



**HAL**  
open science

**Place de l'échographie de référence dans le suivi des patientes présentant un risque intermédiaire de trisomie 21 après dépistage combiné du premier trimestre ou par les marqueurs sériques du deuxième trimestre dont le dépistage par l'étude de L'ADN libre circulant est négatif**

Pauline Sivet

► **To cite this version:**

Pauline Sivet. Place de l'échographie de référence dans le suivi des patientes présentant un risque intermédiaire de trisomie 21 après dépistage combiné du premier trimestre ou par les marqueurs sériques du deuxième trimestre dont le dépistage par l'étude de L'ADN libre circulant est négatif. Médecine humaine et pathologie. 2020. dumas-02968487

**HAL Id: dumas-02968487**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02968487v1>**

Submitted on 15 Oct 2020

**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**

**THESE D'EXERCICE EN MEDECINE**

**Pour l'obtention du Diplôme d'Etat de Docteur en Médecine**

Présentée et soutenue publiquement à la Faculté de Médecine de Nice

Le 10 septembre 2020

Par Madame Pauline SIVET

Née le 13 mars 1990 à Nice (06)

D.E.S. de Gynécologie-Obstétrique

**PLACE DE L'ECHOGRAPHIE DE REFERENCE DANS LE SUIVI DES PATIENTES  
PRESENTANT UN RISQUE INTERMEDIAIRE DE TRISOMIE 21 APRES  
DEPISTAGE COMBINE DU PREMIER TRIMESTRE OU PAR LES MARQUEURS  
SERIQUES DU DEUXIEME TRIMESTRE DONT LE DEPISTAGE PAR L'ETUDE  
DE L'ADN LIBRE CIRCULANT EST NEGATIF**

Membres du jury

Monsieur le Professeur Jérôme DELOTTE

Madame la Professeur Véronique PAQUIS

Monsieur le Professeur Emmanuel BARRANGER

Madame la Docteur Julie ANTOMARCHI

Président du Jury

Assesseur

Assesseur

Directrice de thèse



Liste des enseignants au 1er septembre 2019 à la Faculté de Médecine de Nice

**Doyen**

**Pr. BAQUÉ Patrick**

**Vice-doyens**

**Pédagogie**

**Pr. ALUNNI Véronique**

**Recherche**

**Pr DELLAMONICA jean**

**Etudiants**

**M. JOUAN Robin**

**Chargé de mission projet Campus**

**Pr. PAQUIS Philippe**

Conservateur de la bibliothèque

Mme AMSELLE Danièle

Directrice administrative des services

Mme CALLEA Isabelle

**Doyens Honoraires**

**M. RAMPAL Patrick**

**M. BENCHIMOL Daniel**

Liste des enseignants au 1er septembre 2019 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

M.	BAQUÉ Patrick	Anatomie - Chirurgie Générale (42.01)
M.	BERNARDIN Gilles	Réanimation Médicale (48.02)
Mme	BLANC-PEDEUTOUR Florence	Cancérologie – Génétique (47.02)
M.	BOILEAU Pascal	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M.	DARCOURT Jacques	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M.	DRICI Milou-Daniel	Pharmacologie Clinique (48.03)
M.	ESNAULT Vincent	Néphrologie (52.03)
M.	FUZIBET Jean-Gabriel	Médecine Interne (53.01)
M.	GILSON Éric	Biologie Cellulaire (44.03)
M.	GUGENHEIM Jean	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	HASSEN KHODJA Reda	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M.	HÉBUTERNE Xavier	Nutrition (44.04)
M.	HOFMAN Paul	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
Mme	ICHAÏ Carole	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	LACOUR Jean-Philippe	Dermato-Vénérologie (50.03)
M.	LEFTHERIOTIS Georges	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (51.04)
M.	MARQUETTE Charles-Hugo	Pneumologie (51.01)
M.	MARTY Pierre	Parasitologie et Mycologie (45.02)
M.	MICHIELS Jean-François	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	MOUROUX Jérôme	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)
Mme	PAQUIS Véronique	Génétique (47.04)
M.	PAQUIS Philippe	Neurochirurgie (49.02)
M.	PRADIER Christian	Épidémiologie, Économie de la Santé et Prévention (46.01)
M.	QUATREHOMME Gérald	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	RAUCOULES-AIMÉ Marc	Anesthésie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	ROBERT Philippe	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	SCHNEIDER Stéphane	Nutrition (44.04)
M.	THYSS Antoine	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	TRAN Albert	Hépatogastro-entérologie (52.01)

Liste des enseignants au 1er septembre 2019 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS PREMIERE CLASSE

Mme	ASKENAZY-GITTARD Florence	Pédopsychiatrie (49.04)
M.	BARRANGER Emmanuel	Gynécologie Obstétrique (54.03)
M.	BÉRARD Étienne	Pédiatrie (54.01)
M.	BONGAIN André	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
Mme	BREUIL Véronique	Rhumatologie (50.01)
M.	CASTILLO Laurent	O.R.L. (55.01)
M.	CHEVALLIER Patrick	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	DE PERETTI Fernand	Anatomie-Chirurgie Orthopédique (42.01)
M.	FERRARI Émile	Cardiologie (51.02)
M.	FERRERO Jean-Marc	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	FONTAINE Denys	Neurochirurgie (49.02)
M.	GIBELIN Pierre	Cardiologie (51.02)
M.	HANNOUN-LEVI Jean-Michel	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	LEVRAUT Jacques	Médecine d'urgence (48.05)
M.	LONJON Michel	Neurochirurgie (49.02)
M.	MOUNIER Nicolas	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	PADOVANI Bernard	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	PASSERON Thierry	Dermato-Vénéréologie (50-03)
M.	PICHE Thierry	Gastro-entérologie (52.01)
Mme	RAYNAUD Dominique	Hématologie (47.01)
M.	ROSENTHAL Éric	Médecine Interne (53.01)
M.	STACCINI Pascal	Biostatistiques et Informatique Médicale (46.04)
M.	THOMAS Pierre	Neurologie (49.01)
M.	TROJANI Christophe	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)

Liste des enseignants au 1er septembre 2019 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS DEUXIEME CLASSE

Mme	ALUNNI Véronique	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	ANTY Rodolphe	Gastro-entérologie (52.01)
M.	BAHADORAN Philippe	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	BAILLIF Stéphanie	Ophthalmologie (55.02)
Mme	BANNWARTH Sylvie	Génétique (47.04)
M.	BENIZRI Emmanuel	Chirurgie Générale (53.02)
M.	BENOIT Michel	Psychiatrie (49.03)
M.	BERTHET Jean-Philippe	Chirurgie Thoracique (51-03)
M.	BOZEC Alexandre	ORL- Cancérologie (47.02)
M.	BREAUD Jean	Chirurgie Infantile (54-02)
Mme	BUREL-VANDEBOS Fanny	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	CHEVALIER Nicolas	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)
Mme	CHINETTI Giulia	Biochimie-Biologie Moléculaire (44.01)
M.	CLUZEAU Thomas	Hématologie (47.01)
M.	DELLAMONICA Jean	réanimation médicale (48.02)
M.	DELOTTE Jérôme	Gynécologie-obstétrique (54.03)
M	FAVRE Guillaume	Néphrologie (44-02)
M.	FOURNIER Jean-Paul	Thérapeutique (48-04)
Mme	GIORDANENGO Valérie	Bactériologie-Virologie (45.01)
Mme	GIOVANNINI-CHAMI Lisa	Pédiatrie (54.01)
M.	GUÉRIN Olivier	Méd. In ; Gériatrie (53.01)
M.	IANNELLI Antonio	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	ILIE Marius	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M	JEAN BAPTISTE Elixène	Chirurgie vasculaire (51.04)
M.	ROHRLICH Pierre	Pédiatrie (54.01)
M.	ROUX Christian	rhumatologie (50.01)
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.	VANBIERVLIEET Geoffroy	Gastro-entérologie (52.01)

Liste des enseignants au 1er septembre 2019 à la Faculté de Médecine de Nice

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

M.	AMBROSETTI Damien	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	BERNARD-POMIER Ghislaine	Immunologie (47.03)
M.	BRONSARD Nicolas	Anatomie Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (42.01)
M.	CAMUZARD Olivier	Chirurgie Plastique (50-04)
Mme	CONTENTI-LIPRANDI Julie	Médecine d'urgence ( 48-04)
M.	DOGLIO Alain	Bactériologie-Virologie (45.01)
M	DOYEN Jérôme	Radiothérapie (47.02)
M.	FOSSE Thierry	Bactériologie-Virologie-Hygiène (45.01)
M.	GARRAFFO Rodolphe	Pharmacologie Fondamentale (48.03)
Mme	HINAULT Charlotte	Biochimie et biologie moléculaire (44.01)
M.	HUMBERT Olivier	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme	LAMY Brigitte	Bactériologie-virologie ( 45.01)
Mme	LONG-MIRA Elodie	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	MAGNIÉ Marie-Noëlle	Physiologie (44.02)
M.	MASSALOU Damien	Chirurgie Viscérale ( 52-02)
Mme	MOCERI Pamela	Cardiologie (51.02)
M.	MONTAUDIE Henri	Dermatologie (50.03)
Mme	MUSSO-LASSALLE Sandra	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	NAÏMI Mourad	Biochimie et Biologie moléculaire (44.01)
Mme	POMARES Christelle	Parasitologie et mycologie (45.02)
M.	SAVOLDELLI Charles	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie (55.03)
Mme	SEITZ-POLSKI barbara	Immunologie (47.03)
M.	SQUARA Fabien	Cardiologie (51.02)
M.	TESTA Jean	Épidémiologie Économie de la Santé et Prévention (46.01)
Mme	THUMMLER Susanne	Pédopsychiatrie ( 49-04)
M.	TOULON Pierre	Hématologie et Transfusion (47.01)



Liste des enseignants au 1er septembre 2019 à la Faculté de Médecine de Nice

MAITRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS

M.	DARMON David	Médecine Générale (53.03)
Mme	GROS Auriane	Orthophonie (69)

PROFESSEURS AGRÉGÉS

Mme	LANDI Rebecca	Anglais
-----	---------------	---------

PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

M.	DURAND Matthieu	Urologie (52.04)
M.	SICARD Antoine	Néphrologie (52-03)

PROFESSEURS ASSOCIÉS

M.	GARDON Gilles	Médecine Générale (53.03)
Mme	MONNIER Brigitte	Médecine Générale (53.03)

MAITRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Mme	CASTA Céline	Médecine Générale (53.03)
M.	GASPERINI Fabrice	Médecine Générale (53.03)
M.	HOGU Nicolas	Médecine Générale (53.03)

Liste des enseignants au 1er septembre 2019 à la Faculté de Médecine de Nice

Constitution du jury en qualité de 4ème membre

Professeurs Honoraires

M. AMIEL Jean	M. GASTAUD Pierre
M ALBERTINI Marc	M. GÉRARD Jean-Pierre
M. BALAS Daniel	M. GILLET Jean-Yves
M. BATT Michel	M. GRELLIER Patrick
M. BLAIVE Bruno	M. GRIMAUD Dominique
M. BOQUET Patrice	M. HOFLIGER Philippe
M. BOURGEON André	M. JOURDAN Jacques
M. BOUTTÉ Patrick	M. LAMBERT Jean-Claude
M. BRUNETON Jean-Noël	M. LAZDUNSKI Michel
Mme BUSSIÈRE Françoise	M. LEFEBVRE Jean-Claude
M. CAMOUS Jean-Pierre	M. LE FICHOUX Yves
M. CANIVET Bertrand	Mme LEBRETON Elisabeth
M. CASSUTO Jill-patrice	M. MARIANI Roger
M. CHATEL Marcel	M. MASSEYEFF René
M. COUSSEMENT Alain	M. MATTEI Mathieu
Mme CRENESSE Dominique	M. MOUIEL Jean
M. DAR COURT Guy	Mme MYQUEL Martine
M. DELLAMONICA Pierre	M. ORTONNE Jean-Paul
M. DELMONT Jean	M. PRINGUEY Dominique
M. DEMARD François	M. SANTINI Joseph
M. DESNUELLE Claude	M. SAUTRON Jean Baptiste
M. DOLISI Claude	M. SCHNEIDER Maurice
Mme EULLER-ZIEGLER Liana	M. TOUBOL Jacques
M. FENICHEL Patrick	M. TRAN Dinh Khiem
M. FRANCO Alain	M VAN OBBERGHEN Emmanuel
M. FREYCHET Pierre	M. ZIEGLER Gérard

M.C.U. Honoraires

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

**A notre Maître et Président du Jury,**

**Monsieur le Professeur Jérôme DELOTTE**

Vous me faites le grand honneur de présider ce jury de thèse et de juger ce travail.

