



**Université de Liège**

Faculté de Médecine

Département de Gynécologie – Obstétrique

# **Le rôle de l'échographie du 1<sup>er</sup> trimestre de la gestation dans le dépistage des anomalies fœtales**

Thèse présentée par

**TO MAI Xuan Hong**

En vue de l'obtention du grade de  
Docteur en Sciences Médicales

**Promoteur: Professeur J. M. FOIDART**

**Co-Promoteur: Professeur J. P. SCHAAPS**

Année académique 2011-2012

*Cette thèse est dédiée aux cinq membres de ma famille pour leur soutien omniprésent depuis le début :*

*A mon père To Bui Giam et ma mère Nguyen Thi Xuan Mai,*

*A mon époux Nguyen Minh Le,*

*A ma fille Nguyen Hong Lam et mon fils Nguyen To Thien Bao,*

*Vous m'avez toujours conseillé de ne pas ménager mes efforts pour réaliser mon espoir.*

*Si vous ne m'aviez pas soutenue, je n'aurais jamais eu le courage de surmonter les pires moments passés loin de vous et de notre pays.*

*Cette thèse est non seulement le résultat de mon travail, mais aussi le fruit de vos efforts, patiences et sacrifices. Je vous aime beaucoup.*

## REMERCIEMENTS

Mes remerciements les plus sincères vont à tous ceux qui m'ont permis d'entreprendre le présent travail et m'ont aidée à le mener à bien en me prodiguant soutien et conseils et en me réconfortant lorsque cela était nécessaire.

Je tiens d'abord à exprimer ma plus profonde gratitude au Professeur Pierre Bonnet. En tant que président du jury de ma thèse, il a toujours essayé de m'encourager à finir mon doctorat. Surtout, dans ma brève période à Liège en Belgique, il a créé non seulement les nombreuses occasions pour que je puisse apprendre les nouvelles techniques médicales, mais aussi il m'a beaucoup soutenue dans mes recherches.

Je suis également très reconnaissante pour la chaleur cordiale de son épouse le Docteur Anne-Françoise Hardy. Sa compréhension et sa convivialité m'ont aidée à surmonter les moments les plus difficiles quand je vivais loin de ma famille.

Je tiens à remercier pour son aide le Professeur Adelin Albert. Sa dévotion à ses étudiants m'a touchée. Bien que très occupé en tant que guide pour les nombreux étudiants étrangers et liégeois, le Professeur Albert a passé son temps de midi pour m'aider à gérer les données statistiques de mon étude et soigneusement corrigé mon premier article. Il m'a enseigné par son exemple l'esprit de science et de responsabilité d'un professeur respecté.

J'apprécie l'enseignement du Professeur Jean Pierre Schaaps, mon co-promoteur. J'ai eu la chance d'avoir l'occasion d'apprendre l'échographie avec lui. Il m'a aidée, avec son enthousiasme, à pratiquer l'échographie obstétricale afin que je puisse, en toute confiance, achever ma thèse. Je me souviens de son enthousiasme lors de la correction de mon premier article afin d'améliorer la rédaction de la discussion. Son encouragement m'a aidée à travailler plus efficacement.

Je remercie le Professeur Jean Michel Foidart, mon promoteur. Dès les premiers jours de mon arrivée dans son service d'Obstétrique et de Gynécologie à l'hôpital de la Citadelle, il m'a aidée à la mise en route de mes recherches en me présentant à des Professeurs tels que le Professeur Bonnet, le Professeur Albert, le Professeur Corinne Charlier. Grâce à leurs aides, j'ai eu une meilleure opportunité non seulement de réaliser mon rêve

d'approfondissement de l'échographie obstétricale, mais aussi de compléter le programme de doctorat à l'Université de Liège.

Je voudrais aussi exprimer mes remerciements au Professeur Vietnamien Nguyen Duy Tai, qui est mon promoteur local. Sans son aide, je n'aurais pu réaliser mon étude de patientes à l'hôpital de l'Université à Hochiminh ville, Vietnam.

Je souhaite également remercier tout particulièrement le Docteur Frédéric Chantraine, qui m'a toujours témoigné son amitié en me permettant de pratiquer des échographies tout en m'enseignant les nouvelles techniques échographiques qu'il a apprises pendant 6 mois au sein l'équipe du FMF (Fetal Medicine Foundation) à Londres.

Mes remerciements vont également à le Docteur Crista-Maria Retz, les sages-femmes: Nicole Dupont, Patricia Michel, les infirmières: Josiane Parquot, Gabrielle Pirlot, Maria Schenato, les secrétaires: Magali Spletincx, Barbara Deneumostier pour leur sympathie et la chaleur de leurs encouragements.

J'ai toujours gardé dans mon cœur la gentillesse du Professeur Robert Poirrier. Au début, sans me connaître, il a accepté d'être mon tuteur afin que je puisse gagner la bourse de la Coopération Technique Belge (CTB). Sans son aide, je ne l'aurais certainement pas obtenue.

J'adresse mes plus sincères remerciements à Madame Marie-Ange Dechesne. Elle est une mon amie liégeoise très intime et également mon professeur de français. Elle m'a aidée inconditionnellement et méticuleusement à corriger les fautes de français dans cette thèse pendant un mois sans interruption.

Cette étude a été réalisée grâce au soutien financier de la Coopération Technique Belge. Je voudrais remercier les personnes qui m'ont attribué la bourse et m'ont donné l'occasion de réaliser mon rêve.

Je tiens enfin à remercier tous les membres du jury de thèse Messieurs les Professeurs Pierre Bonnet, Jean-Michel Foidart, Jean-Pierre Schaaps, Adelin Albert, Michelle Nisole, Sophie Perier d'Hauterive, Didier Giet, Olivier Morel, Loic Sentilhes, Laura Tecco et Pierre Bernard qui me font l'immense honneur de faire partie de mon jury de thèse.

## LISTE DES ABREVIATIONS

AMA	: Age Maternel Avancé
AFP	: Alpha foetoprotéine
BT	: Biopsie Trophoblaste
CIA	: Communication Inter-Atriale
CIV	: Communication Inter-Ventriculaire
CN	: Clarté nucale
CMV	: Cytomégalovirus
FN	: Faux négatifs
FP	: Faux positifs
FMF	: Fetal Medicine Foundation
FISH	: Fluorescence In situ Hybridation
IC	: Intervalle de Confiance
IMG	: Intervention Médicale Grossesse
IP	: Index de pulsatilité
IT	: Intra-cranial translucency
LCC	: Longueur crânio-caudale
$\beta$ -hCG	: Libre beta human Chorionique Gonadotrophine
LR	: Likelihood Ratio
MFIU	: Mort foétale intra-utérine
MoM	: Multiple of Median
OPN	: Os Propre du Nez
OR	: Odds Ratio
P	: Pourcentage
PAPP-A	: Pregnancy Associated Plasma Protein A
PAM	: Pression Artérielle Moyenne
RV	: Rapport de vraisemblance
RCIU	: Retard de Croissance Intra-utérine
RCF	: Rythme cardiaque foetal
ROC	: Receiver Operating Curve
SA	: Semaine d'aménorrhée
Se	: Sensibilité
Sp	: Spécificité
TGV	: Transposition Gros Vaisseaux
VPP	: Valeur Prédicative Positive
VPN	: Valeur Prédicative Négative

THESE

Rôle de l'échographie du 1<sup>er</sup> trimestre de la gestation dans le dépistage des anomalies fœtales

Le but de cette recherche est de déterminer l'intérêt de la mesure systématique de la clarté nucale au premier trimestre pour dépister les anomalies fœtales chromosomiques comme les aneuploïdies (essentiellement la trisomie 21) et les malformations structurales dans notre population et de valider ces données avec l'incidence des fœtus anormaux dans notre population vietnamienne, ce qui n'avait jamais été fait. Le programme de soins prénatals au sud du Vietnam destiné à déceler les anomalies fœtales, inclut au premier trimestre la mesure de la clarté nucale et le dosage des marqueurs maternels, et au deuxième trimestre, l'échographie morphologique et/ou l'amniocentèse. Sur base de ces données, les patientes considérées à haut risque seront surveillées soigneusement jusqu'à la fin leur grossesse.

# TABLE DE MATIERES

DEDICACE .....	i
REMERCIEMENTS .....	ii
LISTE DES ABBREVIATIONS .....	iv
TABLE DES MATIERES.....	vi
RESUME .....	1
INTRODUCTION .....	5
NOTIONS PRELIMINAIRES .....	8
1. Classifications des échographies obstétricales .....	8
1.1. Echographie de dépistage.....	8
1.2. Echographie de deuxième intention.....	9
1.3. Echographie focalisée.....	10
2. Performance de l'échographie obstétricale au Vietnam .....	10
3. Bénéfices de l'échographie de 11 à 13 <sup>+6</sup> SA .....	12
4. Clarté nucale .....	15
4.1. Définition .....	15
4.2. Mécanismes de l'augmentation de la CN .....	16
4.2.1. Dysfonction cardiaque .....	16
4.2.2. Congestion veineuse au niveau de la tête .....	17
4.2.3. Modification de composition de la matrice extracellulaire .....	17
4.2.4. Absence de drainage lymphatique.....	18
4.2.5. Anémie fœtale .....	18
4.2.6. Hypoprotéïnémie fœtale .....	19
4.2.7. Infection fœtale .....	19
4.3. Technique (suivant les critères du FMF).....	20
4.3.1. Matériel.....	20
4.3.2. Voie d'abord .....	20
4.3.3. Date de la mesure.....	21
4.3.4. Plan de coupe .....	22
4.3.5. Image .....	24
4.3.6. Placement des marques de mesures (calipers).....	24
4.3.7. Autres conditions .....	25
4.4. Score de Herman .....	26
4.5. Score CFEF .....	28
4.6. Epaisseur de la CN et risque d'anomalie chromosomique .....	37
4.6.1. Résultats normaux .....	37
4.6.2. Calcul de risque d'anomalie chromosomique .....	39
4.7. Implications.....	40

4.7.1.	Anomalies chromosomiques .....	40
4.7.2.	Mort fœtale .....	41
4.7.3.	Défauts majeurs.....	41
4.8.	Prise en charge.....	42
4.8.1.	CN en-dessous de 3.5mm.....	42
4.8.2.	CN de 3.5mm ou plus.....	42
4.9.	La CN et les marqueurs sériques .....	43
4.9.1.	Dépistage de la trisomie 21 .....	45
4.9.2.	Dépistage des autres anomalies.....	47
4.10.	Diagnostic des malformations fœtales lors de mesure de la CN.....	49
4.10.1.	Vues standards au 1 <sup>er</sup> trimestre .....	49
4.10.2.	Anomalies associées avec une augmentation de la CN.....	50
4.10.2.1.	Malformations cardiaques .....	50
4.10.2.2.	Hernie diaphragmatique .....	51
4.10.2.3.	Omphalocèle .....	52
4.10.2.4.	Méga-vessie .....	53
4.10.2.5.	Syndrome de cordon court .....	54
4.10.2.6.	Dysplasie squelettique .....	54
4.10.2.7.	Acrânie/Anencéphalie .....	55
4.10.2.8.	Ventriculomégalie .....	55
4.10.2.9.	Holoprosencéphalie .....	56
4.10.2.10.	Spina bifida .....	56
4.10.2.11.	Gastroschisis (laparoschisis).....	57
5.	Autres marqueurs échographiques du 1 <sup>er</sup> trimestre .....	58
5.1.	Os propre du nez .....	59
5.1.1.	Définition.....	59
5.1.2.	Technique .....	60
5.1.3.	Implications.....	61
5.2.	Angle facial fronto-maxillaire.....	62
5.2.1.	Technique .....	62
5.2.2.	Implications.....	63
5.3.	Flux du ductus veineux ou Doppler du canal d'Arantius .....	64
5.3.1.	Définition.....	64
5.3.2.	Technique .....	64
5.3.3.	Implications.....	66
5.3.3.1.	Situation associée avec l'onde (a) inversée .....	66
5.3.3.2.	Dépistage la trisomie 21 .....	67
5.3.3.3.	Malformations cardiaques .....	68
5.3.3.4.	Décès fœtal .....	69



5.4.	Flux tricuspide .....	69
5.4.1.	Définition.....	69
5.4.2.	Technique .....	70
5.4.3.	Implications.....	71
5.4.3.1.	Situation d'une régurgitation tricuspide .....	71
5.4.3.2.	Dépistage la trisomie 21 .....	71
5.4.3.3.	Malformations cardiaques .....	72
5.5.	Clarté intra-crânienne (Intra-cranial translucency) .....	72
5.6.	Rythme cardiaque fœtal .....	73
5.6.1.	Mesure du rythme cardiaque fœtal.....	73
5.6.2.	Implications.....	73
5.6.3.	Intégration de la mesure de RCF.....	74
5.7.	Dépistage de la pré-éclampsie .....	74
5.7.1.	Mécanisme sous-jacent de la PE .....	75
5.7.2.	Technique de mesure du Doppler des artères utérines .....	75
6.	Echographie systématique du deuxième et troisième trimestre .....	76
6.1.	Signes isolément significatifs.....	79
6.2.	Signes mineurs isolément .....	80
6.3.	Situation intermédiaire .....	81
6.4.	Retard de croissance intra-utérin .....	82
6.5.	Humérus et fémur court .....	82
6.6.	Anomalie du liquide amniotique .....	82
7.	Signes échographiques des anomalies de nombre des chromosomes .....	83
7.1.	Trisomie 21 .....	83
7.2.	Trisomie 18 .....	85
7.3.	Trisomie 13 .....	86
7.4.	Anomalies des chromosomes sexuelles.....	86
7.5.	Triploïde.....	87
7.6.	Autres des dyschromosomies.....	87
8.	Dépistage des anomalies chromosomiques par les marqueurs sériques .....	88
9.	Techniques invasives .....	90
9.1.	Amniocentèse .....	90
9.1.1.	Définition.....	90
9.1.2.	Indication .....	90
9.1.3.	Technique .....	91
9.1.4.	Complications .....	91
9.2.	Biopsie de villosités .....	92
9.2.1.	Définition.....	92
9.2.2.	Technique .....	92

9.2.3. Complications .....	93
9.3. Prélèvement du sang fœtal .....	94
9.3.1. Introduction et technique .....	94
9.3.2. Complications .....	95
METHODOLOGIE.....	96
1. Population et période d'étude.....	96
2. Echantillonnage et déroulement de l'étude.....	96
3. Variables observées et critères de jugement des données.....	98
4. Examens cliniques .....	99
4.1. Echographie de dépistage au premier et deuxième trimestre .....	99
4.1.1. Fiche d'information de consentement éclairé d'échographie dépistage .....	99
4.1.2. . Compte-rendu de l'échographie du 1 <sup>er</sup> trimestre.....	100
4.1.3. Compte-rendu de l'échographie du 2 <sup>e</sup> trimestre.....	101
4.1.4. Compte-rendu de l'échographie du 3 <sup>e</sup> trimestre .....	102
4.2. Examens à la naissance .....	103
5. Examens de laboratoires.....	104
5.1. Prélèvement sanguin .....	104
5.2. Compte-rendu du test combiné.....	105
5.3. Protocole de conseil après le test combiné.....	106
5.4. Fiche d'information de l'amniocentèse .....	106
5.5. Protocole de conseil après l'amniocentèse .....	108
6. Algorithme de dépistage des aberrations chromosomiques .....	109
7. Traitements statistiques des données .....	110
8. Considérations ethniques .....	113
RESULTATS ET DISCUSSION .....	114
1. Différents seuils de l'épaisseur de la CN pour dépister les anomalies fœtales .....	115
1.1. Introduction.....	115
1.2. Méthodes .....	116
1.3. Résultats .....	116
1.3.1. Caractères maternels .....	116
1.3.2. Caractéristiques fœtales .....	117
1.3.3. Corrélation entre l'épaisseur de la CN et la LCC.....	118
1.3.4. Choix du seuil le plus approprié pour détecter les aneuploïdies .....	119
1.3.5. Comparaison les taux de détection des aneuploïdies en utilisant les différents seuils de la CN .....	121
1.4. Discussion .....	122
2. Evaluation du programme de dépistage de la trisomie 21 .....	126

2.1. Introduction.....	126
2.2. Méthodes .....	128
2.3. Résultats .....	128
2.3.1. Caractéristiques de fœtus trisomiques 21 .....	128
2.3.2. Relation entre les fœtus affectés, l'âge maternel avancé, l'hyper-clarté nucale et le test combiné.....	129
2.4. Discussion .....	131
3. Evolutions défavorables du fœtus et nouveau-né chez les fœtus ayant l'hyper-CN.....	135
3.1. Introduction.....	135
3.2. Méthodes .....	136
3.3. Résultats .....	137
3.4. Discussion .....	141
4. Valeur d'échographie morphologique systématique du premier trimestre .....	144
4.1. Introduction.....	144
4.2. Méthodes .....	145
4.3. Résultats .....	146
4.4. Discussion .....	149
5. Impact du dépistage des aneuploïdies dans le premier trimestre sur le taux d'amniocentèse chez les femmes d'âge avancé .....	152
5.1. Introduction.....	152
5.2. Méthodes .....	154
5.3. Résultats .....	154
5.4. Discussion .....	157
 DISCUSSION ET CONCLUSION .....	 161
1. Les enseignements obtenus de la première étude de dépistage des aneuploïdies au sud du Vietnam. ....	161
1.1. Le seuil de 2.4mm d'épaisseur de la CN pour définir une hyper-CN.....	161
1.2. L'efficacité du test combiné.....	162
1.3. Les signes d'appels échographiques des aberrations chromosomiques.....	164
2. Le schéma de dépistage des anomalies dans le service de soins prénatals au Vietnam .....	167
3. L'algorithme de dépistage des anomalies fœtales chez les femmes enceintes ayant un âge avancé .....	173
Conclusion .....	180
 BIBLIOGRAPHIE.....	 182
 ANNEXES (Liste des grossesses ayant l'hyper-CN) .....	 190

## RESUME

Une stratégie de dépistage des anomalies chromosomiques des fœtus a été mise en place à l'hôpital de l'université au sud du Vietnam pendant un an (du 1<sup>er</sup> janvier au 31 décembre 2009) afin de suivre toutes les femmes enceintes entre la 11 et la 13<sup>+6</sup> SA jusqu'à leur délivrance dans le service de soins prénatals. Chaque femme enceinte bénéficie au moins trois fois d'une échographie morphologique (au premier, deuxième et troisième trimestre) de sa grossesse. Les marqueurs sériques maternels ( $\beta$ -hCG et PAPP-A) ont été prélevés au même moment que la mesure de la clarté nucale au premier trimestre. Le risque de malformation fœtale de toutes les grossesses dans notre étude est calculé en réalisant un calcul de risque unique combinant la mesure de la clarté nucale et les marqueurs sériques du premier trimestre avant de proposer une amniocentèse pour définir le caryotype fœtal. Notre travail poursuit les objectifs suivants: établir une stratégie optimale de dépistage des anomalies chromosomiques au sud du Vietnam et informer les couples afin qu'ils puissent choisir entre les différentes solutions en cas d'anomalie fœtale, particulièrement de la trisomie 21.

En ce qui concerne les caractères de la population étudiée, nous avons observé :

- 2500 femmes enceintes ayant accepté de suivre le programme de dépistage des anomalies fœtales au premier trimestre dans notre service.
- L'échantillon était composé d'une population obstétricale à bas risque parce que la moyenne de l'âge maternel était de  $28.9 \pm 4.5$  ans (extrêmes 18- 47 ans), 87.9% des femmes enceintes étaient en dessous de 35 ans et il y n'avait aucun antécédent d'enfant mal formé.

Quant à la pratique d'un algorithme de dépistage basé sur le test combiné et l'échographie du premier et deuxième trimestre, nous avons obtenus les résultats suivants:

- Un taux d'amniocentèse de 2.8% (71/2500) (95%IC: 2.2-3.6%) avec une indication principale de la ponction en raison du résultat du test combiné positif ( $\geq 1/250$ ) de 2.7% (68/2500) (95%IC: 2.1-3.4%).
- Une prévalence des anomalies fœtales de 1.5% (38/2500) (95%IC: 1.1-2.1%) et une incidence des aneuploïdies de 1.2% (29/2500) (95%IC: 0.8-1.7%). La trisomie 21 a été la plus fréquente parmi les aberrations chromosomiques (16/29 cas d'aneuploïdies).
- Le choix de l'hyper-clarté nucale au seuil de 2.4 mm a montré le plus de sensibilité pour détecter les aberrations chromosomiques et la trisomie 21 (65.5% et 75.0% pour un taux de faux positifs de 4.3% et 4.5%, respectivement).
- Les évolutions fœtales et néonatales défavorables se sont révélées significativement plus élevées dans le groupe de l'hyper-clarté nucale que celles dans le groupe de clarté nucale normale: OR était de 58.6 (95%IC: 17.3-251),  $p < 0.0001$  pour la trisomie 21, de 62.9 (95%IC: 28.5-148.1),  $p < 0.0001$  pour les fausses-couches spontanées et de 120 (95%IC: 25.5-1118.96),  $p < 0.001$  pour les signes échographiques d'appels anormaux au premier et deuxième trimestres.
- Le taux de détection des anomalies fœtales (clarté nucale non prise en compte) était de 10.8% pour l'échographie morphologique au premier trimestre et de 24.3% au deuxième trimestre. En suivant ces deux examens d'échographie morphologique, l'hygroma cervical kystique et la malformation du système nerveux central ont été notés le plus fréquemment dans notre série. Il est possible de pratiquer un examen anatomique du fœtus en même temps que la mesure de la clarté nucale. Ainsi, l'échographie du deuxième trimestre a aidé à augmenter les possibilités de détection des malformations fœtales.
- L'utilisation du test combiné nous a permis d'augmenter la sensibilité de détection de la trisomie 21 (87.5% pour un taux de faux positifs de 2.6%) et d'éviter un test invasif chez les 231/302 (76.5%) femmes enceintes ayant un âge avancé au Vietnam.

## SUMMARY

A screening program of fetal chromosomal aberrations was carried out during one year (from the 1<sup>st</sup> january to the 31<sup>st</sup> december 2009) in the university hospital in the south of Vietnam for following up the pregnancies from the first trimester of gestation to their delivery. Each pregnant woman has a benefit at least 3 scans in the first, the second and the third trimester. Their risk of fetal abnormality is calculated based on an association of the fetal nuchal translucency thickness and the maternal biochemical serum (PAPP-A and free  $\beta$ -hCG) before a proposal of amniocentesis for fetal karyotype. The purpose of our study is to establish an optimal strategy for screening fetal chromosomal aberration and to inform the couple in order to let them have a suitable decision in case of fetal abnormality, especially the trisomy 21.

Concerning to characteristics of women being pregnant, we observed that:

- 2500 pregnancies gave their consent to participate in the screening program for fetal aneuploidy during the first trimester of gestation in our prenatal and diagnostic unit.
- Our sample was a low risk population because the mean of maternal age was 28.9  $\pm$  4.5 years (range: 18-47 years), the 87.9% of these women were found less than 35 years old and no one had an history of children congenital malformations.

Based on the screening program of the combined test and the fetal sonography in the first and second trimester, our results were mentioned that:

- The percent of amniocentesis was 2.8% (71/2500) (95%IC: 2.2-3.6%) with 2.7% (68/2500) (95%IC: 2.1-3.4%) of the principle indication was due to a positive combined test ( $\geq 1/250$ ).
- The prevalence of fetal abnormality was 1.5% (38/2500) (95%IC: 1.1-2.1%) and the incidence of aneuploidies was found 1.2% (29/2500) (95%IC: 0.8-1.7%). The

trisomy 21 showed the most common of the chromosomal aberration (16/29 cases of aneuploidies).

- The "cut-off" point at 2.4mm defined as an increased fetal nuchal translucency thickness demonstrated the highest sensitivity for detecting of the chromosomal abnormality and trisomy 21 (65.5% et 75.0% with the false positive rate of 4.3% and 4.5%, respectively).
- The fetal and neonatal outcomes found a significant higher in the group of increased fetal NT thickness than the group of normal NT: OR was 58.6 (95%IC: 17.3-251),  $p < 0.0001$  for trisomy 21, 62.9 (95%IC: 28.5-148.1),  $p < 0.0001$  for fetal demised spontaneously and 120 (95%IC: 25.5-1118.96),  $p < 0.001$  for abnormal ultrasonography in the first and second trimester.
- The detection rate of fetal abnormality (nuchal translucency excluded) was 10.8% in the first trimester and was 24.3% in the second trimester scanner. Following the examination of these two ultrasonographies, the hygroma cystic and malformation of central nervous system were found to be the most common abnormality in our study. It is feasible to perform a fetal anatomical examination at the time of fetal NT measuring. Thus, the second ultrasound helped improving the possibility of fetal abnormal detection.
- The utilization of the combined test increased the sensitivity of trisomy 21 detection (87.5% for the false positive rate of 2.6%) and limited an invasive test in 231/302 (76.5%) of pregnancies in the group of advanced maternal age in Vietnam.

# INTRODUCTION

Les anomalies fœtales, surtout les malformations chromosomiques, sont la première cause de mortalité et de morbidité des nouveau-nés. La naissance d'un bébé malformé entraîne non seulement une blessure morale profonde à ses parents mais marque aussi l'esprit de chacun et de la société. C'est pourquoi, le programme de soins et diagnostics prénatals établi pour dépister les anomalies fœtales est nécessaire et important parce qu'il aide les parents à réduire leurs traumatismes psychologiques et à limiter les dépenses de traitement de la société.

Une part importante du programme de soins et diagnostics prénatals est basée sur l'échographie fœtale morphologique, en particulier l'échographie avec la mesure de la clarté nucale, un espace sous-cutané entre la peau et les tissus, au premier trimestre de la gestation. En fait, « l'échographie au premier trimestre, qui est réalisée entre la 11<sup>e</sup> et la 14<sup>e</sup> semaine d'aménorrhée (SA), soit sur des fœtus d'une longueur crânio-caudale (LCC) de 45 à 84 mm, s'est imposée comme le moyen le plus fiable de dater la grossesse » (Salomon et al., 2009). Ensuite, l'augmentation de l'épaisseur de la clarté nucale (hyper-clarté nucale) au cours de l'échographie de la 11<sup>e</sup> à la 13<sup>+6</sup> SA est reconnue comme un marqueur d'anomalies chromosomiques fœtales dont la trisomie 21. De plus, « en utilisant le plan de la mesure de la clarté nucale (le plan sagittal), 50% des malformations structurales majeures du fœtus sont décelées comme les malformations du système nerveux central, les omphalocèles, et les cardiopathies congénitales » (Souka et al., 2006), (Weiner et al., 2007). En outre, « en associant la mesure de la clarté nucale, l'âge maternel et les marqueurs sériques au premier trimestre (« free  $\beta$ -hCG » [human chorionic gonadotrophin] et « PAPP-A » [pregnancy associated plasma protein A]) le dépistage de la trisomie 21 est amélioré avec une sensibilité de 85 à 90% pour un taux de faux positifs de 5% » (Nicolaidis et al.). En conséquence, la mesure de la clarté nucale et



le dosage des marqueurs sériques sont reconnus dans de nombreux pays comme les outils de dépistage des malformations fœtales chromosomiques, surtout de la trisomie 21. Le problème de l'explosion démographique existe encore au Vietnam. En conséquence, on observe une surcharge de grossesses dans toutes les maternités des hôpitaux avec une constante de nombreux nouveau-nés décédés et malformés, en particulier suite à une trisomie 21 (son incidence est d'un cas sur 700 nouveau-nés au Vietnam [<http://www.bretagne-vietnam.com/centrededepistagetrisomie21098.htm>]). Dans le but de résoudre ce problème au Vietnam, il faut donc établir une stratégie de dépistage et de diagnostic décelant précocement les aberrations fœtales chromosomiques. En se basant sur les recherches prouvant l'importance de ce dépistage des anomalies fœtales au premier trimestre, le programme des soins prénatals de la 11<sup>e</sup> à la 13<sup>+6</sup> SA est devenu la première stratégie de dépistage des aneuploïdies au Vietnam. Suivant cette politique de dépistage, la mesure de l'épaisseur de la clarté nucale et le dosage des marqueurs sériques maternels sont faits systématiquement au premier trimestre de la gestation.

Bien que « l'échographie du premier trimestre soit devenue un outil essentiel dans le suivi des grossesses » (Grandjean et al., 1999), (Economides, 1999), (Taipale et al., 2003), que « la mesure de l'épaisseur de la clarté nucale constitue un signe d'appel échographique des aneuploïdies » (Bewley et al., 1995), (Kornman et al., 1996), (Comas et al., 1995), (Nicolaidis et al., 1995), (Bilardo et al., 1996), (Economides et al., 1998), et que le dépistage par échographie au premier trimestre permette une prise en charge précoce en cas d'anomalies chromosomiques, la clarté nucale nécessite encore une évaluation pour apprécier sa valeur de signe d'appel d'aberration chromosomique dans différentes populations, en particulier dans les services de soins prénatals au sud du Vietnam.

Cette stratégie vient d'être mise en place et se développer au Vietnam; des études vont donc être réalisées pour vérifier son efficacité. Pour cette raison, une étude prospective a

été menée afin de confirmer le rôle de la mesure de la clarté nucale et de son utilité au premier trimestre dans la région au sud du Vietnam. Les objectifs de cette étude correspondent aux réponses aux questions suivantes :

1. Combien d'anomalies fœtales ont été décelées suivant ce programme de dépistage au premier trimestre au sud du Vietnam? Quelles malformations chromosomiques ont été trouvées? Y a-t-il des facteurs de risque liés aux chromosomes anormaux?
2. Quelles sont les valeurs qui peuvent définir une augmentation de la clarté nucale comme prédictive d'une grossesse à haut risque ou de malformations chromosomiques ? Quel est le meilleur seuil prédictif de la clarté nucale pour déceler les malformations fœtales dans le contexte spécifique du Vietnam?
3. Quelles sont les caractéristiques de la trisomie 21 au Vietnam? Parmi les outils disponibles, quel est le meilleur pour diagnostiquer la trisomie 21: l'âge maternel isolé, l'association de la mesure de la clarté nucale et de l'âge maternel, ou la combinaison de la mesure de la clarté nucale et de l'âge maternel, et des marqueurs sériques ?
4. Il y a-t-il une corrélation statistique entre l'hyper-clarté nucale et la mortalité des fœtus in utero, incluant les avortements fœtaux spontanés ou les interventions sur la grossesse à cause des anomalies chromosomiques et structurales graves?
5. Est-t-il possible d'utiliser l'échographie du premier trimestre comme un moyen pour examiner systématiquement les structures anatomiques des fœtus et pour déceler précocement les malformations fœtales majeures lors de la mesure de la clarté nucale ?
6. Est-t-il vrai que le taux d'amniocentèse a été réduit par l'utilisation de la mesure de la clarté nucale intégrée dans le calcul de risque des anomalies fœtales (le test combiné) en comparaison avec les autres indications d'un test invasif?
7. Quelles sont les limitations de l'utilisation de ces tests dans le programme des soins prénatals au sud du Vietnam et quelles sont les propositions, dans l'avenir, pour améliorer la stratégie de dépistage des anomalies fœtales?

# NOTIONS PRELIMINAIRES

## 1. CLASSIFICATION D'ECHOGRAPHIE OBSTETRICALE

Actuellement, l'échographie fœtale systématique constitue un moyen efficace et non invasif de déterminer l'état du fœtus in utero. « Elle a non seulement un impact démontré en Santé publique pour la détermination du terme de la grossesse et la reconnaissance précoce des grossesses multiples, mais elle permet également de diagnostiquer les anomalies fœtales pouvant bénéficier d'une solution thérapeutique » (Althuser, 2007) et permet d'approcher l'évaluation du bien-être fœtal par des tests dynamiques (comme la mesure du flux sanguin dans différents vaisseaux fœtaux) et par l'observation du fœtus (appelée profil biophysique). Nous présentons la classification d'échographie obstétricale suivant Althuser (2007), qui constate que les actes d'échographie fœtale peuvent être réalisés dans différentes circonstances cliniques qu'il convient de distinguer en fonction de leur finalité.

### 1.1. Echographie de dépistage (Althuser, 2007)

« Elle s'adresse à une population dénuée de risque particulier ou à risque non estimé. Il s'agit d'un examen systématique qui vise à identifier les fœtus chez lesquels on peut suspecter une anomalie du développement non apparente cliniquement, de sorte qu'une prise en charge adaptée puisse, le cas échéant, être mise en place. L'échographie de dépistage est donc susceptible de modifier les pratiques médicales ».

A l'instar de tout examen complémentaire, l'échographie présente des limites absolues et incompressibles qui lui sont propres comme, par exemple, l'impossibilité d'établir le statut chromosomique d'un fœtus.

Les tests de dépistage sont également soumis à des limites relatives définies par leur sensibilité et leur spécificité. Ainsi, l'échographie de dépistage n'est en mesure de repérer

qu'un certain type d'affection malformative et, parmi l'ensemble des fœtus porteurs de ces anomalies dépistables, seul un certain nombre sera reconnu par l'échographie de routine. A titre d'exemple encore, si le ventricule unique est dépistable par l'échographie, l'étude Eurofetus (Grandjean et al., 1999) montre que « seulement 54.5% des fœtus atteints de cette cardiopathie congénitale faisaient l'objet d'un diagnostic prénatal ».

Aux côtés des possibles faux diagnostics négatifs de l'échographie systématique figurent, inévitablement, les faux diagnostics positifs issus le plus souvent de la construction artéfactuelle d'images d'allure atypique, faussement suspectes, voire d'aspects pathologiques. Une sensibilité et une spécificité imparfaites, opérateur-dépendantes et de niveau variable selon le type d'affection recherché, constituent les principales limites intrinsèques de l'échographie.

## **1.2. Echographie de deuxième intention** (Althuser, 2007)

« Ce type d'échographie est indiqué devant la notion d'un risque accru révélé par l'anamnèse, par la découverte d'une image anormale ou douteuse lors de l'échographie de dépistage, par la survenue d'une pathologie intercurrente, ou encore, lorsque des conditions techniques difficiles n'ont pas permis de mener à bien le bilan échographique systématique. Il s'agit d'un examen orienté visant à confirmer ou à infirmer l'existence d'une pathologie fœtale et, le cas échéant, à préciser le pronostic d'une anomalie ainsi que les modalités de la prise en charge materno-fœtale à entreprendre ».

Si les examens de deuxième intention sont crédités de meilleures performances diagnostiques, cela provient de la combinaison de deux raisons factuelles :

- Les opérateurs impliqués sont généralement bien entraînés et souvent qualifiés en médecine fœtale ;
- La valeur prédictive positive d'un test s'accroît lorsque la prévalence des situations pathologique augmente à la suite d'une sélection par un premier test.

Ainsi, l'échographie de seconde intention ne se distingue de l'échographie de dépistage que par son recrutement ciblé, ses objectifs et son rôle dans l'élaboration des conduites obstétrico-pédiatriques à tenir. Ces deux modalités de pratique de l'échographie fœtale ne doivent pas être opposées car elles sont complémentaires et étroitement dépendantes l'une de l'autre.

### **1.3. Echographie focalisée** (Althuser, 2007)

« Elle répond à des objectifs encore différents, plus circonscrits et souvent ponctuels : échoguidage, mesure de la longueur du col de l'utérus, surveillance d'un retard de croissance intra-utérin, appréciation de la quantité de liquide amniotique en fin de grossesse, localisation placentaire, présentation fœtale, appréciation de la vitalité et du bien-être fœtal dans le cadre de l'urgence ».

« Ces examens doivent être distingués des échographies informelles réalisées parfois systématiquement au cours des consultations de surveillance obstétricale. Sans objectif médical précis, cette pratique n'a pas fait la preuve de son efficacité. Les patientes, ignorant le plus souvent la portée restreinte de ces actes, peuvent croire, à tort, avoir bénéficié d'un examen de dépistage interactif ».

## **2. PERFORMANCES DE L'ECHOGRAPHIE OBSTETRICALE AU VIETNAM**

Depuis plus de 20 ans, le dépistage échographique des malformations fœtales est proposé au Vietnam essentiellement pendant le deuxième trimestre en diagnostiquant les anomalies dans une population à haut risque de malformation congénitale, et en routine dans une population à faible risque. Par exemple, la patiente qui a perdu un premier enfant d'une malformation du tube neural (le spinal bifida, l'anencéphalie ou

l'encéphalocèle), doit faire l'objet d'une échographie morphologique détaillée, surtout du système nerveux central, lors de la grossesse suivante. Dans ces conditions, on peut s'attendre à une bonne efficacité du diagnostic en cas de récurrence de l'affection. A l'inverse, les antécédents d'omphalocèle peuvent facilement échapper à l'échographie de routine dans une population à faible risque. La situation de la pratique de l'échographie foetale au Vietnam comporte notamment des recommandations relatives au contenu des actes de dépistage échographique. Ces recommandations, établies de manière consensuelle par les représentants de l'ensemble des parties prenantes, sont désormais devenues le référentiel standardisé minimal pour chacun des trois examens échographiques systématiques proposés aux femmes enceintes : le premier trimestre (7-14 SA), deuxième trimestre (18-24 SA), troisième trimestre (30-36 SA). La première échographie doit avoir lieu, de préférence, à 7-12 SA. Sa particularité est de permettre la détermination de la date de début de grossesse, d'apprécier la vitalité du fœtus ainsi que la présence de grossesse gémellaire ou multiple. La deuxième échographie doit avoir lieu de préférence à 18-24 SA. Elle permet un examen plus complet des différents organes. La troisième échographie doit avoir lieu de préférence à 30-36 SA. Elle indique la position de l'enfant, son bien-être et la situation du placenta.

Dans la littérature, le dépistage par échographie se fait au premier trimestre de manière souvent plus tardive (11-13<sup>+6</sup> SA) permettant une étude de plus en plus détaillée de l'anatomie foetale. Ceci permet d'une part de poser certains diagnostics de malformations très précocement comme les anomalies chromosomiques et, d'autre part, d'exclure un certain nombre de malformations dès le premier trimestre de la grossesse. L'étude de Nicolaidis, sur 42,619 grossesses, montre « un dépistage de 80% de trisomies 21, de 94% de trisomies 13, de 87% des trisomies 18 et de 75% d'autres anomalies chromosomiques » (Nicolaidis, 2005).

Nous développons donc l'examen systématique du premier trimestre dans cette période plus tardive (11-13<sup>+6</sup> SA), celle qui correspond à la recherche précoce des anomalies morphologiques et chromosomiques suivant les critères de Nicolaidis et al. (la clarté nucale, l'os propre du nez,...). Cette échographie qui est nommée l'écho-morphologie précoce ou le pré-morphologique a un but essentiel : découvrir au plus tôt une anomalie fœtale majeure afin d'éviter chaque fois que possible un diagnostic tardif d'anomalie chromosomique ou de malformation majeure. On peut supposer que le retentissement personnel et familial d'une intervention médicale grossesse (IMG) précoce, même s'il ne faut en aucun cas le minimiser, est moindre que celui d'une IMG après la perception des mouvements fœtaux. Au Vietnam, l'IMG est d'ailleurs interdite au-delà du deuxième trimestre.

### **3. BENEFICES DE L'ECHOGRAPHIE SYSTEMATIQUE DU PREMIER TRIMESTRE DE LA GESTATION**

« Pendant de nombreuses années, l'échographie du premier trimestre s'est limitée à confirmer la situation intra-utérine de la grossesse, à vérifier la vitalité fœtale, à rechercher les grossesses multiples, à dépister les anomalies pelviennes associées et surtout, à confirmer l'âge gestationnel par la mesure de la longueur crânio-caudale (LCC) » (Boog, 2002). Cependant, dès le début des années 1990, l'attention s'est portée vers la morphologie fœtale grâce à une approche combinée, par voie abdominale et vaginale. Ensuite, dès 1992, Nicolaidis a montré que « le risque d'aneuploïdies était lié à l'épaisseur de l'accumulation de liquide à l'arrière de la nuque du fœtus (clarté nucale) ». La mesure de la clarté nucale fait désormais partie de l'échographie systématique du premier trimestre.

Outre les anomalies chromosomiques dépistées par la mesure de la clarté nucale et la mise en évidence des hygromas kystiques, la liste des malformations fœtales diagnostiquées avant la 14<sup>e</sup> SA révolue s'allonge sans cesse. « Dès la 13<sup>e</sup> SA révolue, l'anatomie fœtale est explorable dans 72% des cas par voie abdominale, dans 82% par voie vaginale et dans 95% des cas par les deux voies combinées » (Souka et al., 2006), (Braithwaite et al., 1996).

Le premier trimestre constitue une période privilégiée pour le dépistage de certaines anomalies, parfois transitoires, comme les hyper-clartés nucales et les hygromas kystiques du cou évoquant des aberrations chromosomiques. Les études à large échelle les plus récentes montrent que « la première échographie est capable de repérer 62 à 81% des trisomies, au prix d'un taux de faux positifs voisin de 5% » (Carvalho et al., 1999), (Snijders et al., 1998), (Taipale et al., 2003), (Thilaganathan et al., 1999). En outre, la période entre 12 et 14 SA révolues constitue un moment idéal pour l'exploration des membres supérieurs et inférieurs qui peuvent être vus simultanément avec leurs trois segments sur un seul plan de coupe, évitant les faux négatifs de diagnostic d'agénésie des membres, principal motif actuel de plainte en responsabilité du gynécologue.

Le crâne et le cerveau, le rachis, la face, les quatre cavités cardiaques, l'estomac, les reins, la vessie et les parois sont visibles dès ce stade. Il est même possible à 14 semaines révolues d'analyser les quatre cavités cardiaques et le départ des gros vaisseaux en doppler couleur. Johnson et al. ont démontré que, « par un apprentissage approprié, il est possible de diagnostiquer 100% des anencéphalies entre 10 et 13 SA révolues » (Johnson et al., 1997). Les travaux les plus récents montrent « une sensibilité globale de 59 à 74% pour le diagnostic des malformations avant la fin du premier trimestre de la grossesse » (Achiron and Tadmor, 1991), (Wald et al., 2003), (Economides et al., 1999), (Yagel et al., 1995). Selon Whitlow et al, « dans une série de plus de 6 000 patientes à



bas risque, l'échographie précoce entre 11 et 14 SA révolues dépiste à elle seule 68% des malformations et 85% en combinaison avec l'examen ultérieur du deuxième trimestre ».

Le FMF (Fetal Medicine Foundation) souligne que les bénéfices de l'échographie de 11-13<sup>+6</sup> SA réaffirment plusieurs éléments:

- Une mesure de la clarté nucale
- Un examen du nez et du palais de fœtus
- Une évaluation du flux sanguin au travers de la valve tricuspide dans le cœur du fœtus et du ductus venous

(« Cette nouvelle méthode de dépistage étudiant 3 de ces facteurs réduit considérablement le nombre de femmes qui nécessitent un examen invasif de 20 à moins de 3% et en même temps augmente le taux de détection des syndromes de Down de moins de 50 à plus de 95% » (Nicolaidis et al.))

- Un diagnostic précoce de la plupart des anomalies fœtales majeures
- La détection des grossesses multiples avec un diagnostic fiable de chorionicité, qui est le principal déterminant de l'issue de la grossesse.
- Une perspective d'identification des femmes à risque majoré de développer une pré-éclampsie durant leur grossesse

Bien que l'échographie de 11-13<sup>+6</sup> SA possède de nombreux bénéfices, il est essentiel, pour entreprendre cet examen, que l'examineur ait de bonnes connaissances des particularités diagnostiques et de la gestion des maladies identifiées par cet examen et qu'il soit suffisamment qualifié pour effectuer cet examen à un niveau élevé. « Il faut absolument informer les patientes que l'échographie du premier trimestre de la gestation est un examen préliminaire avec ses limites: limites anatomiques de structures non encore terminées, (corps calleux, reins, visualisation incomplète du cœur, etc...), pathologies à révélation tardive (achondroplasie, coarctation de l'aorte, certain pieds bots, etc...) et limites physiques de résolution en raison de la taille des organes tels que le cœur

qui a la taille d'un petit pois à 12 SA ». « C'est l'occasion de placer le consentement éclairé sur l'échographie morphologique du deuxième trimestre en leur expliquant qu'elle ne dépiste également que 70% des anomalies » (Nicolaidis et al.). Il faut également expliquer au moment de la mesure de la clarté nucale que cette mesure ne dépiste pas tous les cas. Il est très irritant de se rendre compte lors d'une échographie de référence que la patiente de 35 ans, qui ne souhaite pas d'amniocentèse n'est pas au courant du fait que ni la clarté nucale, ni le double ou triple test, ne dépiste pas 100% des cas d'anomalies chromosomiques. On compte parfois sur l'échographiste de référence pour endosser toute la responsabilité.

Tous les aspects liés aux marqueurs et techniques de l'échographie de 11-13<sup>+6</sup> SA que nous présentons dans les parties suivantes sont en accordant avec la guide de FMF, Londres.

## **4. LA CLARTE NUCALE**

### **4.1. Définition**

« La clarté nucale (CN) est l'image à l'échographie de l'existence d'un liquide en-dessous de la peau se trouvant derrière la nuque du fœtus durant le premier trimestre de la grossesse. Le terme de « clarté » est utilisé au premier trimestre pour des clartés purement liquides et localisées (formes habituelles), mais aussi pour celles qui contiennent quelques échos et des cloisons (septas) ou pour les collections qui s'étendent au-delà du cou » (Coquel and Guérin, 2009) .

« Cette clarté nucale disparaît habituellement au deuxième trimestre, mais parfois elle évolue rapidement ou forme d'emblée un œdème permanent et important réalisant l'hygroma kystique du cou ou hygroma colli et, à un stade de plus, le lymphoedème généralisé (fœtus « bibendum ») puis anarsaque ». « Le terme d'hygroma kystique devrait être réservé aux dilatations majeures d'un ou des sacs lymphatiques formant des

images en bulle assez volumineuses soulevant le derme du cou et donc mieux étudiées en coupe axiale » (Coquel and Guérin, 2009).

Il est habituel de distinguer la mesure de la clarté nucale au premier trimestre et la mesure d'épaisseur des tissus mous de la nuque au second trimestre. Cependant, les mécanismes et la signification semblent voisins. « Il est cependant admis que ces deux événements ne sont pas liés statistiquement et peuvent être tous les deux utilisés dans un calcul de risque combinant des éléments du premier et des éléments du deuxième trimestre en utilisant les rapports de vraisemblance (théorème de Bayes) » (Coquel and Guérin, 2009).

L'incidence d'anomalies chromosomiques ou autres anomalies est lié à la taille plutôt qu'à l'apparence de la CN.

## **4.2. Les mécanismes de l'augmentation de la CN**

Au moins 4 ou 5 mécanismes et plus d'une douzaine d'étiologies ont été proposés pour expliquer l'œdème de la nuque, soulignant que cette région constitue une zone critique (soupape de protection?) particulièrement intéressante pour le dépistage d'un large éventail d'anomalies. Il est probable que ces mécanismes soient souvent associés.

« L'augmentation de la CN est associée à un groupe hétérogène de conditions suggérant qu'il n'existe pas qu'un seul et simple mécanisme sous-jacent expliquant cette collecte de liquide sous la peau du cou du fœtus » (Nicolaidis et al.)

4.2.1. L'hypothèse que la dysfonction cardiaque contribue à l'augmentation de la CN se base sur la constatation que, dans les cas d'anomalies chromosomiques et chez les fœtus euploïdes, on retrouve une forte association entre l'augmentation de la CN et les anomalies cardiaques. Une CN augmentée, aussi bien chez les fœtus présentant ou non une anomalie cardiaque, montre au Doppler une régurgitation tricuspidiennne et une onde « a » inversée dans le ductus venosus.

« Tôt dans la grossesse, toute anomalie cardiaque, même mineure, va provoquer rapidement une insuffisance cardiaque congestive qui peut être transitoire. A côté des malformations organiques, on a aussi évoqué la sténose transitoire de l'isthme aortique pour expliquer une défaillance cardiaque » (Coquel and Guérin, 2009).

« On retient l'équation : œdème de la nuque + caryotype normal = suspicion de cardiopathie » (Coquel and Guérin, 2009).

4.2.2. La congestion veineuse au niveau de la tête et du cou pourrait résulter de plusieurs facteurs: « la compression du corps du fœtus telle que rencontrée lors de la rupture de l'amnios; la compression médiastinale supérieure que l'on retrouve dans les hernies diaphragmatiques ou les dysplasies squelettiques avec étroitesse de la poitrine » (Nicolaidis et al., 2003). Néanmoins, « il s'agit là de pathologies rares en regard de la fréquence des hyper-clartés nucales » (Coquel and Guérin, 2009)

4.2.3. La modification de composition de la matrice extracellulaire: bon nombre des composants des protéines de la matrice extracellulaire sont codés sur les chromosomes 21, 18 ou 13. « Des études immuno-histochimiques, examinant la peau du fœtus présentant des anomalies chromosomiques, ont démontré des modifications spécifiques de la matrice extracellulaire ; celles-ci seraient donc attribuées à des effets de dosage génique ». « La modification de composition de la matrice extracellulaire est un mécanisme sous-jacent qui augmente la CN d'un nombre croissant de syndromes génétiques, qui sont associés à des altérations dans le métabolisme du collagène (comme l'Achondrogenèse type II), des anomalies de récepteur du facteur de croissance des fibroblastes (tels que l'achondroplasie) ou encore associés à une perturbation du métabolisme de la

biogenèse des facteurs des peroxysomes (comme le syndrome de Zellweger) » (Souka et al., 2005).

4.2.4. L'absence de drainage lymphatique. Un mécanisme possible de l'augmentation de la CN est la dilatation du sac lymphatique jugulaire. Elle peut être due à un retard de développement dans la connexion avec le système veineux, à une dilatation primaire anormale ou encore due à la prolifération des canaux lymphatiques interférant dès lors avec le flux normal entre le système veineux et le système lymphatique. « Des études immuno-histochimiques au niveau de la peau nucale du fœtus atteints du syndrome de Turner ont montré que les vaisseaux lymphatiques dans la partie supérieure du derme sont hypoplasiques ». « Chez les fœtus chromosomiques normaux ayant tout de même une augmentation de la CN, la déficience du drainage lymphatique qui est due à une hypoplasie ou une aplasie des vaisseaux lymphatiques, se trouve en association avec le syndrome de Noonan et les lymphoedèmes congénitaux ». « Dans les maladies neuromusculaires congénitales telles que la déformation akinésique des fœtus, la dystrophie myotonique et l'atrophie musculaire spinale, l'augmentation de la CN pourrait être la conséquence d'altération de drainage lymphatique due à la réduction des mouvements du fœtus » (Nicolaidis et al.).

« Dans les formes majeures, il se forme un hygroma qui s'étend progressivement depuis la nuque vers la région lombaire. Des logettes lymphatiques se dilatent, vallonnées, irrégulières, en forme de bulles, déterminant la formation d'images de « cloisons ». Dans les formes mineures avec simple retard d'abouchement, d'œdème ou d'hygroma transitoire » (Coquel and Guérin, 2009).

4.2.5. L'anémie fœtale est associée à une circulation hyper-dynamique et à un hydrops fœtal lorsque le déficit d'hémoglobine est supérieur à 7 g/dL. Ceci est vrai à la fois pour les hydrops immuns et non immuns. « Toutefois, les anémies fœtales sévères

par iso-immunisation des globules rouges ne se produisent pas avant 16 SA de gestation, probablement parce que le système réticulo-endothélial est trop immature pour entraîner l'opsonisation des érythrocytes. En conséquence, une iso-immunisation des globules rouges ne présente pas d'augmentation de la CN ». En revanche, « les causes génétiques de l'anémie fœtale ( $\beta$ -thalassémie, anémie de Diamond-Blackfan, protoporphyrie érythropoïétique congénitale, anémie dysérythroïétique, anémie de Fanconi) ainsi que les infections congénitales liées à l'anémie peuvent se présenter avec une augmentation de la CN » (Souka et al., 2005).

4.2.6. « L'hypo-protéinémie fœtale est également impliquée à la fois dans la physiopathologie des hydrops fœtaux immuns et non-immuns. Au cours du premier trimestre, l'hypo-protéinémie engendrée par la protéinurie est un des mécanismes sous-jacent de l'augmentation de la CN du fœtus avec syndrome néphrotique congénital » (Souka et al., 2005).

4.2.7. L'infection fœtale. « Dans environ 10% des cas d'hydrops fœtal « inexplicés » du deuxième ou du troisième trimestre, on retrouve une infection maternelle avec, dans ces cas, infection du fœtus également. En revanche, dans les grossesses euploïdies avec augmentation de la CN, on met en évidence une infection chez seulement 1.5% des mères avec une rare infection du fœtus » (Sebire et al., 1997). Par conséquent, dans les grossesses avec augmentation de la CN, la prévalence de l'infection maternelle dans le groupe TORCH (Toxoplasmose, Rubéole, Cytomégalovirus, Herpes simplex virus), n'est pas plus élevée que dans la population générale. « En cas de CN augmentée chez un fœtus euploïde, il n'est nécessaire de rechercher une infection qu'en cas de continuité d'évolution de l'œdème nuchal dans le 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestre ou en cas d'hydrops généralisé. La seule infection clairement associée à l'augmentation de la CN est le parvovirus

B19. Dans ces conditions l'augmentation de la CN a été attribuée au dysfonctionnement du myocarde ou à l'anémie fœtale due à la suppression de l'hématopoïèse » (Sebire et al., 1997).

### **4.3. Technique de mesure de la CN et de la LCC** (Nicolaidis et al.)

#### *4.3.1. Matériel*

« Le matériel utilisé doit avoir un cinéloop (au mieux > 200 images, permettant de choisir la meilleure image) et un zoom. Il doit permettre une mesure au dixième de millimètre (chaque déplacement des curseurs devrait correspondre à une mesure de 0.1mm) ». C'est le cas de tous les appareils proposés sur le marché. Une précision affichée au 1/100<sup>e</sup> de millimètre est illusoire et encombrante.

#### *4.3.2. Voie d'abord*

« Dans 90 à 95% des cas l'abord abdominal est suffisant (et c'est la voie utilisée dans les publications initiales). Sinon, l'abord vaginal doit être utilisé si nécessaire. Il faut pourtant garder à l'esprit que la voie vaginale n'est pas nécessairement plus performante que la voie abdominale ». Elle ne permet pas toutes les incidences et, même avec une fréquence ultrasonore plus élevée, les résultats obtenus sont similaires.

« La mesure de la CN est effectuée sur une coupe strictement sagittale intéressant les os propres du nez, le palais osseux, la partie centrale de la mandibule et le rachis cervico-dorsal ».

Les conditions du FMF pour mesurer la CN :

- Embryon mesurant entre 45 et 84 mm de longueur crânio-caudale
- Embryon en position neutre
- Agrandissement de l'image du fœtus qui doit occuper les  $\frac{3}{4}$  de l'image
- Distinction nette entre la peau fœtale et la membrane amniotique

- Trois mesures doivent être faites et la plus grande est conservée.

