

Anomalies des biométries fœtales à l'échographie du premier trimestre : fréquence, facteurs de risque et issues de grossesses

Thomas Savary (Sage-Femme Libéral) ¹

Sous la direction du Professeur Laurent Salomon (PU-PH) ²

Diplôme Inter-Universitaire d'échographie obstétricale et gynécologique, Université Paris Descartes.

¹ 26 route de Sainte-Luce, 44300 Nantes. savaryt@gmail.com

² Hôpital Necker-Enfants malades

Résumé

Introduction. La longueur cranio-caudale permet de dater la grossesse au premier trimestre, et par voie de conséquences, l'étude des biométries en fonction de celle-ci devient possible. Il a déjà été établi un lien entre certaines anomalies des biométries au premier trimestre et certaines pathologies fœtales.

Objectifs. Nos objectifs étaient de quantifier les anomalies de biométries à l'échographie de datation de la fin du premier trimestre et d'étudier le pronostic des fœtus : naissance vivante ou interruption de la grossesse. Secondairement nous souhaitions identifier les facteurs favorisant la survenue de ces anomalies de biométries précoces et étudier les résultats des caryotypes réalisés.

Matériels et Méthodes. A partir de l'ensemble des échographies de singletons réalisées à l'Hôpital Necker-enfants malades entre le 1^{er} janvier 2012 et le 31 décembre 2016 nous avons réalisé une étude de cohorte rétrospective pour laquelle la grossesse était évolutive lors de l'échographie de datation (45-84 mm), les biométries complètes (PA, PC, BIP) et l'issue de grossesse connue. Les biométries ont été converties en Z-Score, l'issue de la grossesse et le caryotype analysés. Le Z-score retenu pour les limites habituelles des biométries était ± 1.28 Z-Score.

Résultats. La proportion d'anomalie des biométriques dans notre échantillon était de 24.7 % et les grossesses interrompues représentaient 5.06 %, avec une majorité d'IMG (75.9 %). Il y avait 34.7 % de caryotypes anormaux. Les anomalies biométriques les plus rencontrées étaient le grand BIP (11.1 %), le grand PA (9.9 %) et le grand BIP ou le grand PA associé à un PA ou un BIP habituel (5.8 % et 7.2 %). Les fœtus présentant une discordance PA/BIP étaient 0.3%. Les fœtus avec le plus grand risque relatif d'interruption de la grossesse étaient les discordants petit BIP grand PA (RR=11.75, IC95% [7.21 – 19.13], $p < 10^{-4}$), grand BIP petit PA (RR=15.51, IC95% [8.96 – 26.84], $p < 10^{-4}$) et les fœtus présentant un petit BIP associé ou non avec un petit PA (RR=2.98, IC95% [1.60 – 5.55], $p = 0.003$ et RR=2.92, IC95% [2.25 – 3.81], $p < 10^{-4}$ respectivement). Le risque principal des discordants était une FC alors que pour les autres anomalies du couple BIP-PA il s'agissait plutôt d'une IMG. En cas d'anomalie du BIP ou du PA étudiés de façon indépendants, les risques de FC et d'IMG étaient marqués. En cas de caryotype anormal, le risque d'interruption de la grossesse était 2.32 fois plus élevé.

Conclusion. Les anomalies des biométries au premier trimestre concernent près d'un quart des fœtus et peuvent être facteurs de moins bon pronostic. Elles sont associées à un plus fort risque d'interruption de la grossesse et de caryotype anormal. Leur dépistage précoce semble donc particulièrement indiqué et doit modifier la conduite à tenir échographique et obstétricale.

Mots-clés : anomalies des biométries fœtales, échographie de datation, premier trimestre, dépistage, z-score, issues de grossesse, naissances vivantes, grossesses interrompues, pronostic fœtal, anomalie du caryotype.

1. Introduction

Au cours du premier trimestre, la Longueur Cranio-Caudale (LCC) des fœtus va permettre d'apprécier l'avancement de la grossesse et de dater avec précision son commencement (1). Étudiée chez des fœtus issues de procréations médicalement assistées pour lesquels la date de fécondation est connue, elle semble toutefois être influencée par certains facteurs maternels comme l'âge ou l'ethnie sans qu'il n'existe de consensus sur leur prise en compte ou non dans la datation de la grossesse (2). Cette datation par la LCC a fait l'objet de nombreuses publications et les courbes obtenues sont assez semblables lorsque l'on considère les études aux méthodologies les plus solides (3).

Une fois la datation de la grossesse établie, il devient possible d'étudier les biométries en fonction de la LCC, et donc le développement fœtal, à un âge gestationnel précis. L'utilisation d'équations destinées à calculer les écarts à la moyenne pour chaque biométrie en fonction de la LCC au premier trimestre (entre 45 et 84 mm) peut permettre dans un premier temps, d'établir des courbes de référence (4), et dans un second de dépister d'éventuelles anomalies biométriques. La classification de ces anomalies pourrait aboutir au dépistage précoce de malformations ou de pathologies fœtales supplémentaires, dès le premier trimestre.

Le dépistage précoce d'anomalies au premier trimestre concerne à ce jour essentiellement le calcul du risque combiné des aneuploïdies (5) à travers l'âge maternel, la mesure de la clarté nucale et le dosage de marqueurs sériques : hormone chorionique gonadotrophe humaine (hCG) et protéine plasmatique A associée à la grossesse (PAPP-A). Bien que la Conférence Nationale d'Echographie Obstétricale et Fœtale ainsi que la Société internationale d'échographie en obstétrique et gynécologie (ISUOG) ne recommandent pas la mesure du périmètre abdominal (PA) de façon systématique, elles recommandent la mesure du diamètre bi-pariétal (BIP) et l'analyse du contour de la boîte crânienne (6,7).

Les objectifs principaux de notre étude étaient de quantifier les anomalies des biométries fœtales au premier trimestre et de savoir si certaines de ces anomalies dépistées en routine étaient prédictives d'une grossesse interrompue. Les objectifs secondaires étaient de déterminer les facteurs favorisant la survenue de ces anomalies et d'étudier les résultats des caryotypes réalisés.

