

*COLLÈGE NATIONAL  
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS  
Président : Professeur B. Blanc*

**Extrait des  
Mises à jour  
en Gynécologie  
et Obstétrique**

—  
**TOME XXVI  
publié le 28.11.2002**



*VINGT-SIXIÈMES JOURNÉES NATIONALES  
Paris, 2002*

# Anomalies de la nuque fœtale à caryotype normal au 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse

Quel pronostic ? Quelle surveillance pré et postnatale ?

J. ROUME<sup>1</sup>, M.-V. SENAT<sup>2</sup>, D. MOLINA-GOMES<sup>1</sup>, F. VIALARD<sup>1</sup>,  
S. COUDERC<sup>3</sup>, Y. HILLION<sup>4</sup>, P. ROZENBERG<sup>2</sup>, J. SELVA<sup>1</sup>, Y. VILLE<sup>2</sup>  
(Poissy)

## POSITION DU PROBLÈME

Il y a maintenant plus d'une douzaine d'années que l'échographie fœtale du 1<sup>er</sup> trimestre réalisée par voie abdominale ou par voie vaginale, outre l'avantage qu'elle a de dater la conception, de dépister les grossesses multiples, de dépister des anomalies majeures, permet un examen morphologique de qualité (Rottem 1989). L'étude de la nuque fœtale à la fin du 1<sup>er</sup> trimestre a pris un grand intérêt (Ville 2001) du fait d'une relation bien démontrée entre certaines images pathologiques à ce terme et l'existence d'anomalies chromosomiques, tout particulièrement les aneuploïdies (Nicolaidis 1992, Snijders 1998). De nombreuses anomalies malformatives isolées, en particulier des cardiopathies, ou syndromiques, d'origine génique sont également décrites associées à une anomalie de la nuque fœtale (Bronshtein 1989, Cullen 1990, Ville 1992, Shulman 1994, Souka 2001). Depuis quelques années commence

1. Unité de Génétique Clinique et de Cytogénétique

2. Département d'Obstétrique et de Gynécologie

3. Unité de Pédiatrie Néonatale

4. Unité de Fœtopathologie

Centre Multidisciplinaire de Diagnostic Prénatal

Université Paris-Ouest – Hôpital de Poissy–St-Germain – 78303 POISSY CEDEX

également à être discuté le devenir postnatal des enfants qui ont présenté une hyperclarté nucale au 1<sup>er</sup> trimestre et dont la grossesse a été d'évolution a priori normale. Dans 2 à 10 % des cas selon les séries, il semble exister des syndromes génétiques, malformatifs ou non, ou encore des handicaps psychomoteurs ou des difficultés d'adaptation de gravité très variable. Leur apparition semble corrélée à l'importance de l'hyperclarté nucale et à sa persistance au-delà du terme de 18-22 SA (Cha'ban 1996, Bilardo 1998, Adekunle 1999, Hippala 2001, Michailidis 2001, Souka 2001, Baumann 2002, Senat 2002).

**1. La terminologie des anomalies de la nuque fœtale au 1<sup>er</sup> trimestre** a été longtemps hésitante ou inappropriée, entraînant des confusions et des difficultés à tirer des conclusions sur les études du devenir pré et postnatal des enfants ayant présenté une anomalie de la nuque. Plusieurs entités sont à décrire et leur signification est différente :

**1.1. Clarté nucale** (nuchal translucency) (Figure 1)

Sur une coupe sagittale strictement médiane utilisée pour mesurer la longueur craniale-caudale, la peau fœtale normale réalise entre 10 et 14 SA une ligne hyperéchogène unique, parallèle à l'occiput et à la portion supérieure de la colonne cervicale. Elle est séparée de ces structures par une zone anéchogène, dont l'épaisseur est inférieure à 2 mm. La clarté nucale augmente avec l'âge gestationnel entre 10 et 14 SA. Pendant longtemps un seuil pathologique a été fixé à 2,5-3 mm, mais on dispose maintenant de courbes de la taille de la clarté nucale en fonction de la longueur craniale caudale exprimée en percentiles (Figure 2). Au-delà de 14 SA, cette zone anéchogène devient progressivement échogène du fait du développement des muscles, des tissus sous cutanés et de la peau (Snijders 1998) rendant, à ce terme, le paramètre inutilisable pour le dépistage des aneuploïdies.

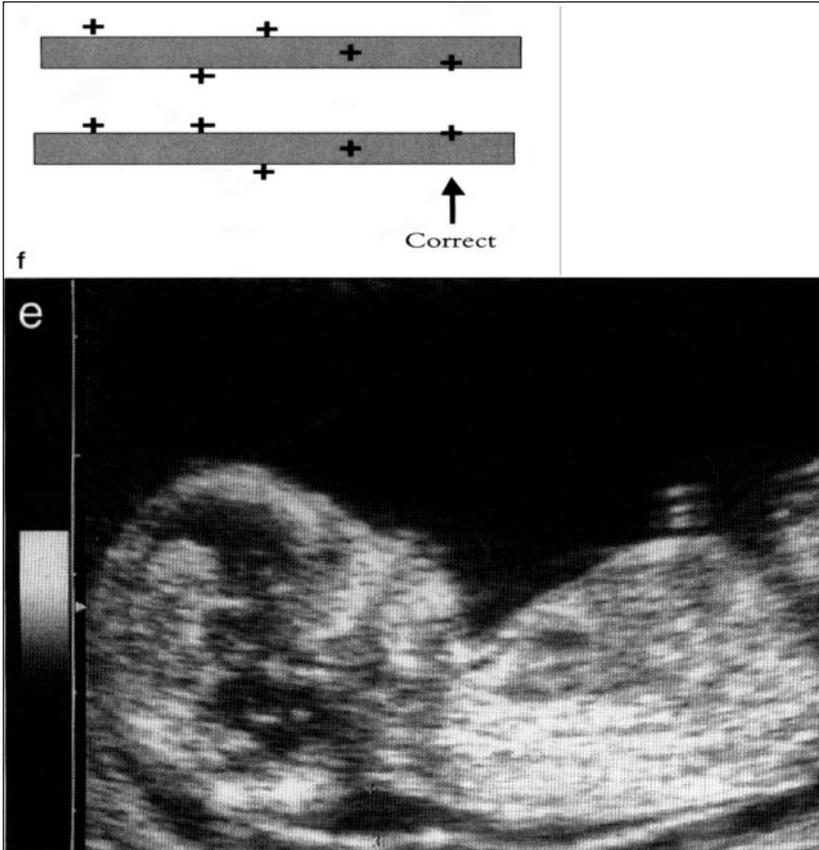
**1.2. Hyperclarté nucale** (increased nuchal translucency) (Figure 3 a-b)

Lorsque la clarté nucale est  $\geq 95^e$  percentile, on considère que l'on se situe au seuil où des investigations complémentaires sont nécessaires. Cette hyperclarté peut être plus ou moins étendue vers l'occiput ou vers la partie haute du thorax. L'observation de cet aspect lors de la mobilisation spontanée ou déclenchée du fœtus permet de vérifier que la ligne hyperéchogène se mobilise avec le fœtus en mouvement et se différencie bien de l'amnios, encore non accolé au chorion à ce stade. On évite ainsi une erreur de mesure ou un faux positif.

Figure 1

Technique de mesure de la clarté nucale

In The 11-14- weeks scan, Chapter 1, p. 17 : Nuchal translucency and chromosomal defects. Nicolaides KH, Sebire N, Snijders R, Ximenes R. – The Parthenon Publishing Group



L'hyperclarté nucale ne constitue pas en elle-même une malformation.

Sa physiopathologie est encore discutée et probablement multiple (Von Kaisenberg 1999).

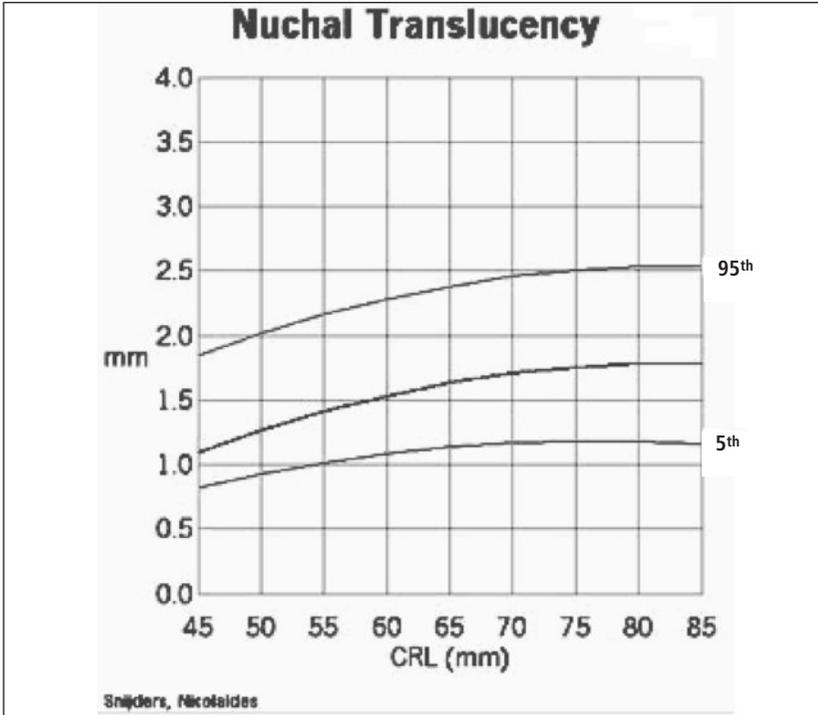
Elle peut être une cause :

– retard de connexion entre les sacs jugulaires lymphatiques cervicaux et les veines jugulaires internes ou anomalie de développement du système lymphatique.

Elle peut être une conséquence :

Figure 2

Courbes de référence du King's College de la taille de la clarté nucale combinée à la longueur cranio-caudale du 5<sup>e</sup> au 99<sup>e</sup> percentile (Snijders R, Nicolaides KH)



- altération de la fonction cardiaque ;
- compression médiastinale (hernie diaphragmatique, thorax étroit) ;
- défaut de drainage lymphatique lié à une immobilité embryofœtale ;
- anomalie du tissu conjonctif telle qu'on la retrouve dans les collagénopathies dont certaines se traduisent précocement par une hyperclarté nucale : achondrogénèse de type II (Fisk 1991), ostéogénèse imparfaite (Makrydimas 1999) par exemple.