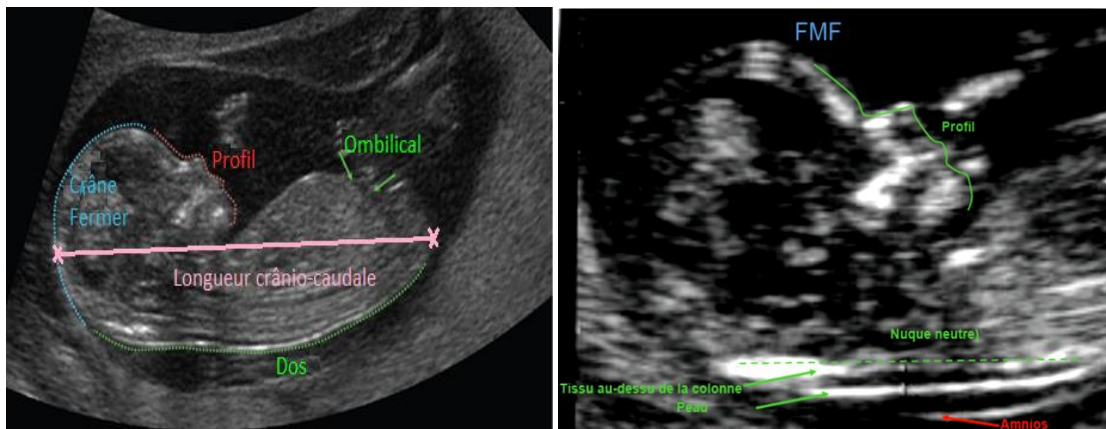


Figure 4-1 : Le coupe de mesure de la LCC et clarté nucale (Nicolaidis et al.)

#### 4.3.3. Date de la mesure

Il était logique de fixer la date limite inférieure de l'examen à 11 SA car (Nicolaidis et al., 2003), (Coquel and Guérin, 2009):

+ « Le dépistage nécessite la disponibilité d'un test de diagnostic et le prélèvement de villosités choriales avant cet âge gestationnel est associé à des amputations transversales de membres ».

+ « L'examen est plus « rentable » car il permet de repérer, en même temps, d'assez nombreuses anomalies morphologiques majeures que l'on ne voit bien qu'après 11 SA (par exemple, acrania et anencéphalie en raison de l'ossification du crâne). La vue « 4 cavités » n'est possible qu'après 10 SA. La hernie ombilicale physiologique est toujours présente avant 11 SA ne permettant pas d'exclure une omphalocèle. Enfin, la vessie fœtale n'est visible que dans 50% des cas à 10 SA, mais dans plus de 80% à 11 SA et toujours à 12 SA ».

+ « Avant 11 SA, la clarté est souvent très fine, de l'ordre de « l'épaisseur du trait » par rapport au curseur, et l'erreur relative devient très importante ».

+ L'examen est encore très efficace pour une datation précise.



+ A partir de 11 SA, on dispose du prélèvement de trophoblaste pour établir un diagnostic de certitude.

+ « C'est aussi avant 11 SA que se produit la majorité des avortements spontanés, souvent d'origine chromosomique et donc la première sélection naturelle ».

Les raisons pour lesquels 13<sup>+6</sup> SA ont été choisis comme limite supérieure sont (Nicolaidis et al.):

+ Offrir aux femmes dont le fœtus est atteint l'option d'une interruption de grossesse au 1<sup>er</sup> plutôt qu'au 2<sup>ème</sup> trimestre de la grossesse.

+ « L'incidence de l'accumulation anormale de liquide dans la nuque chez les fœtus avec anomalie chromosomique diminue après 13 SA, le paramètre perd alors rapidement sa pertinence ».

+ « Le taux de réussite dans la prise d'une mesure diminue après 13 SA parce que le fœtus est en position verticale ce qui rend plus difficile l'obtention d'une image appropriée (10% d'échec après 14 SA contre 2% avant, et mesure souvent plus facile pour une LCC ≤ 70mm) » (Coquel and Guérin, 2009).

Au total, un examen entre 12 et 13 SA (13<sup>e</sup> semaine d'aménorrhée, 55-70 mm de LCC) paraît être le meilleur compromis permettant : « la datation + la mesure de la nuque + l'étude morphologique précoce + le dosage immédiat des marqueurs sériques de trisomie 21 (voir plus loin) » (Coquel and Guérin, 2009).

#### *4.3.4. Plan de coupe*

Historiquement et idéalement, la coupe sagittale médiane du fœtus permet de mesurer précisément la LCC et l'épaisseur de la nuque (au mieux en zoomant la partie crâniale de l'image). « La pratique de l'examen a montré progressivement qu'il était souvent nécessaire (et préférable) d'effectuer une coupe pour la LCC et une coupe pour la nuque, en focalisant son attention sur un paramètre à la fois (ne pas poursuivre « deux lièvres à

la fois »). C'est pourquoi dans le cadre des évaluations des pratiques professionnelles, 2 images (qui peuvent ou non être identiques) sont demandées, l'une pour la LCC, l'autre pour la nuque » (Nicolaidis et al.).

« Le fœtus doit être en position neutre, avec la tête alignée par rapport à la colonne vertébrale. Lorsque la nuque du bébé est en hyper-extension les mesures peuvent être faussement augmentées (0.6 mm) et quand la nuque est en flexion, les mesures peuvent être faussement diminuées (0.4 mm). La présence d'un petit espace liquidien entre la région sous-mentonnière et le thorax montre que la tête n'est pas trop fléchie. A l'inverse, un aspect très discrètement concave de la limite postérieure de la région crânio-cervicale indique que la tête n'est pas trop défléchie » (Nicolaidis et al.).

« La coupe parfaite doit être médiane et sagittale » (Coquel and Guérin, 2009) :

- « La coupe médiane parfaite montre la pointe du nez, l'os propre du nez (OPN) s'ils sont présents, le centre du menton, sans montrer l'os malaire ou zygomata (Figure 4-1) » : ce paramètre intéressant a été récemment intégré dans les critères de la FMF (février 2009).

- « Une coupe légèrement paramédiane montre à la fois le nez et malaire, et elle est souvent (mais pas toujours) acceptée car il y a peu d'impact géométrique sur la mesure nucale » (Figure 4-1).

- « La coupe est trop latérale quand elle montre le malaire sans le nez, a fortiori quand elle contient d'orbite ou le ventricule latéral, elle ne devrait pas être acceptée pour la CN » (Figure 4-1).

- « La « sagittalité » est reconnue par le diencéphale (sans plexus choroïde visible) et le rachis, mais aussi par la belle silhouette de la tête » (Figure 4-1).

#### *4.3.5. Image*

L'agrandissement de l'image doit être suffisamment important pour permettre un positionnement précis des curseurs de mesure.

« Le fœtus doit classiquement occuper au moins la moitié de l'image pour mesurer la LCC. Pour mesurer la CN, la région crânio-dorsale doit occuper au moins 75% de l'écran (pas plus car on ne verrait plus le profil et la position du cou d'où une validation impossible a posteriori). Le gain doit être diminué pour définir au mieux les repères de mesure et il est préférable de couper les harmoniques pour la mesure nucale ».

« Lorsque le maximum possible de critères de qualité de l'image a pu être réuni, les curseurs sont positionnés pour une mesure précise, exprimée en millimètres et en 1/10 de millimètres. Celle-ci concerne l'intégralité de l'espace hypo-ou anéchogène le plus large, comprise entre la face postérieure de l'interface du plan aponévrotique recouvrant le rachis cervical et la face interne du plan cutané en regard. L'épaisseur de la peau ainsi que celle de l'aponévrose nucale sont donc exclues de la mesure ».

Il faut produire un document de bonne qualité, de taille suffisante pour être lisible a posteriori avec curseurs en place et bien visibles, pour l'intégrer au dossier de grossesse.

#### *4.3.6. Placement des marques de mesures (calipers) (Nicolaidis et al.)*

Il n'existe guère de difficulté pour la LCC, l'essentiel étant de retenir la plus grande longueur. Pour la nuque, c'est l'un des points les plus délicats. « La partie la plus large de la clarté doit toujours être mesurée. Les mesures doivent être prises avec le bord interne de la ligne horizontale du curseur placé sur la ligne qui définit l'épaisseur de la CN – la barre transversale du curseur doit être telle qu'elle est à peine visible quand elle fusionne avec la ligne blanche du bord, et pas dans le fluide de la nuque ».

« Lors du grossissement de l'image (avant ou après avoir gelé l'image), il est important de tourner le gain vers le bas. Ceci évite l'erreur de placer les curseurs sur la partie floue de la ligne ce qui entraîne une sous-estimation de la mesure de la CN ».

« On peut aussi noter que c'est la clarté nucale, donc l'espace noir, qu'il faut mesurer (obscur clarté), ce qui est l'inverse des autres mesures du fœtus (où c'est le blanc qu'on mesure) ».

« Plusieurs mesures peuvent être faites au cours de l'examen et on retient la plus grande (des bonnes mesures évidemment) ».

#### *4.3.7. Autres conditions*

« Un abord orthogonal du plan cutané assure un meilleur repérage de son interface par optimisation de la réflexion des ultrasons. C'est dans ces conditions d'exposition que l'on distingue le mieux la membrane amniotique de la peau. Lorsqu'un doute subsiste entre ces deux structures, il convient d'attendre des mouvements fœtaux ou, éventuellement, de les solliciter en imprimant une légère stimulation à l'aide de la sonde. L'amnios est alors fixe et la peau suit naturellement les déplacements de la tête et du tronc » (Nicolaidis et al.).

« Un réglage mal ajusté de la zone focale ou du gain peut avoir un impact sur la précision de la mesure. La valeur de la clarté nucale tendra à être minorée par une amplification excessive en épaississant artificiellement les interfaces et en ajoutant du bruit de fond, alors qu'une sous-exposition la majorera par soustraction d'échos pariétaux informatifs. Les algorithmes de traitement des images et/ou l'utilisation des harmoniques seraient également susceptibles de modifier la mesure ».

« Le cordon ombilical peut se retrouver autour du cou dans environ 5% des cas et ceci peut provoquer une fausse augmentation de la CN. Dans ces cas, les mesures de la CN

en-dessous et au-dessus du cordon peuvent être différentes et, dans le calcul du risque, il est plus approprié d'utiliser la moyenne des deux mesures » (Coquel and Guérin, 2009).

#### **4.4. Score de Hermann**

« Une fois qu'on a produit son image et effectué la mesure, on peut – et on devrait toujours – en évaluer la qualité en lui appliquant un score qualitatif, le plus souvent le score de Herman. C'est à ce jour le score le plus simple et le seul admis internationalement même s'il est loin d'être parfait : en effet, il peut avoir une cote de 7 (donc bon) avec des curseurs ne mesurant pas la nuque. Avec l'habitude, cela ne prend que quelques secondes et c'est une forme d'autodiscipline » (Coquel and Guérin, 2009).

Pour l'établissement du score de Herman, 6 points essentiels sont à vérifier :

. 3 critères majeurs :

\*Plan de coupe : oblique (+0), sagittal (+2)

\*Plan cutané visible : au niveau de la nuque uniquement (+0), de la nuque et du dos (+2)

\*Curseurs : mal placés (+0), bien placés (+2)

. 3 critères mineurs :

\*Position de la tête : fléchie ou défléchie (+0), droite (+1)

\*Taille de l'image : non satisfaisante (+0), occupant 75% (+1)

\*Amnios : non visible (+0), visible (+1)

« On considère que le score est inacceptable entre 0 et 1, insuffisant pour 2 et 3, acceptable de 4 à 7, excellent pour 8 et 9 (Figure 4-2) » (Coquel and Guérin, 2009), (Guigue et al., 2009).

CRITÈRES MAJEURS = 2 POINTS	CRITÈRES MINEURS = 1 POINT
1 - COUPE sagittale médiane = 0 ou 2 (profil nez-menton + tubercule génital)	4 - POSITION indifférente de la tête = 0 ou 1 (espace liquidien sous le menton)
2 - PEAU continuité nuque et dos = 0 ou 2	5 - TAILLE DE L'IMAGE suffisante = 0 ou 1 (tête + thorax = 75 %)
3 - CALIPERS bien placés = 0 ou 2 (calipers visibles et bien positionnés de part et d'autre de la clarté)	6 - AMNIOS reconnu ou éloigné = 0 ou 1

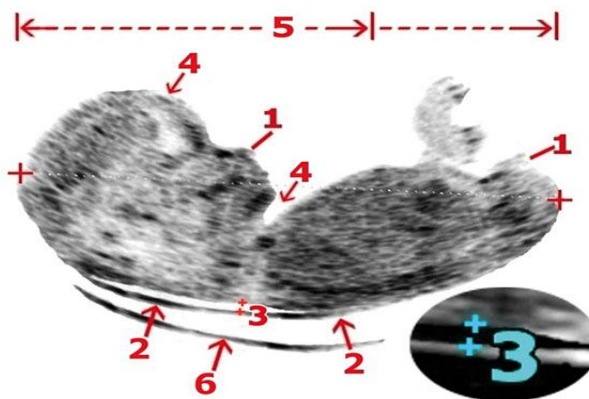


Figure 4-2 : Le score de Herman (Coquel and Guérin, 2009)

Dans le cadre du dépistage et du calcul de risque dit « intégré », l'évaluation de la nuque est de la responsabilité de l'échographe : il serait souhaitable d'obtenir un score de 6 ou plus et ceci est obtenu assez facilement dès que l'habitude de l'autoévaluation est prise.

Mais en pratique :

- Score de Herman  $\geq 4$  : on peut remettre à la patiente un compte rendu avec double pour le correspondant et avec le cliché correspondant (démontrant les critères de qualité obtenus)
- Score de Herman  $< 4$  : reprogrammer si possible une échographie (obligation de moyens) ou préciser à la patiente qu'il n'est pas possible de se servir de la mesure pour le calcul de risque de trisomie 21.

« En France, la mesure de la CN n'est pas toujours aisée, elle nécessite un apprentissage et doit s'inscrire dans une démarche de qualité. Un autocontrôle de l'image peut être réalisé à l'aide du score de Herman qui comporte six critères : trois critères majeurs auxquels on attribue à chacun soit 2 points lorsque l'item est validé, soit 0 point s'il n'est

pas validé, et trois autres critères cotés 1 ou 0. Le score maximal est donc de 9 et Herman considère que le cliché est acceptable pour un score supérieur ou égal à 4. Les trois items cotés 2 ou 0 correspondent au plan sagittal au positionnement des marqueurs de mesure et à la visualisation de la peau, les trois items notés 1 ou 0 sont un zoom suffisant, la différenciation entre l'amnios et le plan cutané et, enfin, la flexion de la tête » (Coquel and Guérin, 2009).

#### **4.5. Score du collège français d'échographie foetale (CFEF)**

(Althuser, 2007), (Coquel and Guérin, 2009)

Il est également possible d'utiliser le score CFEF ce qui est montré dans la figure.

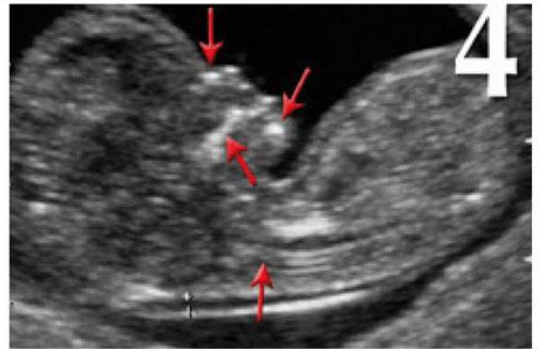
La grille de lecture CFEF propose un audit méthodologique personnalisé reposant sur l'étude d'une série de 30 dossiers successifs de mesure de clarté nucale et de mesure de la LCC. Cette grille analyse huit items cotés de 1 à 4 selon un barème précis et permet d'identifier les points méthodologiques qui doivent faire l'objet d'une amélioration (Figure 4-3 – Figure 4-10).

**1 : PLAN SAGITTAL**

*Cet item concerne la tête et le thorax. Le caractère sagittal peut être satisfaisant pour la mesure de la nuque et insuffisant pour la LCC*

**4 = BON**

Coupe passant par l'os frontal, les OPN, le palais osseux, la partie centrale de la mandibule et le rachis cervico-dorsal



**3 = ACCEPTABLE**

Passant plus ou moins par les OPN mais intéressant partiellement le rachis (tête ± en rotation)



**2 = INSUFFISANT**

Passant par une orbite et le malaire sans intéresser le palais osseux (coupe oblique)



**1 = MAUVAIS**

Ne passant pas par les repères (coupe plutôt frontale)



Figure 4-3: Mesure de la CN et de la LCC (Coquel and Guérin, 2009)

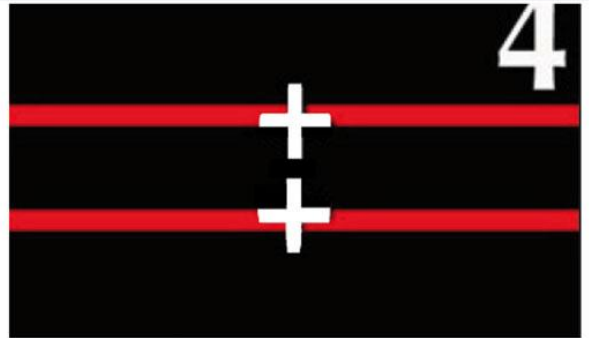


## 2 : POSITION DES CALIPERS

Cet item apprécie, d'une part, le placement des calipers par rapport aux interfaces (cf. illustrations ci-dessous) et, d'autre part, la hauteur de leur positionnement par rapport à la nuque (mesure à hauteur de la plus grande épaisseur au niveau nuchal strict et non pas rétro-thoracique ou rétro-occipital).

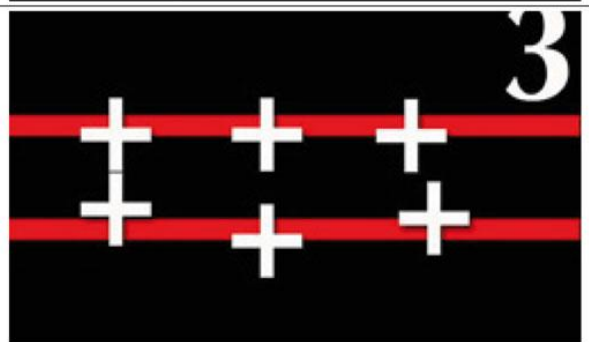
### 4 = BON

Les 2 calipers sont bien positionnés en rétro-cervical (selon Nicolaïdes)



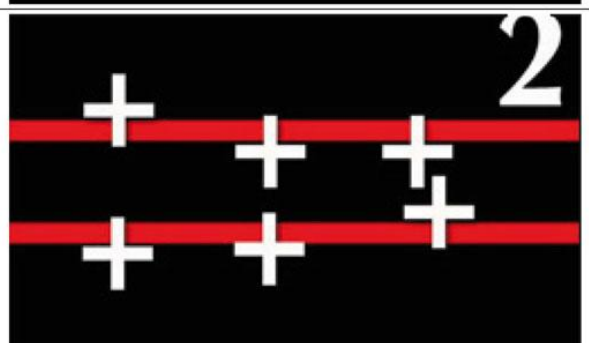
### 3 = ACCEPTABLE

1 des 2 calipers n'est pas parfaitement positionné



### 2 = INSUFFISANT

Les 2 calipers ne sont pas parfaitement positionnés



### 1 = MAUVAIS

1 ou les 2 calipers sont clairement mal positionnés ou situés en rétro-occipital ou rétro-dorsal

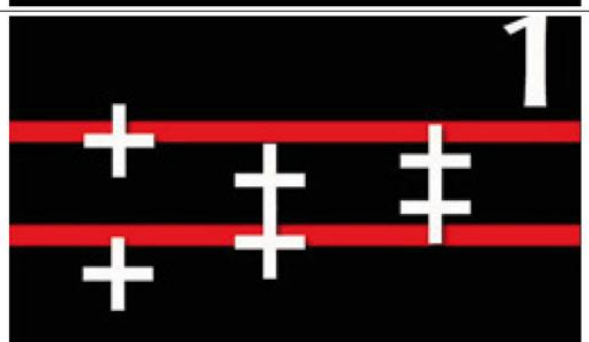


Figure 4-4 : Mesure de la CN et de la LCC (suite) (Coquel and Guérin, 2009).

**3 : DIFFÉRENCIATION PLAN CUTANÉ/AMNIOS**

**4 = BON**

Amnios et le plan cutané clairement différenciable



**3 = ACCEPTABLE**

Amnios non clairement visible, mais peu de doute avec continuité du plan cervico-dorsal



**2 = INSUFFISANT**

Possible confusion entre amnios et plan cutané et pas de continuité du plan cervico-dorsal



**1 = MAUVAIS**

Très fortement douteux ou inclusion de l'amnios dans la mesure



Figure 4-5: Mesure de la CN et de la LCC (suite) (Coquel and Guérin, 2009).

#### 4 : POSITION DE LA TÊTE

*Elle doit être appréciée par l'intermédiaire de l'espace liquidien sous-mentonnier et la limite postérieure cervico-crânienne*

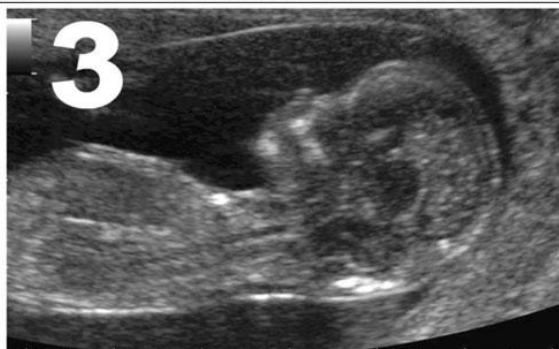
##### 4 = BON

Position intermédiaire  
(espace liquidien sous mentonnier et léger arrondi postérieur)



##### 3 = ACCEPTABLE

Un peu trop fléchie / défléchie  
(faible espace liquidien ou rectitude postérieure)



##### 2 = INSUFFISANT

Menton collé au thorax ou espace liquidien sous-mentonnier trop large



##### 1 = MAUVAIS

Fœtus en boule ou fœtus en hyper extension



Figure 4-6 : Mesure de la CN et de la LCC (suite) (Coquel and Guérin, 2009).

5 : AGRANDISSEMENT DE L'IMAGE

**4 = BON**

Image comprend la tête et tout le thorax (plus de la 1/2 à 2/3 du fœtus)



**3 = ACCEPTABLE**

Image comprend entre les 2/3 supérieurs et l'ensemble du fœtus



**2 = INSUFFISANT**

Le fœtus occupe moins des 2/3 de l'image



**1 = MAUVAIS**

Zoom trop faible (fœtus, sac et utérus sur l'écran) ou zoom trop fort (l'image montre moins de la 1/2 supérieure du fœtus)



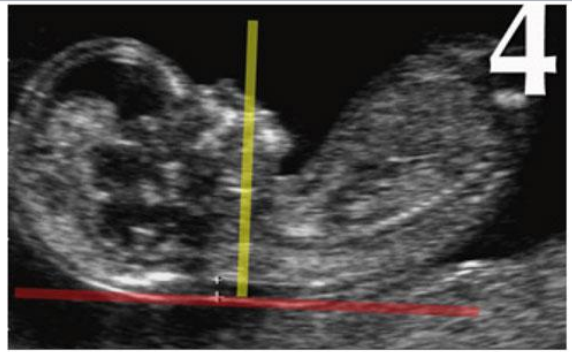
Figure 4-7: Mesure de la CN et de la LCC (suite) (Coquel and Guérin, 2009).

## 6 : ABORD ORTHOGONAL

*Des faisceaux incidents par rapport au plan cutané*

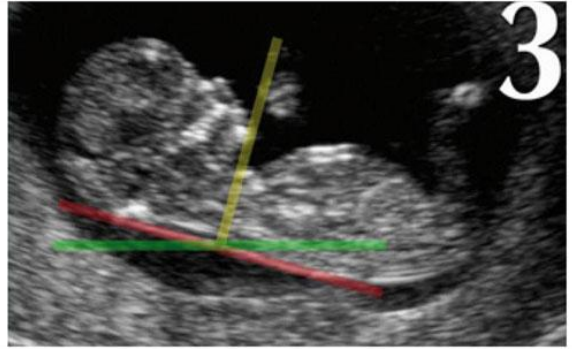
### 4 = BON

Abord strictement orthogonal (peau ≈ horizontale à l'écran)



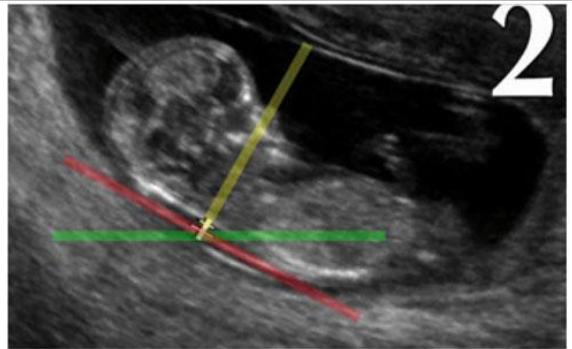
### 3 = ACCEPTABLE

Bascule de l'incidence comprise entre 0 et  $\pm 20^\circ$  par rapport à l'orthogonale



### 2 = INSUFFISANT

Bascule de l'incidence comprise entre  $\pm 20^\circ$  et  $\pm 30^\circ$  par rapport à l'orthogonale



### 1 = MAUVAIS

Bascule de l'incidence supérieure à  $\pm 30^\circ$  par rapport à l'orthogonale

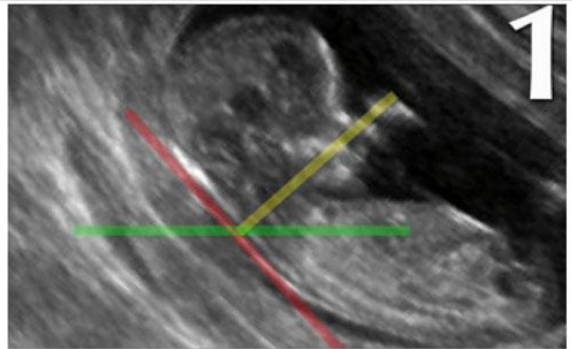


Figure 4-8 : Mesure de la CN et de la LCC (suite) (Coquel and Guérin, 2009).

**7 : FOCAL ET GAIN**

*Cet item concerne le réglage de la focale (adaptée ou non à la zone d'intérêt) et celui du gain (saturation qui minore la clarté ou sous-exposition qui majore la clarté)*

**4 = BON**

Focalisation et gain bien ajustés



**3 = ACCEPTABLE**

Zone focale et/ou gain pas tout à fait bien ajustés



**2 = INSUFFISANT**

Zone focale et/ou gain mal adaptés



**1 = MAUVAIS**

Zone focale et/ou gain inacceptables



Figure 4-9 : Mesure de la CN et de la LCC (suite) (Coquel and Guérin, 2009).

## 8 : MESURE DE LA LCC

*Cet item apprécie 3 critères : le caractère sagittal de la coupe, le positionnement des calipers et le degré de flexion du fœtus*

### 4 = BON

Plan sagittal strict passant par le tubercule génital, calipers en bonne place et tête en position intermédiaire.



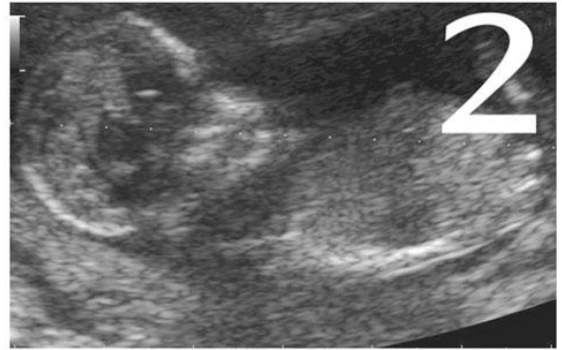
### 3 = ACCEPTABLE

Plan un peu parasagittal (cuisse ou orbite ± vues) et/ou 1 ou 2 des calipers pas tout à fait bien positionnés et tête en position intermédiaire.



### 2 = INSUFFISANT

Coupe non sagittale (± frontale ou oblique) ou limites crânio-caudales discutables et/ou placement clairement erroné d'1 ou des 2 calipers et/ou tête fléchie ou en extension



### 1 = MAUVAIS

Coupe frontale ou oblique, limites crânio-caudales imprécises, calipers mal placés ou limites cranio-caudales imprécises et/ou tête fléchie ou en extension



Figure 4-10 : Mesure de la CN et de la LCC (suite) (Coquel and Guérin, 2009).

## **4.6. Epaisseur de la clarté nucale et risque d'anomalie chromosomique**

### *4.6.1. Résultats normaux*

L'épaisseur de la CN chez les fœtus euploïdes augmente avec la LCC. La meilleure façon d'expliquer ces trouvailles vient de la suggestion que la CN suit un mélange de deux distributions : une qui est LCC-dépendante, une autre qui est LCC-indépendante.

Dans la distribution de l'épaisseur de CN chez les fœtus euploïdes (Snijders et al., 1998):

- La médiane, 1<sup>er</sup>, 5<sup>ème</sup> et 95<sup>ème</sup> percentile augmentent avec la LCC (Figure 4-11)
- Le 99<sup>ème</sup> percentile est plus ou moins de 3.5 mm et ne varie pas avec la LCC

Dans le modèle mixte de CN :

- « La distribution dans laquelle la CN augmente avec la LCC est la même pour les fœtus euploïdes et avec anomalies chromosomiques, mais la proportion qui suit cette distribution est large chez les fœtus euploïdes (environ 95%) et étroite dans le groupe avec anomalies, celle-ci étant d'environ de 5%, 30%, 15% et 20% respectivement pour les trisomies 21, 18, 13 et syndrome de Turner » (Nicolaidis et al.).
- « En contraste, la proportion de cas chez qui la CN ne change pas avec la gestation est premièrement, faible pour les fœtus euploïdes et grande pour le groupe avec anomalies chromosomiques et deuxièmement, la médiane de CN est différente, celle-ci étant de 2.0 mm chez les fœtus euploïdes et 3.4 mm, 5.5 mm, 4.0 mm et 9.2 mm, respectivement, pour les trisomies 21, 18, 13 et syndrome de Turner » (Nicolaidis et al.).



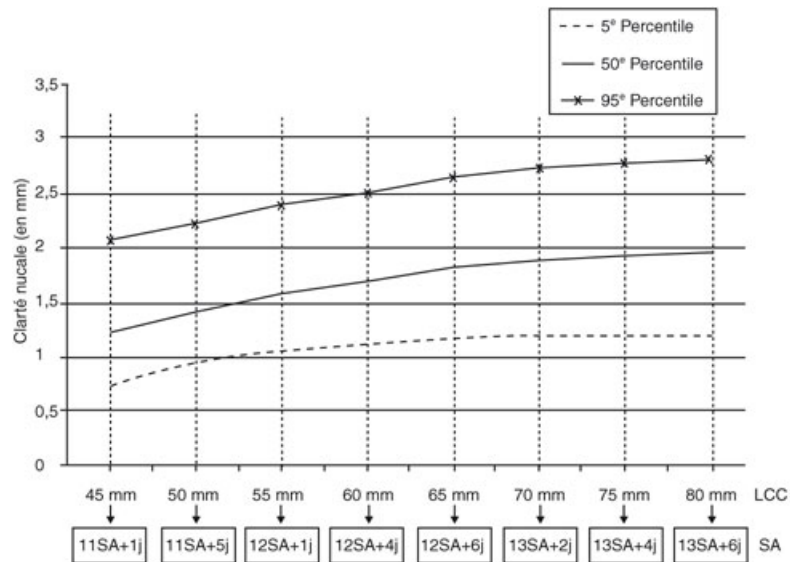


Figure 4-11: Clarté nucale, répartition en fonction de la LCC et de l'âge gestationnel

(Snijders et al., 1998)

Snijders et Nicolaidis ont étudié la distribution des valeurs de la CN en fonction de l'âge gestationnel et de la LCC, démontrant qu'un seuil unique était inadapté. En effet, « entre 10 et 14 SA, l'épaisseur de la CN augmente régulièrement avec l'âge de l'embryon et sa longueur » (Snijders et al., 1998).

« Au-dessus du 95<sup>e</sup> percentile, on peut parler de CN augmentée ou d'hyper-clarté nucale et, jusqu'à présent, on envisageait l'amniocentèse. Actuellement, selon les bonnes pratiques, il ne faut plus raisonner en seuil ou en percentile, mais en terme de dépistage dit « combiné » qui intègre trois facteurs indépendants : l'âge maternel, la LCC du fœtus et l'épaisseur de la nuque. Un logiciel agréé calcule alors le risque combiné qui permettra au mieux de conseiller la patiente (et de réduire le taux d'amniocentèses inutiles) » (Snijders et al., 1998).

« Il faut noter également que le 99<sup>e</sup> percentile est à peu près stable, sans augmentation avec la LCC ou l'âge, et qu'il se situe à environ 3.5 mm. Au-delà de 3.5 mm, le risque sera toujours supérieur à 1/250 quels que soient les marqueurs sériques et un caryotype peut

être proposé (mais par rigueur, il est recommandé d'appliquer la procédure combinée) » (Snijders et al., 1998).

#### *4.6.2. Calcul de risque d'anomalie chromosomique (Figure 4-12)*

Dès 1992, Nicolaidis montre que « dans une proportion élevée de fœtus trisomiques, la CN est augmentée au premier trimestre, c'est-à-dire qu'elle est supérieure au 95<sup>e</sup> percentile dans 75-80% des cas ». De nombreuses études ont ensuite permis d'établir (Nicolaidis et al.), (Nicolaidis et al., 2003), (Nicolaidis et al., 2004), (Nicolaidis et al., 2005), (Snijders et al., 1998) :

- que « la CN est augmentée dans la trisomie 21 (valeur médiane à 3.4 mm) et aussi dans les autres dyschromosomies majeures : trisomie 18 (médiane à 5.5 mm), trisomie 13 (4.0 mm) et monosomie X (9.2 mm) ».

- que « le risque d'anomalie chromosomique est d'autant plus élevé que la CN est épaisse ».

- que « le risque d'anomalie chromosomique peut être calculé en multipliant le risque « a priori » (risque de base lié à l'âge maternel et à l'âge gestationnel au moment de la mesure) par le rapport de vraisemblance du test qui dépend de l'écart entre la valeur mesurée de la CN et la médiane pour l'âge gestationnel (pour le rapport de vraisemblance, voir plus bas : signes d'appel et marqueurs faibles) ».

- que « pour une population de femmes enceintes de 31 ans en moyenne, avec un seuil de risque à 1/300 et pour un taux de faux positifs de 5%, le taux de détection des fœtus trisomiques est de 77% (95%IC: 72-82%). En langage clair, cela signifie que si la société (la Haute Autorité de Santé, par exemple) décide que le risque de mongolisme devient inacceptable au-dessus de 1/300 (toujours par exemple) et que l'on accepte (problème de risque d'avortement accidentel et problème de coût) de faire une amniocentèse à 5% des femmes enceintes, on va reconnaître environ 80% des trisomiques (et en ignorer 20%) ».

- « qu'en langage statistique, la sensibilité du test « clarté nucale » est de l'ordre de 80%, ce qui est déjà assez remarquable ».

Au Vietnam, le seuil de risque acceptable (et donc le seuil d'inacceptabilité!), a été arbitrairement (et économiquement) déterminé à 1/250.

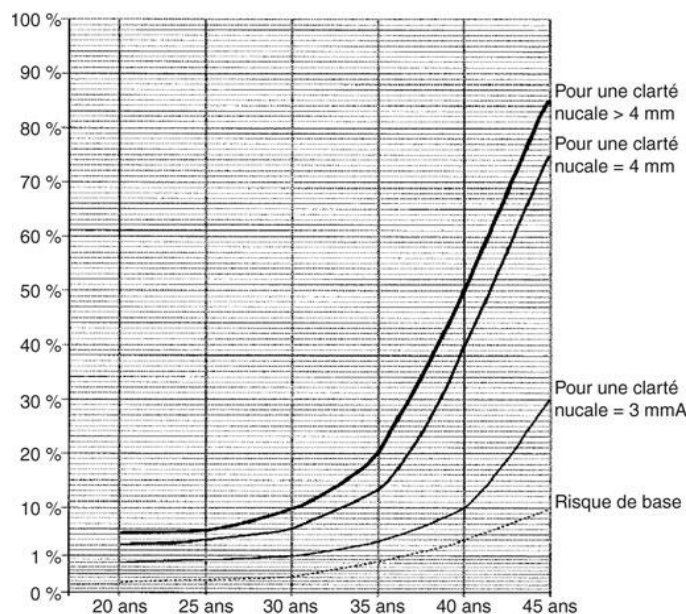


Figure 4-12 : Risque de trisomie 21 selon l'âge et la CN selon travaux de l'étude de Nicolaidis (Nicolaidis et al.).

## 4.7. Implications

Toutes les données qui ont été montrées une association entre d'une hyper-clarté nucale et des évolutions défavorables fœtales sont mentionnées dans cette partie sur base des études de Nicolaidis et al. au FMF, Londres.

### 4.7.1. Anomalies chromosomiques

« La prévalence des anomalies chromosomiques augmente de façon exponentielle avec l'épaisseur de la CN ; de 0.2% pour ceux qui ont une CN entre le 5<sup>ème</sup> et le 95<sup>ème</sup> percentile à 65% pour une CN de 6.5 mm ou plus ».

« Dans le groupe avec anomalie chromosomique, environ 50% des patientes sont porteuses d'un fœtus atteint de la trisomie 21, 25% d'un fœtus atteint de la trisomie 18 ou 13, 10% sont porteuses d'un fœtus atteint d'un syndrome de Turner, 5% sont porteuses d'un fœtus atteint d'une triploïdie et 10% sont porteuses d'un fœtus atteint d'autres défauts chromosomiques ».

#### *4.7.2. Mort fœtale*

« Chez les fœtus chromosomiques normaux, la prévalence de mort fœtale augmente avec l'épaisseur d'environ 1% pour celles ayant une CN entre le 95<sup>ème</sup> et 99<sup>ème</sup> percentile à environ 20% pour une CN de 6.5 mm ou plus ».

La majorité des morts fœtales auront lieu endéans les 20 premières semaines et montrent une évolution importante de la CN tendant vers un hydrops.

#### *4.7.3. Défauts majeures*

« Les anomalies fœtales majeures sont définies comme celles exigeant des soins médicaux, et/ou une intervention chirurgicale ou des conditions spéciales liées à un handicap mental ». « La prévalence des anomalies chez les fœtus chromosomiques normaux augmente exponentiellement avec l'épaisseur de la CN, passant de 1.5% dans les CN sous le 95<sup>ème</sup> percentile, à 2.5% pour les CN se trouvant entre le 95<sup>ème</sup> et 99<sup>ème</sup> percentile, et à environ 45% pour les CN de 6.5 mm ou plus ».

Bien qu'une CN augmentée soit associée à des anomalies et à une mort fœtale, la majorité des bébés survivent et se développent normalement. « Après un diagnostic de CN augmentée, le but est de distinguer de manière la plus précise et la plus rapide possible des cas susceptibles d'engendrer des problèmes du type les plus enclins à un développement normal ».

## 4.8. Prise en charge

Cette section reprend les recommandations du FMF, Londres (Nicolaidis et al.)

### 4.8.1. CN en-dessous de 3.5mm

« Biopsie de trophoblaste (BT) : la décision des parents en faveur ou non du caryotype fœtal va dépendre du risque spécifique du patient pour une aberration chromosomique, provenant d'une combinaison de l'âge maternel, de l'examen échographie et des taux de  $\beta$ -hCG et de PAPP-A dans le sérum ».

« Un examen détaillé devrait être effectué à 11-13 SA et un second à 20 SA à la recherche d'anomalies majeures. Si aucune anomalie évidente n'est visible, les parents devraient être rassurés : leur bébé devrait naître vivant et se développer normalement. Les risques qu'il y ait un quelconque problème ne sont pas plus élevés qu'un fœtus sans CN augmenté ».

### 4.8.2. CN de 3.5 mm ou plus

« Ceci est constaté dans à un peu près 1% des grossesses ».

« Le risque d'aberration chromosomique est très élevé et la première ligne de prise en charge de tels cas devrait inclure une biopsie trophoblaste (BT) pour caryotype fœtal ».

« Chez les patients avec une histoire familiale de syndromes génétiques qui peuvent être diagnostiqués par analyse ADN, la BT peut aussi être testée pour ces syndromes ».

« Un examen détaillé est aussi demandé quelques semaines plus tard et encore à 20 semaines ».

« Si aucune anomalie évidente n'est observée et que la CN s'est complètement résorbée, les parents devraient être assurés que leur bébé devrait être en bonne santé et se développer normalement. Les risques que le bébé ait une anomalie sérieuse ou un retard neuro-développemental ne devrait pas être plus élevé que dans la population générale ».

« Si aucune anomalie évidente n'est observée, mais qu'il persiste une CN augmentée à 14-16 semaines et une évolution vers un œdème nuchal et un hydrops fœtal à 20-22 semaines, il faut envisager une infection congénitale ou un syndrome génétique :

- Il faut faire une prise de sang maternelle et le test pour la toxoplasmose, le cytomégalovirus (CMV), et le parvovirus B19.
- Des examens de contrôle doivent être prévus toutes les 4 semaines pour vérifier l'évolution de l'œdème.
- Il faut envisager un test ADN pour certaines maladies génétiques, comme le syndrome de Noonan, même s'il n'y a pas d'histoire familiale pour ces maladies.
- Il y a un risque de 10% de mort périnatale ou de naissance vivante avec un syndrome génétique qui ne pourrait être diagnostiqué en anténatal.
- Le risque de retard neuro-développemental chez les survivants est de 3-5% ».

#### **4.9. La clarté nucale et les marqueurs sériques** (Nicolaidis et al.)

« L'utilisation et le choix des marqueurs sériques ne concernent pas directement l'échographiste ». Il lui suffit de savoir deux choses :

- « La grossesse trisomique est associée, statistiquement, à des modifications de concentration dans le sang maternel de différentes molécules d'origine foeto-placentaire (on parle de marqueurs sériques). Pour chaque marqueur, il y a un chevauchement assez large des valeurs entre la population normale et la population avec trisomie. Par exemple, la production de  $\beta$ -hCG est en moyenne un peu plus élevée dans les grossesses trisomiques par rapport à une population de grossesses normales et c'est l'inverse pour d'autres molécules comme l'alpha foetoprotéine (AFP) ou la PAPP-A (Pregnancy Associated Plasma Protein-A). Ces différences sont à l'origine de différents tests sériques. Mais ce qui intéresse surtout l'échographiste, c'est l'indépendance des variations de ces

marqueurs et de celles de la CN : par exemple, il n'y a pas de relation statistique entre le taux de  $\beta$ -hCG et l'épaisseur de la nuque. Ceci permet d'intégrer les deux paramètres dans un calcul de risque combiné dont la performance est supérieure à celle de chaque méthode prise isolément ».

- « L'étude des marqueurs sériques montre aussi qu'ils sont très variables selon le nombre de semaines de grossesse. Une datation précise, échographique le plus souvent, est donc indispensable pour les interpréter. L'erreur de date peut conduire à des résultats faussement inquiétants, ou aberrants, pour le calcul de risque ».

L'échographie est donc le maillon faible du calcul de risque car elle est opérateur-dépendant. Quelques dixièmes de mm d'erreur sur la nuque combinés à quelques jours d'erreurs sur la date font aisément basculer du faible risque vers le haut risque ou inversement. « Il faut donc bien vérifier les mesures avant de les accepter : il faut regarder attentivement les images et pas seulement le texte du compte-rendu, évaluer la technique de mesure et la qualité de la coupe, avant de valider le compte-rendu quand on n'est pas soi-même l'auteur de l'échographie (et même si on en est l'auteur...). Ceci s'applique aussi à la date de l'échographique ». Selon la jurisprudence et les juristes, les responsabilités (et les ennuis, en cas problème) sont partagés de façon variable, entre le producteur de l'image et le clinicien qui l'accepte.

- « Le clinicien gynécologue et/ou l'obstétricien sont sensés être compétents pour évaluer la qualité de l'examen et il est donc de leur devoir d'examiner les images » ;

- « Le médecin généraliste n'est probablement pas concerné par ce contrôle et il peut accepter, pour le moment, le compte-rendu sans vérifier la qualité ou l'agrément de son auteur » ;

- « Dans la stratégie de dépistage combiné ou intégré, le biologiste et le laboratoire ne valident que le numéro d'agrément de l'échographe mais pas l'image ou la mesure ».

#### 4.9.1. Dépistage de la trisomie 21

Les grossesses trisomiques sont associées à une altération des concentrations sériques maternelles de différents produits foeto-placentaires.

« Le dépistage du second trimestre avec l'âge maternel et la combinaison variable des taux de  $\beta$ -hCG libre ou total, AFP, E3 et inhibin A permettent d'identifier 56-71% de trisomies 21 pour un taux de faux positifs de 5% » (Méta-analyse de Cuckle et al., 2005).

« Le dépistage du premier trimestre par la combinaison de l'âge maternel, la CN, le rythme cardiaque fœtal (RCF) et les taux sériques de  $\beta$ -hCG libre et PAPP-A identifie environ 90% de trisomies 21 pour un taux de faux positifs de 3% ».

Dans la trisomie 21, le taux de  $\beta$ -hCG libre est doublé et le taux de PAPP-A réduit de moitié par rapport aux grossesses sans perturbation chromosomique.

« La performance du dépistage de la trisomie 21 par l'âge maternel et les taux sériques de  $\beta$ -hCG libre et de PAPP-A est:

Taux de détection	65 %
Taux de faux positifs	5 % »

La mesure des concentrations de  $\beta$ -hCG libre et de PAPP-A est influencée par les appareils et les réactifs utilisés, par l'âge gestationnel, le poids de la mère, des facteurs ethniques, le tabagisme et la méthode de contraception.

« Il est nécessaire de réaliser des adaptations dans les mesures des concentrations de  $\beta$ -hCG libre et de PAPP-A pour le calcul précis du risque spécifique de la patiente. Chaque taux mesuré est d'abord converti en MoM (multiple de la médiane attendue) spécifique d'une grossesse pour le même âge gestationnel, le statut tabagique, le poids maternel, l'ethnie et la méthode de contraception ».



« Chez les femmes noires, le taux de PAPP-A est environ 60 % plus élevé que chez les femmes blanches. Ne pas prendre en compte l'origine ethnique sous-estimerait de façon conséquente le vrai risque de trisomie 21 chez les femmes noires ».

« Chez les fumeuses et celles qui ont bénéficié d'une fécondation in vitro (FIV), le taux sérique de PAPP-A est diminué et cela pourrait être mal interprété comme une augmentation du risque de trisomie 21 et augmenter ainsi de façon conséquente le taux de faux positifs ».

« En cas de grossesse avec trisomie 21 :

- Le taux de  $\beta$ -hCG est plus élevé que dans les grossesses euploïdes et la différence entre les deux est plus marquée à la 13ème qu'à la 11ème semaine.

- Le taux de PAPP-A est inférieur par rapport aux grossesses euploïdes et la différence entre les 2 est plus marquée à la 11ème qu'à la 13ème semaine.

- La différence par rapport aux grossesses euploïdes du PAPP-A à la 11ème semaine est plus grande que la différence du  $\beta$ -hCG à la 13ème semaine et par conséquent l'ensemble des résultats de dépistage biochimique est meilleur à la 11ème qu'à la 13ème semaine ».

« Quand on compare la trisomie 21 aux grossesses euploïdes, on trouve que :

- La différence dans les marqueurs biochimiques est plus grande à la 11ème qu'à la 13ème semaine.
- La différence dans la CN foetale est plus grande à la 11ème qu'à la 13ème semaine.
- Par conséquent la performance globale du dépistage est meilleure à la 11ème qu'à la 13ème semaine »

« La performance globale du dépistage combiné est meilleure à la 11ème qu'à la 13ème semaine et peut être la meilleure à la 10ème semaine.

- Une échographie pour détecter des anomalies fœtales est meilleure à la 12<sup>ème</sup> qu'à la 11<sup>ème</sup> semaine et nettement meilleure qu'à la 10<sup>ème</sup> semaine.
- Une bonne façon d'obtenir une performance élevée dans le dépistage de la trisomie 21 et le diagnostic d'anomalies fœtales majeures par échographie est d'effectuer les tests sanguins à la 10<sup>ème</sup> ou 11<sup>ème</sup> semaine et l'échographie à 12<sup>ème</sup> semaine ».

#### 4.9.2. Dépistage des autres anomalies

« Dans les grossesses euploïdes, la moyenne des taux de  $\beta$ -hCG libre est de 1.0 MoM et celle de PAPP-A également de 1.0 MoM ».

Dans les anomalies chromosomiques les valeurs (en MoM) sont:

	<b><math>\beta</math>-hCG libre</b>	<b>PAPP-A</b>
Trisomie 21	2.0	0.5
Trisomie 18	0.2	0.2
Trisomie 13	0.3	0.4
Turner	1.2	0.5
Triplodie		
Digynique	0.2	0.1
Diandrique	9.0	0.7

« Les trisomies 18 et 13 sont les deuxième et troisième anomalies chromosomiques les plus fréquentes après la trisomie 21 ».

« A 11-13 semaines, le risque relatif de trisomie 18 ou trisomie 13 et trisomie 21 sont respectivement de 1 à 2.5 et 1 à 7 ».

« Les 3 trisomies sont associées à un âge maternel augmenté, une clarté nucale augmentée, et une diminution de la PAPP-A ».

« Une conséquence bénéfique du dépistage combiné du premier trimestre pour la trisomie 21 est le diagnostic précoce des trisomies 18 et 13. Avec un taux de 3% de faux positifs, la fréquence de détection de trisomies 21 est de 90 % et la fréquence de détection des trisomies 18 et 13 est proche de 75% ».

« Il y a des différences entre les trois trisomies :

- La clarté nucale est plus haute dans les trisomies 18 et 13 que dans la trisomie 21.
- Le PAPP-A sérique est plus bas dans les trisomies 18 et 13 que trisomie 21.
- La  $\beta$ -hCG est haute dans la trisomie 21 tandis qu'elle est basse dans la trisomie 18 et la trisomie 13.
- Le RCF (rythme cardiaque fœtal) est élevé dans la trisomie 13 à l'inverse des trisomies 21 et 18.
- L'usage d'algorithmes pour la trisomie 18 et la trisomie 13, en complément de l'usage d'algorithmes pour la trisomie 21, améliore la détection des trisomies 18 et 13 de 75 à 95%, avec une augmentation mineure des faux positifs de 3% à 3.1% ».

## **4.10. Diagnostic des malformations fœtales lors de mesure de la clarté nucale**

L'échographie précoce de la grossesse a été initialement introduite avec l'intention de mesurer la longueur crânio-caudale du fœtus pour obtenir une datation précise de la grossesse.

« Au cours de la dernière décennie, l'amélioration dans la résolution de la machine à ultrasons a permis de décrire l'anatomie normale du fœtus et de diagnostiquer ou suspecter la présence de la majorité des principales anomalies du fœtus à 11-13<sup>+6</sup> SA » (Souka et al., 2006).

« Le dépistage des malformations repose sur l'examen échographique du 2<sup>e</sup> trimestre, mais de plus en plus on s'intéresse aux performances de l'échographie de 11-12 SA dont le rôle devrait se préciser et s'enrichir dans les prochaines années » (Nicolaidis et al.). Dans certaines conditions, les signes échographiques sont similaires à ceux décrits dans les deuxième et troisième trimestre de la grossesse, mais dans d'autres, les caractéristiques échographiques sont limitées au premier trimestre.

### *4.10.1. Vues standards au premier trimestre de la gestation (Selon les critères du FMF)*

- Crâne et cerveau : la section transversale de la tête montre le crâne, l'écho médian et les plexus choroïdes remplissant les ventricules latéraux larges à ce terme
- Face : examen du profil, des orbites et la lèvre supérieure
- Colonne vertébrale : examen longitudinal pour démontrer des corps vertébraux et la peau qui recouvre
- Cœur : examen des quatre chambres
- Thorax : visualisation de la forme du thorax, des poumons et du diaphragme

- Abdomen : démonstration de la normalité de l'estomac, de la vessie, et de l'insertion normale du cordon ombilical dans l'abdomen
- Membres : visualisation de tous les os longs, des mains, des pieds (y inclus la forme, l'échogénicité des os longs et les mouvements des articulations)

#### *4.10.2. Anomalies associées à une augmentation de la CN (Nicolaidis et al.)*

##### 4.10.2.1. Malformations cardiaques

« Les anomalies du cœur et des grosses artères sont les plus communes des malformations congénitales avec une prévalence d'environ 8/1000 et un certain nombre d'entre elles sont liées à des anomalies chromosomiques. Par ailleurs, il y a une forte association entre une CN augmentée et une malformation cardiaque chez les fœtus euploïdes ou aneuploïdes ».

« En général, à peu près la moitié des enfants sont asymptomatiques et l'autre moitié est classée dans les malformations majeures car elles sont létales et nécessitent une chirurgie ou une cathétérisation cardiaque interventionnelle pendant la première année de vie ».

« Les malformations cardiaques majeures comptent pour plus ou moins de 20% de tous les morts-nés et 30% des morts néonatales dues à une malformation cardiaque ».

« Il y a une forte association entre une CN augmentée et une malformation cardiaque dans les aberrations chromosomiques et dans les fœtus euploïdes. Une CN élevée n'est pas spécifique d'une malformation cardiaque particulière ».

« Chez les fœtus euploïdes, la prévalence de malformations cardiaques augmente avec la CN fœtale de 3/1000 pour ceux ayant une CN entre le 5<sup>ème</sup> et le 95<sup>ème</sup> percentile, elle passe à 20/1000 entre 95<sup>ème</sup> et 99<sup>ème</sup> percentile et à 125/1000 pour une CN de 5.5 mm ou plus ».

« Une CN fœtale au-dessus de 3.5 mm est constatée dans plus ou moins de 1% des grossesses. Dans ces cas, il y a un haut risque de malformation cardiaque et une

attention spéciale doit être portée à l'examen du cœur et des gros vaisseaux, non seulement au moment de l'examen pour la CN, mais aussi des échographies à 14-16 semaines et à 20-22 semaines ».

« Chez les fœtus avec une CN entre le 95<sup>ème</sup> et le 99<sup>ème</sup> percentile, la prévalence des malformations cardiaques est d'environ 2%, ce qui est similaire aux patientes avec une histoire familiale de diabète sucré et de problème cardiaque. Un examen spécialisé d'échographie pour ces grossesses, qui constituent 4% de la population totale, peut être envisagé selon les disponibilités des services ».

« L'échographie fœtale précoce est techniquement plus difficile à 12 qu'à 20 semaines car le cœur est beaucoup plus petit et le fœtus est habituellement plus mobile ».

