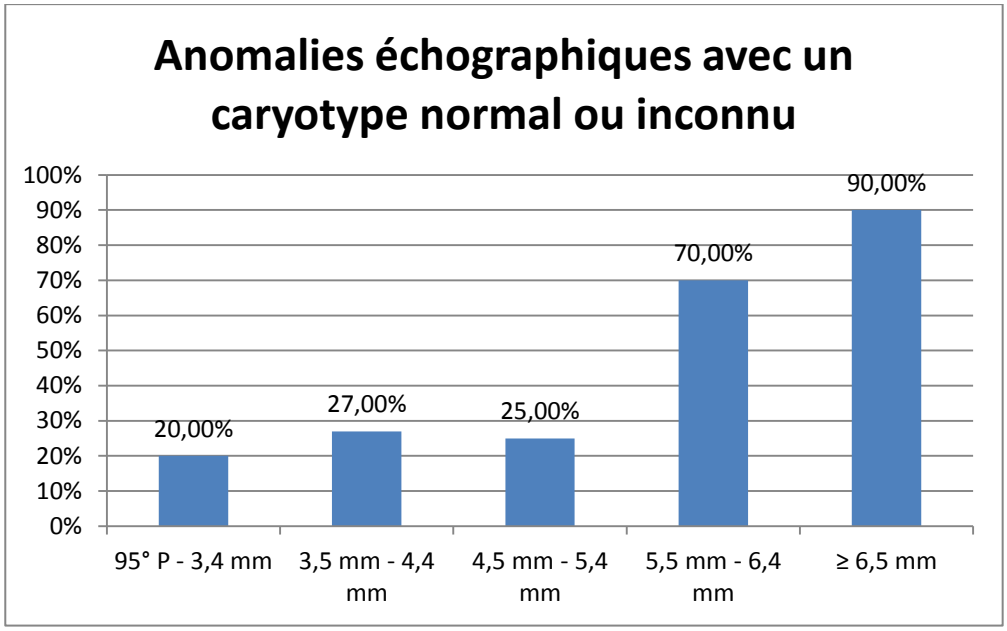
Pour répondre à cette hypothèse, il faut s'intéresser aux pourcentages d'anomalies échographiques décelées chez les fœtus ayant présenté une hyperclarté nucale au premier trimestre.



Sur ce graphique, qui regroupe toutes les anomalies échographiques dépistées chez l'ensemble des fœtus en cours de grossesse, quel que soit le caryotype, nous observons une nette augmentation de ces anomalies en fonction de la valeur de la clarté nucale.

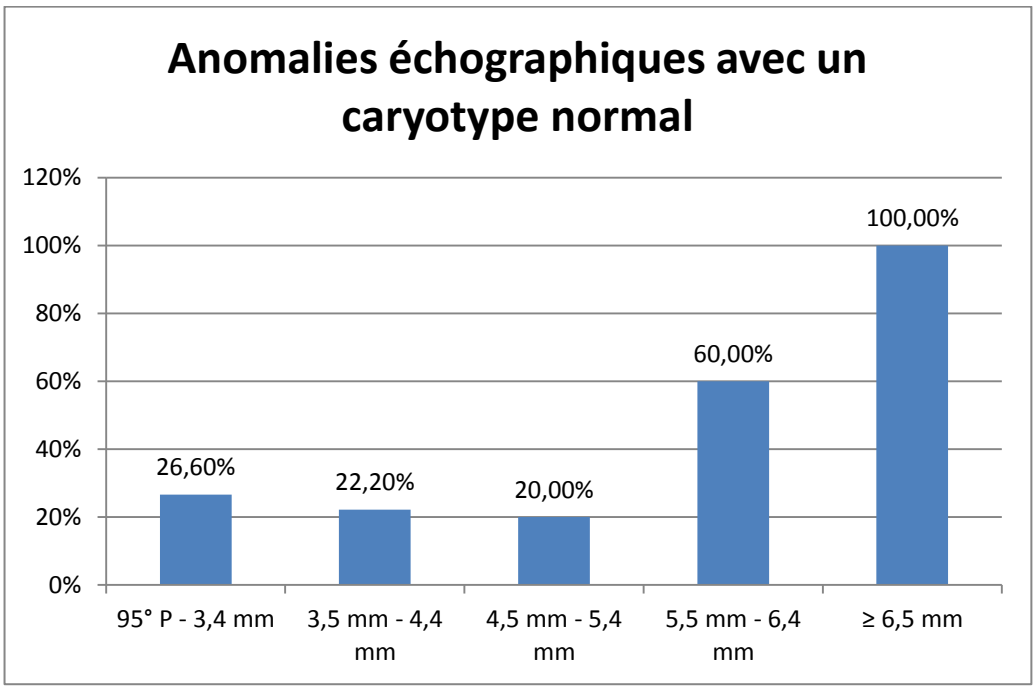
Il faut tenir compte ici que tous les caryotypes sont pris en compte, normaux comme pathologiques.