2. Matériels et Méthodes

Nous avons réalisé une étude de cohorte rétrospective. Tous les dossiers médicaux des femmes enceintes qui ont pu bénéficier, à l'hôpital Necker-Enfants malades, d'une échographie « de datation » à la fin du premier trimestre (LCC de 45 à 84 mm) entre le 1^{er} janvier 2012 et le 31 décembre 2016 ont été extraits de la base de données de l'Unité d'Obstétrique via le logiciel Astraia software gmbh (Munich, Allemagne). Ce sont au total 10 357 dossiers qui ont été retenus après l'exclusion des grossesses gémeillaires. Nous avons ensuite réalisé notre analyse en deux temps : d'abord sur les 10 357 dossiers afin de décrire la population puis sur les 9 438 restants après exclusion secondaire des grossesses qui n'étaient pas évolutives au moment de la réalisation de l'échographie du premier trimestre, des fœtus aux biométries incomplètes (BIP, PA et Périmètre Céphalique) et des fœtus perdus de vue (Figure 1), qui constituaient l'échantillon d'intérêt.

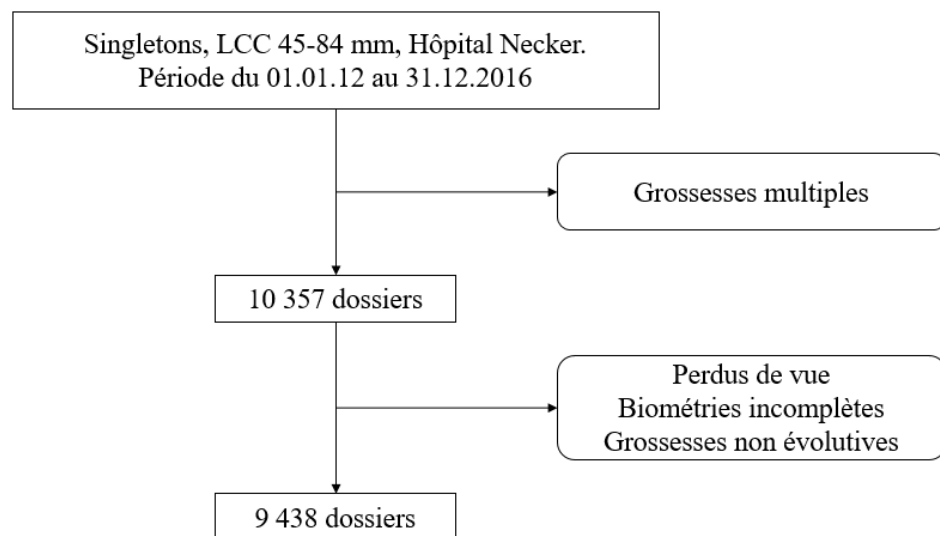


Figure 1 - Diagramme de flux

Les critères de jugement étaient : présence d'une anomalie des biométries, issue de la grossesse et présence d'une ou plusieurs anomalies chromosomiques. Les antécédents maternels, le déroulement de l'accouchement et les principales données sur le nouveau-né ont également été analysés.

Afin d'identifier les fœtus présentant une ou plusieurs anomalies des biométries, nous avons relevé leurs mesures au dixième de millimètre (mm) près puis avons calculé le Z-Score de chaque mesure grâce aux travaux du Professeur Salomon et collègues (4). Ont été publiées les équations des calculs des moyennes et les déviations standards nécessaires à la construction de chaque courbe de biométrie pour une LCC entre 45 et 84 mm. Dans notre étude, les limites

retenues étaient -1.28 et 1.28 Z-Score, soit environ les 10^e et 90^e percentiles. Par soucis de clarté de la rédaction et de la lecture, les biométries inférieures ou égales à -1.28 Z-Score seront appelées « petit(e)s » et les biométries supérieures ou égales à + 1.28 Z-Score seront appelées « grand(e)s ». Les fœtus appelés « discordants » avaient des biométries aux extrêmes opposés. Les biométries situées entre -1.28 et 1.28 Z-Score sont qualifiées d'« habituelles » et les fœtus « eutrophes ».

Les comparaisons des pourcentages ont été effectuées à l'aide du test du χ^2 (ou du test de Fisher lorsque les effectifs théoriques étaient inférieurs à 5) et celles des moyennes observées à l'aide du test t de Student. Pour chaque test, le risque de première espèce α était fixé à priori, au seuil de $\alpha = 0.05$. Les intervalles de confiance (IC) des Risques Relatifs (RR) étaient déterminés à 95 % grâce à la méthode de Newcombe (8) et écrits entre crochets. Chaque fois que le terme « risque » était employé, « risque relatif » était sous-entendu. Pour chaque variable quantitative continue, la déviation standard (DS) est indiquée entre parenthèse.

Les logiciels EpiData Analysis (EpiData Association, Odense, Danemark) et Microsoft Excel (Microsoft Corporation, Washington, Etats-Unis d'Amérique) ont été utilisés pour réaliser les analyses statistiques.

3. Résultats

3.1. Population

Ce sont au total 10 357 dossiers qui ont été extraits de la base de données dont 10 021 avait une issue connue : 9395 (93.8 %) enfants nés vivants, 64 Fausses-Couches (FC, 0.6 %), 9 Interruption Volontaires de Grossesses (IVG, 0.1 %), 463 Interruption Médicales de grossesse (IMG, 4.6 %), 82 décès in-utéro (MFIU, 0.8 %) et 8 enfants décédés après la naissance (0.1 %).

Pour les analyses univariées, nous avons défini une interruption de la grossesse comme étant une Fausse-Couche, une Interruption Médicale de la Grossesse ou une Mort Fœtale In-Utero, et avons ignoré le petit nombre d'IVG et de décès néonataux. Il y avait alors 6.1 % (n=609) de grossesses interrompues dans notre population d'étude.

