



**HAL**  
open science

# Évaluation du paramètre échographique anténatal fémur court isolé comme marqueur prédictif de malformation foetale: étude rétrospective sur 270 nouveaux-nés

Éva Streitz

► **To cite this version:**

Éva Streitz. Évaluation du paramètre échographique anténatal fémur court isolé comme marqueur prédictif de malformation foetale: étude rétrospective sur 270 nouveaux-nés. Médecine humaine et pathologie. 2015. dumas-01293869

**HAL Id: dumas-01293869**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01293869>**

Submitted on 25 Mar 2016

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



UNIVERSITE DE NICE SOPHIA-ANTIPOLIS  
FACULTE DE MEDECINE DE NICE

---

**Evaluation du paramètre échographique anténatal  
fémur court isolé  
comme marqueur prédictif  
de malformation foétale.  
Etude rétrospective sur 270 nouveau-nés.**

---

**THESE**

Présentée et soutenue publiquement devant la Faculté de Médecine de Nice

Le 13 mars 2015

Par

**Eva STREITZ**

Née le 13/03/1986 à Grasse

Interne en pédiatrie

Pour obtenir le grade de

**Docteur en Médecine (Diplôme d'Etat)**

**Examineurs de la thèse :**

Monsieur le Professeur Patrick BOUTTE

Président

Monsieur le Professeur Etienne BERARD

Assesseur

Madame le Professeur Véronique PAQUIS

Assesseur

Madame le Docteur Marie SAINT-FAUST

Directrice de Thèse

UNIVERSITÉ DE NICE-SOPHIA ANTIPOLIS  
**FACULTÉ DE MÉDECINE**

Liste des professeurs au **1er septembre 2014** à la Faculté de Médecine de Nice

**Doyen** M. BAQUÉ Patrick  
**Assesseurs** M. ESNAULT Vincent  
M. CARLES Michel  
Mme BREUIL Véronique  
**Conservateur de la bibliothèque** Mme DE LEMOS Annelise  
**Directrice administrative des services** Mme CALLEA Isabelle  
**Doyens Honoraires** M. AYRAUD Noël  
M. RAMPAL Patrick  
M. BENCHIMOL Daniel

**Professeur Honoraire**

M. BALAS Daniel	M. LALANNE Claude-Michel
M. BLAIVE Bruno	M. LAMBERT Jean-Claude
M. BOQUET Patrice	M. LAZDUNSKI Michel
M. BOURGEON André	M. LEFEBVRE Jean-Claude
M. BOUTTÉ Patrick	M. LE BAS Pierre
M. BRUNETON Jean-Noël	M. LE FICHOUX Yves
Mme BUSSIERE Françoise	M. LOUBIERE Robert
M. CAMOUS Jean-Pierre	M. MARIANI Roger
M. CHATEL Marcel	M. MASSEYEFF René
M. COUSSEMENT Alain	M. MATTEI Mathieu
M. DAR COURT Guy	M. MOUIEL Jean
M. DELLAMONICA Pierre	Mme MYQUEL Martine
M. DELMONT Jean	M. OLLIER Amédée
M. DEMARD François	M. ORTONNE Jean-Paul
M. DOLISI Claude	M. SCHNEIDER Maurice
M. FRANCO Alain	M. SERRES Jean-Jacques
M. FREYCHET Pierre	M. TOUBOL Jacques
M. GÉRARD Jean-Pierre	M. TRAN Dinh Khiem
M. GILLET Jean-Yves	M. ZIEGLER Gérard
M. GRELLIER Patrick	
M. HARTER Michel	
M. INGLES AKIS Jean-André	

**M.C.A. Honoraire** Mlle ALLINE Madeleine

**M.C.U. Honoraires**

M. ARNOLD Jacques  
 M. BASTERIS Bernard  
 Mlle CHICHMANIAN Rose-Marie  
 Mme DONZEAU Michèle  
 M. EMILIOZZI Roméo  
 M. FRANKEN Philippe  
 M. GASTAUD Marcel  
 M. GIRARD-PIPAU Fernand  
 M. GIUDICELLI Jean  
 M. MAGNÉ Jacques  
 Mme MEMRAN Nadine  
 M. MENGUAL Raymond  
 M. POIRÉE Jean-Claude  
 Mme ROURE Marie-Claire

**PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE**

M.	AMIEL Jean	Urologie (52.04)
M.	BENCHIMOL Daniel	Chirurgie Générale (53.02)
M.	BOILEAU Pascal	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M.	DARCOURT Jacques	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M.	DESNUELLE Claude	Biologie Cellulaire (44.03)
Mme	EULLER-ZIEGLER Liana	Rhumatologie (50.01)
M.	FENICHEL Patrick	Biologie du Développement et de la Reproduction (54.05)
M.	FUZIBET Jean-Gabriel	Médecine Interne (53.01)
M.	GASTAUD Pierre	Ophthalmologie (55.02)
M.	GILSON Éric	Biologie Cellulaire (44.03)
M.	GRIMAUD Dominique	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	HASSEN KHODJA Reda	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M.	HÉBUTERNE Xavier	Nutrition (44.04)
M.	HOFMAN Paul	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	LACOUR Jean-Philippe	Dermato-Vénérologie (50.03)
Mme	LEBRETON Élisabeth	Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique (50.04)
M.	MICHIELS Jean-François	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	MOUROUX Jérôme	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)
M.	PAQUIS Philippe	Neurochirurgie (49.02)
M.	PRINGUEY Dominique	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	QUATREHOMME Gérald	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	M.ROBERT Philippe	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	SANTINI Joseph	O.R.L. (55.01)
M.	THYSS Antoine	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	VAN OBERGHEN	Emmanuel Biochimie et Biologie Moléculaire (44.01)

**PROFESSEURS PREMIERE CLASSE**

M.	BAQUÉ Patrick	Anatomie - Chirurgie Générale (42.01)
M.	BATT Michel	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M.	BÉRARD Étienne	Pédiatrie (54.01)
M.	BERNARDIN Gilles	Réanimation Médicale (48.02)
M.	BONGAIN André	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
M.	CASTILLO Laurent	O.R.L. (55.01)

Mme	CRENESSE Dominique	Physiologie (44.02)
M.	DE PERETTI Fernand	Anatomie-Chirurgie Orthopédique (42.01)
M.	DRICI Milou-Daniel	Pharmacologie Clinique (48.03)
M.	ESNAULT Vincent	Néphrologie (52-03)
M.	FERRARI Émile	Cardiologie (51.02)
M.	GIBELIN Pierre	Cardiologie (51.02)
M.	GUGENHEIM Jean	Chirurgie Digestive (52.02)
Mme	ICHAÏ Carole	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	LONJON Michel	Neurochirurgie (49.02)
M.	MARQUETTE	Charles-Hugo Pneumologie (51.01)
M.	MARTY Pierre	Parasitologie et Mycologie (45.02)
M.	MOUNIER Nicolas	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	PADOVANI Bernard	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
Mme	PAQUIS Véronique	Génétique (47.04)
M.	RAUCOULES-AIMÉ	Marc Anesthésie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
Mme	RAYNAUD Dominique	Hématologie (47.01)
M.	ROSENTHAL Éric	Médecine Interne (53.01)
M.	SCHNEIDER Stéphane	Nutrition (44.04)
M.	THOMAS Pierre	Neurologie (49.01)
M.	TRAN Albert	Hépatogastro-entérologie (52.01)

#### PROFESSEURS DEUXIEME CLASSE

M.	ALBERTINI Marc	Pédiatrie (54.01)
Mme	ASKENAZY-GITTARD Florence	Pédopsychiatrie (49.04)
M.	BAHADORAN Philippe	Cytologie et Histologie (42.02)
M.	BARRANGER Emmanuel	Gynécologie Obstétrique (54.03)
M.	BENIZRI Emmanuel	Chirurgie Générale (53.02)
Mme	BLANC-PEDEUTOUR Florence	Cancérologie – Génétique (47.02)
M.	BREAUD Jean	Chirurgie Infantile (54-02)
Mlle	BREUIL Véronique	Rhumatologie (50.01)
M.	CANIVET Bertrand	Médecine Interne (53.01)
M.	CARLES Michel	Anesthésiologie Réanimation (48.01)
M.	CASSUTO Jill-Patrice	Hématologie et Transfusion (47.01)
M.	CHEVALLIER Patrick	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
Mme	CHINETTI Giulia	Biochimie-Biologie Moléculaire (44.01)
M.	DUMONTIER Christian	Chirurgie plastique
M.	FERRERO Jean-Marc	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	FONTAINE Denys	Neurochirurgie (49.02)
M.	FOURNIER Jean-Paul	Thérapeutique (48-04)
M.	FREDENRICH Alexandre	Endocrinologie, Diabète et Maladies métaboliques (54.04)
Mlle	GIORDANENGO Valérie	Bactériologie-Virologie (45.01)
M.	GUÉRIN Olivier	Gériatrie (48.04)
M.	HANNOUN-LEVI Jean-Michel	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	IANNELLI Antonio	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	JOURDAN Jacques	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)
M.	LEVRAUT Jacques	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	PASSERON Thierry	Dermato-Vénérologie (50-03)
M.	PICHE Thierry	Gastro-entérologie (52.01)
M.	PRADIER Christian	Épidémiologie, Économie de la Santé et Prévention (46.01)
M.	ROGER Pierre-Marie	Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales (45.03)
M.	ROHRLICH Pierre	Pédiatrie (54.01)
M.	RUIMY Raymond	Bactériologie-virologie (45.01)
Mme	SACCONI Sabrina	Neurologie (49.01)
M.	SADOUL Jean-Louis	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)
M.	STACCINI Pascal	Biostatistiques et Informatique Médicale (46.04)
M.	TROJANI Christophe	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)

M. VENISSAC Nicolas Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)

### **PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS**

M. SAUTRON Jean-Baptiste Médecine Générale

### **MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

Mme ALUNNI Véronique Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)  
 M. AMBROSETTI Damien Cytologie et Histologie (42.02)  
 Mme BANNWARTH Sylvie Génétique (47.04)  
 M. BENOLIEL José Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)  
 Mme BERNARD-POMIER Ghislaine Immunologie (47.03)  
 Mme BUREL-VANDENBOS Fanny Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)  
 M. DELOTTE Jérôme Gynécologie-Obstétrique (54.03)  
 M. DOGLIO Alain Bactériologie-Virologie (45.01)  
 M. FOSSE Thierry Bactériologie-Virologie-Hygiène (45.01)  
 M. GARRAFFO Rodolphe Pharmacologie Fondamentale (48.03)  
 Mme GIOVANNINI-CHAMI Lisa Pédiatrie (54.01)  
 Mme HINAULT Charlotte Biochimie et biologie moléculaire (44.01)  
 Mlle LANDRAUD Luce Bactériologie-Virologie (45.01)  
 Mme LEGROS Laurence Hématologie et Transfusion (47.01)  
 Mme MAGNIÉ Marie-Noëlle Physiologie (44.02)  
 Mme MOCERI Pamela Cardiologie (51.02)  
 Mme MUSSO-LASSALLE Sandra Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)  
 M. NAÏMI Mourad Biochimie et Biologie moléculaire (44.01)  
 M. PHILIP Patrick Cytologie et Histologie (42.02)  
 Mme POMARES Christelle Parasitologie et mycologie (45.02)  
 M. ROUX Christian Rhumatologie (50.01)  
 M. TESTA Jean Épidémiologie Économie de la Santé et Prévention (46.01)  
 M. TOULON Pierre Hématologie et Transfusion (47.01)

### **PROFESSEURS ASSOCIÉS**

M. HOFLIGER Philippe Médecine Générale  
 Mme POURRAT Isabelle Médecine Générale  
 M. PRENTKI Marc Biochimie et Biologie moléculaire

### **MAITRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS**

Mme CHATTI Kaouthar Biophysique et Médecine Nucléaire  
 M. DARMON David Médecine Générale  
 M. GARDON Gilles Médecine Générale  
 Mme MONNIER Brigitte Médecine Générale  
 M. PAPA Michel Médecine Générale

### **PROFESSEURS CONVENTIONNÉS DE L'UNIVERSITÉ**

M. BERTRAND François Médecine Interne  
 M. BROCKER Patrice Médecine Interne Option Gériatrie  
 M. CHEVALLIER Daniel Urologie  
 Mme FOURNIER-MEHOUAS Manuella Médecine Physique et Réadaptation  
 M. QUARANTA Jean-François Santé Publique

## REMERCIEMENTS

**A mon maitre et président du jury de thèse,**

**M. le Professeur BOUTTE,**

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites d'avoir accepté de présider le jury de cette thèse. Votre dévotion et votre passion pour ce métier font de vous un grand Monsieur, et vous êtes pour moi et pour toute une génération d'internes le modèle à suivre. Vous nous avez guidés, soutenus depuis nos tous premiers pas d'internes, vous avez su tirer le meilleur de chacun d'entre nous. Depuis votre départ bien mérité en retraite, votre empreinte est encore omniprésente en pédiatrie. Soyez assuré de mon profond respect et de toute ma reconnaissance.

**A mon maitre et juge,**

**M. le Professeur BERARD**

Vous m'avez fait l'honneur de participer au Jury de cette thèse, et de juger ce travail. Je vous remercie pour toutes ces heures d'enseignements, ces conseils et ces innombrables connaissances que vous n'hésitez pas à partager avec nous. Merci pour l'intérêt de la pédiatrie clinique et de la recherche que vous suscitez chaque jour en nous. Merci pour votre disponibilité, vos conseils et votre bienveillance. Soyez assuré de mon profond respect et de toute ma reconnaissance.

**A mon maitre et juge,**

**Mme le Professeur PAQUIS**

Vous avez accepté spontanément de participer au jury de cette thèse et je vous en suis profondément reconnaissante. Je vous remercie de l'honneur que vous m'avez fait en acceptant de juger ce travail. Veuillez trouver dans ce travail le témoignage de ma profonde gratitude.

**A mon maitre et directrice de thèse,**

**Mme le Docteur SAINT FAUST**

Tu m'as fait l'honneur de me confier ce travail et d'en accepter la direction. Merci pour ta patience, tes encouragements, et ta bienveillance tout au long de ces mois. Plus qu'un guide tu as été pour moi un véritable moteur. Plus que ma directrice de thèse, tu es aujourd'hui mon amie. Je suis admirative de ton parcours et de ta passion sans bornes pour ce métier. Tu as su me donner le goût du travail méticuleux, du raisonnement bien conduit, et du calme en toute situation. Tu as été omniprésente et tu as su m'épauler dans les moments de doute. L'envie de ne pas te décevoir a été pour moi un fil conducteur tout au long de ces mois passés à tes cotés. Merci pour tout ce que tu m'as appris, pour tout ce que tu m'as apporté. L'aventure ne s'arrête pas là ! Sois-en sûre...

**A mon statisticien,**

**Le Dr Antoine TRAN,**

Parce que tu as tenu toutes tes promesses (grâce à mon harcèlement quasi quotidien), parce que cela a représenté un important nombre d'heures de travail (et que ton planning est déjà bien chargé), parce que tu as été disponible, et toujours de bons conseils (enfin presque), parce que tu m'as accueillie dans ton bureau un nombre incalculable de fois et qu'il y avait toujours une bonne tasse de café et deux ou trois blagues (vaseuses) pour me reconforter. Parce que grâce à toi je comprends enfin à quoi sert une souris, un clavier et un tableau Excel : MERCI ! Ce travail n'aurait jamais été possible sans toi. (Tu l'auras ton Magnum de champagne !)

## TABLE DES MATIERES

TABLE DES MATIERES .....	11
LISTE DES ABREVIATIONS.....	15
INTRODUCTION .....	17
PRE-REQUIS.....	19
1. L'obstétrique avant l'échographie .....	19
2. L'échographie en obstétrique .....	19
2.1 Un peu d'histoire .....	19
2.2 Généralités .....	21
2.3 L'échographie systématique ou de dépistage .....	23
2.3.1 L'échographie du premier trimestre .....	23
2.3.1.1 La clarté nucale (CN).....	24
2.3.1.2 La longueur crânio-caudale (LCC).....	28
2.3.1.3 La longueur fémorale (LF) .....	29
2.3.1.4 Le diamètre bipariétal (BIP) et le périmètre crânien (PC).....	34
2.3.1.5 Le périmètre abdominal (PA) .....	38
2.3.2 L'échographie du 2 <sup>ème</sup> trimestre.....	40
2.3.3 L'échographie du 3 <sup>ème</sup> trimestre.....	40
2.4 L'échographie de diagnostic.....	41
3. Le Diagnostic prénatal et le CDPDN .....	41
3.1 Le diagnostic prénatal.....	41
3.2 Le CDPDN.....	43
3.3 L'amniocentèse.....	45
3.4 La biopsie de trophoblaste .....	46
3.4 Le prélèvement de sang fœtal.....	48
4. Le cas « Fémur court » .....	49
4.1 Retard de croissance intra-utérin (RCIU) .....	49
4.1.1 Définition .....	49
4.1.2 Relation fémur court- RCIU .....	50
4.1.3 Conséquences péri et néonatales .....	51
4.1.4 Prise en charge du RCIU.....	52
4.2 Aneuploïdie : maladies génétiques.....	55
4.2.1 Ostéocondrodysplasie .....	55
4.2.1.1 Généralités.....	55
4.2.1.2 Diagnostic anténatal.....	56
4.2.1.2.1 Echographie obstétricale.....	56
4.2.1.2.2 Imagerie .....	57
4.2.1.2.3 Génétique .....	58
4.2.1.3 Clinique .....	59
4.2.1.4 Prise en charge et devenir .....	59
4.3 Aneuploïdie : maladies chromosomiques.....	59
4.3.1 Trisomie 21 .....	59
4.3.1.1 Généralités.....	59
4.3.1.2 Diagnostic anténatal.....	60
4.3.1.2.1 Echographie obstétricale.....	60
4.3.1.2.2 Marqueurs sériques et génétiques .....	62
4.3.1.3 Clinique .....	64

4.3.1.4	Prise en charge et devenir .....	65
4.3.2	Trisomie 18.....	67
4.3.2.1	Généralités.....	67
4.3.2.2	Diagnostic anténatal.....	67
4.3.2.2.1	Echographie obstétricale.....	67
4.3.2.2.2	Marqueurs sériques et génétiques .....	68
4.3.2.2.3	Clinique .....	69
4.3.2.4	Prise en charge et devenir .....	70
4.3.3	Syndrome de Turner .....	71
4.3.3.1	Généralités.....	71
4.3.3.2	Diagnostic anténatal.....	71
4.3.3.2.1	Echographie obstétricale.....	71
4.3.3.2.2	Génétique .....	71
4.3.3.3	Clinique .....	72
4.3.3.4	Prise en charge et devenir .....	73
4.4	Autres.....	74
4.5	Le cas fémur court isolé.....	74
<b>MATERIEL ET METHODE .....</b>		<b>77</b>
1.	Type d'étude .....	77
2.	Population étudiée .....	77
2.1	Critères d'inclusion .....	77
2.2	Critères d'exclusion .....	78
3.	Hypothèse de l'étude .....	78
4.	Critère de jugement principal .....	78
5.	Critère de jugement secondaire.....	78
6.	Variables recueillies.....	79
6.1	Les données maternelles.....	79
6.2	Les données obstétricales et fœtales.....	79
6.2.1	Données obstétricales .....	79
6.2.3	Données Fœtales .....	80
6.3	Les données post-natales .....	81
7.	Analyse statistique .....	81
<b>RESULTATS .....</b>		<b>83</b>
1.	Etude descriptive .....	83
1.1	Description de la population totale étudiée.....	83
1.1.1	Descriptif des données maternelles.....	84
1.1.1.1	Age maternel .....	84
1.1.1.2	Gestité et Parité.....	84
1.1.1.3	Antécédents.....	84
1.1.1.4	Traitements.....	84
1.1.1.5	Tabagisme .....	85
1.1.1.6	Recours à la PMA.....	85
1.1.2	Descriptif des données obstétricales et néonatales.....	85
1.1.2.1	Trimestre de découverte de l'anomalie.....	85
1.1.2.2	Examens complémentaires .....	85
1.1.2.3	Tri-test.....	85
1.1.2.4	Modalités et lieu de naissance .....	86

1.1.2.5 Déclenchement .....	86
1.1.2.6 Terme de naissance .....	86
1.1.2.7 Poids de naissance .....	86
1.1.2.8 Sexe fœtal .....	86
1.1.2.9 Interruption médicale de grossesse et mort fœtale in utéro.....	87
1.1.2.10 Vitalité du nouveau-né.....	87
1.1.2.11 Etat de santé du nouveau né.....	87
<b>1.2 Description des sous populations .....</b>	<b>88</b>
1.2.1 Comparaison des groupes .....	88
1.2.1.1 Comparaison des données maternelles.....	88
1.2.1.1.1 Age maternel .....	88
1.2.1.1.2 Gestité .....	89
1.2.1.1.3 Parité .....	89
1.2.1.1.4 Antécédents.....	89
1.2.1.1.5 Traitement .....	90
1.2.1.1.6 Tabagisme .....	90
1.2.1.1.7 Recours à la PMA .....	90
1.2.1.2 Comparaison des données obstétricales et néonatales.....	91
1.2.1.2.1 Trimestre de découverte de l'anomalie.....	91
1.2.1.2.2 Examens complémentaires .....	92
1.2.1.2.3 Modalités et lieu de naissance.....	92
1.2.1.2.4 Déclenchement .....	93
1.2.1.2.5 Terme de naissance .....	93
1.2.1.2.6 Poids de naissance.....	93
1.2.1.2.7 Sexe fœtal .....	94
1.2.1.2.8 Interruption médicale de grossesse et mort fœtale in utéro .....	94
1.2.1.2.9 Vitalité fœtale.....	95
1.2.1.2.10 Etat de santé du nouveau-né .....	96
1.2.2 Fréquence des pathologies néonatales en fonction de l'échographie .....	99
<b>2. Etude analytique.....</b>	<b>101</b>
2.1 Analyse univariée.....	101
2.1.1 Age maternel .....	101
2.1.2 Gestité .....	101
2.1.3 Parité .....	101
2.1.4 Antécédents .....	101
2.1.5 Traitements.....	102
2.1.6 Tabagisme .....	102
2.1.7 Recours à la PMA .....	102
2.1.8 Sexe fœtal .....	102
2.1.9 Anomalies morphologiques à l'échographie .....	102
2.2 Analyse multivariée .....	103
2.2.1 Age maternel .....	103
2.2.2 Gestité .....	103
2.2.3 Parité .....	103
2.2.4 Antécédents.....	104
2.2.5 Traitement .....	104
2.2.6 Tabagisme .....	104
2.2.7 Recours à la PMA.....	104
2.2.8 Sexe fœtal .....	104
2.2.9 Anomalies morphologiques à l'échographie .....	105
2.3 Test de performance dans la population totale .....	106
2.3.1 Trisomie 21.....	107

2.3.2 Trisomie 18.....	108
2.3.3 Achondroplasie.....	109
2.3.4 Syndrome de Turner.....	110
2.3.5 Retard de croissance intra-utérin.....	111
2.4 Test de performance dans une sous-population donnée.....	111
2.4.1 Trisomie 21.....	112
2.4.2 Trisomie 18.....	113
2.4.3 Achondroplasie.....	114
2.4.4. Syndrome de Turner.....	115
2.4.5 Retard de croissance intra-utérin.....	116
<b>DISCUSSION.....</b>	<b>118</b>
1. Originalité de notre étude.....	119
2. Analyse de notre population FC.....	120
2.1 Différence fémur court associé et isolé.....	120
2.2 Devenir des fémurs courts isolés.....	122
2.3 Valeur du test diagnostic fémur court.....	123
3 Etude du paramètre FC.....	124
3.1 Longueur fémorale : quel seuil adopter et intérêt des courbes personnalisées.....	124
3.2 L'intérêt du test diagnostic FC face à d'autres standards de la pratique courante.....	126
3.2.1 La clarté nucale.....	126
3.2.2 La longueur humérale.....	126
4. Perspectives et évolution des pratiques vers une grossesse moins médicalisée.....	127
5. Critiques et limites de l'étude.....	129
5.1 Les données de notre population : une population à risque ?.....	129
5.1.1 Les données maternelles.....	129
5.1.2 Les données obstétricales et fœtales.....	131
5.1.3 Les données néonatales.....	132
5.2 Limites de méthodologie.....	133
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>135</b>
<b>INDEX DES TABLEAUX.....</b>	<b>136</b>
<b>INDEX DES FIGURES.....</b>	<b>138</b>
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....</b>	<b>139</b>
<b>RESUME.....</b>	<b>146</b>
<b>SERMENT D'HIPPOCRATE.....</b>	<b>147</b>

## LISTE DES ABREVIATIONS

AFP	Alpha foeto protéine
APGAR	American Pediatric Groos Assesment Record
AMP	Aide Médicale à la Procréation
AG	Age Gestationnel
BIP	Diamètre BiPariétal
CFEF	Collège Français d'Echographie Fœtale
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CIA	Communication Inter Auriculaire
CIV	Communication Inter Ventriculaire
CIVD	Coagulation Intra Vasculaire Disséminée
CMV	CytoMégaloVirus
CN	Clarté Nucale
CNTEDP	Comité National Technique de l'Echographie de Dépistage Prénatal
CPDPN	Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal National
DNID	Diabète non insulio-dépendant
DPN	Diagnostic PréNatal
DPNI	Dépistage Prénatal Non Invasif
DAT	Diamètre Abdominal Transverse
DS	Déviation Standard
FC	Fémur Court
FCS	Fausse Couche Spontanée
FGFR3	Fibroblast Growth Factor Receptor 3
FISH	Méthode d'Hybridation In Situ par Fluorescence
FCS	Fausse Couche Spontanée
GEU	Grossesse Extra-Utérine
HTA	Hypertension artérielle
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
IMG	Interruption Médicale de Grossesse
IVG	Interruption Volontaire de Grossesse
INSERM	Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale
LCC	Longueur Cranio-Caudale
LF	Longueur Fémorale
MFIU	Mort Fœtale In Utéro
OPN	Os Propres du Nez
OR	Odd Ratio
PC	Périmètre Crânien
PMA	Procréation Médicalement Assistée
PZT	Piézo-Eléctrique
QI	Quotient Intellectuel
RCIU	Retard de Croissance Intra-Utérin
RMO	Références Médicales Opposables
RR	Risque Relatif
SA	Semaines d'Aménorrhée
T13	Trisomie 13

T18	Trisomie 18
T21	Trisomie 21
TDM	Tomodensitométrie
VAS	Voies Aériennes Supérieures
VPN	Valeur Prédictive Négative
VPP	Valeur Prédictive Positive

## INTRODUCTION

L'échographie, examen simple, rapide et peu invasif, est devenu un examen de choix surtout en obstétrique. Elle est indissociable du suivi de la grossesse normale et pathologique. En France, et de façon institutionnelle, trois échographies dites de dépistage sont conseillées aux futures mamans. Elles ont pour but de dater le début de la grossesse, d'identifier les grossesses multiples mais aussi de dépister certaines malformations, notamment grâce aux biométries fœtales (mesure échographique de certains paramètres fœtaux : clarté nucale, longueur fémorale, diamètre bipariétal, abdominal ou périmètre crânien) qui seront alors reportées sur une courbe de croissance établie en fonction de l'âge gestationnel.

Parmi ces biométries, la longueur fémorale a un rôle prépondérant dans la détermination de l'âge gestationnel, de la croissance fœtale et dans le diagnostic de malformations anténatales. Un « fémur court » est par définition une mesure de la longueur fémorale inférieure au 10<sup>ème</sup> percentile sur les courbes de référence.

Le fémur court peut être un signe d'appel de pathologies variées : vasculaires (retard de croissance intra-utérin), ou chromosomiques (trisomies, Syndrome de Turner) mais aussi génétiques (achondroplasie).

En France, que le fémur court soit isolé ou associé à d'autres anomalies morphologiques, sa découverte impose bon nombre d'étapes psychologiquement et physiquement difficiles pour le praticien et la mère. Pour cette dernière, un événement tel qu'une suspicion portant sur l'intégrité physique et mentale de son futur enfant vient mettre un grain de sable au cœur de cette mécanique en mouvement qu'est la grossesse. Les étapes sont lourdes de sens et parfois douloureuses. Après l'annonce de l'anomalie par le praticien, vient le temps des examens complémentaires plus ou moins nombreux et contraignants (bilan sanguin, amniocentèse, ponction trophoblastique, voire imagerie telle que Scanner ou IRM). Si finalement le fœtus s'avèrera sain dans bon nombre de cas, le praticien

sera parfois amené à faire aux parents l'annonce d'une maladie d'une particulière gravité. Viendra alors pour eux le moment de faire le choix de l'interruption médicale de grossesse, ou non.

Dans la littérature, de nombreuses études se sont intéressées au lien fort entre un fémur court associé à d'autres anomalies et la présence de pathologies précises telles que le RCIU, l'achondroplasie, la trisomie (18 ou 21) ou la Monosomie X.

A l'inverse, très peu se sont intéressées au devenir des fœtus aux fémurs courts isolés, et donc au lien entre fémur court isolé et pathologie fœtale.

Bien que dans la vie quotidienne (en cas de fémur court isolé ou associé), la mère bénéficie souvent de la même lourde et contraignante batterie d'examens, les études retrouvées sur ce sujet dans la littérature, ont du mal à démontrer que le diagnostic de fémur court isolé présume réellement d'une maladie chromosomique ou génétique. Dans la majorité des cas, l'étiologie reste inconnue.

Alors dans ces conditions, comment justifier que tous les fémurs mesurés courts, isolés ou non, imposent aujourd'hui un nombre important d'examens complémentaires maternels, à la fois douloureux et contraignants ?

L'objet de ce travail est d'évaluer le risque de malformation néonatale lorsque le suivi révèle de façon fortuite un fémur court isolé. Et donc d'évaluer la puissance du test diagnostique « longueur fémorale » dans le devenir néonatal.

## PRE-REQUIS

### 1. L'obstétrique avant l'échographie

Il y a trente ans aucune technique permettant de faire un diagnostic prénatal, et à plus forte raison une prise en charge in utero, n'existait. Les possibilités d'investigation de l'embryon et du fœtus étaient très réduites et se limitaient à la mesure de la hauteur utérine, à la palpation, à l'estimation approximative du volume de liquide amniotique, à l'appréciation quelque peu subjective des mouvements actifs par la mère, à l'audition des bruits du cœur du fœtus à l'aide d'un stéthoscope obstétrical et parfois en fin de grossesse à un examen radiologique souvent décevant.

A cette époque la découverte d'un retard de croissance, d'une malformation ou d'une mort fœtale était le plus souvent pour les obstétriciens et les sages-femmes, une découverte dramatique lors de l'accouchement. D'autres fois, une complication était redoutée en raison d'un antécédent personnel ou familial, d'un excès de liquide amniotique ou d'un retard de croissance intra utérin (RCIU). D'autres fois ce n'était qu'au cours d'une autopsie, que l'anomalie était découverte. Il arrivait que l'on apprenne plusieurs mois voire plusieurs années après la naissance qu'un enfant supposé sain était porteur d'une anomalie malformative. Les enfants les plus atteints mourraient donc in utero, ou en période néonatale. Les plus « vaillants » étaient opérés le plus souvent avec un retard préjudiciable.

Cette situation a fondamentalement changé avec l'apparition de plusieurs techniques de diagnostic prénatal dont l'une des plus révolutionnaires par sa simplicité et sa fiabilité fut l'échographie. (1)

### 2. L'échographie en obstétrique

#### 2.1 Un peu d'histoire

Les premières recherches sur les ultrasons n'étaient pas destinées à des applications médicales, mais avaient pour but de permettre la détection des sous-marins pendant la Première Guerre Mondiale. Ce sont deux britanniques, le médecin J.J. Wild et l'électronicien J. Reid, qui ont

mis au point le premier échographe en 1951. À l'origine, cet appareil était destiné à la recherche des tumeurs cérébrales.

L'histoire commence en 1880 par la découverte de l'effet piézo-électrique par Pierre et Jacques Curie. En effet, certains cristaux ont la propriété de se déformer et d'émettre des vibrations s'ils sont soumis à un courant électrique alternatif. Inversement, la réception de vibrations par le cristal entraîne la production d'un courant électrique.

En utilisant l'effet piézo-électrique, Paul Langevin et Constantin Chilowski en 1917 étudient la propagation dans l'eau des ultrasons et inventent le système SONAR permettant en particulier la détection des sous-marins. Le développement de la technique devient alors « secret défense ». C'est en 1937 que le médecin autrichien Karl Dussik et son frère physicien Friederick, décrivent la première utilisation des ultrasons pour le diagnostic médical. Ils tentent de visualiser les ventricules cérébraux et appellent leur technique « l'hypersonographie ».

Ce n'est qu'à partir de 1948 que les premières recherches dans le domaine civil sont développées parallèlement au Japon et aux Etats-Unis avec des applications médicales dès 1950. Son utilisation en gynécologie et en obstétrique remonte, elle, à 1956.(2)

L'élément de base de l'échographie est généralement une céramique piézoélectrique située dans la sonde, qui, soumise à des impulsions électriques, vibre générant des ultrasons. Les échos sont captés par cette même céramique, qui joue alors le rôle de récepteur : on parle de transducteur ultrasonore. Les ultrasons sont envoyés dans un paramètre délimité (souvent trapézoïdal), et les échos enregistrés sont la signature des obstacles qu'ils ont rencontré.

L'échogénicité est la plus ou moins grande aptitude d'un tissu à rétro-diffuser les ultrasons. Le système électronique de l'échographe se charge d'amplifier et de traiter ces signaux afin de les convertir en signal vidé. Les images se font en niveaux de gris selon l'intensité de l'écho en retour.

Les fluides simples (dans lesquels il n'y a pas de particule en suspension) laissent traverser les sons (structures anéchogènes, noires sur l'écran) ; les liquides avec particules, sang, mucus et pus renvoient de petits échos (sont donc dans les tons de gris plus ou moins homogènes); les tissus mous sont plus ou moins échogènes ; les structures solides, l'os par exemple, renvoient mieux les échos, on les verra donc sous forme blanche (hyperéchogènes) avec un cône d'ombre postérieur .