« Le but est de montrer les 4 chambres, les voies d'éjection, le conduit artériel, la crosse aortique. L'utilisation du doppler couleur est essentielle pour confirmer le flux normal vers les deux ventricules et pour identifier les voies d'éjection ».

« La réussite de l'examen dépend de la LCC et du niveau d'expertise de l'échographe. Un examen spécialisé à partir de 12 semaines peut effectivement assurer à la majorité des parents qu'il n'y a pas de malformation cardiaque majeure. Au cas où il y en aurait une, l'examen précoce peut aussi mener à un diagnostic correct ou au moins à une forte suspicion, entraînant ainsi un suivi plus rapproché ».

« L'utilisation du Doppler couleur est essentielle pour confirmer le flux normal au niveau des deux ventricules et identifier les voies d'éjection. On peut ambitionner de reconnaître à 12 SA des malformations telles qu'un canal atrio-ventriculaire, une anomalie d'Ebstein, une hypoplasie du ventricule gauche, une disproportion des ventricules, etc ».

#### 4.10.2.2. Hernie diaphragmatique

« La prévalence périnatale de la hernie diaphragmatique est d'environ 1/4000 et il s'agit en général d'une condition sporadique. Elle est a priori réalisable car l'estomac est

souvent bien net à cet âge. La prévalence d'anomalies chromosomiques, principalement la trisomie 18, est d'environ 20% ».

« Une CN augmentée est présente chez environ 40% des fœtus avec une hernie diaphragmatique et chez ces fœtus, le risque de mort néonatale due à une hypoplasie pulmonaire augmentée ».

« Dans le cas où la hernie diaphragmatique est associée à un bon pronostic, la hernie intrathoracique des viscères peut être retardée jusqu'au 2<sup>ème</sup> ou au 3<sup>ème</sup> trimestre de la grossesse et dans ce cas la CN est normale ».

#### 4.10.2.3. Omphalocèle (Figure 4-13)

« A 8-10 semaines, tous les fœtus montrent une hernie de l'intestin moyen qui se présente comme une masse hyperéchogène à la base du cordon ombilical. La rétraction dans l'abdomen a lieu à 10-12 semaines et se termine à 11<sup>+5</sup> semaines ».

« Vers 11-13 semaines, la prévalence de l'omphalocèle est aux environs de 1/1000, ce qui est 4 fois plus élevé que pour les naissances vivantes. Cette condition est habituellement sporadique ».

« L'incidence d'anomalies chromosomiques, principalement la trisomie 18, est d'environ 60%, contre 30% au milieu de grossesse et à 15% en néonatal, car la trisomie 18 est associée à un haut taux de mortalité intra-utérine ».

« Le risque d'une anomalie chromosomique est plus élevé si l'omphalocèle ne contient que de l'intestin, sans le foie ».

« Une CN augmentée est observée dans 85% des anomalies chromosomiques et chez 40% des fœtus chromosomiques normaux avec omphalocèle ».

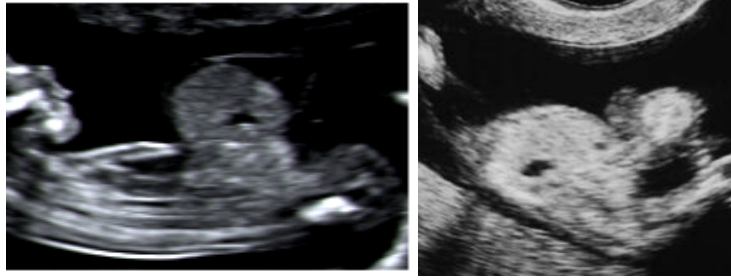


Figure 4-13 : Omphalocèle (Nicolaidis et al.), (Baulon et al., 2005)

#### 4.10.2.4. Méga-vessie (Figure 4-14)

« La vessie du fœtus peut être visualisée par échographie chez 95% des fœtus à 11 semaines d'âge gestationnel et dans tout les cas à 13 semaines. A ce stade de la gestation, la vessie fœtale a normalement une longueur inférieure à 6 mm. Les reins du fœtus sont visibles dans 75%, 85% et 95% respectivement à 11, 12, et 13 semaines ».

« La méga-vessie fœtale dans le premier trimestre est définie par un diamètre longitudinal de la vessie de 7 mm ou plus. Celui-ci est constaté dans 1/1500 grossesse ».

« Lorsque le diamètre longitudinal de la vessie est compris entre 7 et 15 mm, l'incidence des anomalies chromosomiques principalement les trisomies 13 et 18 est de 20 %, mais dans le groupe dont les chromosomes sont normaux, il y a une résolution spontanée des méga-vessie dans 90 % des cas ».

Par contre, « dans le cas des méga-vessies avec un diamètre supérieur à 15 mm, l'incidence des anomalies chromosomiques est de 10 % et dans le groupe dont les chromosomes sont normaux, l'évolution est invariablement associée avec une uropathie obstructive progressive conduisant à l'hydronéphrose et à un rein dysplasique ».

« La méga-vessie est associée à une augmentation de la CN, dans laquelle 75 % possèdent une anomalie chromosomique et 30 % ne possèdent pas d'anomalies chromosomiques ».





Figure 4-14 : Méga-vessie (Nicolaidis et al.).

#### 4.10.2.5. Syndrome du cordon court

« Cette anomalie létale sporadique est trouvée chez 1/10 000 fœtus de 11-13 semaines ».

« A l'échographique les principales caractéristiques sont un défaut de paroi abdominale, de graves cyphoscolioses et un cordon ombilical court avec une seule artère ».

« La moitié du corps fœtal est observé dans la cavité amniotique et l'autre moitié dans la cavité coelomique suggérant une rupture précoce de l'amnios avant l'oblitération de la cavité coelomique comme une cause possible de ce syndrome ».

« La CN du fœtus est augmenté dans 85 % des cas, mais le caryotype est habituellement normal ».

#### 4.10.2.6. Dysplasie squelettique

« Celle-ci est constatée dans 1/4000 naissances. 25 % des fœtus affectés sont morts-nés et 30 % meurent durant la période néonatale ».

« Les dysplasies les plus fréquentes sont la dysplasie thanatophorique, l'osteogenèse imparfaite, l'achondroplasie, l'achondrogenèse et la dystrophie thoracique asphyxiante ».

« Beaucoup d'anomalies squelettiques sévères peuvent être diagnostiquées durant le premier trimestre de la grossesse et habituellement associées à une augmentation de l'épaisseur de la CN ».

« La cause de l'augmentation de la CN dans quelque cas de dysplasie squelettique peut-être due à une congestion veineuse au niveau de la tête et du cou due à la compression

médiastinale supérieure par l'étroitesse de poitrine. Un autre mécanisme alternatif ou additionnel de l'augmentation CN est peut être la modification de la composition de la matrice extracellulaire trouvée en association avec certains des dysplasies du squelette, comme l'ostéogenèse imparfaite ».

#### 4.10.2.7. Acrânie/anencéphalie (Figure 4-15)

« La prévalence est de 1/1000 naissance et l'étiologie dans plus de 90% des cas est inconnue ».

Le diagnostic d'anencéphalie durant le second trimestre est basé sur la démonstration de l'absence de la voûte crânienne et des hémisphères cérébraux.

« Durant le premier trimestre, le diagnostic peut être fait après 11 semaines lorsque l'ossification du crâne se produit normalement. Il y a une progression de l'acrânie vers l'exencéphalie et finalement vers une anencéphalie ».



Figure 4-15 : Acrânie et exencéphalie (Baulon et al., 2005)

#### 4.10.2.8. Ventriculomégalie

« On trouve une ventriculomégalie (diamètre du ventricule latéral de 10 mm ou plus) à l'échographie de 20-22 semaines dans 1% des grossesses ».

« Cela peut résulter d'anomalies chromosomiques et génétiques, d'hémorragie intra-utérine ou d'une infection congénitale bien que dans de nombreux cas, on ne trouve pas d'étiologie claire ».

Dans la majorité des cas, le diagnostic est posé au cours du second trimestre.

Au cours du premier trimestre, le diagnostic peut être posé par l'observation des plexus choroïdes, qui en principe remplissent les ventricules latéraux et sont entourés de liquide.

#### 4.10.2.9. Holoprosencéphalie (Figure 4-16)

« L'holoprosencéphalie, avec une prévalence à la naissance d'environ 1 sur 10 000, est caractérisée par un spectre d'anomalies cérébrales résultant du clivage incomplet de la partie antérieure du cerveau ».

« Dans environ la moitié des cas diagnostiqués au cours du premier trimestre, il y a une trisomie 13 sous-jacente ».

« Le risque de récurrence pour les holoprosencéphalies sporadiques, non chromosomiques est de 6% ».

« Sur une vue transversale standard de la tête fœtale, il y a un seul ventricule médian dilaté qui remplace les deux ventricules latéraux ou une segmentation partielle des ventricules. Il y a souvent des anomalies associées au niveau de la face, tels que la cyclopie, fente du visage et hypoplasie du nez ou proboscis ».



Figure 4-16: Holoprosencéphalie alobaire (Baulon et al., 2005), (Nicolaidis et al.)

#### 4.10.2.10. Spina bifida (Figure 4-17)

Dans le spina bifida, il y a un défaut de fermeture du tube neural et secondairement une altération profonde de l'architecture médullaire.

« La prévalence est d'environ 1 pour 1000 naissances mais est soumise à d'importantes variations géographiques ».

« Des anomalies chromosomiques, des mutations d'un seul gène et le diabète sucré maternel ou l'ingestion de tératogènes, tels que les médicaments antiépileptiques, sont impliqués dans environ 10 % des cas. Toutefois, l'étiologie précise de la majorité de ces défauts n'est pas connue ».

« Quand un parent ou un frère précédent a eu une anomalie du tube neural, le risque de récurrence est de 5 % ».

« La supplémentation périconceptuelle de l'alimentation maternelle en acide folique réduit le risque de spina-bifida d'environ 75 % ».

« Au deuxième trimestre, plus de 95 % des fœtus avec un spina-bifida ont le signe du citron au niveau de l'os frontal qui s'enfonce et un déplacement caudal du cervelet (signe de la banane). Au cours du premier trimestre ces signes sont observés chez environ la moitié des fœtus touchés ».



Figure 4-17 : Spina bifida (Nicolaidis et al.), (Baulon et al., 2005)

#### 4.10.2.11. Gastroschisis (laparoschisis) (Figure 4-18)

« Il s'agit d'un défaut sporadique avec une prévalence d'environ 1 à 4000 naissances. Les anomalies chromosomiques associées sont rares ».

L'éviscération de l'intestin se produit à travers un petit défaut de la paroi abdominale situé juste à droite d'un cordon ombilical intact.

Le diagnostic prénatal par échographie est basé sur la constatation du cordon ombilical normalement situé et les boucles de l'intestin hernié, qui flottent librement.

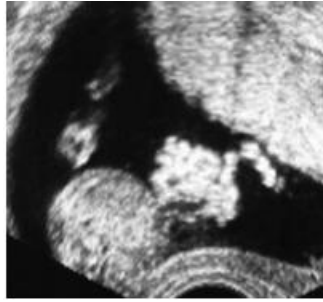


Figure 4-18 : Gastrochisis à 12SA (Baulon et al., 2005)

## 5. AUTRES MARQUEURS ECHOGRAPHIQUES DU PREMIER

### TRIMESTRE (Selon les critères du FMF, Londres)

Depuis la description des anomalies de la clarté nucale, beaucoup d'autres marqueurs échographiques ont été décrits. Le but est d'augmenter les performances du dépistage au premier trimestre en réduisant le taux de faux positifs. Les cinq marqueurs secondaires significatifs sont l'absence des OPN, l'augmentation de l'angle facial, le flux inversé dans le canal d'Arantius, la régurgitation tricuspidiennne et la clarté intra-crânienne. Mais il convient de souligner que « le dépistage des anomalies chromosomiques au premier trimestre repose avant tout sur l'analyse de la clarté nucale, en raison de sa sensibilité très supérieure et de sa relative facilité d'utilisation. De plus, l'étude échographique de ces nouveaux marqueurs nécessite une grande expérience et souvent une formation spécifique avec une certification » (telle que la réalise la FMF).

Nicolaidis (2009) a bien précisé son approche du problème des marqueurs échographiques secondaires. Les patientes peuvent être classées en :

- Haut risque (risque trisomique)  $\geq 1/50$  concernant 1.5% d'entre elles mais couvrant 85% des trisomies 21 ;
- Bas risque  $< 1/1000$ , concernant 83.5% des patientes et 1% des trisomies 21 ;

- Risque intermédiaire, entre 1/51 et 1/1000 concernant 15% des patientes et 14% des trisomies 21.

« Deux attitudes peuvent être proposées avec le même taux de détection et de faux positifs: soit la recherche systématique des marqueurs secondaires chez toutes les patientes, soit seulement chez les patientes ayant un risque intermédiaire après dépistage combiné. Le but est de reclasser les patientes à risque intermédiaire dans le groupe à haut risque ou le groupe à bas risque après évaluation de ces nouveaux marqueurs. Il est ensuite proposé au groupe à haut risque une biopsie de trophoblaste tandis que le groupe à risque faible bénéficie de l'échographie habituelle du deuxième trimestre vers 20-22 semaines ».

« Cette méthode de dépistage par étapes fut également introduite en France sous forme d'un « dépistage conditionnel » dans les cas de risque intermédiaire. Il semble encore difficile d'utiliser à grande échelle les marqueurs secondaires car l'utilisation de ces marqueurs par des praticiens non entraînés conduirait inéluctablement à une élévation considérable du taux de faux positifs ».

## **5.1. Os propre du nez (OPN)**

### *5.1.1. Définition*

« Le plan sagittal exact est défini par :

- L'échogénicité du bout du nez et la forme rectangulaire du palais en avant
- Le diencéphale hypoéchogène au centre
- La membrane nucale postérieure »

« C'est le même plan de coupe que pour mesurer la nuque. La rotation de la tête d'environ 10 degrés de la ligne médiane aboutit à la non-visibilité du bout du nez et l'apparition de l'os zygomatique comme une structure échogène entre l'os nasal au-dessus et la partie antérieure du palais au-dessous ».

« Avec la poursuite de la rotation d'environ 15 degrés de la ligne médiane, l'os nasal disparaît et il y a un élargissement de l'os zygomatique et coalescence avec le palais ».

#### *5.1.2. Technique de la mesure de l'os propre du nez (Figure 5-1)*

Dans l'évaluation de l'os propre du nez, l'âge gestationnel doit être de 11<sup>+0</sup>-13<sup>+6</sup> semaines et la LCC de 45-84 mm.

« L'agrandissement de l'image doit être tel que la tête et la partie supérieure du thorax occupent tout l'écran.

- Une vue mi-sagittale du profil fœtal doit être obtenue.
- Le capteur à ultrasons doit être parallèle à la direction du nez et la sonde doit être légèrement inclinée d'un côté à de l'autre du nez fœtal ».

« Lorsque ces critères sont satisfaits, trois lignes distinctes doivent être considérées au niveau du nez du fœtus:

- La ligne supérieure représente la peau
- Le fond, qui est plus épais et plus échogène que la peau recouvrant, représente l'os nasal
- Une troisième ligne en face de l'os et à un niveau plus élevé que la peau représente le bout du nez »

« L'os nasal est considéré comme présent s'il est plus échogène que la peau recouvrant et absent si il n'est pas visible ou si son échogénicité est la même ou inférieure à celle de la peau ».

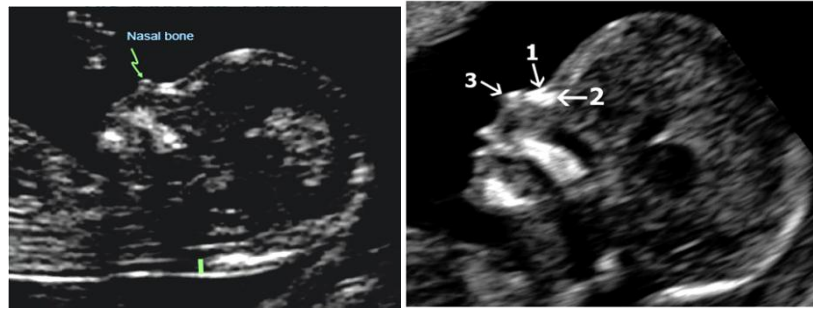


Figure 5-1 : Os propre du nez : revêtement cutané (1), OPN (2) et point du nez (3)

(Nicolaides et al.).

### 5.1.3. Implications

« A 11<sup>+0</sup>-13<sup>+6</sup> semaines, l'os nasal est considéré comme absent chez :

Les foetus euploïdes	1-3 %
Les foetus avec une trisomie 21	60 %
Les foetus avec une trisomie 18	50 %
Les foetus avec une trisomie 13	40 % »

« L'absence de l'os nasal est plus fréquent si :

La gestation est à 11 plutôt qu'à 13 semaines

La clarté nucale fœtale est élevée

La mère est de race africaine »

« L'étude des OPN améliore la performance du dépistage combiné en augmentant le taux de détection de 90% à 93% tout en diminuant le taux de faux positifs de 3% à 2.5% »

(Figure 5-2). « Il existe donc deux stratégies pour l'évaluation de l'os nasal dans le dépistage de la trisomie 21 avec le même taux de détection et de faux positifs:



Soit l'os nasal est examiné dans tous les cas

Soit l'os nasal n'est examiné que dans le sous-groupe des grossesses présentant un risque intermédiaire après dépistage combiné de la CN, le RCF, le  $\beta$ -hCG libre et le PAPP-A, ce qui constitue seulement 1/6ème (15 %) de la population totale ».



Figure 5-2: Os propre du nez non visible, suspicion de trisomie 21 (Nicolaidis et al.).

## 5.2. Ange facial fronto-maxillaire

### 5.2.1. Technique de la mesure l'angle facial (Figure 5-3)

« Lors de la mesure de l'angle facial chez les caucasiens, l'âge gestationnel doit être de  $11^{+0}$ - $13^{+6}$  semaines et la LCC de 45-84 mm ».

« L'agrandissement de l'image doit être tel que la tête et la partie supérieure du thorax occupent tout l'écran ».

« Une vue sagittale du profil du fœtus doit être obtenue ».

« L'angle facial doit être mesuré entre:

- une ligne le long de la surface supérieure du palais
- une ligne qui traverse le coin supérieur de la partie antérieure du maxillaire jusqu'à la surface externe du front. Ceci est représenté par l'os frontal ou une ligne

échogène sous la peau en-dessous de la suture métopique qui est habituellement ouverte à ce moment de la gestation ».



Figure 5-3 : Angle fronto-maxillaire ( $\alpha < 90^\circ$ ) (Nicolaidis et al.)

### 5.2.2. Implications

« En ce qui concerne les foetus euploïdes, l'angle facial moyen diminue avec la LCC passant de  $84^\circ$  à 45 mm de LCC, à  $76^\circ$  à 84 mm de LCC ».

« L'angle facial est au-dessus du 95ème percentile ( $92^\circ$  à 45 mm et  $85^\circ$  à 85 mm) chez :

Foetus euploïdes	5 %
Foetus avec trisomie 21	45 %
Foetus avec trisomie 18	55 %
Foetus avec trisomie 13	45 % »

« Chez les foetus ayant une trisomie 21, il y a un déficit du développement du maxillaire, responsable d'un aplatissement de la face foetale. Ce caractère est assez spécifique de la trisomie 21 et n'apparaît pas dans les autres anomalies chromosomiques » (Cicero et al., 2004).

« Il existe donc deux stratégies pour l'évaluation de l'angle facial dans le dépistage de la trisomie 21 avec des taux de détection et de faux positifs semblables:

- L'angle facial est examiné dans tous les cas.

- L'angle facial est examiné seulement dans le sous-groupe de grossesses avec un risque intermédiaire après le dépistage combiné de la CN, RCF,  $\beta$ -hCG libre et PAPP-A, ce qui constitue seulement 1/6ème (15 %) de la population totale.

- L'examen de l'angle facial améliore la performance du dépistage combiné en augmentant le taux de détection de 90% à 94% tout en diminuant le taux de faux positifs de 3% à 2.5% ».

### **5.3. Flux du ductus veineux ou Doppler du canal d'Arantius**

#### *5.3.1. Définition*

Le ductus veineux est un petit vaisseau reliant la veine ombilicale à la veine cave inférieure. Il joue un rôle critique en court-circuitant le sang oxygéné vers le cerveau fœtal.

« Jusque 20 % du sang oxygéné provenant du placenta court-circuite le foie et est dirigé vers le cœur. Il pénètre dans l'oreillette droite vers l'oreillette gauche au travers du foramen ovale. De l'oreillette gauche, le sang passe dans le ventricule gauche puis dans l'aorte ».

Le ductus veineux se ferme en général endéans quelques minutes après la naissance, mais ceci peut prendre plus de temps chez les nouveaux nés prématurés.

#### *5.3.2. Technique de mesure du flux ductus veineux (Figure 5-4, figure 5-5)*

« Lors de l'évaluation du flux du ductus veineux, l'âge gestationnel doit être de 11<sup>+0</sup>-13<sup>+6</sup> semaines et la LCC de 45-84 mm

- Le fœtus ne doit pas être en mouvement
- L'agrandissement de l'image doit être tel que le thorax fœtal et l'abdomen occupent l'entièreté de l'écran
- Une coupe ventrale, médio-sagittale du thorax fœtal doit être obtenue

- Le doppler couleur doit être utilisé pour démontrer la veine ombilicale, le ductus veineux et le cœur foetal
- Le champ du doppler pulsé doit être de petite taille (0.5-1 mm) afin d'éviter l'interférence provenant des veines adjacentes et devrait être placé dans la zone jaunâtre de l'aliasing
- L'angle d'insonation doit être de moins de 30 degrés
- Le filtre doit être placé à basse fréquence (50-70 Hz) pour permettre la visualisation de toute la courbe flux
- La vitesse de balayage doit être élevée (2-3 cm/s) afin que toute la courbe de flux soit étendue largement, pour une meilleure appréciation de l'onde (a) »

« Les caractéristiques de cette courbe sont:

- Haute vitesse durant la systole ventriculaire (S-wave) et la diastole (D-wave)
- Flux antérograde durant la contraction atriale (a-wave) »

« L'évaluation qualitative du flux se base sur l'apparence de l'onde (a):

- Positive ou absente (normale)
- Inversée (anormale) »

« La courbe de flux peut être modifiée par le signal Doppler des veines adjacentes si la fenêtre du Doppler pulsé est:

- large (>1.0 mm)
- non-exactement placée au-dessus du ductus veineux ».

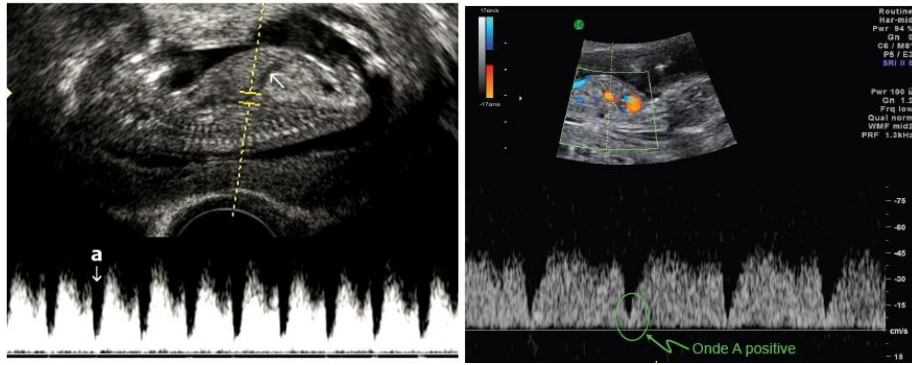


Figure 5-4: Doppler du canal d'Arantius : le canal d'Arantius est repéré dans le prolongement de la veine ombilicale (->). Spectre triphasique caractéristique : le notch (a) doit rester positif (Nicolaidis et al.).

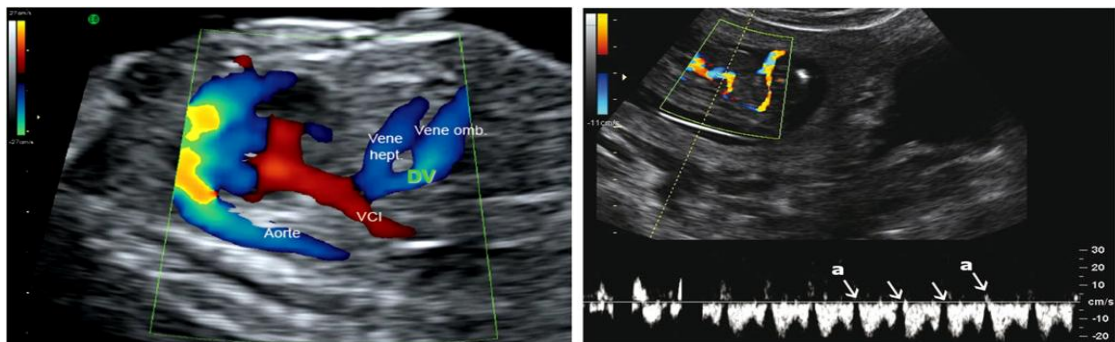


Figure 5-5: Doppler du canal d'Arantius : Le flux sanguin s'annule ou devient négatif au niveau de l'onde (a) : haut risque d'anomalie chromosomique (d'autant plus qu'on devine sur l'image un début de lymphoedème au niveau du dos) (Nicolaidis et al.).

### 5.3.3. Implications

#### 5.3.3.1. La situation associée avec l'onde (a) inversée

« Le flux dans le ductus venosus présente un spectre caractéristique triphasique avec un flux de haute vélocité durant la systole ventriculaire (S-wave) et la diastole (D-wave) et un notch lors de la contraction auriculaire en télédiastole (a-wave). Le notch (a) doit normalement rester positif ou nul. Dans le cadre du dépistage des anomalies chromosomiques, l'évaluation qualitative du flux se base sur l'apparence de l'onde (a) : positif ou absente (normale), inversée (anormale) ».

« A 11-13 semaines, l'onde (a) inversée se retrouve chez 4 % des fœtus

Celle-ci est plus commune si:

La gestation est à 11 plutôt qu'à 13 semaines

La clarté nucale est élevée

Le PAPP-A maternel est bas

La mère est de race africaine

L'onde (a) inversée est associée avec un risque majoré de :

malformation cardiaque

mort fœtale

anomalies chromosomiques

Cependant, dans 80 % des cas, une grossesse dont l'onde (a) est inversée sera normale ».

« Pour dépister les anomalies chromosomiques à 11-13 semaines, une onde (a) inversée est retrouvée chez:

Des fœtus euploïdes 3 %

Fœtus avec trisomie 21 65 %

Fœtus avec trisomie 18 55 %

Fœtus avec trisomie 13 55 % »

#### 5.3.3.2. Dépistage de la trisomie 21

« Un dépistage efficace de la trisomie 21 au premier trimestre est fourni par une combinaison de facteurs: âge maternel, clarté nucale, RCF, et  $\beta$ -hCG et PAPP-A

Taux de détection 90 %

Taux de faux positifs 3.0 % »

« L'évaluation du flux dans le ductus veineux améliore la performance du dépistage combiné :

Taux de détection 95 %

Taux de faux positifs 2.5 % »

« Il y a deux méthodes d'évaluation de l'efficacité du flux dans le ductus veineux pour le dépistage de la trisomie 21 avec une fréquence de détection et un nombre de faux positifs similaires:

- Le flux dans le ductus veineux est examiné dans tous les cas, avec l'avantage de non seulement d'améliorer la performance du dépistage des anomalies chromosomiques, mais aussi d'identifier les grossesses à risque augmenté d'anomalies cardiaques et de mort fœtale
- Le flux est examiné seulement dans le sous-groupe de grossesses avec un risque intermédiaire combiné à une mesure de la CN, du RCF, de la  $\beta$ -hCG libre et du PAPP-A, ce qui constitue seulement 1/6ème (15 %) du total de la population ».

« L'examen du ductus veineux améliore la performance du dépistage combiné en augmentant le taux de détection de 90% à 95% tout en diminuant le taux de faux positifs de 3% à 2.5% »

#### 5.3.3.3. Malformations cardiaques

« La prévalence des anomalies cardiaques majeures chez les fœtus euploïdes est de 4/1000 ».

« Le risque d'anomalies cardiaques majeures est augmenté si la clarté nucale est augmentée »

« Chez les fœtus avec une clarté nucale augmentée, le risque d'anomalie cardiaque est:

augmentée si l'onde a est inversée

diminuée si l'onde a est normale

Si l'onde (a) est inversée, il convient d'examiner le cœur à la recherche d'anomalies majeures ».

#### 5.3.3.4. Décès fœtal

« Le risque de fausse-couche ou de mort fœtale entre 11 semaines et l'accouchement est d'environ 2 % ».

« La prévalence de l'onde (a) inversée à 11-13 semaines est de plus de 10 % dans les grossesses résultant en la mort du fœtus et moins de 4 % dans celles ayant engendré une naissance vivante ».

« Le risque de mort fœtale est augmenté si :

L'onde (a) du ductus venosus est inversée

Le PAPP-A est bas dans le sérum maternel

La mère est de race africaine

La mère est obèse

Si l'onde (a) du ductus venosus est inversée

Surveiller la croissance fœtale (écho à 20 et 28 semaines)

Contrôler l'IP de l'artère utérine ».

## **5.4. Flux tricuspide**

### *5.4.1. Définition*

Profil normal sans régurgitation au cours de la systole.



« Régurgitation pendant environ la moitié de la systole et avec une vitesse de plus de 60 cm/s.

- La valve tricuspide pourrait être insuffisante dans une ou plusieurs de ses trois cuspidés, et donc le volume de l'échantillon doit être placé à travers la valve au moins trois fois, dans une tentative d'interroger la valve complète.
- Profil normal sans régurgitation au cours de la systole.
- Régurgitation pendant environ la moitié de la systole et avec une vitesse de plus de 60 cm/s ».

« Ne pas prendre pour une régurgitation tricuspidiennne :

- La courte pointe inversée générée par la fermeture de la valve tricuspide.
- Le jet produit par le flux sanguin artériel aortique ou pulmonaire, lequel à cet âge gestationnel peut produire une vitesse maximale de 50 cm/s ».

#### *5.4.2. Technique de mesure du flux tricuspide (Figure 5-6)*

« Lors de l'évaluation du flux de la valve tricuspide, l'âge gestationnel doit être de 11<sup>+0</sup>-13<sup>+6</sup> semaines et la LCC de 45-84 mm.

- Le fœtus ne doit pas être en mouvement.
- L'agrandissement de l'image doit être tel que le thorax du fœtus occupe tout l'écran.
- Une vue apicale des quatre chambres du cœur du fœtus doit être obtenue.
- La cartographie en flux couleur ne doit pas être utilisée car elle est peu fiable pour le diagnostic de régurgitation tricuspidiennne au premier trimestre.
- L'échantillon de Doppler pulsé doit être grand (2.0-3.0 mm) et placé à travers la valve tricuspide.
- L'angle d'insonation par rapport à la direction du flux devrait être inférieur à 30 degrés de la direction de la cloison inter-ventriculaire ».

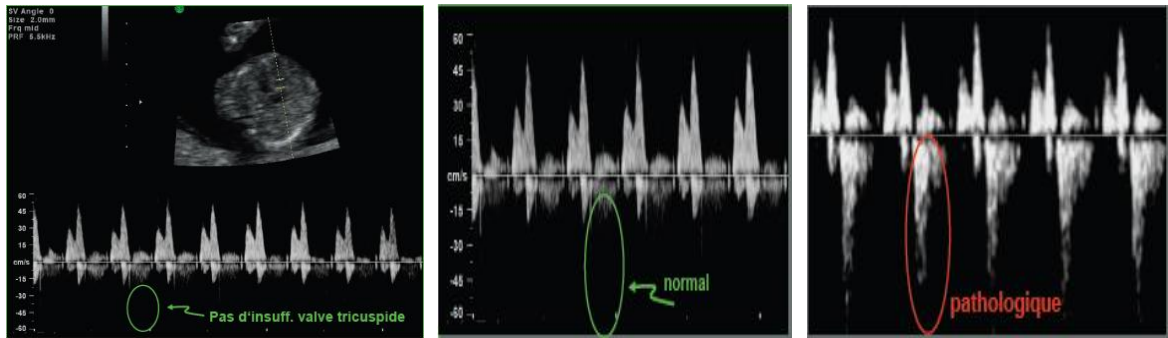


Figure 5-6: Le flux tricuspide normal et pathologique (Nicolaidis et al.)

### 5.4.3. Implications

#### 5.4.3.1. Situation d'une régurgitation tricuspide

« A 11-13 semaines, une régurgitation tricuspide est retrouvée chez les:

Fœtus euploïdes	1 %
Fœtus avec une trisomie 21	55 %
Fœtus avec une trisomie 18	30 %
Fœtus avec une trisomie 13	30 % »

« La régurgitation tricuspide est plus fréquente si:

La gestation est à 11 plutôt qu'à 13 semaines

La clarté nucale fœtale est élevée »

#### 5.4.3.2. Dépistage la trisomie 21

« Il existe deux stratégies pour l'évaluation du flux tricuspide dans le dépistage de la trisomie 21 avec des taux de détection et de faux positifs semblables:

- Le flux tricuspide est examiné dans tous les cas.
- Le flux tricuspide est examiné seulement dans le sous-groupe de grossesses avec un risque intermédiaire après le dépistage qui combine la clarté nucale fœtale, le

RCF, le  $\beta$ -hCG libre et PAPP-A, ce qui constitue seulement 1/6ème (15 %) de la population totale ».

« L'examen du flux de la valve tricuspide améliore la performance du dépistage combiné en augmentant le taux de détection de 90% à 95% tout en diminuant le taux de faux positifs de 3% à 2.5% ».

#### 5.4.3.3. Malformations cardiaques

« La prévalence des anomalies cardiaques majeures dans les fœtus euploïdes est d'environ 4/1000.

- Le risque d'anomalies cardiaques majeures est augmenté si la clarté nucale fœtale est élevée.
- Chez les fœtus avec une clarté nucale augmentée, le risque de défauts cardiaques majeurs est:

augmenté s'il y a une régurgitation tricuspidiennne.

diminué si le flux tricuspide est normal

S'il y a une régurgitation tricuspidiennne, il convient d'examiner le cœur fœtal à la recherche d'anomalies majeures ».

### **5.5. Clarté intra-crânienne (Intra-cranial translucency: IT)**

(Chaoui et al., 2009), (Sonek et al., 2010)

« Ce marqueur s'avère très utile pour dépister le défaut d'ouverture du tube neural, le spina bifida dans le premier trimestre et la malformation d'Arnold Chiari II dans le deuxième trimestre de la grossesse » (Chaoui et al., 2009).

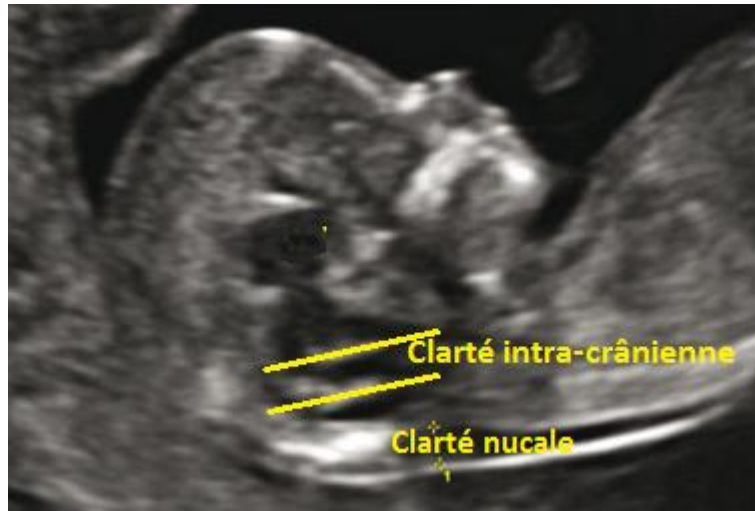


Figure 5-7: La mesure de la clarté intra-crânienne (Chaoui et al., 2009)

## 5.6. Rythme cardiaque fœtal

### 5.6.1. Mesure du rythme cardiaque fœtal (RCF)

« Nécessite une coupe transversale ou longitudinale du cœur

Le Doppler pulsé est utilisé pour obtenir 6-10 cycles cardiaques pendant la période inactive du fœtus.

Le RCF est calculé par le logiciel de l'appareil échographique ».

### 5.6.2. Implications

« Dans une grossesse normale, le RCF augmente d'environ 110 pulsations par minute (bpm) jusqu'à 170 bpm à 10 semaines et décroît alors graduellement à 150 bpm à 14 semaines ».

« Dans la trisomie 21, le RCF est légèrement augmenté et supérieur au percentile 95 dans 15% des cas ».

« Dans la trisomie 18, le RCF est légèrement diminué et inférieur au percentile 5 dans environ 15% des cas ».

« Dans la trisomie 13, le RCF est considérablement augmenté et se trouve au-dessus du percentile 95 dans 85% des cas ».

### *5.6.3. Intégration de la mesure du RCF*

« Dans le dépistage échographique et biochimique combiné du premier trimestre pour les anomalies chromosomiques, le RCF a un faible impact dans la détection de la trisomie 21 et 18 mais un impact important dans celui de la trisomie 13 ».

« De plus, l'intégration du RCF est importante pour la distinction entre trisomies 18 et 13, qui sont par ailleurs similaires en présentation, avec une augmentation de la CN et une diminution maternelle des taux de  $\beta$ -hCG libre et PAPP-A sérique ».

## **5.7. Dépistage de la pré-éclampsie** (selon la critère du FMF)

« La pré-éclampsie (PE), qui touche environ 2 % des grossesses, est une cause majeure de morbidité et de mortalité maternelle et périnatale ».

« Ce sont les pré-éclampsies précoces qui exigent un accouchement avant 34 semaines, plutôt que les PE tardives qui sont associées à un risque accru de mortalité et morbidité périnatale et les deux donnent des complications maternelles à court terme et à long terme ».

« L'identification des femmes à haut risque pour la PE pourrait potentiellement améliorer l'issue de la grossesse parce qu'un suivi intensif de la mère et du fœtus chez ces patientes conduirait à un diagnostic précoce des signes cliniques de la maladie et d'une restriction de croissance fœtale associée et éviter le développement de complications sérieuses par le biais d'interventions telles que l'administration de médicaments antihypertenseurs et un accouchement précoce ».

L'identification précoce du groupe à haut risque pour le développement de PE est également importante pour les futures études sur le rôle potentiel des interventions pharmacologiques, à compter du premier trimestre pour améliorer la placentation et réduire la prévalence de la maladie.

### *5.7.1. Mécanisme sous-jacent de la PE*

« Le mécanisme sous-jacent de la PE est, à ce qu'on pense, une anomalie de la placentation, documentée par les constatations de débit sanguin anormal dans les artères utérines maternelles et la réduction des taux sériques de produits placentaires ».

« Le risque spécifique de la patiente de développer une PE peut être prédit par une combinaison de facteurs dans l'histoire maternelle, y compris l'origine raciale noire, un haut indice de masse corporelle et les antécédents ou une histoire familiale de PE, et les mesures suivantes prises à 11-13 semaines :

pression artérielle maternelle

index de pulsatilité de l'artère utérine (IP)

niveau de PAPP-A dans le sérum maternel ».

« Le dépistage par cette approche combinée pourrait identifier environ 90% et 45% des patientes avec développement d'une PE précoce et tardive, respectivement, avec un taux de faux positifs de 5% ».

### *5.7.2. Technique du Doppler des artères utérines*

« Lors de l'évaluation de l'index de pulsatilité (IP) des artères utérines, l'âge gestationnel doit être de 11<sup>+0</sup>-13<sup>+6</sup> semaines et la LCC de 45-84 mm ».

« Une coupe sagittale de l'utérus doit être obtenue et le col de l'utérus ainsi que le canal interne du col de l'utérus doivent être identifiés. Le capteur doit être légèrement incliné d'un côté à l'autre et la couleur de cartographie des flux doit être utilisée pour identifier chaque artère utérine sur le côté du col de l'utérus ainsi que de l'utérus au niveau du canal interne ».

« Les ondes pulsées du doppler doivent être utilisées avec une fenêtre de 2 mm de manière à couvrir l'entièreté du vaisseau et une attention particulière devrait être prise pour faire en sorte que l'angle d'insonation soit inférieure à 30° ».

« Quand trois formes d'ondes similaires consécutives sont obtenues au niveau de l'artère utérine, il faut mesurer l'index de pulsatilité (IP) de l'artère utérine et calculer la moyenne de l'index de pulsatilité de l'artère utérine gauche et droite ».

## **6. ECHOGRAPHIE SYSTEMATIQUE DU DEUXIEME ET TROISIEME TRIMESTRE**

Aux 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> trimestres, l'échographie s'intéresse aux données biométriques et morphologiques pour toutes les grossesses suivies dans notre étude.

L'anamnèse biométrique inclut la mesure systématique du diamètre bipariétal (BIP), du périmètre crânien (PC), du périmètre abdominal (PA) et de la longueur fémorale (LF) (Figure 6-1).

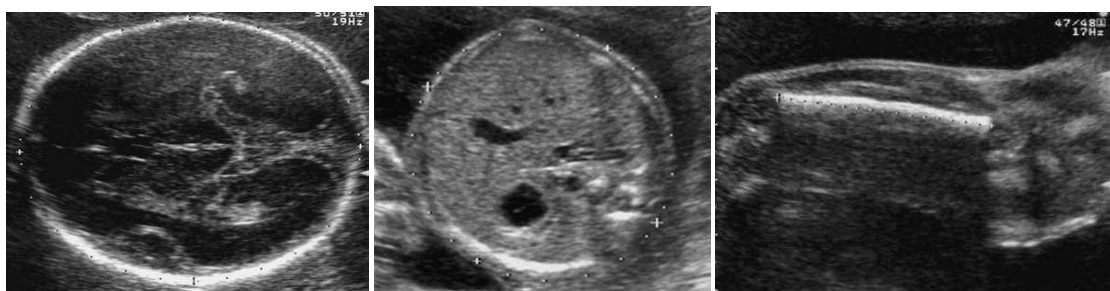


Figure 6-1 : Diamètre et périmètre crâniens; périmètre abdominal; longueur fémur

(Althuser, 2007).

L'anamnèse morphologique est faite en suivant une procédure standardisée qui oblige à examiner

- 1) le pôle céphalique (qui inclut une observation du corps calleux, du vermis cérébelleux [Figure 6-2], du cervelet et de la grande citerne [Figure 6-3], de la lèvre supérieure [Figure 6-4], de la section sagittale médiane de la face [Figure 6-5])
- 2) le thorax (qui demande une coupe des quatre cavités et gros vaisseaux [Figure 6-6])
- 3) la cavité abdominopelvienne pour regarder l'estomac, deux reins et la vessie (Figure 6-7)
- 4) le rachis et les membres (Figure 6-8)
- 5) les annexes foétales (Figure 6-9)

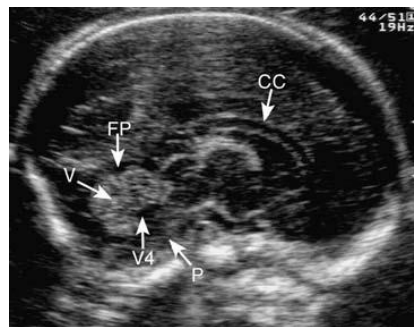


Figure 6-2 : Corps calleux et vermis cérébelleux (plan sagittal médian). CC : corps calleux;

FP : fissure primaire ; V : vermis ; V4 : 4<sup>e</sup> ventricule ; P : protubérance

(Althuser, 2007).



Figure 6-3: Cervelet et grande citerne (plan transversal). C : hémisphères cérébelleux ;

GC : grande citerne (Althuser, 2007).





Figure 6-4 : Lèvre supérieure.

(Althuser , 2007)

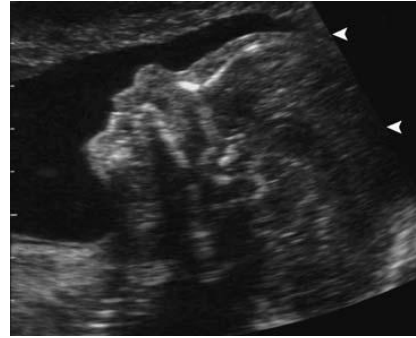


Figure 6-5: Coupe sagittale médiane de la face.

(Althuser, 2007)

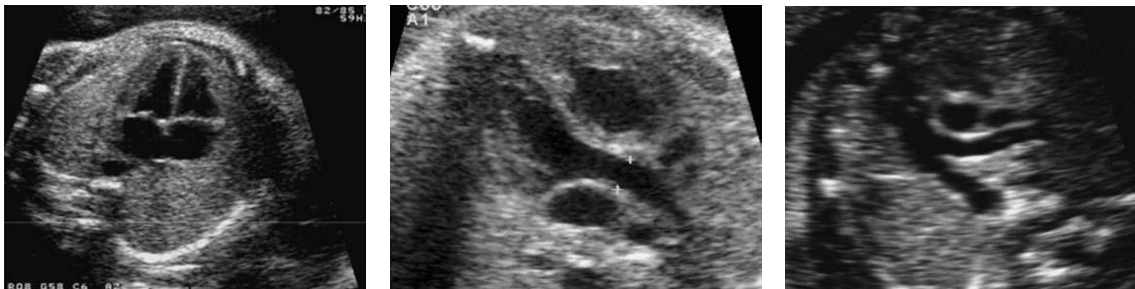


Figure 6-6 : Coupe des quatre cavités; ventricule gauche et aorte; artère pulmonaire et aorte (Althuser, 2007).



Figure 6-7: Estomac, deux reins et vessie (E: estomac; D: diaphragme; C: cœur; V: vessie

(Althuser, 2007).

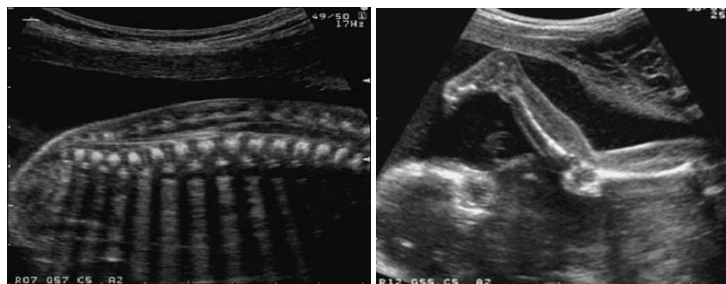


Figure 6-8 : Rachis lombosacré et moelle ; Trois segments d'un membre inférieur.

(Althuser, 2007)



Figure 6-9 : Localisation du placenta par rapport au col (Althuser, 2007).

Selon les recommandations de Coquel et Guérin (2009), nous choisissons les signes d'appel suivants des dyschromosomies au cours du 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> trimestres pour proposer un test invasif chez les patientes ou surveiller plus attentivement jusqu'à la fin de grossesse:

*6.1. Signes isolément significatifs (signes « forts ») = Indication de caryotype*

- « La mise en évidence d'un épaissement des parties moelle cervicale postérieure (nuque) est très évocatrice d'une dyschromosomie qui peut être retrouvée jusque dans 50 à 75% des cas » (Figure 6-10) ;



Figure 6-10 : Epaissement des parties moelle cervicale postérieure (> 6 mm).

Cas d'une trisomie 18 (Coquel and Guérin, 2009)

- « Un canal atrio-ventriculaire est associé dans 2/3 des cas à une trisomie 21 » (Figure 6-11) ;

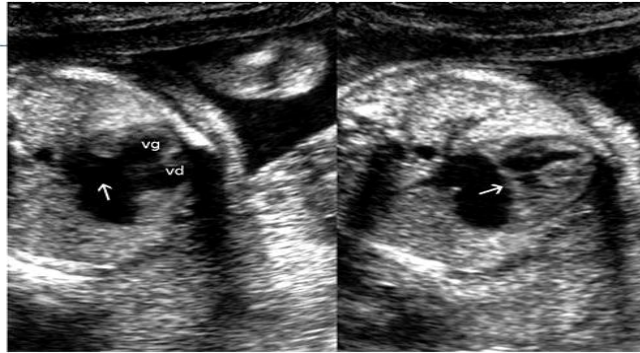


Figure 6-11 : Canal atrio-ventriculaire et trisomie 21. A gauche : absence de septum primum (->) et large defect auriculo-ventriculaire (valve ouverte), ventricules gauche (vg) et droit (ve). A droite : aspect rectiligne de la valve fermée, sans « croix du cœur)

(Coquel and Guérin, 2009).

- « Les épanchements des séreuses, à type d'épanchement pleural uni ou bilatéral, ou d'épanchement péricardique, isolé ou dans un contexte d'anasarque, peuvent être révélateurs d'une anomalie chromosomique telle que la trisomie 21 » ;
- « Une omphalocèle (surtout à contenu intestinal, plus qu'avec hépatocèle) annonce fréquemment une trisomie 13 ou 18 » (Figure 6-12).



Figure 6-12 : Omphalocèle. Noter le contenu hépatique (hépatocèle) : trisomie 18

(Coquel and Guérin, 2009).

### 6.2. Signes mineurs isolément

Certains signes d'appel n'entraînent pas obligatoirement la réalisation d'un caryotype lorsqu'ils sont isolés, mais ils rendent nécessaire un examen encore plus attentif à la recherche d'une ou de plusieurs autres anomalies parfois diagnostiquées tardivement :

- artère ombilicale unique (Figure 6-13)

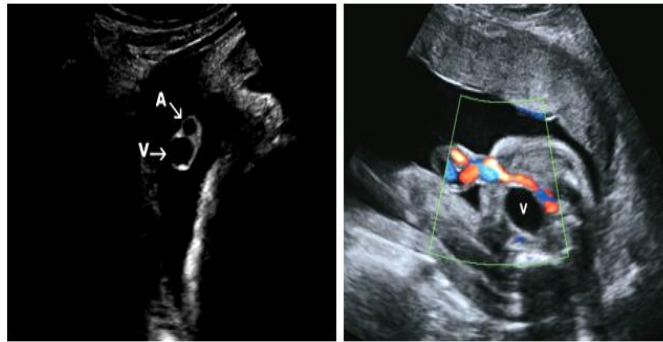


Figure 6-13: Artère ombilicale unique (Coquel and Guérin, 2009).

- collection liquidienne intra-plexuelle ou kyste des plexus choroïdes (Figure 6-14)



Figure 6-14 : Kystes des plexus choroïdes ou collections liquidiennes intra-plexuelles (22SA). Kyste asymétriques, de grande taille à droite (près de 20 mm), persistant à 25SA = trisomie 18 (Coquel and Guérin, 2009).

- hyperéchogénicité des piliers de la mitrale ou nodule intra-ventriculaire cardiaque hyperéchogène (Figure 6-15)



Figure 6-15: Hyperéchogénicité (->) d'un pilier de la mitrale (21SA) (Coquel and Guérin, 2009).

### 6.3. Situation intermédiaire

« C'est le cas des dilatations isolées des bassinets ou pyélectasies (Figure 6-16): les uns préfèrent s'assurer de la normalité des chromosomes, d'autres s'abstiennent de tout bilan surtout si la patiente est jeune et que l'échographie du 1<sup>er</sup> trimestre était strictement normale de même que les marqueurs sériques. Cette dernière attitude est habituellement celle des centres de référence ».



Figure 6-16 : Pyélectasie bilatérale à quatre mois (Coquel and Guérin, 2009).

### 6.4. Retard de croissance intra-utérin (RCIU)

« Le RCIU harmonieux (symétrique) touchant à la fois les mesures céphaliques, abdominales et segmentaires, débutant le plus souvent précocement, est un marqueur à ne pas négliger. Il est volontiers associé à une élévation de l'indice de résistance de l'artère ombilicale traduisant une pathologie placentaire. Un Doppler ombilical anormal peut également être observé sans RCIU dans un contexte de dyschromosomie ».

### 6.5. Humérus et fémurs courts

« L'humérus est raccourci de façon plus fréquente que le fémur en cas de trisomie 21. Il devrait donc être mesuré de façon systématique au cours de l'échographie. Un rapport pied/fémur anormal sera un élément supplémentaire qui conduira à rechercher d'autres signes et à pratiquer un caryotype (risque d'environ 6%) »

### 6.6. Anomalie du liquide amniotique

« Une anomalie de la quantité de liquide amniotique, plus volontiers hydramnios qu'oligoamnios, peut être associée à une anomalie chromosomique. Le risque est

d'environ 3%, majoré lorsqu'il existe un RCIU. L'indication de caryotype dépend des signes associés ».

## **7. SIGNES ECHOGRAPHIQUES DES ANOMALIES DE NOMBRE DES CHROMOSOMES**

### **7.1. Trisomie 21**

« La trisomie 21 ou syndrome de Down est l'aneuploïdie la plus fréquente dans l'espèce humaine (1/700). Sa fréquence augmente avec l'âge maternel (1/2500 à 25 ans, 1/50 à 45 ans) » (Coquel and Guérin, 2009).

Les signes échographiques au premier trimestre et leur intégration au calcul de risque sont discutés dans les Chapitres 4 et 5. Malgré le dépistage réalisé au premier trimestre, il faut rechercher la trisomie 21 lors des échographies ultérieures.

Dans une méta-analyse sur les signes mineurs réalisée par Viossat (2005), on trouve « les rapports de vraisemblance de 6 signes mineurs ». L'auteur conclut que « ces 6 signes sont indépendants de la mesure de la clarté nucale et des dosages biochimiques, ce qui rend possible leur utilisation dans une approche combinée pour calculer un risque a posteriori à partir du risque calculé au premier trimestre » (Viossat et al., 2005).

Signes	Seuil	RV+	IC <sub>95</sub>
Pyélectasie	>4 15-20SA >5 20-30SA >7 30-40SA	5,6	3,2-9,8
Nuque épaisse	>6mm	4,6	3,1-6,7
Kyste plexus choroïdes	Présence	2,6	0,98-6,9
Hum/Fém courts	< p10	4,9	3,9-6,2
Hyperéchogénicité intestinale	Présence	7,1	3,8-13,1
OPN absents ou <2,5mm	<2,5mm	6,9	

D'autres publications donnent le RV+ (Rapport de vraisemblance ou likelihood ratio [LR]) lorsqu'un signe est isolé et quand il y en a plusieurs associés. L'auteur montre que « le risque de trisomie 21 augmente surtout lorsqu'il y a au moins 2 "signes" associés ».

