

### Choix des courbes élémentaires des biométries fœtales pour le dépistage

Introduction	2
Analyse des courbes des biométries élémentaires (PC, PA, LF)	2
Tableau 1. Critères de biais minimal des courbes de biométries, d'après Ionnaou et al (3)	4
Tableau 2. Recommandations existantes pour les biométries fœtales élémentaires 6	
Méthodes de construction des courbes des biométries élémentaires (BIP, PC, PA, LF)	7
Tableau 3. Courbes de biométries fœtales 9	
Application des courbes de biométries élémentaires pour le dépistage des anomalies de croissance	10
Application des courbes de biométrie élémentaires pour le dépistage des autres anomalie fœtales	
1- Dépistage des microcéphalies 18	
2- Dépistage des maladies osseuses constitutionnelles 19	
Comparaison pragmatique des courbes des biométries élémentaires	20
Recommandations pour le choix des courbes de biométries élémentaires	40
Bibliographie	42

#### Introduction

Les biométries fœtales élémentaires utilisées en France et recommandées par la plupart des sociétés savantes pour la surveillance de la croissance fœtale comportent les mesures du périmètre céphalique (PC), du diamètre bipariétal (BIP), du périmètre abdominal (PA) et de la longueur fémorale (LF) (1). Ces mesures sont reportées sur des courbes, permettant leur interprétation, en percentile selon l'âge gestationnel (AG), ce qui requiert une datation précise de la grossesse selon la mesure de la longueur cranio-caudale (LCC). La déviation de ces mesures par rapport aux valeurs normales attendues est associée à un trouble de la croissance fœtale. Indépendamment de leur interprétation selon des courbes, les valeurs absolues de certaines de ces biométries (PC, PA, LF) sont utilisées pour le calcul de l'estimation du poids fœtal (EPF) à l'aide d'une formule mathématique pour l'évaluation de la croissance fœtale. Outre le dépistage des troubles de la croissance fœtale (concernant principalement le PA et l'EPF) qui constitue un enjeu majeur de soin en anténatal, les anomalies de ces biométries permettent également le diagnostic de certaines anomalies telles que les microcéphalies et les macrocéphalies (PC), de certaines anomalies de forme du crâne (BIP), ou encore la détection des maladies osseuses constitutionnelles (LF).

Les recommandations françaises actuelles du CNGOF sont d'utiliser les courbes de biométries PC, PA, LF, dérivées de données nationales (mesures échographiques collectées avant 2000) et établies par le CFEF (2), avec une méthode de mesure standardisée (1). Il s'agit de courbes descriptives, établies à partir de données recueillies prospectivement, c'est-à-dire une référence décrivant la population française de fœtus. Compte-tenu du faible taux de détection du retard de croissance intra-utérin probablement lié en partie au choix de la courbe de croissance et devant la multiplication des courbes de croissance actuellement utilisées en France pour la surveillance de la croissance fœtale, l'évaluation des courbes de croissance actuelles est devenue une nécessité.

Ce document présente une évaluation des données disponibles dans la littérature médicale portant sur les méthodes de construction des courbes de biométries fœtales, leur application en population afin de Proposer les courbes les plus pertinentes pour le dépistage des anomalies de la croissance fœtale d'une part et pour le dépistage des autres anomalies fœtales d'autre part, ce qui permettrait également d'homogénéiser nos pratiques en échographie de dépistage à l'échelle nationale.

### Analyse des courbes des biométries élémentaires (PC, PA, LF)

La recherche bibliographique est menée sur une période de 10 ans (2009-2019), sur la base de PubMed/MEDLINE, dans la base de la Cochrane Library et complétée par une recherche manuelle à partir des références citées dans les articles. Cette recherche est

complétée par l'étude des recommandations des sociétés savantes suivantes CNGOF, AJOG, ISUOG, CFEF, CNEOF.

La requête PubMed utilisée pour la recherche bibliographique est la suivante :

("Biometry"[Mesh] AND "Fetus"[Mesh]) AND "Ultrasonography"[Mesh]

AND ("2009/01/01"[PDat]: "2019/12/31"[PDat]

AND "humans"[MeSH Terms])

Pour la sélection des courbes publiées, nous avons retenu les critères de biais minimal proposés par lonnaou et al (3) pour la construction de courbes biométriques. Ces critères concernent le design de l'étude, la méthodologie statistique utilisée et les résultats rapportés ; ils sont résumés dans le tableau 1. Pour les courbes étudiées, nous avons analysé l'objectif de la courbe, les seuils publiés (valeurs en percentiles ou absolues), leurs limites de couverture d'âges gestationnels et leurs applications dans le cadre du dépistage des anomalies de croissance et des autres anomalies fœtales.

Tableau 1. Critères de biais minimal des courbes de biométries, d'après lonnaou et al (3)

CRITERES ASSOCIES A UN	CRITERES ASSOCIES A UN	CRITERES ASSOCIES A UN
BIAIS MINIMAL DE DESIGN	BIAIS MINIMAL DES	BIAIS MINIMAL SELON LA
	METHODES STATISTIQUES	PRESENTATION DES
		RESULTATS
<ul> <li>études longitudinale ou transversale,</li> <li>échelle populationnelle,</li> <li>absence d'inclusions multiples (dans les études transversales),</li> <li>intervalle de temps entre les mesures défini à priori,</li> <li>justification du nombre de mesures,</li> <li>exclusion des patientes à haut risque (grossesses multiples, malformations congénitales et anomalies chromosomiques, mort fœtale, HTA préexistante, diabète antérieur à la grossesse, pathologies rénales, tabagisme, prééclampsie, grossesse obtenue par PMA),</li> <li>taille de l'échantillon déterminé à priori,</li> <li>collecte prospective des données spécifiquement pour l'établissement des courbes,</li> <li>datation sur la mesure de LCC avant 14SA et en accord avec la DDR,</li> <li>calcul des âges gestationnels au jour près</li> </ul>	méthodologie utilisée,  réalisation de deux mesures (ou plus) par fœtus et par échographie,  quantification de l'augmentation de variabilité avec l'âge gestationnel,  test de l'adéquation du modèle proposé aux données,  présentation des graphiques comportant à la fois le nuage de points et les courbes de percentile modélisées,  absence de discontinuité des percentiles entre les âges gestationnels,  utilisation d'une méthode adéquate pour positionner une mesure parmi la population utilisée en référence (moyenne et déviations standards,  percentiles bruts ou normalisés (65)	<ul> <li>description de la population de référence (tableau décrivant l'âge, le poids ou l'IMC, la parité),</li> <li>le nombre de sujets recrutés et retenus,</li> <li>les modèles d'échographes utilisés,</li> <li>le nombre d'échographistes effectuant les mesures,</li> <li>la technique de mesure utilisée (plans de coupe et position des calipers),</li> <li>présence d'une procédure de contrôle de qualité (mesure de la variabilité inter et intra-opérateurs, procédure de relecture des images, utilisation de score de qualité et conservation des images),</li> <li>présentation des résultats pour chaque âge gestationnel (effectifs, moyenne, dérivations standard),</li> <li>présence de la formule de régression utilisée pour le calcul de la moyenne (et déviation standard) de chacune des mesures</li> </ul>

Cette recherche bibliographique a permis d'identifier 177 publications, dont 17 décrivent des courbes de biométries avec des critères de qualité de biais minimal ou bien correspondant spécifiquement à la population française. De plus, nous avons identifié les recommandations de 4 sociétés savantes nationales et internationales (CNGOF, CFEF, CNEOF et ISUOG) qui sont présentées dans le tableau 2.

Tableau 2. Recommandations existantes pour les biométries fœtales élémentaires

CNGOF 2013	Dans le cadre des RPC portant sur le Retard de Croissance Intra Utérin (RCIU) du CNGOF en 2013 (44), le groupe d'experts avait recommandé l'utilisation des paramètres biométriques échographiques suivants : PC, PA et la LF entre 18 et 41SA (Accord Professionnel). Ces paramètres doivent être reportés sur les courbes de référence du CFEF (Accord Professionnel).
CNEOF 2016	Les recommandations de la Conférence Nationale d'Échographie Obstétricale et Fœtale (CNEOF) en France (1), texte publié en 2016 dans le but de recommander la mesure des différents paramètres biométriques BIP, PC, PA et LF au second et troisième trimestre de la grossesse selon la méthodologie proposée par le CFEF. Il est cependant intéressant de noter que les calipers, pour la mesure du BIP et du PC sont placés à la partie extérieure de la table osseuse alors que ceux-là avaient été placés au milieu de celle-ci dans les articles de Créquat J et al (20) et Salomon LJ et al (2).
CFEF 2017	Le groupe de travail du CFEF sur les biométries fœtales ont conclu à la nécessité de changer les courbes de biométries élémentaires, les courbes actuelles établies en 2006 sur des données collectées en 2000 n'étant plus adaptées aux pratiques (Accord Professionnel) (66).
ISUOG 2019	Dans les récentes recommandations de l'ISUOG de juin 2019, portant sur l'évaluation des biométries fœtales et les troubles de la croissance fœtale (34); il est recommandé l'utilisation des courbes de biométries fœtales prescriptives du fait du caractère prospectif, en population avec un faible taux de biais méthodologiques (un bon accord professionnel), tout en insistant sur la nécessité de réaliser des évaluations régulières des taux de fœtus avec troubles de la croissance et qu'il est très important pour les praticiens de connaître les référentiels avec lesquels ils travaillent
ACOG 2016	En 2016, sont parues les recommandations du Collège américain des gynécologues et Obstétriciens (ACOG) portant sur l'échographie durant la grossesse (67). Ils rappellent que la mesure des biométries fœtales fait partie de l'examen échographique basique de dépistage. Les principaux paramètres de biométrie utilisés pour évaluer l'âge gestationnel et la croissance fœtale sont le diamètre Bipariétal (BIP), le Périmètre crânien (PC), le périmètre abdominal (PA) et la longueur fémorale (LF). Il est intéressant de noter que les curseurs sont placés du bord externe de la tablette osseuse proximale jusqu'au bord interne de la tablette externe pour le BIP. Ils précisent que la mesure du BIP peut être modifiée en fonction de la forme de la tête, il est ainsi diminué en cas de dolichocéphalie et augmenté en cas de brachycéphalie. Pour la mesure du périmètre crânien, les curseurs sont placés à l'extérieur des tables osseuses, et cette mesure n'est pas impactée par la forme du crâne. Il n'est pas précisé dans ces recommandations les références des courbes de biométries sur lesquelles ces mesures seront reportées.

Le National Institute for Healthcare and Excellence (NICE) n'a pas émis de recommandation concernant les courbes de biométrie à utiliser. Enfin, nous avons sélectionné les publications investiguant les seuils des différentes biométries dans un processus de diagnostic sur des mesures en population. Pour les courbes retenues, nous avons repris les équations publiées et réalisé une comparaison graphique des courbes des différentes biométries, pour les percentiles d'intérêt (3e, 10e, 50e, 90e et 97e). Nous avons également comparé les courbes de -3DS pour le périmètre céphalique. Lorsque la formule n'était pas publiée, les valeurs des tables de biométries ont été reprises pour tracer les courbes pour la comparaison graphique.

## Méthodes de construction des courbes des biométries élémentaires (BIP, PC, PA, LF)

Les courbes de biométries élémentaires correspondent à des courbes « intrautérines » uniquement. Cvent être établies selon une approche descriptive (elles sont alors considérées comme éférentiel biométrique ») ou bien selon une approche prescriptive (elles seront alors considérées comme « standard biométrique »).