Actuellement, l'échographie est devenue un examen de choix, surtout en gynécologie-obstétrique, et indissociable du suivi de la grossesse normale et pathologique, tant pour les médecins que pour les parents. C'est un examen simple, rapide et peu invasif. Désormais, l'examen ultrasonore constitue le prolongement de l'examen clinique. (3)

## 2.2 Généralités

La France est un des seuls pays au monde à proposer de façon institutionnelle trois échographies à toutes les femmes présentant une grossesse normale non compliquée. Ces trois échographies systématiques (appelées aussi « de dépistage ») sont conseillées mais non obligatoires ; elles sont associées à des objectifs spécifiques.

Le Comité National Technique de l'Echographie de Dépistage Prénatal (CNTEDP) conseille de réaliser trois examens de dépistage aux termes de 12, 22 et 32 semaines d'aménorrhée (SA). (1)

Si une anomalie est détectée la patiente bénéficiera d'une échographie diagnostic ou « de référence ». (4) En 2000, Audipog (module d'estimation pondérale en ligne) estimait un nombre moyen de 3,4 échographies par femme et par grossesse. (3)

Trois échographies systématiques (de « dépistage) sont conseillées :

- ✓ Au 1<sup>er</sup> trimestre : entre 11 et 13 SA+6jours.

Elle a pour but de dater le début de la grossesse, identifier et caractériser les grossesses multiples, évaluer le risque d'anomalies chromosomiques et de dépister certaines malformations.

L'échographie du premier trimestre a pour but de mesurer la clarté nucale, élément important du dépistage des anomalies chromosomiques, et d'effectuer une première approche morphologique de l'embryon. (5) Elle consiste en la mesure des biométries fœtales (associant de façon systématique à la mesure de la longueur crânio-caudale (LCC) et de la clarté nucale (CN) la mesure du diamètre bipariétal (BIP), du périmètre abdominal (PA) et de la diaphyse fémorale), l'observation de la vitalité (activité cardiaque, mouvements fœtaux), de la morphologie fœtale (contours céphaliques, ligne médiane inter-hémisphérique, paroi abdominale, estomac vessie quatre membres), des annexes fœtales ( liquide amniotique, trophoblaste), et l'aspect des annexes et du myomètre. Elle permet en outre de préciser la date de la fécondation, contribuant ainsi à la décision médicale.

- ✓ Au 2nd trimestre : entre 20 et 25 SA.

Elle a pour objectif de dépister certaines malformations et d'évaluer la croissance fœtale.

- ✓ Enfin au 3<sup>ème</sup> trimestre : entre 30 et 35SA.

Le but est de dépister les RCIU, certaines malformations ainsi que de localiser le placenta.

Il est préférable de programmer ces examens au milieu de ces différentes périodes. Il s'agit d'un dépistage échographique de première intention réalisé dans le cadre d'un suivi obstétrical de proximité. Il représente trois échographies obstétricales sur quatre.

Quand survient une difficulté d'analyse ou lorsqu'une pathologie est suspectée, la patiente est orientée vers une échographie de seconde intention dite de « diagnostic ». Ce processus expose à de délicates difficultés d'annonce.

## 2.3 L'échographie systématique ou de dépistage

### 2.3.1 L'échographie du premier trimestre

L'échographie du premier trimestre de la grossesse a évolué depuis les années 1980, passant d'un examen simple et rapide pour dater et vérifier l'évolutivité de la grossesse à une véritable approche morphologique embryonnaire. Elle permet le diagnostic précoce de nombreuses malformations et la recherche en particulier du signe d'appel majeur d'anomalie chromosomique qu'est la clarté nucale. L'apport de la voie vaginale et l'utilisation de sondes de fréquences élevées (6 à 10 mHz) ont permis ce progrès. Ainsi, la date de la première échographie obstétricale, autrefois souhaitée vers 8- 10 semaines d'aménorrhée (SA), a été repoussée entre 11 et 13 SA.

Cependant, dans un but didactique, il convient de distinguer deux périodes : avant et après 11 SA.

#### ✓ Avant 11 SA

L'échographie permet de répondre rapidement aux interrogations du clinicien : affirmer la grossesse et sa localisation intra-utérine, définir la date de conception, confirmer son évolutivité, diagnostiquer les grossesses multiples. En pratique courante, et en raison des références médicales opposables (RMO), cette échographie précoce ne se justifie pas en dehors d'événements cliniques (métrorragies, douleurs) ou d'antécédents particuliers (avortement précoce, grossesse extra- utérine (GEU), aide médicale à la procréation (AMP...)).

#### ✓ Après 11 SA

Et plus volontiers à partir de 12 SA, les conditions d'examens sont plus favorables pour satisfaire aux exigences actuelles. En effet, à cet âge de grossesse, l'analyse anatomique de l'embryon est meilleure, une datation correcte de la grossesse reste possible, et la mesure de la clarté nucale est encore significative.

Il faut savoir que chaque paramètre biométrique est reporté sur une courbe de croissance d'une population de référence établie en fonction de l'âge gestationnel, exprimé en semaines

d'aménorrhée à partir du premier jour des dernières règles. On utilise le plus souvent des abaques présentant les percentiles, mieux adaptés à la description de répartitions irrégulières ; deux écarts types (+ ou - 2DS) contiennent 95% d'une population soit du 2,5<sup>ème</sup> au 97,5<sup>ème</sup> percentile(6). La normalité se situe entre le 10<sup>ème</sup> et le 90<sup>ème</sup> percentile, la majorité des individus se situant autour de la médiane, au 50<sup>ème</sup> percentile. Un paramètre mesuré au-dessous du 5<sup>ème</sup> percentile indique un facteur de risque qu'il faudra interpréter soit comme une variation normale, soit comme un élément pathologique en fonction de plusieurs critères ( date du début de la grossesse, la valeur seuil qu'il faut adapter à la population étudiée, et enfin la variabilité biologique des paramètres biométriques tel que la parité, le sexe foetal, le poids maternel durant la grossesse, la taille parentale et le groupe ethnique).Les courbes sont surtout utiles pour juger de l'évolution d'une biométrie. En France, les tables de référence sont celles du Collège Français d'Echographie Fœtale (CFEF).

#### 2.3.1.1 La clarté nucale (CN)

Elle se définit en échographie comme une image hypo- ou anéchogène, fusiforme, localisée à la partie cervicale postérieure de l'embryon, pouvant s'étendre vers le dos et visualisée sur la coupe sagittale de mesure de la LCC. Cette image est presque toujours présente entre 10 et 14 SA. Elle peut être physiologique ou être le témoin d'une anomalie chromosomique. Elle disparaît habituellement dès le début du deuxième trimestre, même en cas de dyschromosomie.

La distinction entre CN et hygroma colli (défini par une tuméfaction liquidienne rétro-cervicale, bilatérale, bi- ou multiloculaire, plus volumineuse, symétrique par rapport au rachis cervical) n'est pas toujours faite dans la littérature(7). Cependant, la sémiologie échographique est nuancée et la fréquence d'aneuploïdie associée très différente (beaucoup plus fréquente en cas d'hygroma).

La CN est une structure physiologique qui peut se voir chez tout embryon. Une augmentation anormale de celle-ci représente vraisemblablement une expression phénotypique commune à toute une diversité de mécanismes pathogéniques sous-jacents supposés :

décompensation cardiaque, drainage lymphatique anormal des veines jugulaires internes, compression veineuse médiastinale, altération dans la composition du tissu conjonctif sous-cutané avec augmentation anormale d'acide hyaluronique en cas de trisomie 21...

Attention à ne pas confondre la CN avec la nuque épaisse, décrite au deuxième trimestre de la grossesse comme signe de dépistage de la T21, qui correspond à un épaissement de toutes les parties molles de la nuque (et qui n'est donc pas anéchogène).

La mesure de la CN s'apprend et c'est l'école de Kypros-Nicolaidis (Fetal Medicine Foundation) qui définit une méthodologie stricte qui doit être respectée. La voie abdominale est privilégiée dans cette technique. Un échec de mesure est possible dans 1,4 à 4,3 % des cas.(8) Dans cette hypothèse, un contrôle peut être proposé dans les 48 heures.

Il s'agit de définir une mesure à partir de laquelle le dépistage sera le meilleur avec un minimum de faux positifs.

La mesure seuil de 3 mm pour certains auteurs, de 2,6 mm pour d'autres, ne doit plus être retenue. Elle doit tenir compte de l'accroissement physiologique de la CN en fonction de la croissance embryonnaire. Elle s'interprète donc toujours en fonction de la LCC.

Le King's College de Londres reprend la mesure de la CN répartie en percentiles par rapport à la LCC de l'embryon (Tableau 1). Une valeur supérieure au 95<sup>e</sup> percentile est considérée comme anormale.

**Tableau 1** : Répartition en percentile de la mesure de la clarté nucale en mm en fonction de la longueur craniale-caudale (LCC) de l'embryon.

(D'après Snidjers RJ, Noble P, Sebire N, Souka A, Nikolaidis KH, Lancet 1998 ; 352-342-6)

Nuque LCC	P5	P25	P50	P75	P95
45mm	0,81	0,95	1,25	1,55	2,05
50mm	0,97	1,15	1,41	1,71	2,25
55mm	1,07	1,30	1,57	1,86	2,39
60mm	1,13	1,40	1,68	2,00	2,51
65mm	1,18	1,50	1,78	2,10	2,61
70mm	1,22	1,58	1,85	2,15	2,70
75mm	1,21	1,62	1,90	2,20	2,75
80mm	1,20	1,64	1,95	2,25	2,80

En ne tenant pas compte de la LCC, on voit que la valeur seuil de 3 mm souvent retenue dans la littérature est surestimée. Celle de 2,6 mm est plus satisfaisante mais majore légèrement le nombre de faux positifs.

Le risque d'anomalie chromosomique est d'autant plus important que la mesure de la CN est élevée (Tableau 2).(9) En effet lorsque cette mesure est supérieure au 95<sup>ème</sup> percentile pour l'âge de gestation et l'âge maternel, elle indique une probabilité augmentée de trisomie 21 ainsi que d'autres aneuploïdies ou malformations fœtales (T18, T13, monosomie X)

**Tableau 2** : Pourcentage d'anomalie chromosomique en fonction de la mesure de la clarté nucale

(D'après Snidjers RJ, Noble P, Sebire N, Souka A, Nikolaidis KH, Lancet 1998 ; 352-342-6)

Clarté nucale (mm)	Nombre	%age d'anomalies chromosomiques
<3,5	95 086	0,33
3,5 à 4,4	568,00	21,12
4,5 à 5,4	207,00	33,33
5,5 à 6,4	97,00	50,51
>6,4	166,00	64,45

**Tableau 3** : Evaluation du risque de trisomie 21 en fonction de la mesure de nuque chez une patiente de 30 ans avec un embryon mesurant 60mm de LCC

(D'après Snijders RJ, Noble P, Sebire N, Souka A, Nikolaides KH, Lancet 1998 ; 352-342-6)

Nuque (mm)	Risque	Nuque (mm)	Risque
1	1/5 442	2,3	1/849
1,3	1/5 144	2,7	1/293
1,7	1/3 193	3	1/134
2	1/1 747	3,3	1/57

Snijders rapporte les résultats d'une étude multicentrique portant sur 92 127 grossesses. En combinant la mesure de CN (supérieure au 95<sup>e</sup> percentile) et l'âge de la mère, le taux de détection des fœtus porteurs de trisomie 21 atteint 77 %.

Des logiciels de calcul de risque de trisomie 21 existent et font intervenir généralement l'âge de la patiente, la LCC de l'embryon, la mesure de la CN et l'évaluation du risque par les marqueurs sériques au début du deuxième trimestre.(10) Si le caryotype fœtal est normal, la CN régresse dans la majorité des cas et le nouveau-né sera normal dans 85 % des cas si la clarté ne dépassait pas 4,5mm.

**Au final, quel seuil choisir ?** Le seuil de positivité doit être formulé en seuil à risque. Le choix du percentile 95 de la CN en fonction de la LCC de l'embryon a l'avantage d'ajuster le risque à l'âge exact de la grossesse, mais la critique majeure est qu'elle n'intègre pas le risque lié à l'âge de la patiente. Le choix de la méthode des seuils à risque associe les modifications de la taille de la CN à l'âge de la grossesse et l'augmentation du risque de trisomie 21 lié à l'âge de la patiente. Les tables de Herman, en donnant un likelihood ratio obtenu par la mesure de la CN en fonction de la LCC, permettent d'obtenir un risque absolu corrigé en fonction de l'âge de la patiente. Ainsi, l'utilisation de ces tables semble être la méthode de choix pour le calcul de risque lié à la CN. Cette méthode améliore considérablement le taux de détection avec, dans les études multicentriques de Snijders en

1998 et 1999 (11), un taux de détection de 82,2 % pour la trisomie 21 et de 77,9 % pour les autres anomalies en prenant un seuil de détection à 1/300.(12)

### 2.3.1.2 La longueur crânio-caudale (LCC)

La mesure échographique de la LCC au premier trimestre de grossesse est une méthode standard de datation de l'âge gestationnel, bien qu'une multitude de tables de correspondance existent dans la littérature.(13)

La première table a été établie en 1975 par Robinson et Fleming (14). Depuis, de nombreuses propositions de table de référence ont été faites (15). Aujourd'hui il n'existe toujours pas de consensus sur le sujet.

La technique de l'opérateur est une fois de plus très importante et conditionne la validité des mesures obtenues.

La LCC est la mesure de référence pour l'estimation de l'âge gestationnel, qui, lui-même prend une importance particulière dans les situations suivantes :

- Déclaration de la grossesse (<14SA)
- Prescription des trois échographies obstétricales
- Mise en place de la surveillance de fin de grossesse en cas de terme dépassé (40SA)
- Et surtout dépistage de la trisomie 21 et des anomalies chromosomiques par les marqueurs sériques (entre 11 et 13SA+6j). La mesure de la CN s'interprétant en fonction de la LCC.

Selon le CFEF, la LCC correspond à la mesure du sommet du crâne à la symphyse pubienne, mesurée sur un embryon vu de profil. La mesure sert à la datation de la grossesse et doit être comprise entre 45 et 84mm pour que le calcul de risque de trisomie 21 soit estimé à partir de la CN.

L'embryon augmente de taille autour de 1mm par jour. Entre 6 et 8SA, l'embryon mesure de 4 à 8mm, et entre 8 et 10SA de 15 à 30mm. On retiendra les valeurs des courbes d'Hadlock suivantes.(16) Pour avoir un ordre d'idée voici la LCC de l'embryon au cours du premier trimestre :

**Tableau 4 :** Croissance du sac gestationnel et de l'embryon en fonction du terme au premier trimestre de grossesse.

*Predicted menstrual age in weeks from gestational sac measurement and embryo crown-rump length during first trimester pregnancy.*

Taille du sac gestationnel (en mm) (moyenne de 2 mesures orthogonales*)	Taille de la vésicule vitelline (en mm) (moyenne de 2 mesures orthogonales)	Longueur cranio-caudale de l'embryon (en mm)	Activité cardiaque	Âge gestationnel en jour d'aménorrhée	Âge gestationnel en semaine d'aménorrhée (SA)
2-5	—	—		28-31	
8	—	—		34	
10	Apparition	—		35	5
10	3,0	1	Possible	36	
10				37	
11				38	
12				39	
13		2		40	
14		3		41	
15	3,0	4		42	6
15		4		43	
15		5		44	
16		5		45	
16		6		46	
17		7	Obligatoire	47	
18		8		48	
20	4,0	9		49	7
21		10		50	
22		11		51	
23		12		52	
24		13		53	
25		14		54	
26		15		55	
27	4,7	15		56	8
29		16		57	
30		17		58	
32		18		59	
34		19		60	
36		20		61	
37		21		62	
38	5,2	22		63	9
39		23		64	
40		24		65	
41		25-26		66	
42		27		67	
43		28		68	
44		29		69	
45	5,8	30		70	10

### 2.3.1.3 La longueur fémorale (LF)

Le fémur est l'os de la cuisse. C'est l'os le plus long du corps humain.

La mesure de la LF a un rôle prépondérant dans la détermination de l'âge gestationnel, de la croissance fœtale et dans le diagnostic malformatif anténatal.

En anténatal, sa mesure n'est pas aisée. Il est aujourd'hui établi qu'il existe une nette disparité des méthodes et de la rigueur des mesures de la LF entre les différents centres mondiaux

C'est en 1980 que Queenan et al. (17) ont développé l'échelle de mesure de la LF comme méthode d'évaluation de la croissance fœtale, et c'est en 1981 qu'une grille de correspondance entre l'âge fœtal et la LF a été établie (18)(19). Le calcul de l'âge gestationnel par la mesure de la LF est quasiment aussi fiable que par le diamètre bipariétal (BIP). (18)(20), et il s'agit par ailleurs d'une excellente alternative en cas de malformations crâniennes fœtales (dolicho-brachycéphalie) ou lorsque la position du fœtus rend la mesure du BIP impossible.

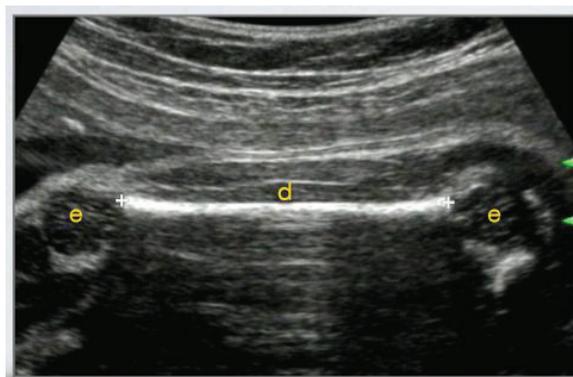
Le seul inconvénient semble être la disparité entre les tables de référence établies par les nombreux centres de référence autour du monde (21). Probablement que la mesure de la LF n'est pas réalisée de la même manière, et avec la même « rigueur » dans tous les centres.

En France, les échographistes utilisent couramment comme référence les courbes du CFEF. Elles ont été obtenues grâce à une étude multicentrique, prospective, longitudinale et transversale, rassemblant 35456 examens échographiques réalisés chez 10043 patientes sur une année, échantillon vaste d'une population dite « normale » excluant les aneuploïdies, les retards de croissance, les grossesses gémellaires et les termes imprécis. (22)

Voici la méthode de mesure attachée au standard biométrique établi par le CFEF et l'INSERM :

Afin d'obtenir une bonne mesure de la LF il faut réaliser une coupe longitudinale de la cuisse passant par le plus grand axe de la diaphyse fémorale (d), bordée à ses extrémités par les cartilages épiphysaires (e) (figure1)

**Figure1** : Image échographique de la mesure d'une longueur fémorale fœtale



*Les marqueurs de mesure sont placés au niveau de la jonction diaphyso-épiphysaire, à l'endroit précis de l'interruption de la brillance de la diaphyse*

Les critères de qualité des mesures de fémur foetal sont :

- Coupe frontale
- Visualisation du col fémoral
- Mesure du col fémoral jusqu'au bas de la diaphyse
- Deux extrémités du fémur visibles
- Angle  $<45^\circ$  avec l'horizontale
- Fémur occupant plus de la moitié de l'image
- Calipers bien placés
- Fémur rectiligne jusqu'au 5<sup>ème</sup> mois puis concavité externe
- Bonne adéquation de la technique de mesure et de la population avec les courbes de référence utilisées.
- Au 3<sup>ème</sup> trimestre, il ne faut pas exclure l'épiphyse.

Voici la table de référence de la longueur fémorale en fonction du terme de la grossesse. (tableau 5)

**Tableau 5 : Table de référence de la longueur fémorale en fonction du terme de la grossesse (selon le CFEF et l'INSERM)**

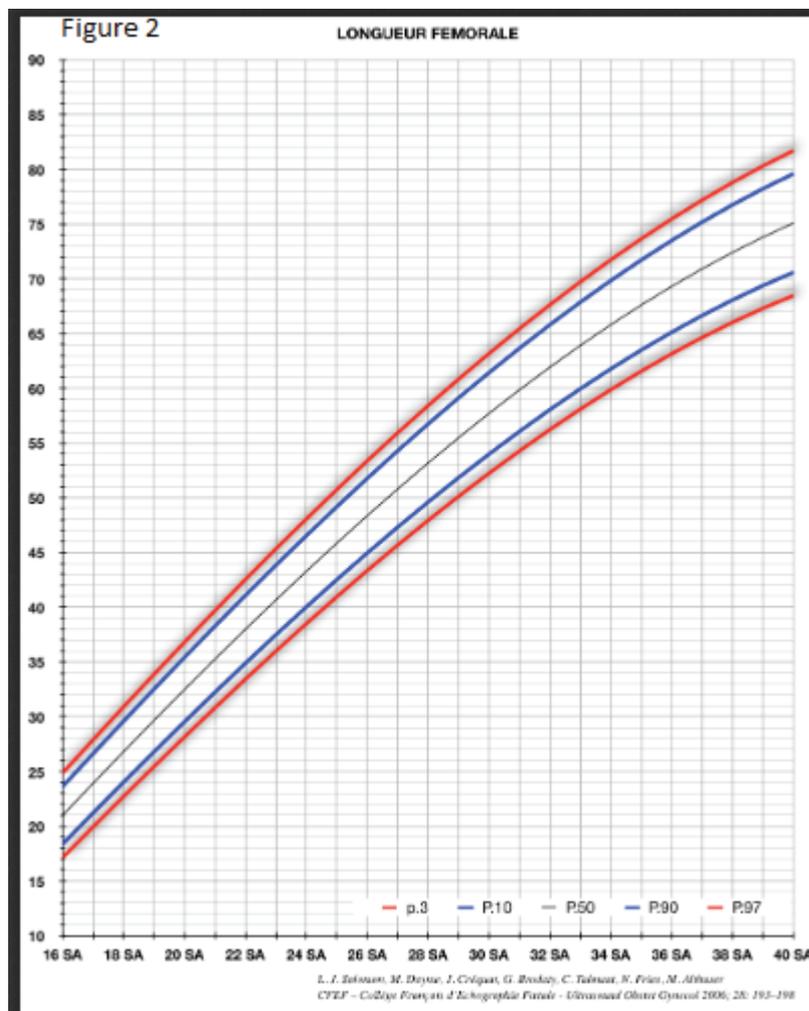
(SA ± 3J)	FEM p3	FEM p10	FEM p50	FEM p90	FEM p97
11					
12	2,76	3,89	6,33	8,79	10
13	6,09	7,29	9,88	12,42	13,65
14	9,4	10,65	13,33	16	17,27
15	12,56	13,87	16,66	19,44	20,77
16	15,7	17	19,95	22,8	24,18
17	18,74	20,12	23,12	26,13	27,53
18	21,69	23,14	26,23	29,3	30,8
19	24,59	26,06	29,25	32,44	33,91
20	27,42	28,94	32,23	35,48	37,03
21	30,12	31,72	35,05	38,41	40
22	32,83	34,39	37,87	41,3	42,91
23	35,34	37	40,5	44,03	45,71
24	37,89	39,58	43,16	46,75	48,42
25	40,33	42,04	45,69	49,36	51,08
26	42,66	44,4	48,17	51,88	53,62
27	44,95	46,72	50,53	54,32	56,09
28	47,13	48,94	52,8	56,64	58,45
29	49,22	51,06	54,94	58,91	60,72
30	51,3	53,14	57,13	61,08	62,92
31	53,26	55,13	59,15	63,14	65,04
32	55,12	57,04	61,11	65,19	67,07
33	56,96	58,87	63	67,1	69,03
34	58,69	60,62	64,76	68,88	70,84
35	60,33	62,29	66,47	70,65	72,63
36	61,9	63,89	68,13	72,34	74,3
37	63,4	65,36	69,63	73,91	75,89
38	64,81	66,79	71,11	75,38	77,41
39	66,16	68,19	72,48	76,81	78,84
40	67,42	69,47	73,79	78,14	80,17
41	68	70	74	79	81

La LF échographique mesurée est ensuite reportée sur une courbe. Les courbes de paramètres échographiques disponibles en France sont d'origine variée (Constant-Besson (1990), Chitty (1994)), la plus récente étant celle du CFEF (Figure 2) . Il faut tenir compte de la nature de la courbe lors de l'interprétation des résultats. L'idéal est de disposer de courbes locales à réactualiser,

car une population varie dans le temps, de tenir compte du poids de naissance attendu en fonction des facteurs maternels, pour mieux évaluer le potentiel de croissance individuel. Ces courbes sont utilisables aussi bien pour les grossesses uniques que pour les grossesses multiples.

Pour évaluer une dynamique de croissance, il est indispensable de réaliser deux examens échographiques successifs sur un intervalle moyen de 15 jours (à moduler au cas par cas) et avec le même opérateur si possible, puisque la variabilité inter-opérateur est plus grande que la variabilité inter-observateur.

**Figure 2** : Courbe de la longueur fémorale en fonction de l'âge gestationnel (selon le CFEF et l'INSERM)



Outre son rôle dans la détermination de l'âge gestationnel et de la taille fœtale, la LF a un rôle dans le diagnostic des malformations anténatales (vasculaire, chromosomique ou dysplasie osseuse). Cette mesure peut également être une variation de la normale (petite taille constitutionnelle), à comparer aux caractéristiques ethniques de la patiente.

Certaines études ont montré que les fœtus de mères noires avaient une LF plus importante que ceux nés de mère blanches ((18),(23)), les fémurs les plus courts sont en fait retrouvés chez les fœtus nés de mère asiatique . D'autres variations de LF fœtale en fonction de la race des mères ont également été décrites. (24).

L'établissement d'une normalité entre le 50<sup>ème</sup> et le 90<sup>ème</sup> percentile permet d'espérer une bonne croissance pour ces enfants. L'ensemble des formules appréciant le poids fœtal inclue la mesure fémorale ; il a été démontré que celles qui l'excluent ont une moins bonne efficacité.

#### 2.3.1.4 Le diamètre bipariétal (BIP) et le périmètre crânien (PC)

Le principal paramètre biométrique céphalique est le diamètre bipariétal (BIP). Il correspond au plus grand diamètre transversal d'une coupe céphalique horizontale. Il est mesurable dès 12SA. La courbe de croissance du BIP à l'aspect d'une asymptote avec une croissance rapide au second trimestre et un ralentissement en fin de grossesse.

Il existe d'autres paramètres céphaliques tels que le périmètre crânien (PC), qui, devant un BIP anormal permettent de faire la part entre un modelage céphalique physiologique et une anomalie morphologique telle qu'une brachycéphalie ou une dolichocéphalie. (25)

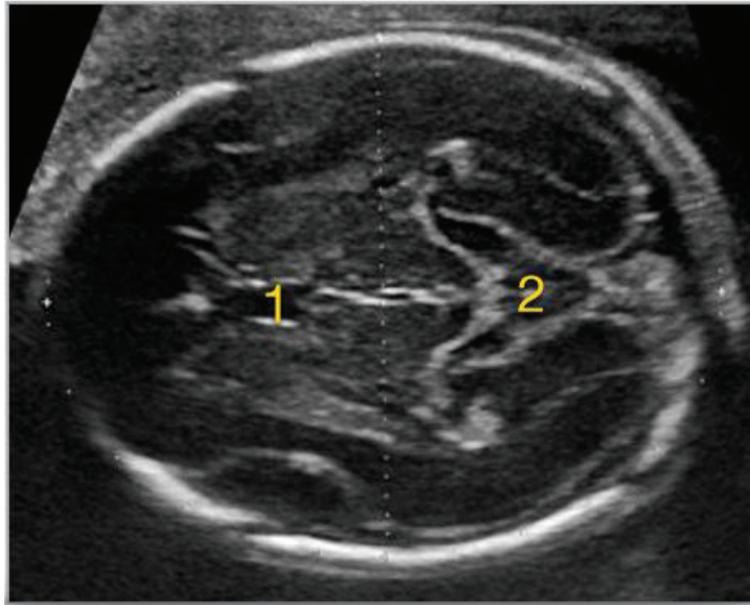
Comme pour la CN, la LCC et la LF, il existe de nombreuses tables de référence pour le BIP et le PC dans la littérature, qui ne sont, comme chacun peut le constater, que très rarement superposables. Le recours à un référentiel donné nécessite d'en connaître les modalités de construction et surtout la définition précise de la méthodologie de réalisation des mesures.

Voici la méthode de mesure attachée au standard biométrique établi par le CFEF et l'INSERM.(26)(21)

Il faut réaliser une coupe transverse, oblique en bas et en arrière. (Figure 2) Passant en avant par le cavum lucidum (1) et en arrière par la citerne ambiante (2).

**Figure 3** : Plan de coupe échographique, pour la mesure du BIP et du PC.

*(Image extraite du site officiel du CFEF)*



Chacun des curseurs échographiques de mesure est placé au milieu de la table osseuse.

La mesure du BIP évalue la distance entre le milieu des deux tables osseuses pariétales.

La mesure du PC s'effectue par placement de curseurs frontal et occipital (on note ici la difficulté de ne pas confondre table osseuse et plan cutané).

La mesure du BIP est un bon révélateur de la croissance fœtale et du poids de naissance. Objet de nombreuses études, cette mesure très utilisée est considérée comme un bon indicateur des facteurs environnementaux prénatals.(27)

**Tableau 6** : Tableau des mesures du diamètre bipariétal en fonction de l'âge gestationnel selon le CFEF et INSERM

(SA ± 3J)	BIP p3	BIP p10	BIP p50	BIP p90	BIP p97
11	12,08	13,12	15,36	17,6	18,63
12	15,81	16,96	19,4	21,81	22,92
13	19,47	20,71	23,3	25,92	27,12
14	23,05	24,36	27,14	29,92	31,23
15	26,56	27,93	30,89	33,82	35,23
16	29,97	31,41	34,53	37,62	39,08
17	33,32	34,85	38,12	41,35	42,87
18	36,55	38,15	41,58	44,97	46,56
19	39,76	41,46	45	48,52	50,18
20	42,85	44,56	48,22	51,9	53,64
21	45,86	47,66	51,43	55,23	57
22	48,79	50,61	54,53	58,44	60,3
23	51,63	53,48	57,51	61,54	63,45
24	54,38	56,31	60,42	64,57	66,5
25	57,04	59	63,25	67,48	69,42
26	59,62	61,64	65,94	70,24	72,27
27	62,12	64,15	68,55	72,92	75
28	64,5	66,61	71,03	75,52	77,6
29	66,84	68,98	73,5	77,97	80,09
30	69,07	71,21	75,8	80,37	82,52
31	71,22	73,39	78	82,63	84,8
32	73,3	75,49	80,16	84,8	87
33	75,24	77,46	82,14	86,84	89,04
34	77,14	79,36	84,07	88,8	91
35	78,94	81,14	85,9	90,61	92,83
36	80,64	82,88	87,61	92,35	94,56
37	82,27	84,5	89,24	93,97	96,19
38	83,78	86	90,7	95,42	97,66
39	85,22	87,43	92,1	96,86	99,05
40	86,57	88,78	93,45	98,13	100,31
41	87	89	94	99	101

**Tableau 7** : Tableau de mesure du périmètre crânien en fonction de l'âge gestationnel selon le CFEF et

INSERM

(SA ± 3J)	PC p3	PC p10	PC p50	PC p90	PC p97
11					
12					
13					
14					
15					
16	105,8	110,58	120,86	131,25	136,11
17	118,67	123,78	134,49	145,38	150,39
18	131,08	136,36	147,55	158,92	164,11
19	143	148,53	160,29	172,14	177,48
20	154,53	160,21	172,47	184,86	190,54
21	165,41	171,49	184,21	197,12	203,09
22	176,12	182,35	195,74	208,91	215,15
23	186,32	192,31	206,64	220,26	226,76
24	196,19	203	217,18	231,39	238
25	205,5	212,4	227,32	241,91	248,81
26	214,44	221,57	236,72	252	259,23
27	222,87	230,33	246	261,75	269,13
28	231	238,56	254,77	271	278,57
29	238,4	246,35	263	279,71	287,56
30	245,86	253,74	270,84	288,13	296
31	252,54	260,81	278,33	296	304,27
32	258,86	267,22	285,29	303,54	312
33	264,62	273,38	292	310,4	319,1
34	270,14	279	298,1	317	325,91
35	275,33	284,23	303,62	323	332,16
36	279,79	289	308,81	328,75	338
37	283,9	293,32	313,52	334	343,34
38	287,63	297,29	317,88	338,64	348,29
39	290,88	300,76	321,86	343	352,67
40	293	303	324	346	356
41					

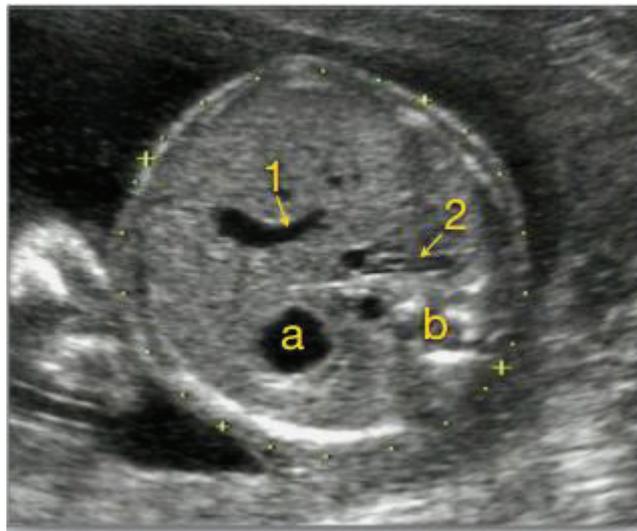
### 2.3.1.5 Le périmètre abdominal (PA)

La mesure du périmètre abdominal est essentielle à la surveillance de la croissance et à l'estimation du poids fœtal.

Voici la méthode de mesure attachée au standard biométrique établi par le CFEF et l'INSERM.