Votre rigueur scientifique, vos compétences professionnelles et votre énergie font de vous un modèle.

Je vous suis particulièrement reconnaissante de la bienveillance et de la disponibilité dont vous avez fait preuve tout au long de mon internat.

Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon profond respect.

**A notre Maître et Juge,**

**Monsieur le Professeur Emmanuel BARRANGER**

Vous me faites l'honneur de siéger au sein de ce jury.

Votre humanité et votre grande expérience forcent le respect.

C'est pour moi un honneur que de soumettre mon travail à votre jugement.

Veillez trouver ici le témoignage de ma très grande estime.

**A notre Maître et Juge,**

**Madame le Professeur Véronique PAQUIS**

Je vous remercie d'avoir accepté de siéger au sein de ce jury.

C'est pour moi un honneur que de soumettre mon travail à votre jugement.

Veillez trouver dans ce travail le témoignage de ma très haute considération.

**A ma Directrice de Thèse,**

**Madame le Docteur Julie ANATOMARCHI**

Merci infiniment d'avoir dirigé ce travail de thèse.

Tes précieux conseils, ton perfectionnisme et ta gentillesse ont été d'un grand soutien tout au long de son élaboration.

Ta rigueur, ton écoute et ton profond respect pour les patientes font de toi un médecin brillant et une grande enseignante.

Ce fut un réel plaisir et honneur de travailler avec toi tout au long de mon internat.

A nos échanges de bouquins qui doivent être forcément un peu « cucu » pour nous plaire, alors si en plus ils nous font pleurer, c'est gagné !

**A ma famille,**

**A mon père,**

Merci d'être toujours là pour nous trois depuis toujours,  
De m'avoir permis de devenir la personne que je suis aujourd'hui,  
D'être le meilleur père qu'une fille puisse avoir.

**A mes sœurs, Marie et Elise.**

Marilou, ton éternel sourire.  
Lili, au beau métier que tu exerces, je suis très fière de toi.

**A ma marraine Valérie**

Merci d'être toujours présente.

**A mes grands-parents.**

**A Myriam.**

**A Amélie.**

**A mes amies de toujours,**

**A Charlotte,**

Amie de toujours. Merci pour tout le soutien que tu m'as apporté durant toutes ces années.

**A Laura,**

Une amitié qui nous lie depuis plus de 25 ans.  
A tous ces moments inoubliables que nous avons partagés, ces fous rires mythiques.  
Tiens toi prête, je viendrai squatter à Paris !!

**A Sarah,**

A cette belle rencontre en soirée médecine il y a 10 ans maintenant.  
A tous ces bons moments qu'on a partagés (et ces galères !!).  
Douceur, rigueur et bienveillance font de toi une médecin géniale.

## **A mes co-internes, pour certains devenus chefs**

A **Justine**, ma copine en or de la gynéco, le duo « Anastasi et Javot » (chante rossignool chante lalalalalaaaa), merci d'être toujours là - **Vincent**, au train qui continue de passer et à la pose du « flamant rose » - **Emilie**, ma mimiiii rouxxx, toujours en apesanteuuuur, à nos soirées chichi - **Fanny**, un vrai plaisir d'avoir été ton interne à Cannes puis au CAL, à ces poses-clopes sur la terrasse cannoise et à Riri qu'on a vu pousser, merci pour tout - **Sarah**, j'aurai tellement dû t'écouter et écrire mes remerciements plus tôt, à notre bouteille fétiche de « Petit Manseng ».

A mes co-internes de promo : **Estelle**, toutes mes pensées pour ta thèse, vivement qu'on fête çà demain soir, **Mathilde**, après t'avoir eu comme co-interne, j'aurai le plaisir de t'avoir en co-chef, **Inès**, **Morgan** et **Delphine**.

A **Edouard**, renommé Edouardo pour ton plus grand bonheur, golfeur parisien au chino roose framboise, merci de m'avoir fait découvrir les fameux « Merveilleux » de Versaiilles - **Ilana**, nana pétillante, à ces futurs apéros pour papoter - **Louise**, Loulou, ma co-interne du bloc, c'est toujours un plaisir de se voir – **Marion**, **Sam**, **Alexis**, **Antoine**, **Camille S.**, **Pierre-Alexis**, **Geoffrey**, Djo Covid, pour avoir perdu directement à la relève... - **Mareva**, à qui aucun appareil d'écho ne résiste :p -, **Gary**, **Alice**, **Alix**, **Caroline**, **Christopher**, **Camille L et B**, **Victoria**, **Maëlys** et **Marie Cécile**.

## **A mes chefs de l'Archet,**

Au **Docteur Mélanie FRIGENZA**, merci infiniment pour la confiance que tu m'as accordée tout au long de ces cinq années d'internat, pour m'avoir toujours encouragée et pour le calot « flamme » que tu m'as légué ;) - au **Docteur Jellila TAHIRI**, notre « Jelliloulou » adorée, aux apéros coca-chips de début de garde, merci pour tout ce que tu m'as transmis - au **Docteur Cynthia TRASTOUR**, pour ta rigueur, ta patience et ta gentillesse. - au **Docteur Caroline ADRADOS**, pour ton humour et tes compétences - au **Docteur Samir BOUKAÏDI**, au **Docteur Maxence DOREZ**



## **Aux équipes de l'Archet,**

### *Aux sages-femmes*

**Nilou**, à toutes ces gardes où l'on continue de croire qu'on va réussir à papoter, à nos virées en « framboise écrasée », **Céline**, ta gentillesse, ton écoute et ta rigueur, et **Marianne**, ta douceur et ta gentillesse, **Emilie, Audrey R.**, ta super musique et le « L » sur le front, **Laura S.**, à ton nouveau surnom So Va\*\*\*, **Laure H., Sophie, Sandrine, DJ, Alice, Gaby, Floriane, Juliette, Jess, Caro R, Marie, Mathilde A., Jérémi, Julie M., Emma, Anne-Laure, Josepha, Audrey P., Babeth, Julie Z., Laure V., Louise, Lise-Aurélie, Laetitia, Mathilde F., Morgane, Natacha, Nicole, Claire, Pauline, Prisca, Toni, Delphine, Marion, Alex, Célia, Romane, Paula, Florence, Antoine, Laura T., Sandé...**

### *Aux cadres*

**Katia, Maria, Virginie, Carine**

### *A l'équipe du CPDP*

**Khaoula, Amandine, Cathy, Manu, Sego, Mika**

### *Aux infirmières, AP, AS, ASH, IDE, IBODE, secrétaires*

**Mélanie, Lisa, Laura, Nancy, Clo, Armelle, Cathy, Christelle, Stéphanie, Suzanne, Adeline, Karine, Valérie, Hamad, Louis, Marjo...**

### *A l'équipe d'anesthésie*

**Dr Isabelle DEMANGE, Dr Ana Lisa DI BARI, Dr Stéphanie ALBOUY, Dr Sophie FIALIP, Dr Elodie FERRET, Dr Lucia EPURE, Agnès Bubu, Florence, Aurore, Joffrey, Thibaud, Didier...**

## **Aux équipes de de Cannes**

Au **Dr Olivier TOULLALAN**, au **Dr Anne-Claire SANS-MICHEL**, à ta gentillesse, ta bienveillance et ton dynamisme, à ma toute première garde d'interne avec toi et aux coïncidences de la vie en se baladant à vélo, au **Dr Laëtizia D'ANGELO**, j'admire l'empathie avec laquelle tu prends en charge tes patientes, au **Dr Constance CAVROT**, à ma toute première césarienne avec toi, kitesurfeuse la plus bronzée quelle que soit la période de l'année, au **Dr Jean-Paul BOUILLER**, au **Dr Floriane SCHNEIDER**, au **Dr Amélie GROUIN**, au **Dr Laurence BADETTI**, au **Dr Daniel VERNIOL**

Aux sages-femmes : **Cathy**, « les m&m's Crispyyy sont lààààà », aux batailles d'eau en sortant de césarienne et aux lits-portefeuilles remplis de gel d'écho, **Anne**, **Alizée**, dynamique, pétillante et toujours de bonne humeur, **Yamina**, yaminouuu, **Anne-Sophie**, **Brigitte**, **Emilie**, **Pierre...**

Aux IBODEs : **Manu**

## **Aux équipes du Centre Antoine Lacassagne**

Au **Dr Magali DEJODE**, pour ton humanité et ton dévouement auprès de tes patientes, au **Dr Yann DELPECH**, pour votre rigueur et votre pédagogie, au **Dr Yves FOUCHE**, et tes « ça va les mignons ? », au **Dr Andréa FIGL**, et vos journées de bloc tout en musique, au **Dr Jean-Christophe MACCHIAVELLO**, aux IDE (**Marika**, **Margaux**, **Chaouki**, **Manon**, **Johanna**, **Emilie**, **Gustave**, **Fred**) et secrétaires (**Sandra**, à toutes ces discussions, ces confidences, ces cafés dans ton bureau)