590 caryotypes ont été réalisés sur ces 10 357 dossiers pour 448 résultats rapportés dont 156 anormaux (34.7 %). On retrouvait 44 Trisomies 21 (29.9 %), 45 Trisomies 18 (30.6 %), 24 Trisomies 13 (16.3 %), 13 Monosomies (8.8 %), 4 Triploïdies (2.7 %) et 17 autres anomalies (11.6 % : remaniement, transposition, micro-délétions). Notre méthodologie ne nous permettait pas de connaître les indications de la réalisation de ces caryotypes.

3.2. Echantillon d'intérêt

Les patientes étaient d'origine européenne dans 82.6 % des cas. En moyenne, les patientes de notre population étaient âgées de 32.7 ans (DS 4.86). Leurs gestité et parité étaient en moyenne de 2.24 (DS 1.41) et 0.73 (DS 0.96) respectivement. Elles avaient un IMC moyen de 22.43 (DS 4.21). On dénombrait 940 patientes porteuses d'un utérus cicatriciel. Leur groupe sanguin était le plus souvent O et A (43.2 % et 38.9 % respectivement, 13.0 % B et 4.9 % AB). Les rhésus négatifs représentaient 13.4 % de la population, 8.1 % des patientes étaient tabagiques, 0.4 % diabétiques (hors diabète gestationnel), 1 % hypertendues.

Il y avait 3.4 % d'antécédents de pré-éclampsie et 6.8 % de retard de croissance utérins. 71 patientes avaient déjà eu un fœtus atteint de la trisomie 21 (0.8 %). La conception était spontanée dans 92.6 % des cas et concernait un conjoint apparenté pour 2.1 %. 1120 grossesses ont été marquées par des métrorragies au premier trimestre (11.9 %).

Les Doppler des artères utérines (Index de Pulsatilité) étaient habituels pour 74.4 % des échographies alors que 13.0 % et 12.6 % présentaient des notch uni ou bi-latéraux.

A l'échelle de l'échantillon, les biométries fœtales relevées sont comparables aux biométries fœtales attendues entre 45 et 84 mm de LCC. Les Z-Scores du BIP, du PA et du PC

étaient 0.099, 0.103 et -0.0156 respectivement. Les Intervalles de Confiance de ces mesures de Z-Scores étaient [0.075 – 0.123], [0.081 – 0.126] et [- 0.192 – 0.119] et les déviations standards 1.20, 1.12 et 1.79.

Pour l'évaluation du risque de trisomie 21 par le dépistage combiné, qui était en moyenne de 1/5292 (DS 3868), le dosage moyen de la fraction libre de la hCG et la PAPP-A étaient de 1.24 (DS 1.26) et 1.15 Multiples de la Médiane (MoM) (DS 1.18) respectivement. La mesure de la Clarté Nucale était en moyenne de 1.62 millimètres (DS 0.70).

Il y avait dans notre échantillon 5.06 % d'interruption de grossesses (nous avons ignoré les 7 IVG et les 6 décès post-nataux). Cela représentait 477 grossesses dont 75.9 % a aboutie à une IMG (Tableau 1).

Tableau 1 - Issues des 9 438 grossesses

	Effectif	Pourcentage
Né Vivant	8948	94.8 %
FC	44	0.5 %
IVG	7	0.1 %
IMG	362	3.8 %
MFIU	71	0.8 %
Décès Post-natal	6	0.1 %

Au total, sur les 372 caryotypes réalisés, il y avait 118 résultats anormaux (31.7 %) dont deux n'étaient pas documentés dans les dossiers (Tableau 2). Les anomalies les plus fréquemment rencontrées étaient les trisomies 21 et 18 (29.3 %).

Tableau 2 – Caryotypes anormaux rapportés

	Effectif	Pourcentage
Trisomie 21	34	29.3 %
Trisomie 18	34	29.3 %
Trisomie 13	19	16.4 %
Monosomie	11	9.5 %
Triploïdie	4	3.4 %
Autres	14	12.1 %

3.3. Anomalies biométriques

Nous avons recherché les facteurs associés avec la survenue plus fréquente de ces différentes anomalies, d'abord sur le critère de jugement « présence d'une anomalie » puis par sous-groupes, tels que présentés dans le Tableau 3. Les anomalies des biométries ont été décrites en analysant le couple BIP-PA, dans une situation où soit les deux soit l'une des deux mesures étaient inhabituelles. Nous avons compté 7 105 fœtus eutrophes (75.3 %). Les anomalies biométriques les plus rencontrées étaient un grand BIP associé à un PA habituel (7.2 %), un grand PA avec un BIP habituel (5.8 %) et un grand BIP associé à un grand PA (2.8 %). Dans notre échantillon, 6.0 % des fœtus présentaient un petit BIP, 11.1 % un grand BIP, 4.9 % un petit PA et 9.9 % un grand PA.

Tableau 3 – Effectifs par catégories d'anomalies biométriques

Double anomalie biométrique		1 biométrie inhabituelle sur 2 biométries mesurées	
Petit BIP et grand PA	0.2 %	Petit BIP, PA habituel	4.4 %
Grand BIP et petit PA	0.1 %	Grand BIP, PA habituel	7.2 %
Petits BIP et PA	0.8 %	Petit PA, BIP habituel	3.5 %
Grands BIP et PA	2.8 %	Grand PA, BIP habituel	5.8 %

Lorsque la mère fumait, il y avait 1.38 fois plus d'anomalies du couple biométrique (28.9 versus 24.2 %, $p=0.004$, IC [1.19 – 1.60]). Le dosage de l'hCG était en moyenne plus faible (1.19 versus 1.25 MoM, DS 0.83 et 1.36 respectivement, $p=0.03$) et la clarté nucale plus épaisse (1.73 versus 1.58 mm, DS 0.96 et 0.59 respectivement, $p<10^{-4}$) lorsque le fœtus était atteint d'une de ces anomalies BIP-PA.

Les couples apparentés donnent 3.6 fois plus souvent naissance à un fœtus avec petit BIP et petit PA qu'à un fœtus eutrophe (3.7 % versus 1.0 %, $p=0.015$, IC [1.47 – 8.78]).

L'antécédent de pré-éclampsie et de RCIU augmentaient de 1.92 et 2.56 fois le risque pour le fœtus d'avoir un petit BIP mais un PA habituel au premier trimestre : 11.4 % versus 5.9 % ($p=0.03$, [1.13 – 3.27]) et 12.4 versus 4.8 % respectivement ($p<10^{-3}$, [1.65 – 3.99]).