Il faut réaliser une coupe transverse de l'abdomen (figure 4) passant simultanément en avant par le sinus porte (1) et en arrière par la glande surrénale proximale (2). L'identification du sinus porte fixe le repère antérieur de la section. La présence de l'image de la surrénale sur la coupe atteste que la section passe au-dessus des reins et au-dessous des culs de sac pulmonaires. C'est le second repère cardinal de la coupe du périmètre abdominal. (21)(26)

**Figure 4 :** Plan de coupe échographique, pour la mesure du PA



**Tableau 8 :** Tableau de mesure du périmètre abdominal en fonction de l'âge gestationnel selon le  
CFEF et l'INSERM

(SA ± 3J)	PA p3	PA p10	PA p50	PA p90	PA p97
11					
12					
13					
14					
15	80,7	85,3	95	104,4	108,8
16	91,3	96,1	106,4	116,8	121,6
17	101,7	106,8	118	129	134
18	111,8	117,4	129,2	141	146,6
19	122	128	140,4	153	158,8
20	132	138	151,4	164,7	171
21	141,6	148,2	162,3	176,3	183
22	151,4	158,2	173	187,8	194,7
23	160,9	168,2	183,6	199	206,3
24	170,2	177,8	194	210,3	218
25	179,3	187,3	204,4	221,3	229,3
26	188,4	196,7	214,5	232,3	240,6
27	197,3	206	224,5	243	251,6
28	206,2	215,1	234,4	253,6	262,6
29	214,7	224	244	264	273,3
30	223,2	232,8	253,6	274,2	283,7
31	231,6	241,6	263	284,2	294,4
32	239,7	250	272,2	294,3	304,6
33	247,8	258,4	281,2	304	314,8
34	255,6	266,7	290,2	313,8	324,8
35	263,2	274,7	298,8	323,3	334,5
36	271	282,6	307,4	332,5	344,3
37	278,3	290,3	316	341,7	353,8
38	285,6	298	324,7	350,7	363
39	292,7	305,3	332,4	359,6	372,2
40	298	311	339	367	380
41					

### *2.3.2 L'échographie du 2<sup>ème</sup> trimestre*

Au deuxième trimestre, l'échographie se réalise entre 20 et 25 SA. Elle a pour intérêt essentiel l'étude morphologique de l'embryon à la recherche de malformations. Les biométries sont une fois de plus réalisées lors de cet examen.(1)

Une correction de la datation est encore possible jusqu'à 24SA si aucune échographie précoce n'a été effectuée auparavant.

La mesure de référence est le périmètre crânien entre la 16<sup>ème</sup> et la 19<sup>ème</sup> semaine.

Les courbes de la littérature ont fixé comme limite le 10<sup>ème</sup> et 90<sup>ème</sup> percentile, c'est-à-dire que dans la population normale, 20% des fœtus (soit 1 sur 5) seront en dehors de la courbe. Il faut garder à l'esprit cette notion car il s'agit ainsi d'une probabilité d'hypotrophie ou de suspicion de macrosomie et non de pathologie certaine.

L'examen morphologique doit suivre un plan strict : examen du pôle céphalique, du thorax (cœur et poumons), examen abdominal. (25)

### *2.3.3 L'échographie du 3<sup>ème</sup> trimestre*

Au troisième trimestre elle est réalisée entre 30 et 35SA. Elle permet de dépister les RCIU, certaines malformations et de localiser le placenta.(1)

Le plus fréquemment, elle confirme l'examen du 2<sup>ème</sup> trimestre, mais apporte également certains renseignements indispensables en cas de grossesse à risque. (25)

On réalise à cette occasion une estimation du poids fœtal (pour laquelle existe de nombreuses formules de calcul).

Au cours de cet examen, la vitalité fœtale doit toujours être appréciée.

L'étude morphologique s'effectue de la même manière qu'au 2<sup>ème</sup> trimestre. A ce stade plusieurs diagnostics peuvent être faits : microcéphalie, spina bifida minime, malformations cardiaques mineures etc.

Pour toute suspicion d'anomalie cérébrale, une échographie endovaginale transfontanellaire ou transsuturée est recommandée.

Toute découverte d'anomalie sévère dite « d'une particulière gravité » à cet âge pose de nombreuses interrogations. Elle est d'une part traumatisante pour les parents, remet en question la notion du bébé imaginaire et en bonne santé pointe du doigt un avenir incertain. Elle impose souvent d'autres examens douloureux, stressants, et sont donc source d'angoisse pour l'ensemble de la famille.

Du point de vue du praticien, la découverte de l'anomalie grave impose une annonce difficile qui devra être à la fois claire, et compréhensible. Elle doit faire poser une question importante : l'interruption de la grossesse est-elle possible ? Sont-ils prêts à effectuer un foeticide écho-guidé ? La réponse appartient à chaque cas particulier...

## 2.4 L'échographie de diagnostic

Il s'agit d'une échographie de seconde intention. Elle est indiquée quand un risque élevé d'anomalie morphologique fœtale est identifié par l'anamnèse, qu'une image anormale est suggérée par l'examen de dépistage ou que les difficultés techniques ne permettent pas de mener à bien cet examen. L'objectif est alors d'infirmier ou de confirmer la réalité d'une pathologie fœtale. Cet examen contribue aussi à préciser la gravité de la pathologie fœtale et à guider la conduite pratique. On parle d'échographie de référence, réalisée par un échographiste de choix.

## 3. Le Diagnostic prénatal et le CDPDN

### 3.1 Le diagnostic prénatal

Dans 10 à 15% des grossesses d'évolution normale, les examens de dépistage sont positifs et entraînent nécessairement la poursuite des explorations. Dans ce cadre il est très fréquent que des images échographiques anormales isolées, aussi appelées « *soft markers* », soient observées au cours du suivi systématique. Elles entraînent un certain nombre d'examen complémentaires plus ou

moins invasifs afin de rassurer la patiente et l'obstétricien. Ces examens sont dans les normes dans 90% des cas , et finalement la grossesse aboutit à la naissance d'un enfant parfaitement sain.(28)

Le diagnostic prénatal est l'ensemble des pratiques médicales ayant pour but de détecter in utéro une affection fœtale grave afin de donner aux futurs parents le choix d'interrompre ou non la grossesse et de permettre une meilleure prise en charge médicale de la pathologie si la grossesse est poursuivie (29). En cas de risque avéré, la femme enceinte et, si elle le souhaite, l'autre membre du couple, sont pris en charge par un médecin et, le cas échéant ou à sa demande, orientés vers un centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal. Ils reçoivent, sauf opposition de leur part, des informations sur les caractéristiques de l'affection suspectée, les moyens de la détecter, et les possibilités de prévention. En cas de risque avéré , de nouveaux examens de biologie médicale et d'imagerie à visée diagnostique peuvent être proposés par un médecin au cours d'une consultation adaptée.(30)

Outre l'échographie obstétricale, pratique courante et non irradiante, des méthodes invasives (notamment l'amniocentèse et la ponction trophoblastique) sont souvent nécessaires afin d'obtenir un diagnostic de certitude.

### 3.2 Le CPDPN

Les Centres Pluridisciplinaires de Diagnostic Prénatal (CPDPN), constitués par la loi de bioéthique de 1994, fonctionnent depuis 1999, date de parution des décrets d'application de cette loi. Ils participent au dispositif d'encadrement des activités de diagnostic prénatal (DPN) et de diagnostic biologique effectué à partir de cellules prélevées sur l'embryon in vitro (diagnostic préimplantatoire ou DPI) souhaité par le législateur. (31)

Le CPDPN réunit l'ensemble des professionnels en lien avec la prise en charge d'une grossesse à risque (Gynécologues obstétriciens, Pédiatres, Généticiens, Echographistes, Radiologues, Foetopathologistes, Psychiatres, en associations avec des Laboratoires référents).

Concrètement, ils ont pour mission d'aider les équipes médicales et les couples dans l'analyse, la prise de décision, et le suivi de la grossesse lorsqu'une malformation ou une anomalie fœtale est détectée ou suspectée et lorsqu'une transmission héréditaire de maladie dans la famille amène à envisager un diagnostic prénatal ou préimplantatoire (32) (33).

Sur le plan pratique, le DPN s'entend de l'ensemble des moyens médicaux mis en œuvre au cours de la grossesse pour détecter in utero chez l'embryon ou le fœtus une affection d'une particulière gravité. Ces moyens relèvent de la clinique, de la biologie et de l'imagerie.

Lorsque l'anomalie fœtale détectée est considérée comme ayant une « forte probabilité que l'enfant à naître soit atteint d'une affection d'une particulière gravité réputée comme incurable au moment du diagnostic » (30), les CPDPN ont la charge de l'attester.

Ceci rend alors possible, si les parents le souhaitent, l'interruption volontaire de la grossesse pour motif médical (IMG). Dans le cas contraire, les CPDPN ont pour rôle de contribuer au suivi de la grossesse, à l'accouchement et à la prise en charge du nouveau-né dans les meilleures conditions de soin possibles. Le code de la santé publique rappelle que le couple doit recevoir une information

claire, loyale et appropriée, à l'issue de laquelle un consentement doit être recueilli de manière systématique (34)

En France, l'interruption d'une grossesse pour motif médical peut, à toute époque, et à la demande des parents, être pratiquée si deux médecins membres d'une équipe pluridisciplinaire attestent, après que cette équipe ait rendu son avis consultatif, soit que la poursuite de la grossesse met en péril grave la santé de la femme, soit qu'il existe une forte probabilité que l'enfant à naître soit atteint d'une maladie d'une particulière gravité.(35)

A Nice, le CPDPN assure :

- L'échographie de référence
- Le diagnostic des pathologies fœtales y compris d'origine génétique (chromosomique et génique) et infectieuse, avec la réalisation de prélèvements in utero (trophoblaste, liquide amniotique ou sang fœtal)
- Le conseil génétique
- L'accompagnement psychologique des familles
- L'autopsie spécialisée en cas d'IMG ou MFIU.

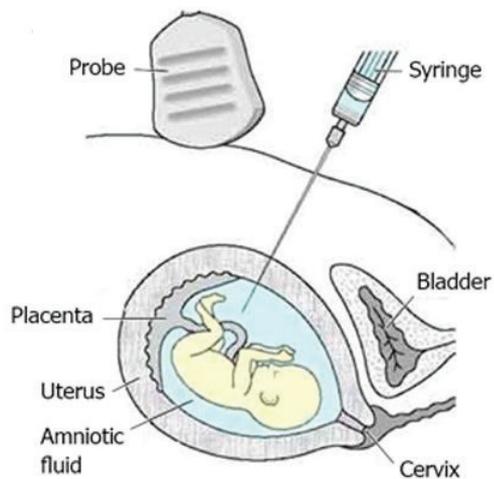
La saisine du CPDPN peut se faire par la femme ou le couple directement ou par un médecin extérieur au CPDPN, notamment par le médecin traitant ou par un médecin participant à l'activité du CPDPN. La demande est aussi associée à un consentement écrit de la femme ou du couple qui mandate ce médecin pour cette démarche.

A Nice, la réunion de CPDPN a lieu de façon hebdomadaire le mardi, réunissant gynécologues, pédiatres, généticiens, radiologues et autres spécialistes concernés, réunion durant laquelle sont discutés les dossiers de la semaine, et, pour chacun d'eux, l'avis général est pris concernant la démarche à suivre.

### 3.3 L'amniocentèse

L'amniocentèse du deuxième trimestre, réalisée dans le cadre d'une suspicion de maladie génétique (caryotype) ou à la recherche d'une pathologie infectieuse (virale ou parasitaire) est une technique de diagnostic courante dont la fréquence a récemment augmenté en raison des procédures séquentielles de dépistages d'anomalies chromosomiques basées sur l'âge maternel.

**Figure 5 :** Technique de prélèvement de liquide amniotique par amniocentèse (36)



Le terme classique de sa réalisation se situe entre 15 et 17 SA. Elle peut se réaliser avant ce terme (dès 11-12SA) mais le risque de fausse couche après amniocentèse précoce semble majoré. Par ailleurs, il n'y a pas de limite « supérieure » : le prélèvement peut être pratiqué en fin de grossesse, mais le rapport entre le volume fœtal et le volume de liquide amniotique est moins favorable à partir du 3<sup>ème</sup> trimestre.(37) La technique consiste en :

- Une désinfection minutieuse de la peau
- L'échographie permet de repérer une citerne liquidienne à distance du fœtus et si possible du placenta (écho-guidage).
- Puis on réalise une ponction (environ 20ml) avec une aiguille de longueur moyenne de 9cm.(38)

Les risques ainsi que les complications des amniocentèses ont bien été rapportés dans la littérature, avec un taux de perte fœtale entre 0,6 et 1%.(39)(40). Outre celui de perte fœtale, de nombreux autres risques en découlent : citons entre autres la fuite de liquide amniotique, la perforation d'anses digestives, la rupture prématurée des membranes, ou la naissance prématurée, l'infection du milieu amniotique ou encore la blessure fœtale, et également des conséquences psychologiques chez la mère. **Il ne s'agit donc pas d'un geste anodin.** Il est nécessaire de donner une information claire et exhaustive aux couples, afin qu'ils prennent la décision qui leur appartient.

Ces examens ont une composante anxiogène qui fait collusion avec la dynamique physiologique de la grossesse, tant sur le plan psychique que physique , et la mise en place des interactions précoces mère-enfant(28).

### 3. 4 La biopsie de trophoblaste

L'intérêt de la biopsie de trophoblaste est de pouvoir obtenir des résultats de cytogénétique, de génétique ou de biochimie, plus tôt au cours de la grossesse. On peut y avoir recours entre autres lorsqu'il existe un risque de récurrence élevé d'une maladie génétique identifiée. Il est alors justifié de ne pas attendre le terme de l'amniocentèse, pour un résultat qui serait équivalent.

Le prélèvement est réalisé habituellement entre 10 et 13 SA.

En terme d'augmentation du risque de fausse couche, les chiffres de la littérature sont parfois contradictoires, mais globalement superposables avec ceux obtenus après amniocentèse (38).

**Figure 6 :** Image échographique d'une biopsie de trophoblaste

Biopsie de trophoblaste : l'aiguille est visualisée dans l'épaisseur trophoblastique.



Deux modes de prélèvements sont possibles :

**La voie abdominale** (de principe proche de l'amniocentèse) :

-Après anesthésie locale de la paroi abdominale l'échographie permet de repérer une large zone de trophoblaste. L'aiguille est introduite dans le trophoblaste sous contrôle échographique. L'examen extemporané sous microscope permet de vérifier qu'il s'agit bien de villosités choriales en quantité suffisante. Le matériel prélevé correspond habituellement à 10-20mg.

**La voie transcervicale :**

-L'indication principale est la situation postérieure du trophoblaste. Le guidage échographique est le même que par la voie abdominale. Une pince à biopsie dirigée est introduite sous contrôle échographique en transcervical, en direction de l'épaisseur maximale de trophoblaste.

Ces méthodes invasives, et indiquées en cas d'antécédents particuliers ou d'anomalies à l'échographie obstétricale sont des examens anxiogènes pour le couple, et non sans risque.

### 3.4 Le prélèvement de sang fœtal

La cordocentèse ou prélèvement de sang fœtal consiste in utero à prélever quelques millilitres de sang fœtal par ponction d'un vaisseau ombilical par voie trans-abdominale sous contrôle échographique. (41)

Depuis la première description de la technique en 1983, ce prélèvement s'est largement répandu au sein des équipes de diagnostic prénatal et constitue avec l'amniocentèse et la choriocentèse, un des trois modes d'accès habituels aux paramètres biologiques du fœtus.

Sur le plan pratique, les prélèvements de sang fœtaux peuvent être pratiqués à partir de 18SA, des prélèvements plus précoces se heurtant aux limites de définition des appareils échographiques ainsi qu'à la trop petite taille des cibles à ponctionner. Comme tout prélèvement fœtal, les prélèvements de sang fœtal comportent un risque pour le fœtus. Dans une large étude rapportant 2214 prélèvements de sang fœtal, réalisés entre 18 et 22SA par une équipe entraînée sur grossesse unique, le risque de perte fœtale était évalué à 2.45% [IC 95% 1.87-3.2]. D'autres complications sont également rapportées comme une bradycardie foetale dans 4.83% des cas [IC 95% 3.99-5.83] ou une naissance prématurée dans 14.7% des cas [IC 95% 13.2-16.3].(42)

Ce risque de complications considéré comme plus élevé que celui des autres prélèvements (en particulier l'amniocentèse) fait aujourd'hui préférer cette dernière pour l'obtention d'un caryotype fœtal dans les conditions habituelles.

#### 4. Le cas « Fémur court »

Le « fémur court », est par définition une mesure de la LF **inférieure au 10<sup>ème</sup> percentile sur les courbes de référence.**

Le fémur court est un marqueur non spécifique associé au risque d'aneuploïdie(43) qui est utilisé en obstétrique comme mesure de routine afin de prédire le risque de disproportion squelettique et d'achondroplasie .

Un fémur court est soit défini par une longueur observée par rapport à la longueur moyenne attendue (basée sur le BIP) avec un ratio  $< 0,9$  utilisant une équation générée par une population normale, soit par le ratio entre le BIP et une différence de 1,5 DS par rapport à la moyenne de la population observée.

Le fémur court peut être un signe d'appel de pathologies variées (vasculaire ou chromosomique) dont il faut connaître les caractéristiques échographiques.

Mais dans la majorité des cas, l'étiologie reste inconnue.

Cette mesure peut être également une variation de la normale (petite taille constitutionnelle), à comparer aux caractéristiques ethniques de la patiente, ou correspondre à une éventuelle erreur de datation de la grossesse.

Par ailleurs, des études récentes montrent que l'apparition d'un fémur court serait un marqueur précoce d'un RCIU d'origine vasculaire (44)(45). Attention il s'agit dans ce cas là d'un fémur court « associé » à d'autres anomalies échographiques (BIP, PC anormaux par exemple). A bien différencier du fémur court « isolé », étudié de manière plus précise dans notre étude.

##### 4.1 Retard de croissance intra-utérin (RCIU)

###### 4.1.1 Définition

La croissance fœtale est déterminée par plusieurs facteurs tels que des facteurs maternels (âge et antécédents maternels, malformations utérines, malnutrition, niveau socio-économique défavorisé, tabagisme, maladies chroniques telles que cardiopathies ou HTA), fœtaux (anomalies chromosomiques telles que les aneuploïdies, anomalies chromosomiques de structure, autres causes

syndromiques) , placentaires (troubles de la placentation, anomalies chromosomiques confinées au placenta, anomalie cordonale) ainsi que des facteurs environnementaux combinés aux facteurs génétiques.(46)

Le RCIU est défini par une mesure échographique du périmètre crânien (PC), du périmètre abdominal (PA) ou de la longueur fémorale (LF) dont la valeur est inférieure au 10<sup>ème</sup> voire au 3<sup>ème</sup> percentile en cas de RCIU sévère pour l'âge gestationnel. La croissance observée est donc inférieure à celle génétiquement programmée. Il est aujourd'hui confirmé que le RCIU est associé à une importante morbi-mortalité périnatale.

Il existe deux types de RCIU :

✓ Le retard de croissance global (mal nommé harmonieux) :

20% des cas. Il touche le BIP, le DAT et la LF, débute souvent précocement, et est consécutif à des facteurs héréditaires, des malformations congénitales, des anomalies chromosomiques ou des infections fœtales.

✓ Le second type est segmentaire (dysharmonieux) :

80% des cas. Il se révèle plus tardivement au cours du 3<sup>ème</sup> trimestre et est classiquement lié à une insuffisance placentaire. Les anomalies des artères utérines augmentent la sévérité de la maladie et majorent le risque d'apparition d'évènements indésirables périnatals (47)(48)(49).

*4.1.2 Relation fémur court- RCIU*

L'étude de la littérature récente, dont la cible est le second trimestre de la grossesse, tend à montrer une association entre les fémurs courts isolés et un risque d'apparition d'un RCIU secondaire à une insuffisance utéro-placentaire.

Papageorghiou et al. ont étudié des fœtus présentant un fémur court isolé entre 18 et 24SA. 40% d'entre eux présentaient un RCIU sévère nécessitant une extraction fœtale avant 37SA et 36% des anomalies chromosomiques ou des syndromes génétiques. (45)

Dans une étude cas témoin de 2011, Ventura W. remarqua qu'un fémur court isolé découvert entre 18 et 24SA serait associé à la naissance d'enfants avec un poids de naissance en dessous du poids attendu pour le terme. (50)

Il est donc recommandé de réaliser un doppler des artères utérines et un doppler ombilical pour différencier les fémurs courts constitutionnels des fémurs courts comme étant le premier signe d'un RCIU d'origine vasculaire. Une surveillance tensionnelle maternelle serait à réaliser en cas de découverte d'un fémur court isolé, au deuxième trimestre, mais aussi dans la première partie du troisième trimestre (44)(45)(51).

#### *4.1.3 Conséquences péri et néonatales*

Quel que soit l'âge gestationnel, un nouveau-né atteint de RCIU est exposé à 6 complications néonatales principales.

Il peut plus volontiers qu'un autre « souffrir » de façon aigüe pendant le travail, dont les deux dangers principaux sont **l'anoxie cérébrale périnatale** et **l'inhalation méconiale**.

Comme tout nouveau-né dépourvu de réserves énergétiques, le nouveau-né atteint de RCIU est particulièrement exposé aux complications que sont **l'hypoglycémie**, **l'hypocalcémie**, et **l'hypothermie**.

Chez le nouveau-né atteint de RCIU sans détresse vitale, l'hypoglycémie néonatale est le risque principal.

La **polyglobulie** reflète l'hypoxie chronique de la période intra-utérine. Pendant la première semaine de vie, sur un prélèvement sanguin obtenu par ponction veineuse, elle est définie par un taux d'hémoglobine >22g/100ml et/ou un taux d'hématocrite >65% (en l'absence de toute déshydratation). De façon fréquente, sa seule manifestation est une érythrocyanose, se majorant au cri. La polyglobulie favorise l'hypoglycémie et l'hyperbilirubinémie.

Si la surmortalité périnatale et néonatale des RCIU d'origine vasculo-nutritionnelle par rapport aux nouveau-nés eutrophiques de même âge gestationnel est actuellement moins observée (en raison de l'amélioration de la prise en charge anténatale des hypotrophies d'origine extra-fœtale), les anomalies neuro-développementales mineures sont en revanche plus fréquentes à l'âge préscolaire en cas de RCIU (signes neurologiques mineurs, défauts d'attention, hyperactivité, retard de langage, dyskinésie).

D'autre part, des études épidémiologiques ont montré que les RCIU sont à risque ultérieur accru d'HTA, de pathologies coronariennes, de diabète non insulino-dépendant (DNID), et donc de syndrome métabolique. Ce risque est attribué à des modifications métaboliques et viscérales anténatales consécutives à l'insuffisance des apports vasculo-nutritionnels du fœtus.

Les RCIU d'origine autre que vasculo-nutritionnelle ont un pronostic somatique et neuro-développemental qui dépend directement de la cause du RCIU.

#### *4.1.4 Prise en charge du RCIU*

La prise en charge et en particulier le bilan étiologique face à une suspicion de RCIU représente un problème à la fois fréquent et complexe.(52)(53)

Une fois que le diagnostic est posé, un bilan étiologique peut être proposé et discuté au cas par cas. Ce bilan n'est toutefois pas systématique, et son étendue est variable en fonction de la présentation du cas.

Il n'a de sens que s'il est susceptible de modifier la prise en charge de la grossesse en cours (54), et en particulier de diminuer la morbi-mortalité périnatale. (55)(56)

Globalement on estime qu'un fœtus n'atteignant pas son potentiel de croissance, donc RCIU, a un risque de MFIU multiplié par un facteur 5 à 10.(57)

La conduite pratique de la recherche étiologique face à un RCIU est résumé par la figure 7 (58)

Les experts recommandent une concertation et une homogénéisation des pratiques au sein des réseaux de soins, et en lien avec le CPDPN. La prise en charge doit être réalisée en urgence.

**Figure 7** : Schéma simplifié de prise en charge devant des biométries anormales

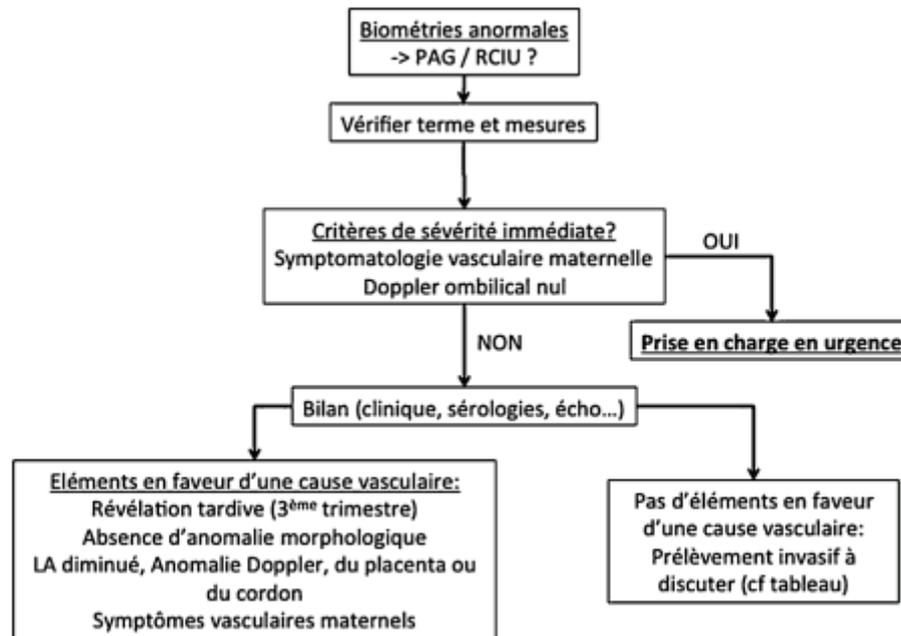


Schéma simplifié de prise en charge devant des biométries anormales.  
*Recommended management of abnormal fetal biometry.*

Dans un premier temps, le praticien doit s'attacher à confirmer la réalité de la biométrie. La deuxième étape vise, si besoin, à compléter les éléments anamnestiques. Enfin l'examen clinique de la patiente recherchera des signes fonctionnels d'HTA ou de pré-éclampsie.

Il est ensuite nécessaire de réaliser une évaluation échographique (avec doppler) du fœtus et de ses annexes afin de confirmer les anomalies biométriques, morphologiques, apprécier la vitalité fœtale, optimiser la prise en charge obstétricale et orienter vers une étiologie.

Des examens complémentaires peuvent être demandés. Dans un premier temps on réalisera des prélèvements maternels infectieux (infection à CMV responsable de 5 à 15% des cas de RCIU).

En réalité la difficulté principale est de décider si un prélèvement invasif (amniocentèse le plus souvent) doit être réalisé. Ce prélèvement permet d'obtenir des tissus d'origine fœtale pour recherche infectieuse, analyse chromosomique et/ou génétique voire d'autres dosages plus spécifiques.

En pratique, les arguments qui plaident pour un prélèvement invasif sont principalement :

Le RCIU précoce, associé à une quantité augmentée de LA ou à une/des anomalie(s) morphologique(s), sans anomalie doppler, sans autre cause évidente, chez des parents désireux d'un diagnostic prénatal, ou lorsque les résultats du prélèvement sont susceptibles de modifier la prise en charge (58).

La découverte d'une biométrie inférieure au 10ème percentile oriente, si elle est retrouvée à deux examens successifs vers une anomalie de croissance, les RCIU d'origine vasculaire ont un fémur court précédant parfois la décélération de la pente de croissance du DAT. Une biométrie entre le 5ème et le 10ème percentile doit orienter l'examen vers la recherche d'autres signes d'appel pouvant aboutir à la demande d'un caryotype.

Dans le cadre du RCIU vasculaire, deux circonstances peuvent amener à une discussion sur l'interruption de la grossesse :

- ✓ Lorsque le pronostic fœtal paraît si compromis que les chances de survie du nouveau-né dans de bonnes conditions paraissent trop faibles.
- ✓ Lorsque le pronostic maternel est engagé, le plus souvent en raison de pré-éclampsie

L'âge gestationnel et le poids sont deux critères pronostiques majeurs.

L'évaluation pronostique repose essentiellement sur l'échographie qui devra être réalisée par un médecin expérimenté. Le poids fœtal estimé et la dynamique de croissance, les doppler fœtaux, les signes d'hypoxie chronique (hyperéchogénicité intestinale, oligoamnios...) sont autant d'éléments qui doivent être pris en compte (accord professionnel).

Un intervalle d'au minimum 2 semaines (idéalement 3) entre deux examens devrait être respecté pour minimiser l'erreur liée à l'imprécision de l'estimation du poids fœtal (accord professionnel)

La collaboration obstétrico-pédiatrique devra être essentielle.

Quand le pronostic fœtal paraît réservé, plusieurs solutions peuvent être envisagées :

- S'orienter vers une attitude expectative qui aboutira parfois à une mort fœtale in utéro (MFIU) avec un délai difficilement prévisible ;
- Une prise en charge avec extraction fœtale, évaluation post natale et possibilité d'évolution secondaire vers un accompagnement avec soins palliatifs peut être aussi souhaitée par le couple ;
- Enfin une interruption de grossesse pour motif médical (IMG) peut être demandée par le couple. Si celle-ci est envisagée, le dossier devra être déposé au CPDPN, que l'indication soit fœtale ou maternelle.

Quelle que soit la décision du couple, ils devront être accompagnés et un soutien psychologique doit leur être proposé en pré et postnatal.(59)

## 4.2 Aneuploïdie : maladies génétiques

### 4.2.1 Ostéochondrodysplasie

#### 4.2.1.1 Généralités

Le terme de dysplasie squelettique ou ostéochondrodysplasie regroupe un nombre important d'anomalies de constitution et de développement du squelette.

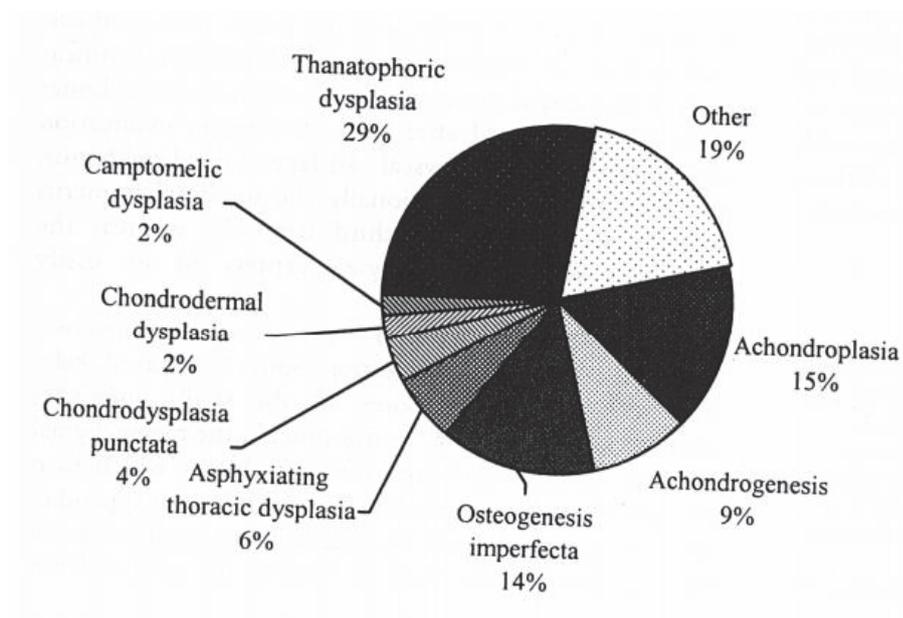
Il s'agit d'affections dans lesquelles la structure de l'os est par essence anormale, avec pour effet immédiat une perturbation de la croissance des sujets atteints.

Les dysplasies squelettiques regroupent 37 groupes pour 372 pathologies décrites en fonction des gènes, locus, protéines impliquées. (60) Parmi elles, on retrouve l'achondroplasie,

l'achondrogénèse, le nanisme thanatophore, l'hypophosphotase, les syndromes campoméliques et de nombreuses autres pathologies (Figure 6).

Si la fréquence des ostéochondrodysplasies est (toute forme confondue) de l'ordre d'1/4000 à 1/6500 naissances. (61) , l'achondroplasie (forme héréditaire la plus courante de nanisme) a une incidence située entre 1/15000 et 1/40000 naissances vivantes. (62)

**Figure 8 :** Proportions des différentes pathologies au sein de la dysplasie squelettique.



#### 4.2.1.2 Diagnostic anténatal

##### 4.2.1.2.1 Echographie obstétricale

Le diagnostic prénatal de cette entité nosologique difficile à cerner se fait plus fréquemment au deuxième, voire au premier trimestre, compte tenu de l'importance des anomalies osseuses et des lésions associées. Même si la mesure systématique, chez les patientes à bas risque de la longueur fémorale est génératrice pour beaucoup de faux positifs et d'angoisses, c'est par la découverte d'un fémur court à l'échographie anténatale que le médecin peut être amené à diagnostiquer une

ostéochondrodysplasie. Pour un échographiste entraîné, l'aspect des membres conduit au diagnostic.

Compte tenu de son importance capitale, l'étude des membres doit alors être précise. Il faut décrire l'aspect, l'échogénicité et la dynamique des différents segments. La biométrie de ceux-ci doit être complète, bilatérale et reportée sur des courbes(63).

Toutefois , des membres raccourcis de manière disproportionnée sont observés dans de diverses maladies et un diagnostic erroné ou un conseil prénatal inexact sont fréquents (64)

#### 4.2.1.2.2 Imagerie

Le scanner osseux fœtal, dont l'indication doit être posée par un CPDPN, peut s'avérer utile au diagnostic de cette pathologie. Il est réalisé dans certaines conditions, à partir de 26-28SA, résumées dans le tableau 9 suivant :

**Tableau 9:** Indications de la réalisation du scanner osseux prénatal.

- Suspicion échographique de dysplasie osseuse devant une brièveté des os longs (soit en apparence isolée mais très marquée : nettement <3<sup>ème</sup> percentile, soit peu marqué mais non isolée).
- Incurvation des os longs.
- Suspicion d'anomalie de modelage des os longs.
- Suspicion de chondrodysplasie ponctuée.
- Anomalie des extrémités.
- Suspicion échographique d'anomalie rachidienne (anomalie de courbure, de largeur du canal rachidien, ou agénésie partielle).

Attention, la TDM n'a pas d'indication en cas de brièveté isolée et peu marquée des os longs.

#### 4.2.1.2.3 Génétique

Depuis peu, le diagnostic anténatal des ostéochondrodysplasies connaît une véritable révolution, grâce aux progrès réalisés en génétique moléculaire.

L'achondroplasie est une maladie héréditaire transmise selon le mode autosomique dominant à pénétrance complète. Dans la majorité des cas, elle est le résultat d'une mutation de novo (65).