Signe	RV+ si isolé	RV+ si associé
Nuque épaisse	11 - 17	20,9 – 94,7
OPN courts	9,6	50,5
OPN absents	28	83
Fémur court	1,2 – 2,7	6,1 – 10,1
Humérus court	5,1 – 7,5	15,3 – 23,5
Pyélectasie	1,5 – 1,9	2,7 – 8,8
Kystes des plexus choroïdes	1	1,4 - 1,8
Spot hyperéchogène intracardiaque	1,4 – 2,8	6,3 – 8
Intestin hyperéchogène	1 – 6,7	3,7 – 33,8

Néanmoins, dans une étude de 2006, Rozenberg évalue la performance du test combiné du premier trimestre (le résultat est communiqué au clinicien et aux parents) suivi d'une échographie à mi-grossesse à la recherche de malformations. « Le taux de détection est de 89.7% pour 4.7% de taux de faux positifs ». Les auteurs ont volontairement omis de « rechercher les signes mineurs (en dehors d'une nuque épaisse) considérant que la prévalence de trisomie 21 résiduelle étant très faible après le test combiné du premier trimestre, l'amélioration du taux de détection serait faible en regard de l'augmentation du nombre d'amniocentèse » (Rozenberg et al., 2007).

Dans une étude récente (2007), Smith-Bindman a évalué « la performance de l'échographie du 2ème trimestre dans la détection de la trisomie 21 chez 9244 femmes ayant des dosages biochimiques du 2ème trimestre anormaux (risque trisomie 21 > 1/190) ». En cas d'échographie normale, le LR de trisomie 21 est de 0.55 (risque diminué d'un facteur 1.8). En cas de malformation, le LR est de 8.2, en présence d'un signe mineur il est de 1.7. Environ 90% des fœtus ayant une anomalie avaient aussi un signe mineur. Quand un signe mineur est vu en conjonction avec une malformation, le risque de trisomie 21 augmente fortement (LR = 16.7). Quand il est vu isolément, le risque

change peu (LR = 1.7) sauf dans le cas d'une nuque épaisse (LR = 12.9). Cela signifie que la présence ou l'absence d'un signe mineur (en dehors d'une nuque épaisse), modifie peu le risque.

Ces études ont bien montré que le dépistage de la trisomie 21 au 1er trimestre s'améliorant progressivement, la prévalence de trisomie 21 au 2<sup>e</sup> trimestre diminue d'autant. Cela veut donc dire que l'échographie au premier trimestre joue un rôle important dans la détection des trisomies 21.

## **7.2. Trisomie 18**

La trisomie 18 ou syndrome d'Edwards, présente une fréquence de 1/3000 à 1/6000 à la naissance, plus souvent chez les filles. La grande majorité des fœtus atteints décède in utero. Parmi ceux qui naissent vivants, les garçons survivent généralement 2-3 mois, les filles 10 mois. Les rares enfants survivants présentent une encéphalopathie profonde.

Au 1er trimestre, les signes d'appel sont (en dehors de malformations majeures) une clarté nucale augmentée, des kystes des plexus choroïdes, une bradycardie (tachycardie pour la trisomie 13)

Au 2<sup>e</sup> trimestre, les malformations détectables par échographie sont diverses et peuvent toucher tous les systèmes comme les anomalies du système nerveux central, du cœur, de l'abdomen et des membres.

Par ailleurs, l'association à un excès de liquide amniotique et des mains crispées (arthrogrypose) est fortement suggestive de trisomie 18.

Bronsteen, dans une revue de 48 cas, retrouve « 82% d'anomalies cérébrales (le plus souvent des kystes des plexus choroïdes), 55% d'anomalies cardiaques, 53% d'anomalies des membres supérieurs ». Il conclut que « la plupart des cas de trisomie 18 sont détectés par échographie et qu'en cas de kystes des plexus choroïdes isolés, sans anomalies des mains, le risque de trisomie 18 est très faible ». En effet, les kystes des plexus choroïdes isolés étant relativement fréquents dans la population fœtale normale (1



à 2%) et la trisomie 18 relativement rare, le rapport de vraisemblance reste faible (<2) et ne doit pas conduire à réaliser un caryotype.

### 7.3. Trisomie 13

La trisomie 13 ou syndrome de Patau a une prévalence de 1/4000 à 1/10000 nouveau-nés, plus fréquemment de sexe féminin. C'est la trisomie la plus rare pouvant donner naissance à un enfant vivant. La moitié des nouveau-nés décède avant 6 mois de vie et il est exceptionnel qu'ils dépassent 3 ans.

« Les malformations sont si fréquentes, qu'un diagnostic échographique peut être réalisé dans plus de 90% des cas au premier trimestre », selon Papageorghiou (2006), en combinant la mesure de la clarté nucale, du rythme cardiaque foetal (tachycardie), la recherche d'une holoprosencéphalie, d'une omphalocèle, et d'une mégavessie.

Signe	n (N = 181)	%
Holoprocencéphalie	92	50,2
Omphalocèle	92	50,2
Mégavessie	92	50,2
RCF > p95	129	71,3
CN > p95	141	77,9

D'autres malformations sont également accessibles au diagnostic au 1er trimestre.

Une cyclopie ou un hypotélorisme extrême peuvent être repérés de même qu'un pied bot ou une fente faciale majeure.

Au 2<sup>e</sup> trimestre, les malformations détectables par échographie sont diverses et peuvent toucher tous les systèmes comme les malformations du système nerveux central, du thorax, de l'abdomen et des membres.

### 7.4. Anomalies des chromosomes sexuels

Monosomie X (45X0) ou syndrome de Turner.

Elle concerne 0.4% des nouveau-nés féminins. C'est la conséquence d'une absence complète ou partielle d'un chromosome X. Le tableau clinique est très variable. Les caractéristiques

générales sont une petite taille, une dysmorphie faciale avec brachycéphalie, un rétrognathisme par hypoplasie mandibulaire et des oreilles implantées basses.

Le signe le plus évocateur au premier trimestre est l'hygroma colli et parfois un syndrome de Bonnevie-Ullrich (lymphoedème généralisé, ascite, épanchement pleuraux, RCIU, oligoamnios, décès in utero).

D'autres signes d'appel échographiques comme les malformations du système nerveux central, du thorax, de l'abdomen et des membres peuvent être présents.

Mis à part l'hygroma colli, les autres signes échographiques sont peu spécifiques.

## **7.5. Triploïdie**

La triploïdie est liée soit à la fécondation d'un ovocyte par deux spermatozoïdes (ou par un spermatozoïde diploïde), soit par la non-expulsion du deuxième globule polaire (l'ovule sera alors diploïde). En général, ces grossesses s'arrêtent en période embryonnaire et sont donc fréquemment rencontrée dans les produits de fausse-couches (20 à 25% des cas). Une môle hydatiforme peut aussi survenir.

Ces grossesses s'accompagnent volontiers de métrorragies en début de grossesse et un RCIU se développe précocement conduisant parfois à des corrections successives du terme. Au niveau fœtal, on observe de multiples malformations pouvant toucher tous les systèmes. Au niveau placentaire, celui-ci est épais et/ou le siège de petites images kystiques évoquant une môle.

Au 1er trimestre, les signes d'appel sont (en dehors de malformations majeures) une clarté nucale augmentée ou un hygroma kystique.

Au 2<sup>e</sup> trimestre, les malformations détectables par échographie sont diverses et peuvent toucher tous les systèmes.

## **7.6. Autres dyschromosomies**

D'autres dyschromosomies comme la délétion 22q11, tétrasomie 12p (syndrome de Pallister-Killan), délétion 7q11 (syndrome de Williams), délétion 4p (syndrome de Wolf-

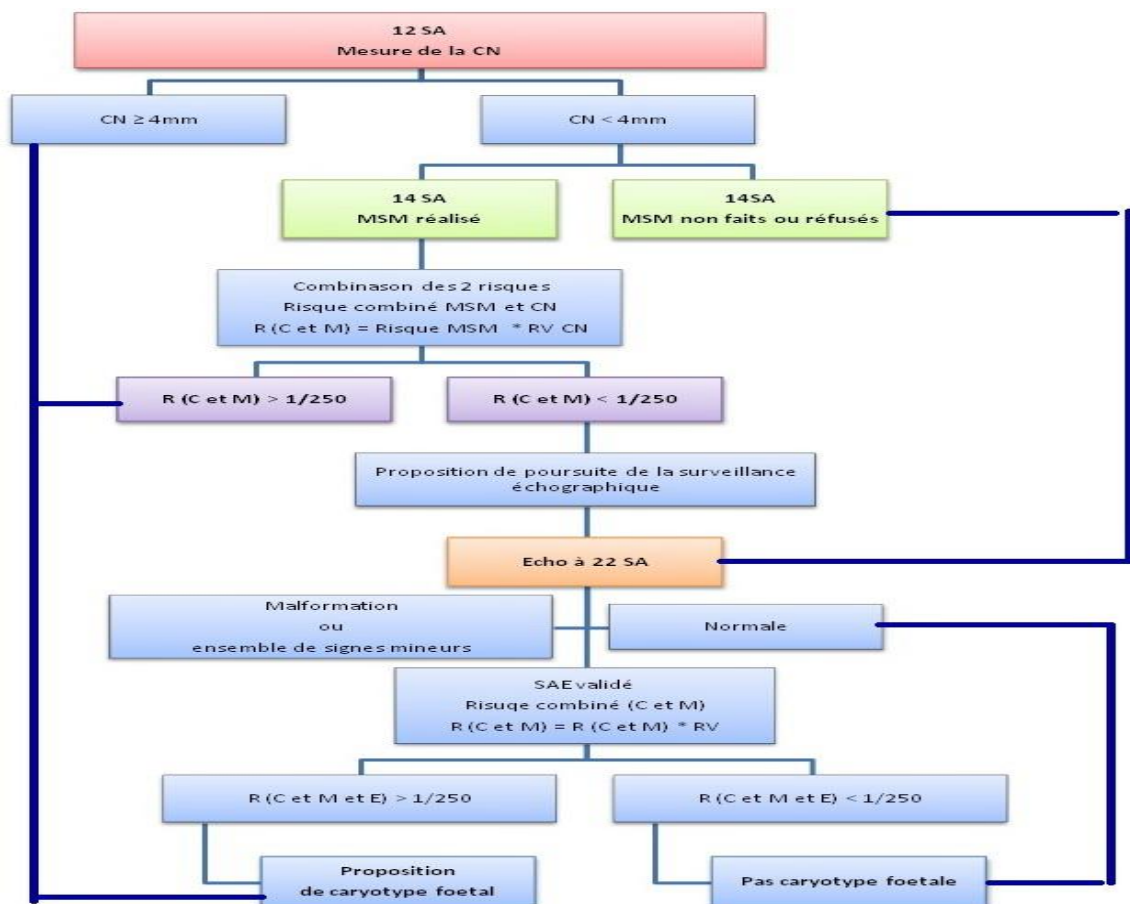
Hirschorn), délétion 5p (syndrome du cri du chat), trisomie 22 et trisomie 8 surviennent plus rarement et représentent 4.4 à 16.4% des anomalies chromosomiques. Elles sont très variées (délétions, translocations, duplications, trisomies rares, trisomies doubles, tétrasomies partielles, ...) et ne s'accompagnent pas toujours de signes échographiques.

## **8. LE DEPISTAGE DES ANOMALIES CHROMOSOMIQUES PAR LES MARQUEURS SÉRIQUES**

L'utilisation des marqueurs s'est développée pour plusieurs raisons, dont leur simplicité technique, leur coût modéré et surtout dans le but d'améliorer la qualité des critères antérieurement choisis pour proposer l'amniocentèse (en particulier l'âge maternel). « La triple association hCG-AFP-estriol (E3) ne semble pas réellement être plus performante » (Lefebvre et al., 1998). « Ces marqueurs permettent un taux de détection d'environ 60 à 70% des trisomies 21 pour un taux d'amniocentèse qui reste cependant relativement important, probablement supérieur aux 6% attendus » (Cuckle, 2000). « Leur valeur prédictive positive varie de 2 à 5% selon les séries avec pour corollaire 95 à 98% d'amniocentèses faites inutilement » (Wald et al., 2003), (Cuckle, 1995), (Haddow et al., 1992). « Ces marqueurs présentent cependant l'inconvénient d'être réalisés tardivement (au-delà 15 SA) pour avoir une sensibilité suffisante » (Lefebvre et al., 1998).

« D'autres marqueurs plus précoces sont à l'étude ( $\beta$ -hCG libre, PAPP-A) qui pourraient au vu des premiers travaux avoir une meilleure sensibilité pour un terme plus précoce avec 60% de taux de détection pour 5% d'amniocentèse » (Muller, 2005), (Spencer et al., 1992), (Macri et al., 1993), (Wald et al., 2003). Cette stratégie reste cependant dépendante de tests sériques encore insuffisamment discriminants pour déterminer les groupes à risque accru. De plus, les informations échographiques du premier trimestre permettent de suspecter une anomalie chromosomique. «Le signe d'appel échographique est primordial puisqu'il est associé dans 10 à 16% des cas à une anomalie du caryotype ». Actuellement, les patientes bénéficient de la méthode de dépistage des anomalies

chromosomiques (incluse la trisomie 21): mesure de la CN, marqueurs sériques maternels, et signes d'appel échographique du premier et deuxième trimestre (Figure 8-1). Nicolaidès et al. ont trouvé que « l'association de l'âge maternel, de la CN et des marqueurs sériques au premier trimestre (nommé le test combiné) a permis de réduire de façon significative le nombre d'amniocentèses par rapport à ce qui aurait été indiqué à partir des seuls marqueurs sériques (75% taux de détection pour 5% taux d'amniocentèse) » (Nicolaidès, 2005).



CN: Clarté nucale. RV CN: Rapport de vraisemblance lié à la mesure de la clarté nucale et à l'âge gestationnel. MSM: Marqueurs sériques maternels. SAE: Signe d'appel échographique. R (R et M et E): risque combiné entre la clarté nucale, les marqueurs sériques maternels et un ou plusieurs signe(s) d'appel(s) échographique(s).

Figure 8-1: Algorithme de dépistage prénatal combiné de la trisomie 21 (Viostat et al., 2005).

## 9. TECHNIQUES INVASIVES

### 9.1. Amniocentèse

#### 9.1.1. Définition

L'amniocentèse correspond au prélèvement de liquide amniotique. Dans le liquide amniotique, on peut « analyser des cellules fœtales provenant de la desquamation des membranes amniotiques, de la peau fœtale, de l'arbre respiratoire, et du tractus gastro-intestinal ou urinaire » (Gonçalves et al., 1998)

Dans la majorité des cas, cette technique est cependant utilisée pendant le deuxième trimestre de la grossesse pour rechercher des anomalies chromosomiques. Environ 20 ml de liquide (+ 10% de la quantité totale de liquide à cet âge gestationnel) sont prélevés. Le résultat définitif (caryotype) est obtenu 2 à 3 semaines plus tard. Un résultat rapide par Fluorescence In situ Hybridation (FISH) permettait en 48 heures d'avoir une réponse préliminaire, ce test remplacé par le MLPA.

#### 9.1.2. Indications

« Les indications de l'amniocentèse sont diverses : détermination du caryotype, recherche de maladies génétiques, surveillance de l'allo-immunisation fœto-maternelle par mesure de la bilirubinémie, mesure du rapport lécithine-sphingomyéline, pour évaluer la maturité pulmonaire en cas de risque d'accouchement prématuré, ou encore examen direct et culture en cas de suspicion de chorio-amnionite ou d'infection congénitale » (Gonçalves et al., 1998)

Les patientes qui subissent une amniocentèse sont des femmes dont le test combiné ou triple test est positif ou celles ayant des antécédents d'anomalie chromosomique chez un enfant né précédemment, les couples où l'un des partenaires est porteur d'une translocation balancée, les grossesses avec signes d'appels échographiques ou encore les patientes dont le résultat des marqueurs sanguins maternels (triple-test : AFP,  $\beta$ -hCG, E3) implique un risque augmenté d'aberration chromosomique.

### 9.1.3. Technique

La technique opératoire de l'analyse chromosomique fut réalisée suivant la procédure décrite par Gonçalves et al. (1998) : « on demande aux patientes de vider leur vessie, puis une échographie est réalisée par la voie abdominale (Figure 9-1). Après repérage échographique de la localisation du placenta, une aiguille de 20 Gauge est introduite dans l'utérus et 20 mL de liquide amniotique sont prélevés dans des conditions d'asepsies strictes, sous contrôle échographique et avec la vérification du groupe sanguin. L'amniocentèse est réalisée par des opérateurs différents et les patientes peuvent quitter l'hôpital immédiatement à la fin de la procédure. Aucune d'elle ne reçoit de tocolyse. En revanche, on leur conseillait de se reposer pendant 24 heures et elles sont informées des signes devant induire une consultation aux urgences (contractions utérines, pertes de sang (métrorragie), rupture de la poche des eaux et signes de chorioamniotite) ».

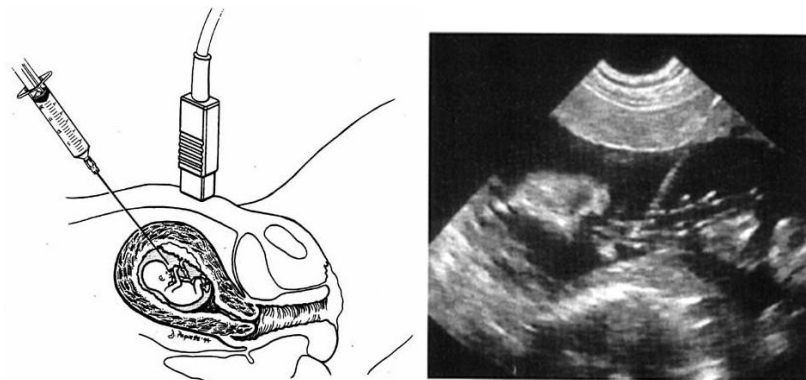


Figure 9-1: Amniocentèse

(Gonçalves et al., 1998)

### 9.1.4. Complications

Le risque de transfusion foëto-maternelle existe et rend indispensable l'injection de gammaglobulines anti-D après la procédure chez les patientes rhésus négatif porteuses d'un foetus Rh +. Cette obligation est également de mise pour les autres techniques de prélèvement. La perte de liquide amniotique par voie vaginale après amniocentèse

survient occasionnellement et se résout spontanément dans la plupart des cas, après un repos au lit de quelques jours.

« Le risque le plus important lié à l'amniocentèse reste l'avortement spontané, qui, d'après les études réalisées à ce sujet, de même que dans la pratique des centres les plus importants, est de 0.5% » (Laperelle et al.,2008).

Pour les autres études, « le risque de perte foetale estimé à 0.6-1% et est lié à une rupture prématurée des membranes et à la chorioamniotite » (Anderson and Brown, 2009), (Picone et al., 2008).

Le geste d'amniocentèse est donc relativement peu risqué, pour autant qu'il soit pratiqué dans un centre disposant d'une large expérience de cette technique.

## **9.2. Biopsie de villosités**

### *9.2.1. Définition*

Il y a deux techniques de biopsie de villosités: la biopsie trophoblaste par voie trans-cervicale et une approche par voie trans-abdominale. « La comparaison de ces deux techniques ne montre pas de réel avantage de l'une par rapport à l'autre en termes de sécurité pour la grossesse; seule la quantité de tissu trophoblastique prélevée est habituellement plus importante par biopsie trans-cervicale » (Wapner, 1998). La majorité des tests sont motivés par l'âge maternel égal ou supérieur à 35 ans. Dans la majorité des cas, les prélèvements sont effectués entre la 9ème et la 13ème semaine de grossesse. Le placenta est localisé par l'examen échographique.

Lors des prélèvements par voie trans-cervicale, le vagin est désinfecté et si une infection vaginale est mise en évidence, la procédure est postposée jusqu'à la guérison de l'infection.

### *9.2.2. Techniques*

Nous présentons la technique de biopsie trophoblaste suivant l'auteur Wapner (1998). En fait, nous n'avons pas fait cette technique dans notre étude

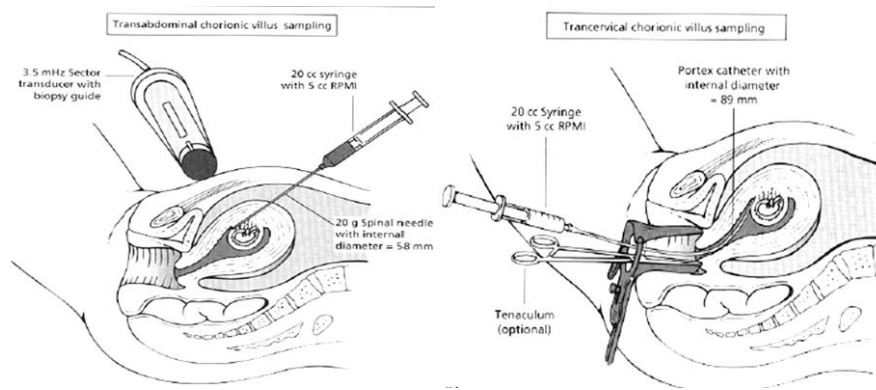


Figure 9-2: Biopsie de villosités par voie transabdominale et transcervicale.

(Wapner, 1998)

« Les villosités choriales sont prélevées par aspiration, après introduction par voie transcervicale, sous contrôle échographique, d'un cathéter souple muni d'un mandrin métallique flexible. Au maximum, une ou deux insertions de cathéter sont pratiquées lors d'une séance de prélèvement et un nouveau cathéter est utilisé à chaque tentative. Lorsque la voie trans-abdominale est choisie, une aiguille 18 gauge est introduite au niveau du site trophoblastique sous contrôle échographique (Figure 9-2). Généralement, 20 à 80 mg de villosités (poids humide) sont aspirés. L'examen échographique est prolongé après le prélèvement pour visualiser le rythme cardiaque foetal et la présence éventuelle d'un hématome intra-ou sous chorial. Les villosités sont collectées dans un milieu de transport. Ces villosités sont séparées de la caduque maternelle par aspiration ou par dissection sous microscope binoculaire ».

### 9.2.3. Complications associées à la biopsie de villosités

En pratique, on prévient généralement la patiente que « le risque d'avortement spontané lié à la biopsie de villosités est de 0.6 à 46% » (Jenkins et al., 2004). Certaines études ont suggéré, à tort, une relation causale entre la biopsie de villosités et une augmentation du risque de malformation consistant en une amputation transversale des extrémités des membres.



## 9.3. Prélèvement du sang foetal

### 9.3.1. Introduction et technique

Cette technique est décrite suivant la procédure de Santolaya et al. (1998). Aucune grossesse n'a subi une cordocentèse dans notre étude.

« La ponction du cordon ombilical est réalisée au niveau de son insertion placentaire sous contrôle échographique (Figure 9-3) ».

« Ces auteurs ont démontré la relative innocuité de cette technique (1% d'avortements spontanés), ainsi que la possibilité de répéter le prélèvement tout au long des deuxième et troisième trimestres de la grossesse ».



Figure 9-3 : Prélèvement du sang foetal.

(Santolaya et al., 1998)

« D'autres sites de ponction ont été proposés, comme la veine ombilicale dans sa partie intrahépatique et le coeur foetal. La ponction de la partie intra-hépatique de la veine ombilicale est, malgré une innocuité relative (0.9 à 2.5% de fausses couches), rarement utilisée en premier choix, et la cardiocentèse (6 à 14% de morts foetales) n'est pratiquée que tout à fait exceptionnellement ».

« Dans les problèmes d'allo-immunisation, la cordocentèse peut également s'utiliser à des fins thérapeutiques pour la transfusion in utero de globules rouges sanguins ou de plaquettes ».

« L'échographiste manie la sonde contenue dans un sac stérile pendant que l'opérateur introduit l'aiguille à travers un mandrin (gauge 21) dans le plan de l'image au niveau de

l'insertion du cordon ombilical ou, en cas d'oligo-amnios, au niveau d'une anse libre du cordon. L'aiguille est visualisée à l'écran durant tout son trajet à travers la paroi abdominale, le myomètre, le placenta, en cas d'insertion antérieure, ou la cavité amniotique, en cas d'insertion latérale ou postérieure ».

« Une ou deux tentatives sont effectuées en une séance. Une tentative est définie comme le passage de l'aiguille à travers la paroi utérine et le placenta, en cas de localisation antérieure, ou à travers la paroi utérine et la cavité amniotique en cas de localisation placentaire latérale ou postérieure ».

« Après pénétration du vaisseau, généralement la veine ombilicale, le mandrin est retiré et 2 à 5 mL de sang fœtal sont prélevés. On utilise une seringue de 5 ml sans addition d'aucune solution et l'échantillon est réparti dans les tubes contenant l'anticoagulant approprié. La confirmation qu'il s'agit de sang fœtal est obtenue immédiatement par mesure du volume corpusculaire moyen des globules rouges. Le volume corpusculaire moyen des globules rouges fœtaux diminue avec l'âge gestationnel, mais reste jusqu'à terme supérieur à celui des globules rouges maternels ».

« Après le retrait de l'aiguille, le site de ponction est observé pour évaluer le saignement, et le rythme cardiaque fœtal est enregistré ».

### *9.3.2. Complications associées à la cordocentèse*

Le risque d'avortement spontané lié à la cordocentèse varie en fonction de l'indication. Il existe en effet des indications risquées, telles que « les malformations fœtales ou le retard de croissance intra-utérin associé à un risque de perte fœtale de l'ordre de 2%, par rapport au risque de 0.2% quand la grossesse comporte un risque d'infection congénitale » (Santolaya et al., 1998). Cette technique nécessite, comme l'amniocentèse et la biopsie de villosités, une équipe entraînée au prélèvement sous contrôle échographique.

# **METHODOLOGIE**

## **1. Population et période d'étude**

Une étude prospective a été menée pendant un an (du 1<sup>er</sup> janvier au 31 décembre 2009) pour suivre toutes les femmes enceintes entre la 11 et la 13<sup>+6</sup> SA jusqu'à la fin de la grossesse au service de soins prénatals à l'hôpital universitaire à Hochiminh ville, Vietnam. L'hôpital dispose de 5 salles de consultation prénatale, 3 salles d'échographie morphologique, une salle de prélèvement sanguin et une salle génétique pour consultation et l'examen des femmes enceintes.

L'équipement échographique est constitué d'un Voluson 730Pro (GE, New York, USA) et d'un Sonoace 8800 (MEDISON, Séoul, Sud Corée). Les machines ont permis de mesurer la clarté nucale et d'examiner la morphologie fœtale aux premier et deuxième trimestres. Durant toute la durée de l'étude, les examens échographiques ont été réalisés par voie abdominale avec la sonde C5-2 et C7-3 pour la clarté nucale et la sonde 3D4-7EK pour la morphologie.

Pour le dosage de le  $\beta$ -hCG libre et du PAPP-A, on a utilisé un analysant Immulite DPC (Diagnostics Products Corporation) 2000 équipé du Typolog Software KG (Tomesch, Allemagne). L'âge maternel, l'épaisseur de la CN et les marqueurs sériques ont été combinés et calculés à l'aide du logiciel Prisca de la machine d'Immulite DPC 2000 afin d'évaluer le risque d'anomalie chromosomique fœtale parmi toutes les grossesses de l'étude.

Le caryotype du fœtus est confirmé par la technique du FISH (Fluorescence In situ Hybridization).

## **2. Echantillonnage et déroulement de l'étude**

Dans toutes les grossesses de l'étude, la clarté nucale a été systématiquement mesurée entre 11 et 13<sup>+6</sup> SA et les marqueurs sériques ( $\beta$ -hCG libre et PAPP-A) ont été dosés en

même temps que l'échographie de dépistage au premier trimestre. En suite, une échographie morphologique a été réalisée de 18 à 24 SA et les patientes sont été suivies jusqu'à leur délivrance.

Les critères d'admission du recrutement étaient: grossesse unique, âge gestationnel entre 11 et 13<sup>+6</sup> SA, et un consentement éclairé pour l'étude et l'échographie de dépistage au premier trimestre. Les critères d'exclusion du recrutement étaient: grossesse gémellaire, l'âge de gestation inférieur à 11 SA et supérieur à 14 SA, refus de participer notre étude malgré consentement éclairé.

Tableau 3-1 : Fiche d'information de consentement éclairé de l'étude

<p>ETUDE DE DEPISTAGE DES ANOMALIES FŒTALES CONSENTEMENT ECLAIRE</p> <p>Je soussigné, Madame ..... certifie avoir pris connaissance de l'étude scientifique portant sur la mesure de la carté nucale, l'échographie du premier et deuxième trimestre, le test combiné, l'amniocentèse, la malformation foetale et l'interruption médicale de grossesse.</p> <p>Par la présente, je donne mon accord pour la réalisation des examens échographiques, des diverses prises de sang concernant cette étude dans un laboratoire défini et j'autorise l'utilisation de ces informations pour la réalisation de l'étude qui m'a été clairement détaillée et la publication des résultats dans le respect de mon anonymat, en vertu du secret médical qui incombe à tout acte médical.</p> <p>Pour accord, le ..... 2009</p>
--

Une amniocentèse a été réalisée après accord du couple dans les situations suivantes: grossesse à haut risque d'anomalie chromosomique, ou histoire du fœtus anormal, ou test combiné positif ( $\geq 1$  sur 250), ou présence de signes significatifs d'anomalies échographiques au premier et/ou deuxième trimestre.

Les anomalies fœtales chromosomiques ou structurales sont notées et évaluées pour chercher s'il y a une corrélation statistique entre ces anomalies et les facteurs de risque comme l'hyper-clarté nucale, l'âge maternel avancé, l'histoire des fœtus anormaux (mort fœtale intra-utérine, malformation congénitale...).

### **3. Variables observées et critères de jugements des données**

Différentes données de chaque femme ont été relevées pour évaluer le facteur de risque d'aneuploïdie ainsi que pour optimiser le traitement, des regroupements de variables ont été effectués.

-l'âge maternel:  $\geq 35$  ans et  $< 35$  ans

-le statut de la de grossesse actuelle : à haut risque (historique d'anomalies fœtales ou contaminations par toxique), et à bas risque (dans les cas contraires),

-la gestité : 0, 1, 2 et  $\geq 3$  grossesses,

-la parité : nullipares, 1,2 et  $\geq 3$  accouchements,

-le milieu d'habitation : centre de Hochiminh ville, campagne de Hochiminh ville et autres provinces,

-la LCC a été catégorisée par tranche de 5 mm,

-la CN a été repartie par intervalle de 0.1 mm,

-le test combiné, associant l'âge maternel, l'épaisseur de la CN et les marqueurs sériques ( $\beta$ -hCG libre, PAPP-A), considéré comme «positif» pour la trisomie 21 (risque du test combiné  $\geq 1/250$ ) et «négatif» (risque du test combiné  $< 1/250$ ). Le seuil de  $1/250$  défini par Wald et al., présente 5% de taux de faux positifs pour dépister la trisomie 21 (Wald et al., 2003),

-l'anomalie fœtale a été définie par les aneuploïdies fœtales (diagnostiquées par l'amniocentèse) et les malformations de structure fœtale (détectées par échographie systématique au premier et/ou deuxième trimestre de la gestation).

## 4. Examens cliniques

### 4.1. Echographie de dépistage au premier et deuxième trimestre

#### 4.1.1. Fiche d'information de consentement éclairé d'une échographie dépistage

Tableau 4-1 : Consentement éclairé d'échographie

<p style="text-align: center;">ECHOGRAPHIE AU COURS DE LA GROSSESSE CONSENTEMENT ECLAIRE</p> <p>L'échographie est une technique médicale qui permet l'exploration du corps humain selon un procédé proche de celui du radar, utilisant les ultra-sons. Pour faire cet examen, un capteur émetteur-récepteur est glissé sur la peau de votre ventre après étalement d'un gel destiné à favoriser le passage des ultra-sons. Des publications scientifiques récentes ont démontré que des enfants qui avaient subi une échographie prénatale présentaient un développement et des résultats scolaires identiques à ceux d'enfants n'en ayant pas subi.</p> <p>L'échographie permet de mettre en évidence certaines malformations éventuelles du fœtus. Malgré les améliorations techniques, l'échographie n'est pas parfaite et il peut se produire qu'une anomalie pourtant bien présente ne soit pas détectée par l'examen.</p> <p>À l'inverse, certains aspects observés à l'échographie peuvent faire évoquer à tort une malformation du fœtus. Si un doute survenait au cours de l'examen, d'autres examens complémentaires (comme une amniocentèse ou un prélèvement sanguin par exemple) et des examens de contrôle vous seraient proposés selon la situation. Dans ce cas, l'échographie peut être une source d'anxiété pour les futurs parents.</p> <p>Au cours de la grossesse, 3 échographies de votre enfant vous seront proposées : au premier, au deuxième et au troisième trimestre de la grossesse</p> <p>La première échographie doit avoir lieu, de préférence, à 12-13 semaines d'aménorrhée. Sa particularité est de permettre la détermination de la date de début de grossesse, d'apprécier la vitalité du fœtus, la présence de grossesse gémellaire ou multiple ainsi que la clarté nucale et les autres marqueurs échographiques pour dépister les chromosomes anormaux.</p> <p>La deuxième échographie doit avoir lieu de préférence à 20-24 semaines d'aménorrhée. Elle permet un examen plus complet des différents organes afin de détecter les malformations structurelles.</p> <p>La troisième échographie doit avoir lieu de préférence à 32-34 semaines d'aménorrhée. Elle indique la position de l'enfant, son bien-être et la situation du placenta.</p> <p><b>J'accepte le fait que l'échographie soit un moyen diagnostique avec ses faiblesses et ses limites. Que l'échographie morphologique, malgré l'avancée technologique, ne permet pas d'exclure à 100% la présence d'une malformation fœtale.</b></p> <p>Fait à service des soins prénatals, le..... 2009</p> <p>Signature :</p>
--

#### 4.1.2. Compte-rendu minimum de l'échographie du premier trimestre (11-13<sup>+6</sup> SA)

La mesure échographique de la clarté nucale dans le cadre d'un dépistage organisé ne se conçoit que par des opérateurs entraînés adhérents à une technique standardisée par FMF (Nicolaidis et al.), (Weingertner and Favre, 2009)

*Les critères de mesure de la clarté nucale selon le FMF :*

- Longueur crâniocaudale comprise entre 45 et 84 mm
- Coupe sagittale et position neutre du fœtus
- Agrandir suffisamment le cliché pour visualiser la tête et la partie supérieure du thorax et réaliser les mesures à 0.1 mm près
- Bonne visualisation de la nuque et l'amnios
- Placer la branche horizontale du calliper sur le liseré hyperéchogène bordant la zone hypoéchogène de la clarté nucale
- Réaliser plus d'une mesure et retenir la plus grande

Tableau 4-2 : Compte-rendu de l'échographie du 1<sup>er</sup> trimestre

Identification de la patiente Age d'aménorrhée	
Description des conditions d'examen	<i>Bonnes</i>
	<i>Moyennes</i>
	<i>Mauvaises</i>
Nombre d'embryons, si grossesse multiple décrire la chorionicité et l'amnionité	
Voie d'abord de l'échographie	<i>Vaginale et/ou abdominale</i>
Activité cardiaque	<i>Présente</i>
	<i>Non présente</i>
Mouvements actifs de l'embryon	<i>Présents</i>
	<i>Non présents</i>
<u>Biométrie</u> : - longueur crâno-caudale - diamètre bipariétal - clarté nucale + cliché	<i>Age échographique :</i>
<u>Morphologie</u> : - contours foetaux - contenu céphalique conforme pour AG - paroi abdominale antérieure - estomac - vessie - 4 membres de 3 segments	<i>Normaux / anormaux</i>
	<i>Vus / non vus</i>
	<i>Vue / non vue</i>
	<i>Vu / non vu</i>
	<i>Vue / non vue</i>
	<i>Vus/non vus</i>
Aspect et localisation du trophoblaste	<i>Normal</i>
	<i>Décollement</i>
	<i>Kystes</i>

Annexes : - gauche - droite	<i>Vu / non vue</i>
	<i>Vue / non vue</i>
Myomètre	<i>Normal / anormal</i>
Conclusions:	<i>Aucune anomalie n'a été mise en évidence dans les conditions de réalisation de l'examen.</i>

#### 4.1.3. Compte-rendu minimum de l'échographie du deuxième trimestre

Il comporte les deux échographies morphologiques de routine, c'est-à-dire celle pour la population à bas risque et celle focalisée sur la population à haut risque, toutes deux réalisées entre 20 et 24 SA.

Les signes d'aneuploïdies pour l'échographie optionnelle : l'augmentation de la clarté nucale, hypoplasie ou agénésie de l'os propre du nez, intestin hyperéchogène, pyélectasie bilatérale, foyer hyperéchogène intra-cardiaque, l'humérus et le fémur court.

Les anomalies échographiques majeures sont définies par la malformation du tube neural, l'holoprosencéphalie, la malformation de Dandy-Walker, l'hygroma colli (hygroma cervical), une malformation cardiaque, l'omphalocèle (Sohl et al., 1999), (Fong et al., 2004)

Tableau 4-3 : Compte-rendu de l'échographie du 2<sup>e</sup> trimestre

Identification de la patiente Age gestationnel	
Description des conditions d'examen	<i>bonnes</i>
	<i>moyennes</i>
	<i>mauvaises</i>
Nombre de fœtus. Signe de chorionicité et d'amnionicité si grossesse multiple. Dans ce cas, il ne s'agit plus d'un examen de routine.	
Position fœtale	<i>St/siège/transverse</i>
Mouvements actifs fœtaux	<i>+ / ++ / +++</i>
Déglutition fœtale	<i>Vue / non vue</i>
Rythme cardiaque	<i>Régulier/irrégulier</i>
<u>Biométrie</u> : - diamètre bipariétal - périmètre crânien	



- circonférence abdominale	
- fémur	
Morphologie: - Cerveau :	
o ligne médiane	<i>Vu / non vue</i>
o ventricules latéraux	<i>Vus / non vus</i>
o plexus choroïdes	<i>Vus / non vus</i>
o cavum du septum pellucidum	<i>Vu / non vu</i>
o cervelet	<i>Vu / non vu</i>
- Face	<i>Vue / non vue</i>
- Profil	<i>Vu / non vu</i>
- Cœur:	
o situs solitus	<i>oui / non</i>
o coupe 4 cavités	<i>Vue / non vue</i>
o croisement des gros vaisseaux	<i>Vu / non vu</i>
- Poumons	<i>Vus / non vus</i>
- Diaphragme	<i>Vu / non vu</i>
- Abdomen	
o estomac	<i>Vu / non vu</i>
o foie	<i>Vu / non vu</i>
o vésicule biliaire	<i>Vue / non vue</i>
o reins	<i>Vus / non vus</i>
o vessie	<i>Vu / non vu</i>
o intestins	<i>Vus / non vus</i>
o paroi abdominale	<i>Vue / non vue</i>
- Contours fœtaux	<i>Vus / non vus</i>
- Arc neural en coupe longitudinale et en coupe transversale	<i>Vu / non vu</i>
- 4 membres de 3 segments	<i>Vus / non vus</i>
- Quantité de liquide	<i>normale</i>
	<i>oligohydramnios</i>
	<i>polyhydramnios</i>
	<i>anamnios</i>
- Placenta : - localisation	<i>antérieure</i>
	<i>postérieure</i>
	<i>fundique</i>
- insertion	<i>normale</i>
	<i>basse</i>
- aspect	<i>Normal / anormal</i>
Cordon ombilical	<i>3 vaisseaux / autre</i>
Conclusions:	<i>Aucune anomalie n'a été mise en évidence dans les conditions de réalisation de l'examen.</i>

#### 4.1.4. Compte-rendu minimum de l'échographie du troisième trimestre

Tableau 4-4 : Compte-rendu de l'échographie du 3<sup>e</sup> trimestre

Identification de la patiente	
Age gestationnel	
Description des conditions d'examen	<i>bonnes</i>
	<i>moyennes</i>

	<i>mauvaises</i>
Nombre de fœtus	
Position fœtale	<i>St/siège/transverse</i>
Mouvements actifs fœtaux	<i>+ / ++ / +++</i>
Déglutition	<i>Vue / non vue</i>
Mouvements respiratoires	<i>+ / ++ / +++</i>
Rythme cardiaque	<i>Régulier irrégulier</i>
<b>Biométrie:</b> - diamètre bipariétal - périmètre crânien - circonférence abdominale - fémur	
-> concordance de la croissance fœtale .	<i>Oui/non</i>
<b>Morphologie:</b> - Cerveau :	
o ligne médiane	<i>Vue / non vue</i>
o ventricules latéraux	<i>Vus / non vus</i>
o plexus choroïdes	<i>Vus / non vus</i>
o cavum du septum pellucidum	<i>Vu / non vu</i>
o cervelet	<i>Vu / non vu</i>
o vallée sylvienne	<i>Vue / non vue</i>
<b>- Cœur :</b>	
o coupe 4 cavités(si techniquement possible)	<i>Vue / non vue</i>
o croisement des gros vaisseaux	<i>Vu / non vu</i>
- Poumons	<i>Vus / non vus</i>
- Diaphragme	<i>Vu / non vu</i>
<b>- Abdomen</b>	
o estomac	<i>Vu / non vu</i>
o foie	<i>Vu / non vu</i>
o vésicule biliaire	<i>Vue / non vue</i>
o reins	<i>Vus / non vus</i>
o vessie	<i>Vue / non vue</i>
o intestins	<i>Vus / non vus</i>
Quantité de liquide	<i>normale</i>
	<i>oligohydramnios</i>
	<i>polyhydramnios</i>
	<i>normale</i>
Placenta : - localisation	<i>antérieur</i>
	<i>postérieure</i>
	<i>fundique</i>
- insertion	<i>normale</i>
	<i>basse</i>
- aspect	<i>Normal / anormal</i>
Cordon ombilical	<i>3 vaisseaux / autre</i>
Conclusions:	<i>Aucune anomalie n'a été mise en évidence dans les conditions de réalisation de l'examen.</i>

## 4.2. Examens à la naissance

Les nouveau-nés sont examinés par les sages-femmes après leur délivrance.

Compte-rendu d'examen à la naissance :

Tableau 4-5 : Compte-rendu d'examen à la naissance

Identification de la patiente Age maternel Age gestationnel	
Etat de la grossesse	A bas risque
	A haut risque
Accouchement : - Mode de l'accouchement - Heure de l'accouchement - Utilisation des médicaments (antibiotique, ocytocine)	
Nouveau-né : - Heure de la délivrance - Score de l'Apgar (à 1 minute/à 5 minutes) - Poids (kg) - Circulation de la tête (cm) - Apparence du nouveau-né - Membres supérieurs et inférieurs - Abdomen - Présence de l'anus - Réflexions primaires	
	Normale/anormale
	Normaux/anormaux
	Normal/anormal
	Oui/non
	Oui/non
Conclusions:	<i>Aucune anomalie n'a été mise en évidence dans les conditions de réalisation de l'examen, ou                  Il faut proposer un examen diagnostic au service néonatal.</i>

## 5. Examens de laboratoire

### 5.1. Prélèvement sanguin

A la sortie de la salle de consultation prénatale, les femmes répondant aux critères de sélection étaient invitées à se rendre dans une salle appropriée située juste à côté pour le prélèvement du sang veineux. Les activités de prélèvement se faisaient dans l'avant midi, heures du déroulement de la consultation prénatale.

Nous avons prélevé 5 mL de sang veineux et récupéré le sang dans des tubes stériles préalablement étiquetés. On a laissé le sang se décanter jusqu'à rétraction du caillot (au moins 1 heure à température ambiante 15-25°C), sinon, on risque d'avoir de la fibrine dans le sérum et une hémolyse qui pourraient gêner la réaction et donner des résultats

erronés. Ensuite, le surnageant a été récupéré à l'aide d'une pipette Pasteur stérile dans un tube préalablement étiqueté. Enfin, le prélèvement est centrifugé à 2000 tours par minute pendant au moins 15 minutes à température ambiante, en veillant à bien équilibrer la centrifugeuse. Les échantillons de sang sont conservés jusqu'à la fin de l'après-midi (15 heures), pour la formation du sérum, puis centrifugés.

## 5.2. Compte-rendu du test combiné

Tableau 5-1 : Compte-rendu du test combiné

Identification de la patiente Age maternel Age gestationnel		
Information commune:		
- Ethnie	Asiatique/Caucasien/Afrique	
- Poids (kg)		
- Nombre de fœtus		
- Tabac	Oui/non	
- Diabète type I	Oui /non	
- Fertilisation in vitro	Oui/non	
Information échographique au premier trimestre :		
- LCC (mm)		
- Clarté nucale (mm) et MoM		
Information biochimique		
- B-hCG libre (ng/mL) et MoM		
- PAPP-A (mIU/mL) et MoM		
- Ou		
- hCG (mIU/mL) et MoM		
- AFP (IU/mL) et MoM		
- $\mu$ -estriol (ng/mL) et MoM		
Le risque combiné avec les informations échographiques et biochimiques		
<p>Le graphique illustre le risque combiné en fonction de l'âge (axe X : 13 à 49 ans) et du risque (axe Y : 1:10, 1:250, 1:1000, 1:10000). Une courbe de risque combiné sépare les zones de haut risque (orange), risque intermédiaire (jaune) et faible risque (vert). Une ligne horizontale à 1:250 est marquée 'Cut off'. Une flèche pointe vers la courbe avec l'inscription 'risk of combined test'.</p>	Risque de trisomie 21 (Syndrome de Down)	
	Risque de trisomie 18 (Syndrome de Edward)	
	Risque de spina bifida	

Conclusions:	<i>La grossesse est à bas risque/ou à haut risque pour les aberrations chromosomiques. Il faut proposer une confirmation du caryotype.</i>
--------------	--

### 5.3. Protocole de conseil après le test combiné

Après le test de dépistage des anomalies fœtales, un rendez-vous est fixé avec la femme enceinte pour prendre connaissance des résultats.

En cas de séropositivité : le conseil consiste à confirmer le caryotype du fœtus.

En cas de séronégativité : le conseil concerne les comportements à risque et on explique à la patiente de se soumettre à un examen de routine suivant la demande du médecin ou gynécologue.

### 5.4. Fiche d'information de l'amniocentèse

La réalisation d'une amniocentèse entre 16 et 24 SA (au deuxième trimestre) a pour le but de rechercher le caryotype du fœtus.

Toutes les patientes ont été informées des avantages et des risques d'une amniocentèse réalisée à ce stade, notamment sur le risque de perte fœtale estimé à 0.6-1%, lié à une rupture prématurée des membranes et à la chorioamniotite (Anderson and Brown, 2009), (Picone et al., 2008). On signale les implications psychologiques d'une interruption médicale de grossesse en cas d'anomalies chromosomiques sur le caryotype.

L'acceptation de l'amniocentèse (un engagement d'amniocentèse) est faite par le couple.

L'accord après information, en vue d'un examen de dépistage concernant une amniocentèse est présenté dans le tableau 6-2.

Tableau 6-2 : Consentement éclairé de la pratique d'amniocentèse

<p>AMNIOCENTESE CONSENTEMENT ECLAIRE</p>
<p>Je, soussignée ..... certifie :</p>
<p>- Avoir été avertie par le Docteur .....de l'intérêt d'un examen anténatal sur ma personne, en l'occurrence une ponction de liquide amniotique ;</p>
<p>- Avoir reçu une information orale et bien comprise, concernant les raisons de cet examen et la technique envisagée ;</p>
<p>- Avoir compris cette technique, sachant que les risques de complication (infection, hémorragie, rupture prématurée des membranes...), liés à ce type d'examen, sont d'environ 2 à 3% et le risque de décès fœtal est d'environ 0.5% ;</p>
<p>Je continue à solliciter la réalisation de cet examen.</p>
<p>Lors de mon admission à l'hôpital, je confirme mon accord pour cet examen.</p>
<p>Date et signature .....</p>

La technique opératoire d'amniocentèse a été décrite à la section 9.1.3

#### Analyse chromosomique

L'analyse chromosomique consiste en une technique de l'hybridation in situ en fluorescence (FISH) (résultat disponible entre 24 et 48 heures) et une culture cellulaire (résultat disponible entre 15 et 21 jours en moyenne) pour chaque prélèvement et selon les techniques habituelles d'analyse. Dix millilitres de liquide amniotique sont mis en culture en utilisant le milieu Amniochrome II (Cambrex, Emerainville, France). Le kit de détermination des aneuploïdies Aneuvysion (Vysis Downer's Grove, IL, Etats-Unis) est utilisé selon les instructions du concepteur. Ce kit est composé des deux sondes, l'une spécifique des séquences centrométriques pour les chromosomes X, Y et 18, et l'autre spécifique pour des loci du chromosome 13 et du chromosome 21.

## **5.5. Protocole de conseil après l'amniocentèse**

Après l'amniocentèse, un autre rendez-vous est fixé avec la patiente pour l'informer des résultats ainsi que des traitements. L'information est centrée sur les composantes, cognitive émotionnelle et sociale.

Le travail sur la composante cognitive consiste à explorer et évaluer avec la patiente ses motivations au traitement, ses attentes, son niveau d'information, ses croyances en matière de maladie, de santé, de traitement. Il s'agit aussi d'anticiper les obstacles pouvant survenir dans la vie quotidienne de la personne et l'empêcher de prendre son traitement.

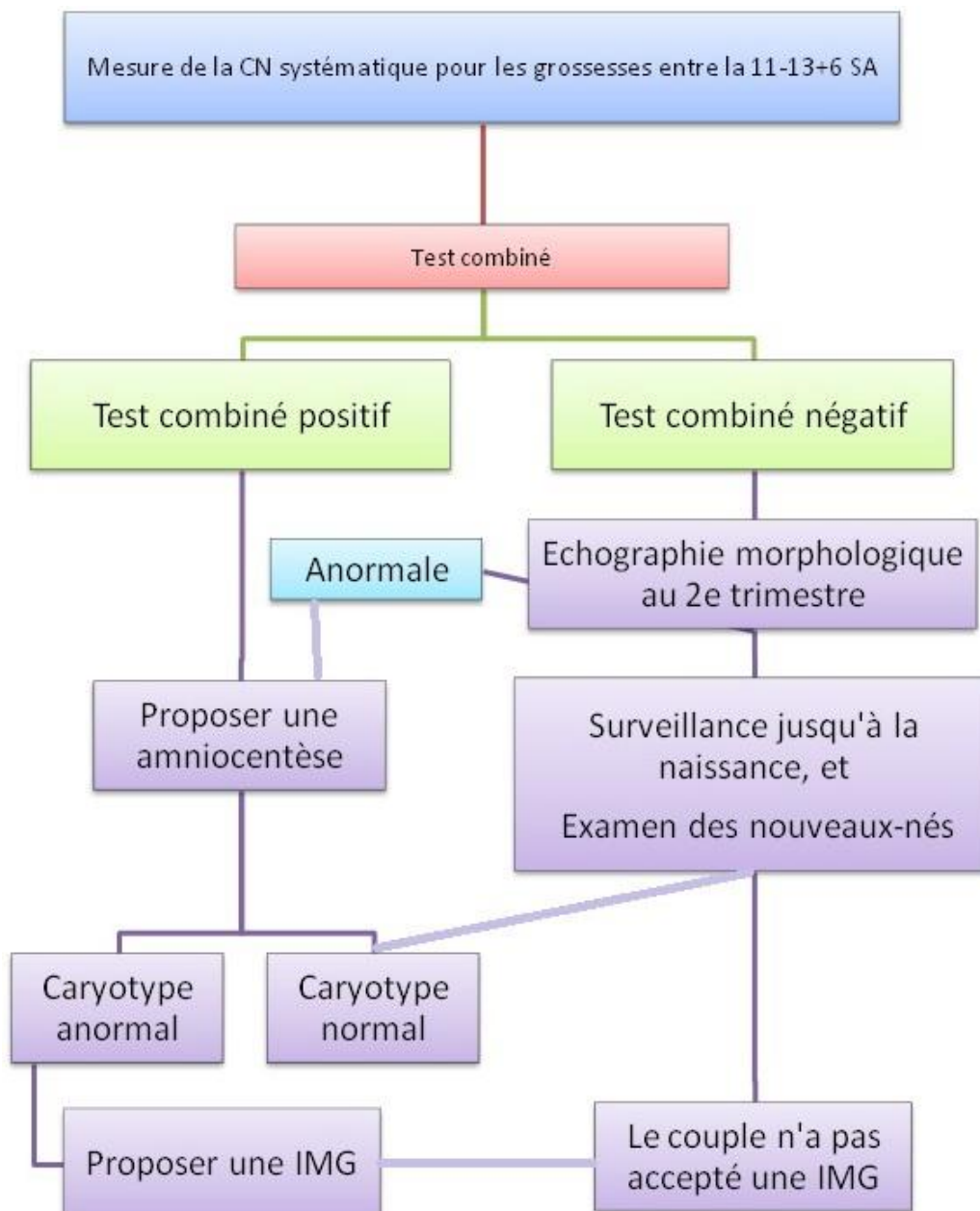
Le travail sur la composante émotionnelle vise à aborder avec la patiente le type de la malformation fœtale. Il s'agit d'identifier les peurs, les incertitudes, les humeurs dépressives, les états de stress pouvant survenir dans la vie de la patiente. Le travail est alors d'aider la personne à repérer en quoi la survenue de certains états émotionnels invalide son désir et ses capacités de soin.

Enfin, le travail sur la composante sociale cherche à prendre en compte les obstacles sociaux rencontrés par les patientes dans cette situation.

Une interruption médicale assistée de grossesse a été discutée avec les couples en présence d'une aberration chromosomique comme les trisomies 13, 18 et 21, ou lors de la détection de certaines malformations, isolées ou associées à d'autres malformations évoquant d'emblée une dyschromosomie particulière. Ainsi, devant une cardiopathie, telle la communication atrio-ventriculaire, on évoquera une trisomie 21 la découverte d'un hygroma cervical fera penser à un syndrome de Turner (XO) et l'existence de malformations digestives ou des extrémités orientera plutôt le diagnostic vers une trisomie 18.

Lorsque l'amniocentèse est normale, le fœtus sera surveillé jusqu'à la naissance suivant le programme de soins prénatals du service. Tous les bébés seront enfin examinés par les sages-femmes du bloc d'accouchement et par les pédiatres s'il y avait une anomalie néonatale détectée.

## 6. Algorithme de dépistage des aberrations chromosomiques





## 7. Traitement statistique des données

Le traitement statistique des données a été effectué à l'aide du logiciel « STATA/IC 11.1 for Windows» (Stata Corp LP, Texas, USA).

### Prévalence

Chaque grossesse ayant été classée en fœtus anormal ou normal, on a calculé le nombre total de fœtus anormaux. Sur l'ensemble des grossesses examinées, le taux de fœtus anormaux exprimé en % est donné par le rapport:

$$\frac{\text{Nombre total de foetus anormaux}}{\text{Nombre total de grossesses examinées}} \times 100$$

Une analyse descriptive de la population étudiée a été réalisée. Pour les variables quantitatives, les résultats sont exprimés en moyenne  $\pm$  écart-type (SD). Les moyennes de deux groupes sont comparées à l'aide du test de Student. La comparaison de deux proportions est réalisée à l'aide du test t à l'aide du test  $\chi^2$  ou du test exact de Fisher pour tables des contingences. Les résultats sont considérés comme significatif au niveau d'incertitude de 5% ( $p < 0.05$ ).