Le dosage de la PAPP-A était significativement plus élevé pour les mères dont les fœtus présentaient un grand PA mais un BIP habituel (1.30 versus 1.15 MoM, DS 1.12 et 1.24 respectivement, $p=0.018$).

3.4. Issues de grossesses

Le dépistage d'une anomalie du couple BIP/PA augmentait le risque relatif d'interruption de la grossesse de 2.03 [1.70 – 2.43].

Tableau 4 – Proportion de grossesses interrompues pour chaque catégorie d'anomalies biométriques.

	Naissance vivante	Grossesse interrompue	RR	IC 95%	p-value
Eutrophes	96.0 %	4.0 %	-	-	-
Petit BIP et grand PA	52.6 %	47.4 %	11.75	7.21 – 19.13	< 10 ⁻⁴
Grand BIP et petit PA	37.5 %	62.5 %	15.51	8.96 – 26.84	< 10 ⁻⁴
Petits BIP et PA	88.0 %	12.0 %	2.98	1.60 – 5.55	.003
Grands BIP et PA	93.9 %	6.1 %	1.51	0.93 – 2.46	NS
Petit BIP, PA habituel	89.9 %	10.1 %	2.5	1.84 – 3.42	< 10 ⁻⁴
Grand BIP, PA habituel	92.8 %	7.2 %	1.79	1.33 – 2.40	< 10 ⁻³
Petit PA, BIP habituel	93.9 %	6.1 %	1.52	0.98 – 2.36	NS
Grand PA, BIP habituel	92.4 %	7.6 %	1.88	1.37 – 2.57	< 10 ⁻³

Pour notre groupe contrôle de fœtus eutrophes, il y avait 4.0 % d'interruption de grossesses. Six des huit catégories d'anomalies des biométries avaient un sur-risque d'interruption de grossesse par rapport aux fœtus eutrophes. Il n'y avait pas plus de risque chez les fœtus ayant un grand BIP et un grand PA ou que chez ceux ayant un petit PA mais un BIP habituel (Tableau 4). Les anomalies biométriques avec le plus d'interruptions sont les discordances BIP/PA et dans une moindre mesure un petit BIP associé à un petit PA.

Tableau 5 – Issues de grossesses en fonction des catégories de biométries

Z-Score des biométries	Nés vivants	FC	IMG	MFIU
Fœtus Eutrophes	95.8 %	0.3 %	3.0 %	0.7 %
Petit BIP et grand PA	52.6 %	5.3 %	36.8 %	5.3 %
Grand BIP et petit PA	37.5 %	62.5 %	0	0
Petits BIP et PA	88.0 %	0	12.0 %	0
Grands BIP et PA	93.9 %	0.4 %	4.9 %	0.58 %
Petit BIP, PA habituel	89.7 %	1.0 %	7.9 %	1.2 %
Grand BIP, PA habituel	92.8 %	1.0 %	5.3 %	0.9 %
Petit PA, BIP habituel	93.6 %	0.3 %	4.9 %	0.9 %
Grand PA, BIP habituel	92.1 %	0.2 %	6.6 %	0.7 %

Ainsi, il y avait 62.5 % de FC pour les fœtus à grand BIP et petit PA mais 36.8 % d'IMG pour les fœtus à petit BIP et grand PA. Pour toutes les autres catégories de biométries que « Grand BIP et petit PA », la majorité des grossesses interrompues l'étaient du fait d'une IMG (Tableau 5).

En comparant aux fœtus eutrophes, chaque anomalie biométrique possède un risque relatif bien spécifique à chaque issue de grossesse (Tableau 6). Une discordance des biométries BIP et PA réduisait la probabilité de naissance vivante de façon très importante. Dans tous les cas d'anomalie biométrique ne concernant qu'une des deux biométries, les naissances vivantes diminuaient et le nombre d'IMG augmentait dans ces situations, bien que cela ne soit pas significatif en cas de petit PA.

Tableau 6 – Risques relatifs des issues de grossesse en fonction des catégories biométriques par rapport aux fœtus eutrophes

Z-Score des biométries	Naissances Vivantes		FC		IMG		MFIU	
Petit BIP et grand PA	0.54	0.36 – 0.84	15.58	2.2 – 109.4	12.35	6.75 – 22.6	7.47	1.09 – 51.40
Grand BIP et petit PA	0.39	0.16 – 0.96	185.0	94.8 – 361.2	-	-	-	-
Petits BIP et PA	0.92	0.84 – 1.00	-	-	4.02	2.15 – 7.53	-	-
Grands BIP et PA	0.97	0.95 – 1.01	1.13	0.15 – 8.29	1.66	0.96 – 2.86	0.25	0.06 – 1.02
Petit BIP, PA habituel	0.94	0.91 – 0.97	2.84	0.99 – 8.17	2.65	1.87 – 3.78	0.40	0.17 – 0.97
Grand BIP, PA habituel	0.96	0.95 – 0.99	3.05	1.32 – 7.05	1.77	1.26 – 2.50	0.30	0.13 – 0.66
Petit PA, BIP habituel	0.98	0.95 – 1.00	0.90	0.12 – 6.65	1.63	1.00 – 2.68	0.31	0.10 – 0.95
Grand PA, BIP habituel	0.96	0.94 – 0.99	0.54	0.07 – 4.02	2.22	1.57 – 3.12	0.25	0.09 – 0.66

3.5. Anomalies chromosomiques

Les fœtus possédant une anomalie morphologique au niveau du crâne à l'échographie du premier trimestre avaient presque deux fois plus souvent un caryotype anormal que les fœtus sans cette anomalie (57.1 % versus 29.7 %, $p=0.04$, $RR=1.92$ [1.19 – 3.12]). Le dosage de l'hCG étaient significativement plus faibles chez les fœtus aux caryotypes anormaux que chez les fœtus eutrophes (1.04 versus 1.29, DS 0.81 et 0.90 respectivement, $p=0.03$). La mesure de la clarté nucale était plus importante chez ces fœtus (2.96 versus 1.89 mm, DS 2.33 et 1.27 respectivement, $p<10^{-3}$).