L'approche descriptive est l'approche historiquement utilisée en période prénatale. Elle consiste à établir une « référence » à partir d'une population peu ou pas sélectionnée de fœtus. La distribution observée (après des critères d'exclusion définis par les auteurs) est considérée comme la référence valide pour une population donnée. De multiples courbes de croissance ont ainsi été élaborées en population et la littérature concernant ces courbes de biométries fœtales, parfois également dites de croissance fœtale sont parfois source de confusion (4). Ainsi, les courbes de croissance fœtales descriptives construites à partir de populations de fœtus issus de grossesses normales et compliquées seront appelées des « références » (5) et celles plus récentes construites à partir de fœtus issus de grossesses normales dans des conditions optimales de croissance, avec une approche prescriptive, seront des « standards de croissance » (4). Les performances des standards de croissance, pour les biométries élémentaires (BIP, PC, PA, LF) et pour l'estimation de poids fœtal (EPF) sont actuellement sujettes à débat de même que leur adoption en routine pour le dépistage des troubles de la croissance (6).

Dans une revue de la littérature de 2012 portant sur la méthodologie de construction des courbes de biométries, lonnaou et al ont identifié 83 publications (3). Les auteurs rapportent une grande hétérogénéité méthodologique dans l'élaboration de ces courbes ce qui rend difficile leur comparaison. L'analyse de ces études est fondée sur un score objectif de la qualité méthodologique de construction des courbes de biométries. Les 13 publications retenues ayant un score ≥65/100 ont été identifiées comme les moins porteuses de biais

(c'est à dire les moins pourvoyeuses d'erreurs systématiques), pour la mesure du BIP (7-13), du PC (7-11, 13), du PA (8, 10, 11, 13-17) et de la LF (8, 10, 11, 13, 17-19). Notre revue de la littérature a permis d'identifier des publications supplémentaires, également descriptives, et correspondant à la population française, conduites sous l'égide du CFEF (2, 20). Depuis 2012, deux autres études internationales (INTERGROWTH-21 et OMS) et une étude américaine du NICHD ont également proposé des courbes de biométries fœtales pour l'établissement de standards de croissance fœtale (21-23). Une synthèse des études retenues, à partir des études référencées par loannou et al., complétée par les publications plus récentes, est proposée dans le tableau 3.

Tableau 3. Courbes de biométries fœtales

Reference	année	biométrie	population	écho (n)	patientes (n)	jeu de données	méthodologi e	âges gestationnel s
Jeanty (15)	1984	PA	Belgique	695	45	prospectif	référence	12SA-40SA
Chitty (19)	1994	BIP,PC	UK	594	594	prospectif	référence	12SA-42SA
Chitty (14)	1994	PA	ик	610	610	prospectif	référence	12SA-42SA
Chitty (19)	1994	LF	ик	649	649	prospectif	référence	12SA-42SA
Kurmanavicius (9)	1999	BIP,PC	Suisse	5,462- 6,217	6,557	rétrospec tif	référence	12SA-42SA
Kurmanavicius (17)	1999	PA,LF	Suisse	5,807- 5,860	6,557	rétrospec tif	référence	12SA-42SA
Siwadune (12)	2000	BIP	Thaïlande	613	613	prospectif	référence	12SA-41SA
Sunsaneevitha yakul (16)	2000	PA	Thaïlande	615	615	prospectif	référence	12SA-41SA
Titapant (18)	2000	LF	Thaïlande	608	608	prospectif	référence	12SA-41SA
Paladini (11)	2005	BIP,PC,PA,LF	Italie	623-62 5	626	prospectif	référence	17SA-40SA
Johnsen (8)	2006	BIP,PC,PA,LF	Norvège	2,489- 2,589	650	prospectif	référence	10SA-41SA
Salomon (2)*	2006	BIP,PC,PA,LF	France	19,647	nc	prospectif	référence	15SA-40SA
Verburg (13)	2008	BIP,PC,PA,LF	Pays-Bas	20,277 -22,27	8,313	prospectif	référence	12SA-40SA
Leung (10)	2008	BIP,PC,PA,LF	Chine	679-70 8	709	prospectif	référence	12SA-40SA
Papageorghio u (23)**	2014	BIP,PC,PA,LF	Internatio nale	17,261	4,321	prospectif	standard	14SA-40SA
Buck Louis (21)**	2015	BIP,PC,PA,LF	USA	ns	1,737	prospectif	standard	10SA-40SA
Kiserud (22)**	2017	BIP,PC,PA,LF	Internatio nale	7,924	1,387	prospectif	standard	14SA-40SA

<sup>\*</sup> publication des courbes recommandées en France, mais ayant un score de qualité selon Ionaou ≤65/100

\*\* publications postérieures à la publication de Ionaou, mais dont le score est estimé >65/100

# Application des courbes de biométries élémentaires pour le dépistage des anomalies de croissance

Chacune des principales biométries élémentaires (PC, PA et LF) contribue à la surveillance de la croissance fœtale de manière séparée ou en combinaison avec les autres biométries par l'intermédiaire d'une formule mathématique visant à l'estimation du poids fœtal. Pris de manière séparée, le PA d'une part et les PC et LF d'autre part n'auront pas le même but dans la surveillance de la croissance fœtale.

#### 1- Le Périmètre céphalique (PC).

Dans la littérature pédiatrique, l'utilisation des mesures anthropométriques dont le PC fait partie, est recommandée par l'OMS comme un moyen universel, peu coûteux, non invasif, permettant l'évaluation de la taille et la composition du corps humain de même que la comparaison des populations pour la construction des « standards » de croissance pédiatrique. Ces mesures anthropométriques reflètent l'état de santé et l'état nutritionnel de la population (24). Le périmètre céphalique, tout comme la Longueur Cranio-Caudale (LCC) et la taille de naissance, constitue un marqueur de la masse squelettique, indépendamment de la masse grasse (marqueur dit « fat free »). Le PC semble être un indicateur de croissance fœtale stable permettant la comparaison entre les populations. Villar et al (25) ont comparé la LCC avant 14SA, le PC entre 14 et 40SA et la taille de naissance entre 2 groupes de 4607 et 20486 patientes dans 8 régions différentes du monde, sélectionnées selon leur absence de comorbidité, un bon état nutritionnel, leur niveau d'éducation, avec un faible risque de retard de croissance intra-utérin. Ils ont mis en évidence une similarité de la croissance de ces indicateurs « squelettiques » entre les différentes populations étudiées (NP2). Leur analyse des composantes de la variance, retrouve que seulement 1,9% à 3,5% de la variabilité de ces mesures étaient attribués à la différence de région où les mesures ont été réalisées. Néanmoins, certains soutiennent que la différence de croissance fœtale serait en rapport avec la différence d'ethnie, de race entre les populations (26). Ainsi, dans une revue de la littérature de 2014, Natale et al ont comparé la taille moyenne, le poids et le PC des enfants de de 0 à 5 ans à partir des études réalisées dans 55 pays ou groupes ethniques différents aux courbes pédiatriques MGRS publiées par l'OMS. Ils retrouvent que 51% des filles et 56% des garçons avaient une différence de PC supérieure à 0.5 DS avec

les courbes MGRS. Cette différence constituerait selon les auteurs, une source d'erreur pouvant générer des diagnostics erronés de micro ou de macrocéphalies chez ces enfants. Ils concluent ainsi à la difficulté d'utiliser un standard de PC unique pour toutes les populations (27) confirmant leur hypothèse de l'impact de l'origine ethnique pour expliquer la différence des PC entre les différents groupes (NP4). Cela constitue même la base de la réflexion à l'origine des « standards » de croissance du NICHD (National Institute of Child Health and Human Development) construits pour 4 groupes de population dites de « race/ ethnie » différentes : les hispaniques, non hispaniques blancs, non hispaniques noirs et les asiatiques. Ces standards ont des profils de croissance significativement différent pour les biométries et l'EPF selon race/ ethnie (21). Cette analyse fondée sur la différence de race et d'ethnie montre des différences certes significatives pour certaines biométries et pour certains groupes. Néanmoins, ces groupes présentent un grand nombre de différences (niveau socio-économique, éducation, ...) qui peuvent participer aux différences observées. Enfin, la notion même de groupes ethniques tels que définis et potentiellement opérants dans les communautés américaines, n'est pas transposable à la mixité de la population française.

Nous notons tout de même la rareté des données de la littérature médicale portant sur l'évaluation de la performance du PC seul pour la prédiction des troubles de la croissance fœtale. Un PC inférieur au 5e percentile peut être associé à un retard de croissance intra-utérin, mais cet indicateur est généralement longuement conservé chez les fœtus PAG ou en RCIU, liés à une insuffisance placentaire et semble être un facteur de mauvais pronostic quand il est associé au RCIU. Deloison et al, ont examiné 674 fœtus dont le PC était inférieur au 5e percentile entre 16 et 24SA. Ils ont rapporté 2 cas de RCIU sévères précoces associés à un PC dit subnormal avec un Z-score entre -1.645 et -2 et 4 autres fœtus avec un RCIU sévère dont le PC était extrêmement petit avec un Z-score <2.5 ayant présenté une MFIU (38) (NP4).

De manière générale, les auteurs ont comparé les performances de l'ensemble des biométries (PC, PA et LF) et/ou l'EPF plutôt que le PC seul pour la prédiction des fœtus PAG et RCIU. Skovron et al ont examiné 768 femmes entre 26 et 34 SA, sélectionnées sans diabète gestationnel, rupture prématurée des membranes, placenta praevia, menace d'accouchement prématuré ou porteurs de malformations fœtales, dont 9% ont donné naissance à des enfants PAG (avec un poids de naissance <10° percentile). Ils ont rapporté que le PA et l'EPF étaient équivalents dans la prédiction des nouveau-nés PAG, sur la base de la comparaison des aires sous la courbe ROC, et les performances étaient significativement meilleures que celles du PC ou de la longueur du fémur (NP4). Les taux de détection étaient d'environ 45 % et 63 %, pour des taux de faux positifs (FP) respectifs de 10 % et 20 % (28). Dans une étude prospective récente de Bakalis et al, portant sur 30 849 patientes non sélectionnées dont 1 727 (5,6 %) ont donné naissance à un fœtus PAG<5° percentile en l'absence de toute pré éclampsie, et 29 122 grossesses non compliquées de