Le niveau de détection des aneuploïdies a été augmenté de 10 % en utilisant de façon combinée la mesure de la clarté nucale, l'âge maternel et l'âge gestationnel (Snijders 1998). L'équipe du King's College de Londres calcule le risque d'anomalie chromosomique et de trisomie 21 en combinant la mesure de la clarté nucale rapportée au

## ANOMALIES DE LA NUQUE FETALE

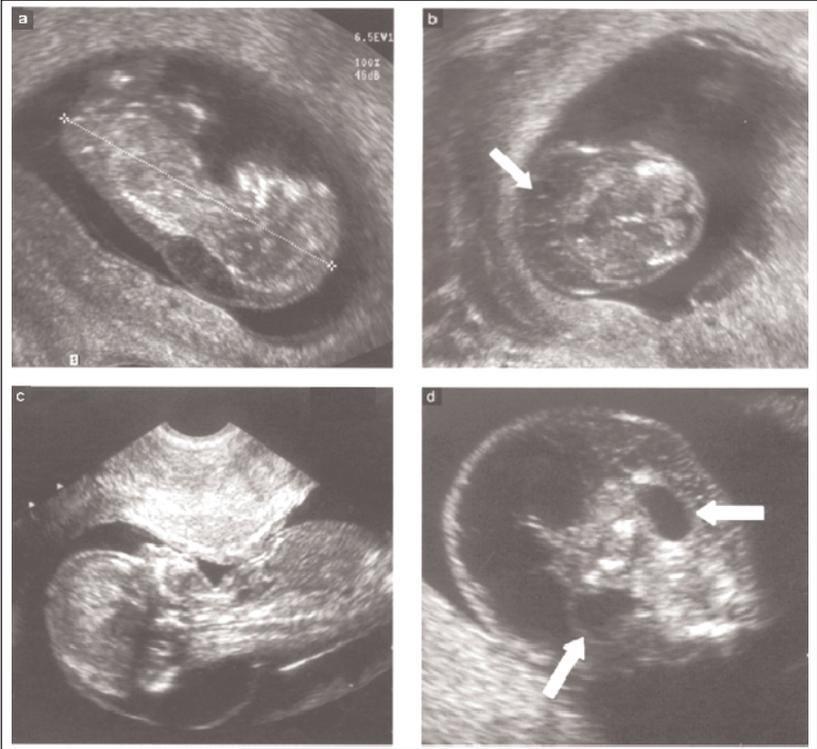
Figure 3

a : hyperclarté nucale en coupe sagittale

b : hyperclarté nucale en coupe transversale (flèche)

c : hyperclarté nucale et hygroma cervical (non visible) en coupe sagittale

d : hyperclarté nucale et hygroma cervical (flèches) en coupe transversale



terme et à l'âge maternel ; elle obtient une sensibilité de 80 % pour un taux de faux positifs de 4,5 %. C'est dire qu'une clarté nucale est mesurée entre 10 et 14 SA,  $\geq 95^{\text{e}}$  percentile chez 80 % des fœtus porteurs d'une trisomie 21 et 4,5 % des fœtus à caryotype normal.

### 1.3. *Hygroma cervical* (Figure 3 c-d)

Son aspect échographique est différent d'une hyperclarté nucale par le fait que son développement est latéralisé et ne peut donc être confondu avec cette dernière. Son diagnostic s'affirme sur une coupe transversale (Figure 3-d) : on voit qu'il constitue une masse complexe

d'origine lymphatique sous forme de deux cavités symétriques, séparées par une ligne médiane avec ou sans trabéculations internes. À l'inverse de l'hyperclarté nucale, l'hygroma kystique est malformatif, lié à une anomalie du système lymphatique jugulaire (Chervenak 1983). Il peut être associé à une hyperclarté nucale (Figure 3 c-d).

L'hygroma kystique peut se compliquer d'épanchements pleuraux, péricardiques voire d'un hydrogome évoluant assez souvent alors vers un arrêt spontané de grossesse au début du 2<sup>e</sup> trimestre. Qu'un caryotype normal ou anormal lui soit associé, il peut aussi régresser et faire place à une **nuque épaisse** au 2<sup>e</sup> trimestre (Benacerraf 1987) puis à un **pterygium colli** dans la période postnatale.

Plus son volume est important plus le pronostic fœtal est compromis. Il faut vérifier systématiquement le caryotype puisque des anomalies chromosomiques lui sont fréquemment associées. Il s'agit essentiellement d'aneuploïdies : monosomie X, trisomie 21 ou trisomie 18 (Schwannitz 1989, Bronshtein M 1989, Cullen 1990, Azar 1991, Ville 1992). Lorsque le caryotype est normal, de très nombreuses anomalies morphologiques associées et syndromes polymalformatifs géniques létaux ou à pronostic sévère pour la plupart, ont été décrits (Chervenak 1983, Garden 1986, Schwannitz 1989, Bronshtein 1989, Cullen 1990, Azar 1991, Shulman 1994), faisant de l'hygroma kystique un véritable signe d'appel pour la recherche d'une entité malformative d'apparition secondaire.

## 2. À quel point un caryotype fœtal normal est-il normal au 1<sup>er</sup> trimestre ?

Les deux données indépendantes que sont :

- Le dosage sérique maternel des marqueurs biochimiques du 1<sup>er</sup> trimestre en particulier celui de la *Pregnancy-Associated Plasma Protein A* (PAPP-A) et celui de la fraction libre de la  $\beta$ hCG (Figure 4) (Wald 1995, Hadow 1998) ;

- La mesure standardisée de la clarté nucale, technique dont la reproductibilité est prouvée (Braithwaite 1995, Taipale 1997, Mol 1999, Senat 2001) permettant sa diffusion en routine après apprentissage en utilisant les critères de la Fetal Medicine Foundation (Snidjers 1998),

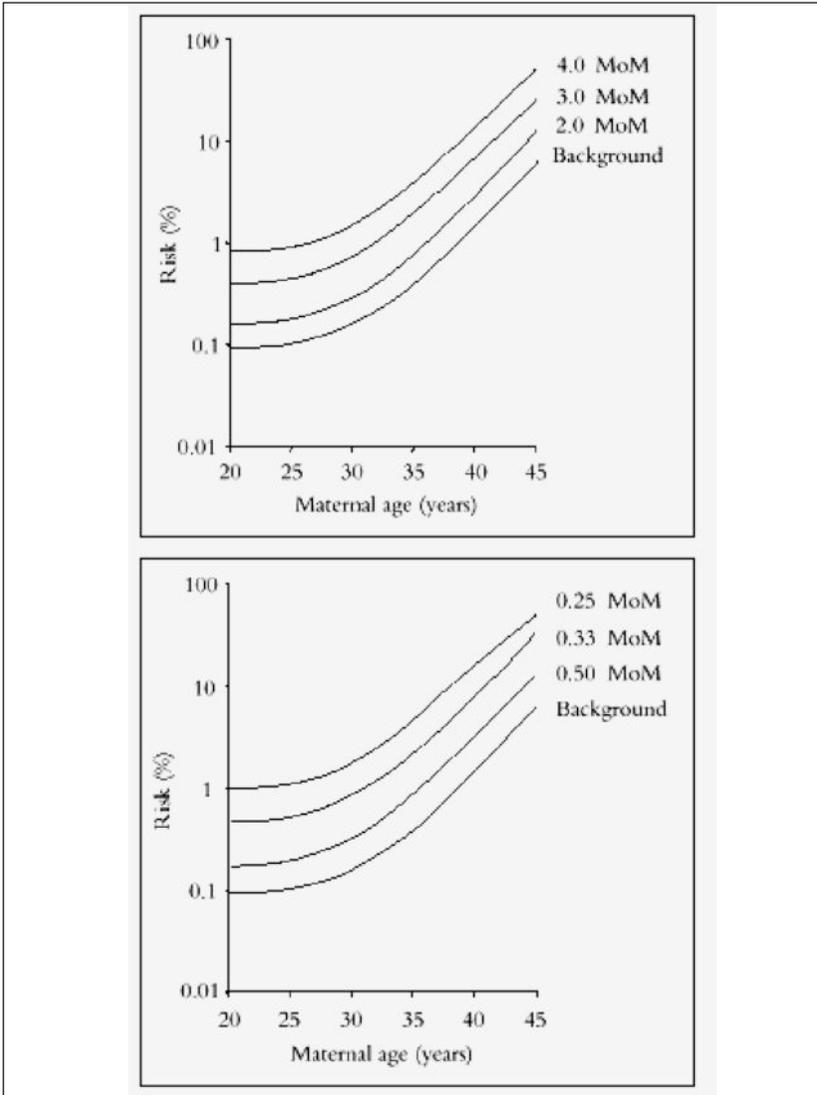
lorsqu'elles sont intégrées dans un algorithme incluant âge maternel, âge gestationnel, permet dès ce stade de la gestation d'obtenir, en utilisant un seuil de risque de 1/250, un taux de détection de trisomie 21 de 89 % pour un taux de faux positifs de 5 % ou un taux de détection

## ANOMALIES DE LA NUQUE FCETALE

Figure 4

Risque pour la trisomie 21 et dosages sériques des marqueurs du 1<sup>er</sup> trimestre, combiné entre âge maternel et taux de  $\beta$ hCG libre (en haut), taux de PAPP-A (en bas)

In The 11-4 weeks scan, Chapter 1 : Nuchal translucency and chromosomal defects. Nicolaides KH, Sebire N, Snijders R, Ximenes R



de 80 % pour un taux de faux positifs réduit de 1 à 2 % (Spencer 1999, Krantz 2000).