Le critère de jugement « anomalie des biométries » n'était pas significativement associé avec un caryotype anormal. En comparant tous les fœtus avec une anomalie du couple BIP-PA aux fœtus eutrophes, il n'y avait pas de différence dans la proportion de caryotypes anormaux (37.1 versus 29.1 %, $p=0.12$). En revanche, c'était le cas chez les fœtus avec un petit BIP et un grand PA (80.0 %, $p=0.03$, $RR=1.52$ [0.72 – 3.25]) ou les fœtus avec un petit BIP et un petit PA (83.3 %, $p=0.01$, $RR=2.86$ [1.90 – 4.30]).

Un caryotype anormal augmentait les risques que le fœtus soit atteint d'une discordance petit BIP et grand PA de 9.72 fois (5.3 % versus 0.6 %, $p=0.03$, IC [1.11 – 85.50]) et petit BIP associé à un petit PA de 11.43 fois (6.5 versus 0.6 %, IC [1.36 – 96.20]). Il y avait 2.33 fois plus de risque que la grossesse s'interrompe lorsque le caryotype fœtal était anormal (47.5 % versus 20.4 %, $p<10^{-4}$, IC [1.71 – 3.17]).

4. Discussion

4.1. Résultats principaux

Nous avons recensé 24.7 % de fœtus porteurs d'une anomalie des biométries à l'échographie du premier trimestre. Pour l'ensemble des grossesses étudiées, 5.06 % s'interrompaient (0.5 % de FC, 3.8 % d'IMG, 0.8 % de MFIU). Parmi les caryotypes réalisés il y avait 34.7 % de résultats anormaux.

En étudiant le couple de biométrie BIP-PA, les anomalies les plus rencontrées étaient un grand BIP associé à un PA habituel (7.2 %), un grand PA associé à un BIP habituel (5.8 %) et un grand BIP associé à un grand PA (2.8 %). Les fœtus présentant une discordance BIP-PA représentaient 0.3 % de notre population.

Le tabagisme a été identifié comme facteur de risque de survenue d'anomalies des biométries. Les fœtus avec un petit BIP et un petit PA avaient plus souvent des procréateurs apparentés et les antécédents de pré-éclampsie et RCIU augmentaient la proportion d'anomalies du BIP alors que le PA était habituel. On pouvait également affirmer une différence significative dans les dosages de l'hCG ou de la PAPP-A ainsi que dans la mesure de l'épaisseur de la clarté nucale, sur des anomalies biométriques différentes.

Les plus forts taux d'interruption de grossesse étaient retrouvés chez les fœtus discordants petit BIP et grand PA (RR=11.75, IC [7.21 – 19.13], $p < 10^{-4}$), grand BIP et petit PA (RR=15.51, IC [8.96 – 26.84], $p < 10^{-4}$) et les fœtus présentant un petit BIP associé avec un petit PA (RR=2.98, IC [1.60 – 5.55], $p=0.003$ respectivement).

Le risque principal des discordants était une fausse-couche (RR=15.58 [2.2 – 109.4] avec la combinaison petit BIP et grand PA et RR=185.0 [94.8 – 361.2] avec grand BIP et petit PA) alors que pour les autres anomalies du couple BIP-PA il s'agissait plutôt d'une interruption médicale de grossesse (RR de 1.77 à 4.02 en fonction du type d'anomalies biométriques).

Les fœtus avec un petit BIP associé à un petit PA et un petit BIP associé à un petit PA avaient plus de risque que les fœtus eutrophes d'être porteurs d'une anomalie chromosomique (RR=1.52 et 2.86 respectivement). En cas de caryotype anormal, le risque d'interruption de la grossesse était 2.32 fois plus élevé et le risque d'être atteint d'une discordance petit BIP grand PA ou petit BIP petit PA était très élevé (RR=9.72 et 11.43 respectivement).

4.2. Comparabilité de la population étudiée à la population générale

N'avoir analysé que les dossiers pour lesquels l'issue de grossesse et les trois biométries étaient renseignées a probablement écarté un certain nombre de fœtus atteints par des anomalies des biométries. Il aurait pu s'agir de fœtus touchés par des malformations très importantes suivis par la suite au Diagnostic Anté-Natal (dossiers papiers) ou de fœtus dont la position rendait difficile l'obtention de certaines mesures ou clichés non rendus obligatoires à ce jour. Il est donc possible que nous ayons sous-estimé la part des fœtus porteurs d'anomalies biométriques dans la population générale. Le nombre total de fœtus écartés par manque de ces données était 919, soit moins de 9 %.

Alors que le Z-Score ± 1.28 exclue les 20% de mesures extrêmes : $\leq 10^{\text{e}}$ percentile et $\geq 90^{\text{e}}$ percentile, nous retrouvons dans notre étude 6.0 % de BIP et 4.9 % de PA inférieurs à -1.28 Z-score ainsi que 11.1 % de BIP et 9.9 % de PA supérieurs à 1.28 Z-Score. Nos résultats montrent un décalage entre la courbe représentant la distribution des mesures en Z-Score et la même courbe en percentile. Ces écarts peuvent être, en partie, expliqués par une différence conceptuelle entre le Z-Score qui calcule l'écart à la moyenne (en déviation standard) et les percentiles qui recensent les fœtus aux biométries inférieures à la valeur obtenue, dans une population spécifique (9,10). Il existe par exemple une différence entre notre étude et celle de Socolov (12) réalisée dans le même hôpital de 2009 à 2012 et qui retrouve 13 % de fœtus au BIP $\leq 10^{\text{e}}$ percentile. Cet écart est difficilement interprétable, du fait de l'absence de comparaison possible de la prévalence de ces anomalies de biométries en population générale au premier trimestre de la grossesse. L'utilisation de courbes de biométries différentes aurait également un effet potentiel sur les Z-Scores et donc la prévalence de ces anomalies de biométries (11).