PAG, pré éclampsie ou HTA gravidique, un dépistage combiné reposant sur des caractéristiques maternelles (âge, antécédents, tabac, origines ethniques, maladies chroniques...) et le Z-score de l'EPF à 30-34 SA semaines, permettait de prédire 80 %, 87 % et 92 % des nouveau-nés naissant dans les 5 semaines suivantes avec un poids de naissance <10e, <5e et <3e percentile, pour un taux de FP de 10 %. Le dépistage combiné des caractéristiques maternelles et du Z-score du PC seul permettait de prédire 57%, 64% et 70% respectivement des nouveau-nés naissant dans les mêmes conditions. Les mêmes taux de détection pour l'EPF tombaient à 52 %, 58 % et 61 % lorsque la naissance survenait plus de 5 semaines après l'évaluation et à 38%, 44% et 46% pour le PC. La prédiction basée sur le PA était aussi supérieure à celle de PC ou du fémur, mais inférieure à celle basée sur la combinaison des trois mesures. La performance du dépistage par une combinaison de Zscores des PC, PA et fémur était similaire à celle obtenue par le score Z de l'EPF (29) (NP4). Une étude prospective de la même équipe (incluant 5515 grossesses uniques avec une biométrie réalisée à 35-37 semaines dont 278 (5.0%) ont donné naissance à un enfant PAG<5e percentile), intégrant les caractéristiques maternelles chez des femmes indemnes de pré éclampsie a montré que le Z score des PA, PC, Fémur et EPF sont diminués à 35-37 SA chez les femmes qui vont accoucher d'un nouveau-né PAG en comparaison de ceux des femmes qui vont accoucher d'un fœtus non PAG. La prédiction du PAG (<5e percentile) par le PA était supérieure à celle par le PC ou le fémur mais inférieure à nouveau à celle de la combinaison des trois mesures. La performance du dépistage par une combinaison de Zscores des PC, PA et fémur, était similaire à celle obtenu par le Z score de l'EPF, avec un taux de détection d'environ 70 % des PAG<5e percentile naissant après 37SA pour un taux de FP de 10% et qui passe à 85% si l'accouchement avait lieu dans les 2 semaines suivant l'échographie (30) (NP4). De multiples études ont porté sur la comparaison des différentes courbes publiées de biométries élémentaires afin d'évaluer leurs performances du dépistage du PAG-RCIU. Cheng et al, ont évalué en Chine, dans une étude rétrospective portant sur 10 527 patientes n'ayant pas développé de préeclampsie, dont les fœtus sont dépourvus d'anomalies chromosomiques ou de malformations connues, la performance du dépistage des nouveau-nés PAG selon leur référence locale et les standards INTERGROWTH-21 (31). Les Z-scores du PA, PC et LF avec INTERGROWTH-21 étaient significativement plus bas que ceux obtenus avec leur référence locale (p<0.0001) : en d'autres termes, l'application d'INTERGROWTH-21 dans cette population entrainerait une augmentation importante du nombre de fœtus avec des biométries (PA, PC, LF) considérées inférieures aux 3e, 5e et 10e percentiles, en comparaison de la référence utilisée localement. Cet effet était nettement plus marqué pour le PC et LF. Toutefois, dans l'étude réalisée en France par Stirnemann et portant sur 4858 patientes sélectionnées selon les mêmes critères des standards INTERGROWTH-21, afin d'évaluer l'applicabilité de ces standards en population française, la distribution du PC était très similaire entre les 2 populations (32). Sotiriadis A et al ont construit des courbes de biométries (BIP, PC, PA et LF) à partir de 1200 fœtus grecs entre 16 et 41SA (33). Ils ont comparé les Z-scores des différents paramètres biométriques selon leurs courbes locales et les courbes de Snidjers et Nicholaides, Chitty, Salomon et les standards INTERGROWTH-21, en calculant le pourcentage de fœtus ayant des mesures <5e ou >95e percentile pour les différentes biométries. Ils concluent à une surreprésentation de PC >95e percentile avec les courbes de Salomon (7.7%) et les standards INTERGROWTH-21 (10.6%) par rapport à leur référence locale (5%) et une sous-représentation de PC <5e percentile avec les courbes de Snidjers (0.8%), Chitty (2.2%), Salomon (0.1%) et INTERGROWTH-21 (1.7%) par rapport à leur référence locale (3.5%).

Au total, l'analyse des données de la littérature retrouve que le PC a rarement été utilisé seul pour le dépistage des troubles de la croissance et la biométrie céphalique ne s'infléchit en dessous du 5e percentile que dans les formes les plus sévères de RCIU. Par ailleurs, les résultats contradictoires des études comparant les différentes courbes de PC ne permettent pas de conclure à la supériorité d'une courbe de croissance par rapport à une autre dans le cadre du dépistage des anomalies de croissance (accord professionnel).

#### 2- Le périmètre abdominal (PA).

Le PA est le plus fortement lié à l'état nutritionnel du fœtus et il reflète la taille du foie et le stockage des graisses sous-cutanées abdominales (34). Il participe majoritairement au calcul de l'EPF et il est utilisé au même titre que l'EPF pour le dépistage du fœtus PAG ou RCIU. Cette question a été longuement détaillée dans le chapitre dédié à l'EPF.

Alors même que la majorité des études publiées s'intéressent principalement à l'évaluation des performances des biométries fœtales et/ou de l'EPF pour le dépistage des fœtus PAG ou RCIU, de nombreuses études alertent sur l'augmentation de l'obésité chez l'enfant et également celle des fœtus macrosomes dès la période anténatale (27, 35, 36). L'augmentation de la prévalence de l'obésité chez les femmes en âge de procréer est également notée dans différents pays d'Amérique du Nord, en Europe (37-39) de même que son impact sur l'augmentation sur la macrosomie fœtale. Dans une revue de la littérature, Catalano et al (38) expliquent les conséquences métaboliques de l'obésité maternelle par l'augmentation de l'insulino-resistance dès le début de la grossesse, qui se manifestent cliniquement par une augmentation de l'intolérance au glucose en fin de grossesse, du diabète gestationnel (40) et en conséquence la macrosomie fœtale, de la même manière que les nouveaux-nés de femmes obèses ont une masse grasse importante à la naissance ce qui augmente leur taux d'obésité dans l'enfance. Dans une étude comparant 2 groupes

de patientes obèses au Canada et en France, Fuchs et al (37) ont rapporté une augmentation significative du risque relatif (RR) de macrosomie fœtale (poids de naissance > 4000g) à 2.7 [IC 95%; 2.1–3.4] chez les patientes obèses de type 3 (BMI>ou égal à 40kg/ m²). Différents auteurs ont noté une augmentation du taux de PA >90e p ou de macrosomie fœtale lors des études réalisées pour la comparaison des courbes de croissance fœtale sur leur population en utilisant leurs références locales ou les nouveaux « standards » de croissance. Cheng et al, ont noté dans leur étude rétrospective réalisée afin d'évaluer la performance du dépistage des nouveau-nés PAG qu'1 fœtus sur 7, présentait un PA>90e percentile entre 18 et 24SA selon leurs courbes locales et les standards INTERGROWTH-21. En France, Stirnemann et al ont évalué, dans une étude portant sur 4858 patientes sélectionnées selon les mêmes critères des standards INTERGROWTH-21, l'applicabilité de ces standards en population française. Malgré la grande similarité de la distribution des PC entre les 2 populations, l'étude a montré un peu moins de fémurs courts et plus de PA élevés en France que dans la population INTERGROWTH-21. Ainsi pour les PA et le fémur, 4,1% et 3,1% des mesures étaient respectivement inférieures au 10e percentile et 18,5% et 19,1% supérieures au 90e percentile. Toutefois, il est intéressant de souligner qu'avec les courbes du CFEF 3.4% et 9,2% des mesures du PA et LF étaient respectivement inférieures au 10e percentile et seulement 5.2% et 2,4% des PA et LF étaient respectivement supérieures au 90e percentile. De la même manière, dans une autre étude française, B. Heude et al, ont également évalué l'application des standards INTERGROWTH-21 sur un sous-groupe de la cohorte Elfe constitué de 4997 grossesses monofoetales sélectionnées selon les critères d'IG- 21. La cohorte nationale Elfe est constituée de 14 607 patientes issues de 349 maternités dont les biométries ont été réalisées entre 16 et 38SA en 2011. Ils ont analysé la distribution des Z-scores du PA et du fémur et ont retrouvé qu'avec les standards INTERGROWTH-21, 2,5% et 5,2% des fœtus auraient un fémur et un PA inférieur au 10% percentile respectivement alors que 31,5% et 16,7% seraient >au 90e percentile au 3e trimestre de la grossesse sur l'ensemble de la population Elfe. Et de manière tout à fait intéressante, les auteurs ont noté dans cette même étude qu'avec la courbe de référence descriptive du CFEF actuellement utilisée en France, seulement 2.4% des fœtus auraient un PA <10e percentile au 2e trimestre et 3% auraient un PA<10e percentile au 3e trimestre de la grossesse, pour 6.4 et 7.1% de PA >90e percentiles respectivement au 2<sup>nd</sup> et 3<sup>e</sup> trimestre. Ces données soulignent la grande difficulté de réaliser des études comparatives des courbes de biométries en population sur des données rétrospectives, sans vérification des critères qualité des clichés, avec une population sélectionnée à posteriori : ces biais pourraient expliquer pourquoi les auteurs ne retrouvent pas 10% de PA ou de LF au 10e percentile avec la référence locale. Ce même constat est bien noté par l'équipe grecque de Sotiriadis et al (33), lorsqu'ils comparent le pourcentage des mesures de (PC, PA et LF) obtenues avec leur référence locale et celles de Snidjers et Nicholaides, Chitty et al, Salomon et al et les standards INTERGROWTH-21. Ils retrouvent

des résultats tout aussi étonnants avec 2.6%, 1.3%; 2.2% et 3.3% de PA <5e percentile et 2.8%, 8.3%, 1% et 8.3% de PA >95e percentile respectivement avec les courbes de Snidjers et Nicholaides, Chitty et al, Salomon et al et les standards INTERGROWTH-21. En Italie, Bellussi et al (41) ont comparé la performance du PA dans la prédiction du PAG et RCIU selon leur référence locale italienne et les standards IG- 21. Ils ont examiné 428 patientes à haut risque de RCIU dont 278 patientes italiennes et 150 patientes non italiennes vivant dans le pays. Ils n'ont pas retrouvé de différence entre ces 2 références sur la base de la comparaison des aires sous la courbe ROC du PA avec des valeurs allant de 0,80 à 0,89 à 4 intervalles d'âges gestationnels différents (24–27, 28–31, 32–35 et >35 SA). Les performances diagnostiques du PA étaient similaires pour les patientes italiennes et non italiennes.

Au total, le PA semble être le paramètre biométrique le mieux corrélé à la croissance fœtale. L'analyse de la littérature ne permet pas de retenir la supériorité d'une courbe de PA par rapport à une autre pour le dépistage des troubles de la croissance. (accord professionnel).

#### 3- La longueur fémorale.

La longueur fémorale est utilisée avec les autres biométries élémentaires pour évaluer la croissance fœtale et elle est intégrée avec le PC et le PA dans la formule de Hadlock à 3 paramètres, actuellement recommandée en France pour le calcul de l'estimation du poids fœtal (1, 42-44). Une longueur fémorale inférieure au 5e percentile pour l'âge gestationnel peut correspondre à un début de RCIU (45-50) ou encore à un petit poids de naissance. Toutefois, Le fémur court est le plus souvent rencontré chez des fœtus normaux (51), et il était souvent attribué à l'origine ethnique ou à la petite taille maternelle ou paternelle (52). Une LF <5e percentile a également était utilisée par certains auteurs comme un petit signe de trisomie 21, utilisée en cas de marqueurs sériques de la trisomie 21 avec un risque intermédiaire afin d'améliorer la sensibilité du dépistage de la T21 (53). Toutefois cette attitude ne semble pas justifiée actuellement alors que le DPNI est proposé aux patientes présentant des marqueurs sériques de la T21 avec un risque intermédiaire. De la même manière, aucun cas de trisomie 21 n'a été noté dans la série de 83 fœtus avec une LF<5e percentile isolée de Papageorghiou et al (46). Dans une revue systématique de la littérature avec méta-analyse récente (54), incluant 3078 cas de fémur <5e et 22 2303 cas de fémurs témoins normaux, entre 18 et 28SA, les auteurs ont conclu à une multiplication par 4 du risque de RCIU et de petit poids de naissance en cas de fémur court, avec une prévalence de 14.2% de RCIU et de PAG dans ce groupe comparé à 5.2% dans la population générale avec un OR de 4.04 (IC 95%; 3.63-4.5) (NP1). Ils ont également noté une augmentation

significative des complications périnatales telles que le petit poids de naissance, l'Apgar<7 à 5 minutes, l'accouchement prématuré, l'admission en unités de soins intensifs de néonatologie et le décès néonatal. Toutefois, il faut préciser que dans 61% des cas, un fémur court isolé est associé à une évolution favorable avec un accouchement d'un nouveau-né normal à terme (51).