## TABLE DES MATIERES

<b>Introduction</b>	<b>20</b>
<b>Matériel et méthodes</b>	<b>24</b>
<b>Résultats</b>	<b>27</b>
<b>Discussion</b>	<b>30</b>
<b>Conclusion</b>	<b>34</b>
<b>Annexes</b>	
<u>Tableau 1.</u> Caractéristiques de la population de l'étude	35
<u>Tableau 2.</u> Répartition de la population selon les résultats du dépistage par les marqueurs sériques maternels du premier ou du deuxième trimestre	36
<u>Tableau 3.</u> Conclusion du compte-rendu des échographies obstétricales du deuxième et du troisième trimestre	37
<u>Tableau 4.</u> Description et répartition des signes échographiques mineurs	37
<u>Tableau 5.</u> Issues de grossesse	38
<u>Tableau 6.</u> Etiologies des interruptions médicales de grossesse	38
<u>Tableau 7.</u> Etiologies des cas de morts fœtales <i>in utero</i>	39
<u>Tableau 8.</u> Détails des anomalies échographiques, de l'âge maternel, des résultats des marqueurs sériques et du diagnostic des huit cas d'interruptions médicales de grossesse (exception du cas d'interruption médicale de grossesse pour rupture très prématurée des membranes)	40
<u>Figure 1.</u> Répartition du nombre d'échographie de référence	41
<u>Figure 2.</u> Répartition du nombre d'échographie chez les fœtus sans anomalie échographique et ceux présentant des anomalies mais dont l'issue de grossesse est favorable (hors mort fœtale <i>in utero</i> et interruption médicale de grossesse)	41
<u>Figure 3.</u> Age gestationnel de la première échographie diagnostique réalisée : répartition en trois groupes (échographie précoce du second trimestre, échographie du second trimestre et échographie du troisième trimestre)	42
<u>Annexe 1</u> : coupes de la Conférence Nationale d'Echographie Obstétricale et Fœtale de dépistage prénatal du second trimestre	43
<u>Annexe 2</u> : coupes de la Conférence Nationale d'Echographie Obstétricale et Fœtale de dépistage prénatal du troisième trimestre	44
<b>Bibliographie</b>	<b>45</b>

## LISTE DES ABREVIATIONS

ADN	Acide désoxyribonucléique
ADNlc	ADN libre circulant
AFP	Alpha-fœto-protéine
AMP	Assistance médicale à la procréation
AOU	Artère ombilicale unique
CIV	Communication interventriculaire
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CNEOF	Conférence Nationale d'Echographie Obstétricale et Fœtale
CNGOF	Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français
CPDPN	Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal
HAS	Haute Autorité de Santé
hCG	Human chorionic gonadotrophine
IMC	Indice de masse corporelle
IMG	Interruption médicale de grossesse
LF	Longueur fémorale
MoM	Multiple de la médiane
MSM	Marqueurs sériques maternels
MFIU	Mort fœtale <i>in utero</i>
PAPP-A	Pregnancy associated placental protein-A
RCIU	Retard de croissance intra-utérin
SA	Semaines d'aménorrhées
SAPL	Syndrome des anti-phospholipides

## INTRODUCTION

La trisomie 21 est une aneuploïdie autosomique observée en moyenne lors de 27 grossesses sur 10 000 et dont la fréquence augmente avec l'âge maternel (1). L'arrêté du 14 décembre 2018 modifiant l'arrêté du 23 juin 2009 (2) recommande de proposer l'évaluation du risque de trisomie 21 pour l'enfant à naître à toutes les femmes enceintes quel que soit leur âge (3,4). Le dépistage combiné du premier trimestre inclut l'âge maternel, la mesure de la clarté nucale à l'échographie de dépistage du premier trimestre et le dosage des marqueurs sériques maternels ( $\beta$ hCG human chorionic gonadotrophine et PAPP-A pregnancy associated placental protein-A). Un dépistage de rattrapage est proposé au deuxième trimestre par dosage des marqueurs sériques du deuxième trimestre seuls ( $\beta$ hCG et AFP alphafoetoprotéine) chez les patientes n'ayant pas pu en bénéficier au premier trimestre. Le taux de détection des fœtus porteurs de trisomie 21 grâce au dépistage combiné du premier trimestre est de 86 % pour un taux de faux positifs de 5,1 % (5,6). Il est de 70 à 73% après dépistage par les marqueurs sériques du deuxième trimestre seuls (7). Auparavant, il était indiqué de réaliser un geste invasif (amniocentèse ou trophocentèse) afin d'établir un caryotype fœtal lorsque le niveau de risque estimé était supérieur ou égal à 1/250. Ces gestes invasifs présentent un risque de fausse couche spontanée de 0,5 à 1% (8–10).

En France, le Comité Consultatif National d'Ethique s'est prononcé favorablement en 2013 à l'utilisation d'un nouvel outil diagnostique (11) : le dépistage des aneuploïdies fœtales par l'étude de l'ADN libre circulant (ADNlc), anciennement désigné sous le terme de dépistage prénatal non invasif (DPNI) (12), qui consiste à doser l'ADN fœtal plasmatique provenant des cellules cytotrophoblastiques et syncytiotrophoblastiques (13,14). L'ADN fœtal libre circulant a été découvert en 1997 par D. Lo (15). Il permet de rechercher une surreprésentation du nombre de copies du chromosome 21 dans l'ADN libre circulant dans le sang maternel (16) par une technique de séquençage génomique parallèle massif (17,18). L'ADNlc fœtal apparaît précocement au cours de la grossesse, à environ 6 semaines d'aménorrhées (SA), et sa quantité augmente graduellement avec le terme, puis diminue rapidement après l'accouchement (dans les 48 heures) (19), pour complètement disparaître après la grossesse (20). L'ADN circulant chez la femme enceinte est composé en majorité d'ADN maternel et d'environ 5 à 10% d'ADN fœtal durant les deux premiers trimestres, jusqu'à 20% lors du troisième trimestre de grossesse. Sa concentration augmente en cas de fœtus porteur de trisomie 21 (21). Ce dépistage se fait par un prélèvement veineux périphérique chez la femme enceinte à partir de 11 SA.

Dans le cadre de la trisomie 21, la sensibilité et la spécificité sont respectivement de l'ordre de 99,3% et 99,96% (22–28) chez une population à risque accru d'aneuploïdie fœtale. La sensibilité pour la trisomie 13 et 18 sont respectivement de 97,5% et 97,7% (29). L'objectif de ce nouveau test diagnostique est de limiter le recours aux gestes invasifs afin de réduire le risque de pertes fœtales et d'augmenter la performance du dépistage.

D'après les recommandations publiées par la Haute Autorité de Santé (HAS) en mai 2017 (16), puis celles du Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF), de l'Association Nationale des Praticiens de Génétique Moléculaire (ANPGM) et de l'Association des Cytogénéticiens de Langue Française (ACLF) éditées en 2019 (30–32), les indications de prescription du test ADNlc sont les suivantes :

- Risque évalué par les marqueurs sériques maternels entre 1/51 et 1/1000
- Risque évalué par les marqueurs sériques maternels  $\geq$  1/50 si la femme enceinte ne souhaite pas de prélèvement invasif
- Grossesse multiple
- Antécédent de grossesse avec trisomie 21 fœtale
- Parent porteur d'une translocation robertsonienne impliquant un chromosome 21, après conseil génétique

Ce test est contre-indiqué en présence d'une clarté nucale supérieure ou égale à 3,5 mm lors de l'échographie du premier trimestre ou la présence de signes d'appels échographiques en raison du risque résiduel important que le fœtus soit porteur d'une anomalie chromosomique autre que la trisomie 21 (28,32). Depuis la publication de l'arrêté du Journal Officiel de la République Française du 17 janvier 2019, le test ADNlc est remboursé par l'Assurance maladie (2) pour les patientes remplissant un des critères précédemment cités.

Après le dépistage combiné du premier trimestre ou par les marqueurs sériques du deuxième trimestre, trois groupes sont distingués (33) :

- Risque élevé ( $>$  1/50) : indiquant la réalisation d'un caryotype fœtal d'emblée.
- Risque intermédiaire (entre 1/51 et 1/1000) : il est proposé de réaliser un test ADNlc. Si le résultat est négatif, le risque résiduel est faible et il n'est pas nécessaire de réaliser un prélèvement invasif. Si le résultat est positif, il est recommandé de réaliser un prélèvement invasif afin d'établir un caryotype.
- Risque faible ( $<$  1/1000) : un suivi échographique classique est indiqué.

Actuellement, la littérature recommande une surveillance échographique standard, c'est-à-dire par la réalisation de trois échographies au cours de la grossesse : la première échographie dite de datation, la seconde échographie dite morphologique et la troisième dite de croissance. Il n'existe pas de recommandation sur l'éventuelle nécessité de réaliser une échographie diagnostique (dite de référence) pour un résultat à risque intermédiaire après dépistage combiné du premier trimestre ou par les marqueurs sériques du deuxième trimestre et un test ADNlc négatif, bien qu'en pratique celle-ci soit très souvent réalisée. D'après la Conférence Nationale d'Échographie Obstétricale et Fœtale éditée en 2016, une échographie de référence ou *genetic scan* est parfois proposée devant un risque évalué comme intermédiaire voire élevé ; celle-ci pourrait devenir obsolète avec la généralisation du test ADNlc (34). Le *genetic scan* est une échographie morphologique détaillée précoce réalisée par un échographiste référent à la recherche de signes mineurs ou « soft signs ». Les signes mineurs sont des marqueurs échographiques présents plus fréquemment chez les fœtus porteurs d'une aneuploïdie. Ce ne sont pas des malformations mais des variantes de la normale. Ces signes varient selon les différentes études et regroupent : une artère ombilicale unique, une artère sous-clavière droite rétro-œsophagienne, un ou des kystes des plexus choroïdes, une dilatation pyélocalicielle uni ou bilatérale, un focus cardiaque hyperéchogène, un intestin hyperéchogène, une ventriculomégalie et un fémur court (32,35,36).

Par ailleurs, le résultat du dosage des marqueurs sériques maternels est très indicatif et apporte une information supplémentaire quant à la surveillance de la grossesse (32). En effet, les recommandations indiquent qu'en cas de marqueurs sériques maternels atypiques « un suivi orienté est indiqué » (32). Il faut évoquer une trisomie 18 devant une AFP ou une PAPP-A inférieure à 0,25 MoM associée à une  $\beta$ hCG inférieure à 0,25 MoM. Devant une PAPP-A effondrée, il faut évoquer un syndrome de Cornelia de Lange. Une  $\beta$ hCG isolément basse (inférieure à 0,25 MoM) doit orienter vers un contrôle échographique. Devant une  $\beta$ HCG supérieure à 5 MoM ou une PAPP-A supérieure à 2,5 MoM et  $\beta$ HCG supérieure à 2,5 MoM, il faut réaliser une échographie de croissance entre l'échographie du deuxième et du troisième trimestre. Si l'AFP est supérieure à 2,5 MoM, il faut réaliser une échographie morphologique intermédiaire avant l'échographie du deuxième trimestre à la recherche de malformations fœtales à type de spina bifida, d'omphalocèle ou de laparoschisis.

Le protocole instauré au sein du Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal (CPDPN) du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Nice et celui de Marseille la Timone consiste à programmer une échographie diagnostique au cours de la grossesse pour les patientes classées dans le groupe à risque intermédiaire après dépistage combiné du premier

trimestre ou par les marqueurs sériques du deuxième trimestre. L'objectif de notre étude est d'étudier l'intérêt de réaliser une échographie diagnostique chez une population à risque intermédiaire de trisomie 21 après dépistage combiné du premier trimestre ou par les marqueurs sériques du deuxième trimestre lorsque le test ADNlc est négatif.



## MATERIEL ET METHODES

### Type d'étude

Nous avons réalisé une étude observationnelle, descriptive, rétrospective et multicentrique au sein des Centres Pluridisciplinaires de Diagnostic Prénatal (CPDPN) des Centres Hospitaliers Universitaires (CHU) de Nice et de Marseille La Timone, respectivement à partir du 1<sup>er</sup> mars 2016 et du 30 septembre 2016 jusqu'au 31 décembre 2018.