Puisqu'unicentrique et réalisée dans une maternité à fort degré de technicité et drainant les grossesses pathologiques et une patientèle potentiellement en moins bonne santé que la population générale, notre étude pouvait être sujette à un biais de recrutement systématique des patientes. Ce biais de sélection pourrait être à l'origine d'une différence de prévalence des anomalies biométriques entre notre population et la population générale

D'après la dernière enquête nationale périnatale (13), la parité, l'IMC, la prévalence des antécédents de diabète et d'HTA, le taux de procréation médicalement assistée, semblent être comparables aux résultats obtenus dans notre étude. Le rapport Euro-Peristat de 2003 (14) sur les indicateurs périnataux indique qu'en France le taux de naissances non vivantes se situe autour de 4%, ce qui coïncide également avec nos données. En revanche, certains de nos

résultats différent de la littérature. Nous retrouvons 3.4 % de triploïdie alors que sa prévalence est estimée entre 1 et 2 % (15). Il semble y avoir moins grossesses marquées par des métrorragies au premier trimestre (11.9 % lorsqu'Everett rapporte 21% (16)).

La généralisation de nos résultats à la population des femmes enceintes françaises ne semble pas pouvoir être évaluée avec précision, et l'interprétation doit donc être très prudente.

4.3. Analyse des biais

La principale difficulté rencontrée durant l'analyse des résultats était un doute quant à l'exactitude des données reportées dans le logiciel Astraia. Des erreurs de saisie ont été repérées, qu'il s'agisse d'issues de la grossesse (« naissance vivante » à 16 SA au lieu de « fausse couche » par exemple), de termes d'accouchement, de dates, ou d'autres données saisies à la main dans le logiciel. Il semble toutefois qu'étant donnée la puissance de l'étude et le nombre de grossesses incluses, ces erreurs ne puissent faire varier significativement les résultats finaux. Ce biais de saisie est la conséquence directe du caractère rétrospectif de notre étude.

Réalisées sur quatre années par de multiples opérateurs, les mesures des biométries ont pu être soumises à un biais systématique dans la mesure, où chaque opérateur pouvait théoriquement ne pas utiliser les mêmes coupes, les mêmes repères, et la même méthode de placement des calipers. De plus, il est possible que chaque mesure en dehors de l'intervalle inhabituel ait été soumise à un biais de normalisation de la part des échographistes eux-mêmes qui auraient pu refaire plusieurs fois les mesures pour se rapprocher de la « norme » correspondant à la LCC du fœtus. Excepté via la révision de l'ensemble des clichés des quelques 10 000 échographies réalisées, il n'est pas possible d'évaluer l'importance de ces deux biais potentiels.

4.4. Réflexions autour des résultats

Biométries

Les mesures des biométries du crânes sont déjà utilisées comme éléments orientant vers des pathologies, sans qu'aucun ne soit pathognomonique. On remarque ainsi que lorsque le fœtus est atteint d'une anomalie de fermeture du tube neural, il y a très souvent une anomalie des biométries associées (17,18). Simon (19) a établi que le rapport du BIP et du diamètre abdominal transverse était plus petit en cas de spina bifida. En combinant ce rapport avec un $BIP \leq 5^{\circ}$ percentile il dépiste alors près de 77 % des cas. Dans une petite série rétrospective (20), le volume céphalique a aussi été montré comme étant plus petit chez les fœtus atteints de pathologies cardiaques congénitales. Le dépistage des anomalies des biométries semble alors tout indiqué pour renforcer davantage le dépistage très précoce de certaines pathologies.

L'analyse des biométries par couple semble plus pertinente que l'analyse de chaque biométrie isolée car l'échographiste utilisera le faisceau de preuve constitué par les mesures biométriques et la morphologie pour établir le pronostic fœtal, sa conduite à tenir échographique et orienter la patiente vers un échographiste référent si besoin. A propos du pronostic fœtal dans notre étude, une association de deux biométries inhabituelles est moins favorable que lorsqu'une seule ne l'est. Ces fœtus doivent donc être l'objet d'investigations et de surveillances particulièrement renforcées, même si la part des IMG dans ces issues est importante et suggère déjà un bon dépistage.

Notre analyse par sous-groupe aura permis d'identifier certains facteurs de risque ou éléments significativement associés à la survenue des anomalies de biométries au premier trimestre. Par ailleurs, certaines des comparaisons étaient significativement différentes mais l'implication clinique étant peu évidente nous avons choisi de ne pas les développer (comme par exemple une différence dans l'âge des mères de 32.7 contre 32.9 années ou dans le risque combiné de trisomie 21 entre 1/5400 et 1/5320).

Issues de grossesse

Dans tous les cas d'anomalie biométrique ne concernant qu'une des deux biométries, le risque relatif de MFIU était diminué de plus de 60%, faisant de ce type d'anomalies un facteur rassurant en ce qui concerne un décès spontané in-utero. En effet, on peut considérer que si nous ne détectons pas d'autres anomalies morphologiques ou caryotypiques majeures amenant les parents à demander une IMG, la grossesse aboutira le plus souvent à une naissance vivante dès que le fœtus dépassé le seuil de viabilité. Le risque relatif d'aboutir à une IMG reste non

négligeable : de 1.77 à 2.65, sachant qu'il n'est pas augmenté chez les fœtus avec un petit PA mais un BIP habituel).

Malgré l'inclusion de près de 9500 échographies, les petits effectifs des fœtus discordants (19 petit BIP grand PA et 8 grand BIP petit PA) ne permet pas de déterminer très précisément ce risque et rend difficile l'interprétation des RR de FC, IMG et MFIU. Non seulement les intervalles de confiances sont très étendus mais nous ne pouvons pas dire si l'absence d'IMG et de MFIU chez les discordants petit BIP grand PA est due au manque de puissance où au fait que ces grossesses aboutissent soit à une FC soit à une naissance vivante. Nous pouvons seulement conclure à un très fort risque de FC. Il est de même pour les fœtus à petits BIP et PA pour lesquels nous ne relevons que des naissances vivantes ou des IMG (mais l'effectif étant plus important l'intervalle de confiance du RR est beaucoup plus réduit).