L'Odds Ratio (OR) a été utilisé pour mesurer l'association entre les facteurs de risque (déterminants ou associés). On a considéré comme anomalie fœtale les cas d'hyper-clarté nucale, et/ou de test combiné positif, et/ou de signes de l'échographie anormale. Le calcul des OR pour une variable catégorisée a été fait en prenant pour référence la catégorie qui avait le plus faible niveau d'exposition. « L'intervalle de confiance à 95% de l'Odds Ratio a été calculé suivant la méthode directe de Woolf » (Albert, 2005). Une association entre un facteur et l'anomalie a été établie quand l'OR est supérieur à 1. Cette association est qualifiée de significative quand l'intervalle de confiance à 95% de cet OR ne contient pas 1. L'intervalle de confiance à 95% (IC) des pourcentages a été calculé selon la formule:

$$\text{IC à 95\% du pourcentage (p)} = p \pm 1.96 \times \sqrt{\frac{p(1-p)}{n}}$$

Le test Fisher d'homogénéité a été utilisé pour évaluer la différence existant entre les valeurs observées pour les fœtus normaux et celles de leur âge maternel, lieu d'habitation, épaisseur de la clarté nucale, marqueurs de l'échographie anormale et test combiné positif.

Nous avons cherché à mesurer l'impact de chaque variable qui s'est révélée associée aux fœtus anormaux par l'épaisseur de la clarté nucale. On parle de « fraction étiologique du risque ». C'est la proportion de cas que l'on peut attribuer au facteur de risque étudié. La mesure de l'impact donne l'importance d'un facteur de risque en termes de Santé publique et peut ainsi aider à renforcer et établir les priorités d'un programme de Santé publique. Nous avons aussi cherché à connaître la qualité de l'hyper-clarté nucale et du test combiné sur le terrain pour le dépistage de la malformation fœtale. Deux indicateurs ont été utilisés : la spécificité (la capacité du test à identifier correctement les individus qui ne sont pas atteints ou vrais négatifs) et la valeur prédictive positive (la probabilité d'avoir un fœtus anormal en présence de clarté nucale augmentée).

La formule a été utilisée dans ce calcul suivant la table 2x2:

		Aneuploïdie ou Trisomie 21 ou Anomalies fœtales		
		Absence	Présence	Total
Hyper-clarté nucale ou Test combiné positif	Absence	a	b	a+b
	Présence	c	d	c+d
Total		a+c	b+d	a+b+c+d

$$\text{Spécificité (Sp) (Vrais négatifs)} = \frac{a}{a + c}$$

L'erreur type (précision statistique ou standard error en anglais SE) de la spécificité

s'écrit :  $SE (Sp) = \sqrt{\frac{Sp(1 - Sp)}{a + c}}$ . On obtient l'intervalle de confiance pour la spécificité en

calculant  $Sp \pm 1.96 SE(Sp)$

$$\text{Sensibilité (Se) (Vrais positifs)} = \frac{d}{b+d}$$

L'erreur type de la sensibilité s'écrit :  $SE (Se) = \sqrt{\frac{Se(1-Se)}{b+d}}$ . On obtient l'intervalle de

confiance pour la spécificité en calculant  $Se \pm 1.96 SE(Se)$

**Les faux positifs (false positive rate) :**  $FP = 1 - Sp$ . On obtient l'intervalle de confiance pour le taux de faux positifs en calculant  $FP \pm 1.96 SE(FP)$

**Les faux négatifs (false negative rate) :**  $FN = 1 - Se$ . On obtient l'intervalle de confiance pour le taux de faux négatifs en calculant  $FN \pm 1.96 SE(FN)$

**Le rapport de vraisemblance pour le test positif (Positive likelihood ratio, LR+)** : lorsque le test est positif, LR+, on compare la probabilité de présenter un test positif chez les sujets malades à celle de présenter un test positif chez les sujets non malades.

$$LR+ = \frac{Se}{1 - Sp}$$

**Le rapport de vraisemblance pour le test négatif (Negative likelihood ratio, LR-)** : lorsque le test est négatif, LR-, on compare la probabilité de présenter un test négatif chez les sujets malades à celle de présenter un test négatif chez les sujets non malades.

$$LR- = \frac{1 - Se}{Sp}$$

**La valeur prédictive positive (positive predictive value)**, appelée aussi **probabilité a posteriori**, est la probabilité qu'un sujet, dont le test est positif, soit atteint de la maladie

$$\text{Valeur prédictive positive (VPP)} = \frac{\text{Vrais positifs}}{\text{Vrais positifs} + \text{Faux positifs}} = \frac{d}{c+d}$$

**La valeur prédictive négative (negative predictive value)** est la probabilité qu'un sujet, dont le test est négatif, soit exempt de la maladie

$$\text{Valeur prédictive négative (VPN)} = \frac{\text{Vrais négatifs}}{\text{Vrais négatifs} + \text{Faux négatifs}} = \frac{a}{a+b}$$

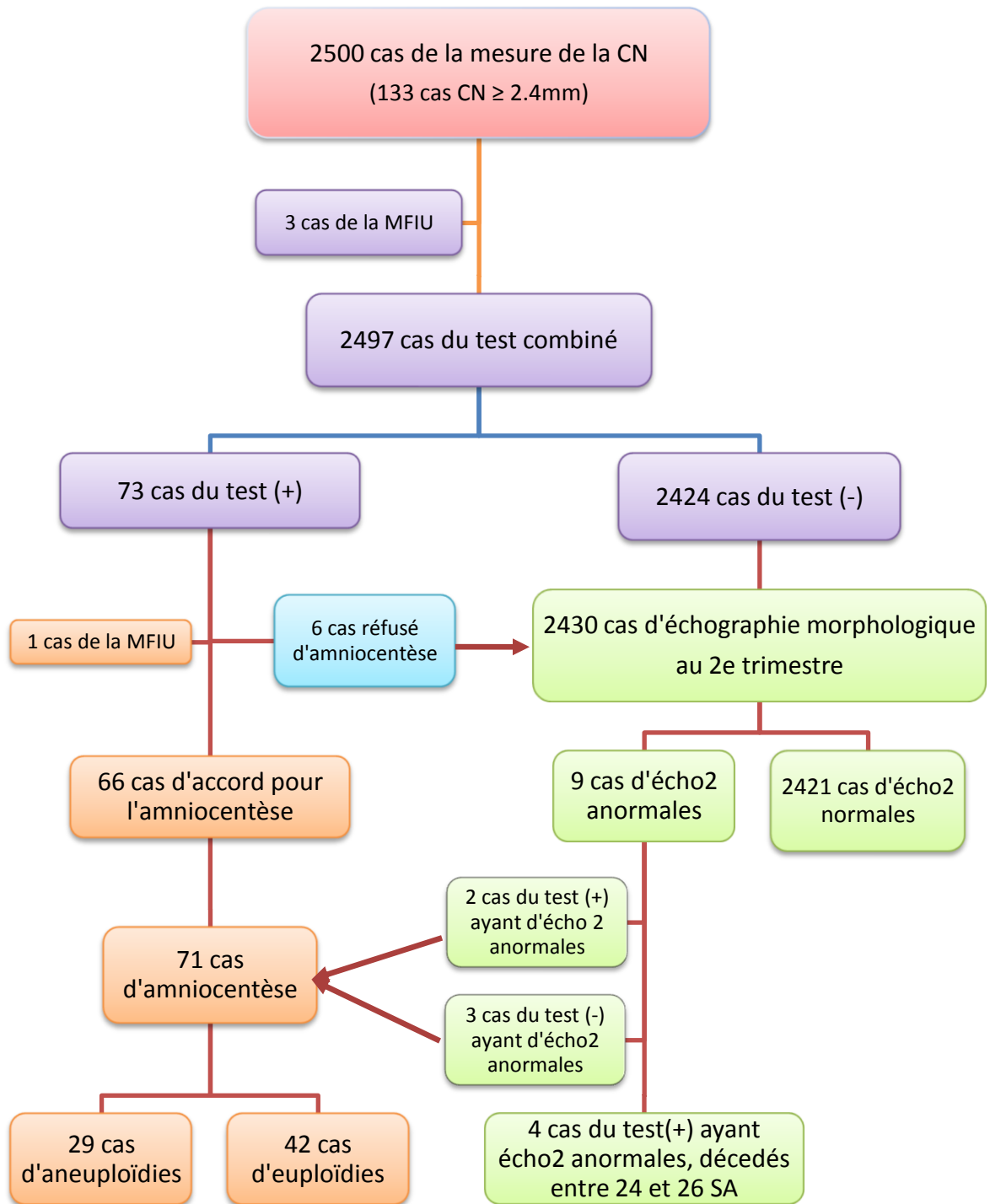
Pour chercher la combinaison des variables qui prévoit le mieux l'existence d'une malformation foetale, nous avons réalisé une régression logistique multivariée («pas à pas») pour mettre en évidence les facteurs discriminants des foetus anormaux par l'hyperclarté nucale, les signes échographiques anormaux et le test combiné positif. Seules les variables indépendantes sont retenues dans ce modèle. L'Odds Ratio (OR) est calculé pour chacune de celles-ci et fourni avec son intervalle de confiance à 95%. La méthode de régression linéaire et de corrélation est appliquée pour étudier la relation entre deux variables X et Y. La valeur seuil d'une variable quantitative est déterminée par la réalisation d'une courbe ROC (Receiver Operating Characteristics).

## **8. Considérations éthiques**

Toutes les règles de confidentialité et d'éthiques ont été respectées. Le protocole de l'étude a été approuvé par l'Inspection Médicale de l'université des sciences médicales à Hochiminh ville.

Les études menées dans l'hôpital universitaire de Hochiminh ville ont également reçu l'approbation préalable des autorités compétentes. Tous les sujets examinés ont consenti verbalement et par écrit à participer aux différentes enquêtes.

## RESULTATS ET DISCUSSION



CN : la clarté nucale    MFIU : la mort fœtale intra utérus  
 Test combiné : l'âge maternel + CN+ marqueurs sériques maternels ( $\beta$ -hCG libre et PAPP-A) du premier trimestre  
 Test (+) = Test combiné positif ( $\geq 1/250$ ) Test (-) = Test combiné négatif ( $< 1/250$ )  
 Echo = Echographie

# **1. Les différents seuils de l'épaisseur de la clarté nucale pour dépister les anomalies fœtales**

## **1.1. Introduction**

« L'association de mesure de la clarté nucale (CN) aux marqueurs sériques et à l'âge maternel est maintenant bien identifiée comme un test très utile pour dépister les aneuploïdies et particulièrement la trisomie 21 » (Fionnuala et al., 2005), (Nicolaidis, 2003), (Wald et al., 2003). De nombreuses équipes ont évalué les performances de ce test combiné et montré « une sensibilité globale de 75 à 91% pour un taux de faux positifs de 1.0-5.4% » (Nicolaidis, 2005), (Leung et al., 2008), (Theodoropoulos et al., 1998), (Marsis, 2004). Suivant Brady et al. (1998), « lorsque l'épaisseur de la CN a été augmentée, la chance de naissance d'un bébé normal sera réduite ». Il est important de définir un seuil d'hyper-clarté nucale parce que « l'épaisseur de la CN est augmentée quand il y a aussi une augmentation de la longueur crânio-caudale (LCC) » (Nicolaidis, 2003), (Nicolaidis, 2005). En conséquence, les auteurs disent « qu'il faut interpréter une hyper-CN en fonction de la LCC » (Brady et al., 1998), (Wald et al., 2003), (Hsu et al., 2003).

De nombreuses études ont défini le seuil d'hyper-CN qui permet de détecter les anomalies chromosomiques fœtales : pour certains auteurs, on a considéré « une CN supérieure ou égale à 3.0 mm permettant la détection de la trisomie 21 avec la probabilité de 75% » (Nicolaidis, 2005), (Audibert et al., 2001); d'autres auteurs ont obtenu « une valeur prédictive positive de 14.8% en choisissant le seuil de l'épaisseur de la CN à 2.5 mm » (Acacio et al., 2001), (Alexioly et al., 2009); récemment, « en utilisant un seuil supérieur ou égal au 95<sup>e</sup> percentile pour la LCC, le taux de détection de la trisomie 21 a été de 70.9% pour un taux de faux positifs de 5.8% » (Souka et al., 2006), (Kim et al., 2006). Le choix du seuil de la CN dépend de la stratégie de dépistage dans chaque pays.

Dans ce contexte, le but de ce travail est aussi d'évaluer la distribution de l'épaisseur de la CN et de définir le seuil de la CN le plus approprié pour détecter précocement les aneuploïdies et les trisomies 21 dans le programme de diagnostic prénatal au sud du Vietnam.

## **1.2. Méthodes**

Toutes les patientes venues en consultation dans le service de soins prénatals ont bénéficié d'une mesure de l'épaisseur de la CN. Cette mesure faisait partie de l'examen de routine du premier trimestre, de même que la mesure de la LCC (Salomon et al., 2009). Les mesures étaient effectuées par voie transabdominale et certifiées par la Fetal Medicine Foundation (FMF).

La moyenne et l'écart-type (ET) ont été utilisés pour résumer les données quantitatives, pour les variables qualitatives, on a calculé la fréquence de chaque catégorie.

Une courbe ROC et une analyse par régression logistique ont été réalisées afin de trouver le seuil de la CN le plus approprié pour dépister les anomalies fœtales en conduisant une l'association des aneuploïdies avec l'épaisseur de la CN. La sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive et taux de faux positifs de chaque seuil de la CN ont été calculés pour détecter précocement les aneuploïdies et trisomies 21.

## **1.3. Résultats**

### *1.3.1. Caractères maternels*

Entre janvier et décembre 2009, un total de 2500 grossesses a été inclus dans notre étude. Parmi elles, 1037 (43.9%) étaient primipares et la majorité (67.0%) vivait au centre ville (Tableau1-1). Aucune n'avait une histoire de malformations fœtales ou n'était enceinte par la fertilisation in vitro ou n'avouait un tabagisme.

Dans le groupe des femmes plus âgées ( $\geq 35$  ans), le risque des anomalies fœtales est significativement de 2.7 fois plus élevé que dans le groupe de grossesses de femmes plus jeunes ( $<35$  ans) (95%IC: 1.1-6.0 et  $p < 0.01$ ).

Tableau 1 -1 : Données anamnestiques et démographiques maternelles (N=2500).

	Moyenne $\pm$ ET	Médiane	Nombre (%)	Extrêmes
Age maternel (ans)	28.9 $\pm$ 4.5	28.0		18-47
$\geq$ 35 ans			302 (12.1)	
< 35 ans			2198 (87.9)	
Gestité		1.0		1-5
1			1037 (41.5)	
2			1260 (50.4)	
$\geq$ 3			203 (8.1)	
Parité		1.0		0-4
0			1097 (43.9)	
1			1266 (50.6)	
2			135 (5.4)	
$\geq$ 3			2 (0.1)	
Lieu d'habitation				
Centre			1676 (67.04)	
Banlieue			558 (22.32)	
Province			266 (10.64)	

(ET : écart type)

### 1.3.2. Caractéristiques fœtales

Les caractéristiques fœtales des 2500 grossesses étudiées au premier trimestre de la gestation sont présentées dans le tableau 1-2.

Tableau 1-2. : Caractéristiques fœtales (N=2500).

	Moyenne $\pm$ ET	Médiane	Extrêmes
Age gestationnel (SA)	11.8 $\pm$ 0.6	12.0	11.0-13.6
LCC (mm)	55.4 $\pm$ 8.0	55.0	45-83
BIP (mm)	20.3 $\pm$ 2.8	20.0	14-27
CN (mm)	1.6 $\pm$ 0.5	1.5	0.7-6.0

BIP : Bipariétal (mm)

Le pourcentage d'amniocentèse était 2.8% (71/2500) (95%IC: 2.2-3.6%) avec comme indication principale (2.7% [68/2500] [95%IC: 2.1-3.4%]) un test combiné positif. Aucun cas d'aberrations chromosomiques n'a été diagnostiqué à la naissance. La prévalence des anomalies fœtales s'élevait de 1.5% (38/2500) (95%IC: 1.1-2.1%) et l'incidence des aneuploïdies était à 1.2% (29/2500) (95%IC: 0.8-1.7%). On a relevé un total de 29 cas d'anomalies chromosomiques, dont la trisomie 21 (16 cas) et la trisomie 18 (7 cas), comme illustré au le tableau 1- 3.



Tableau 1-3 : Caractères des fœtus anormaux (N=2500).

	Nombre (%)	LCC (mm)		Age gestationnel (SA)		CN fœtale (mm)	
		Moyenne $\pm$ ET	Extrêmes	Moyenne $\pm$ ET	Extrêmes	Moyenne $\pm$ ET	Intervalle
Fœtus normaux	2462 (98.48)	55.4 $\pm$ 8.0	45-83	11.9 $\pm$ 0.8	11.0-13.6	1.5 $\pm$ 0.4	0.7-4.8
Fœtus anormaux	38 (1.52)	56.4 $\pm$ 6.8	45-66	11.9 $\pm$ 0.5	11.0-12.5	2.7 $\pm$ 1.0	0.8-6.0
Décès fœtal	9 (0.36)	53.9 $\pm$ 7.3	45-66	11.7 $\pm$ 0.6	11.0-12.5	3.0 $\pm$ 0.3	2.5-3.5
Aneuploïde	29 (1.16)	57.0 $\pm$ 6.7	45-66	11.6 $\pm$ 0.0	11.0-12.5	2.6 $\pm$ 1.1	0.8-6.0
Trisomie 21	16 (0.64)	56.4 $\pm$ 7.5	45-66	12.0 $\pm$ 0.5	11.2-12.5	2.7 $\pm$ 1.1	0.8-6.0
Trisomie 18	7 (0.28)	60.7 $\pm$ 3.1	58-65	12.3 $\pm$ 0.1	12.2-12.4	2.7 $\pm$ 1.0	1.7-4.8
47,XXX	2 (0.08)	53.0 $\pm$ 0.0	53-53	11.6 $\pm$ 0.0	11.6-11.6	3.1 $\pm$ 1.3	2.1-4.0
47,XXY	4 (0.16)	54.8 $\pm$ 7.9	45-63	11.8 $\pm$ 0.6	11.0-12.3	2.1 $\pm$ 1.4	0.9-4.0

Le tableau 1-3 donne en plus des anomalies fœtales, les décès en fonction de l'âge gestationnel, de la LCC et de l'épaisseur de la CN, pour chaque catégorie. On constate que la moyenne de l'épaisseur de la CN était de 1.5  $\pm$  0.4 mm pour les fœtus normaux et de 2.7  $\pm$  1.0 mm pour les fœtus anormaux. Cette différence est hautement significative ( $p < 0.0001$ ).

### 1.3.3. Corrélation entre l'épaisseur de la CN et la LCC

Le tableau 1-4 on montre que la distribution de la CN est bien corrélée à la mesure de la LCC ( $r=0.34$ ,  $p=0.001$ ) (Figure 1-1), c'est-à-dire que l'augmentation de la CN correspond à la catégorie d'intervalle de 5mm de la LCC. Le tableau 1-4 montre aussi le 95<sup>e</sup> percentile de la CN dans chaque catégorie de la LCC, nommé seuil P95(LCC). Ces seuils de la CN ont été ajustés par le changement de la LCC et augmentent de 2.1 au 2.7 mm de la première à la dernière catégorie de la LCC.

Tableau 1-4 : Moyennes et médiane de la CN suivant la catégorie de la LCC pour l'intervalle de 5mm (N=2500)

LCC (mm)	Nombre	Age maternel (ans)		LCC (mm)		CN foetale (mm)		P95 (LCC) (mm)	
		Moyenne ± ET	Médiane	Moyenne ± ET	Médiane	Moyenne ± ET	Médiane	Moyenne ± ET	Médiane
45-49	818	28.9 ± 4.3	28	46.9 ± 1.9	46	1.4 ± 0.4	1.3	2.10 ± 0.04	2.1
50-54	530	28.8 ± 4.6	28	52.9 ± 1.4	53	1.5 ± 0.4	1.4	2.23 ± 0.03	2.2
55-59	490	29.2 ± 4.7	28	57.9 ± 1.4	58	1.6 ± 0.4	1.6	2.34 ± 0.03	2.3
60-64	362	28.7 ± 4.3	28	62.8 ± 1.4	63	1.8 ± 0.5	1.7	2.45 ± 0.03	2.5
65-69	199	28.1 ± 4.3	28	67.6 ± 1.5	67	1.8 ± 0.5	1.8	2.56 ± 0.03	2.5
≥ 70	101	28.9 ± 4.1	29	74.2 ± 3.1	73	1.8 ± 0.4	1.8	2.71 ± 0.07	2.7
Total	2500	28.9 ± 4.5	28	55.4 ± 8.0	55	1.6 ± 0.5	1.5	2.29 ± 0.18	2.5

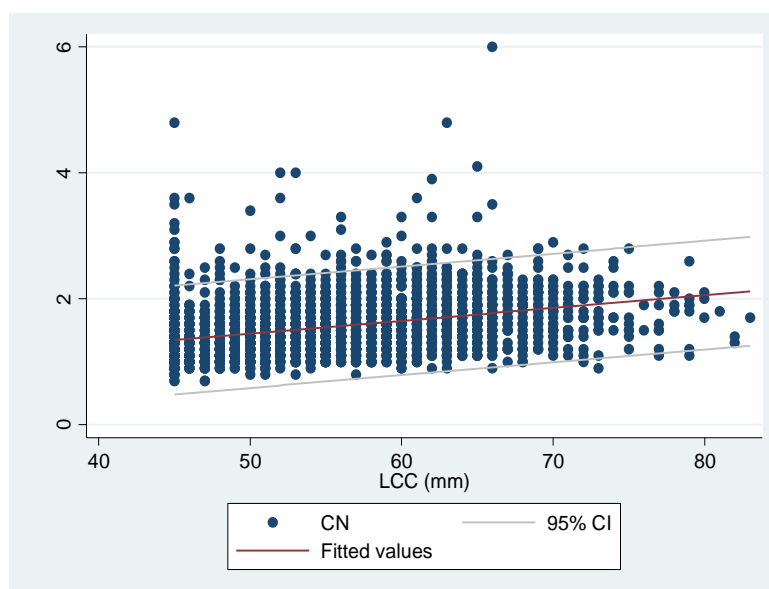


Figure 1 -1 : Distribution de la CN en fonction de la LCC.

#### 1.3.4. Choix du seuil de la CN pour détecter les aneuploïdies

La méthode de régression logistique permet de calculer l'index du risque et la probabilité d'aneuploïdies. L'application de cette méthode à nos données a conduit à l'équation suivante:

$$\text{Log(odds)} = -9.149 + 2.569 * \text{CN (mm)}$$

En «odds» = P (foetus anormal) / P (foetus normal)

Comme le coefficient de la CN (2.569) est positif, la probabilité d'avoir un foetus anormal augmente avec la CN, autrement dit : plus élevée est l'épaisseur de la CN, plus le risque d'avoir un bébé anormal augmente (Figure 1- 2).

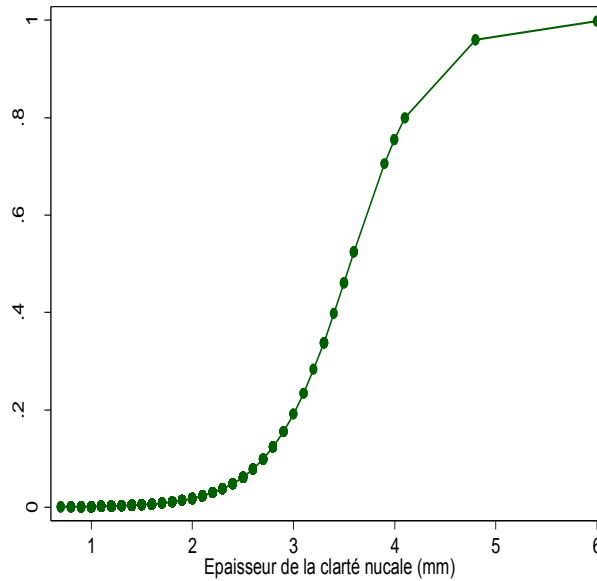


Figure 1 -2 : Probabilité d’anomalies fœtales en fonction de la CN.

En comparant la valeur diagnostique des différents seuils de la CN dans nos données, le seuil de 2.4 mm a montré la meilleure sensibilité pour détecter les aberrations chromosomiques et la trisomie 21, avec un taux de faux positifs de <5% (Tableau 1-5). En se servant de sensibilité et spécificité de la CN, une courbe de ROC a été établie afin de confirmer le seuil à 2.4 mm comme seuil optimal de la CN pour déceler les anomalies (avec Aire sous la courbe = 0.86) (Figure 1-3).

Tableau 1-5 : Spécificité, sensibilité, valeur prédictive positive (VPP) et taux de faux positifs (FP) des différents seuils de la CN pour dépister les aneuploïdies et trisomies 21

	Seuil de la CN (mm)	Spécificité(%)	Sensibilité(%)	VPP (%)	FP (%)
Aneuploïde	≥ 2.4	95.7	65.5	15.2	4.3
	≥ 2.5	97.2	55.2	19.1	2.8
	≥ 3.0	99.4	17.2	25.0	0.6
	≥ P 95 (LCC)	95.9	58.6	14.4	4.1
Trisomie 21	≥ 2.4	95.1	75.0	9.0	4.9
	≥ 2.5	96.7	65.8	12.0	3.3
	≥ 3.0	99.1	12.5	8.33	0.9
	≥ P 95 (LCC)	95.4	68.8	8.37	4.6

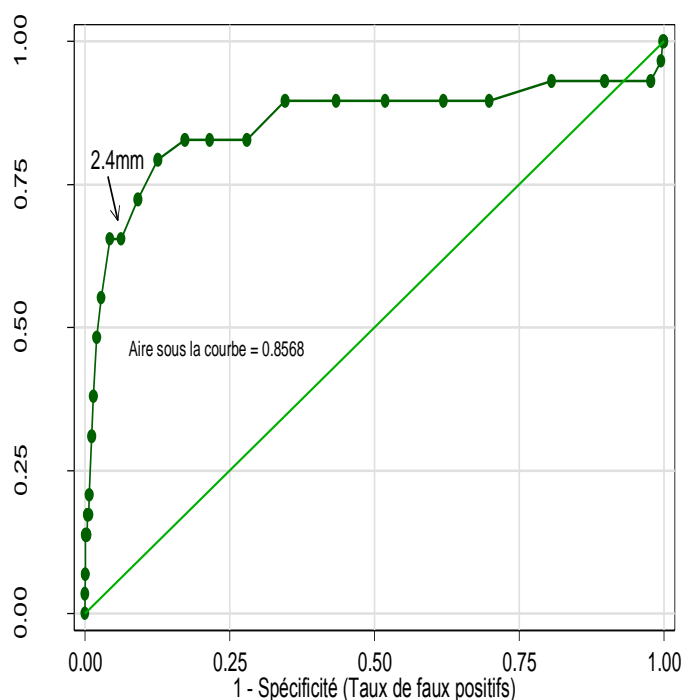


Figure 1-3 : Courbe ROC de la CN pour déceler la malformation fœtale.

*1.3.5. Comparaison des taux de détection des aneuploïdies en utilisant les différents seuils de la CN*

Le Tableau 1-6 compare le nombre de chromosomes anormaux en utilisant 4 seuils différents de l'épaisseur de la CN. Lorsqu'on choisit le seuil à 2.4 mm, le taux de détection d'aneuploïdies et de trisomie 21 est le plus élevé (19/29 cas et 12/16 cas, respectivement).

Tableau 1-6 : Anomalies chromosomiques fœtales en fonction des différents seuils de la CN (N=2500).

	Nombre	Epaisseur de la CN			
		≥2.4 mm	≥ 2.5 mm	≥ 3.0mm	≥ P95 (LCC)
Fœtus normaux	2462	107	70	19	104
Décès fœtal	9	7	6	0	5
Aneuploïdie	29	19	16	5	17
Trisomie 21	16	12	11	2	11
Trisomie 18	7	4	3	1	4
47XXX	2	1	1	1	1
47XXY	4	2	1	1	1
<b>Total</b>	<b>2500</b>	<b>133</b>	<b>92</b>	<b>24</b>	<b>126</b>

## 1.4. Discussion

L'échographie du premier trimestre de la gestation s'est révélée être un test de dépistage des anomalies chromosomiques et de la trisomie 21 performant grâce à la mesure de la CN. En utilisant le seuil de 2.4 mm, le taux de détection des aneuploïdies est de 65.5% pour un taux de faux positifs de 4.3%.

La moyenne d'âge maternel était  $28.9 \pm 4.5$  ans. Ce résultat est en accord avec ceux de Adekunle et al. (28.8 ans) (Adekunle et al., 1999), Souka et al. (29 ans) (Souka et al., 2006), qui ont conduit des études des anomalies fœtales (trisomie 21 incluses) dans les grossesses à bas risque. On constate cependant que « 58% des enfants trisomiques 21 naissent de femmes enceintes âgées  $\geq 35$ ans » (Wellesley et al., 2002), le critère de l'âge maternel plus élevé a été appliqué pour définir la population obstétricale à haut risque. Dans notre population, nous avons eu seulement 12.7% des femmes en âge avancé, cela réduisait l'influence de l'âge maternel élevé sur le risque de fœtus anormal. En fait, « la majorité des anomalies (approximativement 70%) a été trouvée dans le groupe à bas risque suivant les autres études » (Nicolaidis, 2003), (Rozenberg et al., 2007). Nos résultats sont représentatifs de la population Vietnamiennne.

De nombreuses études ont confirmé que « l'épaisseur élevée de la CN dépendait de l'augmentation de la LCC; il est donc nécessaire d'en tenir compte pour affirmer ou non une l'hyper-CN » (Hsu et al., 2003), (Chung et al., 2004), (Hyett et al., 1996), (Salomon et al., 2009). La moyenne de la CN obtenu, soit de  $1.6 \pm 0.5$  mm, est comparable aux valeurs trouvées par Hsu et al. au Taiwan ( $1.56 \pm 0.41$  mm) (Hsu et al., 2003), par Chung et al. en Corée du Sud ( $1.62 \pm 0.5$  mm) (Chung et al., 2004), mais elle est plus petite que celle de Abele et al. (1.9 mm) en Allemagne (Abele et al., 2010) et Acacio et al. (2.18 mm) au Brésil (Acacio et al., 2001). En effet, Adekunle et al. (1999) et Cheng et al. (2004) considéraient que « l'épaisseur de la CN n'a pas été effectuée pour les différentes origines ethniques » (Queisser-Luft et al., 1998). La médiane et le 95<sup>e</sup> percentile de la CN,

ajusté avec la LCC, n'étaient pas différents de ceux notés dans les travaux de Hsu et al. et Chung et al. (Hsu et al., 2003), (Chung et al., 2004). Récemment, Salomon et al. ont publié les nouvelles courbes et équations de référence pour la CN en France sur base d'une étude à grand échantillon avec 19 198 mesures de la CN. S'ils ont bien justifié le fait qu'il existait des différences entre les courbes publiées et celles décrites ici, celles-ci restent faibles. Ils ont trouvé que « le 99<sup>e</sup> percentile est situé aux alentours de 3.0 mm, ce qui correspond à la valeur rapportée par la FMF; ils ont donc recommandé d'utiliser les algorithmes de la FMF » (Nicolaidis et al.), (Salomon et al., 2009). Abele et al. mesuraient l'épaisseur de la CN chez les fœtus avec une LCC plus grande que les nôtres : 63.3 mm (extrêmes 45.0-84.0 mm) versus 55.4 mm (extrêmes 45.0-83.0 mm) (Abele et al., 2010), cependant, Acacio et al. évaluaient l'épaisseur de la CN chez les femmes enceintes à haut risque (leur moyenne d'âge était de 35.8 ans) (Acacio et al., 2001).

Ne pouvant pas pratiquer une biopsie de trophoblaste, l'amniocentèse a donc été choisie comme le «gold standard» pour diagnostiquer les aneuploïdies et évaluer chaque seuil de la CN. 71 (2.8%) patientes ont accepté une amniocentèse. En fait, « le taux d'amniocentèse a été influencé par le choix des différents seuils dans chaque algorithme de dépistage (1/200, 1/237, 1/307... du test combiné, dépistage intégré, dépistage séquentiel, ou test triple...) » (Gekas et al., 2009). C'est la raison pour laquelle le taux d'amniocentèse a augmenté de 11% en France et 16% dans les régions de Paris (Rozenberg et al., 2007), (De Vigan et al., 2002), de 84.3% en Chine (Zhang et al., 2010). Nous avons retrouvé 1.2% d'aneuploïdies dans notre série. Ce taux est similaire à l'étude de Chung et al. (1.2%) en Corée du Sud (Chung et al., 2004) et de Zhang et al. (1.91%) en Chine (Zhang et al., 2010). Cependant, notre taux était plus élevé que celui rapporté par Romosan et al. en Suède (0.31%) (Romosan et al., 2009) et moins élevé que celui obtenu par Nicolaidis et al. (3%), qui a conduit son étude dans une population

à haut risque (827 grossesses chez des femmes plus âgées et ayant des antécédents de chromosomes foetaux anormaux) (Nicolaidis et al., 1992).

« L'épaisseur de la CN augmente avec la LCC, il est donc nécessaire d'ajuster la mesure à cette LCC pour dépister les anomalies chromosomiques, particulièrement la trisomie 21 » (Nicolaidis, 2003), (Hsu et al., 2003), (Rozenberg et al., 2007), (Hyett et al., 1996), (Snijders et al., 1998). Dans la littérature, les auteurs ont recommandé de choisir le seuil de la CN à 3.0 mm, 2.5 mm, 95<sup>e</sup> percentile ou 99<sup>e</sup> percentile. « Il faut faire attention à la sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive et taux de faux positifs afin de choisir le seuil approprié de la CN » (Hyett et al., 1996). Nicolaidis et al. ont montré que « l'hyperclarté nucale (supérieure ou égale à 3.0mm) était bien identifiée comme un marqueur d'aneuploïdies et particulièrement de trisomie 21 » (Nicolaidis et al., 1992). La sensibilité de la CN à 3.0 mm était de 75%, comme décrit par Audibert et al., pour diagnostiquer la trisomie 21 (Audibert et al., 2001). Récemment, Alexioy et al. ont préféré le seuil de la CN fixé à 2.5 mm en profitant de sa valeur prédictive positive de 14.8% (Alexioy et al., 2009). En utilisant le même seuil de la CN à 2.5mm, Acacio et al. ont obtenu une sensibilité de 69.5% et 75%, respectivement, pour l'aneuploïdie et la trisomie 21 (Acacio et al., 2001). Ayant le même avis que Snijders, en ce qui concerne la relation entre l'augmentation de la CN et l'âge gestationnel (Snijders et al., 1998), Hsu et al. ont conclu « qu'il ne fallait pas utiliser le seuil de la CN indépendamment de la LCC afin de dépister le syndrome de Down ». Ils ont donc proposé « d'utiliser un seuil de la CN dépendant de l'âge gestationnel en trouvant une sensibilité de 70.9% pour le taux de faux positifs de 5.8% » (Hsu et al., 2003), (Kim et al., 2006).

Les auteurs ont bien accepté le seuil de la CN à 2.5 mm avec un taux de faux positifs de 5.5% (Scott et al.), 5.7% (Pandya et al.), et 6.3% (Jou et al.) (Scott et al., 1996), (Pandya et al., 1995), (Viostat et al., 2005). Dans notre série, au seuil de CN de 2.5 mm, nous avons retrouvé un taux de faux positifs moins élevé (2.8%) et une valeur prédictive

positive plus élevée que Alexiyo et al. (19.1% versus 14.8%) (Alexiyo et al., 2009). Néanmoins, la sensibilité de ce seuil chutait de 10% par rapport au seuil de 2.4 mm (55.2% versus 65.5%). Le but de notre étude était d'évaluer le seuil le plus approprié de la CN pour dépister les anomalies chromosomiques (la trisomie 21 incluse) au Vietnam. C'est la raison pour laquelle, il fallait choisir le seuil de la CN avec la sensibilité la plus élevée mais un taux de faux positifs (1-spécificité) inférieur à 5%. En examinant la courbe ROC, nous avons alors identifié que le seuil de la CN à 2.4 mm satisfaisait à ces conditions : 65.5% de sensibilité, 15.2% de valeur prédictive positive et 4.3% de taux de faux positifs. De plus, le nombre détecté d'aneuploïde et de trisomie 21 était plus élevé en utilisant ce seuil (19/133, 14.3% et 12/133, 12.8%). Nos chiffres sont similaires à ceux de Alexiyo et al., qui ont utilisé un seuil de la CN à 2.5 mm afin d'obtenir 14.8% d'aneuploïdies (18/122) et 9% de trisomies 21 (11/122) (Alexiyo et al., 2009). Il a aussi renforcé notre choix de seuil 2.4mm comme le meilleur seuil de la CN pour dépister les anomalies chromosomiques et trisomies 21. Suivant l'analyse par régression logistique, le seuil de 2.4 mm de la CN correspondait à une probabilité d'avoir un fœtus anormal de 5% et celle d'avoir un fœtus normal de 95%. Le seuil à 2.4 mm de la CN n'est pas encore mentionné dans la littérature.

En ce qui concerne le dépistage de la trisomie 21, nous avons eu 75% de sensibilité et 95.1% de spécificité en utilisant le seuil à 2.4 mm de la CN. Ces chiffres obtenus étaient en accord avec ceux rapporté par Pandya et al. en Angleterre (Pandya et al., 1995), Audibert et al. en France (Audibert et al., 2001), Kim et al. en Corée du Sud (Kim et al., 2006) et Acacio et al. au Brésil (Acacio et al., 2001). « La détection de la trisomie 21 était toujours trois fois plus élevée que la trisomie 18 (16/18 cas de la trisomie 21 versus 4/7 cas de la trisomie 18) » comme Acacio et al. (Acacio et al., 2001).

Récemment, Fink et al. ont proposé une valeur d'épaisseur de la CN supérieure ou égale à 2.0 mm, ce qui permettait de prévoir un risque significatif d'évolutions périnatales



défavorables (OR ajusté 14.3, 95% IC 1.8-35,  $p < 0.001$ ) (Fink et al., 2009). Il est vrai « qu'on peut choisir le seuil de la CN entre 2.0 mm et 10.0 mm en respectant la détection des anomalies chromosomiques passant de 11% à 88% » (Nicolaidis, 2003).

En conclusion, le seuil de la CN à 2.4 mm est bien identifié comme le seuil approprié pour le programme de dépistage des anomalies fœtales (particulièrement la trisomie 21) au sud du Vietnam. C'est une première étude de la prévision des aneuploïdies au Vietnam concernant l'épaisseur de la CN, le seuil de la CN à 2.4 mm qui devrait être implémentée systématiquement et validée dans une autre population obstétricale.

## **2. Evaluation du programme de dépistage de la trisomie 21 au Vietnam**

### **2.1. Introduction**

Le dépistage de la trisomie 21 est un objectif important dans le programme de diagnostic prénatal. Durant de nombreuses années, les études cherchaient les marqueurs précoces du syndrome de Down. En 1866, Langdon Down décrivait pour la première fois le phénotype de la trisomie 21: corps grand, visage plat et nez trop petit. Dans les années 1990s, Nicolaidis et al. ont montré « la valeur péjorative d'une augmentation de la CN observée chez les fœtus au cours du premier trimestre de la grossesse et de son association aux anomalies chromosomiques, particulièrement la trisomie 21 » (Nicolaidis, 2003), (Nicolaidis, 2005); ensuite, Wald et al. (2003) ont montré que « les concentrations sériques maternelles de PAPP-A étaient basses, celles de la  $\beta$ -hCG libre élevées et l'épaisseur de la CN augmentée dans le cas du syndrome de Down ». Ils ont aussi remarqué que « l'association des dosages de la PAPP-A et de la  $\beta$ -hCG libre lors de la mesure de la CN ainsi que l'âge maternel comme le test combiné du premier trimestre permettait d'améliorer la performance du dépistage de la trisomie 21 : le taux de

détection était de 80% pour un taux de faux positifs de 5% » (Wald et al., 2003). « Cette stratégie du dépistage de la trisomie 21 au premier trimestre est plus efficace que celle au deuxième trimestre de la grossesse (76% de taux de détection pour un taux de faux positifs de 5%) » (Wald et al., 2003). En outre, Cicero et al. (2003b) ont aussi confirmé que « le dépistage de la trisomie 21 utilisant le test combiné non seulement révélait 97% de foetus trisomiques 21 mais aussi d'autres aneuploïdies au premier trimestre ». De manière similaire, Nicolaidis et al. (2004) ont rapporté que « 75% des foetus trisomiques 21 avaient une hyper-clarté nucale et 70% de ceux-ci n'avaient pas l'os du nez et 25% de ceux-ci subissaient une hypoplasie maxillaire ».

Tous les efforts engagés pour dépister cette affection ont pour objet la validation d'un ou de plusieurs tests prédictifs non invasifs capables de sélectionner les patientes à haut risque. Le meilleur test serait celui qui associerait la plus grande sensibilité pour un nombre faible d'amniocentèse. A côté des indications d'amniocentèse déjà retenues (âge, antécédents d'anomalie chromosomique ou génétique, anomalie échographique), une autre proposition basée sur l'analyse conjointe d'au moins 2 marqueurs sériques est actuellement en cours d'évaluation. L'incidence de la trisomie 21 a bien été rapportée comme un cas sur 700 de naissance au Vietnam ([http://www.bretagne-vietnam.com/centrededepistagetrисomie\\_21\\_098.htm](http://www.bretagne-vietnam.com/centrededepistagetrисomie_21_098.htm)). Nous espérons diminuer le nombre d'amniocentèses dans la stratégie de dépistage de la trisomie 21. Dès 2008, l'algorithme de dépistage qui est basé sur l'association des marqueurs biochimiques ( $\beta$ -hCG libre et PAPP-A), de l'âge maternel et de l'épaisseur de la CN a été mis en place au sud du Vietnam. Il s'est avéré nécessaire d'évaluer l'efficacité et la réalisation de cet algorithme pour renforcer le programme de soins prénatals suivant les évidences médicales. En comparant les quatre stratégies de dépistage, à savoir (1) celle qui ne tenait compte que de l'âge maternel, (2) l'âge maternel plus l'épaisseur de la CN, (3) l'âge maternel plus les

marqueurs biochimiques, et (4) le test combiné, nous avons mis en place la stratégie la plus efficace possible pour détecter précocement le syndrome de Down au Vietnam.

## **2.2. Méthodes**

Nous avons instauré un protocole standard d'échographie morphologique réalisée au moment de la mesure de la CN.

Le seuil d'hyper-clarté nucale choisie est fixé, respectivement, à 2.4 mm, 2.5 mm (Acacio et al., 2001), (Alexioly et al., 2009) et au 95<sup>e</sup> percentile de la LCC (Snijders et al., 1998), (Hsu et al., 2003), afin d'évaluer et de comparer les différents taux de détection de la trisomie 21 ainsi que les taux de faux positifs.

En réduisant l'influence de la LCC, la valeur d'épaisseur de la CN a été convertie en MoM (Multiple of Median). Une régression logistique a été utilisée pour tester l'association entre la trisomie 21, l'hyper-clarté nucale (pour chacun des 3 seuils) et le test combiné. En base de la courbe de ROC, nous avons trouvé la stratégie la plus efficace pour dépister la trisomie 21 au Vietnam.

## **2.3. Résultats**

### *2.3.1. Caractéristiques de fœtus trisomiques 21*

L'incidence de l'hyper-clarté nucale était de 5.3% (133 cas), 3.7% (92 cas) et 5.0% (126 cas) aux seuils de 2.4 mm, 2.5 mm et 95<sup>e</sup> percentile, respectivement.

Nous avons détecté 0.6% de trisomie 21 (16/2500, 95%IC: 0.4-1.0%) sur un total de 2500 grossesses. Parmi les 16 cas, il y avait 12 cas (75%) ayant une hyper-clarté nucale (au seuil à 2.4 mm), 14 cas (87.5%) ayant le test combiné positif et 4 cas (25%) présentant les anomalies morphologiques majeures au deuxième trimestre de la gestation (Tableau 2-1).

Tableau 2-1 : Descriptions des 16 cas de trisomie 21

Numéro	Age maternel (ans)	Gestation	Parité	LCC (mm)	CN (mm)	CN MoM	Echographie 2	Test combiné	Caryotype
1	27	1	1	56	3.3	2.1	Normal	1:50	47XY,+21
2	37	0	0	51	2.5	1.8	Normal	1:179	47XY,+21
3	37	4	2	65	1.7	1.0	Normal	1:247	47XY,+21
4	37	3	3	51	0.8	0.6	Normal	1:145	47XY,+21
5	24	0	0	59	2.6	1.7	Normal	1:54	47XY,+21
6	42	2	2	59	2.9	1.8	Normal	1:133	47XY,+21
7	30	1	1	53	2.0	1.4	Normal	1:50	47XX,+21
8	32	1	1	45	2.8	2.2	Normal	1:238	47XX,+21
9	30	0	0	63	2.1	1.2	Absence de l'OPN	1:255	47XY,+21
10	24	0	0	45	2.8	2.2	Normal	1:70	47XY,+21
11	29	1	1	66	2.6	1.4	Normal	1:21	47XY,+21
12	26	1	1	47	2.5	1.9	Normal	1:54	47XY,+21
13	28	0	0	64	2.4	1.4	Absence de l'OPN	1:10000	47XY,+21
14	27	1	1	51	2.7	1.9	Normal	1:106	47XY,+21
15	34	1	1	66	6.0	3.3	Poly-malformation	1:51	47XY,+21
16	33	1	1	61	2.8	1.7	Normal	1:50	47XX,+21

*2.3.2. Relation entre les fœtus affectés, l'âge maternel élevé, l'hyper-CN et le test combiné*

La valeur de la CN augmente significativement chez les fœtus trisomiques 21 (Fisher's exact,  $p < 0.0001$ ) aux taux des trois seuils de la CN (2.4 mm, 2.5 mm et 95<sup>e</sup> percentile de LCC). Le test combiné montre le plus haut degré de relation avec la trisomie 21 (OR = 285,  $p < 0.0001$ ) et le meilleur moyen de détection (87.5%), comme au tableau 2-2.

Tableau 2-2 : Odds ratio (OR), taux de détection (TD) et taux de faux positifs (FP) de l'âge maternel, du test combiné et des différentes épaisseurs de la CN

	Nombre	OR (95% CI)	P-value	TD (%)	FP (%)
Age maternel ( $\geq 35$ ans)	302				
Grossesses non-affectées	298				
Trisomie 21	4	2.45 (0.57-8.13)	0.12	25.0	12.0
Hyper-clarté nucale ( $\geq 2.4$ mm)	133				
Grossesses non-affectées	121				
Trisomie 21	12	58.6 (17.3-251)	<0.0001	75.0	4.9
Hyper-clarté nucale ( $\geq 2.5$ mm)	126				
Grossesses non-affectées	115				
Trisomie 21	11	65.3 (20.2-243)	<0.0001	68.8	4.6
Hyper-clarté nucale ( $\geq P 95$ )	92				
Grossesses non-affectées	81				
Trisomie 21	11	45.3 (14.2-168)	<0.0001	68.8	3.3
Test combiné positif	73				
Grossesses non-affectées	59				
Trisomie 21	14	285 (60.1-2639)	<0.0001	87.5	2.4

En comparant les quatre méthodes de dépistage de la trisomie 21, une augmentation remarquable de la sensibilité, spécificité, et de la valeur prédictive positive a bien été notée en utilisant le test combiné (tableau 2 -3 et figure 2-1).

Tableau 2-3 : Valeur diagnostique de la trisomie 21

	Valeur diagnostique de la trisomie 21 (%)				
	Sensibilité	Spécificité	VPP	VPN	FP
Age maternel	25.0	88.0	1.3	99.5	12.0
Age maternel + valeur de la CN	81.3	88.9	4.5	99.9	11.1
Age maternel + sérum biochimique	87.5	96.8	15.1	99.9	3.2
Age maternel + valeur de la CN + tests biochimiques	87.5	97.6	19.2	99.9	2.4

(VPP : valeur prédictive positive, VPN : Valeur prédictive négative)

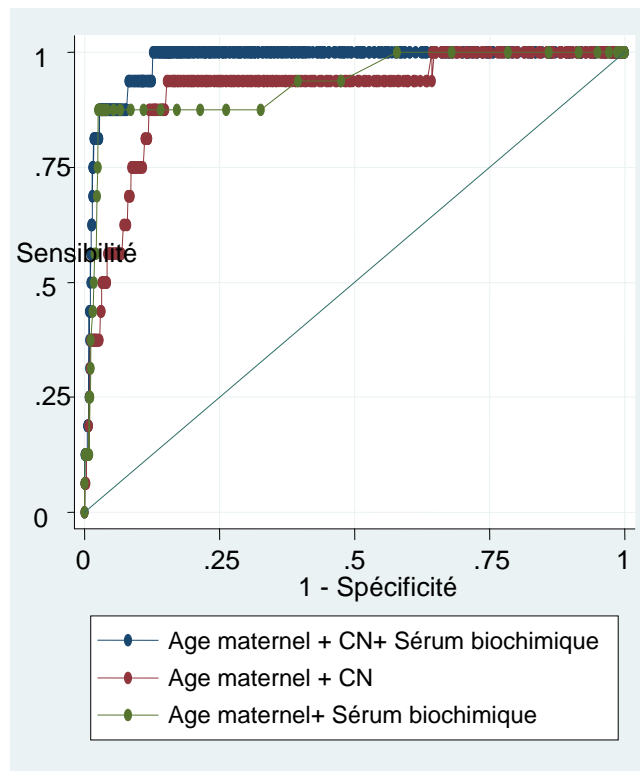


Figure 2 -1 : Comparaison de 3 courbes ROC pour dépister la trisomie 21.

## 2.4. Discussion

L'épaisseur de la CN, associée à l'âge maternel et aux marqueurs sériques comme le test combiné est une stratégie efficace pour dépister le syndrome de Down au premier trimestre de la grossesse, permettant un taux de détection de 87.5% pour un taux de faux positifs de 2.4%.

Nous constatons une prévalence de 1 trisomie 21 sur 156 grossesses (16 cas de la trisomie 21), et en fait, aucun cas de la trisomie 21 supplémentaire n'a été détecté à la naissance dans notre série. Cependant, l'étude de Bretagne a bien montré que l'incidence de la trisomie 21 était de un sur 700 naissances au Vietnam. Cette discordance peut s'expliquer de deux façons :

1) Notre échantillon d'étude de 2500 des grossesses est encore trop faible pour être représentatif de toutes les grossesses Vietnamiennes. Un recrutement plus large dans les trois régions au Vietnam est donc requis.

2) L'examen néonatal est réalisé par les sages-femmes au bloc de l'accouchement, vu le nombre d'accouchements quotidiens et la disponibilité réduite des obstétriciens et des pédiatres en salle de d'accouchement.

Dans la littérature, « plus l'âge maternel est avancé, plus la prévalence du syndrome de Down est élevée » (Marsis, 2004), (Wellesley et al., 2002). En outre, Nicolaidis et al. (2005) ont montré que « le taux de détection de la trisomie 21 était de 71.4% avec un taux de faux positifs de 1.1% chez les femmes âgées  $\geq 35$  ans » (Nicolaidis, 2003). Néanmoins, nous n'avons pas trouvé de corrélation significative entre la trisomie 21 et l'âge maternel avancé (OR = 2.45,  $p = 0.12$ ) parce que notre série concernait une population obstétricale à bas risque (moyenne d'âge maternel de  $28.9 \pm 4.5$  ans). C'est la raison pour laquelle, nous n'avons pas pu utiliser seulement le critère de l'âge maternel pour évaluer le risque de trisomie 21 chez les grossesses jeunes ( $< 35$  ans). Le taux de détection de ce critère était très bas (30%) (Nicolaidis et al., 2002), (Nicolaidis, 2003), mais le taux de faux positifs élevé (Niemimaa et al., 2001), en particulier, « l'âge maternel avancé n'avait pas un rôle important dans la combinaison de l'épaisseur de la CN et des marqueurs sériques » (Wapner et al., 2003). Theodoropoulos et al. (1998) ont rapporté le même résultat que le nôtre : deux cas de trisomie 21 chez les femmes  $\geq 37$  ans dans la population obstétricale à bas risque en Grèce (le moyenne de l'âge maternel était 29 ans, extrême 16-48 ans). Il est raisonnable de développer le programme de dépistage prénatal systématiquement dans les grossesses à bas risque et à risque intermédiaire. A l'avenir, « il sera aussi nécessaire d'établir un programme de dépistage de la trisomie 21 indépendant de l'âge maternel, car plus les femmes âgées sont nombreuses, plus élevé est le taux de faux positifs » (Niemimaa et al., 2001).

Le choix du seuil de la CN pour définir une hyper-clarté nucale est très utile dans la stratégie de soins prénatals parce que « la chance d'avoir un bébé normal est réduit quand une augmentation de la CN existe » (Nicolaidis, 2003), (Adekunle et al., 1999),

(Brady et al., 1998). De nombreuses études ont démontré que le taux de détection de la trisomie 21 variait de 75 à 91% pour un taux de faux positifs de 1% à 5.4% en appliquant le seuil de la CN à 2.5 mm et 95<sup>e</sup> percentile de la LCC (Nicolaidis, 2004), (Leung et al., 2008), (Theodoropoulos et al., 1998), (Marsis, 2004), (Maymon et al., 2000), (Wortelboer et al., 2009). Nous avons obtenu un nombre plus élevé de cas de trisomie 21 au seuil de 2.4 mm (Tableau 2-1); nous avons aussi noté que la sensibilité et le taux de faux positifs étaient meilleurs au seuil de 2.4 mm que celui à 2.5 mm ou à 95<sup>e</sup> percentile (75.0% et 4.9% versus 65.8% et 3.3% ; 68.8% et 4.6%, respectivement). Le taux de détection de 75% dans notre série était en accord avec celui décrit par Pandya et al. et Nicolaidis et al., qui ont utilisé le seuil de la CN à 2.5mm (Pandya et al., 1995), (Nicolaidis et al., 2002) et par Audibert et al., qui ont choisi le seuil au 95<sup>e</sup> percentile de la LCC (Audibert et al., 2001).