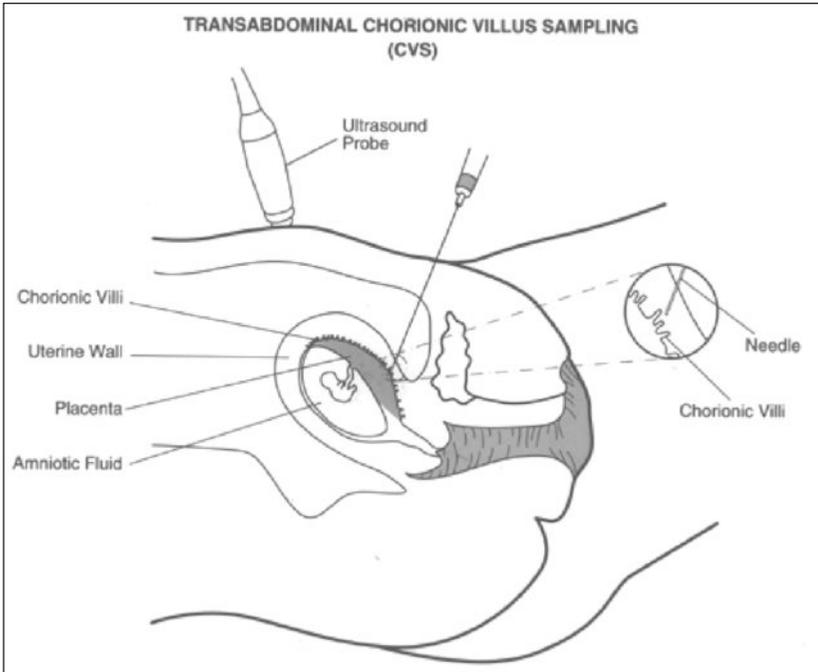
Il est possible et souhaitable, dans ces conditions de dépistage précoce avec l'utilisation de ces paramètres, de réaliser un caryotype dès le terme de 12-13 SA par ponction de villosités choriales (Figure 5). (*Medical Research Council European of Chorion villus sampling*. MRC 1991. Nicolaidis 1994).

En effet, une fois que le risque d'aneuploidie a été annoncé, la précocité du prélèvement permise par la ponction de villosités choriales permet de réduire l'anxiété du couple et de diminuer la morbidité maternelle accrue du fait d'un terme tardif d'une éventuelle interruption médicale de grossesse résultant d'une amniocentèse 3 à 4 semaines plus tard.

La qualité du caryotype sur villosités choriales est très dépendante de la qualité et de la quantité du prélèvement et donc de l'expérience du médecin préleveur.

Figure 5

Ponction de villosités choriales par voie abdominale



## ANOMALIES DE LA NUQUE FETALE

L'analyse du caryotype réalisé s'effectue en deux temps : 1) étude directe de cellules en division spontanée rendue en 24-72 h fournissant le nombre de chromosomes, la qualité des images ne permet pas de renseigner sur des anomalies fines de structure (Figure 6-a) ; 2) culture obtenue en 10-15 jours et dont la qualité permet une étude fine de la structure des chromosomes (Figure 6-b).

On peut donc, aux quelques aléas près liés à l'utilisation d'un tissu trophoblastique : faux négatifs, contamination maternelle, mosaïques confinées au placenta (Wang 1993, Viot 2002), confirmer le caryotype comme normal avec une résolution de 250 à 400 bandes (identique à la résolution en bandes obtenue à partir de la culture des cellules amniotiques selon la qualité des prélèvements et des cultures) en cas d'hyperclarté nucale  $\geq 95^{\text{e}}$  percentile, et cela vers le terme de 15 SA (*Euromic Quality Assessment Group* 1997, Brambati 1998, Saura 2001).

Figure 6a

Caryotype fœtal masculin (46,XY) sur villosités choriales  
a. en direct (bandes G – < 400 bandes)

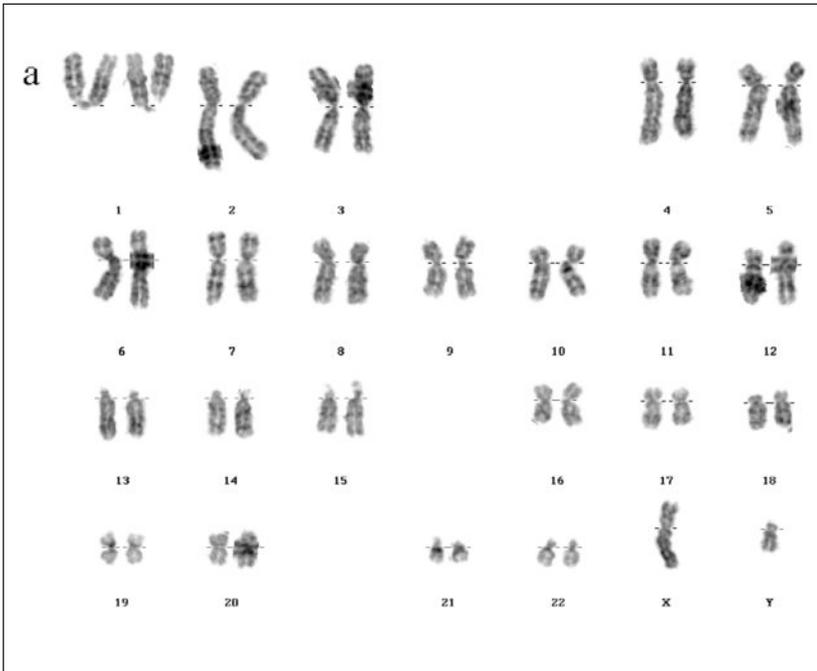
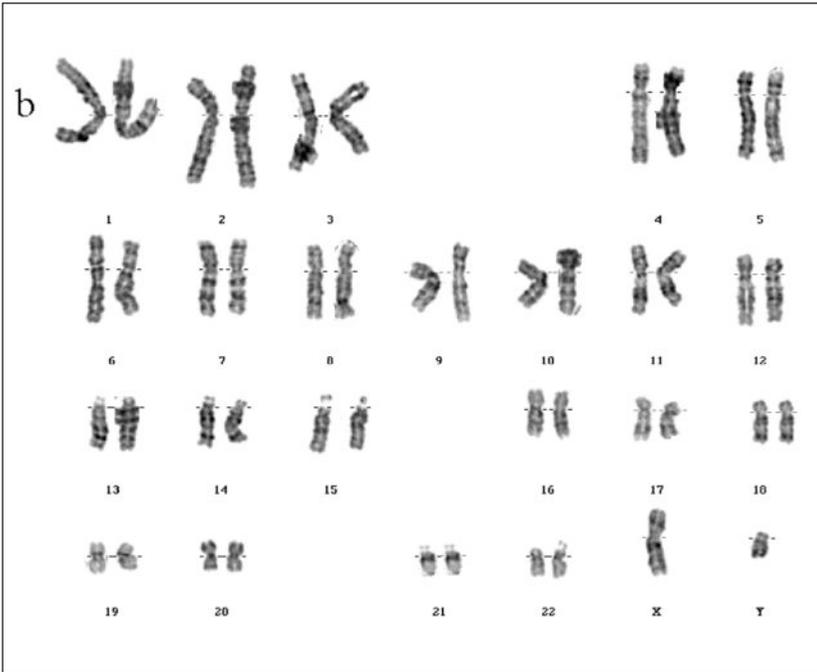


Figure 6b

Caryotype fœtal masculin (46,XY) sur villosités choriales  
b. après culture (bandes G – 400 bandes)



Si une anomalie morphologique est secondairement mise en évidence ou si l'anomalie de la nuque persiste au 2<sup>e</sup> trimestre, la relecture orientée du caryotype obtenu après culture des villosités choriales est demandée au cytogénéticien dans la mesure où ont été décrites, associées à des anomalies de la nuque fœtale, des anomalies de structure (4p-, 5p-, 13q-, 14q- et 18p-), apparues de novo (Cullen 1990, Azar 1991, Schwannitz 1989). Seul le cytogénéticien est à même de confirmer l'absence d'anomalie dans les limites imparties par le degré de résolution en bandes G et/ou en bandes R, qui doit être identique ou très proche de celui qui aurait été obtenu à partir de cellules amniotiques cultivées. Si une étude secondaire ou si une recherche d'un remaniement infracytogénétique par hybridation in situ sur des régions chromosomiques guidée par les anomalies retrouvées à l'échographie se révèle nécessaire, la conservation, tout au long de la grossesse, des lames et d'un culot de cellules cultivées congelées en azote

liquide ou à  $-80^{\circ}\text{C}$ , permet d'éviter au maximum une nouvelle ponction.

### **3. Le caryotype fœtal est normal à la fin du 1<sup>er</sup> trimestre après dépistage d'une hyperclarté nucale. Que dire ? Que faire ?**

Ce dépistage systématique des anomalies chromosomiques au 1<sup>er</sup> trimestre permet donc d'identifier une population de fœtus – 5 % environ de la population testée - qui présentent une hyperclarté nucale  $\geq 95^{\text{e}}$  percentile et dont la grande majorité (87,3 % dans la série de Schwarzler et coll.) vont présenter un caryotype normal (Schwarzler 1999).

Un consentement éclairé de la patiente relatif au dépistage précoce de la trisomie 21 a toujours été recueilli au préalable, ce qui situe le colloque singulier hors du champ de l'Interruption Volontaire de Grossesse permise maintenant par la loi jusqu'au terme révolu de 14 SA. Cependant, le caractère anxiogène de l'annonce d'une hyperclarté nucale  $\geq 95^{\text{e}}$  percentile à un stade aussi précoce, doit faire délivrer à la patiente une information loyale, éclairée et la plus documentée possible sur le devenir des fœtus porteurs au 1<sup>er</sup> trimestre d'une hyperclarté nucale à caryotype normal.

Si au terme des investigations, une demande d'interruption de grossesse est formulée et si elle est acceptée, celle-ci entre alors dans le champ de l'Interruption Médicalisée de la Grossesse ce qui permet de recueillir tous les éléments nécessaires à un conseil génétique, en particulier ceux fournis par un examen fœtopathologique. Ce dernier est possible et performant, même à ce stade précoce du développement à condition qu'il n'y ait pas eu de morcellement fœtal, inévitable par la technique classique de l'Interruption Volontaire de Grossesse.

Cette information doit être :

- documentée par deux types d'enquête rétrospective de cohorte maintenant largement publiés, certes encore difficilement comparables en raison de biais méthodologiques, les unes résultant de la surveillance prénatale, les autres de la surveillance postnatale ;
- enrichie par les données anamnestiques maternelles et familiales de chaque patiente recueillies lors d'un conseil génétique ;
- soutenue, en accord avec le couple, par un protocole de suivi élaboré par le Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal.