Les issues de grossesses n'ont été étudiées que par l'angle « naissance vivante » ou « grossesse interrompue ». En choisissant d'extraire nos données via Astraia plutôt qu'en analysant les dossiers papiers nous avons pu inclure de très nombreux dossier mais avons également restreint de façon très importante les analyses qualitatives des déroulements de grossesses et des circonstances de la naissance. Cela s'est avéré nécessaire car un grand nombre d'échographies précisaient qu'une anomalie était suspectée et nécessitait un contrôle, mais puisque nous n'avons pas analysé les échographies de contrôle, les résultats étaient inutilisables. N'ont ainsi pas été identifiés les naissances vivantes d'enfants atteints de malformations ou de pathologie génétique ou chromosomique (trisomies principalement), les naissances prématurées (spontanée ou consentie) mais également les accompagnements de nouveau-nés en l'absence de demande d'IMG. De la même façon, nous n'avons pas eu accès aux dossiers papiers avec les synthèses d'hospitalisation des grossesses pathologiques et de leurs suivis, les échographies de contrôles, les courriers de référents, les comptes-rendus du Centre Pluri Disciplinaire de Diagnostic Prénatal, de consultations de génétique ou de tout autre avis de spécialistes. Nous ignorons donc les indications des IMG réalisées alors même qu'elles représentent les trois quarts des grossesses interrompues. Il peut donc subsister de nombreux éléments accessibles à l'échographie du premier trimestre qui n'ont pas été analysés, tant sur l'aspect des anomalies biométriques que sur les issues de grossesses.

Nous retrouvons dans notre étude un « effet de taille » lorsque les biométries du couple BIP-PA étaient ≥ 1.28 Z-Score par rapport aux fœtus eutrophes. Les mesures de la LCC et la clarté nucale était plus importantes que chez eutrophes (65.86 versus 60.42 mm, $p < 10^{-5}$ et 1.80 mm versus 1.58, $p < 10^{-5}$ respectivement). Cette relation entre les biométries et la LCC est

retrouvée par Poon (21) dans son étude modélisant un algorithme cherchant à prédire les macrosomies fœtales au travers des paramètres utilisés dans le dépistage combiné des aneuploïdies au premier trimestre. Cependant, malgré des mesures plus importantes au premier trimestre, les poids de naissance dans notre étude étaient comparables (3168 versus 3220g, $p=0.33$) même lorsque l'on ne s'intéressait qu'aux naissances vivantes, alors que Poon comparait ces données à travers les poids de naissance des nouveau-nés. Il trouvait que les macrosomes avaient déjà des mesures supérieures au premier trimestre. De la même façon, Leung (22) a identifié la LCC et le dosage de la PAPP-A comme éléments prédictifs d'un fœtus petits pour l'âge gestationnel (PAG) : plus la LCC et la PAPP-A étaient inférieurs à la moyenne au même âge gestationnel plus les fœtus étaient petits. Dans notre étude, nous trouvons également une différence mais les fœtus avec un BIP et un PA ≤ 1.28 Z-Score avaient une LCC plus importante que les fœtus eutrophes (63.32 versus 60.42, $p<10^{-3}$). Pour les 75 fœtus atteints par cette anomalie biométrique, nous n'avons que 6 résultats de caryotypes, dont 5 sont anormaux. Puisqu'il y a 2.86 fois plus de risque qu'ils aient un caryotype anormal, 1.51 fois plus de risque que la grossesse s'interrompe et que toutes les interruptions de ce groupe sont des IMG, nous pouvons supposer qu'il existe des éléments de confusion que sont une anomalie de la morphologie fœtale d'origine chromosomique ou un syndrome vasculaire (Insuffisance placentaire, HTA..) si important que ces grossesses sont interrompues médicalement.

Caryotype

Nous ne retrouvons pas dans notre étude de lien entre la mesure de la LCC au premier trimestre et les anomalies du caryotype (63.22 mm versus 62.73 en cas de caryotype normal, $p=0.59$), contrairement à Drugan (23) qui établissait ce lien dans une étude de 1992 ou encore Bahado-Singh (24) qui trouvait des LCC plus petites chez les fœtus atteints de trisomies 18 ou 13 mais pas en cas de trisomie 21. Il trouvait un odds ratio d'aneuploïdie de 9.04 lorsque la LCC différait d'au moins quatorze millimètres. Socolov (12), dans son étude dans le même hôpital entre 2009 et 2012 n'avait pas trouvé d'association entre BIP $\leq 10^e$ percentile et caryotype anormal ni avec la survenue d'une FC, MFIU ou IMG.

Chez tous les fœtus pour lesquels avaient été détectés une anomalie des biométries ou une malformation, Nicolaidis (25) a retrouvé 14 % de caryotypes anormaux. Malgré une prévalence de trisomie 18 similaire (27% pour Nicolaidis, 29.3 % dans notre étude) nous retrouvons deux fois plus de caryotypes anormaux (31.7 %) et plus de trisomies 21 (29.3% versus 23%) ou 13 (16.4% versus 10%). Ces différences pourraient être en partie liées à l'amélioration de la qualité des échographes et des techniques d'analyses chromosomiques, bien que nous ne puissions en

être certain. La différence d'un facteur 2 dans notre proportion de caryotypes anormaux n'est pas expliquée clairement.

La réalisation des biométries dès le premier trimestre semble pouvoir être utilisée comme un argument supplémentaire de dépistage des anomalies chromosomiques puisque lorsque le fœtus est porteur d'un petit BIP associé à un grand PA ou d'un petit BIP et d'une petit PA il y a plus de risque qu'il soit atteint d'une anomalie chromosomique (RR=1.52 et 2.86 respectivement). Ces tendances doivent être confirmées par d'autres études de puissance plus importante du fait du calcul de ces RR sur des effectifs très petits (seulement 5 et 6 caryotypes réalisés sur ces deux catégories d'anomalies biométriques). D'autre part une anomalie chromosomique augmentait de plus de neuf et onze fois le risque que le fœtus soit touché par ces deux anomalies biométriques.