Il existe une forme homozygote (qui est létale) et une forme hétérozygote (de diagnostic anténatal, en général plus tardif et difficile, nécessitant une comparaison BIP/Fémur).

Il est possible de confirmer un diagnostic établi sur les images échographiques grâce à l'analyse génétique moléculaire du matériel fœtal obtenu par amniocentèse ou échantillonnage des villosités choriales.

Ceci est possible lorsque la mutation est connue et unique. Ainsi l'achondroplasie est secondaire dans 95% des cas à la substitution d'un simple acide aminé (glycine à la place de l'arginine) en position 380 du chromosome 4p. Cette mutation touche le gène récepteur des facteurs de croissance fibroblastique 3 (Fibroblast Growth Factor receptor 3 : FGFR3). Les connaissances de la pathogénèse moléculaire de l'achondroplasie ont énormément progressé au cours de ces dernières années et ont mis en lumière le rôle de FGFR3 dans la régulation du développement du cartilage de conjugaison.

A noter que récemment, Li et al. ont rapporté une procédure non invasive de détection de mutation de l'achondroplasie chez le fœtus dans le plasma maternel (66).

La mise en évidence de la mutation causale peut en effet être problématique pour diverses raisons : soit le gène n'est pas connu, mais seulement localisé, soit la famille n'est pas informative. En postabortum ou en postnatal cependant, la génétique moléculaire permet de redresser des diagnostics qui restaient imprécis auparavant (67).

#### 4.2.1.3 Clinique

Le phénotype de l'achondroplasie est lié à une perturbation de l'ossification endochondrale. En conséquence, les personnes touchées ont une petite taille postnatale (à l'âge adulte la taille moyenne se situe entre 120 et 135cm), une micromélie et présentent souvent des complications neurologiques et squelettiques qui peuvent être observées en rhumatologie. La majorité des personnes atteintes d'achondroplasie ont une intelligence normale. Bien que de sérieux problèmes puissent apparaître dans la petite enfance, ils n'affectent que 5 à 10% des nouveau-nés atteints d'achondroplasie (68).

La forme homozygote (létale) associe nanisme micromélique à prédominance proximale, macrocéphalie avec parfois hydrocéphalie, main en trident, et cyphose dorsolombaire.

L'évolution des enfants achondroplasies est fréquemment marquée par un syndrome restrictif majeur, une obstruction des VAS, une otite moyenne chronique, et une incurvation des jambes, plus rarement ils peuvent présenter une compression de la charnière cervico-crânienne, , ou une cyphose thoraco lombaire ou une hydrocéphalie(68)

La complication la plus courante survenant à l'âge adulte est liée à une sténose du canal rachidien avec compression de la moelle épinière ou des racines nerveuses.

#### 4.2.1.4 Prise en charge et devenir

Un décès soudain survient chez environ 2 à 5% des jeunes enfants atteints d'achondroplasie.

Une prise en charge et un suivi pluridisciplinaire sont essentiels chez les patients atteints. (69)

### 4.3 Aneuploïdie : maladies chromosomiques

#### 4.3.1 Trisomie 21

##### 4.3.1.1 Généralités

La trisomie 21 (ou Syndrome de Down) est une anomalie chromosomique définie par la présence d'un troisième exemplaire, en totalité ou en partie, du chromosome 21. La trisomie 21 n'est pas une

anomalie rare, mais son incidence à la naissance a diminué significativement dans plusieurs pays, après la mise en place du dépistage prénatal. La prévalence à la naissance est actuellement estimée à 1/2000 naissances vivantes en France (70). Celle-ci augmente significativement avec l'âge maternel.

Dans 95% des cas, il s'agit d'une trisomie libre (par non-disjonction méiotique) et homogène ; elle est en mosaïque dans 2-3% des cas. Enfin dans 2-3% des cas, elle est non libre, c'est-à-dire que le chromosome ou la partie du chromosome 21 surnuméraire est intégré à un autre chromosome. Le caryotype permet de poser le diagnostic et de faire la distinction avec le syndrome de Zellweger, la délétion 9qter ou d'autres anomalies chromosomiques.

#### 4.3.1.2 Diagnostic anténatal

Pendant de nombreuses années, la seule stratégie de dépistage de la trisomie 21 était de proposer une biopsie de trophoblaste ou une amniocentèse pour caryotype à toutes les femmes considérées à risque par le seul critère que représente l'âge maternel supérieur ou égal à 35 voire 38 ans au moment de la conception (risque estimé à terme : 1/250 et 1/100 respectivement).

Cependant cette stratégie de dépistage s'est avérée peu performante car 2/3 des enfants porteurs de trisomie 21 naissent de femmes de moins de 35 ans (71). C'est pourquoi d'autres stratégies de dépistage ont été développées au cours des années 1980, et notamment le dépistage par les marqueurs biochimiques dans le sérum maternel (72).

Parallèlement à cette stratégie de dépistage par les marqueurs sériques, l'échographie du premier trimestre de la grossesse (entre 10 et 14SA) s'est révélée, dès le début des années 1990 être un test de dépistage performant de la trisomie 21 par la mesure de la clarté nucale (73). En effet, le risque de trisomie 21 est corrélé à la mesure de la clarté nucale : plus cette mesure est grande, plus le risque est important.(74)

##### 4.3.1.2.1 Echographie obstétricale

En 2005, Viossat et al. ont réalisé une méta analyse des études publiées au sujet des signes mineurs de la trisomie 21 au cours de l'échographie du 2<sup>ème</sup> trimestre (75).

Parmi ces signes, 6 ont été validés comme étant associés au risque de T21 : la pyélectasie, la nuque épaisse, les kystes des plexus choroïdes, **la brièveté conjointe des fémurs et des humérus**, l'hyperéchogénicité intestinale et les OPN absents ou mesurant moins de 2,5mm. (Tableau 10)

**Tableau 10 :** Tableau récapitulatif des signes d'appel de la trisomie 21 validés et pour lesquels un rapport de vraisemblance a pu être établi.

Signes	Références des études sélectionnées	Seuil utilisé	Rapport de vraisemblance positif	Intervalle de confiance	Test d'hétérogénéité p
Pyélectasie	[18, 25, 26]	≥ 4 15-20 SA ≥ 5 20-30 SA ≥ 7 30-40 SA	5,6	3,2-9,8	0,63
Nuque épaisse	[44, 47]	≥ 6 mm	4,6	3,1-6,7	0,73
KPC	[19, 56]	Présence	2,6	0,98-6,9	0,51
Hum/fem courts	[49, 58, 67, 72, 75]	Inférieur au 10 <sup>e</sup> percentile	4,9	3,9-6,2	0,41
Hyperécho Intestinale	[18, 31]	Présence	7,1	3,8-13,1	0,87
OPN absents ou < 2,5 mm	[96]	< 2,5 mm	6,9		

Et voici, toujours d'après le même article, le récapitulatif des très nombreuses études traitant des fémurs courts comme signe d'appel de la trisomie 21 (Tableau 11)

**Tableau 11** : Récapitulatif des études traitant des FC comme signe d'appel de la trisomie 21 (75) :

Références	AG	Seuil	Isolé (n)	Population à risque	Se	Sp	RV+
Benacerraf 1989 [38]	15-20 SA	Ben 87	Non	7/20	100 %	681/709	8,9
Benacerraf 1991 [39]	14-20 SA	Ben 87	Non	100 %	10/24	360/400	4,2
Benacerraf 1992 [40]	14-20 SA	Ben 92	Non	100 %	23/32	526/588	6,7
Benacerraf 1994 [17]	14-21 SA	Ben 92	Non	100 %	20/45	102/106	11,8
Biagiotti 1994 [58]	15-19 SA	Biagiotti 94	Hum/fem*	100 %	13/27	440/500	4
Bromley 1997 [43]	14-20 SA	Ben 92	Non	100 %	25/53	163/207	7
Brumfield 1989 [59]	16-17 SA	Ben 87	Oui	100 %	6/15	44/45	18
Campbell 1994 [60]	12-26 SA	Rodis 91	Oui	100 %	2/5	244/264	5,3
Cuckle 1989 [61]	13-39 SA	Ben 87	Non	100 %	20/83	1 276/1 360	3,9
Dicke 1989 [62]	14-21 SA	Dicke/Crane	Non	31 %	5/33	159/177	1,5
Ginsberg 1990 [46]	14-24 SA	Ben 87	Non	100 %	5/11	198/212	6,9
Grandjean 1995 [63]	14-24 SA	Grandjean 95	Oui	100 %	15/34	2 268/2 763	2,5
Grist 1990 [64]	15-24 SA	Ben 87	Non	100 %	3/6	403/428	8,6
Hill 1989 [65]	15-23 SA	Ben 87	Non	100 %	4/22	280/286	8,7
Johnson 1993 [66]	14-22 SA	Ben 92	57 %	100 %	10/14	300/331	7,6
Johnson 1995 [67]	14-28 SA	Ben 92	Hum/fem*	100 %	15/36	667/794	2,6
Lafollette 1989 [68]	15-23 SA	Ben 87	Non	100 %	4/30	202/229	1,1
Lockwood 1987 [69]	15-23 SA	Ben 87	Oui	100 %	18/35	325/349	7,5
Lockwood 1993 [49]	13-22 SA	Ben 92	Hum/fem*	100 %	6/42	4 786/4 949	4,3
Lynch 1989 [50]	18-22 SA	Ben 87	90 %	100 %	5/9	4/9	1
Marquette 1990 [70]	16-17 SA	Ben 87	Oui	100 %	3/31	141/154	1,1
Nyberg 1990 [71]	15-20 SA	Ben 87	Non	100 %	7/49	537/572	2,3
Nyberg 1993 [72]	15-20 SA	Nyberg 93	Hum/fem*	100 %	11/45	898/942	5,2
Nyberg 1995 [20]	15-20 SA	Nyberg 93	Non	100 %	5/18	218/232	4,6
Nyberg 1998 [21]	14-21 SA	Nyberg 93	Non	47,5 %	30/142	887/930	4,6
Rodis 1991 [73]	12-26 SA	Rodis 91	Oui	100 %	2/11	1 795/1 890	3,6
Shah 1990 [74]	15-23 SA	Ben 87	Oui	100 %	3/17	16/17	3
Verdin 1998 [22]	14-24 SA	Rodis 91	Oui	100 %	6/11	444/449	49
Vintzileos 1996 [75]	14-23 SA	Rodis 96	Hum/fem*	100 %	5/22	443/493	2,2
Bromley 1999 [28]	15-20 SA	Ben 92	Non	100 %	4/12	1 001/1 042	8,5
Sohi 1999 [30]	14-25 SA	Obs/attendu (BIP)	Non	100 %	9/55	2 645/2 688	10,2
Nyberg 2001 [31]	14-20	Nyberg 93	Oui	100 %	9/155	8 337/8 675	1,5
Viora 2001 [32]	15-19	Ben 92	Oui 63 %	100 %	10/33	1 856/2 069	2,9
Verdin 2000 [33]	15-28	?	Non	100 %	0/4	3 536/3 541	=

\*Hum/fem : signe non isolé mais comme seul autre signe possible humérus court.

#### 4.3.1.2.2 Marqueurs sériques et génétique

Le diagnostic de certitude d'une anomalie chromosomique telle que la trisomie 21 repose sur l'analyse du caryotype foetal réalisé à partir d'un prélèvement de villosités chorales, de cellules amniotiques ou de sang foetal. Le dépistage consiste à cibler les patientes présentant un risque accru d'anomalies chromosomiques pour lesquelles un prélèvement pour caryotype foetal sera proposé.

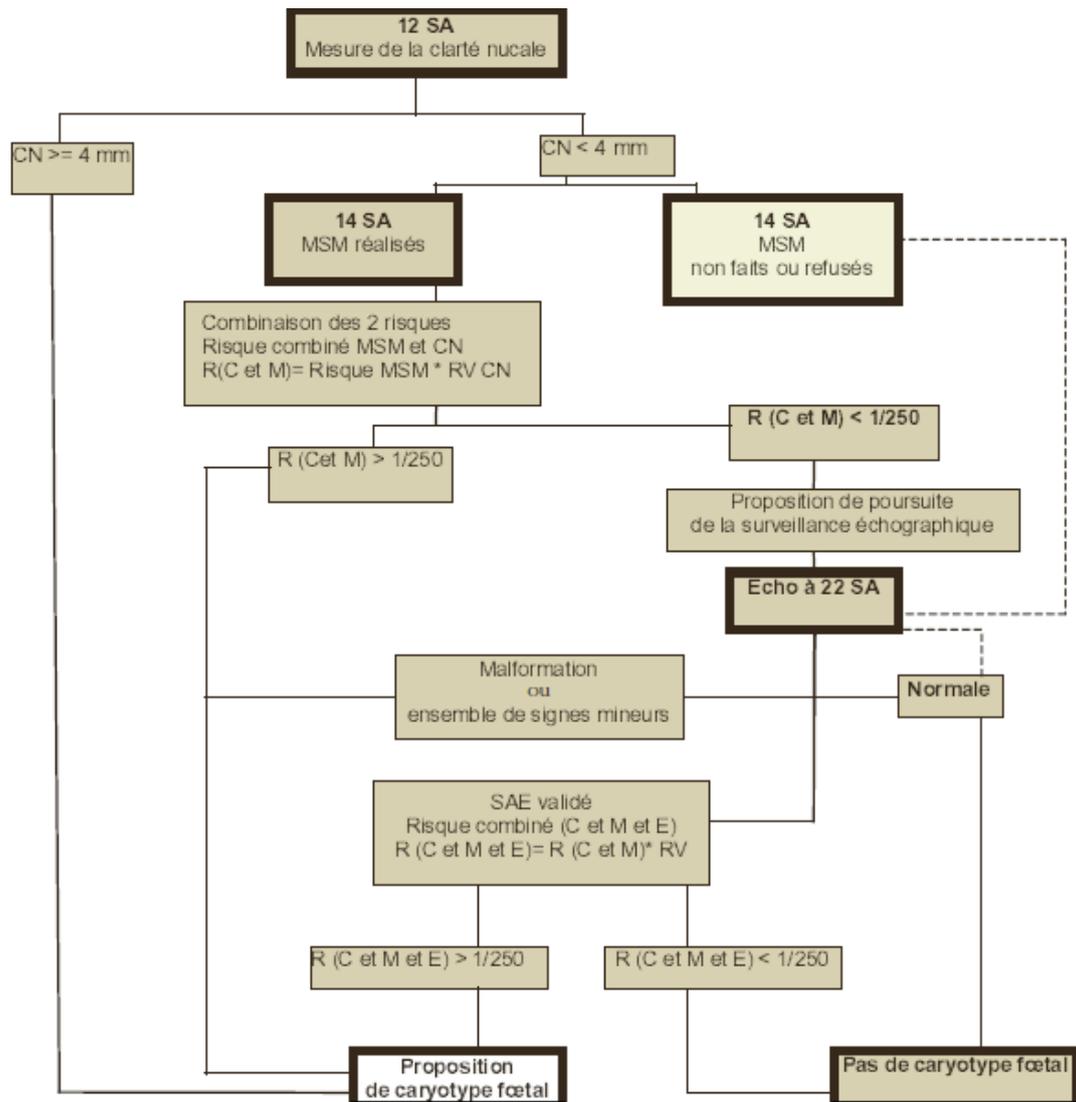
Le principe du dépistage de la trisomie 21 foetale par les marqueurs sériques maternels repose sur le calcul d'un risque individuel de trisomie 21 obtenu en pondérant le risque lié à l'âge

maternel par un facteur de correction lié aux valeurs des concentrations de molécules dosées dans le sérum maternel( Beta hCG, alpha foetoprotéine et Oestriol)(76).

La relation entre les marqueurs sériques maternels et la trisomie 21 a été mise en évidence de façon fortuite. En 1984, une première étude montrait que l'AFP était plus basse dans le sérum maternel lorsque le fœtus était atteint de trisomie 21(77) .En 1987 et 1988 l'intérêt de l'HCG, de sa fraction bêta et de l'Oestradiol non conjugué était démontré. En 1988, Wald proposait un calcul de risque qui reste celui utilisé actuellement dans tous les logiciels validés en France (72).

Dans le cadre du dépistage par l'étude des marqueurs sériques maternels, les femmes se voient proposer une démarche qui conduit à réaliser un caryotype fœtal dès que le risque estimé devient supérieur à 1/250.(75)

**Figure 9 : Algorithme de dépistage prénatal combiné de la trisomie 21(75)**



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 signes d'appel échographique.

#### 4.3.1.3 Clinique

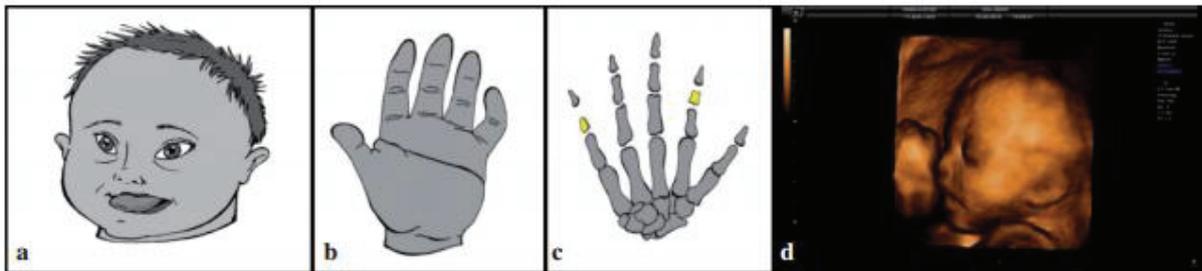
Le sujet atteint de trisomie 21 associe les signes cliniques suivants :

Une déficience intellectuelle variable, souvent légère (11), une hypotonie musculaire et une laxité articulaire quasi-constante sont les conséquences habituelles, souvent accompagnées de

signes morphologiques et d'un risque de complications, justifiant un suivi adapté. Les particularités morphologiques (fentes palpébrales en haut et en dehors, épicanthus, nuque plate, visage rond, nez petit, pli palmaire unique bilatéral) peuvent être discrètes et ne sont pas pathognomoniques. Les principales malformations et complications possibles incluent : malformations cardiaques (communication atrio-ventriculaire), digestives (atrésie duodénale), cataracte congénitale, maladie de Hirschsprung, petite taille, syndrome de West, épilepsie, leucémie, apnée du sommeil, déficits sensoriels, pathologies auto-immunes et endocriniennes (hypothyroïdie, intolérance au gluten, diabète, alopecie), vieillissement plus précoce, et maladie d'Alzheimer. L'espérance de vie médiane et aujourd'hui supérieure à 50 ans (51).

**Figure 10** : Images de dysmorphie dans la trisomie 21

a) Nuque courte, épicanthus, macroglossie, petites oreilles basses implantées b) et c) L'aspect des mains de la trisomie 21 : main courte, dactylie du 5eme doigt, hypoplasie de la seconde phalange du 2eme et 5eme doigt d) Reconstruction 3D d'un fœtus porteur d'une trisomie 21.



#### 4.3.1.4 Prise en charge et devenir

Le développement des nouvelles techniques de diagnostic prénatal a conduit à une augmentation du taux de détection in-utéro, suivie d'interruption médicale de grossesse dans la majorité des cas. En effet, en France, la trisomie 21 est actuellement la seule pathologie à faire l'objet d'un dépistage de masse, mais aussi un motif reconnu et admis d'interruption de

grossesse(78). L'augmentation progressive du nombre d'interruptions de grossesses après diagnostic anténatal atteint 78% des cas en 2005 (79).

L'idée de l'arrivée d'un enfant porteur d'une trisomie 21 dans une famille est souvent responsable d'une intense détresse émotionnelle pour les parents et la fratrie éventuelle.

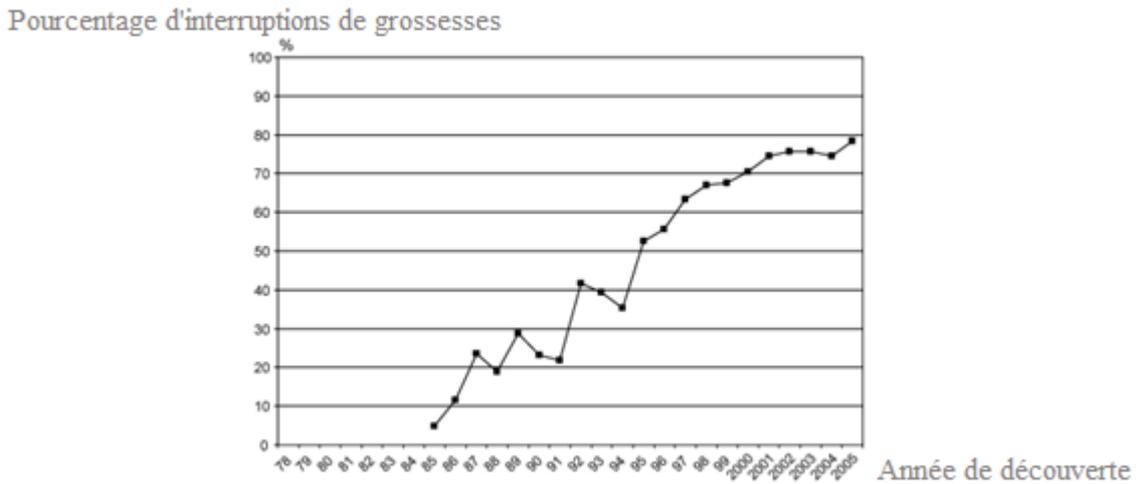
Pourtant,

- La durée de l'espérance de vie d'un individu porteur de trisomie 21 a considérablement augmenté au cours de ces cinquante dernières années.
- Ces patients présentent un retard mental modéré à sévère : des études ont montré qu'il existe une grande variabilité interindividuelle (le QI en période préscolaire est de l'ordre de 50 avec des extrêmes allant de 20 à 100)(80).
- Certaines familles réussissent toutefois à surmonter les difficultés liées au handicap de leur enfant avec un vécu positif de la situation.

La question de l'IMG de manière générale, et particulièrement ici dans le cadre de la trisomie 21 touche à la fois à des questions d'éthique, de moralité et de citoyenneté. En étant la seule pathologie prénatale à faire l'objet d'un dépistage de masse, nous nous exposons à l'augmentation du nombre de découvertes, et donc de foeticides, pour cette anomalie chromosomique qui, certes, expose le nouveau-né à un risque malformatif, mais promet également, avec les progrès de la science, une amélioration de son espérance et de sa qualité de vie.

L'information délivrée par le professionnel de santé doit permettre au couple d'avoir les moyens d'une prise de décision autonome. Pour que l'autonomie du couple puisse s'exercer, l'information délivrée doit être théoriquement adaptée et présentée de manière non directive(81).

**Figure 11** : Proportion d'interruptions de grossesse après diagnostic prénatal parmi le nombre total de trisomie 21 observées entre 1985 et 2005(79).



#### 4.3.2 Trisomie 18

##### 4.3.2.1 Généralités

La trisomie 18 (également appelée Syndrome d'Edwards) est une anomalie chromosomique due à la présence d'un chromosome 18 supplémentaire.

Son incidence est estimée à 1/6000 à 1/8000 naissances. Plus de 95% des fœtus décèdent in utero(82).

Pour une raison encore méconnue, la survie des fœtus féminins est meilleure, d'où une prépondérance de filles trisomiques 18 observée à la naissance.

##### 4.3.2.2 Diagnostic anténatal

###### 4.3.2.2.1 Echographie obstétricale

La trisomie 18 peut être suspectée en cours de grossesse (RCIU, malformations, kystes multiples des plexus choroïdes etc.) et confirmée par le caryotype fœtal. Les marqueurs sériques (utilisés pour le dépistage de la T21) peuvent être anormaux.

Les anomalies rencontrées en échographie obstétricale sont nombreuses dans cette pathologie (83) :

outre l'épaississement de la clarté nucale (souvent associé à un hydrops) , on retrouve souvent des anomalies cérébrales ( agénésie du corps calleux, kystes des plexus choroïdes, microcéphalie, autres anomalies de la fosse postérieure), des anomalies de la face, des anomalies musculo-squelettiques (**fémurs courts**, malformations de l'axe radial, mains crispées, arthrogrypose, pieds bots, sternum court), des anomalies gastro-intestinales (omphalocoele, atrésie de l'œsophage), De l'appareil urogénital (hydronéphrose, cryptorchidie), des anomalies cardiaques (CIV, CIA, dextrocardie), des anomalies de annexes (placenta, cordon ombilical, ou du liquide amniotique). Très occasionnellement on peut retrouver de myéломéningocoeles, ou des fentes labio-palatines.(84)

#### 4.3.2.2 Marqueurs sériques et génétiques

Le phénotype de la trisomie 18 semble lié à la présence de trois copies des bandes 18q11-q12. Le risque de récurrence d'une trisomie (21, 13 ou 18) après la naissance d'un enfant porteur de trisomie 18 est de l'ordre de 1%. En cas de trisomie 18 par translocation, ce risque peut être plus élevé si l'un des parents porte la translocation équilibrée.

Les tests sérologiques de dépistage du 2<sup>ème</sup> trimestre de la grossesse permettent d'identifier entre 60 et 75% des trisomies 18. Ces tests sont caractérisés par des taux bas d'alpha-foetoprotéine (valeur médiane=0,6MoM), taux bas d'hCG (valeur médiane=0,3 MoM) à l'inverse de la trisomie 21, taux bas d'oestradiol (valeur médiane 0,5MoM) et enfin taux bas d'inhibine (85).

**Tableau 12:** Valeur des marqueurs biochimiques dans le sérum maternel au cours du premier trimestre de grossesse en fonction des pathologies

Pathology Marker	Trisomy 21	Trisomy 13/18	Triploidy maternal	Triploidy paternal	Other non karyotype related bad pregnancy – outcomes (Preeclampsia, intrauterine growth retardation,preterm birth, intrauterine death) placental problems
<b>Papp-a</b> <b>B-hCG</b>	lower higher	lower lower	low low	(lower) high	low (< 0,4 MoM) low (< 0,5 MoM)

Le diagnostic de certitude se fait sur le caryotype.

#### 4.3.2.2.3 Clinique

Voici les caractéristiques physiques d'un patient porteur d'une trisomie 18 :

##### -Sur le plan général

Dès la naissance on note un retard de croissance, un aspect émacié et hypotrophe, une hypotonie globale, avec hyporéactivité et difficultés de succion, évoluent vers une hypertonie avec quasi absence de contact.

##### -Dysmorphie faciale

On note une dysmorphie faciale caractéristique comprenant :

Une microcéphalie, avec un crâne étroit et une dolicocéphalie, une racine du nez fine avec un nez souvent retroussé, des fentes palpébrales horizontales parfois courtes, un hypertélorisme avec épicanthus bilatéral, une microstomie, une voute palatine étroite, un front haut qui, avec la micrognathie donnent à la face une forme triangulaire, des cheveux bas implantés sur le front et des oreilles faunesques (mal ourlées et anguleuses). On peut retrouver parfois une microphthalmie voire un colobome. Plus rarement une fente labio-palatine, ou une anencéphalie.

##### -Anomalies des membres

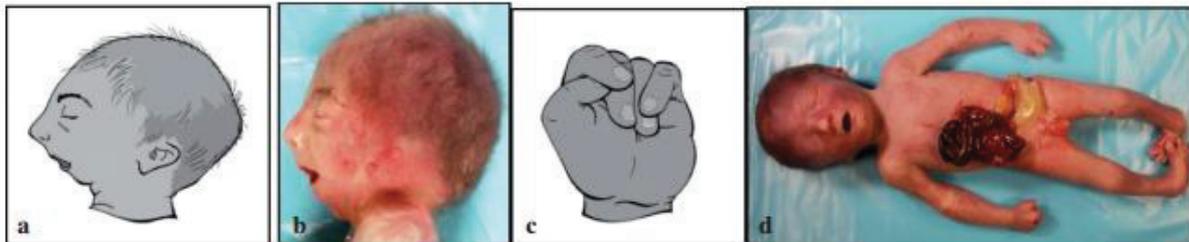
Les pieds sont varus équins, et/ou en piolet, les doigts de la main se chevauchent (index sur majeur, auriculaire sur annulaire). Plus rarement on retrouve une arthrogrypose, ou une aplasie du rayon radial

##### -Malformations viscérales

Il peut exister des malformations cardiaques (>90% des cas), du tube digestif (atrésie œsophagienne, malformations anorectales), du rein et des voies urinaires (hydronéphrose, agénésie uni ou bilatérale). (86) Plus rarement un omphalocoele.

**Figure 12** : Images de dysmorphie dans la trisomie 18

a) et b) : apparence d'une trisomie 18 : micrognathie, oreilles basses implantées, hirsutisme, c) mains d'une trisomie 18 d) trisomie 18 avec malformation des mains, des pieds et omphalocèle.



La majorité des cas sont des trisomies libres. Un petit nombre de patients présentent une trisomie 18 en mosaïque, dont le tableau clinique va de la trisomie 18 classique à un phénotype normal, selon la proportion de cellules trisomiques dans les différents tissus.

#### 4.3.2.4 Prise en charge et devenir

La prise en charge médicale de la T18 est limitée aux soins de support et de confort.

Un traitement chirurgical des malformations ne modifie pas le pronostic de façon sensible. La trisomie 18 est très sévère : 90% des enfants décèdent avant 1 an de complications cardiaques, rénales, neurologiques ou de surinfections (87). Même si la vision de l'avenir de ces enfant est assez différente entre les différents spécialistes médicaux (88), cette pathologie reste d'une particulière gravité, pour laquelle une IMG peut être réalisée à la demande des parents.

Une survie prolongée (parfois jusqu'à l'âge adulte) est toutefois possible, en particulier en cas de mosaïcisme ou de trisomie partielle (par translocation). La majorité des patients non mosaïque n'acquièrent qu'une autonomie limitée (absence de langage et de marche). Le retard statural est important.

### 4.3.3 Syndrome de Turner

#### 4.3.3.1 Généralités

Le syndrome de Turner est une maladie chromosomique dont la prévalence est estimée à 1/5000 (soit 1/2500 naissances chez la fille).

#### 4.3.3.2 Diagnostic anténatal

##### 4.3.3.2.1 Echographie obstétricale

En anténatal les formes avec malformations associées sont diagnostiquées par échographie, alors que les formes sans malformation associée sont de découverte fortuite lors d'une amniocentèse, souvent pour âge maternel tardif.

Le diagnostic anténatal est évoqué devant l'association d'œdèmes du dos du pied et des mains, un ptérygium colli, une hyperclarté nucale, un œdème plus ou moins généralisé, un RCIU, un fémur court, une malformation rénale et/ou une cardiopathie (Syndrome de Bonnevie-Ullrich).

Le diagnostic de certitude se fait grâce au caryotype.

#### **Figure 13** : Images de dysmorphie dans le syndrome de Turner

- a) Syndrome de Turner avec lympoedème de la main
- b) Image échographique d'un hygroma kystique chez un fœtus porteur d'une monosomie X



##### 4.3.3.2.2 Génétique

Il s'agit d'une des anomalies chromosomiques les plus courantes avec une fréquence estimée à 3% chez les fœtus féminins. En raison d'un taux de fausse couche très élevé, la fréquence du syndrome chez les enfants nés vivants est d'environ 1/2500(89)(90).

Le syndrome de Turner est lié soit à une monosomie de l'X (45X), soit à une anomalie du chromosome X (isochromosome, chromosome dicentrique, délétion du bras court ou du bras long, chromosome en anneau), soit à une mosaïque comportant des cellules 45X, et d'autres cellules qui peuvent être 46XX, 46XY ou porteuses d'un chromosome sexuel anormal. Les nouvelles techniques de cytogénétique avec hybridation in situ (FISH) permettent d'analyser davantage de cellules qu'en cytogénétique conventionnelle et sont indispensables pour détecter certaines mosaïques (91).

#### 4.3.3.3 Clinique

Le tableau clinique est très hétérogène et la dysmorphie souvent modérée, voire absente.

Il existe une grande diversité clinique allant du phénotype sévère lié le plus souvent à une monosomie ou un isochromosome X, au morphotype normal associé à une petite taille et une insuffisance ovarienne (lié à une mosaïque ou une délétion).(91)

Dans 95% des cas, il existe un retard statural ,la taille finale de la patiente varie en fonction du potentiel génétique mais elle se situe en moyenne 20cm en dessous de la moyenne de la population de référence (92). Une insuffisance ovarienne à début variable est fréquente en fonction de l'anomalie chromosomique.

L'aspect physique des patientes est lié en partie aux anomalies osseuses : classiquement le cou est court, les vertèbres cervicales hypoplasiques, les jambes courtes, le thorax est large avec écartement des mamelons. On peut observer une scoliose, un cubitus valgus. Plus rarement il existe une déformation en baïonnette du poignet. Au niveau de la face on note un palais ogival , un micrognatisme, un épicanthus et des oreilles basses implantées.(93)

Les autres malformations sont moins fréquentes, elles nécessitent un dépistage lors du diagnostic, puis une surveillance à l'âge adulte :

- Malformations cardiovasculaire

Coarctation de l'aorte ( 10% des cas), valve aortique bicuspide (1/3 des patients) (90) .

- Malformations rénales

Présentes chez 30% des patientes et certaines de ces anomalies peuvent prédisposer à une incidence accrue d'hypertension, d'hydronéphrose et d'infections urinaires, polykystose rénale(94) .

- Des anomalies endocriniennes

Hypothyroïdie (10 à 30% associée à des anticorps antithyroïdiens), et diabète.

Mais également des anomalies osseuses, lymphœdème (responsable du Ptérygium Colli, du ptosis des paupières, de l'implantation basse des cheveux et de la coarctation de l'aorte) (95), surdité, et digestives (prévalence importante des maladies inflammatoires digestives).

#### 4.3.3.4 Prise en charge et devenir

La demande d'IMG est légitimée par la présence de malformations graves. En cas de découverte fortuite, l'information des parents devra porter sur la fréquence importante de la petite taille, actuellement « améliorable » par un traitement par hormone de croissance, et en fonction du caryotype sur la probabilité d'une dysgénésie gonadique et de difficultés scolaires d'intensité variable. Seul le petit chromosome X en anneau a un caractère péjoratif sur le développement intellectuel. Dans tous les cas l'anomalie chromosomique doit être confirmée après la naissance par un caryotype avec FISH et les conséquences de cette anomalie doivent être réévaluées (91).

