



Mise à jour

Quelle est la place des signes d'appels échographiques dits « mineurs » dans le dépistage prénatal de la trisomie 21 au 2^e trimestre de la grossesse ?

Méta-analyse de la littérature et protocole du Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal (CPDPN) du CHU de Grenoble

P. Viossat^{*,**}, C. Cans^{***}, D. Marchal-André^{*}, M. Althuser^{*}, T. Tomasella^{*}, J.-C. Pons^{*}, P.-S. Jouk^{*}

^{*} Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal, CHU de Grenoble, BP 217, 38043 Grenoble Cedex 09.

^{**} Cabinet d'Échographie Obstétricale, 17, avenue du Général-Champon, 38000 Grenoble.

^{***} Service d'Information et d'Informatique Médicale, CHU Grenoble, BP 217, 38043 Grenoble Cedex 09.

RÉSUMÉ

Objectifs. Réalisation d'une méta-analyse des études publiées au sujet des signes mineurs de la trisomie 21 au cours de l'échographie du 2^e trimestre.

Matériel et méthode. Cent quatre-vingt-seize articles traitant du sujet de 1985 à juillet 2002 ont été étudiés. Les études valides (92 études) et/ou répondant statistiquement à notre recherche ont été regroupées pour chacun des 11 signes retrouvés puis sélectionnées selon plusieurs critères (caractère isolé, seuils définis, sensibilité et spécificité calculables). Après une étude d'homogénéité, un rapport de vraisemblance a pu être calculé pour certains de ces signes.

Résultats. Cette analyse a permis de calculer un rapport de vraisemblance (RV) pour 6 de ces signes. Il s'agit, à 22 SA, de la pyélectasie supérieure ou égale à 5 mm ; de la nuque épaisse supérieure ou égale à 6 mm ; de la persistance des kystes des plexus choroïdes ; de la brièveté conjointe des humérus et des fémurs inférieurs au 10^e percentile, de l'hyperechogénicité intestinale et enfin de la longueur des os propres du nez inférieure à 2,5 mm.

Conclusion. Ces signes échographiques validés sont indépendants des résultats de la mesure de la clarté nucale à 12 SA et des marqueurs sériques maternels (MSM) du risque de la trisomie 21. Dans ces conditions, il est possible de les utiliser dans une approche combinée pour calculer un risque *a posteriori* à partir du risque *a priori* défini par les valeurs de la clarté nucale à 12 SA et des MSM de la trisomie 21.

Mots-clés : Échographie • Trisomie 21 • Clarté nucale • Marqueurs sériques maternels.

SUMMARY: Role of "subtle" ultrasonographic signs during antenatal screening for trisomy 21 during the second trimester of pregnancy: meta-analysis and CPDPN protocol of the Grenoble University Hospital.

Objective. A meta-analysis about subtle ultrasonographic signs in second trimester of pregnancy.

Materials and methods. 196 articles dealing with the subject — from 1985 to July 2002 — were studied. Data on the 11 reported signs were collected from 92 theoretically and/or statistically valid studies. Then, the studies were selected according to several criteria: isolated characteristic, defined thresholds, calculable sensitivity and specificity. After checking for homogeneity, a likelihood ratio was calculated for some of the signs.

Results. This meta-analysis of the second trimester ultrasonographic signs of Down's syndrome enabled us to estimate the likelihood ratio (LHR) of six signs. At 22 weeks' gestation (WG) these signs are: pyelectasis equal to or greater than 5 mm; nuchal fold thickness equal to or greater than 6 mm; persistence of choroid plexus cysts; shortness of the femur and humerus below the tenth percentile; hyperechogenic bowe; and nasal bone length less than 2.5 mm.

Conclusion. These validated ultrasonographic signs are independent of nuchal translucency thickness at 12 WG and of maternal serum biochemistry. This allows to calculate a combine risk for nuchal translucency, maternal serum biochemistry and second trimester ultrasonographic signs when they are validated.