4.5. Perspectives d'avenir

À l'avenir, l'idée d'« issue favorable » pourrait être développée dans une étude prospective multicentrique de cohorte afin d'évaluer également la morphologie, les indications des IMG et les circonstances de l'accouchement, toujours dans le but d'établir un lien avec les anomalies biométriques dépistées au premier trimestre. Notre étude, même si largement perfectible, constitue un premier pas dans l'analyse des issues de grossesses à partir des biométries obtenues à l'échographie de datation réalisée en routine dans la quasi-totalité de la population d'une maternité.

5. Conclusion

Les anomalies des biométries au premier trimestre concernent près d'un quart des fœtus et peuvent être facteurs de moins bon pronostic. Elles sont associées à un plus fort risque d'interruption de la grossesse et de caryotype anormal. Leur dépistage précoce semble donc particulièrement indiqué et doit modifier la conduite à tenir échographique et obstétricale. D'autres études sont nécessaires avant de recommander leur réalisation systématique en pratique courante, afin de confirmer ces associations sur un échantillon de plus grande importance en prenant en compte la morphologie du fœtus, le déroulement de la grossesse et le contexte de la naissance.

Références

1. Papageorghiou AT, Kennedy SH, Salomon LJ, Ohuma EO, Cheikh Ismail L, Barros FC, et al. International standards for early fetal size and pregnancy dating based on ultrasound measurement of crown–rump length in the first trimester of pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014;44(6):641-8.
2. Salomon LJ. How to date pregnancy ? *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2011;40(8):726-33.
3. Napolitano R, Dhami J, Ohuma E, Ioannou C, Conde-Agudelo A, Kennedy S, et al. Pregnancy dating by fetal crown–rump length: a systematic review of charts. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 2014;121(5):556-65.
4. Salomon LJ, Bernard JP, Duyme M, Dorion A, Ville Y. Revisiting first-trimester fetal biometry. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003;22(1):63-6.
5. Nicolaides KH. Screening for fetal aneuploidies at 11 to 13 weeks. *Prenat Diagn.* 2011;31(1):7-15.
6. Conférence Nationale d’Echographie Obstétricale et Foetale. Rapport CNEOF 2016 : L’échographie de dépistage prénatal. 2016.
7. ISUOG Practice Guidelines: performance of first-trimester fetal ultrasound scan. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;41(1):102-13.
8. Newcombe RG. Interval estimation for the difference between independent proportions: comparison of eleven methods. *Stat Med.* 1998;17(8):873-90.
9. Salomon LJ. Comprendre le Z-Score [Internet]. Disponible sur: https://www.cfef.org/boite_a_outils/images/zscore.pdf
10. Sananes N, Guigue V, Kohler M, Bouffet N, Cancellier M, Hornecker F, et al. Use of Z-scores to select a fetal biometric reference curve. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;34(4):404-9.
11. Salomon LJ, Bernard JP, Duyme M, Buvat I, Ville Y. The impact of choice of reference charts and equations on the assessment of fetal biometry. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005;25(6):559-65.
12. Socolov D, Deloison B, Bernard J p., Ville Y, Salomon L j. Small biparietal diameter in the first trimester and pregnancy outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;42(4):484-484.
13. Blondel B, Lelong N, Kermarrec M, Goffinet F, Coordination nationale des Enquêtes Nationales Périnatales. [Trends in perinatal health in France between 1995 and 2010: Results from the National Perinatal Surveys]. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* 2012;41(2):151-66.
14. Zeitlin J, Mohangoo AD, Delnord M, Cuttini M, Committee the E-PS. The second European Perinatal Health Report: documenting changes over 6 years in the health of mothers and babies in Europe. *J Epidemiol Community Health.* 2013;67(12):983-5.
15. Carson JC. A comprehensive examination of human triploidy and diploid/triploid mixoploidy. Master of Science. University of Pittsburgh;2009.
16. Everett C. Incidence and outcome of bleeding before the 20th week of pregnancy: prospective study from general practice. *BMJ.* 1997;315(7099):32-4.

17. Cuppen I, de Bruijn D, Geerdink N, Rotteveel JJ, Willemsen MAAP, van Vugt JMG, et al. Small biparietal diameter and head circumference are part of the phenotype instead of independent prognostic markers in fetuses with spinal dysraphism. *Fetal Diagn Ther.* 2015;37(2):135-40.
18. Karl K, Benoit B, Entezami M, Heling KS, Chaoui R. Small biparietal diameter in fetuses with spina bifida on 11–13-week and mid-gestation ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012;40(2):140-4.
19. Simon EG, Arthuis CJ, Haddad G, Bertrand P, Perrotin F. Biparietal/transverse abdominal diameter ratio ≤ 1 : potential marker for open spina bifida at 11-13-week scan. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;45(3):267-72.
20. Abu-Rustum RS, Ziade MF, Abu-Rustum SE, Daou LS. Are There Head Volume Alterations at 11 to 14 Weeks in Fetuses with Congenital Heart Defects? A First Trimester Case Series. *AJP Rep.* 2016;6(2):e232-8.
21. Poon LCY, Karagiannis G, Stratieva V, Syngelaki A, Nicolaides KH. First-trimester prediction of macrosomia. *Fetal Diagn Ther.* 2011;29(2):139-47.
22. Leung TY, Sahota DS, Chan LW, Law LW, Fung TY, Leung TN, et al. Prediction of birth weight by fetal crown-rump length and maternal serum levels of pregnancy-associated plasma protein-A in the first trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;31(1):10-4.
23. Drugan A, Johnson MP, Isada NB, Holzgreve W, Zador IE, Dombrowski MP, et al. The smaller than expected first-trimester fetus is at increased risk for chromosome anomalies. *Am J Obstet Gynecol.* 1992;167(6):1525-8.
24. Bahado-Singh RO, Lynch L, Deren O, Morroti R, Copel JA, Mahoney MJ, et al. First-trimester growth restriction and fetal aneuploidy: the effect of type of aneuploidy and gestational age. *Am J Obstet Gynecol.* 1997;176(5):976-80.
25. Nicolaides KH, Snijders RJM, Campbell S, Gosden CM, Berry C. Ultrasonographically detectable markers of fetal chromosomal abnormalities. *The Lancet.* 1992;340(8821):704-7.