### Population étudiée

Les critères d'inclusion sont les grossesses monofœtales dont les résultats du dépistage combiné du premier trimestre ou par les marqueurs sériques du deuxième trimestre retrouvent un risque intermédiaire compris entre 1/51 et 1/1000 et un test ADNlc négatif pour la trisomie 21. Les patientes exclues sont celles dont les données étaient manquantes telles que les antécédents médicaux et chirurgicaux de la patiente, les résultats des échographies obstétricales, les valeurs des marqueurs sériques maternels du premier ou du deuxième trimestre et l'issue de grossesse.

Les variables étudiées concernant la population sont l'âge maternel, l'indice de masse corporelle (IMC) du début de grossesse calculé selon la formule poids en kilogrammes divisé par la taille au carré en mètre, le recours à l'aide médicale à la procréation (AMP), la consommation de tabac pendant la grossesse, l'existence d'un antécédent personnel d'aneuploïdie et l'existence d'une consanguinité au sein du couple.

Les paramètres étudiés sont les suivants : le profil des marqueurs sériques maternels du premier trimestre (PAPP-A,  $\beta$ hCG) ou du deuxième trimestre ( $\beta$ hCG, APF), la réalisation d'échographie de référence et leur nombre, la présence d'anomalies échographiques décelées et leurs caractéristiques, l'issue de la grossesse et le devenir du nouveau-né (nouveau-né à terme sans pathologie, mort fœtale *in utero* - MFIU, interruption médicale de grossesse - IMG, prématurité entraînant un décès, fausse couche précoce ou fausse couche tardive).

## **Recueil de données**

Les données ont été recueillies rétrospectivement à partir des dossiers médicaux Audipog (les résultats des marqueurs sériques de trisomie 21, les comptes-rendus d'échographies et le compte-rendu d'accouchement), du logiciel d'échographie Viewpoint® et de la base de données des laboratoires de Génétique du CHU de Nice et de Marseille La Timone.

## **Méthodologie**

Au sein du service de gynécologie-obstétrique des CHU de Nice et de Marseille La Timone, il est proposé la réalisation d'un test ADNlc avec étude de l'ADN fœtal circulant à toutes les patientes ayant un résultat à risque intermédiaire après dépistage combiné du premier trimestre ou par les marqueurs sériques du deuxième trimestre, c'est-à-dire compris entre 1/51 et 1/1000. Dans le cas où ce dernier test est négatif, ces patientes bénéficient au cours de la grossesse d'une échographie de référence à la recherche d'anomalies échographiques fœtales.

Avant de réaliser le test ADNlc, chaque patiente a été reçue au cours d'une consultation dédiée par un médecin gynécologue-obstétricien, un généticien, un interne en médecine ou un maïeuticien afin de recevoir une information claire, loyale et appropriée. D'après l'arrêté du 25 janvier 2018 (37), cette information doit porter sur la liberté de choix de la femme enceinte de recourir ou non à l'examen, l'objectif de l'examen, les caractéristiques de l'affection recherchée, le type de prélèvement et ses conditions de réalisation, les limites de la technique, la possibilité d'obtenir un résultat ininterprétable, l'éventuelle nécessité d'un second prélèvement et la possibilité d'un prélèvement invasif (trophocentèse ou amniocentèse) si le résultat est positif (38). La prescription du test ADNlc est accompagnée d'une attestation d'information et de consentement recueillie par écrit pour chaque patiente réalisant ce prélèvement sanguin, d'une prescription médicale et d'une feuille de renseignements (mentionnant la date du début de grossesse, le nombre de fœtus, les résultats du calcul de risque après dépistage combiné du premier trimestre ou les marqueurs sériques du deuxième trimestre, la mesure de la clarté nucale réalisée au cours de l'échographie de dépistage du premier trimestre). Le résultat du test ADNlc est transmis à la patiente par le prescripteur, généralement sous 15 jours.

A la naissance, tous les nouveau-nés ont bénéficié d'un examen clinique complet réalisé par le pédiatre de garde, l'interne de pédiatrie ou la sage-femme. Le résultat de cet examen a été consigné dans chaque dossier médical.

## RESULTATS

Entre mars 2016 et décembre 2018, 1007 patientes ayant un test ADNlc négatif, après un résultat du dépistage combiné du premier trimestre ou par les marqueurs sériques du deuxième trimestre à risque intermédiaire, ont été incluses dans l'étude.

### 1) Description de la population

Les caractéristiques des patientes, présentées dans le tableau 1, étaient les suivantes : 34,56% avaient plus de 38 ans et l'âge moyen était de 34,47 ans, 53,13% avaient un indice de masse corporelle normal et l'indice de masse corporelle moyen était de 25,19. Quarante vingt quatre pour cent avaient obtenu leur grossesse de façon spontanée et 12,91 % consommaient du tabac. Dans cette population, 0,89% des patientes présentaient un antécédent d'aneuploïdie et 1,89% des couples étaient consanguins.

La répartition de la population selon les résultats du dépistage combiné du premier trimestre ou par les marqueurs sériques du deuxième trimestre est présentée dans le tableau 2. Au total, 73,58% des patientes avaient bénéficié d'un dépistage combiné du premier trimestre. Après dépistage combiné, 4,05% des patientes présentaient une PAPP-A inférieure à 0,25 MoM, 0,27% une  $\beta$ hCG inférieure 0,25 MoM et 1,62% les deux hormones inférieures 0,5 MoM. Après dépistage par les marqueurs sériques du deuxième trimestre, 0,38% des patientes présentaient une  $\beta$ hCG inférieure 0,25 MoM, 0,38% des patientes présentaient une AFP inférieure 0,25 MoM et 2,25% les deux hormones inférieures à 0,5 MoM.

La moyenne de la valeur de la clarté nucale était de 1,074 MoM (soit 1,76 mm) et la médiane de 1,03 MoM.

### 2) Répartition du nombre d'échographies de référence

Dans cette étude, 761 sur 1007 patientes, soit 75,47% avaient bénéficié d'au moins une échographie de référence pendant leur grossesse. La moitié des patientes, soit 50,45%, avait bénéficié d'une unique échographie de référence au cours du suivi de grossesse (figure 1).

La figure 2 détaille la répartition du nombre d'échographie chez les fœtus ne présentant aucune anomalie échographique et ceux en présentant mais dont l'issue de grossesse est favorable (à l'exclusion des MFIU et des IMG). Ainsi le nombre d'échographie de référence augmentait logiquement avec la présence d'anomalies échographiques. On constate que les femmes dont le fœtus ne présentaient pas d'anomalie échographique et ayant fait plus de trois échographies de référence avaient réalisé celle-ci dans le cadre d'une surveillance néonatale spécialisée pour une pathologie maternelle (lupus érythémateux disséminé, dysthyroïdie, syndrome de Marfan), une exposition médicamenteuse pendant la grossesse (Dépakine®) ou devant des antécédents de pathologies fœtales lors de grossesses antérieures (syndrome polymalformatif, retard de croissance intra-utérin RCIU avec MFIU).

D'après la figure 3, on constate que 58% des patientes bénéficiaient de leur unique et/ou première échographie de référence au cours du deuxième trimestre de grossesse. De plus, 35% des patientes réalisaient une échographie morphologique précoce du second trimestre avant 19 SA (entre 16 et 19 SA).

### **3) Répartition des résultats échographiques au sein de la population et description des signes mineurs échographiques**

Au cours de la réalisation de l'échographie du deuxième trimestre, 75 anomalies échographiques avaient été détectées soit 7,45% des patientes. Au cours de la réalisation de l'échographie du troisième trimestre, 94 anomalies échographiques avaient été détectées, soit 9,33% des patientes.

Au total, 110 patientes présentaient une ou plusieurs anomalies du fœtus ou des annexes à l'échographie du deuxième ou du troisième trimestre. Parmi celles-ci, 40 patientes, soient 3,97% de notre population, présentaient des signes mineurs de trisomie 21 dont le détail est fourni dans le tableau 4 : 57,5% des signes mineurs avaient été découverts au cours d'une échographie de dépistage du deuxième ou troisième trimestre, 37,5% des patientes avaient eu une échographie de référence d'emblée et 5% n'avaient pas eu d'échographie de référence. Dans cet échantillon, la grossesse s'était systématiquement poursuivie jusqu'au terme avec un nouveau-né sans pathologie.

#### 4) Issues de grossesse

Dans notre étude, 97,82% des nouveau-nés ne présentaient pas de pathologie (tableau 5).

Parmi les patientes n'ayant bénéficié d'aucune échographie de référence, soit 24,53%, aucune pathologie fœtale n'avait été décelée en post-natal.

Parmi les 40 patientes présentant un signe échographique mineur, 37 patientes ont donné naissance à un nouveau-né à terme, vivant et en bonne santé, soit 92,5 % des patientes. Trois patientes ont accouché prématurément, soit 7,5% des patientes ; une patiente à 30 SA et 4 jours pour mise en travail spontané après rupture prématurée des membranes à 19 SA et 6 jours, une patiente déclenchée à 36 SA et 2 jours pour pré-éclampsie et une patiente déclenchée à 35 SA et 2 jours pour anomalies du rythme cardiaque fœtal. Les nouveau-nés ne présentaient pas d'anomalie morphologique, ni chromosomique.

Dans cette étude, neuf patientes ont eu recours à une interruption médicale de grossesse, dont une pour rupture prématurée des membranes à 16 SA. Parmi les huit autres, trois présentaient une trisomie 18 pour lesquelles le test ADNc réalisé était en faveur de ce résultat, confirmé par un prélèvement invasif (tableau 6). On constate parmi celles-ci que cinq patientes sur neuf, soit 55,55%, présentaient un profil atypique de marqueurs sériques maternels (tableau 8). Parmi ces patientes, six ont eu une échographie de référence en première intention (dont quatre patientes pour des marqueurs sériques atypiques et une pour antécédent maternel d'ostéogenèse imparfaite) et deux ont été adressées en échographie diagnostique dans un second temps.

Les étiologies des cas de morts fœtales *in utero* sont les suivantes (tableau 7) :

- Retard de croissance intra-utérin
- Syndrome des anti-phospholipides (SAPL) maternel
- Hématome rétro-placentaire
- Syndrome polymalformatif
- Étiologie inconnue

## DISCUSSION

D'après notre étude, la réalisation systématique d'une échographie diagnostique à toutes les patientes présentant un risque intermédiaire de trisomie 21 et un test ADNlc négatif n'est pas nécessaire. Selon les données de la littérature et les recommandations françaises actuelles, il n'existe aucune pratique consensuelle quant à la réalisation systématiquement d'une échographie de référence pour ces patientes. D'après la Conférence Nationale d'Echographie Obstétricale et Foétale (CNEOF) éditée en 2016, une échographie de référence ou *genetic scan* est parfois proposée devant un risque évalué comme intermédiaire voire élevé, avant la réalisation d'un geste invasif. Cela pourrait devenir obsolète avec la généralisation du test ADNlc (34). Le rapport du Comité National Technique de l'Echographie de Dépistage Prénatal (CNTEDP), propose de réaliser une échographie diagnostique devant un risque d'anomalie chromosomique identifié par les marqueurs sériques maternels associés ou non à la mesure de la clarté nucale (39), sans préciser si cela inclut les patientes appartenant à un groupe à risque intermédiaire après dépistage par les marqueurs sériques maternels. Dans notre étude, on constate que la majorité des patientes ont bénéficié d'au moins une échographie de référence au cours du suivi de leur grossesse (75,47%). Parmi celles n'ayant pas bénéficié d'une échographie de référence, aucune pathologie foétale n'a été décelée en post-natal.