Ce sont ces études de suivi pré et postnatal que nous allons passer en revue avant de proposer un protocole de surveillance des fœtus

puis des enfants présentant ou ayant présenté une hyperclarté nucale à caryotype normal.

## ÉVOLUTION PRÉNATALE DES FŒTUS PORTEURS D'UNE HYPERCLARTÉ NUCALE $\geq$ 95<sup>e</sup> PERCENTILE – ÉTUDE DE LA LITTÉRATURE

De nombreuses publications de cas isolés d'hyperclarté nucale à caryotype normal font état d'évolution vers des pathologies malformatives complexes souvent d'origine génétique, sévères voire même létales ; beaucoup d'entre elles étaient jusque-là déjà assez bien repérées lors de l'échographie morphologique du 2<sup>e</sup> trimestre (Achiron 1994, Sebire 1997, Lam 1998, van Zalen-Sprock 1997, Fisk 1991, Soothill 1993, Ben Ami 1997, den Hollander 1997, Daskalakis 1997, Leung 1995, Hyett 1997, Bulas 1992, Hosli 1997, Ammala 1995, de Ravelle 1999, Eliyahu 1997, Lam 1999, Quintero 1993, Sepulveda 1997, Sebire 1996, Makrydimas 1999, van der Stege 1998, Petrikovsky 1997, Hill 1998, Hobbins 1994, Hyett 1995, Sharp 1997, Rijhsinghani 1997, Stiller 1999, de Graaf 1999). De petites séries font état d'évolution pathologique chez des fœtus ayant présenté une hyperclarté nucale  $\geq$  3,5 mm à caryotype normal (Ville 1992, Hewitt 1993, Shulman 1994, Bilardo 1998).

Le *King's College Hospital*, à travers le projet de la Fondation de Médecine Fœtale, a publié la plus grande série cumulée de 4116 fœtus porteurs d'une hyperclarté nucale supérieure ou égale au 95<sup>e</sup> percentile (rapporté à la longueur cranio-caudale) à caryotype normal après screening de 96 127 grossesses uniques. Cette hyperclarté nucale égale ou supérieure au 95<sup>e</sup> percentile touchait donc 4,2 % des fœtus. 161 d'entre eux présentaient des anomalies malformatives ou des syndromes d'origine génétique, soit 3,9 % des cas (Pandya 1995, Souka 1998).

L'étude rétrospective des 1320 fœtus à caryotype normal de la mise à jour de la Fondation de Médecine Fœtale au *King's College Hospital* à Londres (Souka 2001), montre que 154 (11,7 %) ont eu une interruption de grossesse, 68 (5,2 %) ont eu une fausse couche spontanée ou une mort fœtale in utero, 18 (1,4 %) ont eu un décès postnatal. Parmi les 1020 enfants survivants nés, 5,56 % vont présenter des anomalies médicales ou chirurgicales ou encore un retard intellectuel nécessitant une prise en charge. Cette étude montre également que le taux de survie est directement corrélé à l'importance de l'hyperclarté

## ANOMALIES DE LA NUQUE FŒTALE

nucle : la proportion de fœtus nés vivants sans anomalie est de 85,9 % pour une hyperclarté comprise entre 3,5 et 4,4 mm mais seulement de 31,2 % pour une hyperclarté nucle supérieure ou égale à 6,5 mm (Tableau n° I).

Les anomalies fœtales retrouvées sont, pour certaines, les mêmes que celles retrouvées en population fœtale générale, telles que l'anencéphalie, l'holoprosencéphalie, les fentes faciales, le laparoschisis, le spina bifida, les anomalies rénales. D'autres semblent plus souvent associées à une hyperclarté nucle : en premier les cardiopathies malformatives, surtout celles touchant le cœur gauche, la hernie diaphragmatique, l'omphalocèle, les anomalies de la délimitation embryonnaire précoces et un certain nombre de chondrodysplasies sévères et de syndromes géniques létaux dont la fréquence est inférieure à 1/10000 en population fœtale générale (Tableau n° II), suggérant qu'il existe un mécanisme physiopathologique non fortuit de constitution d'une hyperclarté nucle associée à ces entités comme cela a été dit précédemment.

### Hyperclarté nucle et cardiopathie

Qu'elle s'associe à un caryotype anormal (Hyett JA 1995, Hyett JA 1995, Hyett JA 1995, Hyett JA 1997) ou normal, (Gembruch U 1993, Bronshtein 1990, Achiron R 1994, Hyett JA 1995, Hyett JA 1999,

#### Tableau I

*Issue de grossesse chez 1320 fœtus à caryotype normal porteurs d'une hyperclarté nucle à 11-14 SA*

In : Souka AP, Nicolaidis K et al. Ultrasound Obstet Gynecol 2001; 18: 9-17

| Clarté nucle<br>(mm) | Total<br>(n) | IMG<br>n (%) | Perte fœtale spontanée<br>n (%) | Mort-né<br>n (%) | Né vivant avec anomalies<br>n (%) | Né vivant sans anomalie<br>n (%) |
|----------------------|--------------|--------------|---------------------------------|------------------|-----------------------------------|----------------------------------|
| 3,5 – 4,4            | 854          | 53 (6,2)     | 26 (3,0)                        | 8 (0,9)          | 33 (3,9)                          | 734 (85,9)                       |
| 4,5 – 5,4            | 229          | 22 (9,6)     | 10 (4,4)                        | 6 (2,6)          | 14 (6,1)                          | 177 (77,3)                       |
| 5,5 – 6,4            | 99           | 20 (20,2)    | 9 (9,1)                         | 1 (1,0)          | 3 (3,0)                           | 66 (66,7)                        |
| ≥ 6,5                | 138          | 59 (42,8)    | 23 (16,7)                       | 3 (2,2)          | 10 (7,3)                          | 41 (31,2)                        |
| Total                | 1320         | 154 * (11,7) | 68 (5,2)                        | 18 (1,4)         | 60 (4,5)                          | 1020 (77,3)                      |

\* Dans 102 (66 %) des 154 IMG il y avait des anomalies associées à l'hyperclarté nucle. IMG : Interruption Médicale de Grossesse

Dolkart LA 1991, Carvahlo JS 1998, Sharland G 1998) l'hyperclarté nucale à 11-14 SA est significativement associée à une forte prévalence de cardiopathie malformative – 10 ‰ dans la série rétrospective de 4116 fœtus à caryotype normal de la Fondation de Médecine Fœtale (Souka 1998). Il existe là aussi une corrélation directe avec la taille de l'hyperclarté nucale : de 0,8 ‰ pour les hyperclartés nucales en dessous du 95<sup>e</sup> percentile à 62,4 ‰ pour celles situées au dessus du 95<sup>e</sup> percentile (Hyett 1999) (Tableau n° III).

Dans une étude prospective de 398 fœtus à caryotype normal avec hyperclarté nucale  $\geq 3,5$  mm, l'échocardiographie en milieu spécialisé dépiste une malformation cardiaque chez 29 d'entre eux soit chez 7,6 %. Là encore la prévalence des malformations cardiaques est retrouvée corrélée à l'importance de l'hyperclarté nucale : elle passe de 3 % pour

*Tableau II*

*Principales affections et génopathies décrites comme associées à une hyperclarté nucale*

In : Souka AP, Nicolaidis K et al. Ultrasound Obstet Gynecol 2001; 18: 9-17

|                                                         |                                        |
|---------------------------------------------------------|----------------------------------------|
| Cardiopathies congénitales                              | Syndrome de Jarcho-Levin               |
| Hernie diaphragmatique                                  | Syndrome de Joubert                    |
| Omphalocèle                                             | Syndrome de Meckel-Grüber              |
| Achondrogénèse type II                                  | Syndrome de Nancy-Sweeney              |
| Achondroplasie                                          | Syndrome de Noonan                     |
| Dystrophie thoracique asphyxiante                       | Ostéogénèse imparfaite type II         |
| Syndrome de Beckwith-Wiedemann                          | Syndrome de Perlman                    |
| Ostéochondrodysplasie de Blomstrand                     | Syndrome de Sotos                      |
| Anomalie de la délimitation embryonnaire                | Syndrome de Weaver                     |
| Dysplasie campomélique                                  | Syndrome de Roberts                    |
| Ectrodactylie – dysplasie ectodermique – fente palatine | Syndromes côtes courtes – polydactylie |
| Séquence d'immobilisme fœtal                            | Syndrome de Smith-Lemli-Opitz          |
| Syndrome de Fryns                                       | Nanisme thanatophore                   |
| Syndrome hydroléthal                                    | Association VACTERL                    |
| Gangliosidose GM1                                       | Syndrome de Zellweger                  |

les fœtus dont l'hyperclarté se situe entre 3,5 et 4 mm à 15 % chez ceux dont l'hyperclarté est  $\geq 5,5$  mm (Zosmer N 1999).

Il résulte de ces données que l'hyperclarté nucale est une indication majeure à orienter les patientes en centre d'échographie de référence, voire spécialisé, lorsque l'hyperclarté nucale se situe au-delà du 95<sup>e</sup> percentile. Cette étude doit être réalisée dès que le caryotype est rendu normal c'est-à-dire vers 15-16 SA : on peut en effet dès ce terme, grâce à l'échographie endovaginale et à la performance des appareils, rassurer le

## ANOMALIES DE LA NUQUE FŒTALE

couple sur le fait qu'il n'existe pas d'anomalie malformative cardiaque grave. Un contrôle en milieu spécialisé sera dans tous les cas effectué au terme de 20-22 SA.

Bien que l'hyperclarté nucale soit retrouvée associée à toutes les variétés d'anomalies malformatives, on retrouve une association privilégiée avec les malformations du cœur gauche, qu'il s'agisse d'une

### Tableau III

#### Prévalence des malformations cardiaques chez les fœtus porteurs d'une hyperclarté nucale à caryotype normal

Hyett JA, Perdu M, Sharland GK, Snijders RJM, Nicolaides KH. Using fetal nuchal translucency to screen for major congenital cardiac defects at 10-14 weeks of gestation: population based cohort study. Br Med J 1999; 318; 81-5

| Clarté nucale (mm)           | n     | Malformations cardiaques majeures | Prévalence (pour mille) |
|------------------------------|-------|-----------------------------------|-------------------------|
| < 95 <sup>e</sup> percentile | 27332 | 22                                | 0,8                     |
| > 95 <sup>e</sup> percentile | 1507  | 8                                 | 5,3                     |
| 3,5 – 4,4                    | 208   | 6                                 | 28,9                    |
| 4,5 – 5,4                    | 66    | 6                                 | 90,9                    |
| > 5,5                        | 41    | 8                                 | 195,1                   |
| Total                        | 29154 | 50                                | 1,7                     |

hypoplasie vraie du ventricule gauche ou d'une simple asymétrie ventriculaire pouvant faire découvrir au stade postnatal une coarctation de l'aorte (Tableau n° IV).