L'association entre un fémur court et l'augmentation du risque de RCIU et de PAG a également été souligné par d'autres auteurs avec un risque évalué à 40% pour Papageorghiou et al (46), de 39% pour Todros et al (47) et de 43% pour Vermeer et al (49). Du fait de cette association significative entre le fémur court isolé mesuré au second trimestre et le RCIU et le PAG, certains auteurs avancent l'hypothèse qu'une LF <5e p pourrait être un signe précoce de dysfonctionnement placentaire (54, 55) qui pourrait également correspondre à une réponse adaptative à l'hypoxie chronique ou à une altération de la sécrétion d'hormones de croissance (56). Vidale de Carvalho et al ont comparé dans une étude rétrospective sur une série de 1240 fœtus non sélectionnés, la distribution des Zscores de LF selon leur courbe de référence, et les courbes de Hadlock, de Chitty et Altman, de Jeanty et de Snijders et Nicolaides. Les histogrammes de la distribution des z-sores de ces différentes références retrouvent une déviation à droite de ces histogrammes impliquant une sous-estimation du nombre de fœtus avec une LF<5º percentile entre 18 et 24SA par rapport à la référence locale pouvant avoir des conséquences dans l'orientation de ces fœtus à risque. Cette constatation a également été retrouvée dans les 2 études françaises de Stirnemann et al et Heude et al. Dans ces deux études était retrouvé une sous-estimation des LF avec 3.1% <10e percentile selon le standard INTERGROWTH-21 pour Stirnemann et al, et 2.5% des LF étaient <10e percentile avec le standard INTERGROWTH-21 dans l'étude de Heude et al. Boya et al, ont mené une étude en Chine sur 15 194 patientes afin d'identifier la courbe de référence de LF la plus adaptée à leur population pour le dépistage des LF<5e et >95e percentile selon 3 références (Leung et al, Altman et Chitty et INTERGROWTH-21). La sensibilité de la courbe INTERGROWTH-21 pour la détection des LF<5e et >95e percentiles était de 100% pour une spécificité de 99.9% pour les LF<5e et de 81.5% pour les LF >95e.

Une tendance au raccourcissement de certaines mesures et en particulier celle de LF, a été retrouvée par différents auteurs avec l'utilisation des courbes de croissance « récente ». Oakland et al (57), ont ainsi évalué la mesure de LF sur 41 941 patientes avec des échographes des années 1990 et des échographes plus récents. Ils ont retrouvé, au même âge gestationnel, un raccourcissement de 1.15mm de la LF avec (IC 95% ; 1.08-1.23) entre les 2 périodes 1999-2005 et 1987-1992. Cette différence était attribuée au faisceau ultrasonore devenu plus fin avec les machines récentes pouvant expliquer le raccourcissement des mesures de LF avec les courbes de croissance actuelles (57). Une attention toute particulière doit donc être portée à la technique de mesure de LF. En effet, la LF se mesure selon un angle du faisceau ultrasonore antéro-externe avec un angle <45° par

rapport à l'horizontale, la mesure doit inclure la diaphyse avec ses extrémités distales bien visualisées tout en évitant d'inclure les épiphyses fémorales dans la mesure (2). Ainsi, avec l'amélioration de la résolution spatiale actuelle des échographes, il apparait parfaitement possible que les mesures récentes soient plus « petites » du fait de la meilleure visualisation de l'extrémité de la diaphyse, et que cela contribuerait en partie au constat actuel du raccourcissement des valeurs du LF.

Au total : la LF contribue à l'évaluation de la croissance fœtale par l'intermédiaire de l'EPF. Une attention toute particulière doit être portée à la qualité de la mesure de LF. L'analyse de la littérature ne permet pas de retenir la supériorité d'une courbe de LF par rapport à une autre pour le dépistage des troubles de la croissance.

# Application des courbes de biométrie élémentaires pour le dépistage des autres anomalies fœtales

#### 1- Dépistage des microcéphalies

Les anomalies des biométries céphaliques et les anomalies des biométries osseuses peuvent constituer des points d'appel, indépendamment des anomalies de croissance, pour le diagnostic prénatal de certaines microcéphalies et de certaines maladies osseuses constitutionnelles.

Une biométrie céphalique trop petite (PC) fait craindre une microcéphalie sous-jacente. La microcéphalie est définie en période anténatale par un PC inférieur à 3 déviations standards (DS) soit un z-score <3 (58) sans ajustement au sexe fœtal (58, 59). Cette définition a été proposée par Chervenak et al en 1984 sur une série rétrospective (58) puis confirmée par le modèle prospectif en 1987 par la même équipe. Devant la recrudescence des microcéphalies lors des infections materno-fœtales au virus Zika, Gelber et Chervenak et al (60) ont souhaité revoir les critères diagnostiques de la microcéphalie en 2017, en élaborant des nouvelles courbes de PC à partir de 27 697 mesures réalisées entre 18 et 40SA, réalisées par une ellipse automatique. Il n'existe pas de différence significative entre les mesures moyennes du PC pour chaque age gestationnel entre ces 2 périodes, et le seuil du PC<3DS a donc été maintenu pour définir la microcéphalie en période prénatale. Il est usuel d'utiliser en pratique clinique un PC <3e percentile pour suspecter une microcéphalie en anténatal. Le 3e percentile correspond approximativement à - 2DS alors que -3DS correspondrait au 0,2e percentile. De ce fait définir la microcéphalie par un PC<3e percentile conduit à une surestimation du risque de microcéphalie (faux positifs) car cela concerne environ 3% de la population alors que seulement 0,2% de la population devrait être concernée (61-63). Devant la mauvaise valeur prédictive positive de la mesure du PC en échographie prénatale pour le diagnostic des microcéphalies définies en postnatal, les hypothèses avancées portaient sur les différences de méthode de mesure et sur les différences de type de courbe utilisée. Cette mesure est effectuée au ras des tables osseuses du crâne en période anténatale et au ras du cuir chevelu en période postnatale (64), les courbes de référence utilisées sont non ajustées au sexe fœtal en période anténatale et elles sont ajustées au sexe en période postnatale. En 2018, Leibovitz et al (62) ont étudié la valeur prédictive positive des différentes courbes de PC pour le diagnostic de microcéphalie. Ils ont ainsi comparé les standards INTERGROWTH-21, les courbes de Jeanty et al (58) et des courbes descriptives locales (65) de PC chez 42 fœtus suspects de microcéphalie en anténatal. Les auteurs ne notent pas de différence significative dans la prédiction de la microcéphalie avec ces différentes courbes (VPP à 57% avec Jeanty, 61,5% avec INTERGROWTH-21 et 66,7% avec leur courbe locale). Devant cette faible VPP, les auteurs proposent d'associer à la mesure du PC, la mesure du diamètre vertical du crâne allant du foramen magnum au bord du crâne ce qui améliorerait la VPP à 78%. De la même manière, Monteiro de Castro Trigo et al (64), ont comparé les VPP et VPN du PC selon la référence de Snidjers, les standards INTERGROWTH-21 et l'OMS pour le diagnostic de la microcéphalie en prenant le seuil du PC<2.5e percentile (-1.96 DS) sur 11 269 mesures de PC chez des patientes avec des grossesses monofoetales, entre 24 et 40SA+6j sans malformations connues et ayant eu une échographie dans les 14 jours précédant la naissance. Les VPP du PC<2.5e percentile pour le diagnostic de la microcéphalie était significativement plus important (donner valeurs) pour les courbes de Sindjers et les standards INTERGROWTH-21 (p<0.01). Toutefois sur les 71 cas de microcéphalie confirmées en postnatal, 1 seul cas aurait été non diagnostiqué avec le standard de l'OMS alors que 8 et 9 cas auraient été ratés avec les courbes de Snidjers et INTERGROWTH-21 respectivement. Toutefois de multiples biais et limites sont à noter dans l'étude, tout d'abord les seuils de la microcéphalie retenue en anténatal (PC<2.5e percentile ) et en postanatal (PC<-2DS) ne sont pas les seuils généralement admis dans la littérature, la mesure du PC se fait selon la formule de Snidjers à partir du BIP et du DFO (Diamètre fronto-orbitaire) qui sont mesurés de l'extérieur de la tablette osseuse à l'intérieur de la tablette osseuse, et enfin les patientes avaient une datation de la grossesse principalement basée sur la date des dernières règles sauf quand la différence entre la DDR et la mesure de la LCC à l'échographie du 1er trimestre excédait 7 jours.

#### 2- Dépistage des maladies osseuses constitutionnelles

Le fémur court est le plus souvent rencontré chez des fœtus normaux (51), et il était souvent attribué à l'origine ethnique ou à la petite taille maternelle ou paternelle (52). Dans 61% des cas, un fémur court isolé est associé à une évolution favorable avec un accouchement d'un nouveau-né normal à terme (51).

Une mesure de LF<3e p ou 1er p peut également être un signe d'appel de maladie osseuse constitutionnelle. Les formes sévères de maladies osseuses constitutionnelles se manifestant par des anomalies de la biométrie des os longs sont associées à un décalage de croissance des os longs habituellement supérieurs à 4 semaines. Dans ces cas, la biométrie fémorale est très altérée avec un z-score moyen de -5.28 (entre -8.67 et -2.93). Il est néanmoins décrit que dans certains RCIU sévères les fémurs peuvent être très raccourcis avec un z-score moyen de -2.88 (entre -3.73 et -2.35) (48). Le seuil du 3e percentile des principales courbes (cf. infra) est toujours supérieur aux biométries fémorales attendues de ces maladies osseuses constitutionnelles sévères : ces courbes sont donc équivalentes pour en assurer la détection.

## Comparaison pragmatique des courbes des biométries élémentaires

La comparaison des 3e, 10e, 50e, 90e et 97e percentiles des courbes biométriques de Salomon (2) (référence actuelle du CFEF, recommandée par le CNGOF en 2013 (44) ), de Chitty (7, 14, 19), d'INTERGROWTH-21 (23) et de l'OMS (22) est présentée dans les figures 1 à 11.

Les courbes ont été tracées à partir des équations originales publiées pour Salomon, Chitty et INTERGROWTH-21. Pour les courbes de l'OMS, seuls les tableaux de valeur étant publiés, nous avons sollicité directement les auteurs (T Kiserud et al) afin d'obtenir les équations de régression quantile permettant de tracer les courbes des 3e, 10e, 50e, 90e et 97e percentiles. Ensuite, nous avons superposées ces courbes. Ainsi, pour le standard OMS, la comparaison a été effectuée à partir des équations fournies par l'équipe de T Kiserud. La différence des valeurs des mesures pour les différents seuils de percentiles a été calculée entre les différentes courbes étudiées et la courbe du CFEF, entre 15 et 38SA; ces différence (en mm) et la proportion de ces différences (en %) ont également été représentées par des graphiques pour comparaison pour les percentiles étudiés, entre 15 et 38SA.

Dans le cas des comparaisons intéressant la courbe de -3DS pour le périmètre céphalique, les données publiées n'ont pas permis de tracer la courbe correspondant à la population de l'étude OMS.