Le conseil prénatal est difficile à gérer dans ces formes mineures.

Le traitement par hormone de croissance a permis d'améliorer le pronostic final du retard statural.

La qualité de vie et l'insertion sociale sont meilleures lorsque la puberté n'a pas été induite trop tardivement et lorsqu'il n'existe ni surdité, ni cardiopathie : la présence d'une surdité peut être responsable de difficultés scolaires et, à l'âge adulte, la présence d'une stérilité peut avoir un effet négatif sur la qualité de vie.

Le pronostic à long terme dépend de la présence d'une cardiopathie, d'une obésité, d'une HTA et d'une ostéoporose, d'où la nécessité d'une surveillance stricte à long terme (96).

#### *4.4 Autres*

Plusieurs études et séries de cas de la littérature nous ont montré qu'outre les origines vasculaires ou génétiques responsables du fémur court anténatal, la taille fémorale fœtale pouvait être influencée par **la taille et l'origine maternelle**.

Une étude française, multicentrique de 2011 a démontré que la taille fœtale et donc la longueur fémorale seraient liées à certains critères, notamment parentaux. Cette étude inclut 2002 patientes issues de 2 CHU avec une évaluation échographique des biométries au deuxième et troisième trimestre. La mesure fémorale ainsi que le poids, le BIP et la circonférence céphalique à partir du deuxième trimestre seraient fortement influencés par la taille maternelle. La taille paternelle, de même que le sexe fœtal auraient une influence, mais moindre, sur la taille fœtale. La parité n'a pas été retenue comme un critère influençant les mesures fœtales. (97)

D'autre part, une étude publiée en 2001 a montré une corrélation statistique significative entre la taille maternelle et la longueur fémorale à 18 et 19SA (98).

Enfin, certaines études ont montré que les fœtus de mères noires avaient une longueur fémorale plus importante que ceux nés de mères blanches (18),(23), les fémurs les plus courts sont en fait retrouvés chez les fœtus nés de mères asiatiques . D'autres variations de LF fœtales en fonction de l'origine des mères ont également été décrites. (24)

#### *4.5 Le cas fémur court isolé*

Dans la littérature, plusieurs études ont traité du lien entre fémur court non isolé ( associé à d'autres anomalies morphologiques et/ou biologiques) et la découverte de pathologies précises telles que le RCIU (44) (99) (43), l'achondroplasie(100), la trisomie 21 ou 18 (101)(51) ou encore la Monosomie X.

Seules 3 études se sont intéressées de plus près au cas du fémur court anténatal isolé.

- La première, datant de 2008 (45) s'est intéressée au devenir des 129 fœtus diagnostiqués fémurs courts (<5<sup>ème</sup> percentile) au cours d'une échographie obstétricale de routine réalisée entre 18 et 24 semaines de grossesse. Sur ces 129 fœtus, 83 présentaient un fémur court isolé, et 46 associés à d'autres signes échographiques (hyperclarté nucale, cardiopathie, autres malformations).

Parmi les 83 fémurs courts isolés, 11 (soit 13%) étaient en réalité de faux positifs, 33 (soit 40%) étaient des RCIU et 39 (soit 47%) étaient sains.

Parmi les 46 fémurs courts non isolés, 16 (soit 35%) présentaient une achondroplasie, 16 (soit 35%) de multiples malformations, 10 (soit 22%) avaient un caryotype anormal, et enfin 4 (soit 9%) présentaient un syndrome génétique.

La conclusion de l'étude était la suivante :

- Il existe un lien fort entre fémur court isolé et RCIU (d'origine vasculaire), tout en prenant garde au nombre non négligeable de faux positifs (fémurs courts constitutionnels notamment).
  - Il existe un lien fort entre le fémur court associé (à d'autres anomalies fœtales) et les aneuploïdie, et en particulier la dysplasie squelettique.
- La deuxième étude, date de 2012(69), a comparé le devenir de 156 fœtus au fémur court isolé (diagnostiqué entre 19 et 41 semaines de grossesse) , à 637 fœtus sains. Elle en conclut que le diagnostic de fémur court isolé à cette période présume surtout d'un risque important de nouveau-né constitutionnellement petit , et que le risque de d'achondroplasie et de trisomie 21 est à prendre avec des pincettes...

- Et enfin la dernière, la plus récente datant de 2013 (102) s'intéresse au devenir périnatal immédiat de 312 foetus au fémur court isolé (classés en deux groupes : LF> ou < 10<sup>ème</sup> percentile), et les classe en fonction de leur APGAR, terme, leur poids de naissance (hypotrophe ou non), et la présence ou non d'une pré-éclampsie. La conclusion précise simplement qu'un fémur court isolé (non associé à un périmètre abdominal court) au 2<sup>ème</sup> trimestre de grossesse est à risque de RCIU, de naissance prématurée, de petit poids de naissance, mais pas de pré-éclampsie.

## MATERIEL ET METHODE

### 1. Type d'étude

Il s'agit d'une étude monocentrique, rétrospective, descriptive, observationnelle, réalisée sur une période de 6 mois (entre janvier et juin 2013), incluant toutes les patientes adressées au CPDPN du CHU de Nice.

### 2. Population étudiée

Ont été incluses toutes les patientes dont les dossiers ont été discutés au CPDPN du CHU de Nice entre le 1er janvier et le 30 juin 2013.

Il s'agit de patientes dont les grossesses étaient considérées comme « à risque », pour lesquelles il a été détecté ou suspecté une ou plusieurs malformations, anomalies fœtales ou encore lorsqu'un risque de transmission héréditaire d'une maladie amenait à envisager un diagnostic prénatal ou préimplantatoire.

#### 2.1 Critères d'inclusion

Tout dossier inclus et discuté lors des réunions hebdomadaires du CPDPN de Nice entre le 1<sup>er</sup> janvier 2013 et le 30 juin 2013.

Ces patientes étaient adressées au CPDPN du CHU de Nice pour :

- ✓ Anomalies échographiques (au 1er, 2ème ou 3ème trimestre de grossesse) portant :
  - sur les différentes biométries fœtales : longueur fémorale, diamètre bipariétal, périmètre abdominal, longueur crânio-caudale, clarté nucale.
  - Sur l'identification d'autres anomalies morphologiques ou malformatives : cardiaque, orthopédique, pulmonaire, cérébrale, uro-néphrologiques, digestives ou autres.
- ✓ Anomalies biologiques : tri-test, PAPP-A anormaux, séroconversion toxoplasmose ou CMV

- ✓ Ou simplement pour antécédents maternels : parents porteurs de mutation génétique, âge maternel élevé, antécédent d'IMG pour fœtus porteur de mutation génétique, ou d'une irradiation au cours de la grossesse.

## 2.2 Critères d'exclusion

Ont été exclus de l'étude

- ✓ Tous les dossiers pour lesquels il n'a pas été réalisé de mesure anténatale de fémur.
- ✓ Tous les dossiers incomplets, ou perdus de vue (dont le devenir des mères et des fœtus n'est pas connu malgré recherche active des informations).
- ✓ Tous les dossiers possédant des données manquantes, rendant alors les résultats ininterprétables.

## 3. Hypothèse de l'étude

L'objectif de notre étude est d'étudier la relation entre l'anomalie échographique « fémur court isolé » et le devenir néonatal.

L'hypothèse de l'étude est de démontrer que la découverte d'un fémur court isolé n'est pas un facteur de risque de malformation néonatale, en étudiant les valeurs prédictives de ce test dit de dépistage.

## 4. Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal est de déterminer le devenir néonatal des fœtus après diagnostic de **fémur court isolé**, parmi une population dite « à risque », puisque leurs dossiers font l'objet d'une prise en charge pluridisciplinaire au CPDPN de Nice. Les nouveau-nés étaient soit malades, soit sains.

## 5. Critère de jugement secondaire

Le critère de jugement secondaire était :

- Le devenir néonatal des fœtus au diagnostic anténatal de **fémur court associé** à d'autres malformations fœtales en les comparant au **fémur court isolé**.
- Les valeurs prédictives de la mesure de la LF lorsqu'elle est rendue anormale pour la survenue d'anomalies spécifiques (RCIU, achondroplasie, trisomie 21, trisomie 18, trisomie 13, syndrome de Turner, autres anomalies).

## 6. Variables recueillies

### 6.1 Les données maternelles

Les données maternelles ont été recueillies grâce aux dossiers CPDPN et obstétricaux de la mère. Les données manquantes ont été recueillies par appel téléphonique ou par mail auprès des différentes maternités ou praticiens consultés par la patiente.

Il s'agit de l'âge maternel, du nombre de grossesses et de naissances, des antécédents, traitements ou toxiques consommés par la mère, de l'obtention ou non de la grossesse par procréation médicalement assistée et enfin du statut sérologique CMV et Toxoplasme maternel.

### 6.2 Les données obstétricales et fœtales

Les données obstétricales et fœtales ont été recueillies grâce aux dossiers CPDPN et obstétricaux de la mère. Eventuellement par l'intermédiaire des dossiers néonataux si le nouveau-né était hospitalisé dans les services de néonatalogie ou réanimation néonatale du CHU de Nice. Les données manquantes ont été recueillies par appel téléphonique ou par mail auprès des différentes maternités ou praticiens consultés par la patiente.

#### 6.2.1 *Données obstétricales*

Ces données concernaient la réalisation ou non d'examen complémentaires (outre les échographies obstétricales) tels que amniocentèse, caryotype, tri-test, Scanner, IRM, autres prélèvements biologiques (notamment à visée génétique), le lieu et les modalités d'accouchement (césarienne ou voie basse, le recours ou non à un déclenchement, le recours à une IMG ou la MFIU).

### 6.2.3 Données Fœtales

Ces données concernaient :

- ✓ Le sexe fœtal, l'estimation du poids fœtal,
- ✓ Les mesures biométriques (longueur fémorale, diamètre bipariétal, périmètre abdominal et crânien, longueur crânio-caudal et clarté nucale) réalisées lors des échographies systématiques au premier, deuxième et troisième trimestre de la grossesse. Toutes les mesures retrouvées dans les dossiers obstétricaux, CPDP, ainsi que celle recueillies par appels des différentes maternités de la région, ou des praticiens libéraux étaient reportées (en fonction du terme en SA) sur les courbes du CFEF, et converties en percentiles.
- ✓ Les anomalies morphologiques ou non retrouvées au cours des échographies obstétricales de routine (classées en fonction du système atteint : retard de croissance intra utérin, anomalies pulmonaires, cardiaques, ORL, orthopédiques, digestives, ou poly malformations).
- ✓ Le trimestre de découverte des anomalies fœtales.

Nous avons fait le choix de diviser notre population globale (constituée de 270 patients) en 3 sous populations :

- L'échantillon fémur court total (n=48) lui-même composé des fémurs courts isolés (n=13) et des fémurs courts associés à d'autres anomalies échographiques (n=35).
- L'échantillon autres anomalies (n=197) composé des fœtus présentant des anomalies échographiques hors fémur court.
- Et enfin l'échantillon sans anomalies échographiques (n=25) composé de fœtus ne présentant pas d'anomalies échographiques mais dont la grossesse pose un certain nombre de problèmes motivant leur discussion en staff de CPDPN.

### 6.3 Les données post-natales

Concernant l'accouchement :

- ✓ Lieu d'accouchement (au CHU de Nice ou non)
- ✓ La nécessité ou non d'un déclenchement
- ✓ Les modalités d'accouchement (voie basse, césarienne) et le terme de naissance
- ✓ Les paramètres de naissance (poids, taille, périmètre crânien)
  
- ✓ La réalisation ou non d'examens complémentaires à la naissance, et leurs résultats (CMV urinaire, prélèvements sanguins , imageries)
  
- ✓ L'état de santé des nouveau-nés. Ces derniers étaient classés en deux catégories : nouveau-nés sains et nouveau-nés malades. Parmi les nouveau-nés malades étaient distingués ceux atteints du groupe de maladies ciblées : T21, T18, achondroplasie, Turner et RCIU (pathologies les plus souvent retrouvés en cas de fémur court selon la littérature), et ceux atteints des autres pathologies.

## 7. Analyse statistique

Les différences entre les variables qualitatives (exemples : antécédents maternels, prise de toxique, traitement durant la grossesse, type d'anomalie fœtale, trimestre de découverte de l'anomalie, présence d'un fémur court, examens complémentaires, vitalité du nouveau-né, anomalie néonatale) et les variables quantitatives (exemples : âge maternel, gestité, parité, terme, poids de naissance) ont été évaluées respectivement à l'aide du test du Chi<sup>2</sup> (ou le test exact de Fisher si les effectifs étaient inférieurs à 5) et le test de Mann Whitney. Les tests de Kruskal-Wallis et le test de Wilcoxon ont été utilisés lors des comparaisons de plus de 2 échantillons après avoir vérifié l'absence de normalité à l'aide du test de Shapiro-Wilk.

L'analyse par la régression logistique multivariée avec une procédure pas-à-pas descendant a été réalisée pour estimer des odds ratio avec des intervalles de confiance à 95% (IC95%) afin d'évaluer le fémur court isolé ou non comme facteur de risque de naissance d'un nouveau-né

normal. Les variables explicatives étaient sélectionnées si la significativité  $p$  était inférieure à 0,20 en analyse bivariée. L'adéquation des modèles a été testée à l'aide du test de Hosmer-Lemeshow. Le seuil de significativité  $p$  est fixé à  $p < 0,05$ . Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel SAS v9.0. La CNIL a approuvé cette étude.

## RESULTATS

### 1. Etude descriptive

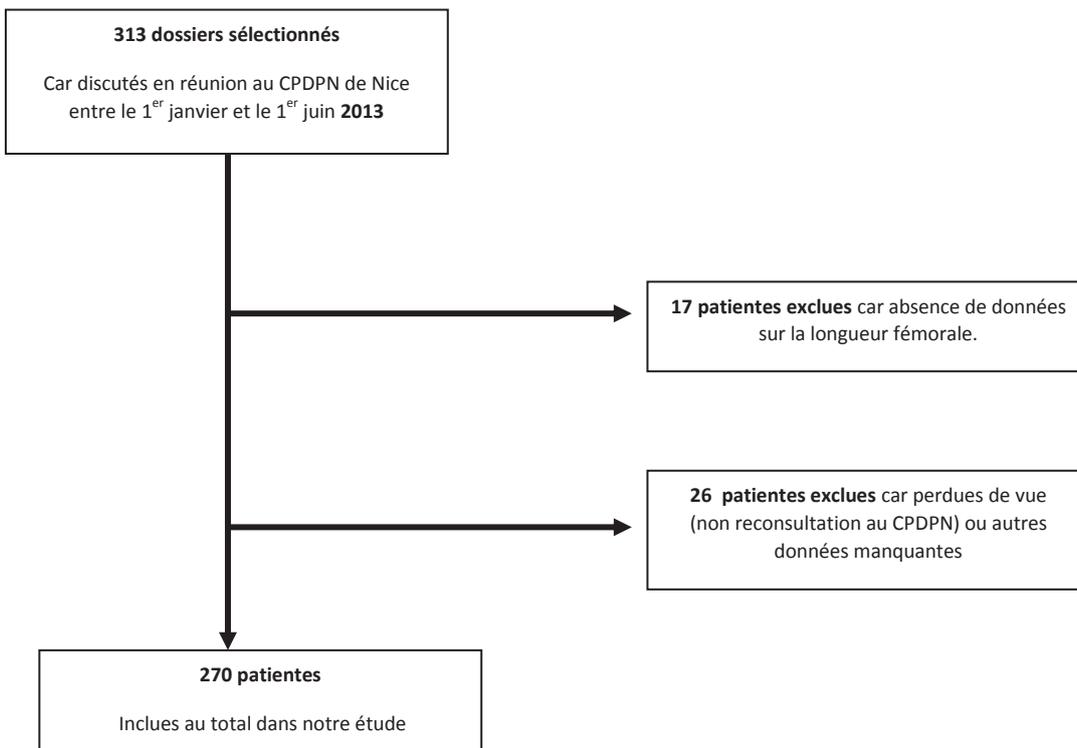
#### 1.1 Description de la population totale étudiée

Nous avons dénombré durant la période de l'étude 313 dossiers inclus au CPDPN de Nice.

Parmi ces 313 dossiers, 43 patientes ont été exclues : 17 d'entre elles n'avaient aucune donnée concernant la longueur fémorale aux différentes échographies obstétricales, et 26 d'entre elles ont été perdues de vue par non re-consultation au CPDPN de Nice ou autres données manquantes

Au total, et après prise en compte des critères d'exclusion, 270 patientes ont été incluses dans notre étude.

**Figure 14** : Diagramme de flux concernant la population étudiée



### 1.1.1 *Descriptif des données maternelles*

#### 1.1.1.1 Age maternel

L'âge maternel moyen des patientes incluses dans l'étude était de 31.6 ans, avec une médiane à 32ans et un écart type de 6.3 ( $p(\text{sw})=0.06$ ).

#### 1.1.1.2 Gestité et Parité

La gestité moyenne des patientes de l'étude était de 2,2 grossesses (avec une médiane à 2 et un écart-type à 1,5) ( $p(\text{sw})<0,0001$ ), et une parité moyenne de 0,7 enfants (avec une médiane à 0 et un écart-type à 0,9) ( $p(\text{sw})<0,0001$ ).

#### 1.1.1.3 Antécédents

Sur les 270 patientes incluses dans l'étude, seules 54 (soit 20.0%) présentaient des antécédents notables ( $p(\text{khi}^2)=0,0003$ ), dont 25 fausses couches spontanées ( soit 46.3% des antécédents), 4 morts fœtales in utéro (soit 7.4% des antécédents), et 5 interruptions médicales de grossesse (soit 9.2%) pour malformation fœtale (délétion du chromosome 21, trisomie 18, cardiopathie, mutation du gène L1CAM : hydrocéphalie liée à l'X et double fente labiomaxillaire), 9 consanguinité parentales(soit 16.7%), 2 toxicomanies(soit 3.7%), 1 trouble psychiatrique traité(soit 1.8%), 8 maladies génétiques maternelles(soit 14.8%),

#### 1.1.1.4 Traitements

Parmi les 270 patientes incluses, 13 (soit 4.8%) avaient bénéficié d'un traitement durant la grossesse ( $p(\text{khi}^2)<0,0001$ ). Parmi elles, on note 4 patientes traitées par anti aggrégants plaquettaires, 3 par L-Thyroxine (hormones thyroïdiennes), 3 par antirétroviraux (Kaletra et Truvada) et enfin 3 par Neuroleptiques, benzodiazépines, ou autres.

#### 1.1.1.5 Tabagisme

Sur l'échantillon de l'étude, 5 seulement avaient fumé (ou avoué avoir fumé) durant la grossesse, soit 1.9% ( $p(\chi^2) < 0,0001$ ).

#### 1.1.1.6 Recours à la PMA

Dans notre étude, 18 patientes soit 6.7% d'entre elles avaient eu recours à la procréation médicalement assistée ( $p(\chi^2) < 0,0001$ ).

### 1.1.2 *Descriptif des données obstétricales et néonatales*

#### 1.1.2.1 Trimestre de découverte de l'anomalie

C'est au cours du deuxième trimestre qu'a eu lieu le plus grand nombre de découverte d'anomalies fœtales. En effet, chez 136 patientes (soit 51.5%) c'est à l'échographie du deuxième trimestre que la découverte a eu lieu contre 78 (soit 29.5%) au premier trimestre et 50 (soit 19%) au troisième ( $p(\chi^2)_{\text{global}} < 0,0001$ ).

#### 1.1.2.2 Examens complémentaires

Sur les 270 patientes incluses dans notre étude, 81 (soit 30%) ont bénéficié d'examens complémentaires : 67 patientes ont bénéficié d'une IRM fœtale (82.7%), 10 d'un scanner fœtal (12.3%), 4 (soit 5%) de prélèvements sanguins à visée génétique, et enfin 159 (59.1%) d'une amniocentèse.

Parmi les 159 amniocentèses réalisées, 62 (39.2%) caryotypes étaient normaux, et donc 97 étaient anormaux soit 60.7% ( $p(\chi^2) = 0,007$ ).

#### 1.1.2.3 Tri-test

Un tri test a été effectué chez 187 patientes, et parmi ceux-ci 25 soit 13.8% sont revenus anormaux ( $p(\chi^2) < 0,0001$ ).

#### 1.1.2.4 Modalités et lieu de naissance

Dans notre population de 270 patientes dont le dossier était inclus au CPDPN de Nice, seulement 53 naissances avaient eu lieu par césarienne (quelque soit le devenir du nouveau-né) soit 19,6% contre 217 naissances par voie basse ( $p(\chi^2) < 0,0001$ ).

Ces naissances avaient eu lieu pour 45% des cas au CHU de Nice (soit 121 d'entre elles).

#### 1.1.2.5 Déclenchement

168 naissances avaient été déclenchées (soit 62.2%, avec  $p(\chi^2) < 0,0001$ )

Pour la majorité des cas dans un contexte d'IMG, ou de MFIU. Plus rarement pour cause maternelle.

#### 1.1.2.6 Terme de naissance

Le terme moyen de naissance des nouveau-nés de notre étude était de 31.8 SA avec une médiane à 36.2SA, et un écart-type 9.4 ( $p(\text{sw}) < 0,0001$ ). Donc la plupart sont nés prématurément.

#### 1.1.2.7 Poids de naissance

Dans notre étude, le poids moyen des nouveau-nés était de 2242.6 g, (médiane 2564g, écart-type 1235.4  $p(\text{sw}) < 0,0001$ ) soit entre le 50<sup>ème</sup> et le 75<sup>ème</sup> percentile.

#### 1.1.2.8 Sexe fœtal

La donnée du sexe fœtal n'a pas toujours été aisée à recueillir. En effet, dans certains cas, la découverte de l'anomalie fœtale était extrêmement précoce (bien avant la possibilité de déterminer le sexe fœtal) ou l'anomalie beaucoup trop important pour pouvoir la prédire.

Néanmoins, nous avons pu conclure que sur les 270 dossiers inclus, 155 nouveau-nés étaient de sexe masculin (soit 57.4%), 106 de sexe féminin (39.3%) et 9 de sexe indéterminé (3.3%). ( $p(\text{sw}) \text{ global} < 0,0001$ ). Soit un sexe ratio de 1.4.

### 1.1.2.9 Interruption médicale de grossesse et mort fœtale in utéro

Parmi nos 270 patientes, 97(soit 35,9%) avaient bénéficié d'une interruption médicale de grossesse, devant des anomalies fœtales d'une particulière gravité ( $p(\chi^2)<0,0001$ ).

Et on avait pu observer 11 morts fœtales in utéro soit 4.1% ( $p(\chi^2)<0,0001$ ).

### 1.1.2.10 Vitalité du nouveau-né

Dans notre étude, 156 nouveau-nés étaient nés vivants, soit 57.8% ( $p(\chi^2)=0,05$ ).

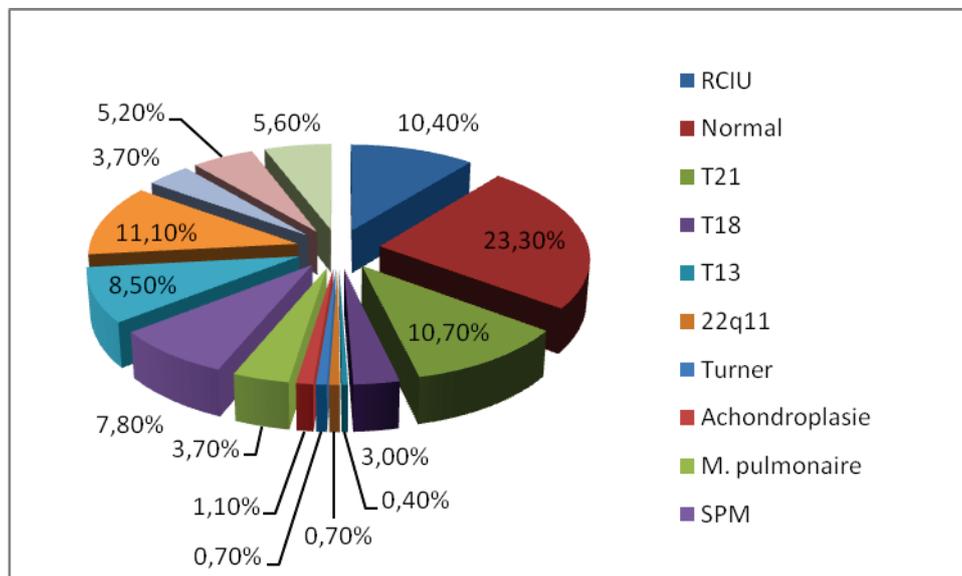
### 1.1.2.11 Etat de santé du nouveau-né

L'état de santé des nouveau-nés de notre étude a été réparti en différentes catégories.

- Dans notre population de 270 patientes, 63 soit 23,3% avaient donné naissance à des nouveau-nés normaux et en bon état de santé.
- 28 nouveau-nés (10,4%) présentaient un RCIU
- Il est à noter que 42 nouveau-nés étaient atteints de maladies chromosomiques, soit 10.7% de trisomie 21 (29 nouveau-nés), 3% de trisomie 18 (8 nouveau-nés), 0.4% de trisomie 13 (1 nouveau-né), 0.7% de syndrome de Di-George (2 nouveau-nés) et 0.7% de syndrome de Turner (2 nouveau-nés).
- Les malformations génétiques à type d'achondroplasie, quant à elles représentaient 1.1% des nouveau-nés de l'étude (3 nouveau-nés étaient atteints).
- Les nouveau-nés atteints de syndromes polymalformatifs représentaient 7.8% de notre population totale (soit 21 nouveau-nés).
- Quant aux autres malformations néonatales , 3.7% étaient pulmonaires (3 hypoplasies pulmonaires, et 7 malformations pulmonaires localisées) , 8.5% cardiaques, 11.1%

neurologiques(1 maladie de Huntington, 1 hémorragie cérébrale sur tératome, 6 hydrocéphalies, 7 acrânies, 4 malformations du corps calleux,2 kystes cérébraux, 1 craniosténose, 1 sclérose tubéreuse de Bourneville, 3 pluri-malformations cérébrales associées, 3 ventriculomégalies), 3.7% orthopédiques (2 hétérodactylie, 4 pieds bots, 2 amélies, 2 clinodactylie avec brachymésophalangie isolée), et enfin 5.2% uro ou néphrologiques (3 kystes rénaux, 1 polykystose rénale, 4 dilatations pyéliquies, 1 mégauretère, 3 dysplasies rénales,1 hypoplasie rénale sévère et enfin 1 hypospade).

**Figure 15 :** Proportion des pathologies néonatales dans la population totale de l'étude.



## 1.2 Description des sous populations

### 1.2.1 Comparaison des groupes

#### 1.2.1.1 Comparaison des données maternelles

##### 1.2.1.1.1 Age maternel

Dans le groupe FC total, l'âge maternel moyen était de 31 ans (médiane à 31.1ans avec un écart-type à 5.7ans). Il était de 29.2ans (médiane 27.9, écart-type 6.9) dans le groupe FC isolé, contre 31.6 ans (médiane 31.7, écart-type 5.1) dans le groupe FC associé.

D'autre part, l'âge maternel moyen était de 31.3 ans (médiane 31.9, écart-type 6.4) dans le groupe anomalies morphologiques excluant un FC et enfin 34.4ans en moyenne (médiane 34.1 écart-type 6.8) dans le groupe sans anomalies morphologiques.

#### 1.2.1.1.2 Gestité

Pour le groupe FC total (isolé et associé) la gestité moyenne s'élevait à 2.1 (médiane à 2, écart-type 1.4). Elle était en moyenne de 1.8 grossesses (médiane de 2 et écart type de 0.7) dans le groupe FC isolé, contre 2.2 (médiane de 2 et écart type de 1.6) dans le groupe FC associé.

La gestité était de 2.2 grossesses (médiane de 2 et écart type de 1.5) dans le groupe anomalies morphologiques excluant un FC et enfin de 2.4 grossesses (médiane de 2 et écart type de 1.4) dans le groupe sans anomalie morphologique.

#### 1.2.1.1.3 Parité

Dans notre étude, la parité moyenne était de 0.6 naissances (médiane de 0, écart-type 0.8) dans le groupe FC total, de 0.6 naissances (médiane de 0 et écart type de 0.8) dans le groupe FC isolé, aussi bien que dans le groupe FC associé.

Elle était de 0.7 naissances (médiane 1 de et écart type de 0.9) dans le groupe anomalies morphologiques excluant un FC et enfin de 0.8 naissance (médiane de 0 et écart type de 1.2) dans le groupe sans anomalie morphologique.

#### 1.2.1.1.4 Antécédents

Dans le groupe FC total, le nombre de patientes présentant au moins un antécédent s'élevait à 8 (soit 16.7%). Dans le groupe FC isolé, seulement 5 patientes (soit 4.6%) présentaient des antécédents au moment de la grossesse (2 mutations génétiques parentales connues, 2 fausses couches spontanées, 1 maladie de Huntington), FCa, 19 mamans (soit 17.4%) présentaient des antécédents notables lors de la grossesse en court, contre 66 (60.6%) dans le groupe autres anomalies hors FC et 19 (17.4%) dans le groupe sans anomalie morphologique

#### 1.2.1.1.5 Traitement

On a pu dénombrer 3 mères dans le groupe FC total (6.3%) prenant un traitement durant la grossesse, 10 mères du groupe anomalies hors FC (soit 76.9%) et 3 dans le groupe FC associé (23.1%).

#### 1.2.1.1.6 Tabagisme

Concernant le tabagisme maternel durant la grossesse, seules 4 mamans du groupe anomalies morphologiques hors FC (soit 80%) et 1 maman dans le groupe FC associé (soit 20%) ont fumé ou avoué avoir fumé durant le grossesse. Au total une seule mère (soit 2.1%) dans le groupe FC total était concernée.

#### 1.2.1.1.7 Recours à la PMA

Enfin, dans le groupe FC isolé, 1 seule patiente (soit 7.7%) avaient eu recours à la PMA, contre 3 (8.6%) dans le groupe FC associé ( ce qui fait au total 4 patientes, 8.3% dans le groupe FC total) , 11 (soit 5.6%) dans le groupe anomalies morphologiques autres que FC et 3 (12%) dans le groupe sans anomalie morphologique.

**Tableau 13 :** Tableau comparatif des données maternelles dans les différents échantillons de la population de l'étude.

	Echantillon total n=270	FC isolé n=13 (0)	FC associé n=35 (1)	FC total n=48	Autre anomalie échographique n=197 (2)	Pas d'anomalie échographique n=25 (3)	p global	p(0vs1vs2vs3)
<b>Age maternel moyen</b>								
Moyenne (écart-type)	31,6(6,3)	29,2(6,9)	31,6(5,1)	31,0(5,7)	31,3(6,4)	34,4(6,8)	p(sw)=0,06/n=270 (0)	p=0,148, n=270(0)
Médiane (Q1 ;Q3)	32,0(26,8;36,3)	27,9(25,1;34,4)	31,7(28,6;35,4)	31,1(26,8;34,4)	31,9(26,6;36,2)	34,1(29,5;39,5)		
<b>Gestité</b>								
Moyenne (écart-type)	2,2(1,5)	1,8(0,7)	2,2(1,6)	2,1(1,4)	2,2(1,5)	2,4(1,4)	p(sw)<0,0001/n=270(0)	p=0,611, n=270(0)
Médiane (Q1;Q3)	2(1;3)	2,0(1,0;2,0)	2,0(1,0;3,0)	2,0(1,0;3,0)	2(1;3)	2(1;3)		
1	98(36,3%)	5(38,5%)	16(45,7)	21(43,8%)	70(35,5%)	7(28,0%)	p(khi2)<0,0001/n=270(0)	p=0,93, n=270(0)
2	94(34,8%)	6(46,2%)	8(22,9%)	14(29,2%)	71(36,0%)	9(36,0%)		
3	45(16,7%)	2(15,4%)	6(17,1%)	8(16,7%)	32(16,2%)	5(20,0%)		
4	10(3,7%)	0	3(8,6%)	3(6,3%)	6(3,1%)	1(4,0%)		
5	9(3,3%)	0	0	0	7(3,5%)	2(8,0%)		
6	7(2,6%)	0	1(2,9%)	1(2,1%)	5(2,5%)	1(4,0%)		
7	4(1,5%)	0	0	0	4(2,0%)	0		
8	8(0,7%)	0	1(2,9%)	1(2,1%)	1(0,5%)	0		
9	1(0,4%)	0	0	0	1(0,5%)	0		
<b>Parité</b>								
Moyenne (écart-type)	0,7(0,9)	0,6(0,8)	0,6(0,8)	0,6(0,8)	0,7(0,9)	0,8(1,2)	p<0,0001/n=270(0)	p=0,880, n=270(0)
Médiane (Q1;Q3)	0(0;1)	0,0(0,0;1,0)	0,0(0,0;1,0)	0,0(0,0;1,0)	1(0;1)	0(0;1)		
0	136(50,4%)	7(53,9%)	20(57,1%)	27(56,3%)	96(48,7)	13(52,0%)	p(khi2)<0,0001/n=270(0)	p=0,64, n=270(0)
1	87(32,2%)	4(30,8%)	9(25,7%)	13(27,1%)	67(34,0)	7(28,0%)		
2	35(13%)	2(15,4%)	5(14,3%)	7(14,6%)	25(12,7%)	3(12,0%)		
3	9(3,3%)	0	1(2,9%)	1(2,1%)	7(3,6%)	1(4,0%)		
4	2(0,7%)	0	0	0	2(1,0%)	0		
5	1(0,4%)	0	0	0	0	1(4,0%)		
<b>PMA oui/non</b>	18(6,7%)	1(7,8%)	3(8,6%)	4(8,3%)	11(5,6%)	3(12,0%)	p(khi2)<0,0001/n=270(0)	p=0,63, n=270(0)
<b>Antécédents oui/non</b>	54(20,0%)	1(7,8%)	7(20%)	8(16,7%)	31(15,7%)	15(60,0%)	p(khi2)<0,0001/n=270(0)	p<0,0001, n=270(0)
<b>Traitement oui/non</b>	13(4,8%)	0 (0%)	3(8,6%)	3(6,3%)	10(5,1%)	0	p(khi2)<0,0001/n=270(0)	p=0,39, n=270(0)
<b>Toxique oui/non</b>	5(1,9%)	0 (0%)	1(2,9%)	1(2,1%)	4(2,1%)	0	p(khi2)<0,0001/n=270(0)	p=0,81, n=270(0)

### 1.2.1.2 Comparaison des données obstétricales et néonatales

#### 1.2.1.2.1 Trimestre de découverte de l'anomalie

Dans notre étude, le diagnostic d'anomalie échographique a été posé au premier trimestre pour aucune patiente dans le groupe FC isolé, contre 13 patientes soit 16.7% dans le groupe FC associé, 44 patientes soit 56.4% dans le groupe anomalies morphologiques autres que FC et enfin pour 21 patientes (soit 26.9%) dans le groupe sans anomalie morphologique.