### ÉVOLUTION POSTNATALE DES FŒTUS PORTEURS D'UNE HYPERCLARTÉ NUCALE $\geq$ 99<sup>e</sup> PERCENTILE – ÉTUDE DE LA LITTÉRATURE ET SÉRIE PERSONNELLE

Les sept études de la littérature à propos du suivi postnatal des enfants ayant présenté une hyperclarté nucale à caryotype normal au 1<sup>er</sup> trimestre et un suivi échographique considéré comme normal, sont toutes rétrospectives et incluent toutes, sauf une (celle de Baumann), des enfants ayant eu un suivi échographique considéré comme normal (Tableau n° V). Deux études sont françaises, celle de Sénat et celle de

Baumann (Cha'ban 1996, Van Vugt 1998, Adekunle 1999, Hippala 2001, Souka 2001, Baumann 2002, Senat 2002). Les études les plus anciennes, celles de Cha'ban (19 cas) et de Van Vugt (50 cas), ne signalent que des problèmes mineurs durant le suivi des enfants, respectivement sur une moyenne de 18 et de 33,5 mois, et concluent à un bon pronostic. Dans la série d'Adekunle portant sur 31 patients, la

*Tableau IV*

*Malformations cardiaques rapportées à la taille de l'hyperclarté nucale retrouvées durant la période anténatale*

Hyett JA, Perdu M, Sharland GK, Snijders RJM, Nicolaidis KH. Using fetal nuchal translucency to screen for major congenital cardiac defects at 10-14 weeks of gestation: population based cohort study. *Br Med J* 1999; 318; 81-5

| Malformation cardiaque           | Total      | Hyperclarté nucale           |                              |
|----------------------------------|------------|------------------------------|------------------------------|
|                                  |            | > 95 <sup>e</sup> percentile | > 99 <sup>e</sup> percentile |
| Tétralogie de Fallot             | 9 (18 %)   | 2 (22 %)                     | 2 (22 %)                     |
| Hypoplasie du cœur gauche        | 3 (6 %)    | 2 (67 %)                     | 1 (33 %)                     |
| Transposition des gros vaisseaux | 8 (16 %)   | 4 (50 %)                     | 3 (38 %)                     |
| Coarctation de l'aorte           | 10 (20 %)  | 10 (100 %)                   | 8 (80 %)                     |
| CIV ou CAV                       | 8 (16 %)   | 4 (50 %)                     | 1 (42 %)                     |
| Divers                           | 12 (24 %)  | 6 (50 %)                     | 5 (42 %)                     |
| Total                            | 50 (100 %) | 28 (56 %)                    | 20 (40 %)                    |

CIV : Communication Intra Ventriculaire – CAV : Canal Atrio Ventriculaire

moyenne de la taille de l'hyperclarté nucale n'est pas précisée, la durée moyenne du suivi est de 23 mois et concerne 74 % des enfants : deux enfants présentent un retard du développement dont un est porteur d'un syndrome de Noonan. Dans la série de Hippala portant sur une cohorte de 59 enfants ayant présenté une hyperclarté nucale de 4 mm ou plus, avec une durée moyenne de suivi de 56 mois concernant 50 enfants, cinq (10 %) régulièrement suivis présentent une affection syndromique pour trois d'entre eux (syndrome de Noonan, dysplasie cléido-crânienne, syndrome non étiqueté), et deux un retard de langage associé à des troubles oculomoteurs. Dans l'étude de Souka, décrivant la plus grande cohorte incluant 980 enfants à caryotype normal ayant présenté une hyperclarté nucale moyenne de 4,5 mm, avec un suivi de durée non précisé, 22 (2,2 %), dont le suivi

## ANOMALIES DE LA NUQUE FETALE

**Tableau V**

*Suivi et devenir des enfants ayant présenté une hyperclarté nucale  $\geq 3,5$  mm à caryotype normal – Étude de la littérature*

| Référence                | Nombre d'enfants (n) | Moyenne de la clarté nucale à 11-14 SA (mm)                                | Moyenne de la durée du suivi (mois) | Perte du suivi (%) | Type d'anomalie Issue défavorable (n -- %)                                                                                                           |
|--------------------------|----------------------|----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|--------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Cha'ban et coll. (1996)  | 19                   | 4,6                                                                        | 18 (4-32)                           | 0                  | 0 %                                                                                                                                                  |
| Van Vugt et coll. (1998) | 50                   | 3,6                                                                        | 33,5 (7-75)                         | 32                 | Anomalies mineures variées : 5 14,7 %                                                                                                                |
| Adelunke et coll. (1999) | 31                   | Non précisé                                                                | 23 ( 12-38)                         | 26                 | Retard de développement : 2<br>Syndrome de Noonan : 1<br>13 %                                                                                        |
| Souka et coll. (2001)    | 980                  | 4,5                                                                        | Non précisé                         | 0                  | Anomalies diverses : 22 (tableau n° VI)<br>Retard de développement : 4<br>2,24 %                                                                     |
| Hippala et coll. (2001)  | 59                   | 4                                                                          | 56 (29-85)                          | 15                 | Syndrome de Noonan : 1<br>Dysplasie cléïdo crânienne : 1<br>Syndrome non identifié : 1<br>Retard de langage<br>et troubles visuo-moteurs : 2<br>10 % |
| Senat et coll. (2002)    | 58                   | 4,6                                                                        | 39 (12-72)                          | 7                  | Retard de développement : 2<br>Retard à la marche : 1<br>Bégaïement : 1<br>Torticollis congénital : 2<br>11,1 %                                      |
| Baumann et coll. (2002)  | 176                  | Non précisé<br>Hygroma Cervical<br>+ Nuque épaisse<br>+ Hyperclarté nucale | 24                                  | 12                 | Retard de développement : 15<br>– Isolés : 7<br>– Syndromiques : 8<br>10 %                                                                           |

prénatal avait été considéré normal et dont la clarté nucale avait complètement régressé à 20 SA, présentent des anomalies de gravité variable, l'une ayant entraîné le décès néonatal dû à une amyotrophie spinale, trois enfants présentent un retard sévère du développement, l'un d'entre eux présentait une microdélétion du chromosome 9 non vue au caryotype anténatal. On note également que cinq enfants présentent une malformation cardiaque non dépistée dans la période anténatale (Tableau n° VI).

La série française de Sénat et coll. observée entre janvier 1994 et décembre 1999 concerne une cohorte de 58 enfants ayant présenté une hyperclarté nucale mesurant en moyenne 4,6 mm avec une durée moyenne de suivi de 39 mois (12-72 mois) avec un perdu de suivi de 7 %. Deux d'entre eux ont un retard significatif de développement d'étiologie non déterminée à l'âge de quatre et cinq ans et avaient présenté une hyperclarté nucale de 6,3 et 12 mm respectivement. Un autre enfant ne marchait pas à 28 mois, il avait présenté une hyperclarté nucale à 6,3 mm. Enfin, un enfant est rapporté présentant un bégaiement à l'âge de 6 ans. Les 50 autres enfants, âgés de 1 à 6 ans, ont une évolution et une scolarisation normales.

L'autre série française, celle de Baumann et coll., concerne 151 enfants recrutés durant la même période que la série précédente, ayant présenté une hyperclarté nucale de taille non précisée ou un hygroma cervical associé à un caryotype normal. Certains d'entre eux ont été dépistés comme porteurs d'anomalies malformatives sans que les parents aient souhaité interrompre la grossesse. La durée du suivi a été régulière durant 24 mois avec un examen à la naissance, à 3, 6, 12 et 24 mois avec une perte du suivi de 12 %. Ce suivi a comme particularité d'avoir toujours été réalisé par le même clinicien-généticien. 90 % des enfants ont un développement psychomoteur normal. Parmi les 10 % (15 enfants) ayant un retard de développement, celui-ci est isolé chez 7 enfants et syndromique chez 8 enfants. Il s'agit de syndromes liés à une anomalie chromosomique reconnue en postnatal ou génique (Tableau n° V).

On voit donc que dans les études les plus récentes (Adekunle 1999, Hippala 2001, Sénat 2002, Baumann 2002), il existe une concordance relative sur le nombre d'enfants porteurs d'un retard de développement, tous degrés de gravité confondus, de l'ordre de 10 %. Bien que ces études rétrospectives n'utilisent pas la même méthodologie : 1) sur le plan de l'inclusion selon l'importance de la clarté nucale, et même selon le type d'anomalie nucale, critère, on l'a vu, très important : non précisée dans l'étude de Adekunle, prise en compte de l'ensemble des anomalies nucales du 1<sup>er</sup> et du 2<sup>e</sup> trimestre dans la série de Bauman et

## ANOMALIES DE LA NUQUE FETALE

**Tableau VI**

*Suivi individuel des 22/980 enfants à issue de grossesse défavorable ayant présenté une hyperclarté nucale à caryotype normal au 1<sup>er</sup> trimestre, résolutive à 20 SA*

In : Souka AP, Nicolaides K et al. Ultrasound Obstet Gynecol 2001; 18: 9-1

| HCN<br>(mm) | Diagnostics                                                                      |
|-------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| 3,5         | Canal atrio-ventriculaire, asplénie                                              |
| 3,6         | Retard sévère du développement                                                   |
| 3,5         | Mort fœtale in utero inexpliquée à 28 SA                                         |
| 3,5         | Mort néonatale à 27 SA                                                           |
| 3,8         | Reflux vésico-urétéral                                                           |
| 3,8         | Retard sévère du développement                                                   |
| 3,8         | CIV, Dilatation ventriculaire                                                    |
| 4,0         | CIV                                                                              |
| 4,2         | Canal atrio-ventriculaire                                                        |
| 4,2         | Retard sévère du développement, délétion infra cytogénétique sur le chromosome 9 |
| 4,2         | Mort fœtale in utero inexpliquée à 28 SA                                         |
| 4,2         | Lymphœdème                                                                       |
| 4,3         | Tétralogie de Fallot                                                             |
| 4,5         | Syndrome de Treacher-Collins                                                     |
| 4,6         | Cranio-synostose                                                                 |
| 4,7         | Encéphalopathie néonatale myoclonique                                            |
| 4,8         | Anémie de Blackfan-Diamond                                                       |
| 5,0         | Syndrome de Nance-Sweeney                                                        |
| 5,1         | Ambiguïté des organes génitaux                                                   |
| 5,3         | Scoliose                                                                         |
| 6,7         | Déficit immunitaire congénital                                                   |
| 6,7         | Mort néonatale dans un tableau d'amyotrophie spinale                             |

HCN : Hyperclarté Nucale , CIV : Communication Intra Ventriculaire

coll. ; 2) sur le plan de la durée et le mode de suivi, rétrospectif dans toutes les études, suivi par renseignements téléphoniques ou questionnaires dans l'étude de Sénat et coll., suivi médical par le même clinicien dans la série de Baumann et coll. La cohorte de l'étude de Souka et coll. est la plus importante, elle ne relève que 2,24 % d'issues défavorables mais la durée du suivi n'est pas précisée.