Si nous nous intéressons maintenant aux anomalies échographiques chez les fœtus présentant un caryotype normal ou inconnu, nous retrouvons :

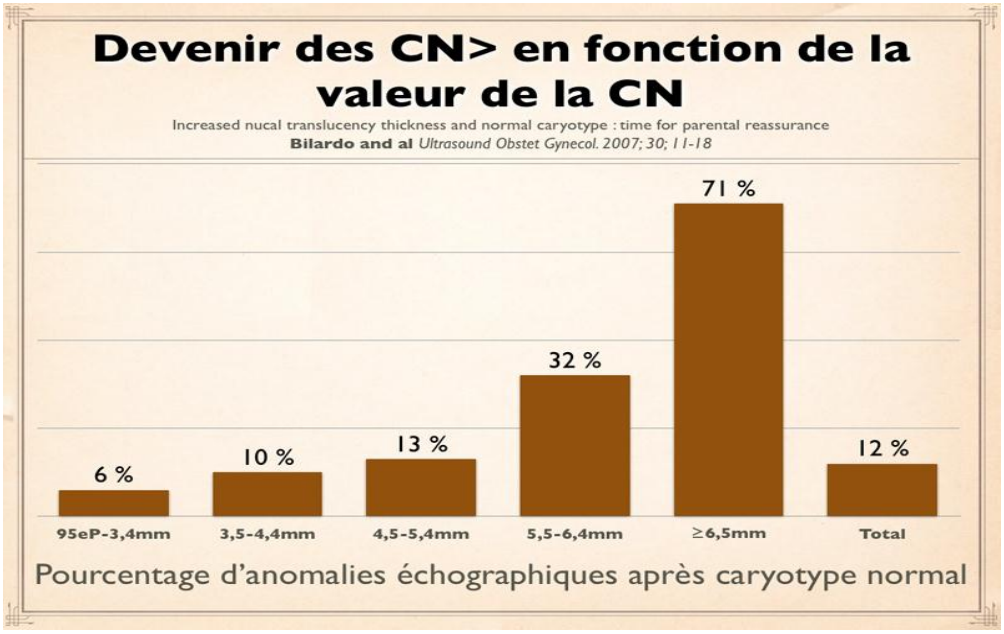


Les valeurs de la fréquence pour les trois premières classes d'hyperclarté nucale sont relativement voisines, nous observons par contre une importante augmentation de celles-ci pour les deux dernières.

Si nous ne nous intéressons maintenant qu'aux fœtus à caryotype normal, nous retrouvons :



Nous pouvons comparer ces données avec celles obtenues par Bilardo :



La tendance générale retrouvée des deux graphiques semble correspondre, même s'il semble que les résultats trouvés dans ce mémoire soient surévalués. Il faut tenir compte du fait que le nombre de sujets de cette étude est bien moins important que celui de l'étude de Bilardo, ce qui constitue un biais important.

Néanmoins, au vue de la tendance du graphique, et comparativement à celui de l'étude de référence, nous notons une augmentation des pathologies fœtales en lien avec l'augmentation de la valeur de la clarté nucale.

- Plus l'hyperclarté nucale est importante plus les pathologies fœtales associées sont sévères.

Au vue de l'étude menée ici, il semble difficile de répondre à cette hypothèse. Nous pouvons tout de même observer qu'il y a plus de MFIU avant 23 SA pour les valeurs très élevées d'hyperclarté nucale, ce qui pourrait signifier que de la sévérité de ces pathologies (7 MFIU dans la dernière classe d'hyperclarté nucale sur les 8 que comportent l'étude).

De plus, l'association entre hyperclarté nucale et anomalies échographiques est plus importante pour les valeurs élevées de la nuque, ce qui pourrait concorder avec cette hypothèse.

Mais compte tenu du petit nombre de cas et du nombre important d'IMG, il semble difficile de conclure sur ce point.

CONCLUSION

cc BY NC

CONCLUSION

Au cours de cette étude, nous avons pu voir que l'hyperclarté nucale était un signe d'appel échographique d'anomalies chromosomiques pour 30 % de la population. Pour la majeure partie de cette population, ce diagnostic conduit à une interruption médicale de grossesse.