Le *genetic scan* est un examen échographique qui existe depuis la fin des années 1980 (7,40). Il consiste à détecter lors d'une échographie diagnostique les « signes mineurs » de trisomie 21. D'après les recommandations de l'International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (ISUOG), le *genetic scan* ne doit pas être réalisé chez les patientes dont le résultat du test ADNlc est négatif en raison de son taux élevé de faux positifs et de sa valeur prédictive positive faible (41,42). Toutefois, cet examen pourrait conserver une indication pour les patientes présentant un profil atypique des marqueurs sériques et celles à haut risque de trisomie 21 après dépistage combiné du premier trimestre ou marqueurs sériques maternels du deuxième trimestre ne souhaitant pas réaliser un test invasif à type de trophocentèse ou d'amniocentèse. Ainsi, une approche individualisée à sa réalisation est recommandée (43). L'échographie du deuxième trimestre retrouve la présence d'anomalies échographiques chez 7,45% des patientes et l'échographie du troisième trimestre chez 9,33% des patientes. Parmi les 110 patientes présentant des anomalies échographiques, on constate que 3,97% de notre population, présentent des signes échographiques mineurs à type de dilatation pyélocalicielle

uni ou bilatérale, de fémur court, d'artère ombilicale unique, de kyste des plexus choroïdes, de foyer cardiaque hyperéchogène, d'intestin hyperéchogène ou de ventriculomégalie. Aucune anomalie chromosomique n'a été retrouvée chez ses fœtus. Aucune anomalie post-natale n'a été décelée en cas de signe mineur isolé. D'après l'étude de Ahman et al (44), 5,9% des fœtus d'une population à faible risque présentent signes échographiques mineurs à l'échographie du deuxième trimestre. Ainsi, on ne constate pas d'augmentation de la présence de signe échographique mineur dans notre population à risque intermédiaire par rapport à celle classée à faible risque. Selon la Society for Maternal Fetal Medicine, chez les patientes présentant un signe mineur isolé sans autre implication clinique (kyste du plexus choroïde, foyer intracardiaque échogène), avec un test ADNlc négatif, il est recommandé de décrire ce signe comme une simple variante de la normale (45). Il n'est pas recommandé de réaliser un prélèvement invasif uniquement sur la présence d'un signe mineur en cas de test ADNlc négatif (46). Cependant, d'autres signes échographiques mineurs tels qu'un intestin hyperéchogène, une ventriculomégalie ou un fémur court, peuvent correspondre à des signes de pathologies autres qu'une aneuploïdie. Ainsi, même si le dépistage par test ADNlc est négatif, de telles situations indiquent des investigations prénatales et post-natales supplémentaires (43). D'après la directive de la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada (SOGC), l'existence d'un signe mineur isolé au deuxième trimestre ne doit pas modifier le risque d'aneuploïdie fœtale établi, à l'exception de l'épaississement du pli nuchal (47). Par conséquent, le *genetic scan* à la recherche de marqueurs échographiques mineurs ne doit pas être réalisé si le test ADNlc est normal. En conséquence, les patientes présentant des signes échographiques mineurs peuvent être rassurées quant à l'issue de la grossesse (46).

Dans notre étude, 97,82% des nouveau-nés ne présentaient pas de pathologie. Neuf cas d'interruption médicale de grossesse ont été recensés. Parmi ces patientes, toutes présentaient des anomalies morphologiques structurales, et non des signes mineurs isolés. Cinq présentaient un profil atypique de marqueurs sériques maternels. D'après les recommandations éditées en 2016 (34), une échographie de dépistage doit comporter les coupes échographiques obligatoires de la Conférence Nationale d'Echographie Obstétricale et Fœtale (CNEOF) du deuxième et du troisième trimestre (annexes 1 et 2). Dans notre étude, toutes les anomalies échographiques fœtales retrouvées lors de l'échographie de référence et aboutissant à une interruption médicale de grossesse pouvaient être mises en évidence lors d'une échographie de dépistage sur les coupes obligatoires du CNEOF. Ainsi, même en l'absence d'échographie de référence faite, le diagnostic était possible grâce aux coupes obligatoires du CNEOF.



Toutefois, l'indication de réaliser une échographie de référence paraît recommandée dans le cadre d'un profil atypique des marqueurs sériques, dits « hors bornes », c'est-à-dire lors de l'effondrement d'un marqueur (PAPP-A, hCG ou AFP  $< 0,25$  MoM) ou de son élévation (PAPP-A, hCG ou AFP  $> 2,5$  MoM) (48). En effet, dans les trois cas de trisomie 18, les marqueurs sériques maternels présentaient un profil très évocateur avec des taux de PAPP-A et de hCG effondrés (PAPP-A  $< 0,25$  MoM, hCG  $< 0,25$  MoM ou les deux marqueurs  $< 0,5$  MoM) (49). Dans le cas du syndrome de Cornelia de Lange, le taux de PAPP-A était effondré (PAPP-A  $< 0,2$  MoM) (48). Ainsi, il pourrait être proposé de réaliser une échographie de référence chez les patientes présentant un profil atypique des marqueurs sériques maternels. En revanche, lorsque les marqueurs sériques sont normaux, il serait nécessaire d'obtenir une échographie de dépistage du deuxième ou du troisième trimestre respectant tous les critères de qualité du CNEOF. De plus, devant un profil atypique après dépistage combiné du premier trimestre ou par les marqueurs sériques du deuxième trimestre, il est possible de proposer la réalisation d'une échographie morphologique diagnostique précoce entre 16 et 19 SA. Celle-ci permettrait, en cas d'affection de particulière gravité, une interruption médicale de grossesse précoce, sans attendre 22 SA.

Par conséquent, se pose la question de la nécessité de réaliser une échographie de référence systématique dans cette population à risque intermédiaire avec un test ADNlc négatif. En effet, cela a pour conséquence de surcharger et saturer les créneaux d'échographies diagnostiques et donc d'induire un délai d'attente plus important pour les patientes en attente d'une échographie de référence pour une autre indication. De plus, certaines patientes bénéficient des trois échographies dites obligatoires et d'une échographie de référence, cela permettrait également une réduction des coûts.

Notre cohorte est composée de patientes ayant réalisé un test ADNlc aux CPDPN des Centres Hospitaliers Universitaires de Nice et de Marseille La Timone. Il existe donc un biais de sélection dans notre étude. En effet, lors d'un résultat après dépistage combiné du premier trimestre ou par les marqueurs sériques du deuxième trimestre à risque intermédiaire, les protocoles de service indiquaient la réalisation d'une échographie diagnostique. Les patientes avaient un accès plus facile au test ADNlc et à la réalisation d'une échographie de référence. Pendant la période de notre étude, le test ADNlc était remboursé s'il était réalisé dans un Centre Hospitalier Universitaire mais ne l'était pas s'il était prélevé en laboratoire de ville (en effet, le test ADNlc est remboursé par l'Assurance Maladie depuis le 17 janvier 2019). Par ailleurs notre étude est réalisée au sein de deux Centres Hospitaliers Universitaires de niveau 3 engendrant un biais du fait de suivre les grossesses considérées comme étant les plus à

risque. Enfin, il s'agit d'une étude rétrospective engendrant ainsi une limite supplémentaire. Parmi les points forts de notre étude, on peut noter la puissance de l'échantillon et son caractère multicentrique.

Lors de la période d'inclusion de notre étude, entre mars 2016 et décembre 2018, le test ADNlc était réalisé dans les Centres Hospitaliers Universitaires uniquement pour le dépistage de la trisomie 21 fœtale. Néanmoins, il permettait d'évoquer l'hypothèse de trisomie 13 ou 18 fœtales, qui permettait d'orienter la patiente vers un prélèvement invasif devant cette suspicion diagnostique. A ce jour, le test ADNlc permet de dépister les trisomies fœtales 13, 18 et 21. Par conséquent, le diagnostic peut être établi plus rapidement afin de réaliser une interruption médicale de grossesse plus précoce.

## CONCLUSION

Notre étude démontre qu'il n'est pas indiqué de réaliser une échographie diagnostique systématique lors d'un résultat de dépistage combiné du premier trimestre ou par les marqueurs sériques du deuxième trimestre à risque intermédiaire et un test ADNlc négatif, à condition de réaliser les clichés obligatoires de bonne qualité recommandé par le CNEOF. En revanche, l'échographie de référence reste indiquée si un profil atypique de marqueurs sériques est mis en évidence.

## ANNEXES

	Nombre (n)	Pourcentage (%)
<b>Age</b>		
• ≥ 38 ans	348	34,56
• < 38 ans	659	65,44
<b>Indice de masse corporelle (IMC)</b>		
• Maigreur : < 18,5	43	4,27
• Normal : 18,5-24,9	535	53,13
• Surpoids : 25-29,9	254	25,22
• Obésité modérée : 30-34,9	123	12,21
• Obésité sévère : 35-39,9	35	3,48
• Obésité morbide : > 40	17	1,69
<b>Méthodes de conception</b>		
• Grossesses spontanées	956	94,94
• AMP	51	5,06
<b>Consommation tabagique</b>	130	12,91
<b>Consanguinité</b>	19	1,89
<b>Antécédent d'aneuploïdie</b>	9	0,89

Tableau 1. Caractéristiques de la population de l'étude.

	Nombre (n)	Pourcentage (%)
Dépistage du premier trimestre	741	73,58
PAPP-A		
• < 0,25 MoM	30	4,05
• Entre 0,25 – 2,5 MoM	674	90,96
• > 2,5 MoM	37	4,99
hCG		
• < 0,25 MoM	2	0,27
• Entre 0,25 – 2,5 MoM	476	64,24
• > 2,5 MoM	263	35,49
Dépistage du deuxième trimestre	266	26,42
AFP		
• < 0,25 MoM	1	0,38
• Entre 0,25 – 2,5 MoM	260	97,74
• > 2,5 MoM	5	1,88
hCG		
• < 0,25 MoM	1	0,38
• Entre 0,25 – 2,5 MoM	196	73,68
• > 2,5 MoM	69	25,94

Tableau 2. Répartition de la population selon les résultats des marqueurs sériques maternels du premier ou du deuxième trimestre.

	Nombre (n)	Pourcentage (%)
<b>Echographie du 2<sup>e</sup> trimestre</b>		
• Absence d'anomalie	925	91,86
• Existence d'anomalies échographiques	75	7,45
• Echographie non réalisée	7	0,69
<b>Echographie du 3<sup>e</sup> trimestre</b>		
• Absence d'anomalie	891	88,48
• Existence d'anomalies échographiques	94	9,33
• Echographie non réalisée	22	2,19

Tableau 3. Conclusion du compte-rendu des échographies obstétricales du deuxième et du troisième trimestre.