Ce chiffre de 10 % de handicaps, tous degrés de gravité confondus, fait ressentir l'urgence d'une collaboration étroite entre obstétriciens, pédiatres et généticiens pour réaliser des études prospectives avec suivi à moyen et à long terme des enfants ayant présenté une

hyperclarté nucale au 1<sup>er</sup> trimestre de leur grossesse. Ces études devraient pouvoir établir de façon certaine une relation significative entre l'hyperclarté nucale supérieure au 99<sup>e</sup> percentile et une morbidité postnatale liée à des pathologies non dépistables en anténatal. Une étude prospective de ce type sera longue, difficile en raison de sa durée – idéalement jusqu'à l'entrée en cours préparatoire, moment des acquisitions de la lecture et du calcul – et de son caractère multicentrique et pluridisciplinaire. Les Centres Multidisciplinaires de Diagnostic Prénatal devraient être le creuset idéal pour initier sans délai ces études prospectives et devront sans doute cumuler sur une période d'au moins 6 ans leurs données, appuyées sur une méthodologie comparable. Ces études pourraient s'adosser au protocole de dépistage précoce de la trisomie 21 par mesure conjointe de la clarté nucale et des marqueurs sériques du 1<sup>er</sup> trimestre et être proposées aux femmes enceintes dont le fœtus est porteur d'une hyperclarté nucale  $\geq$  99<sup>e</sup> percentile avec caryotype normal. Le seuil du 99<sup>e</sup> percentile (qui correspond à peu près à 3,5 mm quel que soit l'âge gestationnel) a l'avantage d'être plus spécifique dans la détection des anomalies et de restreindre le nombre de patientes à suivre dans la mesure où il serait proposé à l'ensemble des femmes enceintes – rappelons que l'hyperclarté nucale  $\geq$  99<sup>e</sup> percentile à caryotype normal au 1<sup>er</sup> trimestre concerne par définition 1 % des femmes enceintes si l'on se réfère à la plus grande série cumulée de près de 100 000 grossesses uniques étudiée par la Fondation de Médecine Fœtale (Souka 1998). Si on se base sur cette même étude, la plus grande série rétrospective multicentrique publiée à ce jour, 33 % de ces fœtus présenteront une anomalie chromosomique, le plus souvent une trisomie 21, 18 % seront perdus durant la grossesse ou à leur naissance et un peu moins de 50 % naîtront.

Le protocole pilote de dépistage en population générale de la trisomie 21 actuellement mené dans le département des Yvelines depuis janvier 2000 et qui se poursuivra jusqu'à ce que 200000 grossesses soient incluses, en utilisant les deux données indépendantes que sont la mesure de la clarté nucale et le dosage des marqueurs sériques du 1<sup>er</sup> trimestre, constitue une opportunité à ne pas manquer pour répondre de façon prospective à cette question.

Au 1<sup>er</sup> juin 2002, ce protocole pilote, financé par la CPAM, supervisé par la Direction de la Recherche Clinique et s'inscrivant dans le réseau des Maternités des Yvelines (Protocole Echo PAPP-A 78) incluait 9200 grossesses, 68 fœtus issus de grossesses uniques ont présenté une hyperclarté nucale  $\geq$  99<sup>e</sup> percentile ce qui représente 0,74 %, un peu moins que le chiffre attendu de 1 %.

## ANOMALIES DE LA NUQUE FŒTALE

Parmi eux, 20 (29,4 %) étaient porteurs d'une anomalie chromosomique, 6 (8%) ont été interrompus en raison d'anomalies secondairement mis en évidence ou en raison d'une persistance d'une hyperclarté nucale importante et 3 (4,4 %) ont été spontanément expulsés. Un suivi postnatal est actuellement mené pour 39 enfants nés, le plus âgé a 18 mois et le recul est insuffisant pour donner des renseignements sur leur évolution. Notons cependant que nos chiffres, malgré le très faible effectif de la cohorte, sont très proches de ceux donnés par la série de Souka (Souka 2001) utilisant le même protocole (Tableau n° I).

En attendant de pouvoir disposer des données statistiques, malgré une perte de suivi inévitable attendue, il est nécessaire de pouvoir proposer aux patientes dont le fœtus présente une hyperclarté nucale  $\geq 99^{\text{e}}$  percentile à caryotype normal établi le plus souvent dès le terme de 14-15 SA, un suivi approprié.

### PROTOCOLE PROPOSÉ DU SUIVI PRÉ ET POSTNATAL DES FŒTUS PUIS DES ENFANTS AYANT PRÉSENTÉ UNE HYPERCLARTÉ NUCALE $\geq 99^{\text{e}}$ PERCENTILE À CARYOTYPE NORMAL (Figure n° 7)

Vers 15-16 SA et dès que le résultat normal du caryotype est disponible en direct et après culture, la patiente est invitée à un nouveau contrôle de la morphologie fœtale en milieu spécialisé visant à vérifier si l'hyperclarté nucale est régressive et si aucune anomalie de croissance ou morphologique n'est apparue. En cas de régression franche d'une hyperclarté relativement modérée (3,5-4 mm) et d'absence d'anomalie morphologique repérée, on explique et on rassure le plus souvent. Dans le cas contraire, il est proposé un conseil génétique à la recherche :

- d'antécédents dans la fratrie ou chez les apparentés de pertes fœtales, de malformation, de retard mental ;
- d'une consanguinité du couple.

Le « coup d'œil » du généticien permet de reconnaître un éventuel syndrome de Noonan chez l'un des parents. Il sera également utile de rechercher dans la fratrie ou chez les parents, une macrosomie essentielle familiale.

Même si l'équipe soignante a bien conscience de souvent inquiéter et de gêner le processus d'attachement mère-futur enfant, le couple

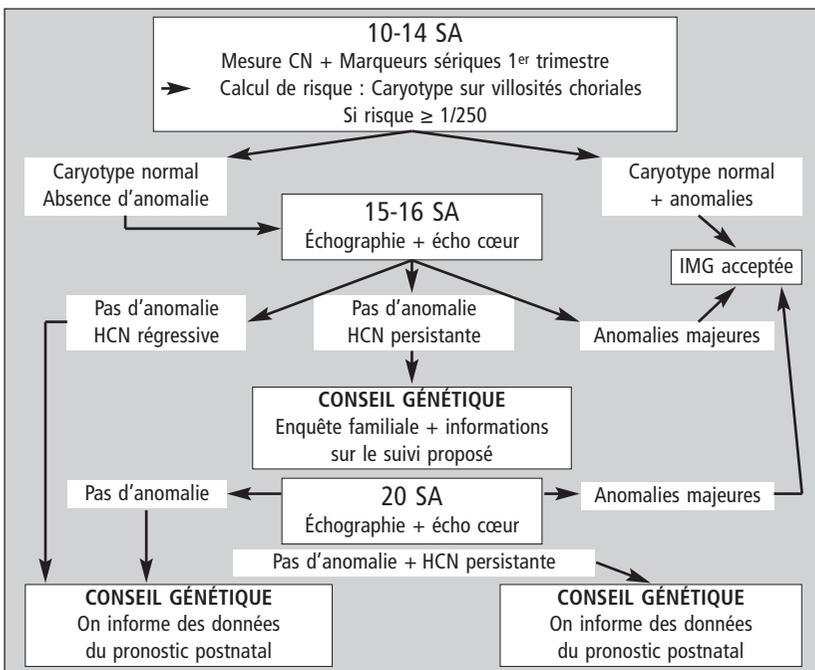
est alors prévenu des données pronostiques dont on dispose en fonction de la taille de l'hyperclarté nucale (Tableau n° I), de la nécessité d'un suivi « pas à pas » de la situation fœtale lorsque la grossesse est conservée, en soulignant la nécessité d'un contrôle morphologique, en particulier du cœur et des gros vaisseaux en milieu spécialisé dès 20 SA.

Si l'échographie de 20 SA met en évidence une nuque épaisse, une anomalie malformative, un défaut de mobilité fœtale, une infiltration tégumentaire par exemple, le couple est revu en conseil génétique conjointement avec le médecin cytogénéticien du Centre Multidisciplinaire qui réévaluera le caryotype réalisé en fonction de l'anomalie malformative retrouvée et réalisera si besoin une étude ciblée d'une délétion infra-cytogénétique guidée par la variété de la ou des anomalies retrouvées : recherche d'une délétion au locus 22q11 dans le cas d'une cardiopathie cono-troncale par exemple.

Figure 7

Protocole de surveillance prénatale d'une hyperclarté nucale  $\geq 95^e$  percentile

D'après Souka AP, Nicolaidis K et al. Ultrasound Obstet Gynecol 2001; 18: 9-1



À l'issue de ces examens, une nouvelle évaluation pronostique loyale, complète et documentée par les données actualisées de la littérature et du Centre Multidisciplinaire, est fournie au couple. Si une demande d'interruption médicalisée de la grossesse est formulée et acceptée, il est utile de prélever du liquide amniotique lors du geste fœticide afin de garder un culot d'amniocytes congelé pour se donner la possibilité d'un diagnostic biochimique ou moléculaire en fonction des données de l'examen fœto-placentaire dont l'intérêt pour le conseil génétique est alors réexpliqué.