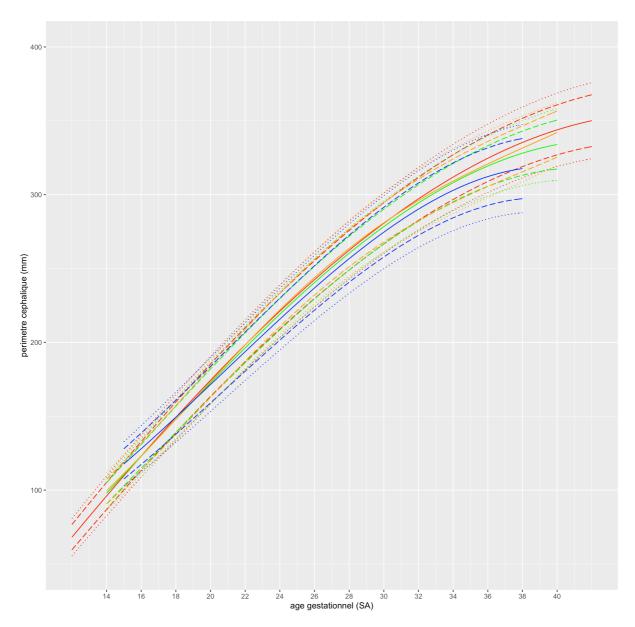
#### 1- Pour le périmètre céphalique

Il est important de rappeler que la courbe de périmètre céphalique actuellement utilisée en France selon les recommandations nationales du CNGOF (44) est celle publiée en 2006 par Salomon et al avec le CFEF. La mesure du PC y a été réalisée en plaçant les calipers en milieu des tables osseuses des os du crâne alors que les consignent actuelles de la CNEOF (1) en France recommandent la mesure du PC en positionnant les calipers au ras des tables externes des os du crâne (tels que schématisés sur la silhouette du PC dans le rapport de la CNEOF) (1). La mesure du PC a été réalisée en positionnant les calipers au bord externe des os du crâne lors de la construction de la référence de Chitty et al et des 2 standards OMS et IG-21.

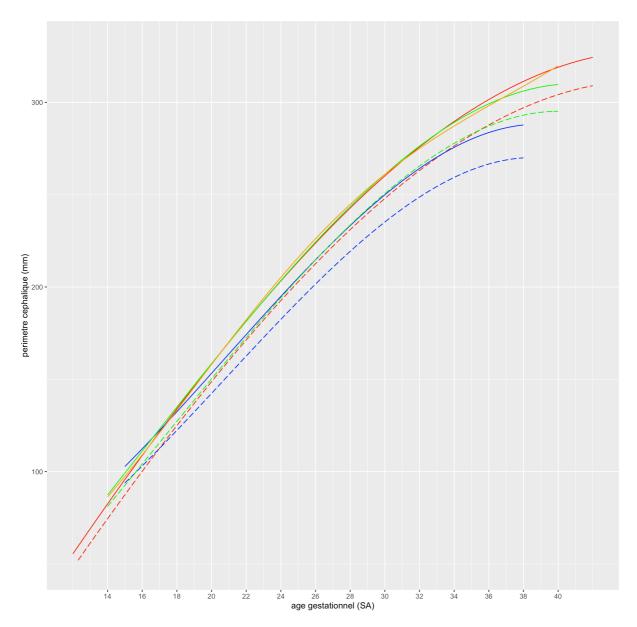
En analysant la superposition graphique des différentes courbes (Figures 1 et 2), on constate que la courbe du 3e percentile CFEF est superposée à celle de -3DS de Chitty et IG-21. Par exemple, à 33SA, il y a 13mm de différence entre le 3e percentile du PC selon le CFEF versus celui de Chitty et d'IG-21 (Figure 3) : en d'autres termes faut 13mm en moins

pour atteindre le 3e percentile avec la courbe du CFEF. Ce constat est très important puisqu'il permet de conclure visuellement que des cas de microcéphalies correspondant à un PC<-3DS selon Chitty ou IG-21 seraient non diagnostiqués par la référence du CFEF. La proportion de différence pour le 3e percentile entre le CFEF et les trois autres courbes sont toujours comprises entre 4 et 5% entre 20 et 36SA (figure 3bis).

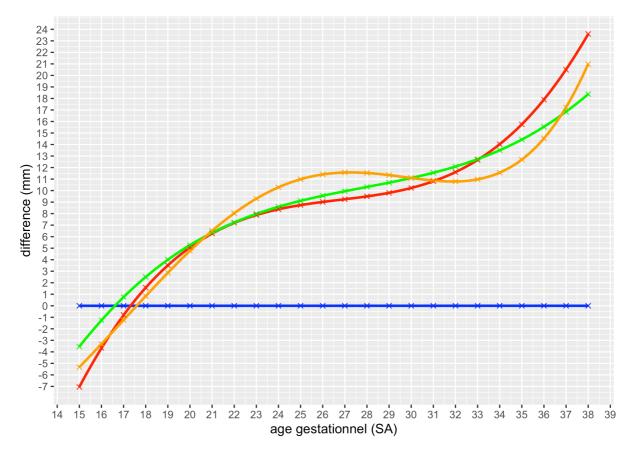
Au total pour le PC, la comparaison des courbes nous permet de conclure qu'il est justifié d'abandonner la référence du CFEF de 2006 dont modalités de mesure sont non conformes avec les recommandations actuelles (Accord professionnel), et qui exposent au risque de systématique sous diagnostic de microcéphalie (Accord professionnel). Les courbes de référence de Chitty et les standards OMS et IG-21 sont superposables pour le PC (NP4).



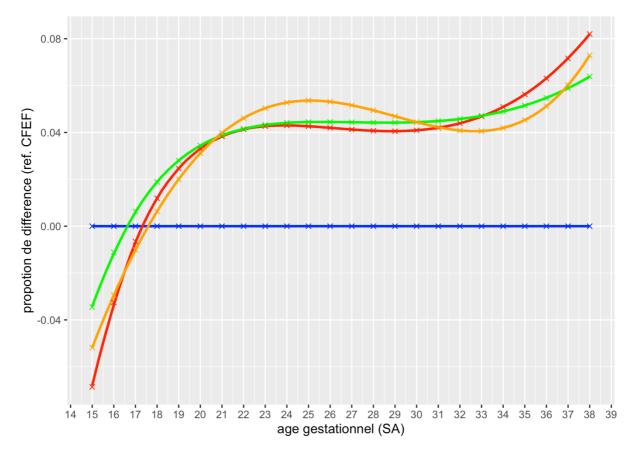
**Figure 1**. Courbes superposées 3e, 10e, 50e, 90e et 97e percentiles du périmètre céphalique selon le CFEF (bleu), Chitty (rouge) INTERGROWTH-21 (vert) et OMS (orange). Les lignes pleines représentent le 50e percentile. Les pointillés représentent les 10e et 90e percentiles. Les points représentent les 3e et 97e percentiles.



**Figure 2**. Courbes superposées des 3e percentiles (lignes pleines) et -3DS (pointillés) du périmètre céphalique selon CFEF (bleu), Chitty (rouge) et INTERGROWTH-21 (vert). Le 3e percentile selon OMS est représenté en ligne pleine orange.



**Figure 3**. Différences des valeurs (en mm) de 3<sup>e</sup> percentile du périmètre céphalique entre la référence du CFEF (bleu) et les autres courbes : Chitty (rouge), INTERGROWTH-21 (vert) et OMS (orange).



**Figure 3bis**. Proportion des différences de 3e percentile du périmètre céphalique entre la référence du CFEF (bleu) et les autres courbes : Chitty (rouge), INTERGROWTH-21 (vert) et OMS (orange).

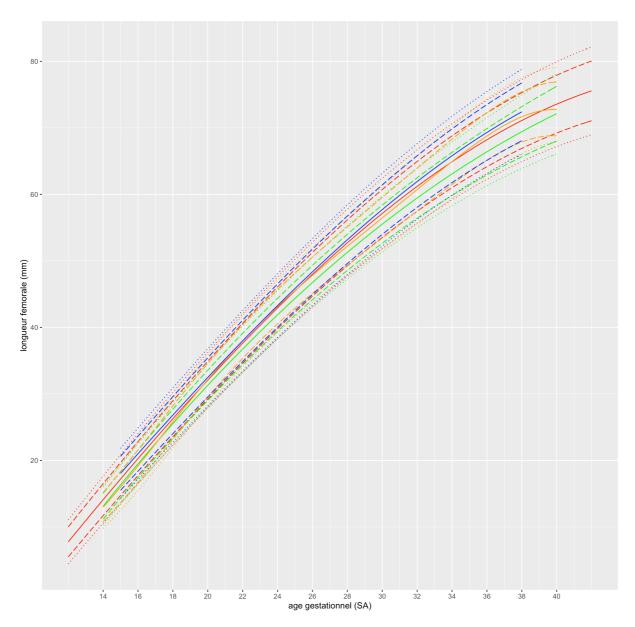
#### 2- Pour la longueur fémorale

La superposition graphique des différentes courbes nous permet de noter qu'au 2e trimestre de la grossesse, les 3 courbes (CFEF, Chitty et IG-21) se superposent avec moins de 0.5mm de différence de mesure entre elles (Figure 4). Pour la courbe de -3DS (figure 5), qui représente le seuil du diagnostic des ostéochondrodysplasies osseuses, toutes les courbes se superposent. Toutefois, nous pouvons noter qu'au 3e trimestre, un nombre plus important de cas de LF<3e percentile seraient identifiés avec la courbe du CFEF par rapport aux courbes de Chitty et IG-21 qui se superposent pouvant générer des situations de faux positifs de fémurs courts au 3e trimestre source de stress inutile pour les patientes.

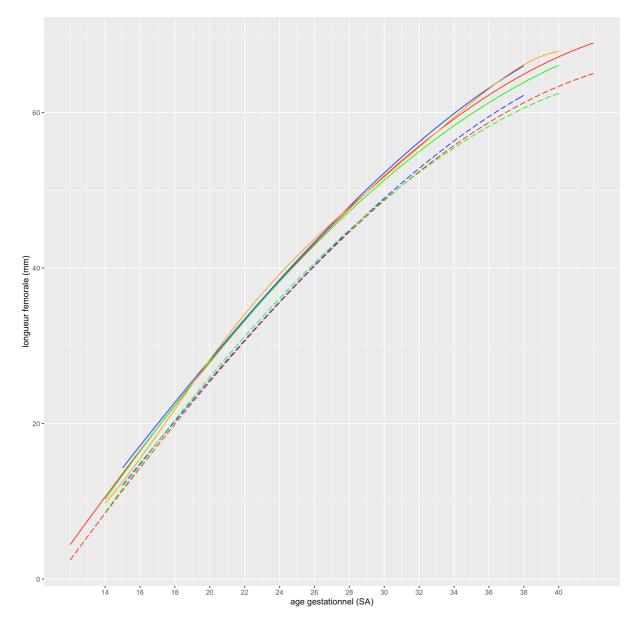
Enfin, la courbe du 3e percentile de l'OMS (la plus proche de -3DS et construite à partir des équations transmises par les auteurs de la publication princeps) présente une trajectoire particulière en comparaison de toutes les autres courbes (figure 6) ; les différences de mesure avec la référence du CFEF vont de -2 à +0,5mm (-12,5% à +2%) ce qui peut fait craindre un risque de sous-diagnostic de fémurs courts (faux négatifs) avant 21SA et entre 27 et 36SA, et un risque de sur-diagnostic de fémurs courts (faux positifs) entre 21 et 26SA. La proportion de différence pour le 3e percentile entre le CFEF et les trois autres courbes sont toujours inférieures à 4% entre 20 et 36SA (figure 6bis).