Il a été posé au second trimestre pour 9 patientes du groupe FC isolé (6.6%), pour 16 patientes (11.8%) du groupe FC associé (soit 25 patientes au total (53.2%) pour le groupe FC total),

108 patientes ( soit 79.4%) du groupe autres anomalies morphologiques et enfin seulement 3 (2.2%) du groupe sans anomalie morphologique.

Et enfin le diagnostic a été plus rarement posé au troisième trimestre de la grossesse, puisqu'il a été posé pour 9 patientes (soit 19.1%) du groupe FC total, soit pour 3 patientes du groupe FC isolé (6.6%), 6 patientes du groupe FC associé (17.1%) , 41 patientes (82%) du groupe autres anomalies morphologiques et enfin il n'a été posé au troisième trimestre pour aucune des patientes du groupe sans anomalie morphologique.

#### 1.2.1.2.2 Examens complémentaires

Nous avons pu conclure que sur les 48 fœtus aux FC (isolés + associés), 13 (soit 27.1 %) avaient bénéficié d'imageries complémentaires.

Parmi les FC associés, au nombre de 35, seulement 7 (soit 20 %) avaient bénéficié d'une IRM.

Parmi les 13 FC isolés, 6 (soit 46.2%) avaient bénéficié d'examens complémentaires ( 5 scanners fœtaux et 1 IRM fœtales).

A noter que parmi le groupe FC associé, 29 mères (soit 74.4%) avaient bénéficié d'une amniocentèse, et que parmi les caryotypes réalisés 10 (33,3%) étaient normaux. En revanche une seule mère portant un fœtus FC isolé avait bénéficié d'une amniocentèse, et le caryotype obtenu était anormal (achondroplasie).

#### 1.2.1.2.3 Modalités et lieu de naissance

Parmi les 48 nouveau-nés présentant un FC anténatal (isolé ou associé), 21 seulement (soit 44,7%) sont nés au CHU de Nice ( $p(\chi^2)=0,466$ ).

Un seul parmi les FC isolés est né au CHU (4.1%), contre 16 nouveau-nés au FC associé( 13.2%), 91 présentant des anomalies autres que le FC (75.2%), et enfin parmi les nouveau-né ne présentant pas d'anomalie morphologique anténatale, 9 (soit 7.4%) sont nés au CHU ( $p=0.75$ ).

Dans le groupe FC total 13 accouchements (27.1%) avaient été réalisés par césarienne (4 isolé et 9 associés) contre 35 (17.8%) dans le groupe autres anomalies et 5 (20%) dans le groupe sans anomalie morphologique échographique.

#### 1.2.1.2.4 Déclenchement

Parmi notre échantillon de 48 fœtus au FC (isolé + associé), 29 (soit 60.4%) étaient nés après déclenchement (3 fémurs courts isolé soit 6.2% et 26 associés soit 54.1%). Dans notre groupe présentant des anomalies autres que FC, 120 naissances (soit 61%) avaient été déclenchées. Enfin dans notre groupe sans anomalie échographique anténatale, 19 (soit 76%) des naissances avaient été déclenchées.

#### 1.2.1.2.5 Terme de naissance

Dans notre étude, le terme moyen de naissance des fœtus FC (isolé + associé) était de 31.7SA (médiane 14.8, écart type 9.1). Il était de 38SA dans le groupe FC isolé (médiane 38.6, écart type 2.9), et de 29.4SA dans le groupe FC associé (médiane 30.7, écart type 9.6).

Les nouveau-nés présentant des anomalies échographiques hors FC en anténatal naissaient en moyenne au terme de 32.5SA (médiane 37.4, écart type 9), et enfin les nouveau-nés sans anomalie échographique anténatale naissaient en moyenne au terme de 26.4SA (médiane 21, écart-type 11.1).

#### 1.2.1.2.6 Poids de naissance

Le poids moyen de naissance de nos différentes catégories (et en accord avec le terme de naissance) était de 2144,5 (médiane 2380, écart-type 1098) dans le groupe FC total, de 2610,8g (médiane 2830g, écart type 636.1) dans le groupe FC isolé, de 1892,0g (médiane 1875g, écart type 1219.7g) dans le groupe FC associé).

Ce poids moyen était de 2307,7g (médiane 2630,0g, écart type 1215.2) dans le groupe présentant des anomalies autres que FC, et enfin de 1866,8g (médiane 1858.5g, écart type 1590.1) dans le groupe ne présentant pas d'anomalie échographique.

#### 1.2.1.2.7 Sexe foetal

Dans notre étude, et dans le groupe FC total (associé et isolé) 17 étaient de sexe féminin (35.4%), 28 masculin (58.3%) et seulement 3 de sexe indéterminé (6.3%).

Toujours concernant le sexe foetal, sur les 13 foetus du groupe FC isolé, 5 étaient des filles (soit 4.7%), et 8 étaient des garçons (5.2%). Aucun n'avait de sexe indéterminé.

Dans le groupe FC associé, et parmi les 35 foetus constituant l'échantillon, 3 étaient de sexe indéterminé (33.3%), 12 étaient des filles (11.3%) et enfin 20 étaient de sexe masculin (12.9%).

Parmi les 197 foetus constituant le groupe autres anomalies morphologiques, 4 (soit 44.4%) étaient de sexe indéterminé, 80 étaient des filles (75.5%) et 113 étaient des garçons.

Enfin dans le groupe sans anomalie morphologique, et parmi les 25 foetus le constituant, 2 seulement étaient de sexe indéterminé, 9 étaient des filles et 14 des garçons.

#### 1.2.1.2.8 Interruption médicale de grossesse et mort foetale in utéro

Dans notre groupe de 48 foetus aux FC total la proportion d'IMG était de 33.3% (soit 16 foetus) et celle de MFIU de 12.5%(6 nouveau-nés).

De façon plus détaillée, 1 seule grossesse avec foetus FC isolé (7.7%) avait bénéficié d'une IMG (pour achondroplasie), contre 15 dans le groupe FC associé (42.9%), et on avait observé aucune MFIU dans le groupe FC isolé contre 6 (17.1%) dans le groupe FC associé .

Dans le groupe autre anomalie 69 grossesses (35%) avaient été interrompues et 4 MFIU (soit 2%) avaient été observées

Enfin dans le groupe sans anomalies morphologiques, 12 IMG (48%) avaient été pratiquées et 1 MFIU (soit 4%) avait été observée.

## 1.2.1.2.9 Vitalité fœtale

Parmi nos 48 FC totaux, 26 (54.2%) étaient nés vivants (12 FC isolés (92.3%), 14 associés (40%)). Le seul FC isolé non vivant, correspond à l'IMG pour achondroplasie, et parmi les 21 FC associés non vivants on retrouve 16 IMG pour syndrome polymalformatif, Trisomie 21, 18 ou RCIU sévère, et 5 MFIU. Dans notre groupe autres anomalies morphologiques, 119 (60.4%) étaient vivants, et enfin 11 nouveau-nés (soit 44 %) dans le groupe sans anomalie échographique.

**Tableau 14 :** *Tableau comparatif des données fœtales et obstétricales dans les différents échantillons de la population de l'étude.*

	Echantillon total n=270	FC isolé n=13 (0)	FC associé n=35 (1)	FC total n=48	Autre anomalie échographique n=197 (2)	Pas d'anomalie échographique n=25 (3)	p global	p(0vs1vs2vs3)
<b>Trimestre de découverte de l'anomalie</b>								
T1	78(29,5%)	0(0%)	13(37,1%)	13(27,7%)	21(87,5%)	44(22,8%)	p(khi2)<0,0001/n=264(6)	p<0,0001, n=264(6)
T2	136(51,5%)	9(75%)	16(45,7%)	25(53,2%)	3(12,5%)	108(56%)		
T3	50(19,0%)	3(25%)	6(17,1%)	9(19,1%)	0	41(21,2%)		
<b>Tritest</b>	25(13,8%)	0(0%)	3(14,3%)	3(9,7%)	7(53,4%)	15(11,0%)	p(khi2)<0,0001/n=181(0)	p=0,0002, n=181(89)
<b>Examen complémentaire</b>	81(30%) p<0,0001; n=270(0)	6(46,2%)	7(20,0%)	13(27,1%)	6(24,0%)	62(31,5%)	p(khi2)<0,0001/n=270(0)	p=0,271, n=270(0)
IRM	67(82,7%)	1(16,7%)	7(100%)	8(61,5%)	6(100%)	53(85,5%)	p(khi2)<0,0001/n=81(0)	p(khi2)=0,003, n=81(0)
TDM	10(12,3%)	5(83,3%)	0	5(38,5%)	0	5(8,1%)		
Autre	4(5%)	0(0%)	0	0(0%)	0	4(6,5%)		
<b>Amniocentèse</b>	159(59,1%)	1(7,7%)	29(74,3%)	30(62,5%)	19(76%)	110(56,1%)	p(khi2)=0,003, n=269(1)	p=0,010, n=269(1)
<b>Caryotype normal</b>	62(39,2%)	0(0%)	10(38,5%)	10(33,3%)	13(68,4%)	39(35,8%)	p(khi2)=0,007, n=158(1)	p(khi2)=0,02, n=158(1)

**Tableau 15 :** *Tableau comparatif des données néonatales dans les différents échantillons de la population de l'étude.*

	Echantillon total n=270	FC isolé n=13 (0)	FC associé n=35 (1)	FC total n=48	Autre anomalie échographique n=197 (2)	Pas d'anomalie échographique n=25 (3)	p global	p(0vs1vs2vs3)
<b>Terme de naissance</b>								
Moyenne	31,8	38	29,4	31,7	32,5	26,4		
(écart-type)	(9,4)	(2,9)	(9,6)	(9,1)	(9,0)	(11,1)		
Médiane (Q1;Q3)	36,2 (25,6;39,4)	38,6 (36;40,9)	30,7 (21,9-39,0)	14,8 (26,9;39,2)	37,4 (26,0;39,4)	21,0 (17,0;37,1)	p(sw)<0,0001/n=270(0)	p=0,003, n=270(0)
<b>Poids de naissance</b>								
Moyenne	2242,6	2610,8	1892	2144,5	2307,7	1866,8		
(écart-type)	(1235,4)	(636,1)	(1219,7)	(1098,4)	(1215,2)	(1590,1)		
Médiane (Q1;Q3)	2564,0 (1095;32)	2830 (2170;3062)	1875 (645;2960)	2380 (1300;3040)	2630 (1222;3240)	1858,5 (335;3225)	p(sw)<0,0001/n=228(42)	p=0,248, n=228(42)
<b>Sexe foetal</b>								
Indéterminé	9(3,3%)	0(0%)	3(8,6%)	3(6,3%)	4(2,0%)	2(8,0%)	p(khi2)<0,0001/n=270(0)	p=0,38, n=270(0)
Fille	106(39,3%)	5(38,5%)	12(34,3%)	17(35,4%)	80(40,6%)	9(36,0%)		
Garçon	155(57,4%)	8(61,5%)	20(57,2%)	28(58,3%)	113(57,4%)	14(56,0%)		
<b>IMG</b>	97(35,9%)	1(7,7%)	15(42,9%)	16(33,3%)	69(35,0%)	12(48,0%)	p(khi2)<0,0001/n=270(0)	p=0,076, n=270(0)
<b>MFIU</b>	11(4,1%)	0	6(17,1%)	6(12,5%)	4(2,0%)	1(4,0%)	p(khi2)<0,0001/n=270(0)	p=0,0004, n=270(0)
<b>Déclenchement</b>	168(62,2%)	3(23,1%)	26(74,3%)	29(60,4%)	120(61,0%)	19(76,0%)	p(khi2)<0,0001/n=270(0)	p=0,005, n=270(0)
<b>Modalité de naissance</b>	53(19,6%)	4(30,8%)	9(25,7%)	13(27,1%)	35(17,8%)	5(20,0%)	p(khi2)<0,0001/n=270(0)	p=0,52, n=270(0)
<b>Vivant ou non</b>	156(57,8%)	12(92,3%)	14(40%)	26(54,2%)	119(60,4%)	11(44,0%)	p(khi2)=0,011/n=270(0)	p=0,004, n=270(0)
<b>Lieu de naissance CHU</b>	121(45,0%)	5(38,5%)	16(47,1%)	21(44,7%)	91(46,2%)	9(36,0%)	p(khi2)=0,100, n=269(1)	p=0,75, n=269(1)

#### 1.2.1.2.10 Etat de santé du nouveau-né

Dans notre population de 48 FC (isolés + associés), on a pu observer 14 nouveau-nés sains (29.2%) (dont 10 FC isolé (76.9%), et 4 associés (11.4%)), 16 RCIU (33.3 %) (2 isolés(15.4%), 4 associés(40%)), 3 trisomies 21 (6.3%)(les 3 provenant du groupe FC associé), 3 trisomies 18 (6.3%) (les 3 étaient des FC associés), une seule trisomie 13 (2.1%)( et il s'agissait d'un FC associé), aucun cas de Di George ou de Turner, 2 achondroplasies (4.2%)(à part égale associé et isolé), 1 seul malformation pulmonaire (2.1%)(il s'agissait d'un FC associé), 2 malformations cardiaques (4.2%) (en l'occurrence 2 FC associés), 3 malformations neurologiques (6.3%)(3 FC associés), 1 malformation uro-néphrologique (2.1%) et 1 malformation génétique autre(faisant partie du groupe FC associé). Enfin 4 présentaient un syndrome poly malformatif (8.3%)(les 4 appartenant au groupe FC associé) et aucun une malformation orthopédique.

Dans notre population de 197 fœtus présentant une malformation autre que FC, on a pu observer 40 nouveau-nés sains (20.3%), 11 RCIU (5.6 %), 3 trisomies 21 (10.2%), 5 trisomies 18 (2.5%), aucune trisomie 13, 2 Syndrome de Di George et 2 syndromes de Turner (1%), aucune achondroplasie, 9 malformations pulmonaires (4.6%), 21 malformations cardiaques (10.7%), 25 malformations neurologiques (12.7%), 13 malformations uro-néphrologiques (6.6%) et 12 malformations génétiques autres (6.1%). Enfin 17 présentaient un syndrome polymalformatif (8.6%) et 10 une malformation orthopédique (5.1%).

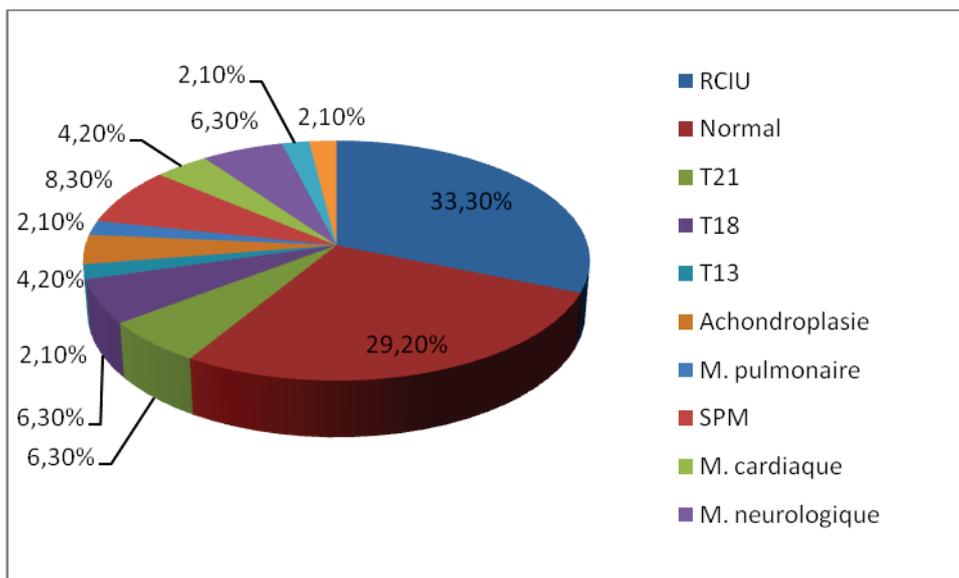
Enfin, Dans notre population de 25 fœtus ne présentant pas d'anomalie morphologique l'échographie, on a pu observer 9 nouveau-nés sains (36%), 1RCIU (4%), 6 trisomies 21 (24%), aucun cas de Trisomie 18, 13, Di George ou Turner, 1 achondroplasie (4%), aucune malformation pulmonaire, orthopédique, cardiaque, pneumologique ou uro-néphrologique, et enfin 2 malformations neurologiques (8%) et enfin 2 maladies génétiques autres que celles sus-citées et aucun syndrome polymalformatif.

Au total, aux vues des différents p obtenus lors de leur comparaison, ces 5 groupes sont comparables sur les points suivants : l'âge maternel, la prise de toxique, la prise de traitement, la PMA et le sexe fœtal ; les p étant  $>0.05$  donc non significatifs.

**Tableau 16:** Tableau comparatif de l'état de santé de nouveau-nés dans les différents échantillons de la population de l'étude.

	Echantillon total n=270	FC isolé n=13 (0)	FC associé n=35 (1)	FC total n=48	Autre anomalie échographique n=197 (2)	Pas d'anomalie échographique n=25 (3)	p global (n=270/0)	p(Ovs1vs2vs3) (n=270/0)
<b>Nné normal</b>	63(23,3%)	10(76,9%)	4(11,4%)	14(29,2%)	40(20,3%)	9(36,0%)	p(khi2)<0,0001	p<0,0001, n=270(0)
<b>RCIU</b>	28(10,4%)	2(15,4%)	14(40%)	16(33,3%)	11(5,6%)	1(4,0%)	p(khi2)<0,0001	p<0,0001, n=270(0)
<b>T21</b>	29(10,7%)	0	3(8,6%)	3(6,3%)	20(10,2%)	6(24,0%)	p(khi2)<0,0001	p=0,094, n=270(0)
<b>T18</b>	8(3,0%)	0	3(8,6%)	3(6,3%)	5(2,5%)	0	p(khi2)<0,0001	p=0,16, n=270(0)
<b>T13</b>	1(0,4%)	0	1(2,9%)	1(2,1%)	0	0	p(khi2)<0,0001	p=0,081, n=270(0)
<b>22q11</b>	2(0,7%)	0	0	0	2(1,0%)	0	p(khi2)<0,0001	p=0,86, n=270(0)
<b>Turner</b>	2(0,7%)	0	0	0	2(1,0%)	0	p(khi2)<0,0001	p=0,86, n=270(0)
<b>Achondroplasie</b>	3(1,1%)	1(7,8%)	1(2,9%)	2(4,2%)	0	1(4,0%)	p(khi2)<0,0001	p=0,017, n=270(0)
<b>M. Pulmonaire</b>	10(3,7%)	0	1(2,9%)	1(2,1%)	9(4,6%)	0	p(khi2)<0,0001	p=0,58, n=270(0)
<b>M. cardiaque</b>	23(8,5%)	0	2(5,7%)	2(4,2%)	21(10,7%)	0	p(khi2)<0,0001	p=0,17, n=270(0)
<b>M. Neuro</b>	30(11,1%)	0	3(8,6%)	3(6,3%)	25(12,7%)	2(8,0%)	p(khi2)<0,0001	p=0,46, n=270(0)
<b>M. Orthopédique</b>	10(3,7%)	0	0	0	10(5,1%)	0	p(khi2)<0,0001	p=0,28, n=270(0)
<b>M. uro/néphrologique</b>	14(5,2%)	0	1(2,9%)	1(2,1%)	13(6,6%)	0	p(khi2)<0,0001	p=0,35, n=270(0)
<b>SPM</b>	21(7,8%)	0	4(11,4%)	4(8,3%)	17(8,6%)	0	p(khi2)<0,0001	p=0,26, n=270(0)
<b>Autre M. Génétique</b>	15(5,6%)	0	1(2,9%)	1(2,1%)	12(6,1%)	2(8,0%)	p(khi2)<0,0001	p=0,65, n=270(0)

**Figure 16 :** Proportion des pathologies néonatales dans le groupe FC total



### *1.2.2 Fréquence des pathologies néonatales en fonction de l'échographie*

Parmi les 13 fœtus diagnostiqués FC isolés en anténatal, seulement 3 se sont révélés être « malades » (toutes maladies confondues) à la naissance (soit 23.1%), contre 10 (soit 76.9%) se sont révélés être sains. A noter que parmi les 3 malades, 1 seul présentait une pathologie génétique ou chromosomique (ici achondroplasie), et deux une pathologie autre.

Dans le groupe FC associé, les résultats sont significativement différents puisque que parmi les 35 fœtus au FC associé, 31 (soit 88.6%) étaient malades (dont 14 soit 40% de maladies recherchées : T21, T18 ou achondroplasie et 17 soit 48.6% d'autres maladies ), contre 4 seulement qui étaient sains (11.4%).

Dans le groupe de 197 fœtus présentant des anomalies morphologiques autres qu'un FC, 157 étaient malades (79.7%) (dont 31 soit 57.3% de maladies recherchées et 126 soit 64% d'autres maladies) et 40 seulement étaient sains (20.3%).

Enfin parmi les 25 fœtus du groupe ne présentant pas d'anomalies morphologiques (mais inclus au CPDPN pour facteurs de risques malformatifs autres), 16 étaient malades (64%) (et à part égale pour les deux groupes maladies chromosomique, génétique et autre maladie) et seulement 9 étaient sains (36%). L'ensemble de ces résultats est significatif puisque ayant un  $p < 0.0001$

**Tableau 17 :** Tableau des fréquences malades/ sains en fonction des résultats de l'échographie morphologique.

	Malade	Sain
<b>Pas d'anomalie morphologique</b>	16 (64,0%)	9 (36,0%)
<b>FC isolé</b>	3 (23,1%)	10 (76,9%)
<b>FC associé</b>	31 (88,6%)	4 (11,4%)
<b>Autre anomalie morphologique</b>	157(79,7%)	40(20,3%)

n: 270 (18)

p<0,0001

**Tableau 18 :** Tableau des fréquences maladies à risque/ autre maladie/ sains en fonction des résultats de l'échographie morphologique.

	Malades		Sains
	Achondroplasie, T21, T18, Turner	Autre maladie	
<b>Pas d'anomalies morphologiques</b>	8 (32,0%)	8 (32,0%)	9(36,0%)
<b>FC isolé</b>	1(7.7%)	2(15.4%)	10 (76,9%)
<b>FC associé</b>	14 (40,0%)	17(48.6%)	4 (11,4%)
<b>Autre anomalie morphologiques</b>	31(15,7%)	126(64%)	40 (20,3%)

n: 270 (18)

p<0,0001

## 2. Etude analytique

Notre étude analytique a été réalisée au sein de notre population totale (soit les 270 dossiers inclus).

### 2.1 Analyse univariée

#### 2.1.1 Age maternel

En analyse univariée, le calcul de l'Odd Ratio (OR) en fonction de l'âge maternel montre que le gain d'une année majore le risque d'anomalie chromosomique par 1.077 [1.028-1.129]. Le résultat est significatif avec un  $p=0.0207$ .

#### 2.1.2 Gestité

De même, en fonction de la gestité, l'OR montre que chaque grossesse en sus, majore ce risque par 1.513 [1.044-2.191]. Ici encore le résultat est significatif ( $p=0.0286$ ).

#### 2.1.3 Parité

Le calcul de l'OR en fonction de la parité montre que pour l'ensemble des mères de notre étude, chaque parité supplémentaire (nouveau-nés antérieurs à la grossesse actuelle) majore le risque par 1,513 avec un intervalle de confiance de [1,044-2,191]. Encore une fois en analyse univariée, le résultat est significatif ( $p=0,0286$ ).

#### 2.1.4 Antécédents

Concernant les antécédents maternels (et ce, quel que soit l'antécédent), l'OR est de 1.964 mais le résultat n'est pas significatif ( $p=0.1072$ ) et l'intervalle de confiance contient le chiffre 1 [0.873-4.419]). On ne peut donc rien conclure sur le rôle des antécédents maternels dans notre étude.

### 2.1.5 Traitements

L'OR calculé en fonction de la prise ou non de traitement durant la grossesse est de 1.015, mais rien ne peut être interprété à ce sujet, les résultats n'étant pas significatifs ( $p=0,982$  et intervalle de confiance [0,271-3,808]).

### 2.1.6 Tabagisme

Pour le tabagisme maternel durant la grossesse, l'OR est de 1,222 avec un intervalle de confiance de [0,134-11,132]. Une fois de plus rien ne peut être conclu quant au rôle du tabagisme, dans le risque d'anomalie chromosomique néonatale, les résultats obtenus n'étant pas significatifs ( $p=0,859$ ).

### 2.1.7 Recours à la PMA

Le recours à la PMA, elle, serait, en analyse univariée et de manière totalement non significative ( $p=0,645$  et intervalle de confiance contenant 1) un facteur protecteur, puisque l'OR est de 0,777[0,266-2,271].

### 2.1.8 Sexe foetal

Concernant le sexe et foetal, et prenant le sexe féminin comme référence, l'OR calculé étant de 1,392[0,784-2,474] montrerait que le sexe foetal masculin expose à un risque d'anomalie génétique multiplié par 1.392. L'intervalle contenant 1 et le  $p=0,702$ , ces résultats ne sont pas significatifs.

### 2.1.9 Anomalies morphologiques à l'échographie

Enfin, voici les résultats concernant les différents groupes d'anomalies échographiques anténatales par rapport au groupe de référence qui est : aucune anomalie morphologique anténatale,

- Le calcul de l'OR en fonction de la présence d'un fémur court isolé montre qu'il s'agirait d'un facteur protecteur, OR= 0,169[0,037-0,777] et ce chiffre est très largement significatif ( $p=0,0003$ ).

- L'OR du groupe fémur court associé montre qu'il s'agirait d'un facteur de risque, puisque la présence d'un fémur court associé majorerait le risque d'anomalie chromosomique par 4,359 [1,161-16,373] et de manière significative ( $p=0,0024$ ).
- Enfin, et de manière totalement non significative, la présence d'une anomalie morphologique anténatale autre qu'un fémur court aurait une tendance à majorer le risque d'anomalie chromosomique. Elle le multiplie par 2,208 puisque il s'agit de l'OR calculé, avec un intervalle de confiance de [0,909-5,362] contenant 1, et un  $p=0,0132$ .

## 2.2 Analyse multivariée

### 2.2.1 Age maternel

En analyse multivariée, et concernant l'OR en fonction de l'âge maternel, nous retrouvons des résultats similaires à ceux obtenus en analyse univariée, et encore une fois significatifs. En effet, le calcul de l'Odd Ratio (OR) en fonction de l'âge maternel montre que le gain d'une année majore le risque d'anomalie chromosomique par 1.086 [1.028-1.147]. Le résultat est significatif avec un  $p=0.0037$  et l'intervalle de confiance ne contient pas le chiffre 1.

### 2.2.2 Gestité

En analyse multivariée, les résultats de l'OR en fonction de la gestité deviennent non significatifs et donc ininterprétables. Il est calculé à 0.989 avec un intervalle de confiance à [0.668-1.464] et un  $p$  est égal à 0.955.

### 2.2.3 Parité

Le calcul de l'OR en fonction de la parité montre, comme en analyse univariée, que pour l'ensemble des mères de notre étude, chaque parité supplémentaire (nouveau-nés antérieurs à la grossesse actuelle) majore le risque par 1,344. Néanmoins en multivariée, ce résultat devient non exploitable car non significatif avec un intervalle de confiance de [0,778-2,321], et un  $p=0,2892$ .

#### 2.2.4 Antécédents

Concernant les antécédents maternels, le résultat de l'OR est de 2,636 et, comme en analyse univariée, reste non significatif (  $p=0,0946$  et intervalle de confiance contient le chiffre 1 [0,846-8,209]).

#### 2.2.5 Traitement

Voici l'OR calculé en fonction de la prise ou non de traitement durant la grossesse, qui nous montre de manière non significative (et donc ininterprétable) qu'il s'agirait d'un facteur cette fois-ci protecteur en multivarié 0,376 (intervalle de confiance [0,087-1,626] et  $p=0,1902$ ).

#### 2.2.6 Tabagisme

En multi comme en univarié l'OR en fonction du tabagisme maternel durant la grossesse bien qu'égal à 0.997 , reste ininterprétable (intervalle de confiance : [0,092-10,818]et  $p=0,9977$ ).

#### 2.2.7 Recours à la PMA

Le recours à la PMA, elle, serait en analyse multivariée (comme en univarié ci-dessus) et de manière totalement non significative ( $p=0,4571$  et intervalle de confiance contenant 1) un facteur protecteur, puisque l'OR est de 0,602[0,294-2,294]. On ne peut donc rien en conclure .

#### 2.2.8 Sexe foetal

Concernant le sexe foetal, et prenant le sexe féminin comme référence, l'OR calculé étant de 1,582[0,833-3,002] montre que le sexe foetal masculin expose à un risque d'anomalie génétique multiplié par 1.582. L'intervalle contenant 1 et le  $p=0,8401$ , ces résultats ne sont pas significatifs, tout comme en analyse univariée.

### 2.2.9 Anomalies morphologiques à l'échographie

Enfin, en analyse multivariée, voici les résultats concernant les différents groupes d'anomalies échographiques anténatales par rapport au groupe de référence qui est : aucune anomalie morphologique anténatale,

- Comme en univarié, le calcul de l'OR en fonction de la présence d'un **fémur court isolé** révèle à nouveau qu'il s'agit d'un facteur protecteur, OR= 0,385[0,071-2,095], et ce chiffre est significatif ( $p=0,002$ ).
- L'OR du groupe **fémur court associé** confirme qu'il s'agit d'un facteur de risque, puisque la présence d'un fémur court associé majore le risque d'anomalie chromosomique par 10,056[2,208-45,795] et de manière encore plus forte qu'en univarié. Ces résultats restent hautement significatifs  $p=0,001$ .
- Enfin, la présence d'une anomalie morphologique anténatale **autre qu'un fémur court** majore le risque d'anomalie chromosomique de manière très importante, elle le multiplie par 5,182 puisque il s'agit de l'OR calculé, et ce résultat devient significatif en analyse multivariée avec un intervalle de confiance de [1,675-16,032] contenant 1, et un  $p=0,0026$ .

**Tableau 19** : Régression logistique dans la population totale de l'étude

	n	Univarié OR[95%IC]	p	Multivarié Ora[95%IC]	p
<b>Age</b>	270	1,08[1,03-1,13]	0,0017	1,09[1,03-1,15]	0,003
<b>Gestité</b>	270	1,35[1,05-1,74]	0,0207	0,99[0,67-1,46]	0,955
<b>Parité</b>	270	1,51[1,04-2,19]	0,0286	1,34[0,78-2,32]	0,289
<b>Antécédents Mat</b>	270	1,96[0,87-4,42]	0,1027	2,64[0,85-8,21]	0,094
<b>Tabac</b>	270	1,22[0,27-3,80]	0,859	0,99[0,09-10,82]	0,998
<b>Traitements</b>	270	1,01[0,27-3,80]	0,982	0,38[0,09-1,63]	0,192
<b>PMA</b>	270	0,78[0,27-2,27]	0,645	0,60[0,29-2,29]	0,457
<b>Sexe</b>					
Indéterminé	270	3,01[0,36-25,15]	0,381	3,19[0,35-29,11]	0,403
Fille		1		1	
Garçon		1,39[0,78-2,47]	0,702	1,58[0,83-3,0]	0,841
<b>Anomalie Morphologique</b>	270				
Aucune		1		1	
FC isolé		0,17[0,04-0,78]	0,0003	0,38[0,07-2,09]	0,002
Autre sans FC		2,21[0,91-5,36]	0,0132	5,18[1,67-16,03]	0,003
FC associé		4,36[1,16-16,37]	0,0024	10,05[2,21-45,79]	0,001

### 2.3 Test de performance dans la population totale

Si non considérons le diagnostic de FC anténatal (tout confondu : isolé et associé) comme un test de performance, voici les valeurs de sa sensibilité et de sa spécificité pour le diagnostic des 5 pathologies qui, dans la littérature, lui sont le plus communément associées.

### 2.3.1 Trisomie 21

Pour le diagnostic de trisomie 21, le test diagnostic « fémur court » a une excellente spécificité (94.61%) avec un intervalle de confiance et de [0.0 8575-0.103.6], mais une sensibilité nulle (estimée à 0%).

Sa valeur prédictive positive (VPP) est donc de 0%, alors que sa valeur prédictive négative (VPN) est de 89%.

**Tableau 20** : Table de performance du test FC pour la trisomie 21

		Trisomie 21	
		0	1
FC total	0	228	29
	1	13	0
total		241	29
manquant		0	0

chi2	p=0,41
sensibilité	0,00%
spécificité	94,61%
RV+	0,00
RV-	1,06
VPP	0%
VPN	89%

	SD	IC95%inf	IC95%sup
Sensibilité	0,00%	0,00%	0,00%
Spécificité	8,86%	85,75%	103,46%

## 2.3.2 Trisomie 18

De manière similaire à celui de la trisomie 21, le test diagnostique « fémur court » pour le diagnostic de trisomie 18 a une excellente spécificité (95.04%) avec un intervalle de confiance de [0.086-0.103.6], mais une sensibilité tout aussi médiocre (estimée à 0%).

Sa valeur prédictive positive (VPP) est donc de 0%, alors que sa valeur prédictive négative (VPN) est de 97%.