	Nombre (n)	Pourcentage par rapport à la population présentant des anomalies échographiques	Pourcentage par rapport à la population générale de l'étude
Dilatation pyélocalicielle	12	10,91	1,19
Fémur court	10	9,09	0,99
Artère ombilicale unique (AOU)	8	7,27	0,79
Kystes des plexus choroïdes	6	5,45	0,60
Foyer cardiaque hyperéchogène	2	1,82	0,20
Intestins hyperéchogènes	1	0,91	0,10
Ventriculomégalie	1	0,91	0,10

Tableau 4. Description et répartition des signes échographiques mineurs.

	Nombre (n)	Pourcentage (%)
Nouveau-né sans pathologie	985	97,82
Mort fœtale <i>in utero</i>	9	0,89
Interruption médicale de grossesse	9	0,89
Prématurité entraînant un décès	2	0,20
Fausse couche précoce	1	0,10
Fausse couche tardive	1	0,10

Tableau 5. Issues de grossesse.

Type d'anomalie	Nombre de fœtus atteints
Trisomie 18	3
Syndrome de Cornelia De Langes	1
Syndrome de Williams	1
Ostéogenèse imparfaite	1
Maladie osseuse constitutionnelle type platyspondylie	1
Syndrome polymalformatif sans étiologie retrouvée	1
Rupture prématurée des membranes (16 SA) et hématome majeur	1

Tableau 6. Etiologies des interruptions médicales de grossesse.

Type d'anomalie	Nombre de fœtus atteints
Retard de croissance intra-utérin	3
SAPL maternel	1
Hématome rétro-placentaire	2
Syndrome polymalformatif	2
Refus d'examen fœtopathologie par le couple	1
Etiologie inconnue (couple consanguin)	1
Etiologie inconnue (antécédent artrogrypose)	1

Tableau 7. Etiologies des cas de morts fœtales *in utero*.



Cas cliniques	Types d'anomalies	Echographie	Echographie diagnostique première	Age maternel	Résultats des marqueurs sériques	PAPP-A	hCG	CN (MoM)	Amniocentèse	Diagnostic	Issue de grossesse
1	Communication interventriculaire (CIV) Hernie ombilicale, calcifications des anses intestinales, kystes des plexus choroïdiens, agénésie de l'artère fœtale droite, malposition du pied droit, CIV	2 <sup>e</sup> trimestre	x	40	1/239	0.06	0.06	1,23	Oui	Trisomie 18	IMG 23+6
2		Morphologie précoce	x	41	1/750	0.30	0.27	1,01	Oui	Trisomie 18	IMG 19+3
3	Mains bottes bilatérales	Morphologie précoce	x	34	1/665	0.41	0.06	0,9	Oui	Trisomie 18	IMG 18+3
4	Hypoplasie de l'avant-bras avec oligodactylie à droite, ectrodactylie de la main gauche, CIV, RCIU	2 <sup>e</sup> trimestre	x	37	1/209	0.20	0.54	1,09	Oui	Syndrome de Cornelia de Langes	IMG 22+3
5	Amblyopie de coarctation aortique, hypoplasie de l'arc aortique	2 <sup>e</sup> trimestre		35	1/230	0.41	1.52	1,23	Oui	Syndrome de Williams (déletion bras long K7)	IMG 28+3
6	Angulation des os longs du MI, déformabilité du crâne Atcd maternel d'ostéogenèse imparfaite	2 <sup>e</sup> trimestre	x	43	1/110	0.82	0.67	1,59	Oui	Ostéogenèse imparfaite	IMG 26+3
7	Os longs courts, pieds bots bilatéraux, dysmorphie (hypertélorisme, antéversion des narines, nez plat), doute CIV	2 <sup>e</sup> trimestre		34	1/90	0,81	4,15	1,02	Oui	Maladie osseuse constitutionnelle type platyspondylie 46, XY	IMG 24
8	Syndrome polymalformatif : ectrodactylie main gauche, CIV, dysplasie rénale polykystique gauche, AOU droite	2 <sup>e</sup> trimestre	x	27	1/880	0.30	1.05	1,18	Oui	Syndrome polymalformatif 46, XY	IMG 28+3

**Tableau 8.** Détails des anomalies échographiques, de l'âge maternel, des résultats des marqueurs sériques et du diagnostic des huit cas d'interruptions médicales de grossesse (exception du cas d'interruption médicale de grossesse pour rupture prématurée des membranes).

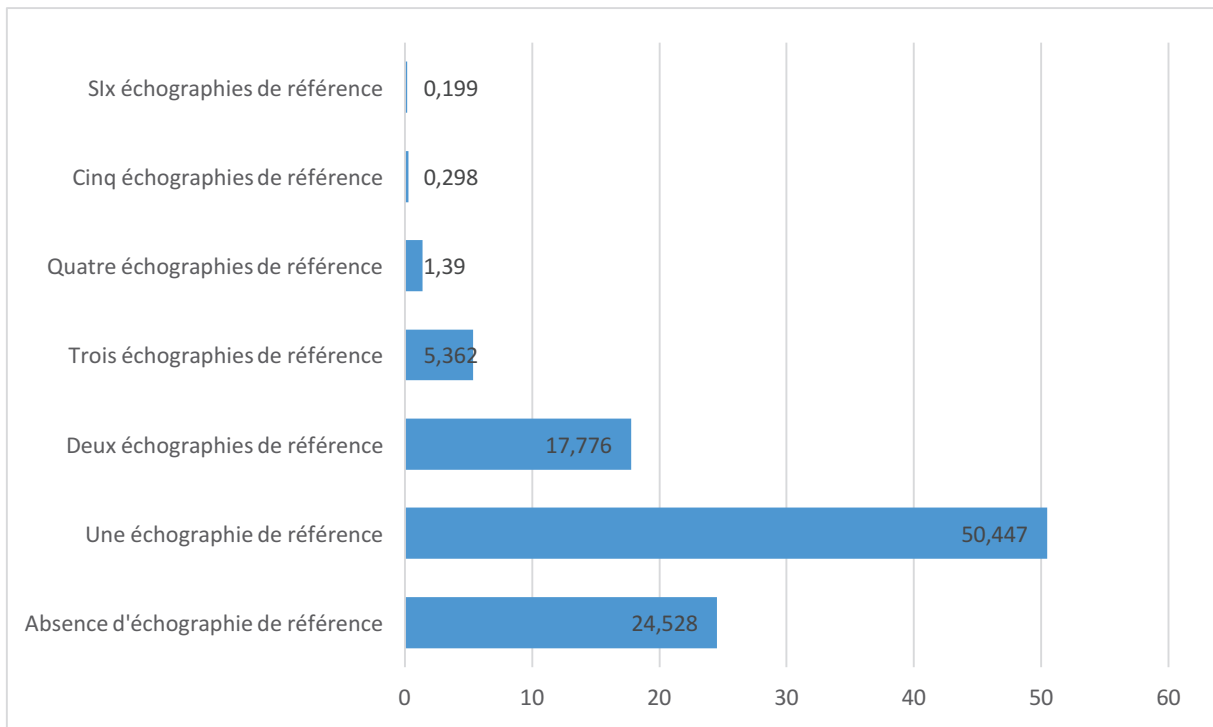


Figure 1. Répartition du nombre d'échographie de référence.

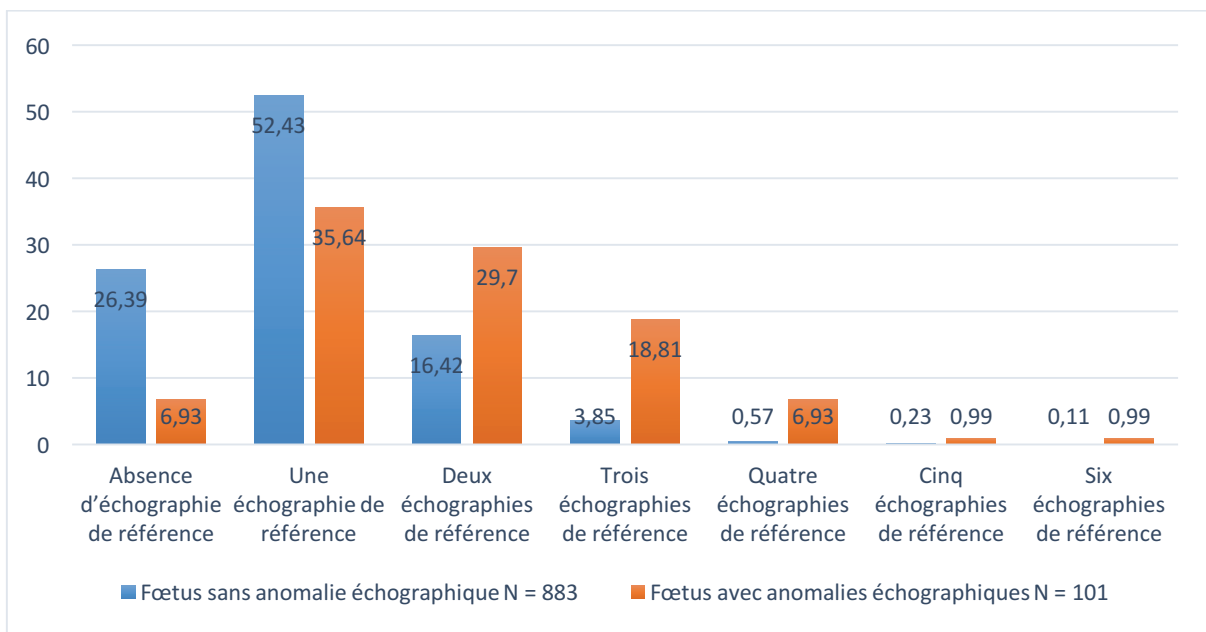


Figure 2. Répartition du nombre d'échographie chez les fœtus sans anomalie échographique et ceux présentant des anomalies mais dont l'issue de grossesse est favorable (hors mort fœtale *in utero* et interruption médicale de grossesse).