Au total, pour la LF, les 3 courbes CFEF, Chitty et IG-21 se superposent pour le 3e percentile et le -3DS au 2e trimestre. Toutefois au 3e trimestre, la courbe du CFEF est génératrice de plus de FP de fémurs courts <3e percentile (NP4). L'évolution de la qualité des faisceaux ultrasonores ayant un impact sur la qualité de la mesure de la longueur fémorale, une courbe établie avec des appareils récents est préférable (accord professionnel).

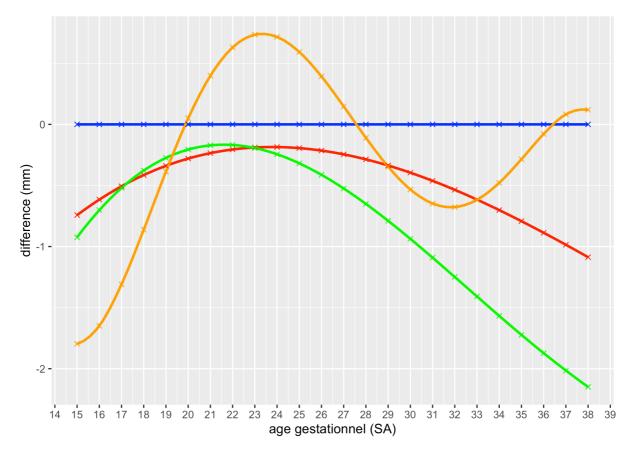
Pour les percentiles 90 et 97, le standard IG-21 va engendrer plus de fémurs supérieurs au 90° percentile que toutes les autres courbes. Le 90° percentile de LF d'IG-21 se superpose au 97° percentile de la courbe de Chitty et de la courbe OMS et est inférieur au 90° percentile de la référence du CFEF. Néanmoins, un sur-diagnostic de LF supérieure au 90° percentile isolée n'aura pas d'impact sur la prise en charge des patientes (accord professionnel).



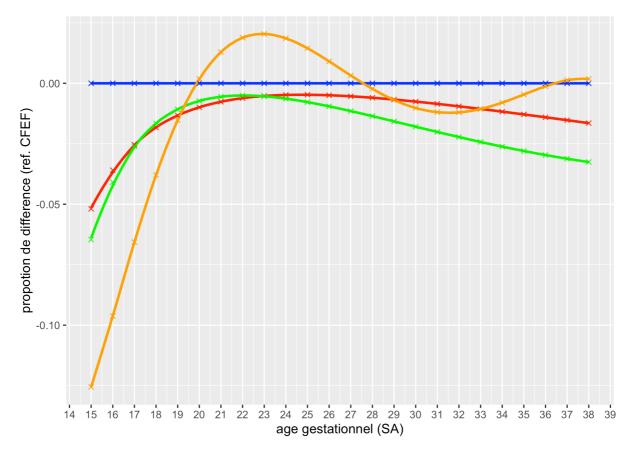
**Figure 4**. Courbes superposées 3e, 10e, 50e, 90e et 97e percentiles de la longueur fémorale selon le CFEF (bleu), Chitty (rouge) INTERGROWTH-21 (vert) et OMS (orange). Les lignes pleines représentent le 50e percentile. Les pointillés représentent les 10e et 90e percentiles. Les points représentent les 3e et 97e percentiles.



**Figure 5**. Courbes superposées des 3° percentiles (ligne pleine) et -3DS (pointillés) de la longueur fémorale selon CFEF (bleu), Chitty (rouge) et INTERGROWTH-21 (vert). Le 3° percentile selon OMS est représenté en ligne pleine orange.



**Figure 6**. Différences des valeurs (en mm) de 3<sup>e</sup> percentiles de la longueur fémorale entre la référence du CFEF (bleu) et les autres courbes : Chitty (rouge) et INTERGROWTH-21 (vert) et OMS (orange).



**Figure 6bis**. Proportion des différences des valeurs de 3<sup>e</sup> percentiles de la longueur fémorale entre la référence du CFEF (bleu) et les autres courbes : Chitty (rouge) et INTERGROWTH-(vert) et OMS (orange).

#### 3- Pour le périmètre abdominal

Pour le PA, au 2e trimestre les courbes du 10e percentile du CFEF et d'IG-21 se superposent à 1-2mm de différence, la courbe de Chitty est décalée vers le bas, faisant craindre un sous diagnostic de petits PA alors que la courbe de l'OMS est décalée vers le haut (Figures 7 à 9).

Au 3e trimestre de la grossesse la courbe IG-21 est décalée vers le haut par rapport à celle du CFEF ce qui pourrait augmenter le taux de détection des PA <10e percentile, alors que la courbe de Chitty reste toujours en dessous. La courbe OMS est davantage décalée vers le haut par rapport à celle d'IG-21, pouvant également augmenter le taux de détection des PA <10e percentile.

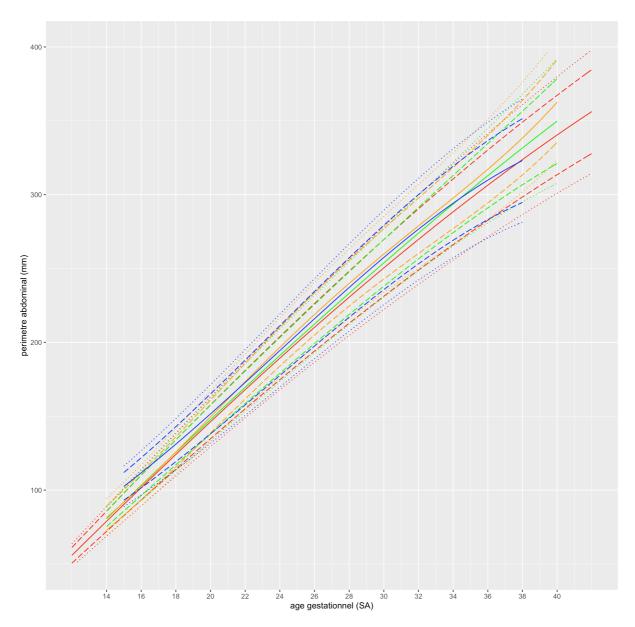
Pour le PA, au 2e trimestre et jusqu'à 32SA les courbes du 90e percentile du CFEF et de l'OMS se superposent à 1-3mm de différence. Dans cette même période, les courbes du 90e percentile de Chitty et d'IG-21 se superposent (1mm de différence), et sont au-dessus de la courbe du CFEF, avec des différences avec le CFEF de 7-9mm.

Après 32 SA, la courbe du 90° de l'OMS est décalée vers le haut par rapport au CFEF générant ainsi un moins grand nombre de fœtus avec un PA>90° percentile, avec une différence atteignant 12mm à 38SA. Les courbes du 90° percentile d'IG-21 et Chitty s'écartent après 32SA. La différence entre IG-21 et CFEF diminue à partir de 8mm à 32 SA, s'annule à 36SA½ et s'inverse pour atteindre -4mm à 38SA. La différence entre Chitty et CFEF diminue également, mais reste positive, de 9 à 2mm entre 32 et 38SA.

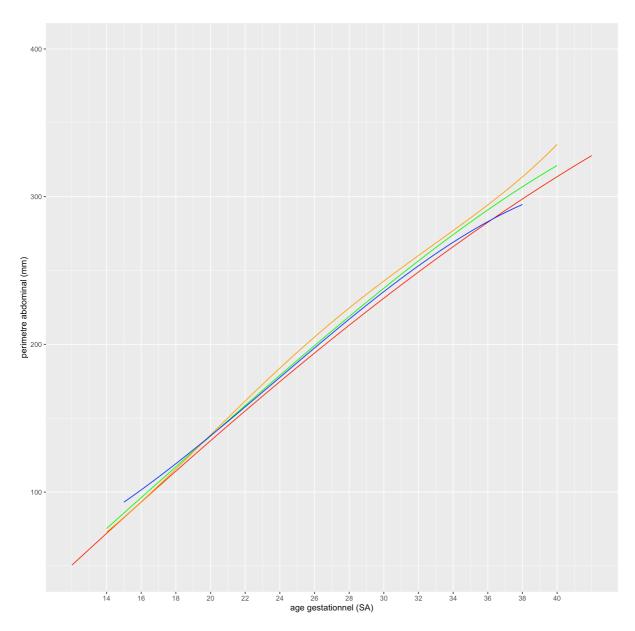
Au total : pour le PA, les standard IG-21 et OMS pourraient augmenter le taux de détection des PA<10° percentile au 3° trimestre de la grossesse (NP4). Le standard IG-21 est plus proche de la référence CFEF au 3° trimestre que le standard OMS (NP4). Le standard IG-21 augmenterait le taux de PA>90° percentile avant 36SA et le diminuerait après 37SA (NP4). Le standard OMS augmenterait également le taux de PA>90° percentile avant 35SA diminuerait après 36SA (NP4). Les proportions de différence entre le CFEF et les standards OMS et IG-21 est toujours inférieure à 5%.

Le percentile de la mesure de PA n'est pas utilisé dans les recommandations pour la pratique obstétricales (accord professionnel). Les décisions obstétricales impliquant les mesures du PA sont fondées sur la valeur absolue (en mm) de cette mesure et non sur son percentile (accord professionnel).

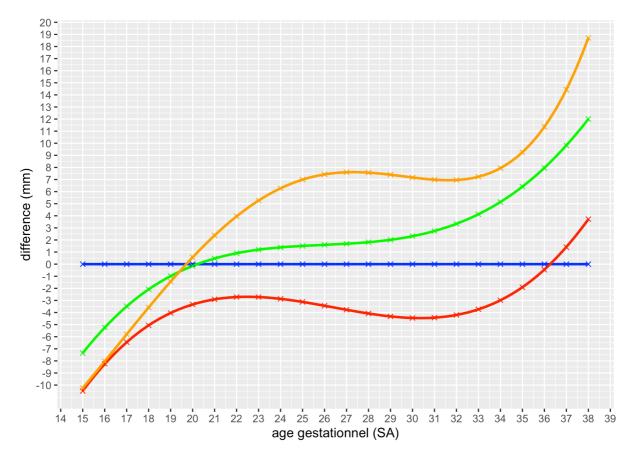
L'attention des professionnels de santé sur ce point est importante (accord professionnel).



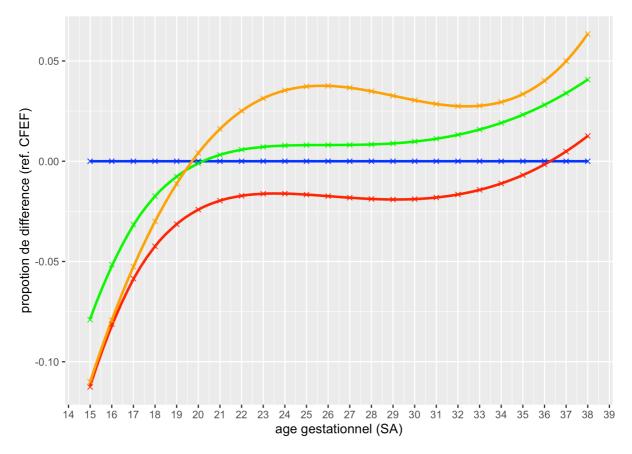
**Figure 7**. Courbes superposées 3e, 10e, 50e, 90e et 97e percentiles du périmètre abdominal selon le CFEF (bleu), Chitty (rouge) INTERGROWTH-21 (vert) et OMS (orange). Les lignes pleines représentent le 50e percentile. Les pointillés représentent les 10e et 90e percentiles. Les points représentent les 3e et 97e percentiles.