Seul 52 % des grossesses aboutissent à la naissance d'un enfant. Ce chiffre a augmenté depuis 2009 et l'étude de Nellie Valentin (7), puisqu'à l'époque le taux de naissances vivantes était de 47,70 %. Le nombre d'IMG est en diminution mais il constitue toujours une fin pour un grand nombre de ces fœtus. De plus le terme précoce de ces interruptions, chez des fœtus au caryotype normal, ne permet pas toujours de retrouver des éléments, lors des autopsies fœtales, qui viendraient donner raison à sa pratique. Cela rend également difficile l'étude de l'impact de la valeur de la clarté nucale chez les fœtus à caryotype normal.

Nous avons pu en revanche voir que la valeur de la clarté nucale pouvait rentrer en compte dans le risque de diagnostiquer une anomalie chromosomique. En effet, plus celle-ci est importante plus la fréquence de ces anomalies semble augmenter.

Nous avons pu voir que lorsque le caryotype du fœtus s'avère être normal, et si il n'est pas associé à une valeur trop élevée de clarté nucale, le pronostic est majoritairement bon. Il convient cependant de rester prudent lors de l'information aux parents. Avec un recul allant de 2 mois à 4 ans lors de cette étude, les enfants ayant présenté une hyperclarté nucale de faible importance et un bilan anténatal négatif, n'ont pas présenté de troubles post natals pour la grande majorité d'entre eux. Il faut cependant tenir compte de nombre de perdus de vue de l'étude qui reste important, et de l'absence de éléments pronostic dans certains cas. En effet, dans certains cas, des troubles n'ont pas pu être dépistés en anténatal, dû aux limites de l'examen échographique, et se sont révélés en post natal.

Il serait intéressant de poursuivre l'étude sur ce lien entre la valeur de l'hyperclarté nucale et les pathologies fœtales, d'origine chromosomiques ou non. Ceci permettrait de donner plus de précisions, de fiabilité dans l'information donnée aux parents lors de la découverte d'une hyperclarté nucale.

REFERENCES:

1. A, BENACHI., *Conduite pratiques en médecine foetale*. 2010: Masson.

2. A, SCOTT. (2007) *Mesure de la clarté nucale dans le dépistage du syndrome de Down au premier trimestre.*

3. SNIJDERS R.J.M., NOBLE P., SOUKA A. NICOLAIDES K.H. *UK multicentre project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal-translucency thickness* 52 10 – 14 weeks of gestation. Lancet. 1998; 351: 343 – 6.

4. A. L'HERMIE-COULOMB, *Physiopathologie de la nuque épaisse*, J Gynecol Obstet Biol Reprod 2005 ; 34 (suppl. au n° 1) : 2S89-2S96.

5. J.M, BRIDERON. (2000) *La clarté nucale*.

6. A. HERMAN, R. MAYMON, E. DREAZEN, E. CASPI*, I. BUKOVSKY and Z. WEINRAUB, *Nuchal translucency audit: a novel image-scoring method*, Ultrasound Obstet Gynecol 1998;12:398–403

7. N, VALENTIN., *Etude locale du devenir des foetus présentant une anomalie de la nuque à l'échogaphie du premier trimestre* in Université de Limoges. 2009.

8. Légifrance, Arrêté du 23 juin 2009 fixant les règles de bonnes pratiques en matière de dépistage et de diagnostic prénatals avec utilisation des marqueurs sériques maternels de la trisomie 21 http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000020814373&categorieLien=id

9. Fondation Genevoise pour la Formation et la Recherche Médicales. Le test du premier trimestre (1TT) Détermination du risque de trisomie foetale par la mesure de la clarté nucale, de la PAPP-A et de la sous-unité b de l'hCG dans le sérum maternel

10. SENAT M.V, FRYDMAN.R., *Hyperclarté nucale à caryotype normal.* Journal de gynécologie obstétrique et fertilité, 2007.

11. S. BOURTHOUMIEU, L*es anomalies chromosomiques et les principaux syndromes*, cours Ecole de Sages-Femmes du CHU de Limoges. 2011

12. ALLAN D. L., *The mystery of nuchal translucency*, Cardiol Young 2006; 16: 11–17

13. SOUKA . P., *Prévalence des malformations en population et avec clarté nucale*. Ultrasound Obstet Gynecol 1997:10:429-442

14. COUDERC S, S.M.V., ROUME J, VILLE Y (2005) *Les clartés nucales à caryotype normal le point de vue du pédiatre*

15. BILARDO and al, *Increased nucal translucency thickness and normal caryotype : time for parental reassurance* Ultrasound Obstet Gynecol. 2007; 30; 11-18

16. A. ABARRA, *Trisomie 21*, mise à jour 28/12/2010 http://www.alyabbara.com/livre_gyn_obs/Medecine_foetale/trisomie_21.html#diagnostic