**Tableau 21** : Table de performance du test FC pour la trisomie 18

		Trisomie 18	
		0	1
FC total	0	249	8
	1	13	0
total		262	8
manquant		0	0

chi2	p=1.0
sensibilité	0,00%
spécificité	95.04%
RV+	0,00
RV-	1,0
VPP	0%
VPN	97%

	SD	IC95%inf	IC95%sup
Sensibilité	0,00%	0,00%	0,00%
Spécificité	8,51%	86.53%	103,55%

### 2.3.3 Achondroplasie

Pour le diagnostic d'achondroplasie, le test diagnostic « fémur court » a une excellente spécificité : 95.51% (avec un intervalle de confiance de [0.0148-0.0518]) et une sensibilité estimée à 33.33% (avec un intervalle de confiance de [0.0873-0.103]).

Sa valeur prédictive positive (VPP) est de 8%, alors que son excellente valeur prédictive négative (VPN) est de 99%.

**Tableau 22** : Table de performance du test FC pour l'achondroplasie

		Achondroplasie	
		0	1
FC total	0	255	2
	1	12	1
total		267	3
manquant		0	0

chi2	p=0.009
sensibilité	33.3%
spécificité	95.51%
RV+	7.42
RV-	0.70
VPP	8%
VPN	99%

	SD	IC95%inf	IC95%sup
Sensibilité	18.48%	14.85%	51.81%
Spécificité	8,12%	87.38%	103.63%

### 2.3.4 Syndrome de Turner

Concernant le diagnostic de monosomie X , le test diagnostic « fémur court » a également une excellente spécificité : 95.15% (avec un intervalle de confiance de [0.00882-0.0867] et une sensibilité estimée à 0% .

Sa valeur prédictive positive (VPP) est nulle, alors que son excellente valeur prédictive négative (VPN) est de 99%.

**Tableau 23** : Table de performance du test FC pour le syndrome de Turner

		Syndrome de Turner	
		0	1
FC total	0	255	2
	1	13	0
total		268	2
manquant		0	0

chi2	p=1.0
sensibilité	0,00%
spécificité	95,15%
RV+	0,00
RV-	1,05
VPP	0%
VPN	99%

	SD	IC95%inf	IC95%sup
Sensibilité	0,00%	0,00%	0,00%
Spécificité	8,42%	86,73%	103,57%

### 2.3.5 Retard de croissance intra-utérin

Enfin concernant le RCIU, le fémur court à une spécificité estimée à 95.45% (avec un intervalle de confiance à [0.0872-0.1036]) et une sensibilité à 7.14%.

Sa VPP à 15% alors que se VPN bien meilleure est à 90%.

**Tableau 24** : Table de performance du test FC pour le RCIU

		RCIU	
		0	1
FC total	0	231	26
	1	11	2
total		242	28
manquant		0	0

chi2	p=0,62
sensibilité	7,14%
spécificité	95,45%
RV+	1,57
RV-	0,97
VPP	15%
VPN	90%

	SD	IC95%inf	IC95%sup
Sensibilité	10,10%	-2,95%	17,24%
Spécificité	8,17%	87,29%	103,62%

### 2.4 Test de performance dans une sous-population donnée

Dans le but d'affiner notre étude et donc la significativité du test diagnostic fémur court, nous avons fait le choix de reformuler nos tests de performance dans une nouvelle sous population qui est : fémur court total. Nous allons donc cette fois calculer les valeurs de la sensibilité, spécificité du test diagnostic de fémur court *isolé*.

## 2.4.1 Trisomie 21

Pour le diagnostic de trisomie 21, le test diagnostic « fémur court isolé » a une bonne spécificité (71,11%) avec un intervalle de confiance et de [0.0 53-0.088], mais une sensibilité médiocre (estimée à 0%).

Sa valeur prédictive positive (VPP) est donc de 0%, alors que sa valeur prédictive négative (VPN) est de 91%.

**Tableau 25** : Table de performance du test FC isolé pour la trisomie 21

		caryotype 21	
		0	1
FC isolé	0	32	3
	1	13	0
total		45	3
manquant		0	0

chi2	p=0,41
sensibilité	0,00%
spécificité	71,11%
RV+	0,00
RV-	1,41
VPP	0%
VPN	91%

	SD	IC95%inf	IC95%sup
Sensibilité	0,00%	0,00%	0,00%
Spécificité	17,77%	53,34%	88,88%

## 2.4.2 Trisomie 18

De manière similaire à celui de la trisomie 21, le test diagnostique « fémur court isolé » pour le diagnostic de trisomie 18 a une bonne spécificité (71.11%) avec un intervalle de confiance de [0.53-0.88], mais une sensibilité tout aussi médiocre (estimée à 0%).

Sa valeur prédictive positive (VPP) est donc de 0%, alors que sa valeur prédictive négative (VPN) est de 91%.

**Tableau 26** : Table de performance du test FC isolé pour la trisomie 18

		caryotype 18	
		0	1
FC isolé	0	32	3
	1	13	0
total		45	3
manquant		0	0

chi2	p= 1,0
sensibilité	0,00%
spécificité	71,11%
RV+	0,00
RV-	1,41
VPP	0%
VPN	91%

	SD	IC95%inf	IC95%sup
Sensibilité	0,00%	0,00%	0,00%
Spécificité	17,77%	53,34%	88,88%

### 2.4.3 Achondroplasie

Pour le diagnostic d'achondroplasie, les résultats du test diagnostique « fémur court isolé » sont légèrement différents. Si la spécificité est estimée à 73.91% (intervalle de confiance [0.56-0.91], la sensibilité, elle, est évaluée à 50% (intervalle de confiance à [0.30-0.69])

Sa valeur prédictive positive (VPP) est de 8%, alors que son excellente valeur prédictive négative (VPN) est de 97%.

**Tableau 27** : Table de performance du test FC isolé pour l'achondroplasie

		Achondroplasie	
		0	1
FC isolé	0	34	1
	1	12	1
total		46	2
manquant		0	

chi2	p= 0,009
sensibilité	50,00%
spécificité	73,91%
RV+	1,92
RV-	0,68
VPP	8%
VPN	97%

	SD	IC95%inf	IC95%sup
Sensibilité	19,60%	30,40%	69,60%
Spécificité	17,21%	56,70%	91,13%

#### 2.4.4. Syndrome de Turner

Les valeurs de la sensibilité, spécificité, ainsi que les VPP et VPN n'ont pas pu être réalisées dans cet échantillon de population. En effet aucun cas de Syndrome de Turner n'a été diagnostiqué dans notre étude.

**Tableau 28** : Table de performance du test FC isolé pour le syndrome de Turner

		Turner	
		0	1
FC isolé	0	35	0
	1	13	0
total		48	0
manquant		0	0

## 2.4.5 Retard de croissance intra-utérin

Enfin concernant le RCIU, le fémur court à une spécificité estimée à 63.63 % (avec un intervalle de confiance à [0.47-0.84]) et une sensibilité à 12.50% .

Sa VPP à 15% alors que se VPN bien meilleure est à 60%.

**Tableau 29** : Table de performance du test FC isolé pour le RCIU

		RCIU	
		0	1
FC isolé	0	21	14
	1	11	2
Total		32	16
Manquant		0	0

chi2	p=0,62
sensibilité	12,50%
spécificité	65,63%
RV+	0,36
RV-	1,33
VPP	15%
VPN	60%

	SD	IC95%inf	IC95%sup
Sensibilité	12,96%	-0,46%	25,46%
Spécificité	18,62%	47,01%	84,24%

En définitive, concernant les tests de performance diagnostique, l'ensemble des résultats obtenus en modifiant notre population totale et la restreignant à la population de fémur court totale, sont quasiment similaires à ceux obtenus dans la population incluant l'ensemble des dossiers CPDPN sur 6 mois.

Le test diagnostic fémur court isolé est donc un test plus spécifique que sensible, dont les VPP sont nulles et les VPN élevées. Seul le cas de l'achondroplasie est différent, puisque c'est une pathologie pour laquelle le test fémur court isolé semble avoir une meilleure sensibilité. Sa VPP reste néanmoins médiocre.

## DISCUSSION

En France, la découverte d'un FC anténatal (isolé ou associé) impose bon nombre d'étapes difficiles pour le couple parental et le praticien : bilans sanguins, amniocentèse, ponction trophoblastique, voire imagerie telle que Scanner ou IRM. La route vers le diagnostic est longue. Si finalement le fœtus s'avère sain dans la plupart des cas, le praticien sera parfois amené à faire l'annonce aux parents d'une maladie d'une particulière gravité.

Très peu d'auteurs se sont intéressés plus précisément au devenir du FC isolé. Hors, en pratique quotidienne, la prise en charge diagnostique est souvent différente que les FC soient isolés ou associés, et, dans la majorité des cas, un fœtus porteur d'un FC isolé semble présumer d'une absence de pathologie chez le nouveau-né.

Alors dans ces conditions, comment justifier que tous les fémurs mesurés courts, isolés ou non, imposent aujourd'hui un suivi obstétrical si serré et un nombre aussi important d'exams complémentaires maternels, à la fois douloureux et traumatisants ?

Nous avons cherché à répondre à cette question à l'aide d'une étude descriptive, rétrospective visant à évaluer la valeur réelle d'un diagnostic anténatal de fémur court isolé sur le devenir néonatal. L'objectif est à court et moyen terme d'essayer de moduler, et assouplir nos pratiques médicales, notre prise en charge, mais également d'adapter notre discours en tant que professionnel de santé, un discours qui s'adresse à des parents en difficulté au moment de l'annonce et souvent dans un état de fragilité psychique.

## 1. Originalité de notre étude

Dans la littérature, de nombreuses études se sont déjà intéressées aux problèmes liés au diagnostic anténatal de fémur court, mais très peu au cas particulier du fémur court isolé, dont la présence et les examens complémentaires qu'il engendre sont aujourd'hui au centre des préoccupations.

Les 3 seules études qui ont traité du sujet avaient soit une définition du « fémur court » qui n'était pas en accord avec les définitions officielles du CFEF (<5<sup>ème</sup> percentile pour l'étude de Papageorghiou et al. (45)), soit ne s'intéressait qu'aux devenirs maternel et néonatal immédiat sans présumer de la présence ou non d'une malformation néonatale, et enfin, pour l'étude de Morales-Rosello et al (69), les auteurs ne se concentraient que sur 2 types de pathologies néonatales à savoir le syndrome de Down et l'achondroplasie, en excluant totalement d'autres pathologies pourtant essentielles dans ce sujet.

Notre étude, elle, a inclus 270 dossiers issus du CPDPN de Nice, parmi lesquels 48 cas de fémurs courts dont la définition suit les seuils et les règles très précises du CFEF (organisme référent dans le domaine de l'échographie fœtale en France). Tous les cas dont la mesure n'a pas été faite selon les recommandations ou dont le seuil n'était pas celui établi par le CFEF étaient exclus.

Elle s'est intéressée au devenir des fœtus porteurs de fémur court isolé et associé en se concentrant, après une revue bibliographique sur le sujet, sur l'ensemble des pathologies les plus communément en lien avec la présence d'un fémur court anténatal (RCIU, achondroplasie, trisomie 21,18,13, syndrome de Turner). Notre étude a donc pour but d'avoir une vision large en matière de devenir néonatal.

D'autre part aucune des études retrouvées dans la littérature n'a effectué de test de performance diagnostic, d'où l'originalité de celle-ci qui s'est efforcé de réaliser ces calculs pour deux tests de dépistage différents : le test « fémur court total et le test fémur court isolé ».

En définitive, l'originalité de notre étude réside à la fois dans le choix restreint de la cohorte (fémur court isolé peu étudié dans la littérature), sur la rigueur de la sélection concernant les mesures biométriques (en accord avec les recommandations françaises), sur l'exhaustivité des pathologies prises en compte et enfin sur la méthode analytique qui inclut des tests de performance diagnostique encore jamais réalisés jusque-là sur ce sujet.

## 2. Analyse de notre population FC

Notre étude a été menée en deux étapes successives.

Tout d'abord, nous avons fait le choix d'une population totale incluant l'ensemble des patientes dont le dossier a été discuté au CPDPN de Nice sur la période de janvier à juin 2013, soit 270 patientes. Il s'agit d'une population large, dont le point commun est le déroulement d'une grossesse dite potentiellement anormale. Cette première partie d'étude nous a permis d'avoir une vision d'ensemble sur la cohorte d'intérêt.

Par la suite nous avons décidé d'affiner nos résultats, et de nous concentrer sur une sous-population, plus restreinte, s'élevant à 48 : l'ensemble des fœtus porteurs de fémur court (anomalie isolée ou associée).

### 2.1 Différence fémur court associé et isolé

Dans un premier temps, l'étude nous a permis de comprendre qu'il est essentiel de faire la part des choses entre un fémur court isolé et un fémur court associé, élément qui n'a pas toujours été pris en compte dans la littérature.

En effet, parmi l'ensemble des FC isolés de notre étude, 76.9% des nouveau-nés étaient sains contre 23.1% malades. Ces résultats sont d'ailleurs similaires à ceux retrouvés dans l'étude de 2008 de Papageorghiou et al. (45). Cette tendance est en revanche totalement inversée en cas de fémur court associé à d'autres anomalies morphologiques puisque 11.4% seulement des fémurs courts associés étaient sains contre 88.6% malades. Les résultats sont significatifs mais il ne s'agit encore là que des prémices de l'étude, puisque simplement descriptif.

L'étude nous démontre encore une fois ce que l'on peut observer dans notre pratique courante : les mères dont les fœtus présentent une longueur fémorale anormale bénéficient d'un nombre important d'exams complémentaires entraînant une surmédicalisation de la grossesse. Néanmoins, à l'inverse du cas FC associé, bien que notre étude montre que 46.2% soit presque la moitié des FC isolés, avaient bénéficié d'une imagerie fœtale, elle souligne également la tendance spontanée du CPDPN à limiter la réalisation d'amniocentèses en cas de fémur court isolé, puisqu'une seule de nos mères dont le fœtus était porteur d'une FC isolé avait bénéficié d'une amniocentèse (il s'agissait d'une achondroplasie pour laquelle a été réalisée par la suite une IMG). Les mères porteuses de fœtus FC associés, elles, avaient bénéficié pour 20% d'entre elles d'une imagerie et 74.3% d'entre elles d'une amniocentèse.

Pour quelle raison ? Peut-être que dans notre pratique habituelle, la présence d'un fémur court isolé est moins source d'inquiétude pour le praticien qu'un fémur court associé à d'autres anomalies échographiques, et que l'imagerie fœtale reste une première étape, souvent normale, ne justifiant pas la réalisation d'un geste invasif secondairement ou simplement que la poursuite du suivi échographique morphologique et des biométries suffit à rassurer quant au devenir néonatal.

L'étude analytique pousse plus loin la réflexion et nous prouve que le fémur court associé est un facteur de risque d'anomalies chromosomiques néonatales significatif en étude uni comme multivariée, et qu'à contrario, le fémur court isolé, lui serait, en uni comme en multivarié, un facteur protecteur pour ces pathologies aussi étonnant que cela puisse paraître... En conclusion, et en accord avec les résultats de notre analyse descriptive, il paraît donc indispensable d'adopter une attitude différente, tant au niveau du discours tenu aux parents qu'à la prise en charge de ces grossesses, que l'on se trouve dans le cas d'un fémur court isolé ou associé.

## 2.2 Devenir des fémurs courts isolés

Dans un second temps, et d'un point de vue descriptif, cette étude nous a permis de réaliser que les mères FC isolés semblent accoucher plus régulièrement dans leur maternité d'origine (sans le stress du transfert in utero et du changement d'équipe), de manière plus physiologique et à un terme plus avancé que les autres échantillons de population.

En effet, dans notre étude la part des FC isolés nés au CHU est nettement moins importante que celle des autres catégories : seuls 38.5% des FC isolés naissent au CHU contre 45% des fœtus autres anomalies et 47.1% des FC associés.

De même, les modalités de naissance des FC isolés semblent plus « physiologiques » que celles des autres catégories : 23.1% de déclenchements contre 62.2% dans la population totale et 74.3% des FC associés. Le nombre de césariennes n'est pas significativement différent selon les groupes.

Enfin les nouveau-nés FC isolé ont les termes de naissance moyens les plus avancés. La moyenne du terme dans ce groupe est à 38SA contre 31.8SA dans notre population totale et 29.4SA dans notre population FC associé. Les grossesses FC isolés se poursuivent donc à des termes plus tardifs, réduisant ainsi pour le nouveau-né les risques liés à la prématurité.

En définitive, en comparaison avec le reste de notre population, les mères FC isolé semblent de manière générale avoir un accouchement plus physiologique et moins pourvoyeur de stress que celles du groupe FC associé.

De tous les groupes composant notre échantillon de 270 grossesses, c'est dans le groupe FC isolé qu'on note le taux le plus bas d'IMG (7.7% contre 35.9% dans la population totale) et de MFIU (0% contre 4.1% dans la population totale). La seule IMG du groupe FC isolé correspond à la découverte d'une achondroplasie, dont le diagnostic a été confirmé par un TDM osseux fœtal et une amniocentèse.

C'est encore une fois dans le groupe FC isolé qu'on note la proportion la plus importante de nouveau-nés vivants et viables (92.3% contre 57.8% dans notre population totale).

Pour finir, et concernant l'état de santé des nouveau-nés de notre étude, c'est à nouveau dans le groupe FC isolé qu'on retrouve le plus grand nombre de nouveau-nés sains (76.9% contre 23.3% dans la population totale).

Ce sont donc des résultats encourageants et rassurants quant au pronostic des fœtus porteurs de FC isolés rencontrés dans notre pratique quotidienne.

### 2.3 Valeur du test diagnostic fémur court

Le test de performance diagnostic a été réalisé en deux temps.

Dans un premier temps nous avons étudié la valeur du test « fémur court total ». Et sa conclusion tranchée et claire est que ce test a une sensibilité nulle et une VPP médiocre pour l'ensemble des pathologies recherchées : RCIU, Trisomie 18,13 et 21. En d'autres termes : la présence d'un fémur court anténatal associé ou non à d'autres anomalies morphologiques ne permet pas de prédire de l'état de santé du nouveau-né. Mais son absence prédit l'absence des pathologies sélectionnées, en effet sa spécificité et sa VPN sont de façon générale excellentes.

Dans un deuxième temps c'est dans la sous population fémur court total que l'on a étudié le test de performance diagnostic pour la variable « fémur court isolé ». Et l'élément à retenir est que quel que soit la sous population choisie la conclusion reste la même, le test « fémur court isolé » a lui aussi une très mauvaise sensibilité et VPP pour l'ensemble des pathologies recherchées.

Petite exception pour deux cas : le RCIU et l'achondroplasie où la sensibilité est légèrement meilleure.

Concernant plus particulièrement ces deux pathologies, et comme le soulignent les études de Papageorghiou et al. et de Ventura (45)(50), plus qu'un test de dépistage, le fémur court isolé semble être un signe précoce d'alerte. En effet, dans leur étude, 40% des fœtus fémurs courts isolés entre 18 et 24SA présentaient effectivement un RCIU, c'est d'ailleurs probablement le suivi échographique qui apporte cette réponse. Concernant l'achondroplasie, la longueur fémorale alerte sur les autres os du squelette et permet à l'échographiste d'en étudier la forme et de préconiser si nécessaire un scanner osseux à visée diagnostic, cette démarche apparaît alors simple et rapide à mettre en place.

Les tendances de nos résultats sont en accord avec la méta-analyse de 2005 de Viossat P. et al. (75) qui s'était efforcée de calculer les sensibilités et spécificités de plusieurs tests diagnostic (dont le fémur court) pour le diagnostic de trisomie 21. Cette étude avait révélé que la spécificité du test était bonne, mais surtout bien meilleure que sa sensibilité (quasiment toujours inférieure à 50%).

### 3 Etude du paramètre FC

#### 3.1 Longueur fémorale : quel seuil adopter et intérêt des courbes personnalisées

La mesure de la longueur fémorale est de réalisation peu aisée en pratique. Aujourd'hui on remarque une nette disparité des méthodes et de la rigueur des mesures de la LF entre les différents centres selon la littérature internationale.

Au-delà des techniques de mesure, les seuils limites de LF sont aussi très différents en fonction des centres. En effet, il existe de nombreuses tables de références dans la littérature mais chacun peut constater qu'elles ne sont que rarement superposables. Ceci tient à la variabilité des éléments nécessaires à leur élaboration : importance des échantillons de population par tranche d'âge gestationnel, nombre de praticiens impliqués dans l'étude, particularités anthropométriques etc.(22)

Ces courbes sont invariablement utilisées pour le report des mesures échographiques, quel que soit la taille des parents du fœtus. Nous pouvons cependant supposer que certains troubles de la

croissance fœtale mis en évidence sont en réalité imputables à une taille fœtale constitutionnellement petite ou grande.

La taille maternelle influencerait-elle la LF fœtale ? Certains auteurs semblent l'envisager. Dans une étude de Pierce B. et al. datant de 2001, une corrélation statistiquement significative avait été démontrée entre la taille maternelle et la LF à 18 et 19SA (98). Par ailleurs la taille des parents est la plupart du temps évoquée et prise en compte dans les décisions de prise en charge des anomalies de la croissance fœtale, sans pour autant que cela figure dans les protocoles ou recommandations, notamment lorsque des examens complémentaires doivent être programmés.

De même , certaines études ont montré que des variations de LF fœtales seraient observées en fonction de l'ethnie et de l'origine de la mère : les fœtus de mères noires auraient une LF plus importante que ceux nés de mères blanches , et les fémurs les plus courts seraient retrouvés chez les fœtus nés de mères asiatiques (18)(23).

En France les échographistes utilisent couramment comme référence les courbes du CFEF, courbes sur lesquelles il suffit de placer la valeur de la LF en fonction du nombre de SA. Elles ont été obtenues grâce à une étude multicentrique menée en 2000 auprès de plus de 10 000 patientes (22). Bien que fiables et rigoureusement élaborées, ces courbes ne tiennent pas compte de l'ethnie, de l'âge, ni de la taille maternelle. De même, datant de plus de 15ans, sont-elles encore en accord avec les normes actuelles ? La taille moyenne de la population n'a-t-elle pas changé depuis ces 15 dernières années ?

Alors , à terme, et comme le suggèrent certains articles ne faudrait-il pas élaborer des courbes dites « personnalisées » , différentes en fonction des pays, prenant en compte cette fois les différentes caractéristiques parentales (telles que la taille et l'ethnie par exemple) ?(103)(104)

Les courbes AUDIPOG (modélisation prenant en compte la taille, le rang et le sexe de l'enfant, ainsi que l'âge, la taille et le poids de la mère) constituent déjà une grande avancée dans le domaine,

mais de nouvelles courbes plus exhaustives permettraient certainement la diminution des examens de surveillance et d'investigations potentiellement morbides en cas de fémur court isolé.

### 3.2 L'intérêt du test diagnostic FC face à d'autres standards de la pratique courante

#### 3.2.1 La clarté nucale

Si les méthodes de calcul du risque intégré incluent la mesure de la clarté nucale, aucun n'a inclus dans son calcul la mesure de la longueur fémorale.

La CN est l'examen de référence dans le diagnostic anténatal de malformations d'origine génétique, et plus spécifiquement pour la trisomie 21. Il est établi que le risque d'anomalie chromosomique est d'autant plus important que la mesure de la CN est élevée. Il est donc intéressant pour nous de déterminer dans quelle mesure il s'agit d'un bon marqueur par rapport à celui de la longueur fémorale.

L'étude de Snidjers et al. publiée en 1998 (9) montre que le risque d'anomalie chromosomique augmente nettement en fonction de la mesure de la CN. Le risque d'anomalie chromosomique atteint les 64,45% lorsque la CN est >6,4mm.

A contrario, dans notre étude et concernant les fémurs courts associés, le pourcentage d'anomalies chromosomiques en fonction de la LF atteint un seuil bien moins élevé (40%). Sur nos données brutes, la mesure de la CN semble être arbitrairement un bien meilleur indicateur de maladie génétique, d'autant qu'il a su largement faire ses preuves à ce jour. On peut s'interroger sur l'intérêt à l'avenir de multiplier les mesures pour arriver à terme à un score composite voir un nomogramme aidant aux décisions le CPDPN.

#### 3.2.2 La longueur humérale

En 2005, Viossat et al (75). ont réalisé une méta analyse des études publiées au sujet des signes mineurs de trisomie 21. Parmi ces signes, la nuque épaisse, l'hyperéchogénicité intestinale, les os

propres du nez absents, mais surtout, et ce qui a retenu notre attention : la brièveté conjointe des fémurs et des humérus. Dans cette étude ont été réalisés des tests de performance diagnostic. Et il a été conclu que pour le signe échographique humérus/fémur avec comme seuil  $<10^{\text{ème}}$  percentile, le rapport de vraisemblance positif était de 4,9 avec un intervalle de confiance de [3,9-6,2]. Ce qui signifie qu'il y a 4,9 fois plus de chance d'avoir un rapport Humérus/Fémur  $< 10^{\text{ème}}$  percentile lorsque le nouveau-né est atteint de trisomie 21.

Ces résultats sont encourageants. A nouveau, si comme nous l'a montré notre étude, le test « fémur court » n'a pas une très bonne valeur diagnostique, peut être que l'association Longueur humérale/Longueur fémorale a un plus grand intérêt et mériterait pourquoi pas dans le futur qu'on réfléchisse à l'inclure dans des calculs de risque composite.

#### 4. Perspectives et évolution des pratiques vers une grossesse moins médicalisée

Alors que retenir de cette étude ? La notion-clé reste sans doute que la présence d'un fémur court anténatal effraie les praticiens (obstétriciens, pédiatres, échographistes et généticiens). Il inquiète également les parents. Si sa valeur diagnostique est très peu connue, sa présence engendre des annonces délicates et des examens douloureux.

D'une part, nos résultats descriptifs sont optimistes et rappellent qu'au-delà du fait que les naissances des fœtus porteurs de FC isolés semblent être plus physiologiques que celles des autres échantillons, les fœtus au FC isolé ont une forte probabilité de naître sains.

Les conclusions de nos observations quant au devenir des nouveau-nés fémurs courts isolés dans notre population pour le moins « à risque », doivent nous rendre à fortiori plus optimistes quant à une généralisation de cette situation dans une population plus large, et moins à risque

D'autre part, les résultats analytiques nous modèrent et nous rappellent qu'il s'agit d'un test diagnostic très peu fiable, et qu'il ne faut présumer de rien lorsqu'il est présent.

Quelle perspective pour ce test, et pour l'évolution de la pratique des obstétriciens, des généticiens et des pédiatres ? La mesure de la longueur fémorale est un élément clé du diagnostic anténatal et doit le rester. Si sa normalité rassure, sa petite taille doit nous interroger mais ne pas nous alerter à outrance si elle reste isolée. Il est évident qu'aux vues des résultats obtenus dans cette étude, on ne peut pas se passer d'exams complémentaires en cas de fémur court isolé. En effet, même si le pourcentage de nouveau-nés sains est élevé, il reste néanmoins une part d'entre eux qui sera atteinte de pathologie pouvant se révéler graves.

Mais peut-être cette étude aura-t-elle permis d'améliorer l'information, moins alarmiste et plus positive aux futurs-parents ?

La réalisation de ces exams complémentaires reste donc semble-t-il raisonnable mais doit peut-être être repensée de façon à être le moins invasif possible.

Le bouleversement majeur que constitue le dépistage prénatal non invasif (DPNI), qui, en utilisant le matériel génétique fœtal présent dans le sérum maternel permet un diagnostic plus rapide, plus sûr, plus sensible et plus spécifique, serait, pourquoi pas, une solution adéquate à cette situation finalement courante.

D'ailleurs, en France il est aujourd'hui possible et ce, dès la 11<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée de faire le diagnostic prénatal des trisomies 21, 13 et 18 sans avoir recours à une technique invasive (amniocentèse ou biopsie de trophoblaste), grâce aux techniques de DPNI.

Il s'agit d'un test de dépistage de très haute sensibilité, par l'étude de l'ADN du sang fœtal présent dans le sang maternel. Le principe est le suivant : l'ADN libre circulant est purifié à partir du plasma d'un prélèvement maternel de sang total prélevé sur anticoagulant. Il est ensuite étudié par séquençage et quantification des marqueurs spécifiques des chromosomes **21, 13, 18**, X et Y. Pour ce test, les sensibilité et spécificité actuellement attendues sont supérieures à 99%. Proposée depuis janvier 2013 à Paris, cette technique est aujourd'hui également disponible à Nice, mais représente un cout encore considérable à la charge du couple parental (>600euros).

Malheureusement, en cas de positivité du test, même si la probabilité de porter un enfant atteint est très importante, les résultats devront tout de même être confirmés par amniocentèse, en vue d'une éventuelle demande d'IMG.

Après la découverte d'un fémur court, le couple parental est reçu de manière systématique par un membre du CPDPN, qui a pour objectif de les informer, les guider et les conseiller.

Cette étude leur permettra peut-être d'aborder les choses plus sereinement, de poser les risques pour le devenir néonatal mais également la forte probabilité qu'elle ne soit qu'une fausse alerte.

Si elle permet aux parents d'appréhender la suite de la grossesse de manière plus calme et sereine, à accepter les examens complémentaires, comprendre leur nécessité, leur utilité et probablement leur normalité, cette étude aura atteint une grande part de son objectif.

Même sans avoir réduit sa médicalisation, mener une grossesse dans la confiance et la sérénité pour le bien être de la mère et de l'enfant est l'objectif conjoint de tout obstétricien et pédiatre.

## 5. Critiques et limites de l'étude

### 5.1 Les données de notre population : une population à risque ?

#### 5.1.1 Les données maternelles

Voici en quelques mots la comparaison des données maternelles de notre population totale à celle de la population générale :

Si l'âge moyen des mères de notre population (évalué à 31 ans) est comparable à celui de la population française (30.1ans selon le bilan démographique de l'INSEE (105)), leurs gestité et parité à l'inverse, ne le sont pas du tout. En effet, si, dans les dernières études épidémiologiques, la littérature fait état d'une gestité moyenne en France de 1.8 et d'une parité de 2.9 (G1,8 P2,9) notre étude, quant à elle, et parmi notre population de 270 patientes, retrouve une gestité à 2.2 mais une parité moindre : à 0.7 (G2 ,2 P0,7). Il est donc à noter que notre échantillon semble avoir plus de

difficulté à mener une grossesse à bien et à voir naître un enfant viable par rapport à la population générale.

Concernant les antécédents maternels, selon les dernières données de l'assurance maladie, les fausses couches spontanées (FCS) concernent environ 15% des grossesses dans la population française, contre 46.3% dans la population de notre étude.(106) Il en est de même pour le taux de MFIU, 10,2 fois plus important dans notre population (9.2%) que dans la population française (0.9%) (107), et pour la consanguinité parentale (estimée à 16.7% dans la population étudiée contre 1 à 4% en France). Il est d'ailleurs établi qu'il existe un risque de maladie génétique réel chez les enfants nés d'une union entre membres apparentés (108) (109)

Témoin d'une probable infertilité plus prononcée dans notre population, 4.9% des grossesses en France ont été obtenues par procréation médicalement assistée (induction de l'ovulation, fécondation in vitro, insémination artificielle etc.) contre 6.7% dans notre population(110)

De même, le taux d'IMG dans la population française est estimé à 0.8% (6700 interruptions sur 820 000 naissances en France) soit 11.5 fois moins que dans notre population. (111)

Ainsi notre échantillon de population est constitué de mères d'âge moyen similaire mais aux antécédents plus lourds que dans la population de notre pays.

Alors que déduire de ces faits ? Il est évident que notre échantillon de population constitue un réel groupe à risque par rapport à la population française. Une population plus à risque de difficulté à l'obtention, au bon déroulement d'une grossesse, mais également à risque d'anomalie fœtale.

Si notre étude semble plutôt rassurante quant au devenir néonatal des fœtus fémurs courts dans notre population dite « à risque », elle nous permet d'être encore plus optimiste quant à leur devenir dans une population dite « tout venant » de parents sans antécédents et de grossesses sans particularité, et donc lors de notre prise en charge en pratique courante.

En définitive les résultats obtenus dans cette étude sont à nuancer et à modérer d'autant plus en cas de prise en charge de grossesse d'évolution normale.

#### 5.1.2 Les données obstétricales et fœtales

Alors qu'en France, le taux d'amniocentèse national moyen est estimé à 10.8% (et jusqu'à 15% en fonction des centres)(112), parmi nos 270 patientes, 30% avaient bénéficié d'imagerie complémentaire (IRM ou TDM fœtale) et 59.1% d'une amniocentèse. Le pourcentage d'amniocentèses et d'examens complémentaires est donc nettement plus élevé que dans la population générale, car sur l'ensemble des grossesses à risque discutée collégalement au CPDPN, environ 1 sur 2 bénéficiera d'une amniocentèse et 1 sur trois d'une imagerie complémentaire. Il existe donc une réelle médicalisation des grossesses de notre population totale, rappelons-le, non sans danger pour la grossesse en cours.

En effet, si le risque malformatif fœtal dépend du terme de la grossesse et de la dose de rayonnement ionisant, il reste néanmoins réel, surtout entre le 9<sup>ème</sup> jour et la 9e semaine post-conception. Durant cette période, le risque malformatif est alors majeur, résultant de l'arrêt partiel ou total du développement d'un organe ou d'un membre faisant suite à la mort d'un groupe de cellules. Il n'est donc pas négligeable, et toute indication d'imagerie ionisante complémentaire doit être mesurée (113).

En France le taux d'induction du travail est évalué à 22.7% selon une enquête périnatale datant de 2010. Ce taux est largement inférieur à celui de notre population totale, qui atteint 62.2% des naissances. (114) Or, il est établi qu'il existe de réelles complications relatives à l'induction du travail (celui-ci est plus long, plus douloureux, on note une augmentation du taux de césariennes par échec de déclenchement, d'extractions instrumentales, de prolapsus du cordon, ruptures utérines, risque hémorragique, CIVD, HRP). Le taux élevé de déclenchement dans notre population totale est très certainement expliqué par la part plus importante de malformations fœtales, mais aussi d'IMG et de MFIU.

Enfin, c'est avec étonnement que nous avons constaté que le taux de césarienne dans notre population totale n'était que très légèrement moins importante que dans la population générale (19.6% contre 21%). Cela reste un chiffre élevé compte tenu du nombre élevé de MFIU, et d'IVG dans notre population.