Key words: Ultrasonography • Trisomy 21 • Nuchal transparency • Maternal serum biochemistry.

Les pratiques du dépistage prénatal de la trisomie 21 se sont beaucoup modifiées ces dernières années du fait de l'introduction des marqueurs sériques maternels puis de la mesure de la clarté nucale selon un protocole rigoureux devant assurer sa reproductibilité sous réserve d'un contrôle de qualité [1-4]. La multiplication des approches possibles a logiquement amené à vouloir combiner ces démarches plutôt que de les cumuler afin d'optimiser la sensibilité et la spécificité du dépistage [5]. Les premiers résultats de cette démarche combinée, obtenus par le centre qui l'a mise au point évoquent une sensibilité de dépistage prénatal de 90 % pour une spécificité de 95 % ce qui signifie en pratique un taux d'amniocentèse pour les femmes qui adhèrent à cette démarche de 5 % (un moins la spécificité) [6]. Ces résultats doivent nous amener à nous interroger sur nos pratiques. En effet, le taux de dépistage de la trisomie 21 n'est, dans le département de l'Isère, que de 66 % en 2000 alors que le taux de caryotype prénataux réalisés est légèrement supérieur à 10 % [7]. Ces chiffres sont la résultante des indications cumulatives classiques de caryotype fœtal liés à l'âge maternel, aux antécédents d'aberrations chromosomiques, aux marqueurs sériques et aux signes d'appels échographiques. L'introduction en France de la démarche combinée basée sur les marqueurs sériques et la mesure de la clarté nucale a déjà fait l'objet de plusieurs publications [8-10]. L'objectif de cet article est de situer la place des signes d'appels échographiques du deuxième trimestre par rapport à cette démarche.

Dans le bassin de population du CHU de Grenoble, tous les signes d'appel échographiques pouvant conduire à la réalisation d'un caryotype fœtal doivent faire l'objet d'une validation par le centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal (CPDPN), grâce aux données recueillies par ce centre une analyse rétrospective de ces indications est possible [7]. Jusqu'à présent trois types d'indications ont été retenues : les malformations fœtales, les signes d'appels échographiques dits mineurs, et les retards de croissance intra utérins inférieurs au 2,5^e percentile. Pour les indications provenant des malformations fœtales, la fréquence des aberrations chromosomiques observées a été de 11 % dont 64 % de trisomie 21. Pour les retards de croissance intra-utérins sévères échographiquement isolés, la fréquence des aberrations chromosomiques retrouvées a été de 11 % mais il s'agissait toujours d'aberrations autosomiques autres que la trisomie 21. Enfin, pour les signes d'appel échographiques mineurs en se basant sur

une approche initiée par Benacerraf [11] et régulièrement actualisée la fréquence des aberrations chromosomiques mise en évidence a été de 3,4 % dont 90 % de trisomie 21. Dans cette stratégie, il est habituellement nécessaire que deux signes mineurs soient associés pour retenir l'indication de réalisation du caryotype fœtal.

Ces données rétrospectives mettent en évidence le paradoxe suivant : dans le cadre du dépistage par l'étude des marqueurs sériques maternels, les femmes se voient proposer une démarche qui conduit à réaliser un caryotype fœtal dès que le risque estimé devient supérieur à 1/250 ; dans le cadre du dépistage échographique, si l'on considère les signes échographiques mineurs, le caryotype n'est proposé que pour un seuil de risque considérablement plus élevé de 3,4 %. La question est donc : est-il possible de préciser les critères échographiques conduisant à proposer un caryotype fœtal afin d'améliorer leur sensibilité de dépistage de la trisomie 21 au 2^e trimestre ?