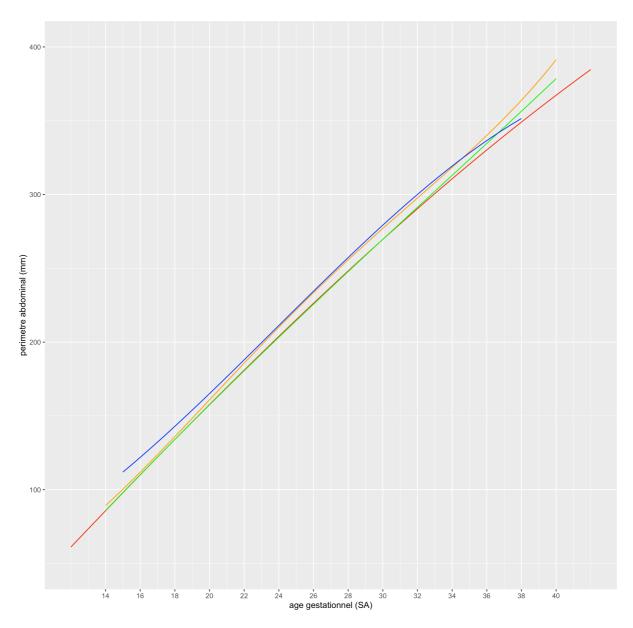
**Figure 8**. Courbes superposées des 10<sup>e</sup> percentiles du périmètre abdominal selon CFEF (bleu), Chitty (rouge) et INTERGROWTH-21 (vert) et OMS (orange).



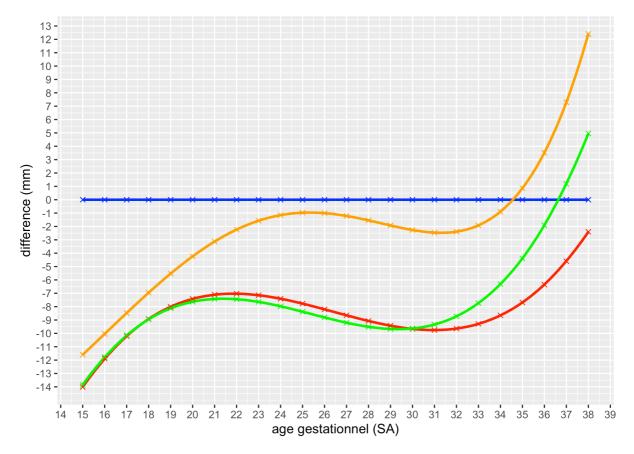
**Figure 9**. Différences des valeurs (en mm) de 10e percentiles du périmètre abdominal entre la référence du CFEF (bleu) et les autres courbes : Chitty (rouge), INTERGROWTH-21 (vert) et OMS (orange).



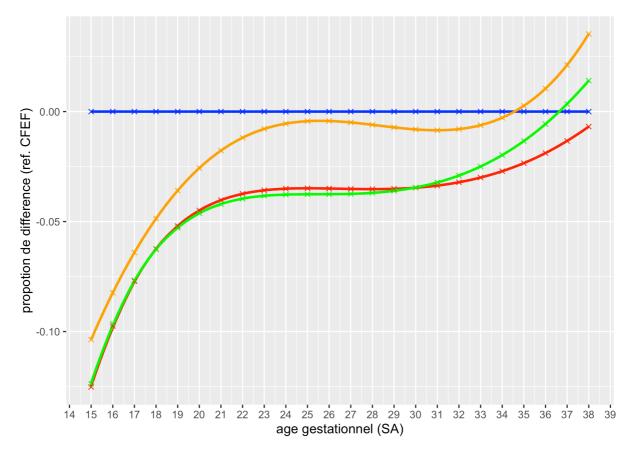
**Figure 9bis**. Proportion des différences des valeurs de 10e percentiles du périmètre abdominal entre la référence du CFEF (bleu) et les autres courbes : Chitty (rouge), INTERGROWTH-21 (vert) et OMS (orange).



**Figure 10**. Courbes superposées des 90e percentiles du périmètre abdominal selon CFEF (bleu), Chitty (rouge) et INTERGROWTH-21 (vert) et OMS (orange).



**Figure 11**. Différences des valeurs (en m) de 90<sup>e</sup> percentiles du périmètre abdominal entre la référence du CFEF (bleu) et les autres courbes : Chitty (rouge), INTERGROWTH-21 (vert) et OMS (orange).



**Figure 11bis**. Proportion des différences des valeurs de 90e percentiles du périmètre abdominal entre la référence du CFEF (bleu) et les autres courbes : Chitty (rouge), INTERGROWTH-21 (vert) et OMS (orange).

## Recommandations pour le choix des courbes de biométries élémentaires

En synthèse de l'analyse de la littérature et de la comparaison des courbes de biométries présentés ci-dessus, nous concluons les points suivants :

- Les différentes biométries élémentaires ne contribuent pas de la même manière à la surveillance de la croissance fœtale et le PA est le paramètre préférentiel à utiliser au même titre que l'EPF pour la surveillance de la croissance et des troubles de la croissance fœtale. Nous avons également pu noter qu'une LF <5e percentile à l'échographie du 2<sup>nd</sup> trimestre pourrait constituer un signe d'appel précoce de trouble de la croissance fœtale (NP4).
- La grande hétérogénéité des études de la littérature nationale et internationale, ne nous permet pas à ce jour de conclure sur la meilleure courbe à utiliser en France pour les biométries élémentaires : la qualité des données échographiques, les seuils utilisés, les prises en charge cliniques sont très variables d'une étude à l'autre et impactent considérablement sur les performances obtenues avec les différentes biométries. (Accord professionnel).
- La courbe du PC du CFEF présente un risque de sous diagnostic des microcéphalies en comparaison de toutes les autres courbes étudiées (NP4) et doit donc être abandonnée (Accord professionnel).
- Le standard IG-21 et la référence de Chitty sont équivalents pour le PC et la LF (NP4). Le standard IG-21 a été construit avec une méthodologie plus robuste que les références CFEF et Chitty, avec des sondes d'échographies plus récentes de 15 à 20 ans, et correspondant aux pratiques actuelles. (Accord professionnel).
- La courbe de PA au 10e percentile du standard IG-21 est très proche de la courbe de référence du CFEF, avec des différences de mesures inférieures à 3 mm jusqu'à 32 SA et inférieures à 6 mm à 35SA (NP4). Ces différences sont plus importantes entre le standard OMS et la référence OMS (NP4).
- Les courbes de PA au 10e percentile des standards IG-21 et OMS sont toujours supérieures au 10e percentile de la référence CFEF (NP4). Il n'y a donc pas de risque de sous-diagnostic de PA<10e percentile en appliquant ces standards de croissance. (Accord professionnel)
- Au-delà de 36SA, le standard IG-21 identifie moins de PA>90e percentile que la référence du CFEF (NP4). Avant 36SA, IG-21 identifie plus de PA>90e percentile que la référence du CFEF (NP4). De même, le standard OMS identifie moins de PA >90e après 35SA et plus de PA >90e avant 35SA, que la référence du CFEF (NP4).

- Les conséquences d'une mesure de PA >90e percentile en termes de décisions obstétricales sont possibles, mais les décisions doivent être établies sur des valeurs absolues de mesures et non en percentile (Accord professionnel).
- Le contrôle qualité des mesures échographiques est indispensable pour l'amélioration des pratiques échographiques, pouvant réduire de moitié l'écart dans la distribution des erreurs des mesures échographiques du PC, PA et LF (NP2).

Il nous semble important de souligner que l'adoption de toute nouvelle courbe de biométrie engendrera une modification des pratiques au quotidien nécessitant d'en avertir les opérateurs par des actions de formation. Le standard INTERGROWTH-21, pour les biométries élémentaires (PC, PA, LF), apparait comme une évolution raisonnable, proche de la pratique courante (CFEF), établie avec du matériel échographique récent, et associé à une méthodologie permettant un contrôle de qualité indispensable pour l'amélioration des pratiques échographiques sur la durée.

Le déploiement des nouvelles courbes doit s'accompagner d'un programme national de contrôle qualité des mesures échographiques et d'études cliniques menées à l'échelle nationale afin de monitorer le déploiement de ces courbes et d'identifier des effets potentiellement délétères d'un changement de référentiel.

### Bibliographie

- 1. CNEOF Conférence nationale de l'échographie de dépistage prénatal. L'échographie de dépistage prénatal Full Report from the French Conference. 2016:1-97.
- 2. 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. 2006;28(2):193-8.
- 3. Ioannou C, Talbot K, Ohuma E, Sarris I, Villar J, Conde-Agudelo A, et al. Systematic review of methodology used in ultrasound studies aimed at creating charts of fetal size. BJOG. 2012;119(12):1425-39.
- 4. O'Gorman N, Salomon LJ. Fetal biometry to assess the size and growth of the fetus. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2018;49:3-15.
- 5. Hediger M, Joseph K. Fetal growth, measurement and evaluation. Reproductive and perinatal epidemiology Louis GB, Platt RW, editors. New York, NY: Oxford University Press; 2011. p. 168e85.
- 6. Zeitlin J, Vayssiere C, Ego A, Goffinet F. More validation is needed before widespread adoption of INTERGROWTH-21(st) fetal growth reference standards in France. Ultrasound Obstet Gynecol. 2017;49(4):547-8.
- 7. Chitty LS, Altman DG, Henderson A, Campbell S. Charts of fetal size: 2. Head measurements. Br J Obstet Gynaecol. 1994;101(1):35-43.
- 8. Johnsen SL, Wilsgaard T, Rasmussen S, Sollien R, Kiserud T. Longitudinal reference charts for growth of the fetal head, abdomen and femur. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2006;127(2):172-85.
- 9. Kurmanavicius J, Wright EM, Royston P, Wisser J, Huch R, Huch A, et al. Fetal ultrasound biometry: 1. Head reference values. Br J Obstet Gynaecol. 1999;106(2):126-35.
- 10. Leung TN, Pang MW, Daljit SS, Leung TY, Poon CF, Wong SM, et al. Fetal biometry in ethnic Chinese: biparietal diameter, head circumference, abdominal circumference and femur length. Ultrasound Obstet Gynecol. 2008;31(3):321-7.
- 11. Paladini D, Rustico M, Viora E, Giani U, Bruzzese D, Campogrande M, et al. Fetal size charts for the Italian population. Normative curves of head, abdomen and long bones. Prenat Diagn. 2005;25(6):456-64.