17. RODE L, E.C., PEDERSEN N.G and al. (2010) *Maternal smoking, obesity and male fotal sex predispose to a large nuchal translucensy thickness in healthy fetuses.*

BIBLIOGRAPHIES:

1. BILARDO and al, *Increased nucal translucency in euploid fetuses : what should we be telling the parents?* Prenatal Diagnosis 2010; 30; 93-10

2. BILARDO and al, *The nuchal translucency and the fetal heart: a literature review* Prénatal Diagnosis 2009; 29; 739-748

3. G. GRANGÉ. *Dépistage échographique des anomalies du caryotype. Extrait de : Dominique Cabrol, Jean-Claude Pons, François Goffinet. Traité d'obstétrique*. Médecine-Sciences Flammarion 2003 : 294.

4. HAAK MC, BARTELINGS MM, JACKSON DG, WEBB S, VAN VUGT JMG, GITTENBERG-de GROOT AC. *Increased nuchal translucency is associated with jugular lymphatic distension.* Hum Reprod 2002; 17: 1086-92.

5. SABIN FR. *The lymphatic system in human embryos, with a consideration of the morphology of the system as a whole*. Am J Anat 1909; 9: 43-9.

6. BRAND-SABERI B, FLOEL H, CHRIST B, SCHULTE-VALLENTIN M, SCHINDLER D. *Alterations of the fetal extracellular matrix in the nuchal oedema in Down's syndrome.* Anat Anz 1994; 176: 539-47.

7. Docteur E.FLORI, Docteur B.DORAY et Docteur N. CARELLE, *Module 02 de la conception à la naissance* – 2007, item 31.

http://www.ulpmed.ustrasbg.fr/medecine/cours_en_ligne/e_cours/gynecologie/trisomie_21_D1.pdf

8. F AUDIBERT, C. BENATTAR, A. ROBERTO, F GUIS, M. DOMMERGUES , R. FRYDMAN, *Dépistage de la trisomie 21 par l'échographie au ler trimestre et les marqueurs sériques: étude comparative*, 1997.

http://www.gyneweb.fr/sources/echographie/jpecho/97/genser.htm

TABLE DES MATIERES

Remerciements 2
Sommaire 3
Introduction 4
Première partie 5
.1 Clarté nucale et pathologies 6
.1.1 Physiopathologie de la clarté nucale (4) 6
.1.2 Principe de la mesure de la clarté nucale 8
.1.3 Aspects échographiques pathologiques 13
.1.4 Dépistage et diagnostic 14
.1.5 Anomalies et pathologies associées 17
Deuxième partie 22
.2 Description de l'étude 23
.2.1 Problématique 23
.2.2 Objectifs 23
.2.3 Hypothèses 23
.2.4 Intéret de l'etude 23
.2.5 Schéma d'étude 24
Troisième partie 26
.3 Les résultats 27
.3.1 Description de la population 27
.3.2 Hypothèse principale : Lien entre la valeur de la clarté nucale et les anomalies chromosomiques 39
.3.3 Hypothèses secondaires 42
Quatrieme partie 45
.4 Discussion 46
.4.1 Hypothèse principale : fréquence des anomalies chromosomiques et hyperclarté nucale 46
.4.2 Hypothèses secondaires 48
Conclusion 51
Conclusion 52
Références: 53
Bibliographies: 55
Table des matières 56

LEMOINE Benjamin

“Hyperclarté nucale et anomalies chromosomiques”

56 pages

Mémoire de fin d’étude – Ecole de Sages-femmes de LIMOGES – Année universitaire 2011-2012.

RESUME

.

Le but de ce mémoire est d’illustrer le lien qui peut exister entre la valeur de l’hyperclarté nucale et les pathologies retrouvées chez les fœtus et plus particulièrement les anomalies chromosomiques.

Pour cela, nous avons réalisé une étude descriptive rétrospective de 2005 à 2011 à l’Hôpital de la Mère et de l’Enfant de LIMOGES, portant sur 130 fœtus présentant tous une hyperclarté nucale au premier trimestre, et auxquels nous avons pu corréler les caryotypes effectués en cours de grossesse. Nous avons retrouvé chez 30 % des fœtus, une anomalie chromosomique. Les différents caryotypes pathologiques retrouvés lors de cette étude ont ensuite été classés en fonction de la valeur de l’hyperclarté nucale. Nous pouvons observer une nette augmentation de la fréquence des anomalies chromosomiques en fonction de la valeur de la clarté nucale.

MOTS-CLES :

- Hygroma kystique
- Hyperclarté nucale
- Anomalies chromosomiques