Dans le cas où la grossesse est poursuivie, une information est délivrée sur l'intérêt d'un suivi rapproché anténatal particulièrement axé sur la morphologie du cerveau et de la fosse postérieure.

Au cours du suivi, on délivre également une information aux futurs parents sur la nécessité de signaler au pédiatre, à la naissance, la présence d'une hyperclarté nucale.

Une information et un triple feuillet sont remis aux parents dans le dernier trimestre de la grossesse pour permettre un suivi prospectif à 6 mois, 12 mois, 18 mois et 24 mois (Figure n° 8). On souligne également l'intérêt de signaler toute difficulté qui pourrait survenir au-delà de cet âge et jusqu'à l'entrée au CP, période de surveillance qui sera confiée au pédiatre responsable, coordonnateur de l'étude. Dans l'expérience déjà acquise dans le Centre de Diagnostic Prénatal du CHI de Poissy, on observe une bonne acceptabilité de ces recommandations (un seul refus parmi les 39 enfants actuellement suivis).

## CONCLUSION

Si elles sont toutes incluses dans un protocole de dépistage précoce des aneuploïdies par mesure de la clarté nucale entre 11 et 13 SA + 6 jours, technique hautement reproductible, le suivi pré et postnatal des fœtus et des enfants ayant présenté une hyperclarté nucale  $\geq 99^{\text{e}}$  percentile devrait concerner par définition environ 1 % des femmes enceintes en France soit environ 7500 grossesses et 3500 enfants nés chaque année.

Cela constitue un véritable problème de santé publique en raison des chiffres actuellement publiés dans les dernières études, d'environ 10 % de morbidité concernant parfois des affections non dépistables dans la période anté ou néonatale.

Afin d'enrayer une inflation possible de demandes légales d'interruption de grossesse à la fin du 1<sup>er</sup> trimestre, il est urgent de pouvoir répondre d'ici quelques années par une étude prospective nécessairement collaborative, appuyée sur la même méthodologie et sur un protocole de surveillance standardisé proposés ici.

La généralisation dans notre pays du dépistage précoce de la trisomie 21 en population générale par la mesure de la clarté nucale entre 11 et 13 SA + 6 jours, technique hautement reproductible après apprentissage, est, à notre sens, une opportunité à ne pas manquer pour initier ces études prospectives devenues absolument nécessaires afin de vérifier la relation significative entre l'hyperclarté nucale supérieure au 99<sup>e</sup> percentile et une morbidité postnatale liée à des pathologies non dépistables en anténatal.



Figure 8-2

Protocole de suivi postnatal en cas d'hyperclarté nucale  $\geq 99^{\text{e}}$  percentile à caryotype normal

**Examen à J1**

Aspect du cou: NON  OUI  en clair

Dysmorphie: NON  OUI  en clair

Malformation externe: NON  OUI  en clair

Cardiovasculaire:

Neurologiques:

Tonus Normal  Anormal

Contact oculaire: NON  OUI

Réaction auditive: NON  OUI

Examens complémentaires:

**CONCLUSION:**

Examen normal  anormal  douteux

**HYPERCLARTE NUCALE**  
EXAMEN AU COURS DU 9<sup>ème</sup> MOIS

Dossier n°:

P: T: PC:

Dysmorphie: NON  OUI

Aspect du cou: Normal  Anormal

Cardiovasculaire: Normal  Anormal

| Développement psychomoteur                  | OUI | NON |
|---------------------------------------------|-----|-----|
| Strabisme                                   |     |     |
| Nystagmus                                   |     |     |
| Tient assis sans appui                      |     |     |
| Réagit à son prénom                         |     |     |
| Répète une syllabe                          |     |     |
| Se déplace                                  |     |     |
| Saisit un objet avec participation du pouce |     |     |

Pathologies associées:



**Bibliographie**

1. Achiron R, Rotstein Z, Lipitz S, Mashiach S, Hegesh J. First-trimester diagnosis of fetal congenital heart disease by transvaginal ultrasonography. *Obstet Gynecol* 1994; 84: 69-72.
2. Adekunle O, Goppe A, El-Sayed M, Thilaganathan B. Increased first trimester nuchal translucency: pregnancy and infant outcomes after routine screening for Down's syndrome in an unselected antenatal population. *Br J Radiol* 1999; 72: 457-460.
3. Ammala P, Salonen R. First-trimester diagnosis of hydrolethalus syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995; 5: 60-2.
4. Azar G, Snijders RJM, Gosden CM, Nicolaides KH 1991 Fetal nuchal cystic hygromata: associated malformations and chromosomal defects. *Fetal Diagn Ther* 6: 46-57.
5. Baumann C, Delagarde R. vuillard E, Oury J. Systematic follow-up after diagnosis of nuchal anomalies at the 1st trimester. *European J Hum Genet* 2002, Supplement 10: 1; 286.
6. Benacerraf BR, Frigoletto FD. Soft tissue nuchal fold in the second trimester fetus: standards for normal measurements compared to the fetuses with Down's syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157: 1146-9.
7. Ben Ami M, Perlitz Y, Haddad S, Matilsky M. Increased nuchal translucency is associated with asphyxiating thoracic dysplasia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997; 10: 297-8.
8. Bilardo CM, Pajkrt E, de Graaf I, Mol BW, Bleker OP. Outcome of fetuses with enlarged nuchal translucency and normal karyotype. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; 11: 401-40.
9. Braithwaite JM, Economides DL The measurement of nuchal translucency with transabdominal and transvaginal sonography, success rates, repeatability and levels of agreement. *Brit J Radiol* 1995; 68, 720-23.
10. Brambati B et al First 10000 chorionic villus samplings performed on singleton pregnancies by a single operator. *Prenat Diagn*, 1998; 255-266.
11. Bronshtein M, Rottem S, Yoffe N, Blumenfeld Z. First trimester and early second trimester diagnosis of nuchal cystic hygroma by transvaginal sonography: diverse prognosis of the septated and the non-septated lesions. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 78-82.
12. Bronshtein M, Siegler E, Yoffe N, Zimmer EZ. Prenatal diagnosis of ventricular septal defect and overriding aorta at 14 weeks' gestation, using transvaginal sonography. *Prenat Diagn* 1990; 10: 697-702.
13. Bulas D, Saal H, Allen JF, Kapur S, Nies BM, Newman K. Cystic hygroma and congenital diaphragmatic hernia: early prenatal sonographic evaluation of Fryn's syndrome. *Prenat Diagn* 1992; 12: 867-75.
14. Carvahlo JS, Moscoso G, Ville Y. First trimester transabdominal fetal echocardiography. *Lancet* 1998; 351: 1023-7.
15. Cha'ban FK, Van Splunder P, Los FJ, Wladimiroff JW. Fetal outcome in nuchal translucency with emphasis on normal fetal karyotype. *Pren Diagn* 1996 16: 537.
16. Chervenak FA, Isaacson G, Blakemore KJ, Breg WR, Hobbins JC, Berkowitz RL, Tortora M, Mayden K, Mahoney MJ. Fetal cystic hygroma. *N Engl J Med* 1983; 309: 822-5.
17. Cullen MT, Gabrielli S, Green JJ, Rizzo N, Mahoney MJ, Salafia C, Whetham J, Hobbins JC. Diagnosis and significance of cystic hygroma in the first trimester. *Pren Diagn* 1990; 10: 643-51.
18. Daskalakis G, Sebire NJ, Jurkovic D, Snijders RJM, Nicolaides KH. Body stalk anomaly at 10-14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997; 10: 416-18.
19. de Graaf IM, Pajkrt E, Keessen M, Leschot NJ, Bilardo CM. Enlarged nuchal translucency and low serum protein concentration as possible markers for Zellweger syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; 13: 268-70.
20. den Hollander NS, van der Harten HJ, Vermeij-Keers C, Niermeijer MF, Wladimiroff JW. First trimester diagnosis of Blomstrand lethal osteochondrodysplasia. *Am J Med Genet* 1997; 73: 345-50.
21. de Ravelle TJJL, van der Griendt MC, Evan P, Wright CA. Hydrolethalus syndrome in a non-Finnish family: confirmation of the entity and early prenatal diagnosis. *Prenat Diagn* 1999; 19: 279-81.
22. Dolkart LA, Reimers FT. Transvaginal