- 12. Siwadune T, Sunsaneevithayakul P, Titapant V, Boriboonhirunsarn D, Kanokpongsakdi S. Charts of Thai fetal biometries: 2. Biparietal diameter. J Med Assoc Thai. 2000;83(3):292-8.
- 13. Verburg BO, Steegers EA, De Ridder M, Snijders RJ, Smith E, Hofman A, et al. New charts for ultrasound dating of pregnancy and assessment of fetal growth: longitudinal data from a population-based cohort study. Ultrasound Obstet Gynecol. 2008;31(4):388-96.
- 14. Chitty LS, Altman DG, Henderson A, Campbell S. Charts of fetal size: 3. Abdominal measurements. Br J Obstet Gynaecol. 1994;101(2):125-31.
- 15. Jeanty P, Cousaert E, Cantraine F. Normal growth of the abdominal perimeter. Am J Perinatol. 1984;1(2):129-35.
- 16. Sunsaneevithayakul P, Boriboonhirunsarn D, Siwadune T, Titapant V, Vantanasiri C. Charts of Thai fetal biometries: 4. Abdominal circumference. J Med Assoc Thai. 2000;83(3):307-14.
- 17. Kurmanavicius J, Wright EM, Royston P, Zimmermann R, Huch R, Huch A, et al. Fetal ultrasound biometry: 2. Abdomen and femur length reference values. Br J Obstet Gynaecol. 1999;106(2):136-43.
- 18. Titapant V, Siwadune T, Boriboonhirunsarn D, Sunsaneevithayakul P, Swasdimongkol S, Sutanthavibul A. Charts of Thai fetal biometries: 3. Femur length. J Med Assoc Thai. 2000;83(3):299-306.
- 19. Chitty LS, Altman DG, Henderson A, Campbell S. Charts of fetal size: 4. Femur length. Br J Obstet Gynaecol. 1994;101(2):132-5.
- 20. Crequat J, Duyme M, Brodaty G. [Biometry 2000. Fetal growth charts by the French College of fetal ultrasonography and the Inserm U 155]. Gynecol Obstet Fertil. 2000;28(6):435-45.
- 21. Buck Louis GM, Grewal J, Albert PS, Sciscione A, Wing DA, Grobman WA, et al. Racial/ethnic standards for fetal growth: the NICHD Fetal Growth Studies. Am J Obstet Gynecol. 2015;213(4):449 e1- e41.
- 22. Kiserud T, Piaggio G, Carroli G, Widmer M, Carvalho J, Neerup Jensen L, et al. The World Health Organization Fetal Growth Charts: A Multinational Longitudinal Study of Ultrasound Biometric Measurements and Estimated Fetal Weight. PLoS Med. 2017;14(1):e1002220.

- 23. Papageorghiou AT, Ohuma EO, Altman DG, Todros T, Cheikh Ismail L, Lambert A, et al. International standards for fetal growth based on serial ultrasound measurements: the Fetal Growth Longitudinal Study of the INTERGROWTH-21st Project. Lancet. 2014;384(9946):869-79.
- 24. de Onis M, Habicht JP. Anthropometric reference data for international use: recommendations from a World Health Organization Expert Committee. Am J Clin Nutr. 1996;64(4):650-8.
- 25. Villar J, Cheikh Ismail L, Victora CG, Ohuma EO, Bertino E, Altman DG, et al. International standards for newborn weight, length, and head circumference by gestational age and sex: the Newborn Cross-Sectional Study of the INTERGROWTH-21st Project. Lancet. 2014;384(9946):857-68.
- 26. von Cramon-Taubadel N. Evolutionary insights into global patterns of human cranial diversity: population history, climatic and dietary effects. J Anthropol Sci. 2014;92:43-77.
- 27. Natale V, Rajagopalan A. Worldwide variation in human growth and the World Health Organization growth standards: a systematic review. BMJ Open. 2014;4(1):e003735.
- 28. Skovron ML, Berkowitz GS, Lapinski RH, Kim JM, Chitkara U. Evaluation of early third-trimester ultrasound screening for intrauterine growth retardation. J Ultrasound Med. 1991;10(3):153-9.
- 29. Bakalis S, Gallo DM, Mendez O, Poon LC, Nicolaides KH. Prediction of small-for-gestational-age neonates: screening by maternal biochemical markers at 30-34 weeks. Ultrasound Obstet Gynecol. 2015;46(2):208-15.
- 30. Fadigas C, Saiid Y, Gonzalez R, Poon LC, Nicolaides KH. Prediction of small-for-gestational-age neonates: screening by fetal biometry at 35-37 weeks. Ultrasound Obstet Gynecol. 2015;45(5):559-65.
- 31. Cheng Y, Leung TY, Lao T, Chan YM, Sahota DS. Impact of replacing Chinese ethnicity-specific fetal biometry charts with the INTERGROWTH-21(st) standard. BJOG. 2016;123 Suppl 3:48-55.
- 32. Stirnemann JJ, Fries N, Bessis R, Fontanges M, Mangione R, Salomon LJ. Implementing the INTERGROWTH-21st fetal growth standards in France: a 'flash study' of the College Francais d'Echographie Foetale (CFEF). Ultrasound Obstet Gynecol. 2017;49(4):487-92.

- 33. Sotiriadis A, Eleftheriades M, Chatzinikolaou F, Hassiakos D, Chrousos GP, Pervanidou P. National curves of foetal growth in singleton foetuses of Greek origin. Eur J Clin Invest. 2016;46(5):425-33.
- 34. Salomon LJ, Alfirevic Z, Da Silva Costa F, Deter RL, Figueras F, Ghi T, et al. ISUOG Practice Guidelines: ultrasound assessment of fetal biometry and growth. Ultrasound Obstet Gynecol. 2019;53(6):715-23.
- 35. Doi L, Williams AJ, Marryat L, Frank J. Cohort study of high maternal body mass index and the risk of adverse pregnancy and delivery outcomes in Scotland. BMJ Open. 2020;10(2):e026168.
- 36. Hirst JE, Villar J, Papageorghiou AT, Ohuma E, Kennedy SH. Preventing childhood obesity starts during pregnancy. Lancet. 2015;386(9998):1039-40.
- 37. Fuchs F, Senat MV, Rey E, Balayla J, Chaillet N, Bouyer J, et al. Impact of maternal obesity on the incidence of pregnancy complications in France and Canada. Sci Rep. 2017;7(1):10859.
- 38. Catalano PM, Shankar K. Obesity and pregnancy: mechanisms of short term and long term adverse consequences for mother and child. BMJ. 2017;356:j1.
- 39. Sibiak R, Jankowski M, Gutaj P, Mozdziak P, Kempisty B, Wender-Ozegowska E. Placental Lactogen as a Marker of Maternal Obesity, Diabetes, and Fetal Growth Abnormalities: Current Knowledge and Clinical Perspectives. J Clin Med. 2020;9(4).
- 40. Catalano PM. Management of obesity in pregnancy. Obstet Gynecol. 2007;109(2 Pt 1):419-33.
- 41. Bellussi F, Cataneo I, Visentin S, Simonazzi G, Lenzi J, Fantini MP, et al. Clinical Validation of the INTERGROWTH-21st Standards of Fetal Abdominal Circumference for the Prediction of Small-for-Gestational-Age Neonates in Italy. Fetal Diagn Ther. 2017;42(3):198-203.
- 42. Massoud M, Duyme M, Fontanges M, French College of Fetal S, Combourieu D. [Chart for estimation of fetal weight 2014 by the French College of Fetal Sonography (CFEF)]. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). 2016;45(1):80-5.
- 43. Stirnemann J, Villar J, Salomon LJ, Ohuma E, Ruyan P, Altman DG, et al. International estimated fetal weight standards of the INTERGROWTH-21st Project. Ultrasound Obstet Gynecol. 2017;49(4):478-86.
- 44. Vayssiere C, Sentilhes L, Ego A, Bernard C, Cambourieu D, Flamant C, et al. Fetal growth restriction and intra-uterine growth restriction: guidelines for clinical

- practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2015;193:10-8.
- 45. de Carvalho AA, Carvalho JA, Figueiredo I, Jr., Velarde LG, Marchiori E. Association of midtrimester short femur and short humerus with fetal growth restriction. Prenat Diagn. 2013;33(2):130-3.
- 46. Papageorghiou AT, Fratelli N, Leslie K, Bhide A, Thilaganathan B. Outcome of fetuses with antenatally diagnosed short femur. Ultrasound Obstet Gynecol. 2008;31(5):507-11.
- 47. Todros T, Massarenti I, Gaglioti P, Biolcati M, Botta G, De Felice C. Fetal short femur length in the second trimester and the outcome of pregnancy. BJOG. 2004;111(1):83-5.
- 48. 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;40(2):63-7.
- 49. Vermeer N, Bekker MN. Association of isolated short fetal femur with intrauterine growth restriction. Prenat Diagn. 2013;33(4):365-70.
- 50. 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;31(5):512-6.
- 51. Nyberg DA, Souter VL. Use of genetic sonography for adjusting the risk for fetal Down syndrome. Semin Perinatol. 2003;27(2):130-44.
- 52. Drooger JC, Troe JW, Borsboom GJ, Hofman A, Mackenbach JP, Moll HA, et al. Ethnic differences in prenatal growth and the association with maternal and fetal characteristics. Ultrasound Obstet Gynecol. 2005;26(2):115-22.
- 53. Salomon LJ, Chevret S, Bussieres L, Ville Y, Rozenberg P. Down syndrome screening using first-trimester combined tests and contingent use of femur length at routine anomaly scan. Prenat Diagn. 2010;30(8):783-9.
- 54. D'Ambrosio V, Vena F, Marchetti C, Di Mascio D, Perrone S, Boccherini C, et al. Midtrimester isolated short femur and perinatal outcomes: A systematic review and meta-analysis. Acta Obstet Gynecol Scand. 2019;98(1):11-7.
- 55. Zalel Y, Lehavi O, Schiff E, Shalmon B, Cohen S, Schulman A, et al. Shortened fetal long bones: a possible in utero manifestation of placental function. Prenat Diagn. 2002;22(7):553-7.

- 56. 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. 2012;31(12):1935-41.
- 57. Okland I, Bjastad TG, Johansen TF, Gjessing HK, Grottum P, Eik-Nes SH. Narrowed beam width in newer ultrasound machines shortens measurements in the lateral direction: fetal measurement charts may be obsolete. Ultrasound Obstet Gynecol. 2011;38(1):82-7.
- 58. Chervenak FA, Jeanty P, Cantraine F, Chitkara U, Venus I, Berkowitz RL, et al. The diagnosis of fetal microcephaly. Am J Obstet Gynecol. 1984;149(5):512-7.
- 59. Chervenak FA, Rosenberg J, Brightman RC, Chitkara U, Jeanty P. A prospective study of the accuracy of ultrasound in predicting fetal microcephaly. Obstet Gynecol. 1987;69(6):908-10.
- 60. Gelber SE, Grunebaum A, Chervenak FA. Prenatal screening for microcephaly: an update after three decades. J Perinat Med. 2017;45(2):167-70.
- 61. Guibaud L, Lacalm A. Diagnostic imaging tools to elucidate decreased cephalic biometry and fetal microcephaly: a systematic analysis of the central nervous system. Ultrasound Obstet Gynecol. 2016;48(1):16-25.
- 62. Leibovitz Z, Lerman-Sagie T. Diagnostic approach to fetal microcephaly. Eur J Paediatr Neurol. 2018;22(6):935-43.
- 63. Reboul Q, Delabaere A, Luo ZC, Nuyt AM, Wu Y, Chauleur C, et al. Prediction of small-for-gestational-age neonate by third-trimester fetal biometry and impact of ultrasound-delivery interval. Ultrasound Obstet Gynecol. 2017;49(3):372-8.
- 64. Monteiro de Castro Doin Trigo LA, Benini-Junior JR, Brito LGO, Marba STM, Amaral E. Ultrasound diagnosis of microcephaly: a comparison of three reference curves and postnatal diagnosis. Arch Gynecol Obstet. 2019;300(5):1211-9.