Le marqueur échographique essentiel de la trisomie 21 trouvé dans notre étude est l'hyper-clarté nucale. Ce résultat obtenu est différent de celui de l'étude de Souka et al., qui ont montré que « la moitié des déformations fœtales majeures (en ce compris la fente labiale, la dilatation ventriculaire, l'anomalie de la fosse postérieure et la malformation du cœur...) a été détectée chez les grossesses à bas risque par les deux voies échographiques abdominales et vaginales » (Souka et al., 2006), (Weiner et al., 2007). Suivant l'avis de Ebrashy et al. (2010), « il est meilleur de prendre l'échographie par la voie vaginale pour visualiser les structures fœtales ». Malheureusement, la plupart des femmes enceintes dans notre étude refusait un examen échographique par la voie vaginale pour des raisons culturelles ainsi que par peur de perte fœtale suite à l'examen échographique. En conséquence, sur un total de 16 cas trisomiques 21, nous avons obtenu 4 cas avec une CN «normale» (en-dessous à 2.4 mm) et nous n'avons observé aucune déformation fœtale dans l'échographie au deuxième trimestre (de 18-22 SA). Ceci confirme que la seule hyper-clarté nucale n'est pas suffisante pour diagnostiquer la



trisomie 21 au Vietnam, bien qu'il y ait une relation significative entre l'hyper-clarté nucale aux trois seuils et la trisomie 21 dans notre étude (OR = 45.3-65.3,  $p < 0.0001$ ).

Dans la littérature, « l'absence de l'os propre du nez a été identifiée comme un marqueur échographique pour détecter la trisomie 21 au premier et au deuxième trimestre de la gestation » (Tamsel et al., 2007). Les nombreuses études ont montré une forte association de la trisomie 21 avec l'absence d'OPN entre la 11 et la 14 SA (Cicero et al., 2001), (Cicero et al., 2003a), (Cicero et al., 2004). En outre, « 69% des fœtus trisomiques n'avaient pas d'OPN » (Nicolaidis et al., 2002). Néanmoins, nous n'avons pas trouvé beaucoup d'indices échographiques de la trisomie 21 au cours des examens morphologiques de 20-24 SA. C'est pour cette raison que nous préférons une association des autres méthodes de dépistage afin de diagnostiquer précocement cette aneuploïdie. En outre, « l'OPN absent n'étant pas en relation avec l'épaisseur de la CN » (Tamsel et al., 2007), et « le seuil d'âge maternel ne montrant aucun bénéfice dans le dépistage du syndrome de Down » (Wapner et al., 2003), « il était nécessaire de combiner les facteurs d'indices anormaux comme la méthode la plus efficace pour répondre au but du programme de ce dépistage » (Cicero et al., 2003a), (Cicero et al., 2003b).

En 2001, Nicolaidis et al. (2004) ont confirmé « qu'une association entre l'épaisseur de la CN, les marqueurs sériques et l'âge maternel constitue la stratégie la plus efficace dans le dépistage de la trisomie 21 au premier trimestre de la gestation (environ 90% de taux de détection pour 5% de taux de faux positifs) ». En suivant la recommandation d'utiliser le seuil du test combiné à 1/250 et d'accepter le taux de faux positifs de 5% (Wald et al., 2003), (Vadiveloo et al., 2009), notre algorithme du test combiné montrait 87.5% de taux de détection de la trisomie 21 (pour un taux de faux positifs de 2.4%). Le choix des seuils différents du test combiné pouvait expliquer les différences du taux de détection de la trisomie 21: Spencer et al. (1992) ont trouvé un taux de détection de 86% du taux de détection au seuil de 1/300, Niemimaa et al. (2001) ont obtenu 80% de sensibilité en

choisissant le seuil de 1/200 et Wapner et al. (2003) ont rapporté un taux de détection de 85.7% en appliquant le seuil à 1/270.

La prévalence d'un cas de trisomie 21 sur 156 grossesses au Vietnam est élevée, nécessitant de ce fait une stratégie efficace dans le programme de soins prénatals pour diagnostiquer précocement les anomalies fœtales, particulièrement la trisomie 21. Nos données ont démontré l'efficacité et la faisabilité du test combiné dans le dépistage du syndrome de Down au premier trimestre. Cette stratégie donne non seulement les évidences de dépistage précoce de la trisomie 21, mais aussi donne davantage de temps pour évaluer et analyser les résultats obtenus ainsi que pour demander aux couples de venir en consultation en cas d'anomalie détectée. Nous pouvons conclure que le test combiné constitue un élément essentiel dans la stratégie de dépistage du syndrome de Down au Vietnam.

### **3. Les évolutions fœtales et néonatales défavorables chez le fœtus ayant une hyper-clarté nucale**

#### **3.1. Introduction**

« L'hyper-CN du fœtus est non seulement le marqueur du dépistage des aneuploïdies, en particulièrement la trisomie 21, mais aussi de la précocité des décès fœtaux à cause des malformations morphologiques et syndromes génétiques » (Nicolaidis et al.), (Snijders et al., 2002), (Nicolaidis, 2004), (Souka et al., 2006). « Cette information a été utilisée pour développer la stratégie de consultation des couples et pour surveiller les grossesses appropriées » (Nicolaidis et al.).

« L'origine de l'hyper-CN est due à une accumulation de liquide dans l'espace sous-cutané pouvant être en rapport avec un retard de résorption du système lymphatique ou une compression médiastinale » (Pajkrt et al., 1999), (Weingertner and Favre, 2009). De

nombreux auteurs ont montré « le rapport existant entre une association de l'hyper-CN au premier trimestre et au début du deuxième trimestre et une issue fœtale défavorable, en ce compris la mort fœtale intra-utérine (MFIU) spontanée chez les euploïdies ou l'interruption médicale de grossesse (IMG) chez les aneuploïdies » (Weingertner and Favre, 2009), (Pandya et al., 1995), (Dane et al., 2008), (Mangione et al., 2008). Le taux d'évolution fœtale défavorable variait de 2.7% à 62% et dépendait du seuil choisi pour l'hyper-CN (à 95<sup>e</sup> percentile, ou 2.5 mm, ou 3.0 mm) et des risques de la population étudiée (Dane et al., 2008), (Westin et al., 2007), (Iliescu et al., 2008), (Queisser-Luft et al., 1998), (Kanetaka et al., 2009).

Le but du programme de soins prénatals est l'évaluation du développement fœtal et de la prévision des évolutions défavorables de la grossesse au début de la gestation. Nous avons choisi le test combiné qui associe l'épaisseur de la CN au seuil de 2.4 mm et les marqueurs sériques comme un test essentiel dans notre stratégie de détection des aneuploïdies avec une sensibilité de 65.5% et un taux de faux positifs de 4.3%. Nous avons donc évalué les évolutions défavorables chez les fœtus ayant une hyper-CN dans toutes les grossesses à bas risque qui ont consulté au notre service des soins prénatals.

### **3.2. Méthodes**

Une amniocentèse a été pratiquée pour confirmer les caryotypes fœtaux. Nous avons suivi tous les fœtus jusqu'à leur naissance et enregistré les anomalies congénitales détectées pendant les trois jours d'hospitalisation. Les décès fœtaux ont été classés en deux groupes: fausse-couches spontanées (ou mort in-utero) et IMG à cause des aneuploïdies ou anomalies graves.

Pour faciliter l'évaluation entre l'épaisseur de la CN et les évolutions défavorables chez les fœtus et nouveau-nés, nous avons classifié la CN en 5 catégories, comprenant: épaisseur de la CN normale (<2.4 mm), hyper-CN légère (2.4-3.4 mm), hyper-CN modérée (3.5-4.4 mm), hyper-CN sévère (4.5-5.4 mm) et hyper-CN très sévère ( $\geq 5.5$  mm). Nous avons

utilisé le test du  $\chi^2$  et le test exact de Fisher d'homogénéité pour comparer les évolutions défavorables du fœtus dans chaque groupe d'hyper-CN, avec un résultat statistiquement significatif à  $p < 0.01$ , puis calculé l'odds ratio et les rapports de vraisemblance par régression logistique.

### 3.3. Résultats

L'échantillon de 2500 grossesses au Vietnam a conduit à un taux de décès néonatal de 2% suite à des défauts congénitaux. La prévalence de mort fœtale était de 1.5% (37/2500) et l'incidence des aneuploïdies était de 1.2% (29/2500), dont 0.6% (16/2500) de trisomie 21 et 0.5% (13/2500) d'autres anomalies chromosomiques (Tableau 3-1). La figure 3-1 montre qu'une moyenne de CN avait la même valeur pour les trisomies 21 et les trisomies 18 ( $2.7 \pm 1.0$  mm), elle était plus élevée que le seuil de 2.4 mm pour les trisomies X ( $3.1 \pm 1.3$  mm), mais moins élevée que le seuil de 2.4 mm pour les trisomies XY. Pour un total de 13 cas (0.5%) anormaux détectés lors de l'échographie des premier et deuxième trimestres, nous avons trouvé 8 cas (0.3%) de décès spontanés et 98.5% (2462 cas) non-affectés (Tableau 3-2). Il y avait une différence significative entre les 5 groupes de la CN et l'âge maternel avancé ( $p < 0.01$ , test Fisher d'homogénéité).

Tableau 3-1 : Nombre d'anomalies fœtales dans les 5 groupes de la CN

CN	Nombre de cas	Nombre d'amniocentèses	Nombre d'anomalie foetale					
			Echo1 anormale	Echo 2 anormale	Trisomie 21	Trisomie 18 47, XXX 47, XXY		
< 2.4 mm	2367	44	0	2	4	3	1	2
2.4-3.4 mm	121	21	3	7	11	3	0	1
3.5-4.4 mm	9	3	1	0	0	0	1	1
4.5-5.4 mm	2	2	0	0	0	1	0	0
$\geq 5.5$ mm	1	1	0	0	1	0	0	0
Total	2500	71	4	9	16	7	2	4

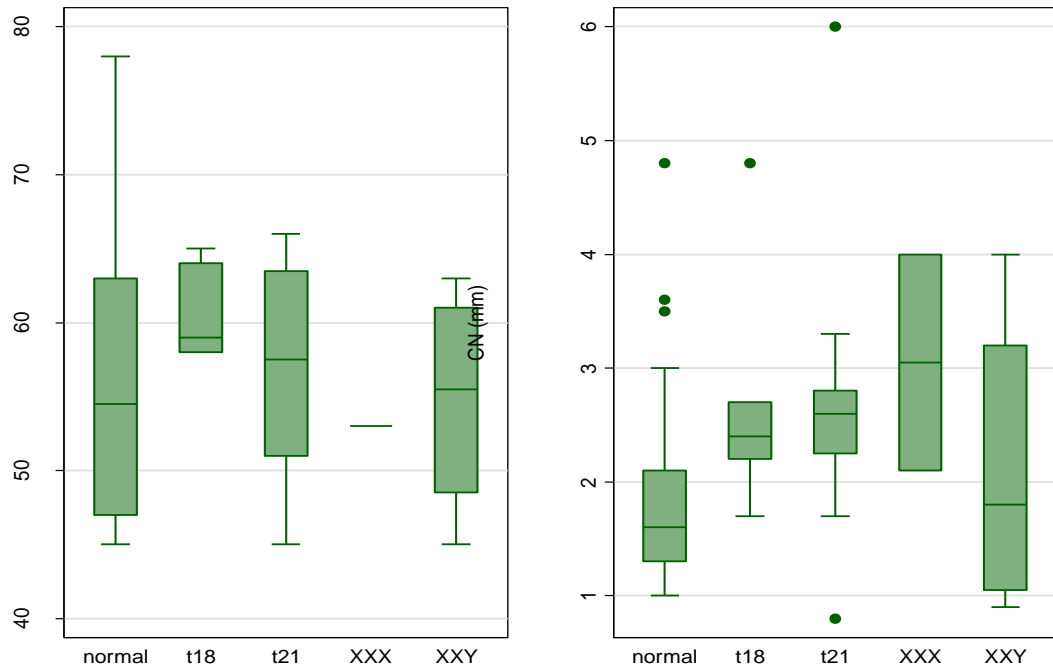


Figure 3-1 : La moyenne de la LCC et CN avec l'euploïdie et l'aneuploïdie

Tableau 3-2 : Rapport de vraisemblance (RV+) d'évolutions défavorables défavorables de grossesse dans les 5 groupes de la CN.

CN (mm)	Total	Scanner anormal		MFIU		IMG		Bébé Normal		RV+ du scanner	RV+ de la MFIU	RV+ de l'IMG	RV+ du bébé anormal
		N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)				
< 2.4	2367	2	0.1	0	0	10	0.4	2357	99.6	1	1	1	1
2.4-3.4	121	10	8.3	7	5.8	15	12.4	98	81	19.3	17.0	15.2	17.3
3.5-4.4	9	1	11.1	1	11.1	2	22.2	6	66.7	21.1	47.6	48	46.3
4.5-5.4	2	0	0	0	0	1	50	1	50	0	133.1	169.9	129.6
≥ 5.5	1	0	0	0	0	1	100	0	0	0	0	0	0
Total	2500	13	0.5	8	0.3	29	1.2	2462	98.5				

Le taux d'IMG et de MFIU dans les 5 groupes de la CN sont significativement différents ( $p < 0.0001$ , test exact du Fisher). Quand l'épaisseur de la CN était supérieure ou égale à 2.4 mm, le taux de décès fœtaux augmentait (OR=62.9 [95%IC: 28.5-148.1],  $p < 0.0001$ ). La figure 3-2 montre clairement la relation croissante du taux de mortalité en fonction de l'épaisseur de la CN, quasiment exponentielle.

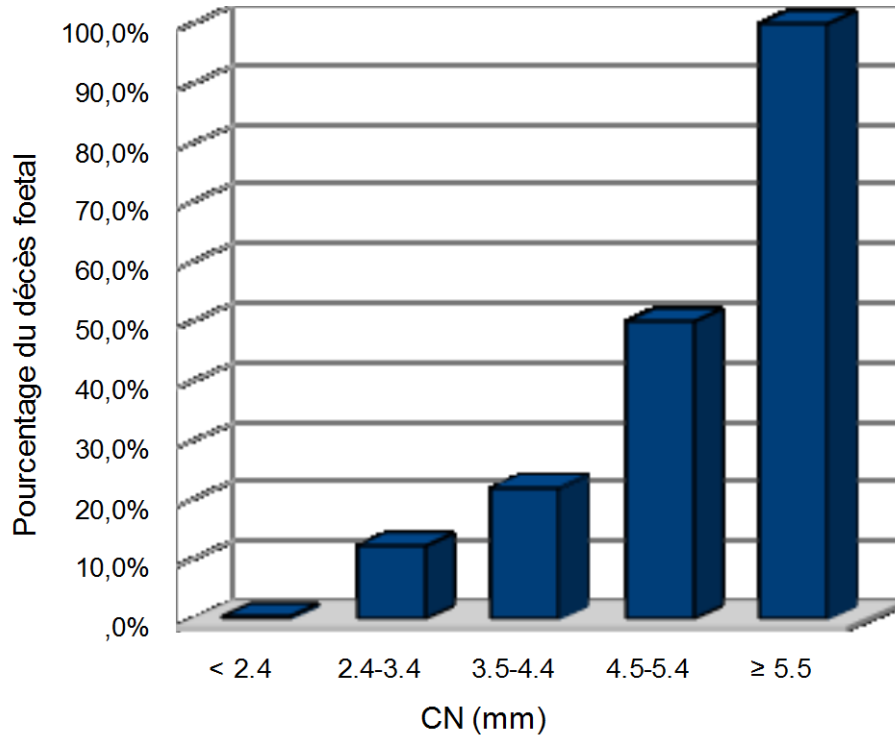


Figure 3-2 : Pourcentage de décès foetal dans les 5 groupes de la CN.

Le nombre de fausse-couches spontanées et d'IMG dans les 5 groupes de la CN a été décrit dans les tableaux 3-2 et 3-3. Dans le groupe d'hyper-CN légère (2.4-3.4 mm), pour un total de 6 fœtus avec caryotype normal examinés à la naissance, nous avons relevé un bébé porteur d'une maladie due à une déficiente du G6PD.

Le taux de structure fœtale déficiente était 27.8% (13/2500). La majorité de cette anomalie (84.6%, 11/13) a été associée à l'hyper-CN au seuil de 2.4 mm. 4 cas de malformation morphologique détectés entre 11 et 13<sup>+6</sup> SA (dont hygroma kystique, holoprosencéphalie lobaire et omphalocèle) n'ont pas été confirmés par l'échographie au deuxième trimestre parce qu'ils sont décédés spontanément donnant la période 14-16SA. Les 9 cas d'anomalies morphologiques restants étaient des poly-malformations associant des déformations à la fois du système nerveux central, du visage, des membres, de la paroi abdominale et du cœur. 0.2% (5/2500) de ces anomalies morphologiques ont été considérés comme les marqueurs échographiques afin de diagnostiquer la trisomie 21 (2/5) et trisomie 18 (3/5). Le tableau 3-3 montre les caractéristiques des fœtus morts

intra-utéro dans notre étude. Quand il existait une hyper-CN ( $\geq 2.4$  mm) au premier trimestre, les signes échographiques d'anomalies morphologiques au deuxième trimestre augmentaient significativement (OR = 123 [95%IC: 25.5-1119.0],  $p < 0.01$ ).

Tableau 3-3 : Signe d'indices échographique au premier et deuxième trimestre et décès du fœtus.

Nombre	Age Maternel (ans)	LCC (mm) / SA	SA du Scanner	CN (mm)	Test Combiné	Signes échographiques		Caryotype	Évolutions défavorable sde grossesse
						(11-13.6 SA)	(18-24 SA)		
1	28	52/11.5	11.5	3	No	Hygroma colli + Omphalocèle		non fait	Mort à 14 SA
2	34	60/12.2	12.2	3.3	No	Holoprosencéphalie		non fait	Mort à 16 SA
3	32	45/11.3	11.3	3.1	1:220	Hygroma colli		non fait	Mort à 14 SA
4	24	66/12.5	12.5	3.5	No	Cystic hygroma + Omphalocèle + Pied bot		non fait	Mort à 14 SA
5	30	63/12.3	21	2.1	1:255	Scanner normal	Absence de l'OPN + Dandy-Walker malformation	47, XY +21 IMG	
6	34	58/12.2	20	2.4	1:179	Scanner normal	Holoprosencéphalie+ Omphalocèle+ Fente labiale	47, XY +18 IMG	
7	24	45/11.3	22	2.9	1:247	Scanner normal	CIV et TGV	Refusé	Mort à 28 SA
8	41	58/12.2	20	2.2	1:145	Scanner normal	Holoprosencéphalie + hernie diaphragmatique + Artère ombilicale unique	47, XY +18 IMG	
9	28	50/11.4	18	2.8	1:50	Scanner normal	Dilatation de la fosse postérieure + fente labiale + pied bot + fémur court	Refusé	Mort à 26 SA
10	29	57/12.1	18	2.6	1:54	Scanner normal	Holoprosencéphalie + Oedema foetal et placentaire	Refusé	Mort à 24 SA
11	28	64/12.4	20	2.4	1:10000	Scanner normal	Absence de l'OPN + Diatation de la fosse postérieure +atrésie duodénale + pied bot	47, XY +21 IMG	
12	39	65/12.4	22	2.6	1:333	Scanner normal	CIV et pied bot	47, XY +18 IMG	
13	28	56/12.1	18	2.5	1:70	Scanner normal	Polyhydramnios + absence de l'OPN + duplication intestinale + artère ombilicale unique	Refusé	Mort à 24 SA

(CIV : communication intraventriculaire  
TGV : Transposition des gros vaisseaux)

### 3.4. Discussion

Nous avons trouvé que l'incidence des décès fœtaux (spontané ou IMG) était plus élevée chez les fœtus ayant une hyper-CN.

Actuellement, le taux d'aneuploïdies est doublé à chaque l'intervalle de 1.0 mm de l'hyper-CN (12.4% dans le groupe de 2.4-3.4 mm, 22.2% de 3.5-4.4 mm, 50% de 4.5-5.4 mm et 100% dans le groupe  $\geq 5.5$  mm). Ces données sont utiles pour informer les parents du risque d'issue défavorable de grossesse, en ce compris le risque de chromosome anormal, de déformation morphologique et de mort fœtale. L'incidence des aneuploïdies dans le groupe de 3.5-4.4 mm était aussi similaire à celle rapportée par Iliescu et al. (22.2% versus 25%) (Iliescu et al., 2008), mais plus faible que celle-ci décrite par Souka et al. (22.2% versus 32%) (Souka et al., 2006). Néanmoins, dans le groupe de 4.5-5.4 mm et  $\geq 5.5$  mm, le taux d'aneuploïdies s'est avéré être plus élevé que celui de Souka et al. (50% et 100% versus 49% et 67-89%) (Souka et al., 2006). Après le calcul des rapports de vraisemblance, en fonction de l'augmentation de la CN (de 17.0 à 133.1), nous pouvons confirmer qu'il y existe une association de l'hyper-CN à la mort fœtale spontanée conformément aux données de la littérature (Souka et al., 2006), (Pajkrt et al., 1999), (Bilardo et al., 1996), (Brameld et al., 2008), (Westin et al., 2007).

« Plus de 80% des défauts morphologiques les plus communs sont présents à la 12<sup>e</sup> SA, il est donc nécessaire de vérifier l'anatomie fœtale au scanner du premier trimestre de la gestation parce que l'échographie morphologique permet de détecter surtout la moitié des malformations fœtales majeures dans la grossesse à bas risque » (Souka et al., 2006).

Dans notre série, l'hygroma kystique était la plus commune anomalie détectée entre la 11 et la 13<sup>+6</sup> SA (4/13, 0.12%). « Cette anomalie est une malformation congénitale du système lymphatique, caractérisée par le remplissage de liquide dans les sacs lymphatique jugulaires bilatéraux » (Weingertner and Favre, 2009), (Kharrat et al., 2006).

Le taux d'aneuploïdies était significativement plus important dans le groupe des hygromas



par rapport au groupe des hyper-CN (55% versus 14.2%,  $p < 0.05$ ), de même que le taux d'évolutions défavorables (fausse-couches spontanées, MFIU, IMG, enfants vivants porteurs de malformations) (80% versus 18%,  $p < 0.05$ ) (Ducarme et al., 2005). Par ailleurs, Weingertner et Favre (2009) ont montré que « près de deux tiers des évolutions défavorables de grossesses présentant une augmentation de l'épaisseur nucale au premier trimestre étaient liées à la présence d'hygroma pour toutes les épaisseurs nucales confondues » (Christine et al., 2006). Dans notre série, un cas d'hygroma colli isolé et 2 cas associés avec un omphalocèle et un pied bot ont eu une évolution défavorable (tous les trois cas étaient morts spontanément à la 14 SA). Descamps explique ce type de donnée: « l'hygroma colli, et en particulier lorsqu'il est associé avec les autres malformations, est un marqueur pour prédire un taux bas de nouveau-nés vivants parce qu'il cause un œdème en raison de l'obstruction de la jugulaire lymphatique » (Descamps et al., 1997). En outre, Kharrat et al. (2006) ont montré que « 60% des fœtus porteurs d'hygroma colli détectés au premier trimestre résultaient d'une aberration d'un chromosome, décrite plus fréquemment dans la trisomie 18 et le syndrome de Turner (45XO) que dans la trisomie 21 » (Kharrat et al., 2006). Nous n'avons pas pu confirmer les caryotypes des 4 cas d'hygroma colli ni évaluer une corrélation entre l'âge maternel plus avancé et cette anomalie suivant la suggestion de Nicolaidis et al. (Nicolaidis, 2004), parce que nous ne pouvons pas pratiquer une autopsie pour des raisons religieuses et culturelles.

Il nous restait 9 cas d'anomalie morphologique détectés par l'échographie du deuxième trimestre. Parmi eux, les défauts du système nerveux central, comme l'holoprosencéphalie et la dilatation de la fosse postérieure, étaient les plus fréquemment retrouvés (4/9 et 3/9 cas). Nos chiffres sont les mêmes que ceux de Dorin et al. (Dorin et al., 1998). L'appel essentiel de la trisomie 21 était une absence d'OPN qui a été détectée plus tardivement dans notre étude (à l'échographie du deuxième trimestre). Ce résultat était tout à fait

différent de l'étude de Dane et al. (2008), qui ont décrit « la pyélectasie légère comme l'appel échographique principal de la trisomie 21 » et de la série de Cheng et al. (2004), qui ont noté « les cardiopathies comme les signes essentiels du syndrome de Down ». De nombreuses études ont montré « qu'une augmentation de la CN à l'échographie du premier trimestre entre 11 et 13<sup>+6</sup> SA était l'expression phénotypique d'anomalies chromosomiques, ainsi que d'un large éventail de malformations du cœur et du squelette, des membres » (Souka et al., 2006), (Dane et al., 2008), (Mangione et al., 2008), (Cheng et al., 2004), (Nicolaidis et al., 2002), (Rozenberg et al., 2007). En réalité, un rapport de vraisemblance d'hyper-CN pour les anomalies morphologiques (c'est-à-dire le rapport entre la probabilité d'une malformation morphologique et la probabilité de ne pas avoir une malformation pour une hyper-CN) augmente en accord avec une augmentation de la CN (19.3-21.1) dans notre série.

Nous avons obtenu une incidence de 1.5% de morts fœtales, indépendante du facteur de risque de l'âge maternel (avancé ou jeune) et de l'histoire obstétrique anormale (fausse-couche, mort fœtale intra-utérine, malformation congénitale...) comparable au rapport de Westin et al. (Westin et al., 2007).

L'examen néonatal et l'autopsie sont très importants pour évaluer la valeur du programme des soins prénatals. Rozenberg et al. (2007) ont confirmé que « 60% de fœtus normaux identifiés par l'échographie avaient une anomalie morphologique diagnostiquée par l'examen à la naissance ». Les auteurs ont proposé « un examen fœtal attentif et une échocardiographie systématique pour tous les fœtus dont l'hyper-CN et le caryotype sont normaux » (Dane et al., 2008), (Bilardo et al., 1996). Nous n'avons pas encore établi un programme d'examen néonatal et d'échocardiographie dans notre service. En conséquence, le taux des aneuploidies et malformations fœtales (1.5%, 37/2500) était peut-être plus bas que dans la réalité de notre population obstétricale. Nous espérons

pouvoir compléter le programme de soins néonataux, particulièrement l'échocardiographie, dans notre stratégie de dépistage des anomalies fœtales.

En dépit des limitations, nous obtenons la même conclusion que les publications de la littérature: « le risque de grossesses défavorables est proportionnel à l'augmentation de la CN » (Pajkrt et al., 1999), (Dane et al., 2008), (Iliescu et al., 2008), (Cheng et al., 2004), (Kanetaka et al., 2009), (Bilardo et al., 1996), (Westin et al., 2007). En nous basant sur les résultats obtenus, nous avons assez d'évidences pour examiner les couples et bien suivre les évolutions défavorables de grossesse dans notre population Vietnamiennne.

## **4. La valeur d'échographie morphologique systématique du premier trimestre au Vietnam**

### **4.1. Introduction**

« L'examen échographique précoce est traditionnellement réalisé afin d'établir l'âge gestationnel d'un fœtus, d'évaluer sa vitalité, de diagnostiquer une grossesse gémellaire et enfin, de dépister les anomalies chromosomiques par la mesure de la CN » (Nicolaidis et al., 1992), (Ebrashy et al., 2010), (Baulon et al., 2005). De temps à autre, l'échographie du premier trimestre devient plus importante parce « qu'elle permet de diagnostiquer les pathologies sévères du fœtus (y compris les anomalies morphologiques et chromosomiques, particulièrement la trisomie 21) et une prise en charge adaptée plus précoce » (Nicolaidis et al., 1992), (Nicolaidis, 2005), (Sieroszewski et al., 2006), (Taipale et al., 1997), (Maymon et al., 1999a), (Fong et al., 2004), (D'Alton and Goldman, 2005), (Eiben and Glaubitz, 2005), (Weingertner and Favre, 2009), (Dane et al., 2008), (Chelli et al., 2009). De plus, « on peut bien examiner l'anatomie fœtale au moment où on mesure de la CN pour détecter les anomalies fœtales avec un taux de détection de

20% à 80% » (Weiner et al., 2007), (Souka et al., 2006), (Fionnuala et al., 2004), (Baulon et al., 2005), (Calda et al., 2009), (Bussamra et al., 2009), (Queisser-Luft et al., 1998). Jusqu'à présent, comme il n'y avait pas encore de méthode efficace pour traiter les aneuploïdies fœtales, « la pratique systématique de l'examen échographique de la CN et de l'anatomie fœtale est un moyen indispensable pour détecter les anomalies fœtales et néonatales » (Zhang et al., 2010). « L'algorithme d'examen échographique morphologique du premier trimestre a aidé à limiter les inquiétudes, les problèmes (blessures) psychologiques et les complications à la fois chez les patients et les obstétriciens » (Zournatzi et al., 2008). Ce chapitre a pour but d'évaluer la faisabilité de l'examen anatomique systématique au moment de la mesure de la CN, puis de calculer le taux de détection des anomalies fœtales du scanner au premier et deuxième trimestre dans notre service de soins prénatals.

## **4.2. Méthodes**

Nous avons défini l'hyper-CN en utilisant le seuil à 2.4 mm.

« Les anomalies morphologiques comme l'hygroma kystique cervical, les malformations du système nerveux central, cardiopathies, malformation du Dandy-Walker et l'omphalocèle sont des anomalies de la structure fœtale » (Bryan et al., 1999).

Les anomalies fœtales incluent les aneuploïdies, les défauts de la structure et les morts fœtales intra-utérines. Les fœtus ayant besoin d'une assistance médicale ou chirurgicale post-natale sont considérés comme anomalies fœtales. L'amniocentèse a été pratiquée pour confirmer le caryotype et conseiller une IMG en cas d'aneuploïdies. Les fœtus euploïdies et de structure normale ont été suivis jusqu'à la délivrance et durant 3 jours d'hospitalisation post-natale.

### 4.3. Résultats

Un total de 37 cas d'anomalies (1.5%, 95% IC 1.0-2.0%) a été détecté dans notre série. Le taux de malformation était de 18.9% pour le système nerveux central, de 16.2% pour la face et le cou, de 16.2% pour la paroi abdominale et le système digestif, de 10.8% pour les membres, de 5.4% pour les cardiopathies et de 10.8% pour les autres défauts (Tableau 4-1). Parmi ces malformations, on a diagnostiqué 1.2% (29/2500, 95%IC: 0.8-1.2%) d'aneuploïdies.

Tableau 4 -1 : Signes d'appels échographiques anormaux et leur taux de détection (TD) au scanner du premier et deuxième trimestre.

Signes d'appels échographiques anormaux	Nombre (cas)	Scanner au 1 <sup>er</sup> trimestre		Scanner au 2 <sup>e</sup> trimestre	
		N (cas)	TD (%)	N (cas)	TD (%)
Malformation du système nerveux central	7		14.2		85.7
Holoprosencéphalie		1		3	
Dilatation de la fosse postérieure		0		2	
Dandy-Walker malformation		0		1	
Anomalies de la face et du cou	6		50.0		50.0
Absence de l'OPN		0		2	
Fente labiale		0		1	
Hygroma colli		3		0	
Cardiopathies	2		0		100
Communication intra-ventriculaire		0		2	
Transposition des gros vaisseaux		0		1	
Malformations digestives et paroi abdominale	6		33.3		66.7
Absence de l'estomac		0		1	
Atrésie duodénale		0		1	
Omphalocèle		2		1	
Hernie diaphragmatique		0		1	
Malformations des membres et squelettes	4		25.0		75.0
Pied bot		1		2	
Fémur court		0		1	
Divers	4		0		100
Œdème fœtale et placentale		0		1	
Artère ombilicale unique		0		2	
Poly-hydramnios		0		1	

On relève 2 cas d'anomalies fœtales (y compris les CIV+TGV et poly-hydramnios+absence de l'estomac+une artère ombilicale unique), qui ont été perdues

après un accident de la circulation et une fièvre typhoïde (Tableau 4-2). Les 6 cas d'anomalies fœtales restants sont décédés, peut-être à cause des aneuploïdies. Néanmoins, leurs parents refusaient une amniocentèse et autopsie, empêchant ainsi de connaître la raison de leur décès.

Tableau 4-2 : Signes d'appels échographiques des anomalies fœtales

Anomalies fœtales	LCC (mm)	CN (mm)	Caryotype	Issue de grossesse
<i>Taux de détection et taux de faux positifs au scanner du premier trimestre 10.8% (95% CI 3.0-25.4%) et 0.4 %</i>				
Hygroma kystique isolé	45	3.1	Non vu	Mort à 16 SA
Hygroma kystique +omphalocèle	52	3.0	Non vu	Mort à 14 SA
Hygroma kystique+ omphalocèle + pied bot	66	3.5	Non vu	Mort à 14 SA
Holoprosencéphalie isolée	60	3.3	Non vu	Mort à 14 SA
<i>Taux de détection et taux de faux positifs au scanner du deuxième trimestre 24.3% (95%CI 11.8-41.2) et 0.2 %</i>				
Holoprosencéphalie + omphalocèle + fente labiale	58	2.4	47XY,+21	IMG
Holoprosencéphalie +diaphragmatic hernia + single umbilical artery	58	2.2	47XY,+18	IMG
Holoprosencephalie + oedème foetal et placentaire	57	2.8	Refusé	Mort à 24 SA
Dandy-Walker malformation + absence de l'OPN	63	2.1	47XY,+21	IMG
Dilatation de la fosse postérieure + fente labiale + pied bot + fémur court	50	2.8	Refusé	Mort à 26 SA
Dilatation de la fosse postérieure + absence de l'OPN + atrésie duodénale + pied bot	64	2.4	47XY,+21	IMG
Communication intra-ventriculaire + transposition des gros vaisseaux	45	2.9	Refusé	Mort à 28 SA
Communication intra-ventriculaire + pied bot	65	2.6	47XY,+18	IMG
Polyhydramnios + absence de l'estomac + artère ombilicale unique	56	2.5	Refusé	Mort à 24 SA

Nous avons trouvé une relation significative entre l'hyper-CN ( $\geq 2.4$  mm) et la présence de signes échographiques anormaux (au premier et deuxième trimestre) (OR=120 [95%IC: 25.5-1119],  $p < 0.001$ ). Ce résultat est illustré clairement à la figure 4-1.

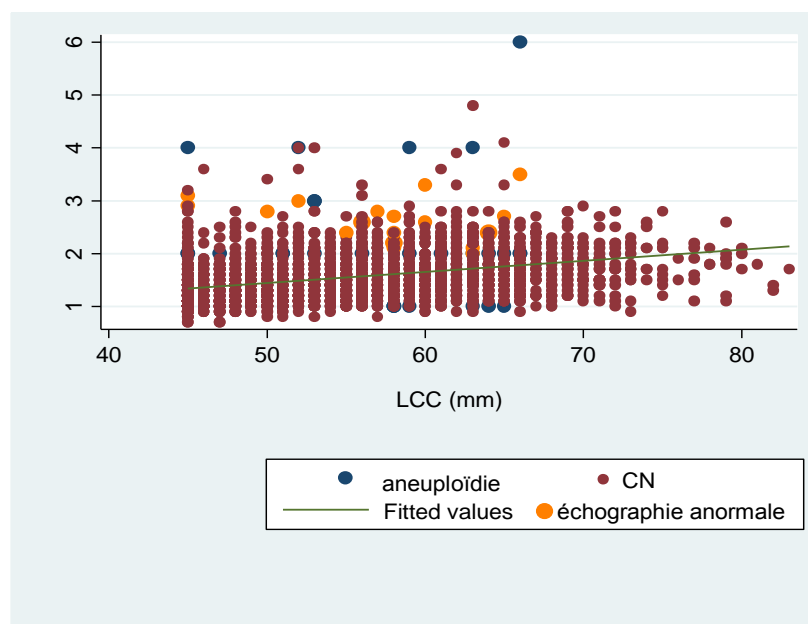


Figure 4-1 : Distribution de la CN (mm) fonction de la LCC (mm) avec les aneuploïdies et les appels échographiques anormaux.

Au scanner du premier trimestre, le taux de détection des fœtus anormaux était de 10.8% (4/37), et l'hygroma colli a été noté le plus fréquemment (3/4 cas); il vient ensuite l'omphalocèle (2/4 cas) et l'holoprosencéphalie (1/4 cas). En examinant le tableau 4 -2, on voit que chacun des 4 cas a eu une augmentation de la CN (de 3.0 à 3.5 mm) et a conduit à une fausse-couche de 14 à 16 SA.

Au scanner du deuxième trimestre, 9 cas d'anomalies sont mis en évidence dont 5 qui ont eu un défaut et présentaient les aneuploïdies. Les IMG ont donc été réalisées. Lors de ce scanner, nous avons détecté des cardiopathies chez 2 fœtus, qui n'avaient pas été découvertes au premier trimestre de la gestation. Le taux de détection de fœtus anormaux au scanner du deuxième trimestre était 2 fois plus élevé que le taux de détection au premier trimestre (24.3% versus 10.8%) (Tableau 4-2).

En ce qui concerne le rôle de l'échographie entre la 11 et la 13<sup>+6</sup> SA, le taux de détection des anomalies fœtales s'élevait à 30.8% (4/13). En général, l'échographie anténatale du dépistage des malformations morphologiques permettait de diagnostiquer 35.1% (13/37). En évaluant la validité de l'échographie comme le test diagnostic des aneuploïdies, nous

avons obtenu 17.2% pour la sensibilité, 99.7% pour la spécificité et 38.5% pour la valeur prédictive positive (voir le tableau 4-3).

Tableau 4-3 : Valeur d'échographie anténatale pour diagnostiquer les aneuploïdies

	Echographie anormale	Echographie normale	Total
Aneuploïdie foetale	5	24	29
Euploïdie foetale	8	2436	2444
Total	13	2460	2473*

\* 27 foetus n'ont pas pris le scanner au deuxième trimestre à cause de fausse-couche (8 cas) et IMG (23 cas)

Sensibilité de 17.2%, Spécificité de 99.7%, Valeur Prédictive Positive de 38.5% et Valeur Prédictive Negative de 99.2%, Taux de Faux positifs de 0.30%

#### 4.4. Discussion

Il est possible de pratiquer un examen d'anatomie foetale lors de la mesure de la CN (entre 11 et 13<sup>+6</sup>SA) en sachant que le taux de détection d'anomalie foetale est de 10.8%. L'échographie morphologique du deuxième trimestre tient un rôle très important pour augmenter la probabilité de détection des défauts du foetus dans notre série.

« Plus de 80% d'anomalies de la structure sont présentes à 12SA, un examen d'anatomie foetale attentif permet donc de détecter la moitié de ces malformations foetales entre la 11 à la 14 SA dans les grossesses à bas risque » (Souka et al., 2006). « Lorsqu'il existait une malformation foetale observée au scanner du premier trimestre, une consultation et un test invasif ont été proposés précocement pour limiter les blessures psychologiques chez les parents, ainsi que diminuer le coût hospitalier à cause de l'IMG » (Zournatzi et al., 2008), (Rozenberg et al., 2007). De nombreuses équipes ont montré « qu'une augmentation de la CN était évocatrice d'anomalies chromosomiques et que ce signe était un marqueur valable dans l'algorithme du dépistage des aneuploïdies et malformations foetales » (Nicolaidis et al., 1992), (Eiben and Glaubitz, 2005), (Maymon et al., 1999b), (Weingertner and Favre, 2009), (Ducarme et al., 2005), (Fionnuala et al., 2005), (Adekunle et al., 1999), (Carvalho, 2004). De plus, « suivant la mesure de la CN, qui utilisait un plan sagittal uniquement, les échographistes pouvaient observer efficacement



les autres parties du fœtus comme son crâne, son profil, son insertion du cordon... et détecter les anomalies morphologiques» (Weiner et al., 2007). Cette conclusion permet de soutenir la pratique d'une anatomie fœtale systématique en même temps que la mesure de la CN dans notre étude.

Notre taux de détection des anomalies au premier trimestre (10.8%) était plus bas que celui de Carvalho et al. (31.2%) (Carvalho, 2004), de Calda et al. (46.9%) (Calda et al., 2009), de Souka et al. (50%) (Souka et al., 2006) et D'Ottavio et al. (61%) (D'Ottavio et al., 1998). La raison de cette différence a été expliquée par Fong et al. : « certaines études considéraient une hyper-CN isolée comme une anomalie morphologique du fœtus » (Fong et al., 2004), cependant, nous n'avons pas défini les anomalies fœtales sans la présence de l'hyper-CN. En outre, « la pratique d'une échographie par voie vaginale entre la 11 et la 13<sup>+6</sup> SA permet d'observer de façon plus précise toutes les parties du fœtus comme le crâne, la colonne, l'estomac, les reins, la vessie et trois segments des membres, que la pratique du scanner par voie abdominale (p < 0.01) » (Ebrashy et al., 2010). Notre limitation était de ne pas pratiquer une échographie au premier trimestre par la voie vaginale parce que les femmes enceintes refusaient de le faire, et ce pour des raisons culturelles, ou l'idée fausse que l'échographie par voie vaginale peut causer une fausse-couche.

L'hygroma kystique cervical (3/4 cas) était la malformation la plus fréquemment détectée par échographie entre la 11 et la 13<sup>+6</sup> SA. Ce résultat est plus élevé que celui rapporté par Calda et al. (30/67 cas d'hygroma colli) (Calda et al., 2009). Les auteurs ont réalisés un grand nombre d'études comportant 8889 grossesses uniques, grossesses gémellaires et grossesses triples. « L'hygroma colli est associé à une anomalie chromosomique dans 60% des cas (en particulier le syndrome de Turner, ensuite les trisomies 18, 21 et 13) » (Taipale et al., 2003), (Kharrat et al., 2006). « L'hygroma colli est associé à un pronostic

anténatal et postnatal plus péjoratif » (Descamps et al., 1997). Dans notre série, tous les hygromas kystiques sont morts spontanément in utéro avant le deuxième trimestre.

« L'omphalocèle détectée après la 11 SA est un marqueur d'une aneuploïdie et sa prévalence augmente de 10 fois chez le fœtus ayant une hyper-CN et un caryotype normaux » (Snijders et al., 2002). Nous partageons l'avis des auteurs, dans la mesure où seulement de 2 cas d'omphalocèles diagnostiqués au premier trimestre sont décédés à cause d'une aberration chromosomique. Nous avons regretté de n'avoir pu pratiquer une amniocentèse chez ces 2 cas.

Nous n'avons pas pu examiner les 2 cas malformation cardiaque au premier trimestre parce que la pratique de l'échographie par voie vaginale n'a pas été appliquée dans notre étude. Cependant, Souka et al. ont présenté « 3/7 cas d'anomalies cardiaques (incluant la communication atrio-ventriculaire, la coarctation de l'aorte, la transposition des gros vaisseaux) entre la 11 et la 14 SA en pratiquant les 2 voies abdominale et vaginale » (Souka et al., 2006). Par ailleurs, Cheng et al. ont relevé « 58.3% (7/12 cas) de maladie du cœur détectée au scanner du premier trimestre » (Cheng et al., 2004).

La réalisation d'un diagnostic échographique du premier trimestre n'identifie pas toutes les malformations fœtales et n'aboutit pas toujours à une évaluation pronostique claire. « L'échographie morphologique du deuxième trimestre est donc nécessaire pour augmenter le taux de détection des anomalies diagnostiquées au premier trimestre » (Calda et al., 2009), (Queisser-Luft et al., 1998). Suivant l'efficacité d'une échographie subséquente du deuxième trimestre, nous avons détecté plusieurs cas d'anomalies fœtales affectant le système nerveux central, le système cardiaque, le système digestif, le système squelettique... etc. En conséquence, le taux de détection de fœtus anormal passait de 10.8% au premier trimestre à 24.3% au deuxième trimestre. En se basant sur ces chiffres, nous avons insisté sur « le fait que l'échographie au premier trimestre était vraiment utile dans la détection précoce des anomalies fœtales, mais il faut pratiquer une

nouvelle échographie dans un second temps pour que les pathologies fœtales, non accessibles à un diagnostic précoce (évoquées système par système) puissent être découvertes » (Carvalho, 2004).

En présence d'hyper-CN, nous avons noté 76.9% (10/13 cas) d'anomalies morphologiques et 100% (2/2 cas) de cardiopathies. Il apparaît que « l'échographie du premier trimestre est non seulement un moyen du dépistage des aneuploïdies, mais aussi une approche morphologique afin de définir le risque de la grossesse » (Baulon et al., 2005).

Généralement, la sensibilité de l'échographie anténatale est encore basse dans notre série (17.2%) mais nous ne pouvons pas rejeter son rôle important dans le dépistage des anomalies fœtales. Nous proposons aussi de pratiquer l'échographie par la voie abdominale et vaginale afin d'améliorer le taux de détection de la malformation fœtale (particulièrement l'examen du cœur fœtal).

L'examen de la morphologie fœtale en même temps que la mesure de la CN a montré une approche faisable et efficace pour détecter les malformations fœtales au premier trimestre de la grossesse au Vietnam. En suite, l'échographie du deuxième trimestre s'est avérée nécessaire pour augmenter le taux de détection des anomalies fœtales.

## **5. L'impact de dépistage des aneuploïdies dans le premier trimestre sur le taux d'amniocentèse chez les femmes âgées avancées**

### **5.1. Introduction**

L'amniocentèse est un test diagnostique important dans l'algorithme de dépistage des aneuploïdies fœtales. Dans les années 1970s, ce test a été indiqué lorsque l'âge maternel était plus élevé (de 38 ans ou plus en France, de 35 ans ou plus en Angleterre) (Audibert et al., 2001), (Dorin et al., 1998), (Wellesley et al., 2002), en cas d'antécédents d'enfant

atteint d'une anomalie chromosomique ou en cas de parent porteur d'une aberration chromosomique. Néanmoins, « ces indications ne permettent de dépister que 2 à 3 aneuploïdies pour 100 prélèvements; on sait d'autre part que 80% des enfants trisomiques 21 naissent en dehors de la population à risque » (Dorin et al., 1998). « Depuis la fin des années 1980s, l'utilisation des signes d'appels biologiques comme l'alpha foetoprotéine (AFP), l'hCG, l'estriol (E3) et l'inhibin-A aident à augmenter la qualité du dépistage des aberrations chromosomiques » (Nicolaidis, 2003), (Nicolaidis et al.), (James et al., 2001), (Wellesley et al., 2002). « Dans les années 1990s, une association de l'âge maternel à la mesure de la CN et aux marqueurs biologiques ( $\beta$ -hCG libre et PAPP-A) permet d'identifier 85-90% des fœtus affectés avec un taux de faux positifs de 5% » (Nicolaidis, 2003), (Nicolaidis et al.).

La biopsie de trophoblaste et l'amniocentèse sont des examens invasifs ayant pour but d'établir le caryotype fœtal. « Ces procédures peuvent provoquer des complications comme l'avortement spontané (0.6-46% pour la biopsie de villosités (Jenkins et al., 2004) et 1% pour l'amniocentèse (Nicolaidis, 2003), (Ekelund et al., 2008), (Snijders et al., 1998)) », « la perte de liquide amniotique par voie vaginale, la blessure fœtale à cause de l'aiguille (Snijders et al., 1998), (Scott et al., 1996), de l'anxiété particulièrement chez les femmes enceintes plus âgées  $\geq 35$  ans, qui ont un risque de fausse-couche plus élevé que les femmes jeunes ». En fait, comme « seulement 20% des enfants trisomiques 21 naissent chez les femmes de 35 ans ou plus » (Coquel and Guérin, 2009), il faut donc choisir une stratégie de dépistage peu invasive mais avec un taux de détection satisfaisant. De nombreuses études ont montré que « le test combiné permettait de diminuer l'usage d'un test invasif et d'améliorer le taux de diagnostic » (Scott et al., 1996), (Rozenberg et al., 2007). En conséquence, les femmes enceintes jeunes et plus âgées ont été informées de façon précise sur les risques liés à un examen invasif.

Au Vietnam, la tendance actuelle est que beaucoup de femmes se marient plus tard et sont donc enceintes plus tard, de sorte que la population obstétricale devient un groupe à haut risque. Nous appliquons le test combiné comme l'algorithme principal afin de dépister les anomalies fœtales chez toutes les grossesses à bas et à haut risque dans notre service. Le but de notre étude est de montrer l'impact du test combiné en diminuant le taux d'amniocentèse chez les femmes en âge avancé, tout en conservant un bon taux de détection des aneuploïdies fœtales.

## **5.2. Méthodes**

L'histoire obstétricale d'un fœtus ou enfant avec une malformation congénitale, le test combiné positif et la présence d'une signe majeur d'appel échographique d'anomalie morphologique constituent les trois indications d'amniocentèse dans notre étude.

Les patientes ont été classées en deux groupes : le groupe d'âge maternel avancé (AMA) et le groupe des femmes plus jeunes (non AMA). L'augmentation de la CN, du taux d'amniocentèse, de la prévalence d'aneuploïdies a été décrite dans chaque groupe. Le test exact de Fisher a été utilisé pour comparer la différence entre les deux groupes. Nous avons aussi évalué la possibilité de 3 approches du dépistage de la trisomie 21, celle basée sur l'âge maternel seuil, l'association de l'âge maternel avancé à l'épaisseur de la CN, et le test combiné. Les résultats sont considérés comme significatifs au niveau d'incertitude de 1% ( $p < 0.01$ ).

## **5.3. Résultats**

Nous avons trouvé globalement 5.3% (95%IC: 4.5-6.3%) cas d'hyper-CN ( $\geq 2.4$  mm) et 6.0% dans le groupe de AMA. Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes AMA et non AMA ( $p = 0.03$ ).

Avec un taux de test combiné positif de 2.9% (95%IC: 2.3-3.7%), nous avons constaté que le test combiné positif dans le groupe AMA était 2.4 fois supérieur à celui du groupe

resté (95%IC: 1.2-4.3,  $p=0.004$ ). En conséquence, le taux d'amniocentèse dans le groupe d'AMA était significativement plus élevé que dans l'autre (6.3% [19/302] versus 2.4% [52/2195],  $p<0.0001$ ) (Tableau 5-1). Les signes d'appels échographiques des anomalies dans le groupe AMA n'ont pas été souvent observés (seulement un cas de communication intra-ventriculaire), comme illustrés dans le tableau 5-1. Si nous avons utilisé l'âge maternel avancé comme indication d'amniocentèse, le taux de ce test invasif aurait été de 12.1% (302/2500) au lieu de 2.8% (71/2500) (comme illustré à figure 5 -1).

Tableau 5-1 : Caractéristiques du groupe AMA (N=302) et non AMA (N=2198).

		L'âge maternel $\geq$ 35 ans	L'âge maternel $<$ 35 ans	p-valeur
		Nombre (%)	Nombre (%)	
Hyper-CN	(133cases)	8 (2.6)	125 (5.7)	0.03
Scanner anormal au 1 <sup>er</sup> trimestre	(4 cas)	0 (0)	4 (0.2)	0.46
Scanner anormal au 2 <sup>e</sup> trimestre	(9 cas)	2 (0.7)	7 (0.3)	0.34
Test combiné positif	(73 cas)	18 (6.0)	55 (2.5)	0.004
Amniocentèse	(71 cas)	19 (6.3)	52 (2.4)	$< 0.0001$
Aneuploidie	(29 cas)	9 (3.0)	20 (1.0)	0.002
Trisomie 21	(16 cas)	4 (1.3)	12 (0.5)	0.1
Trisomie 18	(7 cas)	3 (1.0)	4 (0.2)	0.4
47, XXX	(2 cas)	0 (0)	2 (0.1)	
47, XXY	(4 cas)	2 (0.7)	2 (0.1)	
Décès fœtus	(8 cas)	0 (0)	8 (0.4)	0.3
Naissance vivante normale	(2463 cas)	293 (97)	2170 (98.7)	0.03

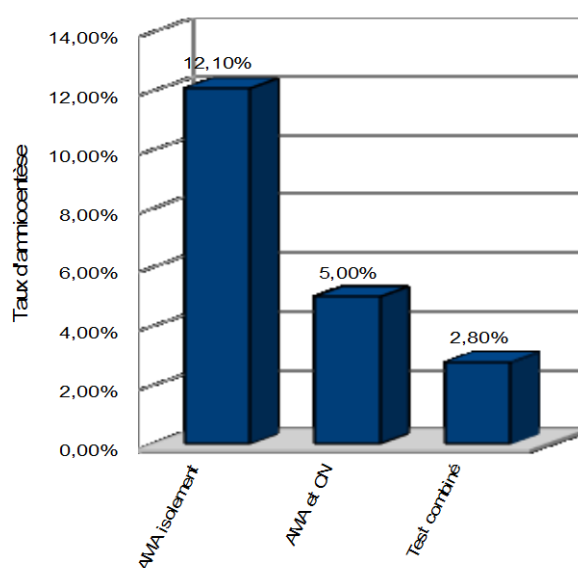


Figure 5-1 : Taux d'amniocentèse suivant les trois indications

Le taux d'aberration chromosomique était 1.2% (95%IC: 0.8-1.7%) dans notre série (Tableau 5-2). En comparant les deux groupes d'âge maternel, le taux d'aneuploïdie dans le groupe AMA était noté de 3.3 fois plus élevé que le groupe non AMA.

Tableau 5-2 : Caractéristiques des 29 cas d'aneuploïdies en fonction de l'âge maternel, de l'épaisseur de la CN et du test combiné

Cas	Age maternel (ans)	CN (mm)	Test combiné	Caryotype
1	27	3.3	1:50	Trisomie 21
2	37	2.5	1:179	Trisomie 21
3	32	2.4	1:233	XXY
4	37	1.7	1:247	Trisomie 21
5	37	0.8	1:145	Trisomie 21
6	24	2.6	1:54	Trisomie 21
7	26	2.1	1:146	XXX
8	42	2.9	1:133	Trisomie 21
9	30	2.0	1:50	Trisomie 21
10	31	2.2	1:52	Trisomie 18
11	32	2.8	1:238	Trisomie 21
12	30	2.1	1:255	Trisomie 21
13	32	2.7	1:68	Trisomie 18
14	45	1.7	1:213	Trisomie 18
15	34	2.4	1:179	Trisomie 18
16	24	2.8	1:70	Trisomie 21
17	41	2.2	1:145	Trisomie 18
18	29	2.6	1:21	Trisomie 21
19	26	2.5	1:54	Trisomie 21
20	28	2.4	1:10000	Trisomie 21
21	40	0.9	1:66	XXY
22	39	2.6	1:333	Trisomie 18
23	27	4.8	1:42	Trisomie 18
24	41	1.2	1:139	XXY
25	30	4.0	1:182	XXX
26	27	2.7	1:106	Trisomie 21
27	34	6.0	1:50	Trisomie 21
28	32	4.0	1:142	XXY
29	33	2.8	1:51	Trisomie 21

Au niveau de la valeur diagnostique, le tableau 5-3 montre clairement que le test combiné (qui associe l'âge maternel, l'épaisseur de la CN et les marqueurs biochimiques) constitue la meilleure approche de dépistage du syndrome de Down (87.5% de sensibilité et 2.4% de faux positifs).