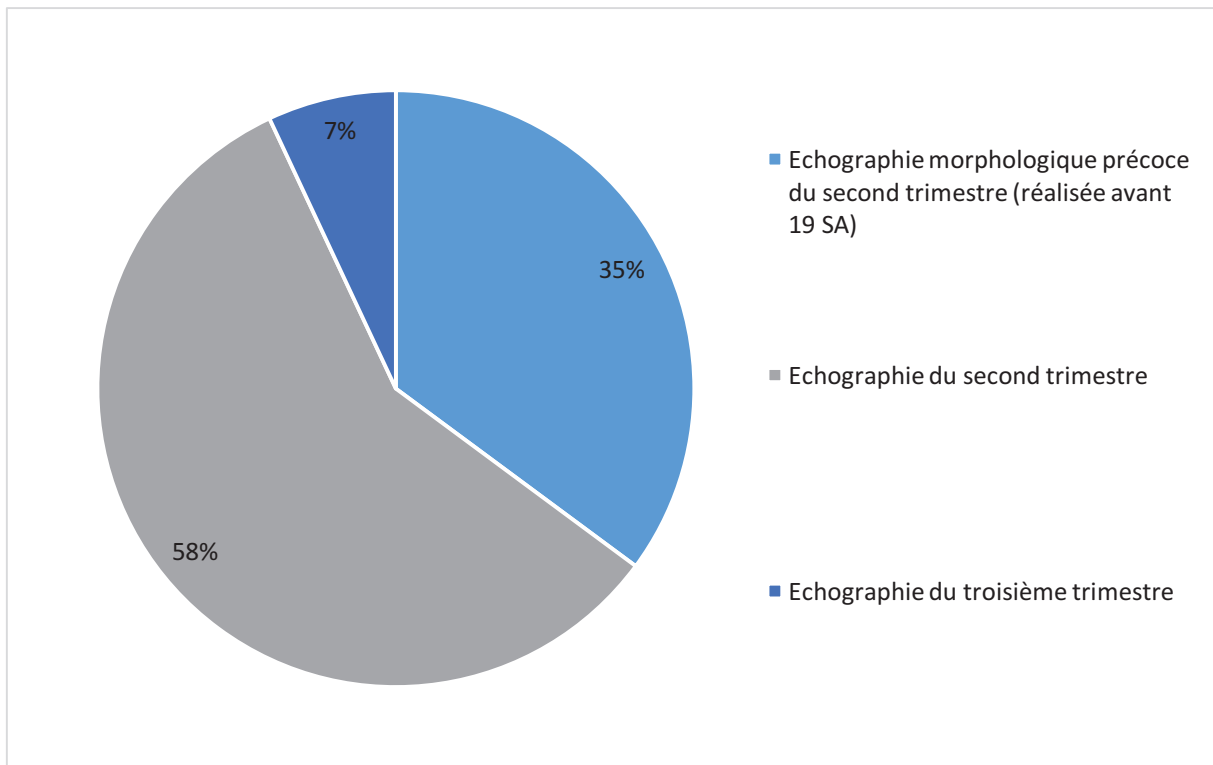
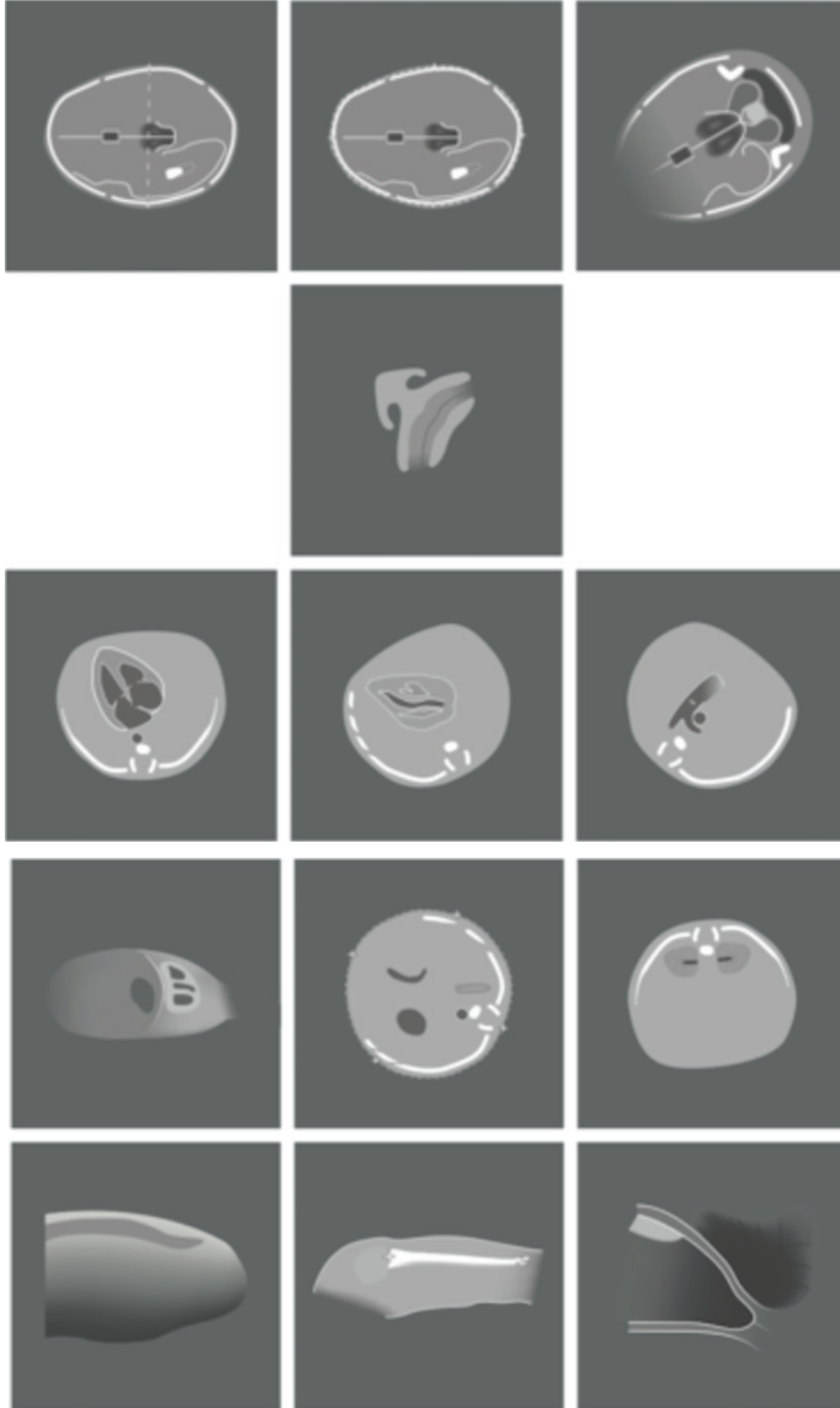


Figure 3. Age gestationnel de la première échographie diagnostique réalisée : répartition en trois groupes (échographie précoce du second trimestre, échographie du second trimestre et échographie du troisième trimestre)

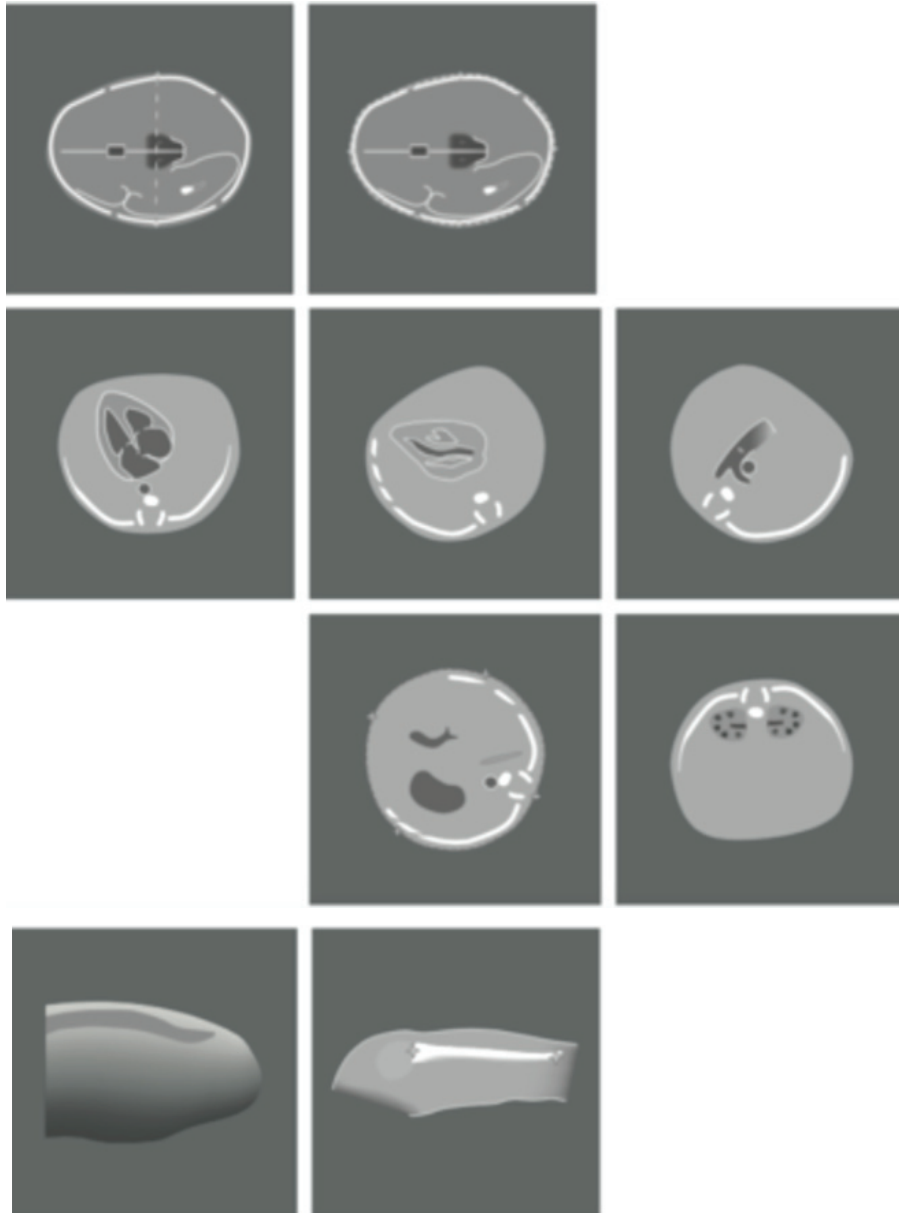
## ANNEXE 1

### COUPES DE LA CONFERENCE NATIONALE D'ECHOGRAPHIE OBSTETRICALE ET FOETALE DU SECOND TRIMESTRE



## ANNEXE 2

### COUPES DE LA CONFERENCE NATIONALE D'ECHOGRAPHIE OBSTETRICALE ET FŒTALE DU TROISIEME TRIMESTRE



## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Place des tests ADN libre circulant dans le sang maternel dans le dépistage de la trisomie 21 fœtale. Haute Autorité de Santé. 2017;42.
2. Arrêté du 14 décembre 2018 modifiant l'arrêté du 23 juin 2009 modifié fixant les règles de bonnes pratiques en matière de dépistage et de diagnostic prénatals avec utilisation des marqueurs sériques maternels de trisomie 21. Journal Officiel de la République Française. 2018 déc.
3. HAS 2015. Les performances des tests ADN libre circulant pour le dépistage de la trisomie 21 fœtal. Recomm En Santé Publique.
4. Agence de la Biomédecine. Utilisation des marqueurs sériques maternels au cours de la grossesse pour le calcul du risque de trisomie 21. 2008.
5. Kagan KO, Wright D, Baker A, Sahota D, Nicolaidis KH. Screening for trisomy 21 by maternal age, fetal nuchal translucency thickness, free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A. *Ultrasound Obstet Gynecol.* juin 2008;31(6):618-24.
6. Down Syndrome Screening in the First and Second Trimesters: What Do the Data Show?
7. Recommandation en santé publique. Évaluation des stratégies de dépistage de la Trisomie 21. 2007;
8. Tabor A, Vestergaard CHF, Lidegaard ø. Fetal loss rate after chorionic villus sampling and amniocentesis: an 11-year national registry study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* juill 2009;34(1):19-24.
9. Akolekar R, Beta J, Picciarelli G, Ogilvie C, D'Antonio F. Procedure-related risk of miscarriage following amniocentesis and chorionic villus sampling: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* janv 2015;45(1):16-26.
10. Mujezinovic F, Alfirevic Z. Procedure-Related Complications of Amniocentesis and Chorionic Villous Sampling: A Systematic Review. *Obstet Gynecol.* sept 2007;110(3):687-94.
11. Questions éthiques associées au développement des tests génétiques fœtaux sur sang maternel. Comité Consultatif National d'Éthique pour les sciences de la vie et de la santé. Avis n° 120. 2013 avr.
12. Vivanti A, Benachi A. Diagnostic prénatal par prélèvement de sang maternel. *EMC Obstétrique.* avr 2018;
13. Flori E. Circulating cell-free fetal DNA in maternal serum appears to originate from cyto- and syncytiotrophoblastic cells. Case report. *Hum Reprod.* 29 janv 2004;19(3):723-4.