## ANOMALIES DE LA NUQUE FŒTALE

- fetal echocardiography in early pregnancy: normative data. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 688-91.
23. Eliyahu S, Weiner E, Lahav D, Shalev E. Early sonographic diagnosis of Jarcho-Levin syndrome: a prospective screening program in one family. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997; 9: 314-18.
24. Eucromic Quality Assessment Group. Quality guidelines and standards for genetics laboratories/clinics in prenatal diagnosis on foetal samples obtained by invasive procedures. *Eur. J. Genet.*, 1997; 5: 342-350.
25. Fisk NM, Vaughan J, Smidt M, Wigglesworth J. Transvaginal ultrasound recognition of nuchal oedema in the first-trimester diagnosis of achondrogenesis. *J Clin Ultrasound* 1991; 19: 586-90.
26. Garden AS, Benzie RJ, Miskin CB, Gardner HA 1986 Fetal cystic hygroma colli: antenatal diagnosis and significance and management. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 154(2): 221-5.
27. Gembruch U, Knopfle G, Bald R, Hansmann M. Early diagnosis of fetal congenital heart disease by transvaginal echocardiography. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1993; 3: 310-17.
28. Hadow JE, Palomaki GE, Knight GJ, Williams J, Miller WA, Johnson A. 1998. Screening of maternal serum for fetal Down's syndrome in the first trimester. *N Engl J Med* 1998; 338: 955-61.
29. 3Hewitt B. Nuchal translucency in the first trimester. *Aust NZ J Obstet Gynaecol* 1993; 33: 389-91.
30. Hill LM, Leary J. Transvaginal sonographic diagnosis of short-rib polydactyly dysplasia at 13 weeks' gestation. *Prenat Diagn* 1998; 18: *Reprod* 1995;1198-201.
31. Hippala, A, Eronen M, Taipale P, Salonen R. Fetal nuchal translucency and normal chromosomes: a long term follow-up study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18: 18-22.
32. Hobbins JC, Jones OW, Gottesfeld S, Persutte W. Transvaginal sonography and transabdominal embryoscopy in the first-trimester diagnosis of Smith-Lemli-Opitz syndrome, type 2. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 546-9.
34. Hosli IM, Tercanli S, Rehder H, Holzgreve W. Cystic hygroma as an early first-trimester ultrasound marker for recurrent Frys's syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997; 10: 422-4.
35. Hyett JA, Clayton PT, Moscoso G, Nicolaides KH. Increased first trimester nuchal translucency as a prenatal manifestation of Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Am J Med Genet* 1995; 58: 374-6.
36. Hyett JA, Moscoso G, Nicolaides KH. First trimester nuchal translucency and cardiac septal defects in fetuses with trisomy 21. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 1411-13.
37. Hyett JA, Moscoso G, Nicolaides KH. Cardiac defects in first trimester fetuses with trisomy 18. *Fetal Diagn Ther* 1995; 10: 381-6.
38. Hyett JA, Moscoso G, Nicolaides KH. Increased nuchal translucency in trisomy 21 fetuses: relation to narrowing of the aortic isthmus. *Hum Reprod* 1995; 10: 3049-51.
39. Hyett JA, Moscoso G, Nicolaides KH. Abnormalities of the heart and great arteries in first trimester chromosomally abnormal fetuses. *Am J Med Genet* 1997; 69: 207-16).
40. Hyett JA, Noble P, Sebire NJ, Snijders RJM, Nicolaides KH. Lethal congenital arthrogryposis presents with increased nuchal translucency at 10-14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997; 9: 310-13.
41. Hyett JA, Perdu M, Sharland GK, Snijders RJM, Nicolaides KH. Increased nuchal translucency at 10-14 weeks of gestation as a marker for major cardiac defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997; 10: 242-6.
42. Hyett JA, Perdu M, Sharland GK, Snijders RJM, Nicolaides KH. Using fetal nuchal translucency to screen for major congenital cardiac defects at 10-14 weeks of gestation: population based cohort study. *Br Med J* 1999; 318: 81-5.
43. Krantz DA, Hallahan TW, Orlandi F, Buchanan P, Larsen JW, Macri JN. First trimester Down syndrome screening using dried blood biochemistry and nuchal translucency. *Obstet Gynecol* 2000; 96 (2): 207-13.
44. Lam YH, Tang MHY, Yuen ST. Ultrasound diagnosis of fetal diaphragmatic hernia and complex congenital heart disease at 12 weeks' gestation-a case report. *Prenat Diagn* 1998; 18: 1159-62.
45. Leung KY, MacLachlan NA, Sepulveda W. Prenatal diagnosis of ectrodactyly: the 'lobster claw' anomaly. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995; 6: 443-6.
46. Makrydimas G, Souka A, Skentou H,

- Lolis D, Nicolaides KH. Osteogenesis imperfecta and other skeletal dysplasias present with increased nuchal translucency in the first trimester: two case-reports and review of the literature. *Am J Med Genet*: 1999; à compléter).
47. Medical Research Council European of Chorion villus sampling. MRC working party on the evaluation of chorionic villus sampling. 1991 *Lancet*; 337: 1491-7.
48. Michailidis G, Economides DL. Nuchal translucency measurement and pregnancy outcome in karyotypically normal fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 17: 102-105.
49. Mol BW, Lijmer JG, Van der Meulen J, Pajkrt E, Bilardo CM, Bossuyt PM. Effect of study design on the association between nuchal translucency measurement and Down syndrome. *Obstet Gynecol* 1999; 94: 864-9.
50. Nicolaides KH, Azar G, Byrne D, Mansur C, Marks K.; Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for chromosomal defects in first trimester of pregnancy. *Br Med J* 1992; 304: 867-9.
51. Pandya PP, Kondylis A, Hibert L, Snijders RJM, Nicolaides KH. Chromosomal defects and outcome in 1015 fetuses with increased nuchal translucency. *Ultrasound. Obstet Gynecol* 1995; 5: 15-19.
52. Petrikovsky BM, Gross B, Bialer M, Solamanzadeh K, Simhaee E. Prenatal diagnosis of pseudothalidomide syndrome in consecutive pregnancies of a consanguineous couple. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997; 10: 425-8.
53. Quintero R, Abuhamad A, Hobbins JC, Mahoney MJ. Transabdominal thin-gauge embryofetoscopic: a technique for early prenatal diagnosis and its use in the diagnosis of a case of Meckel-Gruber syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 1552-7.
54. Rijhsinghani A, Yankowitz J, Howser D, Williamson R. Sonographic and maternal serum screening abnormalities in fetuses affected by spinal muscular atrophy. *Prenat Diagn* 1997; 17: 166-9.
55. Rottem S Bronshtein M Thaler I, Brantes JM. First trimester transvaginal sonographic diagnosis of fetal anomalies. *Lancet* 1989; 2: 444 -5).
56. Saura R et coll. Faisabilité, pertinence et risques des ponctions de villosités choriales: à propos de 10741 cas. *Médecine Fœtale et Echographie en Gynécologie* n° 45 mars 2001.
57. Schwannitz G, Zerres K, Gembruch, U, Bald R, Hansmann M. Rate of chromosomal aberrations in prenataly detected hydrops fetalis and hygroma colli. *Hum Genet* 1989; 84: 81-2.
58. Schwarzler P, Carvalho JS, Senat MV, Masroor T, Campbell S, Ville Y. Screening for fetal aneuploidies and fetal cardiac abnormalities by nuchal translucency thickness measurement at 10-14 weeks of gestation as part of routine antenatal in an unselected population. *British J Obstet Gynecol* 1999; 106: 1029-1034.
59. Sebire NJ, von Kaisenberg C, Rubio C, Snijders RJM, Nicolaides KH. Fetal megacystis at 10-14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996; 8: 387-90.
60. Sebire NJ, Snijders RJM, Davenport M, Greenough A, Nicolaides KH. Fetal nuchal translucency at 10-14 weeks of gestation and congenital diaphragmatic hernia. *Obstet Gynecol* 1997; 90: 943-7.
61. Sepulveda W, Sebire NJ, Souka A, Snijders RJM, Nicolaides KH. Diagnosis of the Meckel-Gruber syndrome at eleven to fourteen weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176: 316-19.
62. Senat MV, Rozenberg P Bernard JP, Ville Y. Trisomy 21 screening: value of ultrasound and serum markers in a combined approach. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2001; 30 (1): 11-27.
63. Senat MV, De Keersmaecker B, Audibert F, Montcharmont G, Frydman R, Ville Y. Pregnancy outcomes in fetuses with increased nuchal translucency and normal karyotype. *Prenat Diagnosis* 2002; 22: 345-349.
64. Sharland G. First trimester transabdominal fetal echocardiography. *Lancet* 1998; 351: 1662.
65. Sharp P, Haant E, Fletcher JM, Khong TY, Carey WF. First-trimester diagnosis of Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Prenat Diagn* 1997; 17: 355-61.
66. Shulman LP, Emerson DS, Grevengood C, Felker RE, Groos SJ, Philips OP, Elias S. Clinical course and outcome of fetuses with isolated cystic nuchal lesions and normal karyotypes detected in the first trimester. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 1278-81.
67. Snijders RJM, Noble P, Sebire N, Souka A, Nicolaides KH.; UK multicentre project on

## ANOMALIES DE LA NUQUE FETALE

assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. *Lancet* 1998; 352: 343 -.

68. Soothill PW, Vuthiwong C, Rees H. Achromodrogenesis type 2 diagnosed by transvaginal ultrasound at 12 weeks of gestation. *Prenat Diagn* 1993; 13: 523-8.

69. Souka AP, Snidjers RJM, Novakov A, Soares W, Nicolaidis KH. Defects and syndromes in chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; 11: 391-400.

70. Souka AP, Krampl E, Bakalis S, Heath V, Nicolaidis KH. Outcome of pregnancy in chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency in the first trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18: 9-17.

71. Stiller RJ, Lieberson D, Herzlinger R, Siddiqui D, Laifer SA, Whetham JCG. The association of increased fetal nuchal translucency and spinal muscular atrophy type I. *Prenat Diagn* 1999; 19: 587-9.

72. Taipale P, Hiilesmaa V, Salonen R, Ylostalo P. Increased nuchal translucency as a marker for fetal chromosomal defects. *N Engl J Med* 1997; 337: 1654-8.

73. Van der Stege, Van Eyck J, Arabin B. Prenatal ultrasound observation in subsequent pregnancies with Perlman syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; 11: 149-51.

74. Van Vugt JMG, Tinnemans BWS, Van Zalen-Sprock RM. Outcome and early childhood follow-up of chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency at 10-14 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; 11: 407-409.

75. Van Zalen-Sprock RM, van Vugt JMG, van Geijn HP. First-trimester sonography of physiological midgut herniation and early diagnosis of omphalocele. *Prenat Diagn* 1997; 17: 511-18.

76. Ville Y. Opinion: Nuchal translucency in the first trimester of pregnancy: ten years on and still pain in the neck. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18: 5-8.

77. Ville Y, Lalondrelle C, Doumerc S, Daffos F, Frydman R, Oury JF, Dumez Y. First trimester diagnosis of nuchal anomalies: significance and fetal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1992; 2: 314-6.

78. Viot G. Mosaïques confinées au placenta: définition, conséquences et conduite à tenir. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2002; 31 (suppl. au n°1): 2S70-2S74.

79. Von Kaisenberg C, Hyett J. Pathophysiology of increased nuchal translucency. In Nicolaidis KH, Sebire NJ, Snidjers RJM, eds. *The 11-14 weeks scan. The diagnosis of fetal abnormalities*. London: Parthenon Publishing, 1999; 95-110.

80. Wald NJ, Kennard A, Hackshaw AK. 1995 First trimester for Down's Syndrome. *Prenatal Diagnosis* 15: 1227-40.

81. Wang B, Rubin C, Williams J. Mosaicism in chorionic villus sampling: an analysis of incidence and chromosomes involved in 2612 consecutive cases. *Pren Diagn* 1993; 13: 179-90.

82. Zosmer N, Souter VL, Chan CSY, Hugon IC, Nicolaidis KH. Early diagnosis of major cardiac defects in chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106: 829-33.