Tableau 5-3 : Valeur diagnostique des trois approches du dépistage de la trisomie 21

Approche du dépistage de la trisomie 21	Valeur du test diagnostique			
	Sensibilité	Spécificité	VPP	FP
Age maternel avancé isolement	25.0%	88.0%	1.3%	12%
Age maternel et l'épaisseur de la CN	81.5%	88.9%	4.5%	11.1%
Test combiné (l'âge maternel, CN et serum biochimique)	87.5%	97.4%	17.7%	2.4%

## 5.4. Discussion

En utilisant le test combiné de dépistage des aneuploïdies, nous avons obtenu un excellent taux de détection de la trisomie 21 (87.5%) et limité le nombre d'amniocentèse chez les femmes âgées  $\geq 35$  ans (2.8% au lieu de 12.1%).

Notre population obstétricale est plus jeune que celle dans l'étude de Sriram et al. et Norton et al. (12.1% versus 25-75% des femmes âgées  $\geq 35$  ans) (Sriram et al., 2006), (Norton et al., 2007). « La prévalence du syndrome de Down est influencée par l'âge maternel » (Nicolaidis, 2003), (Nicolaidis et al.), (Egan et al., 2001), (Audibert et al., 2001), mais une association de l'âge maternel avec l'épaisseur de la CN ou le test combiné est recommandée dans l'algorithme de dépistage de la trisomie 21 car il permet un taux de détection de 75% (Nicolaidis, 2003), (Muhsen et al., 2010). D'autres auteurs estiment qu'il faut limiter le test invasif autant que possible particulièrement chez les femmes plus âgées.

Notre taux d'amniocentèse était moindre que celui rapporté par Laperelle et al. (2.8% versus 9.5%) (Laperelle et al., 2008). Selon le rapport d'évaluation de l'amniocentèse sur le réseau sud-ouest francilien en 2003, on a trouvé que « la très grande majorité (83%) des amniocentèses était réalisée entre 16 et 28 SA, 8% avant 16 SA et 9% au troisième trimestre après 28 SA » (Laperelle et al., 2008). Le fait que nous ayons opté pour une discussion sur l'amniocentèse entre 16 et 20 SA, peut expliquer la différence avec l'étude de Laperelle et al.



Nous avons vu que le critère basé sur l'âge maternel seul n'était pas une indication claire d'amniocentèse, suivant les données de la littérature: « pour les femmes âgées, la politique classique d'amniocentèse sans faire les tests biochimiques a été abandonnée à cause des pertes fœtales spontanées » (ACOG, 2007), (Norton et al., 2007). Si nous avons pratiqué un test invasif basé sur l'âge maternel seul, le taux global d'amniocentèse aurait été très élevé (12.8%), mais le taux de détection du syndrome de Down apparemment réduit (25%). La performance du test combiné, cependant conduit à un taux d'intervention de 2.8% avec une sensibilité de 87.5%. Chez 76.5% (231/302) des femmes plus âgées on a permis d'éviter un test invasif et dès lors un risque de perte fœtale potentiel.

Aucune grossesse de femmes  $\geq 35$  ans n'a eu un fœtus ou un enfant ayant une malformation congénitale dans notre série. Il faut comprendre que toutes les histoires obstétricales ont été basées sur la mémoire des parents. Nous ne disposons donc pas d'informations importantes, permettant d'analyser les aneuploïdies et de prévenir une récurrence du désordre chromosomique. C'est la raison pour laquelle, notre indication essentielle d'amniocentèse basée sur le test combiné positif (95.8%) avait une valeur plus élevée que celle de l'étude de Laperelle et al. (44%) (Laperelle et al., 2008) et Muhsen (37.2%) (Muhsen et al., 2010).

Les signes d'appels échographiques constituent aussi une indication importante d'amniocentèse, parce que « 75% de fœtus portant le syndrome de Down ont été diagnostiqués par les facteurs majeurs comme la communication atrio-ventriculaire, la micrognathie, la fente labiale et palatine... » (Nicolaidis, 2003), (Scott et al., 1996). Néanmoins, seulement 4.2% cas d'anomalie échographique (2 cas de défaut du système nerveux central et 1 cas de la communication intra-ventriculaire) ont amené la réalisation d'un test invasif, tandis que Laperelle et al. ont rapporté 7.3% (Laperelle et al., 2008) et Chelli et al. 8.23% d'appel échographique pour une amniocentèse (Chelli et al., 2009).

Les deux auteurs ont considéré « qu'une augmentation de la CN comme une anomalie morphologique et ils ont souligné que les marqueurs échographiques contribuaient pour 9.01% au diagnostic des aberrations chromosomiques » (Chelli et al., 2009), (Scott et al., 1996).

Il est prouvé que « l'amniocentèse cause une perte fœtale potentielle » (Audibert et al., 2001), (Scott et al., 1996), (Nakata et al., 2010), (Laperrelle et al., 2008), (Norton et al., 2007). « Selon une évaluation de 2400 cas d'amniocentèse, Laperrelle et al. ont listé les complications, notamment 1.2% de fausse-couche, 1.12% de rupture de la membrane amniotique et 6.5% de naissance prématurée vivante » (Laperrelle et al., 2008). Dans notre série de 71 cas d'amniocentèse, nous ne retrouvons aucune complication du test invasif. La première explication est que notre nombre d'amniocentèse est malgré tout faible, minimisant ainsi l'incidence de perte. Dans la littérature, le taux de fausse-couche est estimé à 1%, c'est-à-dire un fœtus sur 100 (Ekelund et al., 2008), (Scott et al., 1996), (Norton et al., 2007). La deuxième explication entrevue concerne le moment le plus approprié pour envisager une amniocentèse. Nous avons choisi la période entre 16 et 20 SA, considérée comme la plus sécurisée (Alfirevic et al., 2003) avec moins de complications que la période d'avant 16 SA. Néanmoins, une étude plus large devait permettre d'évaluer clairement ce test invasif.

A regret, nous n'avons pas pu réaliser une autopsie des 8 cas de perte fœtale spontanée intra-utérine (dont la moitié au premier trimestre). Peut-être, aurait-on trouvé une corrélation avec l'aneuploïdie. En fait, l'incidence des anomalies chromosomiques était de 1.2%, avec la plus fréquente dans notre étude constituée par la trisomie 21 (0.6%). Cependant, Chelli et al. ont obtenu 4.18% d'aberrations chromosomiques avec 1.67% de trisomie 21 (Chelli et al., 2009), et Laperrelle et al. ont trouvé 4.12% d'anomalies chromosomiques avec 1.52% de syndrome de Down (Laperrelle et al., 2008). La moyenne d'âge maternel et la taille de l'échantillon peuvent aussi influencer le taux

d'anomalies fœtales (toutes deux plus faibles dans notre étude que dans celles de Chelli et al. et Laperrelle et al.) (Chelli et al., 2009), (Laperrelle et al., 2008).

Actuellement, « l'âge maternel avancé est un facteur prédictif de la trisomie 21 » (Lefebvre et al., 1998); en outre, Bahado-singh et al. (1999) ont montré que « seulement 20% d'enfants avec le syndrome de Down sont observés chez les femmes jeunes (<35 ans) ». Il faut donc associer l'âge maternel à l'autre marqueur afin d'améliorer la possibilité de détection du syndrome de Down. Le test combiné a été proposé par Lefebvre et al. comme « une approche utile et faisable dans le dépistage de la trisomie 21 (87.5% de taux de détection et 5.5% de faux positifs dans un échantillon de 10811 grossesses chez les femmes plus jeunes [<35ans]) » (Lefebvre et al., 1998). Il est vrai que « le test de dépistage au premier trimestre est plus approprié que celui réalisé au deuxième trimestre parce qu'il permet un test diagnostique (échographie et test combiné) précoce » (Scott et al., 1996), (Norton et al., 2007), (Chasen et al., 2004), (Lefebvre et al., 1998), (Laperrelle et al., 2008), (Nakata et al., 2010). Dans notre comparaison des 3 approches de dépistage de la trisomie 21, le test combiné constituait la meilleure méthode de dépistage avec 87.5% de sensibilité, 97.4% de spécificité et 2.4% de faux positifs. De plus, ce test diminuait le taux d'amniocentèse (9.3% de réduction), augmentait la possibilité de détection (62.5% d'augmentation) et maintenait un taux de faux positifs bas (inférieur de 5%).

L'utilisation du test combiné comme algorithme du dépistage de la trisomie 21 vient d'être instauré au sud du Vietnam. Bien que notre étude fut limitée par la taille de l'échantillon, que les dossiers médicaux fussent incomplets, et enfin vu le manque d'autopsie, nos résultats permettent néanmoins de confirmer la stratégie la plus efficace en diminuant le taux d'amniocentèse dans la population obstétricale Vietnamiennne, en particulier des groupes des femmes âgées  $\geq 35$  ans.

# **DISCUSSION ET CONCLUSION**

## **1. Les enseignements obtenus de la première étude de dépistage des aneuploïdies au sud du Vietnam**

### **1.1. Le seuil de 2.4mm de l'épaisseur de la CN pour définir une hyper-clarté nucale**

Selon l'étude de Nicolaïdes et al. (Nicolaïdes, 2003) sur « les fœtus normaux, la CN augmente avec la LCC; il est donc essentiel d'intégrer l'âge gestationnel dans l'interprétation des mesures ».

Dans notre étude portant sur 2500 grossesses, pour une LCC de 45 mm, la médiane de la CN était de 1.3 mm, tandis que pour le 95<sup>e</sup> percentile elle était à 2.1 mm. Les valeurs respectives pour une LCC  $\geq$  70 mm étaient de 1.8 mm et 2.7 mm. Le terme hyper-CN fait référence à une mesure au-delà du 95<sup>e</sup> percentile. Le 99<sup>e</sup> percentile se situe autour de 3.5 mm pour tout âge gestationnel. Nos résultats sont en accord avec l'étude de Snijder et al. (Snijders et al., 2002) et Nicolaïdes et al. (Nicolaïdes, 2003), qui ont montré que « la valeur de la CN était de 1.2 mm au 50<sup>e</sup> percentile et 2.1 mm au 95<sup>e</sup> percentile pour une LCC de 45 mm et 1.9 mm au 50<sup>e</sup> percentile et 2.7 mm au 95<sup>e</sup> percentile pour la LCC de 84 mm ».

L'épaississement de la CN au-delà de 2.4 mm à la 12 SA (55 mm de la LCC) semble être un marqueur intéressant dans le dépistage des anomalies chromosomiques dans notre série: la valeur de sensibilité est de 65.5% et le taux de faux positifs de 4.3%. Il nous semble qu'un caryotype doit être proposé pour toute CN de plus de 2.4 mm ; lorsque le caryotype est normal, le praticien pourra, après avoir vérifié qu'il n'existe pas de malformations associées, en particulier cardiaques, rassurer le couple.

Bien que le seuil de 2.4 mm de la CN soit indiqué pour diagnostiquer précocement les aneuploïdies fœtales, son évaluation et sa confirmation sur de grandes séries restent à faire.

« De nouvelles stratégies de dépistage des aneuploïdies sont désormais possibles, se caractérisant par une augmentation importante de la sensibilité du dépistage des aberrations chromosomiques tout en garantissant une bien meilleure sécurité par une réduction très significative du taux de faux positifs , et donc de gestes invasifs nécessaires à l'obtention du caryotype » (Rozenberg et al., 2007). D'abord, nous montrons que la technique de la mesure de la CN, qui a été recommandée par le FMF, Londres, a bien fonctionné dans notre service de soins prénatals au sud du Vietnam et que l'échographie du premier trimestre de la grossesse constitue un test faisable de dépistage des anomalies fœtales. La sensibilité de la mesure de la CN se situe entre 65.5% (pour les aneuploïdies) et 75.0% (pour la trisomie 21) pour un taux de faux positifs inférieur de 5%.

## **1.2. L'efficacité du test combiné**

« Le diagnostic prénatal des aneuploïdies, en particulier de la trisomie 21, repose aujourd'hui sur l'étude chromosomique des cellules fœtales prélevées par ponction de liquide amniotique, plus rarement après biopsie trophoblaste » (Lefebvre et al., 1998). Suivant cette tendance, tous les efforts engagés pour dépister cette affection ont pour objet la validation d'un ou plusieurs tests prédictifs non invasifs capables de sélectionner les patientes à haut risque. « L'utilisation des marqueurs sériques s'est développée pour plusieurs raisons, dont leur simplicité technique, leur coût modéré et surtout dans le but d'améliorer la qualité des critères antérieurement choisis pour proposer l'amniocentèse (en particulier l'âge maternel) » (Lefebvre et al., 1998). Le meilleur test serait celui qui associerait la plus grande sensibilité pour un nombre faible d'amniocentèses. Dans le but

de diminuer ce nombre d'amniocentèses, la mise en place d'une stratégie de dépistage basée sur l'association des marqueurs biochimiques et des signes d'appels échographiques des aberrations chromosomiques, fonctionne de façon très efficace. Lefebvre et al. ont montré que « plus on élargit la population susceptible de bénéficier de cet examen, plus on augmente le nombre de pertes fœtales liées à la pratique de l'amniocentèse. Le risque d'accident lié à cette technique est en moyenne évalué à 1 sur 100 à 200 prélèvements » (Lefebvre et al., 1998).

En se référant aux quatre plus grandes études ayant évalué le dépistage combiné du premier trimestre, c'est-à-dire l'étude OSCAR (one stop clinic assessment of risk) (Bindra et al., 2002), l'étude BUN (Biochemistry, Ultrasound, Nuchal translucency) (Wapner et al., 2003), l'essai SURUSS (the results of the Serum, Urine and Ultrasound Screening Study) (Wald et al., 2003) et l'essai FASTER (first and second-trimester evaluation of risk) (Malone et al., 2005), « le taux global de détection est de 84% pour un taux de faux positifs de 5% parmi 103 856 patientes incluant 328 cas de trisomie 21 ». Ces études ont été le point capital pour étudier la reproductibilité du dépistage combiné et surtout pour estimer le taux de fausses-couches et de morts fœtales in utero (suite à la réalisation d'un caryotype). En 2006, le dépistage combiné du premier trimestre dans une population générale a été recommandé par les sociétés comme le «Society for Maternal-Fetal Medicine » et « American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) ». « L'avantage du test combiné est de permettre l'accès à l'information sur le risque du premier trimestre, et de laisser l'opportunité à la patiente d'un diagnostic précoce par biopsie de trophoblaste en cas de risque accru » (Rozenberg et al., 2007). En suivant cette recommandation, l'étude prospective réalisée dans notre service a évalué les performances du test combiné pour dépister la trisomie 21. Parmi les 2500 grossesses incluses dans notre série, la sensibilité globale était de 87.5% pour un taux de faux positifs de 2.4% et une valeur prédictive positive de 19.2%. Notre étude ne fournit que

peu d'informations sur la méthodologie de recueil des évolutions défavorables de grossesses, elle présente probablement un biais de vérification, comme il s'agit de la seule étude au sud du Vietnam, les résultats obtenus doivent être confrontés avec les données des études étrangères.

### **1.3. Les signes d'appels échographiques des aberrations chromosomiques**

« L'échographie a longtemps eu la réputation d'être peu performante dans le cadre du dépistage de la trisomie 21 » (Lefebvre et al., 1998). Cependant, l'amélioration de la qualité des appareils et la meilleure formation des échographistes peuvent constituer une alternative raisonnable pour une population à risque accru désirant éviter cet examen.

Les principales structures fœtales sont en place et accessibles à l'examen échographique.

Dès le 1<sup>er</sup> trimestre, la pratique d'une échographie par voie abdominale ou vaginale entre la 11 et 13 SA, permet de rechercher une CN d'épaisseur excessive évocatrice de trisomie.

Au 2<sup>e</sup> trimestre, certaines anomalies nécessitent un caryotype même si elles sont isolées.

Benacerraf en 1994 propose « un score diagnostic à partir des principaux signes d'appel lors de l'échographie morphologique du 2<sup>e</sup> trimestre : épaisseur de nuque supérieure ou égale à 6.0 mm, malformation majeure, fémur court, humérus court, pyélectasie, hyperéchogénicité intestinale, kystes des plexus choroïdes » (Bromley et al., 2002).

« Cette méthode a permis dans cette série d'identifier 73% de fœtus porteurs d'une trisomie » (Bromley et al., 2002). De même, « la sensibilité de l'échographie était de 93% » dans l'étude de Vintzileos et al., l'association « nuque épaisse-pyélectasie-fémur court » étant la plus performante (Vintzileos et al., 1997)

Les anomalies échographiques les plus fréquemment rencontrées dans notre série étaient les suivantes: épaissement de la nuque (133 cas), hygroma kystique cervical (3 cas) au premier trimestre et malformations du système nerveux central (l'holoprosencéphalie) et malformations digestives (l'omphalocèle et l'atrésie duodénale) au deuxième trimestre.

Chez ces patientes, l'amniocentèse a permis le diagnostic de 5 cas d'aneuploïdies, y compris 3 trisomies 21 et 2 trisomies 18. Les signes les plus fréquemment retrouvés chez ces 3 trisomies 21 ont été une nuque supérieure ou égale à 2.4 mm (2/3 cas) avec les malformations du système nerveux central dans les 3 cas, 2 cas d'hypoplasies de l'os propre du nez associés à une seconde anomalie (2 malformations du système nerveux central, 1 atrésie duodénale et 1 pied bot). Il semble que les signes d'appel échographique comme une hyper-CN et l'holoprosencéphalie soient les marqueurs évocables d'aneuploïdies dans notre étude. En fait, Dorin et al. partagent le même avis que le nôtre: ils ont insisté sur le fait que « la microcéphalie et l'holoprosencéphalie sont associées à une aberration chromosomique, respectivement dans 50% à 60% des cas » (Dorin et al., 1998).

Nous avons constaté que la présence d'hygroma kystique permettait de prévoir une anomalie chromosomique telle qu'une hyper-CN, « puisqu'il est associé à une anomalie chromosomique dans 60% des cas » (Dorin et al., 1998). Parmi elles, « le syndrome de Turner représente à lui seul près de la moitié des cas, viennent ensuite les trisomies 18, 21 et 13 » (Nyberg et al., 1993), (Muhiedine et al., 1994). « L'hygroma colli est une malformation congénitale du système lymphatique, déterminée par un défaut de communication entre les canaux lymphatiques et la veine jugulaire interne » (Dorin et al., 1998). Comme l'étude de Weigertner et al., notre étude montre que le taux d'évolutions défavorables de grossesses (fausse-couche spontanée, mort fœtale in utero, IMG, enfants vivants porteurs de malformations) est significativement plus élevé dans le groupe des hygromas (« de 80% ») (Weingertner and Favre, 2009). En conséquence, on peut se demander si « l'hygroma n'est pas la forme la plus sévère des anomalies de la nuque, l'hyper-CN n'étant qu'un stade intermédiaire » (Weingertner and Favre, 2009). Dans ce contexte, nous pensons que d'autres études prospectives avec un suivi pédiatrique à plus



long terme sont nécessaires afin de pouvoir affirmer qu'une hyper-CN et hygroma cervical sont deux entités distinctes.

Bien que l'absence d'échographie par voie vaginale limite la valeur diagnostique de l'examen échographique dans notre étude, le taux d'anomalies a été moins élevé que ceux rapportés dans la littérature (le taux de détection des anomalies est de 10.8% au premier trimestre et de 24.3% au deuxième trimestre). Ainsi bien que les signes échographiques aient une valeur prédictive différente, nous constatons toujours le rôle important de l'échographie dans le programme de dépistage des anomalies fœtales.

« Des progrès semblent possibles à condition de rechercher de nouveaux signes d'appel, car grâce à l'évolution des techniques échographiques, on est actuellement en mesure de détecter des anomalies échographiques que l'on ne décelait pas auparavant » (Boog, 2002). « Dans les années 80, l'échographie ne repérait que 50% des anomalies chromosomiques » (Boog, 2002). Cependant, plus récemment, Whitlow et al. et Taipale et al. ont montré « un taux de détection de 71% (Whitlow et al., 1999) à 79% (Taipale et al., 2003) pour un taux de faux positifs de 5.88% ». Pour les anomalies des tissus mous (clarté nucale, hygroma colli, syndrome de Bonnevie-Ulrich), Baulon et al. ont détecté les anomalies « plus de 70% des anomalies en pratiquant une échographie morphologique du premier trimestre ». Ils ont donc confirmé que « l'échographie du premier trimestre a pris une importance fondamentale dans la surveillance ultérieure de la grossesse, car elle a permis de diagnostiquer les pathologies sévères du fœtus ou définir des groupes à risque nécessitant des investigations complémentaires ». « Elle permet ainsi une prise en charge adaptée plus précoce » (Baulon et al., 2005). Pourtant, l'examen du premier trimestre doit être complété par un examen morphologique vers 20 SA, certaines pathologies n'étant pas encore visibles aussi précocement.

## **2. Le schéma de dépistage des anomalies dans le service de soins prénatals au Vietnam**

Il est aujourd'hui possible de combiner les résultats de plusieurs tests de dépistage pour aboutir à un calcul unique de risque. Nous pensons que l'interprétation de manière indépendante des différents résultats revient à se priver d'une grande quantité d'informations et diminue la sensibilité et la spécificité des tests. Le test combiné, qui a associé à l'âge maternel, les marqueurs sériques au premier trimestre et la mesure de la CN, nous permet d'obtenir un taux de détection de la trisomie 21 de 87.5% pour 2.4% de faux positifs et représente aujourd'hui la stratégie à privilégier dans notre service au sud du Vietnam. Nous avons donc établi un schéma de soins prénatals (Figure 2-1) et un arbre décisionnel pour le dépistage de la trisomie 21 (Figure 2-2), qui ont été basés sur les résultats initiaux de notre étude.

Informé une femme sur son risque de mettre au monde un enfant avec une aberration chromosomique ne se limite plus à la connaissance de son âge, mais « nécessite aujourd'hui d'y intégrer la mesure de la CN et le résultat des marqueurs sériques, qu'ils soient réalisés au premier et/ou au deuxième trimestre » (Rozenberg et al., 2007). « Un meilleur dépistage des anomalies chromosomiques passe, non pas par un abaissement de l'âge de l'amniocentèse de 38 à 35 ans, mais plutôt par la possibilité d'offrir à toutes les femmes enceintes une échographie morphologique et biométrique de qualité » (Dorin et al., 1998). En suivant la politique de dépistage prénatal des aneuploïdies, particulièrement de la trisomie 21, que nous avons construite, la pratique d'une échographie au 1<sup>er</sup> trimestre permet de rechercher une CN d'épaisseur excessive évocatrice de trisomie et « le scanner au 2<sup>e</sup> trimestre nécessite de détecter certains signes d'appel d'anomalies chromosomiques même s'ils sont isolés (nuque > 6.0 mm, omphalocèle, hernie diaphragmatique...) » (Dorin et al., 1998).

Nous sommes conscients que cette nouvelle stratégie de dépistage de la trisomie 21 nécessite la mise en place d'un contrôle de qualité indispensable. « L'avenir est sans doute à une proposition plus large faite aux femmes d'un dépistage réalisable au premier trimestre et au choix laissé aux patientes sur la période idéale pour estimer ce risque et le prélèvement fœtal qui en découle » (Rozenberg et al., 2007).

« De nombreuses anomalies fœtales sont révélées actuellement de façon précoce grâce au développement des appareils échographiques de dernière génération, équipés de sondes abdominales et surtout vaginales de haute résolution » (Jemmali et al., 1999). Suivant l'avis de Boog et al. (2002), de toute évidence, « plus de la moitié des malformations échappe encore à l'échographie de routine ». Il est vrai cependant que « l'échographie de routine permet non seulement de diagnostiquer les malformations fœtales graves, mais aussi inclut une réduction significative de la mortalité périnatale » (Saari-Kemppainen et al., 1990) et « une diminution du nombre de jours d'hospitalisation des enfants malformés » (Eik-Nes et al., 1984). De plus, rappelons que « lorsqu'il existe 2 signes échographiques mineurs associés ou qu'il existe une malformation, le risque de trisomie 21 devient suffisamment élevé pour pouvoir proposer la réalisation d'un caryotype fœtal indépendamment des autres facteurs de risque » (Viossat et al., 2005). Sur base de ces évidences, l'échographie morphologique joue un rôle important dans notre population.

Dans le but d'améliorer la possibilité de détecter de façon précoce les anomalies fœtales, nous recommandons absolument aux femmes enceintes d'accepter la pratique d'une échographie morphologique par voie vaginale entre la 11 et 13<sup>+6</sup> SA. « L'avantage d'une échographie par voie vaginale permet une étude et des mesures plus fines, particulièrement adaptées à l'exploration de la région nucale » (Dorin et al., 1998), et ainsi qu'une « meilleure observation de toutes les structures du fœtus (en particulier la structure du cœur fœtal) » (Ebrashy et al., 2010), (Boog, 2002), surtout dans les cas

difficiles liés à la position inappropriée du fœtus ou à l'épaisseur trop importante de la paroi abdominale chez certaines femmes enceintes.

On sait qu'un « certain nombre de pathologies cardiaques majeures peuvent être diagnostiquées dès l'échographie du premier trimestre par des opérateurs entraînés » (Carvalho, 2004), et « qu'il existe une relation entre l'augmentation de la taille de la CN et le risque de cardiopathie » (Hyett et al., 1996), (Ghi et al., 2001). Nous proposons donc une échocardiographie fœtale et postnatale comme un examen plus approfondi dans des populations ciblées à risque plus élevé, soit du fait d'antécédents personnels ou familiaux, soit du fait de la mise en évidence d'une CN ou plutôt d'un hygroma. Stümpflen et al. (1996) et Tegnander et al. (1995) ont partagé leur expérience pour améliorer la performance de l'échocardiographie; « il est maintenant possible de réaliser des coupes des quatre cavités et des gros vaisseaux, afin de dépister les sténoses aortiques et pulmonaires et la transposition des gros vaisseaux, en sachant qu'une sensibilité de 60% voire de 85% semble être un objectif raisonnable en matière de cardiopathies congénitales ».

A côté d'un développement de l'échographie endovaginale dans le dépistage des anomalies fœtales au premier trimestre et l'échocardiographie de routine et postnatale, nous avons besoin de la technique d'analyse du sang de cordon ombilical ainsi que de l'immuno-histo-chimie du placenta pour bien expliquer les raisons des morts fœtales spontanées in utéro, notamment lorsque le couple refuse une autopsie.

« Longtemps pratiquée dans l'ombre parfois condescendante des grandes spécialités morphologiques, en particulier l'anatomie pathologique, la fœtopathologie a une spécificité désormais reconnue et constitue un des maillons essentiels du diagnostic prénatal » (Gasser and Lindner, 2007). La qualité du diagnostic prénatal et du conseil génétique est donc tributaire de la bonne collaboration entre les différentes spécialités intervenantes : obstétrique, échographie, biologie, génétique, pédiatrie, chirurgie afin de

bien expliquer et informer les problèmes du fœtus aux couples puis les aider à choisir une meilleure solution.

Nous savons que la pathologie fœtoplacentaire est un domaine vaste et complexe dont les données évoluent de jour en jour. Bien que l'autopsie ne soit pas toujours acceptée dans notre pays à cause de la religion, il faut signaler qu'elle apparaît indispensable pour vérifier l'anatomie d'un certain nombre d'anomalies non décelées par les échographistes. Notre politique est de donner davantage d'informations résultant de l'autopsie aux couples afin de préciser les cas de décès ou de mort fœtale.

Soucieuse d'un service de soins prénatals de qualité, nous espérons donc une collaboration entre le domaine de l'embryologie, de l'organogenèse et de l'histogenèse avec la fœtopathologie. A l'avenir, nous aurons besoin de développer non seulement les techniques d'investigation prénatale (échographie, imagerie par résonance magnétique [IRM], biologie), mais aussi l'épidémiologie des anomalies fœtales en participant à l'élaboration de registres des malformations congénitales existantes. Parmi ces domaines, la fœtopathologie représente l'une des pierres angulaires de la recherche sur le développement fœtal normal et pathologique (physiologie, physiopathologie, identification des gènes responsables de syndromes polymalformatifs).

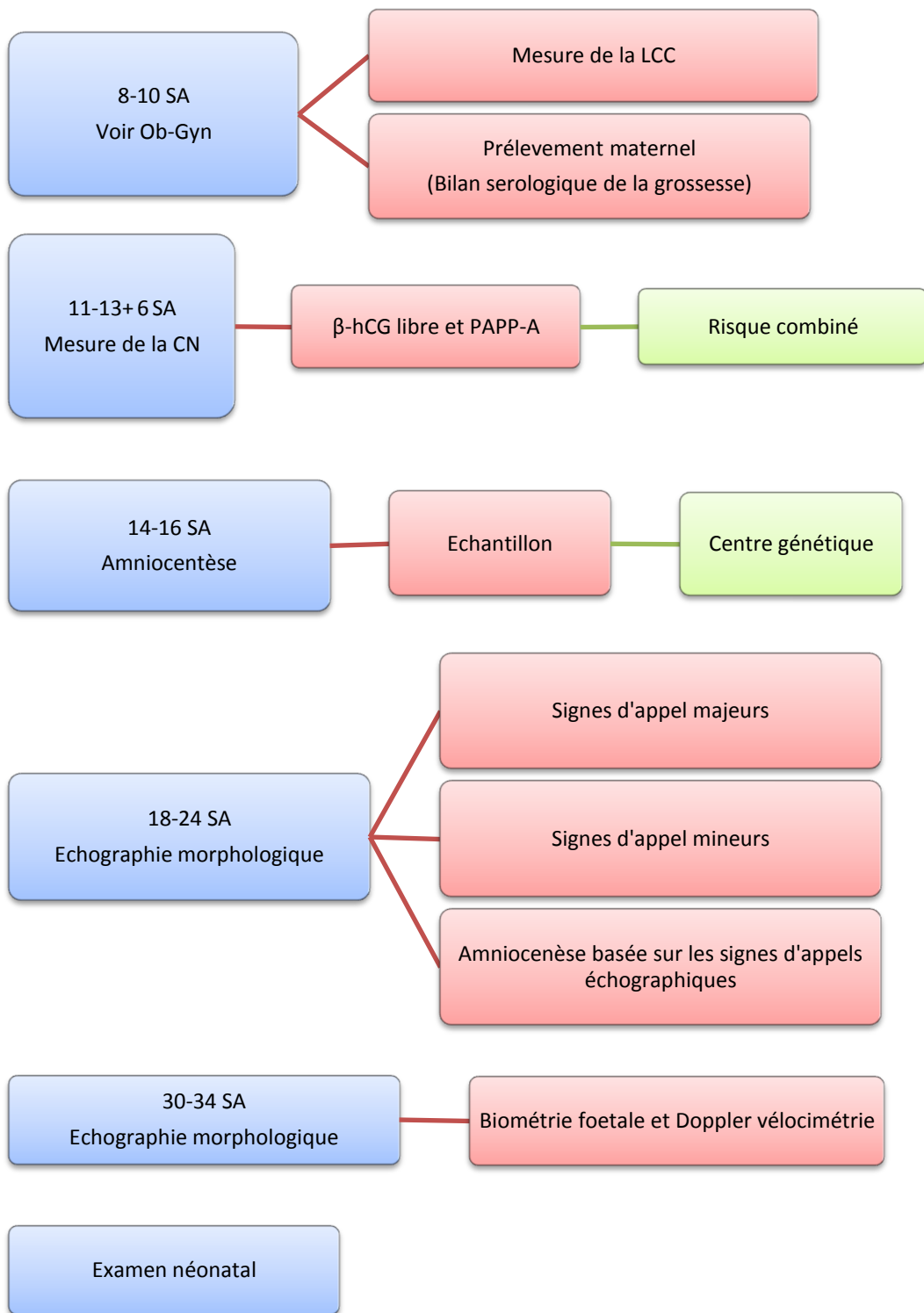
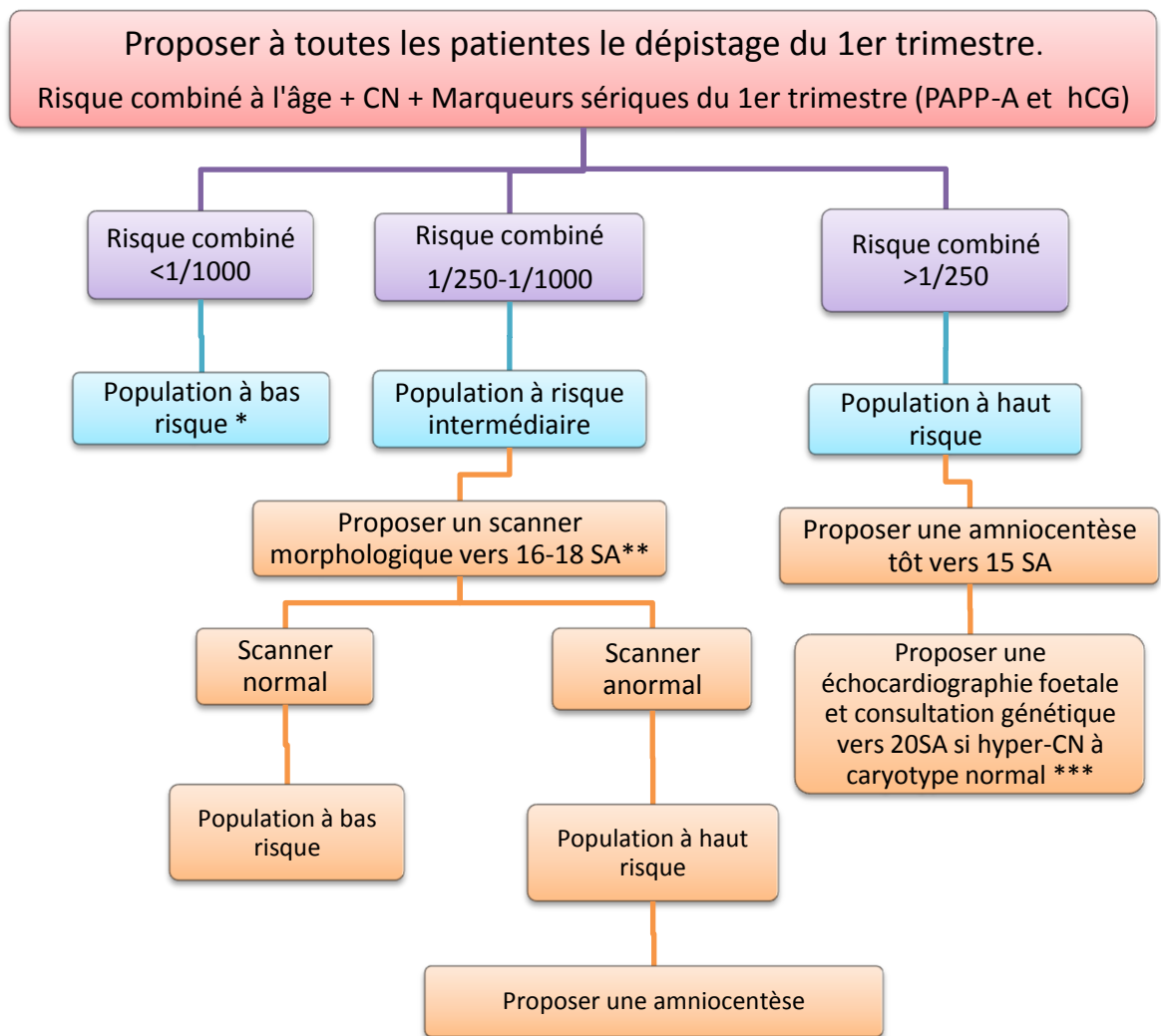


Figure 2-1 : Activité de notre service de soins prénatals



\*Pour une population à bas risque, on propose le suivi échographique classique par une échographie vers 22 SA puis vers 33 SA

\*\* Le scanner morphologique est une échographie « optionnelle », réalisée vers 16-18 SA, qui recherche des signes d'aneuploïdies (la mesure de la nuque, hypoplasie ou agénésie d'os propre du nez, l'intestin hyperéchogène, pyélléctasie bilatérale, foyer hyperéchogène intracardiaque, l'humérus et le fémur court). Un scan normal divise par 2 le risque comit é initial

\*\*\* Si la CN est  $\geq 2.4\text{mm}$  ou  $> 95^{\text{e}}$  percentile par rapport à la LCC avec un caryotype normal, il faut proposer à la patiente une échocardiographie foetale et une consultation génétique vers 20 SA

Figure 2-2 : Algorithme du dépistage des aneuploïdes, particulièrement de la trisomie 21

### **3. L'algorithme de dépistage des anomalies fœtales chez les femmes enceintes âgées avancées**

Actuellement, de nombreuses femmes se marient tard au Vietnam. En conséquence, il y a plus de femmes enceintes d'âge supérieur ou égal à 35 ans. De plus, les progrès réalisés en technique de fertilisation in vitro (FIV) aident les couples à avoir un enfant. Ceci expose une population obstétricale à un risque plus élevé d'aneuploïdies, particulièrement la trisomie 21. « Continuer à vouloir imposer une amniocentèse à toutes les femmes  $\geq$  35 ans semble être une attitude non seulement conservatrice, mais illogique d'un point de vue individuel » (Audibert et al., 2001). La stratégie de dépistage des anomalies chromosomiques chez femmes de plus de 35 ans doit nous amener à réfléchir sur le caractère systématique de l'amniocentèse et le refus d'un test invasif pour éviter une perte fœtale.

En fait, le choix de l'amniocentèse représente certes un dilemme complexe entre le risque de la perte d'un fœtus sain et celui de la naissance d'un enfant porteur d'un handicap. « Si la majorité des femmes ne supportent pas l'idée de mettre au monde un enfant trisomique, elles ne souhaitent pas non plus mettre leur grossesse en danger, particulièrement à un âge avancé ou après un long passé d'infertilité » (Audibert et al., 2001). Nous avons vu de nombreux couples, venus pour une consultation pour le risque de la trisomie 21, mais refuser une amniocentèse et préférer un dépistage non invasif. Il nous semble que chaque couple devrait pouvoir choisir entre abstention, tests de dépistage ou test diagnostic.

Dans la littérature, beaucoup d'obstétriciens pensent que les tests de dépistage ne sont validés que dans des populations à bas risque. Bien au contraire, « toutes les techniques de dépistage ont d'abord été testées chez des femmes à haut risque, c'est-à-dire après 35 ou 38 ans » (Audibert et al., 2001). L'âge maternel avancé était donc le seul test de dépistage dans les années 1970, mais « cette politique ne permettait de déceler qu'un



tiers environ des cas de trisomie 21 » (Audibert et al., 2001). « Les praticiens devaient toujours se reposer sur un compromis entre la probabilité d'anomalie d'une part, et le risque de perte fœtale induit par l'amniocentèse d'autre part, en appliquant la politique de dépistage des aberrations chromosomiques basée (essentiellement la trisomie 21) sur le seul âge maternel » (Audibert et al., 2001).

Dans les années 1980-1990, l'utilisation des marqueurs sériques pour le dépistage de la trisomie 21 s'est progressivement développée, et « a permis non seulement d'éviter 75% des amniocentèses pour un âge maternel avancé, mais aussi d'augmenter le taux de détection de 89% pour un taux de faux positifs de 25% » (Haddow et al., 1992). « L'avantage de cette stratégie a aussi aidé une économie de 250 millions de dollars par an aux Etats-Unis » (Haddow et al., 1992) et une limitation de perte fœtale après une pratique d'une amniocentèse.

Dans les années 1990, la mesure de l'épaisseur de la CN, un marqueur échographique précoce de la trisomie 21, est venu bouleverser les stratégies de dépistage. « La mesure de la CN au premier trimestre permet en effet, dans des conditions de réalisation strictes, de dépister 75% à 80% des cas de la trisomie 21 pour un taux de faux positifs de 2 à 5% » (Nicolaidis, 2003). « L'enquête française portant sur 359 femmes de 38 ans et plus, dépistées soit par les marqueurs sériques, soit par la CN au premier trimestre, permettait aussi d'éviter près des deux tiers d'amniocentèses selon l'âge maternel » (Dommergues et al., 2001).

De nombreuses publications font état de diverses combinaisons de tests (CN, marqueurs sériques du premier ou du deuxième trimestre, marqueurs échographiques du deuxième trimestre), dans l'option d'augmenter le taux de détection de la trisomie 21 chez des femmes d'âge maternel avancé. On voit bien que l'âge maternel sert même de base au calcul du risque, particulièrement dans le test combiné au premier trimestre. Dans notre série, la mise en place du test combiné nous permet d'éviter une amniocentèse à 76.5%

des femmes ayant plus de 35 ans et ce tout en conservant un taux de détection de trisomie 21 de 87.5% pour un taux de faux positifs de 2.6%. Notre conclusion est partagée par Lefebvre et al. (1998) qui ont montré que « l'association de marqueurs sériques et de l'échographie du second trimestre permet de réduire le taux d'amniocentèse par rapport aux marqueurs seuls en conservant une bonne sensibilité vis-à-vis du dépistage de la trisomie 21 ».

Néanmoins, nous considérons que le test combiné au premier trimestre ne possède pas encore assez d'efficacité potentielle pour dépister les aneuploïdies fœtales, surtout chez les femmes âgées de 35 ans et de plus. Dans le contexte de l'évolution de différentes stratégies de dépistage, il faut bien sûr reconnaître que la durée d'une consultation expliquant ces politiques peut prendre beaucoup plus de temps que la réalisation d'une amniocentèse. En outre, « le choix d'un test invasif apparaît difficile au couple (lourd passé d'infertilité, antécédents de pertes fœtales...), une solution alternative peut être discutée au cas par cas : celle de reporter l'amniocentèse tardive (vers la 32<sup>e</sup> SA) » (Audibert et al., 2001). Cette stratégie, selon d'Audibert et al. (2001) « permet de rassurer le couple en minimisant la complication liée au geste ». Le risque est celui d'un accouchement prématuré, pas celui de la perte d'un fœtus sain. Gordon et al. (2002) partageaient l'avis avec d'Audibert et al., qui ont trouvé « un taux de complications de 0.7%, sans aucune perte fœtale sur plus de 500 amniocentèses au troisième trimestre de la gestation ».

Dans l'esprit de la plupart des obstétriciens, l'obstacle majeur à la politique de dépistage est sans doute la crainte de se voir reprocher la naissance d'un enfant trisomique chez une femme d'âge avancé. En se basant sur l'opinion « qu'une femme de 40 ans avec des tests de dépistage rassurants a beaucoup moins de risques de mettre au monde un enfant trisomique qu'une femme de 30 ans n'ayant eu aucun test de dépistage » (Audibert et al., 2001), nous proposons une stratégie de dépistage des anomalies fœtales

chez les femmes de plus de 35 ans en appliquant les avantages de l'échographie morphologique dans les trois notions fondamentales (Figure 3-1):

- Dépistage du premier trimestre :

Premier dépistage d'échographie morphologique (11-13<sup>+6</sup> SA): mesure de l'épaisseur de la CN, de l'os propre du nez, de l'angle facial fronto-maxillaire, du flux du canal d'Arantius et du flux tricuspide. « L'évaluation en échographie Doppler des flux du ductus venosus pourrait améliorer le dépistage des malformations cardiaques au premier trimestre, puisque la présence d'une anomalie de l'onde a du ductus veineux chez les fœtus euploïdes présentant une hyper-CN multiplie par trois le risque de malformations cardiaques majeures » (Kagan et al., 2008), (Weingertner and Favre, 2009).

Dépistage combiné (test combiné) : L'âge maternel + la mesure de la CN + PAPP-A +  $\beta$ -hCG libre.

- Dépistage du deuxième trimestre :

Deuxième dépistage de l'échographie morphologique (« sonogramme génétique ») (18-22 SA): « Les marqueurs échographiques évalués sont soit majeurs, incluant les anomalies morphologiques (les anomalies du système nerveux central, les anomalies digestives [omphalocèle, hernie diaphragmatique], du cœur, de la face et des extrémités [mains crispées]) et la nuque épaisse, soit mineurs, incluant le retard de croissance, l'humérus et le fémur courts, les foyers hyperéchogènes intracardiaques, l'intestin hyperéchogène, la pyélectasie, les kystes des plexus choroïdes, l'os propre du nez court, l'ouverture de l'angle iliaque, le signe de la sandale, la brachymésophalangie du cinquième doigt, l'anomalie de volume liquide amniotique et l'anomalie isolée de la vélocimétrie ombilicale... » (Dorin et al., 1998), (Lefebvre et al., 1998)

Apport de la vélocimétrie Doppler : De Vore propose « l'apport du Doppler couleur de l'artère ombilicale ayant permis de dépister la trisomie 21 chez les femmes qui refusent l'amniocentèse » (De Vore and Alfi, 1995)

Dépistage sérique (quadruple test) (14-18 SA) :  $\beta$ -hCG totale + AFP +  $\mu$ E3 + inhibine dimétrique A

Dépistage intégré : la mesure de la CN + PAPP-A  $\pm$   $\beta$ -hCG libre + quadruple test

- Dépistage du troisième trimestre :

Troisième dépistage de l'échographie systématique (32-34 SA) : « Lorsque deux échographies sont normales, bien qu'il persiste un risque résiduel infime de découverte de pathologie post-natale, le risque de retard d'acquisition et de syndrome génétique ne semble pas augmenté par rapport à la population générale. Une échographie au terme de 32 SA doit être idéalement réalisée » (Weingertner and Favre, 2009).

L'examen de l'échographie dans cette période a pour objectif d'apprécier le bien-être du fœtus, de préciser sa croissance et de contrôler principalement le développement des structures encéphaliques et des viscères thoraciques et abdominopelviens. Néanmoins, il est absolument nécessaire d'être en mesure de pratiquer les examens échographiques précédents.

L'amniocentèse tardive chez les femmes d'âge avancé est le test de dépistage moins risqué.

Les femmes enceintes âgées de 35 ans et plus constituent des sujets obstétricaux à haut risque dans notre population. L'enfant malformé, le parent malformé, le fœtus mort in utero ou néonatal, et l'âge maternel avancé sont aussi des antécédents qui constituent des facteurs de risque de malformation. « L'excès de liquide amniotique ou oligoamnios, le retard de croissance intra-utérin < 32 SA, toxémie < 32 SA et hémorragies < 32 SA ont été aussi identifiés comme des facteurs de prédiction d'une évolution anormale de la

grossesse » (Queisser-Luft et al., 1998). Nous pensons qu'il est idéal d'avoir une stratégie différente de dépistage des malformations fœtales appropriée pour chaque femme enceinte ayant soit un antécédent de risque de malformation, soit un signe d'évolution anormale de la grossesse. Ce plan de développement demandera bien sûr du temps.

En souhaitant établir d'abord une stratégie de dépistage de la trisomie 21 chez les femmes plus âgées, nous espérons que cet algorithme sera utile non seulement chez les femmes  $\geq 35$  ans comme une première approche de base, mais aussi chez les patientes diabétiques, et chez les sujets avec des antécédents d'anomalie congénitale.

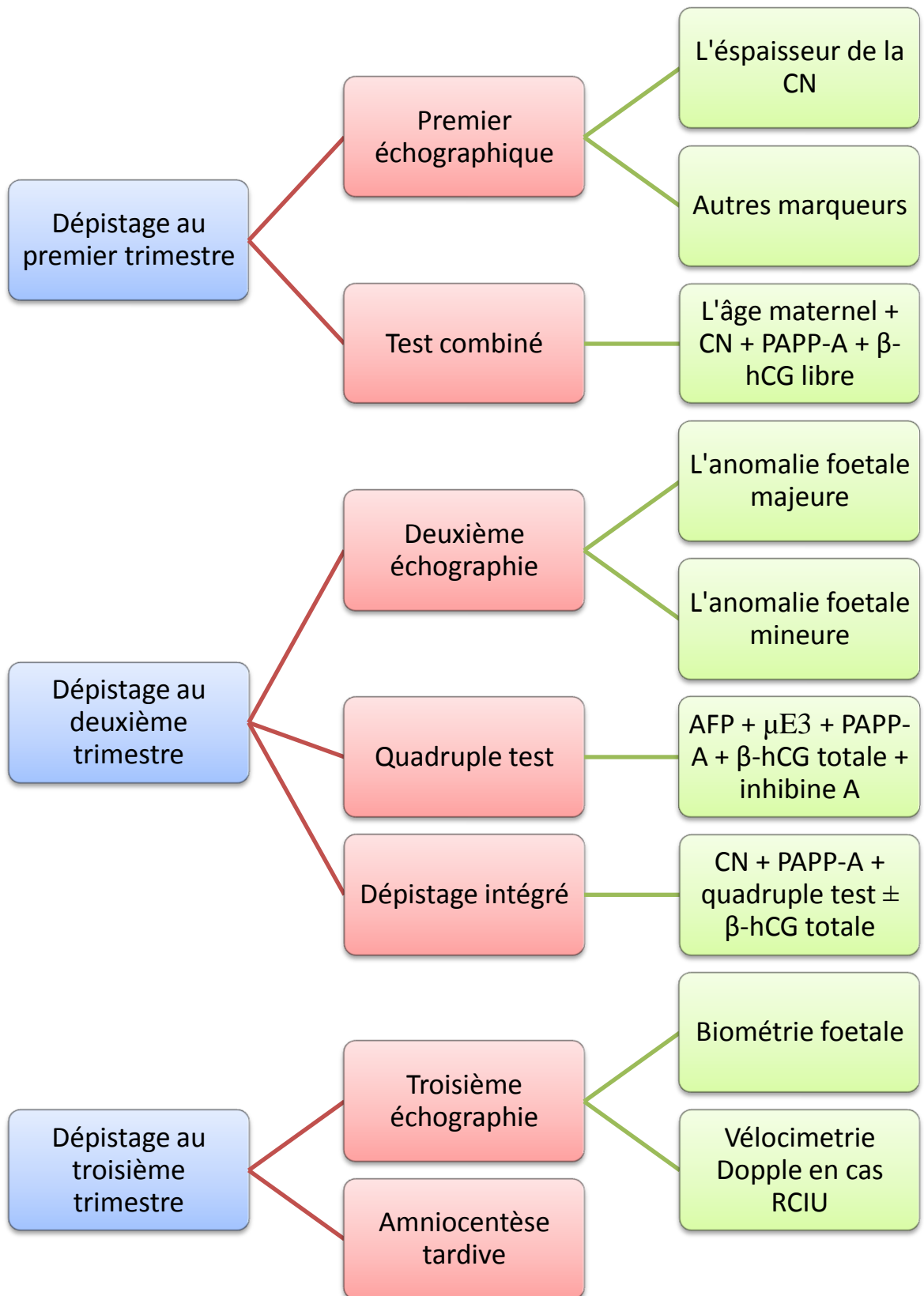


Figure 3-1 : Algorithme de dépistage de la trisomie 21 chez les femmes âgées de 35 ans et de plus.

**En conclusion**, nous avons constaté que l'échographie du premier trimestre de la gestation joue un rôle important dans notre programme de soins prénatals pour dépister les anomalies fœtales au sud du Vietnam. Il est tout à fait possible d'utiliser la technique de l'échographie du premier trimestre selon les recommandations du FMF à Londres pour mesurer la CN chez toutes les grossesses Vietnamiennes. En fait, nous avons trouvé que l'épaisseur de la CN au seuil de 2.4mm peut être définie comme une hyper-CN pour déceler précocement les aneuploïdies fœtales avec le taux de détection de 65.5% pour un taux de faux positifs de 4.3%.

Au niveau de la santé publique dans le contexte actuel au Vietnam, où les laboratoires de test sanguin de dépistage ne sont pas toujours accessibles, de même qu'il reste encore de nombreuses de grossesses parmi les pauvres, l'échographie de dépistage au premier trimestre, en particulièrement le seuil de la CN à 2.4mm, est plus faisable et utile car il permet aux obstétriciens de mieux classifier le risque de la grossesse au début de la gestation et de bien surveiller les grossesses à haut risque.

Au niveau d'élaboration du programme de soins prénatals au sud du Vietnam, le dépistage combiné du premier trimestre a non seulement augmenté la sensibilité du test (87.5% pour un taux de faux positifs de 2.4%), mais de plus, il a pu être utilisé pour réduire le taux de faux positifs au-dessous de 5%. De plus, le test combiné a l'avantage de soulever et de résoudre la question anxiogène du dépistage de la trisomie 21 en une seule fois alors même que la déclaration de grossesse n'est pas encore faite.

Toutefois, la promotion du dépistage combiné du premier trimestre dans la population générale devrait être conditionnée à une formation préalable des échographistes et/ou à leur agrément.

Cette thèse repose sur les publications suivantes:

1. Tomai XH, Schaaps JP, Nisolle M. Association of unilateral multicystic renal dysplasia and fetal chromosomal abnormality. BCGIP Congress. The World Congress on Building Consensus in Gynecology, Infertility and Perinatology. P 61. Barcelona, May 2012.
2. Tomai XH, Schaaps JP, Foidart JM. Feasibility of scanning fetal anatomy in the first trimester of gestation. EUROSON Congress. The 24<sup>th</sup> Congress of European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology. In proceedings book: p. 225. Madrid, April 2012.
3. Tomai XH. The risk factors of fetal chromosomal aberrations in the south of Vietnam. EUROSON Congress. The 24<sup>th</sup> Congress of European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology. In proceedings book: p. 224. Madrid, April 2012.
4. Tomai XH. Stillbirth following severe symmetric fetal growth restriction due to reactivation of Epstein-Barr virus infection in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Res*, 2011 Dec; 37(12): 1877-82.
5. Tomai XH, Schaaps JP, Foidart JM. Fetal nuchal translucency thickness in different cut-off points for aneuploidy screening in the south of Vietnam. *J Obstet Gynaecol Res*, 2011 Oct; 37(10): 1327-34.
6. Tomai XH. Endometrial thickness in different cut-off points for predicting abnormal endometrium bleeding in Vietnamese women with postmenopausal bleeding. WFUMB Congress. The 13<sup>th</sup> World Congress of the World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology. In proceedings book: p. 170-1. Vienna, August 2011.
7. Tomai XH, Schaaps JP, Foidart JM. Analysis of fetal death in relation with an increased fetal nuchal translucency thickness in the south of Vietnam. AFSUMB Congress. The 9<sup>th</sup> Congress of Asian Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology. In proceedings book: p. 80-1. New Delhi, November 2010.