### 5.1.3 Les données néonatales

Le terme moyen de naissance dans notre population totale est estimé à 31,8SA. La plupart des nouveau-nés de l'étude sont donc nés prématurément. Néanmoins, dans ces données ont été comptabilisés les termes des IMG et des MFIU. Donc ces résultats sont à nuancer, et à interpréter avec recul.

A noter que le phénomène des nouveau-nés sans anomalie échographique anténatale naissant en moyenne au terme de 26.4SA pourrait peut-être être expliqué par la plus grande sévérité du pronostic de ces fœtus dont ce n'est pas l'anomalie échographique effective qui a mené leur discussion en CPDP mais bien la réalité d'une pathologie maternelle (antécédent, séroconversion, irradiation...)

Enfin, l'incidence des maladies génétiques dans notre population (14.8%) est nettement majorée par rapport à la population française (estimée par l'InVs et le registre des malformations à 0.7%).

Ainsi notre population étudiée apparaît comme nettement plus à risque de malformation fœtale, en comparaison avec l'ensemble de la population française. Alors pourquoi avoir fait ce choix de population ?

Tout dossier de fœtus porteurs de fémur court, considéré donc comme à risque, sera systématiquement discuté collégalement au CPDPN. Hors, l'ensemble des dossiers traités au CPDPN de Nice concernent des patientes habitant Nice mais également sa région (patientes de Grasse, Cannes, Antibes, Fréjus, Monaco, Bastia mais également d'Italie). Si nous avons voulu être pragmatiques et sélectionner une population tout venant et non à risque (c'est-à-dire toutes les grossesses à risque ou non suivies entre le 1<sup>er</sup> janvier et le 30 juin 2013) il aurait été nécessaire de

recueillir toutes les données des grossesses en cours durant cette période dans l'ensemble de ce territoire. Outre les nombreux perdus de vue auxquels il aurait fallu s'attendre, nous nous serions exposés à un nombre important de données manquantes. Il s'agirait d'un travail pharaonique extrêmement long et difficile à réaliser. Notre population est certes à risque mais il s'agit d'une population facilement colligable, plus restreinte et dont les données sont bien standardisées, assez exhaustives et dont réunies par un même point d'ancrage : la grossesse à risque. Elle permet par ailleurs de répondre aisément à nos questions et d'en extrapoler les réponses en les adaptant à la population totale française.

## 5.2 Limites de méthodologie

Notre étude comporte un certain nombre de limites. Sur le plan méthodologique, le caractère rétrospectif constitue un biais de recrutement et de sélection évident.

Nous avons fait le choix de sélectionner notre échantillon parmi une population totale de femme dont la grossesse était dite « d'évolution anormale » car suivie au CPDPN de Nice. Il s'agit donc d'un biais de sélection étant donné que toutes ces grossesses sont considérées comme « à risque ».

Si notre population totale est non négligeable (270 nouveau-nés), le nombre de fœtus fémur court par contre est peu important comparé aux études internationales à grande échelle qui ont été publiées (48 fémurs courts au total recueillis sur la période de janvier à juin 2013)

Nous avons également été confrontés à un certain nombre de données manquantes, en particulier concernant les tailles, périmètre crânien, et poids maternelles et néonatales, ainsi que leur ethnie. En effet, certaines études ont déjà démontré le lien (plus ou moins fort) entre taille maternelle et mesure anténatale de la longueur fémorale, ou encore taille et PC néonataux en fonction de la mesure de la LF, choses qui n'ont pu être réalisées devant le trop grand nombre de données manquantes à ce sujet.

Enfin, et toujours sur le plan méthodologique, dans notre population à risque il aurait été intéressant d'étudier plus particulièrement les antécédents types FCS ou MFIU comme potentiellement pourvoyeurs d'anomalies chromosomiques. Autrement dit d'étudier le lien entre antécédents maternels spécifiques et le diagnostic de maladie chromosomique lors des grossesses ultérieures.

## CONCLUSION

La question du devenir néonatal des fœtus porteurs de fémurs courts est un sujet qui préoccupe aujourd'hui autant les obstétriciens, les pédiatres, que les généticiens. Les nombreux examens complémentaires qu'implique le diagnostic échographique engendrent de lourdes conséquences à la fois maternelles et fœtales. Aujourd'hui ces mères se voient proposer de nombreux examens douloureux, stressants et non sans risques pour elles et leur fœtus. L'étude rétrospective que nous avons menée a d'une part précisé que le pourcentage de fœtus fémurs courts isolés était nettement en faveur d'un devenir néonatal rassurant, comparativement aux autres anomalies échographiques possibles (fémurs courts associés, autres anomalies biométriques ou morphologique), mais surtout que le test diagnostic fémur court isolé n'avait pas une valeur prédictive négative ni une sensibilité assez importante pour envisager de modifier radicalement notre prise en charge actuelle. Si de nombreux fémurs courts isolés donnent issue à des nouveau-nés sains à la naissance, il n'en reste pas moins qu'une part à ne pas négliger (23.1%) présente tout de même des malformations impliquant une lourde prise en charge.

Cette étude nous a permis de conclure que même si les examens complémentaires restent indispensables au suivi des grossesses fémurs courts isolés, il est nécessaire aujourd'hui d'adapter notre approche à ce sujet, de pondérer et mesurer notre dialogue envers les couples, et faire en sorte que la poursuite de la grossesse soit plus sereine bien qu'ayant encore recours à des explorations, sources d'angoisse. Il est de notre rôle d'en expliquer la nécessité et de faire adhérer les parents à ce lourd programme de « dépistage ».

A l'avenir il est possible que l'amélioration des techniques d'explorations non invasives permette de répondre à toutes ces questions.

## INDEX DES TABLEAUX

<b>Tableau 1</b> : Répartition en percentile de la mesure de la CN en mm en fonction de la LCC de l'embryon .....	33
<b>Tableau 2</b> : Pourcentage d'anomalie chromosomique en fonction de la mesure de la CN.....	33
<b>Tableau 3</b> : Evaluation du risque de trisomie 21 en fonction de la mesure de la nuque chez une patiente de 30 ans avec un embryon mesurant 60mm de LCC.....	34
<b>Tableau 4</b> : Croissance du sac gestationnel et de l'embryon en fonction du terme au premier trimestre de grossesse .....	36
<b>Tableau 5</b> : Table de référence de la LF en fonction du terme de la grossesse.....	49
<b>Tableau 6</b> : Tableau des mesures du BIP en fonction de l'âge gestationnel.....	43
<b>Tableau 7</b> : Tableau de mesure du PC en fonction de l'âge gestationnel.....	44
<b>Tableau 8</b> : Tableau de mesure du PA en fonction de l'âge gestationnel.....	46
<b>Tableau 9</b> : Indications de la réalisation du TDM osseuse prénatale.....	64
<b>Tableau 10</b> : Tableau récapitulatif des signes d'appel de la trisomie 21 validés et pour lesquels un rapport de vraisemblance a pu être établi.....	68
<b>Tableau 11</b> : Tableau récapitulatif des études traitant des FC comme signe d'appel de la trisomie 21.....	69
<b>Tableau 12</b> : Valeur des marqueurs biochimiques dans le sérum maternel au cours du premier trimestre de la grossesse en fonction des pathologies.....	75
<b>Tableau 13</b> : Tableau comparatif des données maternelles dans les différents échantillons de la population de l'étude.....	98
<b>Tableau 14</b> : Tableau comparatif des données fœtales et obstétricales dans les différents échantillons de la population de l'étude.....	102
<b>Tableau 15</b> : Tableau comparatif des données néonatales dans les différents échantillons de la population de l'étude.....	103
<b>Tableau 16</b> : Tableau comparatif de l'état de santé de nouveau-nés dans les différents échantillons de la population de l'étude.....	105
<b>Tableau 17</b> : Tableau des fréquences malades/sains en fonction des résultats de l'échographie morphologique.....	107
<b>Tableau 18</b> : Tableau des fréquences maladies à risque/autres maladies/sains en fonction des résultats de l'échographie morphologique.....	107
<b>Tableau 19</b> : Régression logistique dans la population totale de l'étude.....	113
<b>Tableau 20</b> : Table de performance du test FC pour la trisomie 21.....	114
<b>Tableau 21</b> : Table de performance du test FC pour la trisomie 18.....	115
<b>Tableau 22</b> : Table de performance du test FC pour l'achondroplasie.....	116
<b>Tableau 23</b> : Table de performance du test FC pour le syndrome de Turner.....	117
<b>Tableau 24</b> : Table de performance du test FC pour le RCIU.....	118

<b>Tableau 25</b> : Table de performance du test FC isolé pour la trisomie 21.....	119
<b>Tableau 26</b> : Table de performance du test FC isolé pour la trisomie 18.....	120
<b>Tableau 27</b> : Table de performance du test FC isolé pour l'achondroplasie.....	121
<b>Tableau 28</b> : Table de performance du test FC isolé pour le syndrome de Turner.....	122
<b>Tableau 29</b> : Table de performance du test FC isolé pour le RCIU.....	123

## INDEX DES FIGURES

<b>Figure 1</b> : Image échographique de la mesure de la LF fœtale.....	37
<b>Figure 2</b> : Courbe de la LF en fonction de l'âge gestationnel.....	40
<b>Figure 3</b> : Plan de coupe échographique pour la mesure du BIP et du PC.....	42
<b>Figure 4</b> : Plan de coupe échographique pour la mesure du PA.....	45
<b>Figure 5</b> : Technique de prélèvement de liquide amniotique par amniocentèse.....	52
<b>Figure 6</b> : Image échographique d'une biopsie de trophoblaste.....	54
<b>Figure 7</b> : Schéma simplifié de prise en charge devant des biométries anormales.....	60
<b>Figure 8</b> : Proportion des différentes pathologies au sein de la dysplasie squelettique.....	63
<b>Figure 9</b> : Algorithme de dépistage prénatal combiné de la trisomie 21.....	71
<b>Figure 10</b> : Images de dysmorphie dans la trisomie 21.....	72
<b>Figure 11</b> : Proportion d'interruptions de grossesse après diagnostic prénatal parmi le nombre total de trisomies 21 observées entre 1985 et 2005.....	74
<b>Figure 12</b> : Images de dysmorphie dans la trisomie 18.....	77
<b>Figure 13</b> : Images de dysmorphie dans le syndrome de Turner.....	78
<b>Figure 14</b> : Diagramme de flux concernant la population étudiée.....	90
<b>Figure 15</b> : Proportion des pathologies néonatales dans la population totale de l'étude.....	95
<b>Figure 16</b> : Proportion des pathologies néonatales dans le groupe FC total.....	105

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Sureau C, Henrion R. Rapport du comité national technique de l'échographie de dépistage prénatal; 2005, Available from:
2. Newman PG, Rozycki GS. THE HISTORY OF ULTRASOUND. *Surg Clin North Am.* 1998 Apr;78(2):179–95.
3. Simon EG, Perruche K, Arthuis CJ, Denais V, Perrotin F. Combien d'échographies pour le suivi des grossesses à bas risque ? *Gynécologie Obstétrique Fertil.* 2014 Jan;42(1):8–13.
4. Lansac J. Rapport du comité national technique de l'échographie de dépistage prénatal; 2010, Available from: URL: <http://>.
5. Bourgeot P, Robert Y. Échographie du premier trimestre. *EMC - Radiol.* 2004 Feb;1(1):68–97.
6. Guerin de Masgenêt B. Etude de la croissance et de la vitalité foetale. In: Guerin B., Ardaens Y., Bailleux B., et al. *Echo.*
7. Whitlow BJ, Chatzipapas IK, Economides DL. The effect of fetal neck position on nuchal translucency measurement. *Br J Obstet Gynaecol.* 1998 Aug;105(8):872–6.
8. Broussin B, Sarramon MF. La clarté nucale : technique de mesure et signification. *J Radiol* 2002;83:1891–1898.
9. Souka AP, Snijders RJ, Novakov A, Soares W, Nicolaidis KH. Defects and syndromes in chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* 1998 Jun;11(6):391–400.
10. Cuckle H, Sehmi I. Calculating correct Down's syndrome risks. *Br J Obstet Gynaecol.* 1999 Apr;106(4):371–2.
11. Snijders RJ, Noble P, Sebire N, Souka A, Nicolaidis KH. UK multicentre project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal-translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. Fetal Medicine Foundation First Trimester Screening Group. *Lancet.* 1998 Aug 1;352(9125):343–6.
12. Kessler S. Clarté nucale : technique de mesure. *Imag Femme.* 2008 Sep;18(3):153–6.
13. 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 Apr;121(5):556–65.
14. Robinson HP, Fleming JE. A critical evaluation of sonar "crown-rump length" measurements. *Br J Obstet Gynaecol.* 1975 Sep;82(9):702–10.
15. Wisser J, Dirschedl P, Krone S. Estimation of gestational age by transvaginal sonographic measurement of greatest embryonic length in dated human embryos. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* 1994 Nov 1;4(6):457–62.

16. Lavoué V, Huchon C, Deffieux X, Voltzenlogel M-C, Vandenbroucke L, Levêque J. Recommandations françaises pour les critères diagnostiques d'arrêt de grossesse au premier trimestre et stratégie de prise en charge des patientes présentant une menace de fausse couche ou une grossesse arrêtée (hors évacuation utérine). *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*. 2014 Dec;43(10):776–93.
17. Queenan JT, O'Brien GD, Campbell S. Ultrasound measurement of fetal limb bones. *Am J Obstet Gynecol*. 1980 Oct 1;138(3):297–302.
18. Altman DG, Chitty LS. New charts for ultrasound dating of pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. 1997 Sep;10(3):174–91.
19. Hohler CW, Quetel TA. Fetal femur length: equations for computer calculation of gestational age from ultrasound measurements. *Am J Obstet Gynecol*. 1982 Jun 15;143(4):479–81.
20. Hadlock FP, Harrist RB, Deter RL, Park SK. Fetal femur length as a predictor of menstrual age: sonographically measured. *AJR Am J Roentgenol*. 1982 May;138(5):875–8.
21. Créquat J, Duyme M, Brodaty G. [Biometry 2000. Fetal growth charts by the French College of fetal ultrasonography and the Inserm U 155]. *Gynécologie Obstétrique Fertil*. 2000 Jun;28(6):435–45.
22. Créquat J., Duyme M., Brodaty G. *Biométries 2000. Tables de croissance foetale par le Collège Français d'Echographie Foet.*
23. Shipp TD, Bromley B, Mascola M, Benacerraf B. Variation in fetal femur length with respect to maternal race. *J Ultrasound Med Off J Am Inst Ultrasound Med*. 2001 Feb;20(2):141–4.
24. Ruvolo KA, Filly RA, Callen PW. Evaluation of fetal femur length for prediction of gestational age in a racially mixed obstetric population. *J Ultrasound Med Off J Am Inst Ultrasound Med*. 1987 Aug;6(8):417–9.
25. Boog G., Bernard P, Van Lierde M, explorations cliniques et paracliniques en obstétrique. *DanObstétrique, universités f.*
26. Salomon LJ, Duyme M, Crequat J, Brodaty G, Talmant C, Fries N, et al. French fetal biometry: reference equations and comparison with other charts. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. 2006 Aug;28(2):193–8.
27. Charlemaine C, Duyme M, Emond M, Fidélité de la mesure du diamètre bipariétal et application à des données gémellaires.
28. Viaux-Savelon S, Rosenblum O, Mazet P, Dommergues M, Cohen D. La surveillance échographique prénatale des grossesses à suspicion de malformation: étude du retentissement sur les représentations maternelles. *Neuropsychiatr Enfance Adolesc*. 2007 Nov;55(7):413–23.
29. Picone O, Fuchs F, Sénat M-V, Brisset S, Tachdjian G, Audibert F, et al. Évaluation de l'amniocentèse au troisième trimestre pour le dépistage des anomalies chromosomiques chez les patientes n'acceptant pas le risque de perte foetale. *Rev Sage-Femme*. 2008 Nov;7(5):261–7.
30. art. L.22131-1 du code de santé publique.

31. Recommandations professionnelles de l'agence de la biomédecine pour le fonctionnement des centres pluridisciplinaires de.
32. art. R. 2131-1 du code de la santé publique.
33. Site internet CPDPN de nice. <http://extranet.chu-nice.fr/Diagnostic-prenatal-cpdpn/>.
34. Article L2131-1 du code de santé publique, Modifié par LOI n°2011-814 du 7 juillet 2011 - art. 20.
35. Articles L2213-1 et L2213-2 du code de la santé publique.
36. Renna MD. Sonographic markers for early diagnosis of fetal malformations. *World J Radiol.* 2013;5(10):356.
37. Saltvedt S, Almström H. Fetal loss rate after second trimester amniocentesis at different gestational age. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1999 Jan;78(1):10–4.
38. Levy R, Arfi J-S, Daffos F. Techniques de prélèvements fœtaux. *Gynécologie Obstétrique Fertil.* 2003 Jun;31(6):550–5.
39. Randomised trial to assess safety and fetal outcome of early and midtrimester amniocentesis. The Canadian Early and Mid-trimester Amniocentesis Trial (CEMAT) Group. *Lancet.* 1998 Jan 24;351(9098):242–7.
40. Tabor A, Philip J, Madsen M, Bang J, Obel EB, Nørgaard-Pedersen B. Randomised controlled trial of genetic amniocentesis in 4606 low-risk women. *Lancet.* 1986 Jun 7;1(8493):1287–93.
41. De Jesus I, Simon E, Potin J, Arlicot C, Perrotin F. Facteurs prédictifs de tolérance fœtale à la cordocentèse : étude rétrospective monocentrique. *Gynécologie Obstétrique Fertil.* 2012 Dec;40(12):734–40.
42. Tangshewinsirikul C, Wanapirak C, Piyamongkol W, Sirichotiyakul S, Tongsong T. Effect of cord puncture site in cordocentesis at mid-pregnancy on pregnancy outcomes. *Prenat Diagn.* 2011 Sep;31(9):861–4.
43. Goetzinger KR, Cahill AG, Macones GA, Odibo AO. Isolated short femur length on second-trimester sonography: a marker for fetal growth restriction and other adverse perinatal outcomes. *J Ultrasound Med Off J Am Inst Ultrasound Med.* 2012 Dec;31(12):1935–41.
44. Vermeer N, Bekker MN. Association of isolated short fetal femur with intrauterine growth restriction. *Prenat Diagn.* 2013 Apr;33(4):365–70.
45. Papageorghiou AT, Fratelli N, Leslie K, Bhide A, Thilaganathan B. Outcome of fetuses with antenatally diagnosed short femur. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008 May;31(5):507–11.
46. Gardosi J, Chang A, Kalyan B, et al.: Customised antenatal growth charts. *Lancet* 339-283-287, 1992.
47. Mandruzzato G, Antsaklis A, Botet F, Chervenak FA, Figueras F, Grunebaum A, et al. Intrauterine restriction (IUGR). *J Perinat Med.* 2008;36(4):277–81.
48. Miller J, Turan S, Baschat AA. Fetal Growth Restriction. *Semin Perinatol.* 2008 Aug;32(4):274–80.

49. Ghidini A, Locatelli A. Monitoring of Fetal Well-Being: Role of Uterine Artery Doppler. *Semin Perinatol*. 2008 Aug;32(4):258–62.
50. Ventura W, Huaman J, Nazario CE, Ingar J, Huertas E, Antonio Limay O. Perinatal outcomes after sonographic detection of isolated short femur in the second trimester. *J Clin Ultrasound*. 2012 Feb;40(2):63–7.
51. Weisz B, David AL, Chitty L, Peebles D, Pandya P, Patel P, et al. Association of isolated short femur in the mid-trimester fetus with perinatal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008 May;31(5):512–6.
52. Salomon LJ, Malan V. Bilan étiologique du retard de croissance intra-utérin (RCIU). *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*. 2013 Dec;42(8):929–40.
53. Chauhan SP, Gupta LM, Hendrix NW, Berghella V, American College of Obstetricians and Gynecologists. Intrauterine growth restriction: comparison of American College of Obstetricians and Gynecologists practice bulletin with other national guidelines. *Am J Obstet Gynecol*. 2009 Apr;200(4):409.e1–6.
54. Maršál K. Obstetric management of intrauterine growth restriction. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2009 Dec;23(6):857–70.
55. Figueras F, Gardosi J. Intrauterine growth restriction: new concepts in antenatal surveillance, diagnosis, and management. *Am J Obstet Gynecol*. 2011 Apr;204(4):288–300.
56. Cnattingius S, Haglund B, Kramer MS. Differences in late fetal death rates in association with determinants of small for gestational age fetuses: population based cohort study. *BMJ*. 1998 May 16;316(7143):1483–7.
57. Clausson B, Gardosi J, Francis A, Cnattingius S. Perinatal outcome in SGA births defined by customised versus population-based birthweight standards. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 2001 Aug;108(8):830–4.
58. Salomon LJ, Malan V. Bilan étiologique du retard de croissance intra-utérin (RCIU). *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*. 2013 Dec;42(8):929–40.
59. Recommandatino pour la pratique clinique, septieme partie, college national des gynécologues et obstétriciens Francais,.
60. Superti-Furga A, Unger S, and the Nosology Group of the International Skeletal Dysplasia Society. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2006 revision. *Am J Med Genet A*. 2007 Jan 1;143A(1):1–18.
61. Maroteaux P. Les maladies osseuses de l'enfant, 3e éd. Flammarion, Paris, 1995.
62. Richette P, Bardin T, Stheneur C. L'achondroplasie : du génotype au phénotype. *Rev Rhum*. 2008 May;75(5):405–11.
63. Boog G., Bernard P, Van Lierde M, explorations cliniques et praecliniques en obstétrique. *DanObstétrique*, universités f.
64. Modaff P, Horton VK, Pauli RM. Errors in the prenatal diagnosis of children with achondroplasia. *Prenat Diagn*. 1996 Jun;16(6):525–30.

65. Vajo Z, Francomano CA, Wilkin DJ. The molecular and genetic basis of fibroblast growth factor receptor 3 disorders: the achondroplasia family of skeletal dysplasias, Muenke craniosynostosis, and Crouzon syndrome with acanthosis nigricans. *Endocr Rev.* 2000 Feb;21(1):23–39.
66. Li Y, Page-Christiaens GCML, Gille JJP, Holzgreve W, Hahn S. Non-invasive prenatal detection of achondroplasia in size-fractionated cell-free DNA by MALDI-TOF MS assay. *Prenat Diagn.* 2007 Jan;27(1):11–7.
67. Haddad J, Langer B, *Medecine foetale et néonatale*, 2e éd., Springer.
68. Trotter TL, Hall JG, American Academy of Pediatrics Committee on Genetics. Health supervision for children with achondroplasia. *Pediatrics.* 2005 Sep;116(3):771–83.
69. Morales-Roselló J, Peralta Llorens N. Outcome of fetuses with diagnosis of isolated short femur in the second half of pregnancy. *ISRN Obstet Gynecol.* 2012;2012:268218.
70. Orphanet , le le portail des maladies rares et des médicaments orphelins  
[www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Lng=FR&](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&).
71. Rozenberg P. Dépistage de la trisomie 21 par échographie. *Immuno-Anal Biol Spéc.* 2005 Apr;20(2):103–9.
72. Wald NJ, Cukle HS, Densem JW, Nanchahal K, Royston P, Chard T, et al. Maternal serum screening for Down's syndrome in ea.
73. Szabó J, Gellén J. Nuchal fluid accumulation in trisomy-21 detected by vaginosonography in first trimester. *Lancet.* 1990 Nov 3;336(8723):1133.
74. Gupta R, Thomas RD, Sreenivas V, Walter S, Puliyl JM. Ultrasonographic femur-tibial length ratio: a marker of Down syndrome from the late second trimester. *Am J Perinatol.* 2001 Jun;18(4):217–24.
75. Viossat P, Cans C, Marchal-André D, Althuser M, Tomasella T, Pons J-C, et al. Quelle est la place des signes d'appels échographiques dits « mineurs » dans le dépistage prénatal de la trisomie 21 au 2e trimestre de la grossesse ? *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* 2005 May;34(3):215–31.
76. Muller F. Dépistage de la trisomie 21 par les marqueurs sériques. *EMC - Gynécologie-Obstétrique.* 2005 Aug;2(3):209–16.
77. Merkatz IR, Nitowsky HM, Macri JN, Johnson WE. An association between low maternal serum  $\alpha$ -fetoprotein and fetal chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol.* 1984 Apr;148(7):886–94.
78. Rozenberg P, Bussièrès L, Senat L, et al. Dépistage de la trisomie 21 en France: consensus du pire *J Gynecol Obstet Biol.*
79. Rousseau T, Amar E, Ferdynus C, Thauvin-Robinet C, Gouyon J-B, Sagot P. Variations de prévalence de la trisomie 21 en population française entre 1978 et 2005. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* 2010 Jun;39(4):290–6.
80. Cunningham C. Families of children with down syndrome. *Down Syndr Res Pract* 1996;4:87-95.

81. Shojai R, Boubli L, d' Ercole C. Les fondements du pronostic en médecine périnatale : exemple de la trisomie 21. *Gynécologie Obstétrique Fertil.* 2005 Jul;33(7-8):514–9.
82. Orphanet , le portail des maladies rares et des médicaments orphelins  
[www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Lng=FR&Exp](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Exp).
83. Vos FI, de Jong-Pleij E a. P, Bakker M, Tromp E, Manten GTR, Bilardo CM. Fetal facial profile markers in second and third trimester trisomy 18 fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014 Sep 5;
84. Callen. *Ultrasonography in obstetrics and Gynecology-5ème édition- Saunders Elsevier* 2008.p103;104.
85. Gekas J, Langlois S, Ravitsky V, Audibert F, van den Berg D-G, Haidar H, et al. Identification of trisomy 18, trisomy 13, and Down syndrome from maternal plasma. *Appl Clin Genet.* 2014;7:127–31.
86. Gaillard D., Alanio G. et al. *Pathologie foetale et placentaire pratique ouvrage collectif de la société française de fo.*
87. Benacerraf B., *Ultrasonography of foetal syndromes. Second édition. Churchill Livingstone Elsevier,* 2008.p:490;495.
88. Hurley EH, Krishnan S, Parton LA, Dozor AJ. Differences in perspective on prognosis and treatment of children with trisomy 18. *Am J Med Genet A.* 2014 Oct;164(10):2551–6.
89. Delbaere A, Englert Y. Syndrome de Turner et don d'ovocytes. *Gynécologie Obstétrique Fertil.* 2002 Dec;30(12):970–8.
90. Lippe B, Turner Syndrome, *Endocrinol Metab Clin North Am* 1991;20:121-52.
91. Cabrol S. Le syndrome de Turner. *Ann Endocrinol.* 2007 Feb;68(1):2–9.
92. Cabrol S, Saab C, Gourmelen M, Syndrome de Turner: croissance staturopondérale et maturation osseuse, *Arch Pediatr* 1996;
93. Cement-Jones M, Schiller S., Rao S, The short stature homeobox gene SHOX is involved in skeletal abnormalities in Turner.
94. Conway GS, Considerations for transition from paediatric to adult endocrinology: women with Turner's syndrome. *Growth Ho.*
95. Elsheik M, Dunger DB, Conway GS et al, Turner's syndrome in the adulthood. *Endocr Rev* 2002;23:120-40.
96. Orphanet, le portail des maladies rares et des médicaments orphelins,  
[www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Lng=FR&Expe](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expe).
97. Albouy-Llaty M, Thiebaugeorges O, Goua V et al. Influence of fetal and parental factors on intra-uterine growth measurements.

98. Pierce BT, Hancock EG, Kovac CM, Napolitano PG, Hume RF, Calhoun BC. Influence of gestational age and maternal height on fetal femur length calculations. *Obstet Gynecol.* 2001 May;97(5 Pt 1):742–6.
99. De Carvalho AAV, Carvalho JA, Figueiredo I, Velarde LGC, Marchiori E. Association of midtrimester short femur and short humerus with fetal growth restriction: Short bones and FGR. *Prenat Diagn.* 2013 Feb;33(2):130–3.
100. Vimercati A, Panzarino M, Totaro I, Chincoli A, Selvaggi L. Increased nuchal translucency and short femur length as possible early signs of osteogenesis imperfecta type III. *J Prenat Med.* 2013 Jan;7(1):5–8.
101. Rumi Kataguir M, Araujo Júnior E, Silva Bussamra LC, Nardoza LMM, Fernandes Moron A. Influence of second-trimester ultrasound markers for down syndrome in pregnant women of advanced maternal age. *J Pregnancy.* 2014;2014:785730.
102. Özlü T, Ozcan T. Fetal isolated short femur in the second trimester and adverse pregnancy outcomes. *Prenat Diagn.* 2013 Nov;33(11):1063–9.
103. Gardosi J. Customized growth curves. *Clin Obstet Gynecol.* 1997 Dec;40(4):715–22.
104. Altman DG, Chitty LS. Charts of fetal size: 1. Methodology. *Br J Obstet Gynaecol.* 1994 Jan;101(1):29–34.
105. Bilan démographique 2011 de l'Insee <http://www.insee.fr/fr/themes/document.asp?ref>.
106. Données 2013 de l'Assurance Maladie <http://www.ameli-sante.fr/fausse-couche/quest-ce-qu'une-fausse-couche.html>.
107. Sferlazzo K. et al. Mort foetale in utero et l'après mort foetale communication journée de techniques avancées,2001.
108. Sheridan E, Wright J, Small N, Corry PC, Oddie S, Whibley C, et al. Risk factors for congenital anomaly in a multiethnic birth cohort: an analysis of the Born in Bradford study. *The Lancet.* 2013 Oct;382(9901):1350–9.
109. Bittles A, *Consanguinity in context ( Cambridge Studies in Biological and Evolutionary Anthropology)*, juin 2012.
110. Enquête nationale périnatale 2003.
111. Lavand'homme P. Anesthésie pour interruption médicale de grossesse. *Prat En Anesth Réanimation.* 2011 Oct;15(5):315–9.
112. Laperrelle J, Senat M-V, Picone O, Fernandez H, Frydman R. Évaluation de la pratique de l'amniocentèse sur le réseau sud-ouest francilien pendant l'année 2003. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* 2008 Apr;37(2):135–42.
113. Kinlen LJ, Acheson ED. Diagnostic irradiation, congenital malformations and spontaneous abortion. *Br J Radiol.* 1968 Sep;41(489):648–54.
114. Deruelle P, Lepage J, Depret S, Clouqueur E. Mode de déclenchement du travail et conduite du travail en cas d'utérus cicatriciel. *Rev Sage-Femme.* 2013 Feb;12(1):25–39.

## RESUME

### INTRODUCTION

Parmi les biométries réalisées au cours des échographies obstétricales obligatoires, la longueur fémorale a un rôle prépondérant dans le diagnostic de malformations anténatales. Un fémur court (< 10<sup>ème</sup> percentile) peut être un signe d'appel de pathologies variées, notamment vasculaire et génétique. En France, la découverte d'un fémur court impose souvent bon nombre d'exams complémentaires stressants, douloureux et non sans risque, alors même que la majorité des nouveau-nés s'avèreront sains. L'objectif de notre étude était d'étudier la relation entre l'anomalie échographique «fémur court isolé» et le devenir néonatal.

### MATERIEL ET METHODE

Il s'agissait d'une étude monocentrique, rétrospective, descriptive, observationnelle, réalisée entre le 1<sup>er</sup> janvier et le 30 juin 2013, incluant les patientes adressées au CPDPN du CHU de Nice. Ont été inclus 270 dossiers durant ses 6 mois. Ont été exclus tous les dossiers incomplets, ne faisant pas mention de mesure anténatale de fémur, ainsi que tous les perdus de vue. L'hypothèse principale était de démontrer que la découverte d'un fémur court isolé n'est pas un facteur de risque de malformation néonatale. Nous avons ainsi réalisé une étude descriptive, puis analytique uni et multivariée et enfin des tests de performance diagnostic.

### RESULTATS

Nous avons divisé notre population en 4 groupes en fonction de l'anomalie morphologique anténatale : fémur court isolé (n=13), fémur court associé (n=35), autre anomalie morphologique excluant le fémur court (n=197), pas d'anomalie morphologique (n=25). Ces groupes étaient comparables. Nous avons pu conclure que parmi les 13 «fémurs courts isolés», 76.3% ne montraient pas d'anomalie à la naissance ( $p < 0.0001$ ), bien que 46.2% avaient bénéficié d'imagerie complémentaire (5 scanners osseux, 1 IRM fœtale) et 7.7% d'une amniocentèse (1 seule grossesse sur 13). A contrario, la présence d'un «fémur court associé» est plus nettement corrélée à la présence d'une pathologie néonatale comme le rapportent les études déjà publiées (88.6% malades contre 11.4% sains). Dans le groupe «fémur court associé», 74.3% ont bénéficié d'une amniocentèse et seulement 20 % d'une IRM fœtale. L'étude analytique, uni ou multivariée, conclut de manière significative que la présence d'un «fémur court isolé» serait un facteur protecteur pour le risque d'anomalie chromosomique (OR= 0,169 [0,037-0,777]( $p=0,0003$ )). Néanmoins, on ne peut conclure sur les performances de ce test diagnostic «fémur court isolé», car concernant le dépistage des maladies génétiques les plus couramment associées (achondroplasie, trisomie 18 et 21) ou de RCIU, on note une très bonne spécificité mais une sensibilité nulle et donc une très mauvaise VPP alors que la VPN est plutôt bonne (91%).

### CONCLUSION

L'étude rétrospective que nous avons menée a d'une part précisé que le pourcentage de fœtus «fémur court isolé» était nettement en faveur d'un devenir néonatal rassurant, comparativement aux autres anomalies échographiques évoquées, mais d'autre part, que le test diagnostic «fémur court isolé» n'avait pas de valeur prédictive, ni de rapport sensibilité/spécificité assez satisfaisants pour envisager de modifier notre prise en charge actuelle. Cette étude nous a permis de conclure que même si les exams complémentaires restent indispensables au suivi des grossesses diagnostiquées pour fémur court, il est nécessaire aujourd'hui d'adapter notre approche à ce sujet, et d'envisager un devenir moins alarmant et pourquoi pas plus serein avec les couples pour qui la grossesse s'annonce encore semée d'embûches et d'angoisses.

## SERMENT D'HIPPOCRATE

“En présence des maîtres de cette école et de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate,

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qu'il s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres, je donnerai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur père.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.”