14. Alberry M, Maddocks D, Jones M, Abdel Hadi M, Abdel-Fattah S, Avent N, et al. Free fetal DNA in maternal plasma in anembryonic pregnancies: confirmation that the origin is the trophoblast. *Prenat Diagn.* mai 2007;27(5):415-8.
15. Lo YMD, Corbetta N, Chamberlain PF, Rai V, Sargent IL, Redman CWG, et al. Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum. *THE LANCET.* 1997;350:3.
16. HAS. Trisomie 21 : la HAS actualise ses recommandations concernant la stratégie de dépistage prénatal de la trisomie 21. 17 mai 2017.
17. Letourneau A, Costa J-M, Benachi A. ADN fœtal libre dans le sang maternel. *Gynécologie Obstétrique Fertil.* févr 2015;43(2):163-5.
18. Chiu RWK, Chan KCA, Gao Y, Lau VYM, Zheng W, Leung TY, et al. Noninvasive prenatal diagnosis of fetal chromosomal aneuploidy by massively parallel genomic sequencing of DNA in maternal plasma. *Proc Natl Acad Sci.* 23 déc 2008;105(51):20458-63.
19. Lo YMD, Zhang J, Leung TN, Lau TK, Chang AMZ, Hjelm NM. Rapid Clearance of Fetal DNA from Maternal Plasma. *Am J Hum Genet.* janv 1999;64(1):218-24.
20. Benachi A, Steffann J, Gautier E, Ernault P, Olivi M, Dumez Y, et al. Fetal DNA in maternal serum: does it persist after pregnancy? :4.
21. Rava RP, Srinivasan A, Sehnert AJ, Bianchi DW. Circulating Fetal Cell-Free DNA Fractions Differ in Autosomal Aneuploidies and Monosomy X. *Clin Chem.* 1 janv 2014;60(1):243-50.
22. Liao C, Yin A -h., Peng C -f., Fu F, Yang J -x., Li R, et al. Noninvasive prenatal diagnosis of common aneuploidies by semiconductor sequencing. *Proc Natl Acad Sci.* 20 mai 2014;111(20):7415-20.
23. Gil MM, Quezada MS, Revello R, Akolekar R, Nicolaides KH. Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for fetal aneuploidies: updated meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* mars 2015;45(3):249-66.
24. Zhang H, Gao Y, Jiang F, Fu M, Yuan Y, Guo Y, et al. Non-invasive prenatal testing for trisomies 21, 18 and 13: clinical experience from 146 958 pregnancies: Clinical experience of NIPT from 146 958 pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol.* mai 2015;45(5):530-8.
25. Mackie F, Hemming K, Allen S, Morris R, Kilby M. The accuracy of cell-free fetal DNA-based non-invasive prenatal testing in singleton pregnancies: a systematic review and bivariate meta-analysis. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* janv 2017;124(1):32-46.
26. Taylor-Phillips S, Freeman K, Geppert J, Agbebiyi A, Uthman OA, Madan J, et al. Accuracy of non-invasive prenatal testing using cell-free DNA for detection of Down, Edwards and Patau syndromes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* janv 2016;6(1):e010002.
27. Bianchi DW, Parker RL, Wentworth J, Madankumar R, Saffer C, Das AF, et al. DNA Sequencing versus Standard Prenatal Aneuploidy Screening. *N Engl J Med.* 27 févr 2014;370(9):799-808.

28. Benachi A, Letourneau A, Kleinfinger P, Senat M-V, Gautier E, Favre R, et al. Cell-Free DNA Analysis in Maternal Plasma in Cases of Fetal Abnormalities Detected on Ultrasound Examination: *Obstet Gynecol.* juin 2015;125(6):1330-7.
29. Iwarsson E, Jacobsson B, Dagerhamn J, Davidson T, Bernabé E, Heibert Arnlind M. Analysis of cell-free fetal DNA in maternal blood for detection of trisomy 21, 18 and 13 in a general pregnant population and in a high risk population - a systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* janv 2017;96(1):7-18.
30. Communiqué du CNGOF du 17 juin 2016. Recommandations pour l'utilisation de l'ADN foetal circulant dans le sang maternel pour le dépistage de la Trisomie 21. 2016;
31. Groupe de travail de l'ACLF sur le DPNI. Recommandations pour le dépistage non invasif des anomalies chromosomiques foetales (DPNI). 2015;
32. ACLF, ANPGM, CNGOF, ABA. Recommandations pour le depistage des anomalies chromosomiques foetales par l'etude de l'ADN libre circulant (ADNIc). 2019;
33. Malan V, Bussièrès L, Salomon LJ. Les tests d'ADN libre circulant pour le dépistage de la trisomie 21 foetale. *Gynécologie Obstétrique Fertil.* déc 2016;44(12):675-8.
34. L'échographie de dépistage prénatal. Conférence Nationale d'Echographie Obstétricale et Foetale. 2016.
35. Rao R, Platt LD. Ultrasound screening: Status of markers and efficacy of screening for structural abnormalities. *Semin Perinatol.* févr 2016;40(1):67-78.
36. Fetal Soft Markers in Obstetric Ultrasound. SOGC Clinical Practice Guidelines. 2005.
37. Arrêté du 25 janvier 2018 fixant les recommandations de bonnes pratiques relatives aux modalités de prescription, de réalisation et de communication des résultats des examens de biologie médicale concourant au diagnostic biologique prénatal. *Journal Officiel de la République Française.* 2018 janv.
38. Dépistage et diagnostic prénatals de la trisomie 21. Méthode de réalisation de l'outil d'information à destination des femmes enceintes et des couples. HAS. 2018.
39. Viossat P, Ville Y, Bessis R, Jeny R, Nisand I, Teurnier F, et al. Rapport du Comité national technique de l'échographie de dépistage prénatal (CNTEDP) : recommandations pour l'échographie de diagnostic. *Gynécologie Obstétrique Fertil.* janv 2014;42(1):51-60.
40. Diagnostic prénatal pratiques et enjeux. Paris: Inserm; 2004.
41. Salomon LJ, Alfirevic Z, Audibert F, Kagan KO, Paladini D, Yeo G, et al. ISUOG consensus statement on the impact of non-invasive prenatal testing (NIPT) on prenatal ultrasound practice. *Ultrasound Obstet Gynecol.* juill 2014;44(1):122-3.
42. Salomon LJ, Alfirevic Z, Audibert F, Kagan KO, Paladini D, Yeo G, et al. ISUOG updated consensus statement on the impact of cfDNA aneuploidy testing on screening policies and prenatal ultrasound practice: Consensus Statement. *Ultrasound Obstet Gynecol.* juin 2017;49(6):815-6.



43. Odibo AO, Ghidini A. Role of the second-trimester 'genetic sonogram' for Down syndrome screen in the era of first-trimester screening and noninvasive prenatal testing: Second-trimester 'genetic sonogram' for Down syndrome. *Prenat Diagn.* juin 2014;34(6):511-7.
44. Åhman A, Axelsson O, Maras G, Rubertsson C, Sarkadi A, Lindgren P. Ultrasonographic fetal soft markers in a low-risk population: prevalence, association with trisomies and invasive tests. *Acta Obstet Gynecol Scand.* avr 2014;93(4):367-73.
45. Norton ME, Biggio JR, Kuller JA, Blackwell SC. The role of ultrasound in women who undergo cell-free DNA screening. *Am J Obstet Gynecol.* mars 2017;216(3):B2-7.
46. Kim MS, Kang S, Cho HY. Clinical significance of sonographic soft markers: A review. *J Genet Med.* 30 juin 2018;15(1):1-7.
47. No 348-Directive clinique de la SOGC et du CCGM : mise à jour sur le dépistage prénatal de l'aneuploïdie fœtale, des anomalies fœtales et des issues défavorables de la grossesse - *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada.*
48. Geyl C, Subtil D, Vaast P, Coulon C, Clouqueur E, Deruelle P, et al. Interprétation des valeurs atypiques des marqueurs sériques. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* janv 2014;43(1):5-11.
49. Milunsky A, Jick SS, Bruell CL, MacLaughlin DS, Tsung Y-K, Jick H, et al. Predictive values, relative risks, and overall benefits of high and low maternal serum  $\alpha$ -fetoprotein screening in singleton pregnancies: New epidemiologic data. *Am J Obstet Gynecol.* août 1989;161(2):291-7.

## SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.

## RESUME

Introduction : Le test ADN libre circulant permet le dépistage des aneuploïdies fœtales telle que la trisomie 21. L'objectif de notre étude est d'étudier l'intérêt de réaliser une échographie diagnostique chez une population à risque intermédiaire de trisomie 21 après dépistage combiné du premier trimestre ou par les marqueurs sériques du deuxième trimestre lorsque le test ADNlc est négatif.

Matériels et méthodes : Nous avons réalisé une étude observationnelle, descriptive, rétrospective et multicentrique au sein des CPDP des CHU de Nice de Marseille entre mars 2016 et décembre 2018. Les critères d'inclusion sont les grossesses monofœtales dont les résultats du dépistage combiné du premier trimestre ou par les marqueurs sériques du deuxième trimestre retrouvent un risque intermédiaire (entre 1/51 et 1/1000) et un test ADNlc négatif pour la trisomie 21. Les paramètres étudiés sont les suivants : le profil des marqueurs sériques maternels du premier trimestre (PAPP-A,  $\beta$ hCG) ou du deuxième trimestre ( $\beta$ hCG, APF), la réalisation d'échographie de référence et leur nombre, la présence d'anomalies échographiques décelées et leurs caractéristiques et l'issue de grossesse.

Résultats : Parmi les 1007 patientes incluses dans l'étude, 75,47% avaient bénéficié d'au moins une échographie de référence. L'échographie du deuxième trimestre retrouve la présence d'anomalies échographiques chez 7,45% des patientes et l'échographie du troisième trimestre chez 9,33% des patientes. De plus, 58% bénéficiaient de leur unique et/ou première échographie de référence au cours du deuxième trimestre de grossesse et 35% des patientes réalisaient une échographie morphologique précoce du second trimestre. Au total, 97,82% des nouveau-nés ne présentaient pas de pathologie. Neuf patientes ont eu recours à une interruption médicale de grossesse. Parmi celles-ci, cinq patientes, soit 55,55%, présentaient un profil atypique de marqueurs sériques maternels.

Conclusion : Notre étude démontre qu'il n'est pas indiqué de réaliser une échographie diagnostique systématique lors d'un résultat de dépistage combiné du premier trimestre ou par les marqueurs sériques du deuxième trimestre à risque intermédiaire et un test ADNlc négatif, à condition de réaliser les clichés obligatoires de bonne qualité recommandé par le CNEOF. En revanche, l'échographie de référence reste indiquée si un profil atypique de marqueurs sériques est mis en évidence.