# Bibliographie

- ABELE, H., WAGNER, N., HOOPMANN, M., GRISCHKE, E. M., WALLWIENER, D. & KAGAN, K. O. (2010) Effect of deviation away from the mid-sagittal plane in the measurement of fetal NT. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 35, 525-529.
- ACACIO, G., BARINI, R., JUNIOR, W., XIMENES, R., PETTERSEN, H. & FARIA, M. (2001) Nuchal translucency: an ultrasound marker for fetal chromosomal abnormalities. *Sao Paulo Med J*, 119, 19-23.
- ACHIRON R & TADMOR O (1991) Screening for fetal abnormalities during the first trimester of pregnancy: transvaginal versus transabdominal sonography. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 1, 186-191.
- ACOG (2007) ACOG practice bulletin: screening for fetal chromosomal abnormalities. . *Obstet Gynecol*, 109, 217-227.
- ADEKUNLE, O., GOPEE, A., EL-SAYED, M. & THILAGANATHAN, B. (1999) Increased first trimester nuchal translucency: pregnancy and infant outcomes after routine screening for Down's syndrome in an unselected antenatal population. *Br J Radiol*, 72, 457-60.
- ALBERT A. (2005) Biostatistique, Tables de contingence (Chapitre 16). *Editions de l'Université de Liège*, 140-142.
- ALEXIOY, E., TRAKAKIS, E., KASSANOS, D., FARMAKIDIS, G., KONDYLIOS, A., LAGGAS, D., SALAMALEKIS, E., FLORENTIN, L., KANAVAKIS, E., BASIOS, G., TROMPOUKIS, P., GEORGIADOY, L. & PANAGIOTOPOULOS, T. (2009) Predictive value of increased nuchal translucency as a screening test for the detection of fetal chromosomal abnormalities. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 22, 857-62.
- ALFIREVIC Z, SUNDBERG K & S, B. (2003) Amniocentesis and chorionic villus sampling for prenatal diagnosis. . *Cochrane Database Syst Rev*, 3.
- ALTHUSER M (2007) Echographie foetale de dépistage. *Elsevier Masson SAS, Gynécologie/Obstétrique*, 5-018-A-40.
- ANDERSON, C. L. & BROWN, C. E. (2009) Fetal chromosomal abnormalities: antenatal screening and diagnosis. *Am Fam Physician*, 79, 117-23.
- AUDIBERT, F., DOMMARGUES, M., BENATTAR, C., TAIEB, J., CHAMPAGNE, C. & FRYDMAN, R. (2001) [Diagnosis of trisomy 21: nuchal translucency and/or serum markers?]. *Gynecol Obstet Fertil*, 29, 599-604.
- BAHADO-SINGH RO, UTKU A. OZ, ERTUG KOVANCI, OZGUR DEREN, MIRELLA FEATHER, CHARDONG HSU, JOSHUA A. COPEL & MAHONEY, M. J. (1999) Gestational Age Standardized Nuchal Thickness Values for Estimating Mid-Trimester Down's Syndrome Risk. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*, 8, 37-43.
- BAULON E, KOHLER M, VAYSSIÈRE C, KOHLER K, HUNSINGER MC, NEUMAN M, BUFFET N, TANGHE M, VAYSSIÈRE C, MAGER C & FAVRE R (2005) Diagnostic échographique des anomalies foetales du premier trimestre de la grossesse (dépistage chromosomique par mesure de la clarté nucale exclue). *EMC-Gynécologie Obstétrique* 2, 329-342.
- BILARDO CM, PAJKART E, DE GRAAF IM, ZONDERVAN H, VANLITH JMM & BLEKER OP (1996) Enlarged nuchal translucency and ultrasound diagnosed structural anomalies in chromosomally normal fetuses. Recent Advances in Prenatal Diagnosis for aneuploidy. *RAI Congress Center Amsterdam, the Netherlands*.
- BINDRA R, HEATH V, LIAO A, SPENCER K & NICOLAIDES KH (2002) One stop clinic for assessment of risk for trisomy 21 at 11-14 weeks: a prospective study of 15 030 pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 20, 219-25.
- BOOG G (2002) Performances et limites de l'échographie obstétricale. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale*, 5, 003-A-10.
- BRADY, A., PANDYA, P., YUKSEL, B., GREENOUGH, A., PATTON, M. & NICOLAIDES, K. (1998) Outcome of chromosomally normal livebirths with increased fetal nuchal translucency at 10-14 weeks' gestation. *J Med Genet*, 35, 222-4.
- BRAITHWAITE JM, AMSTRONG MA & ECONOMIDES DL (1996) Assessment of fetal anatomy at 12 to 13 weeks of gestation by transabdominal and transvaginal sonography. *Br J Obstet Gynecol*, 103, 82-85.

- BRAMELD, K. J., DICKINSON, J. E., O'LEARY, P., BOWER, C., GOLDBLATT, J., HEWITT, B., MURCH, A. & STOCK, R. (2008) First trimester predictors of adverse pregnancy outcomes. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 48, 529-35.
- BROMLEY B, LIEBERMAN E, SHIPP TD & BENACERRAF BR (2002) The genetic sonogram: a method of risk assessment for Down syndrome in the second trimester. *J Ultrasound Med*, 21, 1087-98.
- BRYAN D. SOHL, M., ANGELA L. SCIOSCIA, M., NANCY E. BUDORICK, M. & THOMAS R. MOORE, M. (1999) Utility of minor ultrasonographic markers in the prediction of abnormal fetal karyotype at a prenatal diagnostic center. *Am J Obstet Gynecol*, 181, 896-903.
- BUSSAMRA LC, F. ANDRADE, M. BARBOSA, E. CORDIOLI, E. ARAUJO JUNIOR, L. NARDOZZA & MORON, A. (2009) Diagnosis of fetal structural abnormalities at the 11–14 week scan. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 34, 238.
- CALDA P, M. NOVOTNA, H. BELOSOVICOVA, S. MANASOVA, H. VALTROVA, K. SVABIK, Z. ZIZKA, M. BRESTAK, A. PASKOVA, L. HASLIK & BAXOVA, A. (2009) Detection of fetal major structural anomalies at the 11–14 ultrasound scan in an unselected population. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 34, 125-126.
- CARVALHO JS (2004) Heart scanning in the first trimester. *Prenat Diagn*, 24, 1060-7.
- CARVALHO, J. S., SENAT, M. V., SCHWARZLER, P. & VILLE, Y. (1999) Increased nuchal translucency and ventricular septal defect in the fetus. *Circulation*, 99, E10.
- CHAOUI R, BENOIT B & MITKOWSKA-WOZNIAK K (2009) Assessment of intracranial translucency (IT) in the detection of spina bifida at the 11-13 week scan. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 34, 249-52.
- CHASEN S. T., LAURENCE B. MCCULLOUGH & CHERVENAK, F. A. (2004) Is nuchal translucency screening associated with different rates of invasive testing in an older obstetric population? *AJOG*, 190, 769-74.
- CHELLI, D., GADDOUR, I., NAJAR, I., BOUDAYA, F., ZOUAOU, B., SFAR, E., CHAABOUNI, H., CHELLI, H. & MOHAMED, C. (2009) [First trimester ultrasound: an early screening tool for fetal structural and chromosomal abnormalities]. *Tunis Med*, 87, 857-62.
- CHENG, C. C., BAHADO-SINGH, R. O., CHEN, S. C. & TSAI, M. S. (2004) Pregnancy outcomes with increased nuchal translucency after routine Down syndrome screening. *Int J Gynaecol Obstet*, 84, 5-9.
- CHRISTINE, H. C., FERGAL, D. M., ROBERT, H. B., DAVID, A. N., GEORGE, R. S., RICHARD, L. B., JOSE, F., LORRAINE, D., SABRINA, D. C., ILAN, E. T.-T., STEPHEN, R. C., HONOR, M. W., DIANA, W. B. & MARY, E. D. A. (2006) Is there a nuchal translucency millimeter measurement above which there is no added benefit from first trimester serum screening? *American journal of obstetrics and gynecology*, 195, 843-847.
- CHUNG, J. H., YANG, J. H., SONG, M. J., CHO, J. Y., LEE, Y. H., PARK, S. Y., MOON, M. J., LIM, H. J., CHOI, J. S., KIM, J. O., SHIN, J. S., AHN, H. K., HAN, J. Y., KIM, M. Y., CHOI, K. H. & RYU, H. M. (2004) The distribution of fetal nuchal translucency thickness in normal Korean fetuses. *J Korean Med Sci*, 19, 32-6.
- CICERO, S., BINDRA, R., REMBOUSKOS, G., SPENCER, K. & NICOLAIDES, K. (2003a) Integrated ultrasound and biochemical screening for trisomy 21 at 11 to 14 weeks. *Prenatal Diagn*, 23, 306-10.
- CICERO, S., CURCIO, P., PAPAGEORGHIU, A., SONEK, J. & NICOLAIDES, K. (2001) Absence of nasal bone in fetuses with trisomy 21 at 11–14 weeks of gestation: an observational study. *Lancet* 358, 1665-1667.
- CICERO, S., LONGO, D., REMBOUSKOS, G., SACCHINI, C. & NICOLAIDES, K. (2003b) Absent nasal bone at 11–14 weeks of gestation and chromosomal defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 22, 31-35.
- CICERO, S., REMBOUSKOS, G., VANDECRUYS, H., HOGG, M. & NICOLAIDES, K. (2004) Likelihood ratio for trisomy 21 in fetuses with absent nasal bone at 11–14 weeks scan. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 23, 218-223.
- COMAS C, MARTINEZ JM, OJUEL J, CASALS E, PUERTO B & BORELL A (1995) First trimester edema as a marker of aneuploidy. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 5, 26-9.
- COQUEL P & GUÉRIN B (2009) Anomalies chromosomiques: du dépistage au diagnostic. IN ÉDITION, E. (Ed.) *Echographie en pratique obstétricale*. 4e édition ed. Paris, Elsevier Masson SAS.

- CUCKLE H (1995) Improved parameters for risk estimation in Down syndrome screening *Prenat Diagn*, 15, 1057-65.
- CUCKLE H (2000) Biochemical screening for Down syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 92, 97-101.
- D'ALTON ME, M. & GOLDMAN JC, M. (2005) Additional Benefits of First Trimester Screening. *Seminars in perinatology*, 29, 405-411.
- D'OTTAVIO G, MANDRUZZATO G & AL., M. Y. E. (1998) Comparisons of first and second trimester screening for fetal anomalies. *Ann N Y Acad Sci*, 847, 200-209.
- DANE, B., DANE, C., CETIN, A., KIRAY, M., SIVRI, D. & YAYLA, M. (2008) Pregnancy outcome in fetuses with increased nuchal translucency. *J Perinatol*, 28, 400-4.
- DE VIGAN C., VODOVAR V. & J., G. (2002) Mothers' knowledge of screening for trisomy 21 in 1999: a survey in Paris maternity units. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 104, 14-20.
- DE VORE GR & ALFI O (1995) The use of color doppler ultrasound to identify fetuses at increased risk of trisomy 21: an alternative for high risk patients who decline genetic amniocentesis. *Obstet Gynecol*, 85, 378-86.
- DESCAMPS PH, JOURDAIN O & CH., P. (1997) Etiology, prognosis and management of nuchal cystic hygroma: 25 new cases and literature review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 71, 3-10.
- DHAIFALAH, I., SANTAVY, J. & ZAPLETALOVA, J. (2006) Screening for chromosomal anomalies in the first trimester: a report on the first year of prospective screening for chromosomal anomalies in the first trimester in the Czech Republic. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*, 150, 275-8.
- DOMMERMUES M, AUDIBERT F, BENATTAR C, CHAMPAGNE C, GOMEL V, FRYDMAN R (2001) Is routine amniocentesis for advanced maternal age still indicated? *Fetal Diagn Ther*, 16, 372-7.
- DORIN S, DUFOUR P, VALAT AS, SUBTIL D, VAAST P, BOURGEOT P & PUECH F (1998) Signes d'appels échographiques des aberrations chromosomiques. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*, 27, 290-297.
- DUCARME G, GRAESSLIN O, ALANIO E, BIGE V, GAILLARD D & GABRIEL R (2005) Hyperclarté nucale et hygroma cervical au premier trimestre de la grossesse: diagnostic prénatal et devenir néonatal. *Gynecol Obstet Fertil*, 33, 750-4.
- EBRASHY, A., EL KATEB, A., MOMTAZ, M., EL SHEIKHAH, A., ABOULGHAR, M. M., IBRAHIM, M. & SAAD, M. (2010) 13-14-week fetal anatomy scan: a 5-year prospective study. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 35, 292-6.
- ECONOMIDES DL (1999) Early pregnancy screening for fetal abnormalities. Editorial. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 13, 81-3.
- ECONOMIDES DL, WHITLOW BJ & BRAITHWAITE JM (1999) Ultrasonography in the detection of fetal anomalies in early pregnancy. *Br J Obstet Gynecol*, 106, 516-523.
- ECONOMIDES DL, WHITLOW BJ, KADIR RA, LAZANAKIS ML & VERDIN SM (1998) First trimester sonographic detection of chromosomal abnormalities in an unselected population. *Br J Obstet Gynecol*, 105, 58-62.
- EGAN FX, M., LILLIAN MALAKH, B., GARRY W. TURNER MD, GLENN MARKENSON MD, JOSEPH R. WAX, M. & AND PETER A. BENN, P. (2001) Role of ultrasound for Down syndrome screening in advanced maternal age. *Am J Obstet Gynecol*, 185, 1028-31.
- EIBEN, B. & GLAUBITZ, R. (2005) First-trimester screening: an overview. *J Histochem Cytochem*, 53, 281-3.
- EIK-NES SH, OKLAND O & AURE JC (1984) Ultrasound screening in pregnancy: a randomized controlled trial. *Lancet*, 1, 1347-1352.
- EKELUND, C. K., JORGENSEN, F. S., PETERSEN, O. B., SUNDBERG, K., TABOR, A. & DANISH FETAL MEDICINE RESEARCH, G. (2008) Impact of a new national screening policy for Down's syndrome in Denmark: population based cohort study. *BMJ*, 337, a2547-.
- FINK, M., SHEINER, E., SHEIZAF, B., HERSHKOVITZ, R., BASHIRI, A., MAZOR, M. & WIZNITZER, A. (2009) Nuchal translucency thickness in euploid fetuses: is two millimeters too risky? *Am J Perinatol*, 26, 303-7.
- FIONNUALA M. MCAULIFFE, LISA K. HORNBERGER, STEPHANIE WINSOR, DAVID CHITAYAT, KAREN CHONG & JOHNSON, J.-A. (2004) Fetal cardiac defects and increased nuchal translucency thickness: A prospective study. *Am J Obstet Gynecol*, 191, 1486-90.

- FIONNUALA, M. M., KATHERINE, W. F., ANTS, T., DAVID, C., SARAH, K. & JO-ANN, J. (2005) Ultrasound detection of fetal anomalies in conjunction with first-trimester nuchal translucency screening: A feasibility study. *American journal of obstetrics and gynecology*, 193, 1260-1265.
- FONG, K. W., TOI, A., SALEM, S., HORNBERGER, L. K., CHITAYAT, D., KEATING, S. J., MCAULIFFE, F. & JOHNSON, J. A. (2004) Detection of fetal structural abnormalities with US during early pregnancy. *Radiographics*, 24, 157-74.
- GASSER B & LINDNER V (2007) Examen du fœtus au cours des avortements du deuxième trimestre de la grossesse: de la salle de travail à l'unité de foetopathologie. *Elsevier Masson SAS, Obstétrique*, 5-070-C-30.
- GEKAS, J., GAGNE, G., BUJOLD, E., DOUILLARD, D., FOREST, J.-C., REINHARZ, D. & ROUSSEAU, F. (2009) Comparison of different strategies in prenatal screening for Down's syndrome: cost effectiveness analysis of computer simulation. *BMJ*, 338, b138-.
- GHI T, HUGGON IC, ZOSMER N & NICOLAIDES KH (2001) Incidence of major structural cardiac defects associated with increased nuchal translucency but normal karyotype. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 18, 610-4.
- GONCALVES LF, ROMERRO R, MUNOZ H, GOMEZ R, GALASSO M, SHERER D, COHEN J, GHEZZI F (1998) Amniocentesis. *Intervention Ultrasound in Obstetrics, Gynaecology and the Breast, Blackwell Science*, 60-90
- GORDON MC, NARULA K, O'SHAUGHNESSY R, BARTH WH (2002). Complications of third-trimester amniocentesis using continuous ultrasound guidance. *Obstet Gynecol*, 99, 255-9.
- GRANDJEAN H, LARROQUE D, LEVI S & GROUP, A. T. E. S. (1999) The performance of routine ultrasonographic screening of pregnancies in the Eurofetus study. *Am J Obstet Gynecol*, 181, 446-54.
- GUIGUE V, MARTIN A, SCHAAL JP, FAVRE R & RIETHMULLER D (2009) *Surveillance foetale. Guide de l'échographie et du Doppler obstétricale*, Paris, Sauramps médical.
- HADDOW JE, PALOMAKI GE, KNIGHT GJ, WILLIAMS J, PULKKINEN A & CANICK JA (1992) Prenatal screening for Down syndrome with use of maternal serum markers. *N Engl J Med*, 327, 588-93.
- HSU, J., HSIEH, C., CHIANG, C., LO, L. & HSIEH, T. (2003) Preliminary normal reference values of nuchal translucency thickness in Taiwanese fetuses at 11-14 weeks of gestation. *Chang Gung Med J*, 26, 12-9.
- HYETT J, MOSCOSO G, PAPAPANAGIOTOU G, PERDU M & NICOLAIDES KH (1996) Abnormalities of the heart and the great arteries in chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency thickness at 11-13 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 7, 245-50.
- ILIESCU DG, CERNEA N, NOVAC L, TUDORACHE S, COMANESCU A, CAPITANESCU RG & ADAM G (2008) Relation between nuchal translucency thickness and prevalence of chromosomal defects, miscarriage, fetal death and major fetal abnormalities. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 32, 398-466.
- JEMMALI M, VALAT AS, POULAIN P, FAVRE R, BOURGEOT P, SUBTIL D & PUECH F (1999) Clarté nucale: dépistage des anomalies chromosomiques et des malformations congénitales. Etudes multicentrique. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*, 28, 538-543.
- JENKINS TM & RJ., W. (2004) Prenatal diagnosis of congenital disorders. In: Creasy RK, Resnik R, eds. *Maternal-Fetal Medicine: Principles and Practice. 5th ed. Philadelphia, Pa.: W. B. Saunders,*, 263-269.
- JOHNSON JP, SEBIRE NJ, SNIJDERS RJ, TUNKEL S & NICOLAIDES KH (1997) Ultrasound screening for anencephaly at 10-14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 9, 14-16.
- KAGAN, K. O., WRIGHT, D., VALENCIA, C., MAIZ, N. & NICOLAIDES, K. H. (2008) Screening for trisomies 21, 18 and 13 by maternal age, fetal nuchal translucency, fetal heart rate, free beta-hCG and pregnancy-associated plasma protein-A. *Hum Reprod*, 23, 1968-75.
- KANETAKAY, Y. KAMEI, Y. IWASAWA, T. YAMASHITA & KOZUMA, S. (2009) An analysis of the outcome of the fetuses with increased nuchal translucency in Japanese population – a study in one referral center. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 34, P.67-68.
- KHARRAT R, MASAMI YAMAMOTO, JOELLE ROUME, SOPHIE COUDERC, FRANCOIS VIALARD, YVETTE HILLION & VILLE, Y. (2006) Karyotype and outcome of fetuses diagnosed with cystic hygroma in the first trimester in relation to nuchal translucency thickness. *Prenat Diagn*, 26, 369-372.

- KIM, M. H., PARK, S. H., CHO, H. J., CHOI, J. S., KIM, J. O., AHN, H. K., SHIN, J. S., HAN, J. Y., KIM, M. Y. & YANG, J. H. (2006) Threshold of nuchal translucency for the detection of chromosomal aberration: comparison of different "cut-off"s. *J Korean Med Sci*, 21, 11-4.
- KORNMAN LH, MORSSINKG LP, BEEKBUIS JR, WOLF BTHM, HERINGA MP & MATINGH A (1996) Nuchal translucency measurement should not be added to routine first trimester ultrasound. Recent Advances in Prenatal Diagnosis for aneuploidy. *RAI Congress Center Amsterdam, the Netherlands*.
- KURMANAVICIUS J, WRIGHT EM, ROYSTON P, WISSER J, HUCH R & HUCH A (1999) Fetal ultrasound biometry: 1. Head reference values. *Br J Obstet Gynecol*, 106, 126-35.
- LAPERRELLE J, SENAT M.V, PICONE O, FERNANDEZ H & R, F. (2008) Évaluation de la pratique de l'amniocentèse sur le réseau sud-ouest francilien pendant l'année 2003. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*, 37, 135-142.
- LEFEBVRE G, VAUTHIER-BROUZES D, CHOUKROUN JB, SEBAGH E, BERNARD M, BROCHET C, LESOURD S & DARBOIS Y (1998) Evaluation de l'association marqueur sérique et échographie du deuxième trimestre pour le dépistage de la trisomie 21 chez les femmes de moins de 38 ans. Etude prospective chez 5163 patientes. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 27, 599-604.
- LEUNG TY, M., DALJIT SAHOTA, P., LIN WAI CHAN, M., LAI WA LAW, M., TAK YUEN FUNG, M. & TZE KIN LAU, M. (2008) Fetal nasal bone status in Chinese women undergoing first-trimester screening for trisomy21. *Am J Obstet Gynecol*, 199, 521.e1-521.e5.
- MACRI JN, SPENCER K, AITKEN D, GARVER K, BUCHANAN PD & MULLER F (1993) First trimestre free beta (hCG) screening for Down syndrome. *Prenat Diagn*, 13, 557-62.
- MALONE FD, CANICK JA, BALL RH, NYBERG DA, COMSTOCK CH & BUKOWSKI R (2005) First and Second Trimester Evaluation of Risk (FASTER) Research Consortium. First trimester or second trimester screening, or both, for Down's syndrome. *N Engl J Med*, 353, 2001-11.
- MANGIONE R, FRIES N, GODARD P, M, F., HADDAD G & MIRLESSE V (2008) Devenir des foetus présentant une ou plusieurs malformations découvertes avant 14 SA ou la découverte d'une malformation du premier trimestre est-elle responsable d'interruption volontaire de grossesse? Comparaison avant/après juillet 2001. Outcome of fetuses with malformations revealed by echography during the first trimester. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* 37, 154-162.
- MARSIS, I. (2004) Screening for Down Syndrome Using Nuchal Translucency Thickness and Nasal Bone Examination at Advanced Maternal Age in Jakarta: A Preliminary Report. 12, 1-6.
- MAYMON, R., DREAZEN, E., TOVBIN, Y., BUKOVSKY, I., WEINRAUB, Z. & HERMAN, A. (1999a) The feasibility of nuchal translucency measurement in higher order multiple gestations achieved by assisted reproduction. *Hum Reprod*, 14, 2102-5.
- MAYMON, R., HERMAN, A., DREAZEN, E., TOVBIN, Y., BUKOVSKY, I. & WEINRAUB, Z. (1999b) Can nuchal cord cause transient increased nuchal translucency thickness? *Hum Reprod*, 14, 556-9.
- MAYMON, R., JAUNIAUX, E., COHEN, O., DREAZEN, E., WEINRAUB, Z. & HERMAN, A. (2000) Pregnancy outcome and infant follow-up of fetuses with abnormally increased first trimester nuchal translucency. *Hum Reprod*, 15, 2023-7.
- MUHIEDINE A, SEOUD F & ALLEY LD (1994) Prenatal sonographic findings in trisomy 13, 18, 21 and 22. A review of 46 cases. *J Reprod Med*, 39, 781-7.
- MUHSEN K, NA'AMNAH W, YAEL LESSER, IRINA VOLOVIK, DANI COHEN & SHOHAT, T. (2010) Determinates of underutilization of amniocentesis among Israeli Arab women. *Prenatal Diagnosis*, 30, 138-143.
- MULLER F (2005) Dépistage de la trisomie 21 par les marqueurs sériques. *Elsevier Masson SAS, Gynécologie/Obstétrique*, 5-031-A-20.
- NAKATA N, YUEMEI WANG & BHATT, S. (2010) Trends in prenatal screening and diagnostic testing among women referred for advanced maternal age *Prenatal Diagn*, (p 198-206).
- NICOLAIDES, K. (2003) Screening for chromosomal defects. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 21, 313-321.
- NICOLAIDES, K. (2004) Nuchal translucency and other first trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities. *AJOG*, 191, 45-67.
- NICOLAIDES, K. (2005) First-Trimester Screening for Chromosomal Abnormalities. *Seminars in perinatology*, 29, 190-194.

- NICOLAIDES, K., BINDRA, R., HEATH, V. & CICERO, S. (2002) One-stop clinic for assessment of risk of chromosomal defects at 12 weeks of gestation. *The Journal of Maternal–Fetal and Neonatal Medicine*, 12, 9-18.
- NICOLAIDES, K., SEBIRE, N. & SNIJDERS, R. The 11-14-Week Scan –Diploma in Fetal Medicine & ISUOG Educational Series. *ISUOG Educational Committee*.
- NICOLAIDES KH, PANDYA P, SANTIAGO C, ROSALINDE JM & SNIJDERS RJ (1995) First trimester fetal nuchal translucency. *Obstet Gynecol*, 7, 95-102.
- NICOLAIDES, K. H., AZAR, G., BYRNE, D., MANSUR, C. & MARKS, K. (1992) Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for chromosomal defects in first trimester of pregnancy. *BMJ*, 304, 867-9.
- NIEMIMAA, M., SUONPAA, M., PERHEENTUPA, A., SEPPALA, M., HEINONEN, S., LAITINEN, P., RUOKONEN, A. & RYYNANEN, M. (2001) Evaluation of first trimester maternal serum and ultrasound screening for Down's syndrome in Eastern and Northern Finland. *Eur J Hum Genet*, 9, 404-8.
- NORTON, M. E., HOPKINS, L. M., PENA, S., KRANTZ, D. & CAUGHEY, A. B. (2007) First-trimester combined screening: experience with an instant results approach. *Am J Obstet Gynecol*, 196, 606 e1-5; discussion 606 e5.
- NYBERG DA, KRAMER D, RESTA RG, KAPUR K, MAHONEY BS, LUTHY DA & HICKOCK D (1993) Prenatal diagnosis findings of trisomy 18. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2, 103-13.
- PANDYA, P., SNIJDERS, R., JOHNSON, S., BRIZOT, M. & NICOLAIDES, K. (1995) Screening for fetal trisomies by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 10 to 14 weeks of gestation. *Br J Obstet Gynaecol*, 102, 957-62.
- PAJKRT E, BEN W. J. MOL, OTTO P. BLEKER & BILARDO, C. M. (1999) Pregnancy Outcome and Nuchal Translucency Measurements in Fetuses with a Normal Karyotype. *Prenat Diagn*, 19, 1104-1108.
- PICONE, O., FUCHS, F., SENAT, M. V., BRISSET, S., TACHDJIAN, G., AUDIBERT, F., FERNANDEZ, H. & FRYDMAN, R. (2008) [Evaluation of the third trimester amniocentesis for fetal karyotyping in women with fear of pregnancy loss]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*, 37, 385-91.
- QUEISSER-LUFT A, STOPFKUCHEN H, STOLZ G, SCHAEFER K & MERZ E (1998) Prenatal diagnosis of major malformations: quality control of routine ultrasound examination based on a five-year study of 20248 newborn fetuses and infants. *Prenat Diagn*, 18, 567-576.
- REDDY UM & MENNUTI MT (2006) Incorporating first trimester Down syndrome studies into prenatal screening: executive summary of the National Institute of Child Health and Human Development workshop. *Obstet Gynecol*, 107, 167-73.
- ROMOSAN, G., HENRIKSSON, E., RYLANDER, A. & VALENTIN, L. (2009) Diagnostic performance of routine ultrasound screening for fetal abnormalities in an unselected Swedish population in 2000-2005. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 34, 526-33.
- ROZENBERG P, BUSSIÈRES L & SENAT MV (2007) Dépistage de la trisomie 21 en France: le consensus du pire. Down syndrome screening in France: the worst consensus. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*, 36, 95-103.
- SAARI-KEMPPAINEN A, KARJALAINEN O, YLÖSTALO P & HEINONEN OP (1990) Ultrasound screening and perinatal mortality: controlled trial of systematic one-stage screening in pregnancy. The Helsinki Ultrasound Trial. *Lancet*, 336, 387-391.
- SANTOLAYA FJ, GAUTHIER D, BOURNAZEAU JA, LEMERY D (1998) Ultrasound-guided fetal blood sampling. *Intervention Ultrasound in Obstetrics, Gynaecology and the Breast. Blackwell Science*, 91-102
- SALOMON LJ, CHALOUHI GE, BERNARD JP & VILLE Y (2009) Epaisseur de la clarté nucale à 11-14 SA: courbes et équations françaises. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*, 38, 635-641.
- SCOTT F, BOOGERT A, SINOSICH M & J, A. (1996) Establishment and application of a normal range for nuchal translucency across the first trimester. *Prenat Diagn Interv Radiol*, 16, 629-34.
- SEBIRE NJ, SNIJDERS R, NICOLAIDES K. (1997) Increased fetal nuchal translucency thickness at 10-14 weeks is screening for maternal-fetal infection necessary? *BJOG*, 104, 212-5
- SIEROSZEWSKI, P., PERENC, M., BAS-BUDECKA, E. & SUZIN, J. (2006) Ultrasound diagnostic schema for the determination of increased risk for chromosomal fetal aneuploidies in the first half of pregnancy. *J Appl Genet*, 47, 177-85.

- SMITH-BINDMAN R, FELDSTEIN VA & GOLDBERG JD (2001) The genetic sonogram in screening for Down syndrome *J Ultrasound Med*, 20, 1153-8.
- SNIJDERS R, SEBIRE N, SOUKA A. (2002) The role of fetal nuchal translucency in prenatal screening. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 14, 557-85.
- SNIJDERS, R., NOBLE, P., SEBIRE, N., SOUKA, A. & NICOLAIDES, K. (1998) UK multicentre project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. *Lancet*, 351, 343-6.
- SONEK JD, GLOVER M, ZHOU M & NICOLAIDES KH (2010) First trimester Ultrasound Screening: An Update. *Donald School Journal of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 4, 97-116.
- SOUKA A, VON KAISSENBERG CS, HYETT JA, SONEK JD, NICOLAIDES K. (2005) Increasing of nuchal translucency with normal karyotype. *Am J Obstet Gynecol*, 192, 1005-21
- SOUKA, A., PILALIS, A., KAVALAKIS, I., ANTSAKLIS, P., PAPANTONIOU, N., MESOGITIS, S. & ANTSAKLIS, A. (2006) Screening for major structural abnormalities at the 11-to14-week ultrasound scan. *Am J Obstet Gynecol*, 194, 393-6.
- SPENCER K, MACRI JN, AITKEN D & CONNOR JM (1992) Free B-hCG as first trimester marker for fetal trisomy. *Lancet*, 13, 1480.
- SRIRAM, C. P., MLADEN, P., ROBIN, B. K., FRANK, A. C. & STEPHEN, T. C. (2006) Clinical use of first-trimester aneuploidy screening in a United States population can replicate data from clinical trials. *American journal of obstetrics and gynecology*, 194, 127-130.
- STÜMPFLEN I, STÜMPFLEN A, WIMMER M & BERNASCHEK G (1996) Effect of detailed fetal echocardiography as part of routine prenatal ultrasonographic screening on detection of congenital heart disease. *Lancet*, 348, 854-857.
- TAIPALE P, AMMALA M, SALONEN R & HIILESMAA V (2003) Learning curve in ultrasonographic screening for selected fetal structural anomalies in early pregnancy. *Obstet Gynecol*, 101, 273-8.
- TAIPALE, P., HIILESMAA, V., SALONEN, R. & YLOSTALO, P. (1997) Increased nuchal translucency as a marker for fetal chromosomal defects. *N Engl J Med*, 337, 1654-8.
- TAMSEL, S., OZBEK, S. & DEMIRPOLAT, G. (2007) Ultrasound evaluation of fetal chromosome disorders. *Diagn Interv Radiol*, 13, 97-100.
- TEGNANDER E, EIK-NES SH, JOHANSEN OJ & LINKER DT (1995) Prenatal detection of heart defects at the routine fetal examination at 18 weeks in a non-selected population. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 5, 372-380.
- THEODOROPOULOS, P., LOLIS, D., PAPAGEORGIOU, C., PAPAIOANNOU, S., PLACHOURAS, N. & MAKRYDIMAS, G. (1998) Evaluation of first-trimester screening by fetal nuchal translucency and maternal age. *Prenatal Diagn*, 18, 133-7.
- THILAGANATHAN, B., SAIRAM, S., MICHAILEDIS, G. & WATHEN, N. C. (1999) First trimester nuchal translucency: effective routine screening for Down's syndrome. *Br J Radiol*, 72, 946-8.
- VADIVELOO, T., CROSSLEY, J. & AITKEN, D. (2009) First-trimester contingent screening for Down syndrome can reduce the number of nuchal translucency measurements required. *Prenatal Diagn*, 29, 79-82.
- VINTZILEOS AM, CAMPBELL WA, GUZMAN ER, SMULIAN JC, MCLEAN DA & ANANTH CV (1997) Second trimester ultrasound markers for detection of trisomy 21: which markers are best? *Obstet Gynecol*, 87, 941-4.
- VIOSSAT P, CANS C, MARCHAL-ANDRÉ D, ALTHUSER M, TOMASELLA T, PONS JC & JOUK PS (2005) Quelle est la place des signes d'appels échographique dits "mineurs" dans le dépistage prénatal de la trisomie 21 au 2e trimestre de la grossesse? Méta-analyse de la littérature et protocole du Centre Pluridiscipline de Diagnostique Prénatal du CHU de Grenoble. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*, 34, 215-231.
- WALD NJ, RODECK C, HACKSHAW AK, WALTERS J, CHITTY L & MACKINSON AM (2003) First and second trimester antenatal screening for Down's syndrome: the result of the Serum, Urine and Ultrasound Screening Study (SURUSS). *J Med Screen*, 10, 56-104.
- WAPNER R (1998) Chorionic villous sampling. *Intervention Ultrasound in Obstetrics, Gynaecology and the Breast. Blackwell science*, 45-59
- WAPNER R, THOM E, SIMPSON JL, PERGAMENT E, SILVER R & FILKINS K (2003) First trimester Maternal Serum Biochemistry and Fetal Nuchal Translucency Screening (BUN) Study Group. First trimester screening for trisomies 21 and 18. *N Engl J Med*, 349, 1405-13.

- WEINER, Z., GOLDSTEIN, I., BOMBARD, A., APPLEWHITE, L. & ITZKOVITS-ELDOR, J. (2007) Screening for structural fetal anomalies during the nuchal translucency ultrasound examination. *Am J Obstet Gynecol*, 197, 181.e1-181.e5.
- WEINGERTNER AS & FAVRE R (2009) Clarté nucale. *Elsevier Masson SAS, Gynécologie/Obstétrique*, 5-018-A-35.
- WESTIN M, K. KALLÉN, S. SALTVEDT, H. ALMSTRO, C. GRUNEWALD & VALENTIN, L. (2007a) Miscarriage after a normal scan at 12–14 gestational weeks in women at low risk of carrying a fetus with chromosomal anomaly according to nuchal translucency screening. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 30, 728-734.
- WESTIN M, S. SALTVEDT, H. ALMSTRÖM, C. GRUNEWALD & VALENTIN, L. (2007b) By how much does increased nuchal translucency increase the risk of adverse pregnancy outcome in chromosomally normal fetuses? A study of 16 260 fetuses derived from an unselected pregnant population. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 29, 150-158.
- WELLESLEY, D., BOYLE, T., BARBER, J. & HOWE, D. T. (2002) Retrospective audit of different antenatal screening policies for Down's syndrome in eight district general hospitals in one health region. *BMJ*, 325, 1-5.
- WHITLOW BJ, CHATZIPAPAS IK, LAZANAKIS ML, KADIR RA & ECONOMIDES DL (1999) The value of sonography in early pregnancy for the detection of fetal abnormalities in an unselected population. *Br J Obstet Gynecol*, 106, 929-36.
- WORTELBOER, E., KOSTER, M., STOUTENBEEK, P., ELVERS, L., LOEBER, J., VISSER, G. & SCHIELEN, P. (2009) First-trimester Down syndrome screening performance in the Dutch population; how to achieve further improvement? *Prenatal Diagn*, 29, 588-592.
- YAGEL S, ACHIRON R, RON M, REVEL A & ANTEBY E (1995) Transvaginal ultrasonography at early pregnancy cannot be used alone for targeted organ ultrasonography in a high-risk population. *Am J Obstet Gynecol*, 172, 971-975.
- ZHANG, L., ZHANG, X. H., LIANG, M. Y. & REN, M. H. (2010) Prenatal cytogenetic diagnosis study of 2782 cases of high-risk pregnant women. *Chin Med J (Engl)*, 123, 423-30.
- ZOURNATZI, V., DANILIDIS, A., KARIDAS, C., TANTANANIS, T., LOUFOPOULOS, A. & TZAFETTAS, J. (2008) A prospective two years study of first trimester screening for Down Syndrome. *Hippokratia*, 12, 28-32.



# Annexe

## Liste de grossesses ayant hyperclarté nucale (133 cas)

id	age	gest	pari	sa	lcc	cn	echo1	fbhCG	PAPPA	doubletest	tripletest	echo2	Ponction	bebe	karyo
36	32	2	1	12	54	3	normal1	119	1.78	highR	nontest	normal2	Pnormal	vit norm	normal
46	27	1	1	12	56	3.3	normal1	27	3.9	highR	nontest		Pnormal	mort art	t21
90	37	0	0	11.5	51	2.5	normal1	25.1	3.73	highR	nontest		Pnormal	mort art	t21
101	32	1	1	12.3	63	2.4	normal1	122	3.06	highR	nontest		Pnormal	mort art	XXY
110	21	0	0	12.5	60	3	normal1	22.4	2.55	highR	nontest	normal2	Pnormal	vit norm	normal
147	26	1	0	12.5	63	2.5	normal1	185	7.22	nontest	lowr	normal2	non P	vit norm	
180	28	2	1	13	71	2.5	normal1	135	4.69	lowR	nontest	normal2	non P	vit norm	
186	28	1	1	11.5	52	3	hygroma	54.7	2.38	nontest	nontest		non P	mort nat	
217	34	3	1	12.2	60	3.3	holopros	39.5	4.6	nontest	nontest		non P	mort nat	
220	32	2	1	11.1	45	3.1	fausse c	26.7	1.28	highR	nontest		non P	mort nat	
223	24	0	0	12.2	59	2.6	normal1	32.8	2.44	highR	nontest		Pnormal	mort art	t21
238	27	0	0	13.1	74	2.5	normal1	40.2	2	lowR	nontest	normal2	non P	vit norm	
247	24	0	0	12.5	66	3.5	hygroma	34	1.67	nontest	nontest		non P	mort nat	
303	25	0	0	12.3	62	2.6	normal1	53	3.7	lowR	nontest	normal2	non P	vit norm	
304	33	0	0	12.5	67	2.4	normal1	57.3	2.95	lowR	nontest	normal2	non P	vit norm	
312	29	1	1	12.2	60	2.4	normal1	53.3	1.81	lowR	nontest	normal2	non P	vit norm	
327	33	0	0	12.5	67	2.4	normal1	83.3	4.24	lowR	nontest	normal2	non P	vit norm	
338	28	0	0	12.4	64	2.4	normal1	105	2.63	lowR	nontest	normal2	non P	vit norm	
359	27	1	1	11	45	3.5	normal1	28.4	2.62	highR	nontest	normal2	Pnormal	vit norm	normal
365	42	2	2	12.2	59	2.9	normal1	29.5	9.12	nontest	highr		Pnormal	mort art	t21
366	22	1	1	13	72	2.8	normal1	14.5	1.73	lowR	nontest	normal2	non P	vit norm	
386	33	0	0	11.1	45	3.6	normal1	71	7.01	highR	nontest	normal2	Pnormal	vit norm	normal
450	24	0	0	12.3	62	2.4	normal1	54.1	2.18	lowR	nontest	normal2	non P	vit norm	
459	25	0	0	12.3	63	2.4	normal1	22.9	1.64	lowR	nontest	normal2	non P	vit norm	
490	28	1	1	11.6	53	2.4	normal1	17.7	1.71	lowR	nontest	normal2	non P	vit norm	
492	31	0	0	12.5	66	2.5	normal1	50.6	1.54	lowR	nontest	normal2	non P	vit norm	
509	32	1	1	11.2	45	2.8	normal1	50.4	2.19	highR	nontest		Pnormal	mort art	t21
511	31	0	0	12.1	56	2.6	normal1	34.6	1.18	lowR	nontest	normal2	non P	vit norm	
515	29	0	0	12.4	65	4.1	normal1	126	1.72	lowR	nontest	normal2	non P	vit norm	
521	26	0	0	11.3	48	2.4	normal1	113	2.19	lowR	nontest	normal2	non P	vit norm	
524	24	1	1	13.1	74	2.6	normal1	154	2.32	lowR	nontest	normal2	non P	vit norm	
553	26	1	1	12.2	58	2.7	normal1	40.6	3.19	lowR	nontest	normal2	non P	vit norm	
577	28	0	0	12.3	62	2.7	normal1	16.5	4.52	lowR	nontest	normal2	non P	vit norm	
585	23	1	1	12.1	57	2.4	normal1	57.5	4.18	lowR	nontest	normal2	non P	vit norm	
608	32	1	1	12.2	59	2.7	normal1	63.2	1.95	highR	nontest		Pnormal	mort art	t18
621	28	0	0	11.5	52	2.4	normal1	60.5	4.57	lowR	nontest	normal2	non P	vit norm	
626	24	0	0	12.5	67	2.4	normal1	59.3	3.82	lowR	nontest		non P	vit norm	
666	34	0	0	12.2	58	2.4	normal1			nontest	highr	polymalf	Pnormal	mort art	t18
681	24	1	1	11	45	2.9	normal1	27	2.53	highR	nontest	cardiopa	non P	mort art	
692	30	0	0	12.2	61	2.5	normal1	11.8	10	highR	nontest	normal2	Pnormal	vit anor	normal
696	33	1	1	11.4	49	2.5	normal1	53.3	1.79	lowR	nontest	normal2	non P	vit norm	
704	24	1	1	13	71	2.7	normal1	97.7	1.06	lowR	nontest	normal2	non P	vit norm	
710	25	1	1	11.5	52	3.6	normal1	48.2	5.81	lowR	nontest	normal2	non P	vit norm	
776	24	0	0	11.2	45	2.8	normal1	56.9	4.63	highR	nontest		Pnormal	mort art	t21
780	22	1	1	12.5	67	2.4	normal1	18.9	1.19	lowR	nontest	normal2	non P	vit norm	
786	24	0	0	12.4	65	3.3	normal1	38.1	2.06	lowR	nontest	normal2	non P	vit norm	
814	20	2	2	12.1	56	3.1	normal1	71.2	10	lowR	nontest	normal2	non P	vit norm	
840	27	0	0	12.5	67	2.4	normal1	74.9	1.43	lowR	nontest	normal2	non P	vit norm	
864	39	2	2	12.1	57	2.4	normal1	88.8	2.03	lowR	nontest	normal2	non P	vit norm	
865	27	0	0	12.2	58	2.4	normal1	69.6	2.03	lowR	nontest	normal2	non P	vit norm	
876	33	1	1	12.6	69	2.5	normal1	26.8	7.41	lowR	nontest	normal2	non P	vit norm	
886	27	1	1	12.1	56	2.4	normal1	50.3	1.85	highR	nontest	normal2	Pnormal	vit norm	normal
912	29	1	1	12.5	66	2.6	normal1	100	0.8	highR	nontest		Pnormal	mort art	t21
916	26	0	0	12.3	63	2.4	normal1	44.8	3.91	lowR	nontest	normal2	non P	vit norm	
917	24	0	0	11.3	48	2.6	normal1	44.8	3.91	lowR	nontest	normal2	non P	vit norm	
933	25	1	1	11.6	53	2.8	normal1	52.4	4.31	lowR	nontest	normal2	non P	vit norm	
938	35	1	1	12.4	65	2.7	normal1	17.7	3.82	lowR	nontest	normal2	non P	vit norm	
984	30	0	0	12.3	63	2.5	normal1	68.5	3.49	lowR	nontest	normal2	non P	vit norm	
1034	26	0	0	12.2	59	2.6	normal1	33.4	10	lowR	nontest	normal2	non P	vit norm	
1060	32	1	1	12.6	69	2.6	normal1	49.7	1.28	lowR	nontest	normal2	non P	vit norm	
1087	28	0	0	11.4	50	2.8	normal1	49.1	2.64	highR	nontest	polymalf	non P	mort nat	
1108	32	1	1	12.4	64	2.8	normal1	15.2	2.75	lowR	nontest	normal2	non P	vit norm	
1118	30	1	1	11.3	48	2.8	normal1	51.6	1.94	lowR	nontest	normal2	non P	vit norm	
1120	27	0	0	11.4	50	3.4	normal1	75.5	1.86	lowR	nontest	normal2	non P	vit norm	
1154	27	0	0	12.5	67	2.4	normal1	78.2	10	lowR	nontest	normal2	non P	vit norm	
1192	32	1	1	12.3	62	3.3	normal1	69.6	1.88	lowR	nontest	normal2	non P	vit norm	

1195	28	1	1	11	45	2.4	normal1	81.4	3.56	lowR	nontest	normal2	non P	vit norm	
1200	35	1	1	12.2	61	2.4	normal1	36.8	2.12	lowR	nontest	normal2	non P	vit norm	
1208	31	1	1	13.1	75	2.8	normal1	118	1.03	lowR	nontest	normal2	non P	vit norm	
1210	22	0	0	11.6	53	2.8	normal1	35.8	1.05	lowR	nontest	normal2	non P	vit norm	
<b>1214</b>	<b>29</b>	<b>4</b>	<b>1</b>	<b>12.1</b>	<b>57</b>	<b>2.6</b>	<b>normal1</b>	<b>87.3</b>	<b>2.55</b>	<b>highR</b>	<b>nontest</b>	<b>CNSmaifo</b>	<b>non P</b>	<b>mort nat</b>	
1216	28	0	0	12.2	59	2.7	normal1	112	1.32	lowR	nontest	normal2	non P	vit norm	
1229	30	0	0	12.2	61	2.5	normal1	40.9	1.71	lowR	nontest	normal2	non P	vit norm	
1272	29	0	0	12.2	61	2.4	normal1	67.7	2.03	lowR	nontest	normal2	non P	vit norm	
1278	25	1	1	11.2	46	2.4	normal1	26.9	1.7	lowR	nontest	normal2	non P	vit norm	
1279	28	1	1	13.3	79	2.6	normal1	45.2	2.48	lowR	nontest	normal2	non P	vit norm	
1307	28	1	1	12.4	65	2.5	normal1	36.3	3.92	lowR	nontest	normal2	non P	vit norm	
1320	25	0	0	12.2	59	2.4	normal1	131	1.78	lowR	nontest	normal2	non P	vit norm	
1325	29	1	1	12	55	2.4	normal1	63.4	0.95	lowR	nontest	normal2	non P	vit norm	
1341	37	1	1	12.2	60	2.5	normal1	116	0.8	lowR	nontest	normal2	non P	vit norm	
1347	27	1	1	12.1	56	2.7	normal1	79.7	2.49	lowR	nontest	normal2	non P	vit norm	
1352	29	0	0	12.1	57	2.6	normal1	102	1.85	lowR	nontest	normal2	non P	vit norm	
1354	31	1	1	12.2	61	3.6	normal1	393	2.08	lowR	nontest	normal2	non P	vit norm	
1355	39	0	0	13	72	2.5	normal1	53.8	2	lowR	nontest	normal2	non P	vit norm	
1433	28	0	0	11	45	2.6	normal1	111	2.7	lowR	nontest	normal2	non P	vit norm	
1436	20	1	1	11.1	45	2.9	normal1	31.9	5.5	lowR	nontest	normal2	non P	vit norm	
1452	28	0	0	12.4	65	2.4	normal1	98	6.83	lowR	nontest	normal2	non P	vit norm	
1465	25	1	1	12.4	64	2.4	normal1	55.1	0.45	lowR	nontest	normal2	non P	vit norm	
1486	34	1	1	12.5	67	2.7	normal1	42.7	1.97	lowR	nontest	normal2	non P	vit norm	
1538	27	1	1	12.3	62	3.9	normal1	46.1	2.56	lowR	nontest	normal2	non P	vit norm	
<b>1602</b>	<b>26</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>11.2</b>	<b>47</b>	<b>2.5</b>	<b>normal1</b>	<b>64.3</b>	<b>5.37</b>	<b>highR</b>	<b>nontest</b>		<b>Panormal</b>	<b>mort art</b>	<b>t21</b>
1614	29	0	0	13	70	2.9	normal1	55.2	3.32	lowR	nontest	normal2	non P	vit norm	
1640	26	1	1	11.3	48	2.5	normal1	25.5	1.14	lowR	nontest	normal2	non P	vit norm	
<b>1659</b>	<b>28</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>12.4</b>	<b>64</b>	<b>2.4</b>	<b>normal1</b>	<b>30.8</b>	<b>1.53</b>	<b>lowR</b>	<b>nontest</b>	<b>polymalf</b>	<b>Panormal</b>	<b>mort art</b>	<b>t21</b>
1707	27	1	1	12.2	61	2.5	normal1	76.4	3.08	lowR	nontest	normal2	non P	vit norm	
1723	29	1	1	11	45	4.8	normal1	102	0.71	highR	nontest	normal2	Pnormal	vit norm	normal
1725	27	1	1	11	45	2.6	normal1	34.7	0.94	highR	nontest	normal2	Pnormal	vit norm	normal
1800	32	1	1	12.1	57	2.8	normal1	68.6	3.63	lowR	nontest	normal2	non P	vit norm	
1820	31	1	1	11.2	46	3.6	normal1	57.5	5.21	lowR	nontest	normal2	non P	vit norm	
1835	24	2	2	12.3	63	2.5	normal1	60.9	2.25	lowR	nontest	normal2	non P	vit norm	
1848	23	0	0	12.3	63	2.4	normal1	32.4	0.89	lowR	nontest	normal2	non P	vit norm	
<b>1854</b>	<b>39</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>12.4</b>	<b>65</b>	<b>2.6</b>	<b>normal1</b>	<b>15.2</b>	<b>2.63</b>	<b>lowR</b>	<b>nontest</b>	<b>anormal2</b>	<b>cardiopa</b>	<b>mort art</b>	<b>t18</b>
1870	28	0	0	11.6	53	2.4	normal1	96	3.23	lowR	nontest	normal2	non P	vit norm	
<b>1883</b>	<b>27</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>12.3</b>	<b>63</b>	<b>4.8</b>	<b>normal1</b>	<b>86.1</b>	<b>1.45</b>	<b>highR</b>	<b>nontest</b>		<b>Panormal</b>	<b>mort art</b>	<b>t18</b>
1888	28	0	0	12.1	56	2.4	normal1	56.8	7.58	lowR	nontest	normal2	non P	vit norm	
1933	26	0	0	12	55	2.7	normal1	37.6	2.3	lowR	nontest	normal2	non P	vit norm	
<b>1982</b>	<b>30</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>11.6</b>	<b>53</b>	<b>4</b>	<b>normal1</b>	<b>17.1</b>	<b>3.31</b>	<b>highR</b>	<b>nontest</b>	<b>normal2</b>	<b>Panormal</b>	<b>mort art</b>	<b>XXX</b>
1989	29	0	0	12.3	62	2.4	normal1	57.6	6.07	lowR	nontest	normal2	non P	vit norm	
1996	25	1	1	11.4	50	2.4	normal1	162	3.94	lowR	nontest	normal2	non P	vit norm	
1998	28	1	1	12.4	65	2.4	normal1	76.9	5.82	lowR	nontest	normal2	non P	vit norm	
<b>2008</b>	<b>27</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>11.5</b>	<b>51</b>	<b>2.7</b>	<b>normal1</b>	<b>36.7</b>	<b>2.82</b>	<b>highR</b>	<b>nontest</b>		<b>Panormal</b>	<b>mort art</b>	<b>t21</b>
2014	27	1	1	12.3	62	2.8	normal1	66.1	8.33	lowR	nontest	normal2	non P	vit norm	
<b>2034</b>	<b>34</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>12.5</b>	<b>66</b>	<b>6</b>	<b>normal1</b>	<b>19</b>	<b>2.86</b>	<b>highR</b>	<b>nontest</b>		<b>Panormal</b>	<b>mort art</b>	<b>t21</b>
2046	29	0	0	11.2	45	2.5	normal1	25.7	1.66	lowR	nontest	normal2	non P	vit norm	
2065	34	1	1	12.5	67	2.5	normal1	34.8	0.8	lowR	nontest	normal2	non P	vit norm	
<b>2066</b>	<b>32</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>11.5</b>	<b>52</b>	<b>4</b>	<b>normal1</b>	<b>44.1</b>	<b>4.71</b>	<b>highR</b>	<b>nontest</b>		<b>Panormal</b>	<b>mort art</b>	<b>XXY</b>
2106	24	1	1	11.1	45	3.2	normal1	163	2.85	lowR	nontest	normal2	non P	vit norm	
2108	32	1	1	12.4	64	2.4	normal1	36	2.73	lowR	nontest	normal2	non P	vit norm	
2114	29	0	0	12.1	56	2.6	normal1	72.5	5.05	lowR	nontest	normal2	non P	vit norm	
2166	33	0	0	11.6	53	2.4	normal1	42	4.61	lowR	nontest	normal2	non P	vit norm	
2201	24	1	1	12.6	69	2.8	normal1	43.6	1.01	lowR	nontest	normal2	non P	vit norm	
2219	25	1	1	12.3	63	2.8	normal1	32.6	2.54	lowR	nontest	normal2	non P	vit norm	
<b>2264</b>	<b>33</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>12.2</b>	<b>61</b>	<b>2.8</b>	<b>normal1</b>	<b>50</b>	<b>2.73</b>	<b>highR</b>	<b>nontest</b>		<b>Panormal</b>	<b>mort art</b>	<b>t21</b>
2272	27	1	1	12.1	56	2.4	normal1	91.5	2.61	lowR	nontest	normal2	non P	vit norm	
2308	25	1	1	12.2	60	2.6	normal1	131	1.86	lowR	nontest	normal2	non P	vit norm	
2324	34	1	1	12.2	59	2.4	normal1	94.3	1.85	lowR	nontest	normal2	non P	vit norm	
2342	30	1	1	12.3	62	2.5	normal1	23.6	2.08	lowR	nontest	normal2	non P	vit norm	
2343	22	0	0	11.6	54	2.4	normal1	89.9	3.01	lowR	nontest	normal2	non P	vit norm	
<b>2349</b>	<b>28</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>12.1</b>	<b>56</b>	<b>2.5</b>	<b>normal1</b>	<b>56.7</b>	<b>1.63</b>	<b>highR</b>	<b>nontest</b>	<b>polymalf</b>	<b>non P</b>	<b>mort nat</b>	
2355	27	0	0	11.5	51	2.4	normal1	109	5.7	lowR	nontest	normal2	non P	vit norm	
2374	31	1	1	11.5	52	2.5	normal1	55.8	5.55	lowR	nontest	normal2	non P	vit norm	
2474	26	1	1	12.4	65	2.6	normal1	155	2.2	lowR	nontest	normal2	non P	vit norm	
2481	33	0	0	12.6	69	2.8	normal1	137	3.35	lowR	nontest	normal2	non P	vit norm	