En ce qui concerne l'ensemble des malformations, le risque n'est pas modulable, la malformation a été mise en évidence ou ne l'a pas été, il s'agit d'une variable dite qualitative. Les seules possibilités d'affiner l'évaluation du risque consistent à prendre en compte le type de la malformation. En effet, ce groupe est hétérogène et le risque de trisomie 21 lié aux malformations cardiaques par exemple est supérieur au risque lié aux malformations réno-urinaires. Toutefois, il semblerait que le risque qui accompagne les malformations réno-urinaires soit significativement supérieur au seuil de 1/250 [12]. Les deux autres catégories de signes d'appels échographiques, les signes dits « mineurs », et les retards de croissance intra-utérins sont le plus souvent traités comme des variables quantitatives, en effet il n'existe pas de solution de continuité entre les valeurs retrouvées dans la population qui s'avèrera indemne et dans la population pathologique, la définition d'un seuil devient donc conventionnelle. Dès lors, il faut se poser la question de savoir si il est possible de mieux établir quantitativement les risques dus à ces variables de façon à pouvoir les intégrer dans la démarche combinée. De très nombreux articles ont été publiés sur ce sujet ainsi qu'une première méta-analyse [13] qui a donné lieu à des échanges très nourris de courriers. Cette méta-analyse a le mérite d'avoir été la première sur le sujet, néanmoins elle est déjà ancienne car elle n'a considéré que les articles publiés jusqu'en décembre 1999. Deuxièmement, la méthodologie de cette

méta-analyse ne permet pas d'en transposer les résultats à la pratique échographique et en particulier française qui est très différente de la pratique nord américaine, une nouvelle méta-analyse s'avèrerait donc indispensable tant du point de vue méthodologique que du point de vue de l'actualisation des connaissances.

■ MATÉRIEL ET MÉTHODE

Matériel

Les articles ont été recherchés, sur la période 1985 — mai 2002, dans la base de données Medline et le registre des essais cliniques de Cochrane (dernière mise à jour 1^{er} juillet 2002). Les mots-clés utilisés ont été : *ultrasound and [(down syndrome or trisomy 21) and (nuchal fold thickening or echogenic intracardiac focus or echogenic bowel or renal pyelectasis or shortened humerus or shortened femur or iliac angle or choroid plexus cyst or ventriculomegaly or fifth digit or hydramnios or brachycephaly or tongue or umbilical artery or ear length or transcerebellar diameter or duodenal obstruction or great toe or nasal bone or rib or minor signs or serum markers)]*. Les références de 196 articles ont ainsi été obtenues et étudiées [1-13, 17-199]. Toutes les études exemptes d'erreurs statistiques évidentes, prospectives et rétrospectives lorsque la méthode était clairement définie, portant exclusivement sur la trisomie 21, de langue française, allemande et anglaise ont été retenues. Les revues de la littérature, lettres, rapports de cas et commentaires ont été exclus. On aboutit ainsi à un nombre définitif de 92 articles utilisés [13, 17, 111]. Plusieurs études d'un même auteur peuvent avoir été incluses, lorsqu'elles rapportaient des résultats avec des seuils différents et/ou pour des populations différentes.

Méthode

Les critères de sélection des publications leur permettant d'être intégrés dans la méta-analyse ont été les suivants : I) La valeur prédictive du signe devait avoir été étudiée lorsque ce signe était présent de façon isolée c'est à dire sans autre signe d'appel échographique. En effet, nous rappelons que lorsqu'il existe 2 signes échographiques mineurs associés, ou qu'il existe une malformation le risque de trisomie 21 devient suffisamment élevé pour pouvoir proposer la réalisation d'un caryotype foetal indépendamment des autres facteurs de risque, le problème posé est donc

bien quel est le risque défini lorsqu'il existe un seul signe mineur lors d'un examen échographique ; II) Les définitions du signe devaient être communes entre les études (avec seuils identiques pour les mesures quantitatives et/ou âge gestationnel identique à l'échographie) ; III) Pour chaque signe échographique et pour chaque étude, la sensibilité (Se) et la spécificité (Sp) devaient pouvoir être calculées de façon méthodologiquement correcte, ainsi que le rapport de vraisemblance ($Se/(1-Sp)$) (fig. 1). Ce rapport permet de traduire la majoration du risque de trisomie 21 dû à la présence de ce signe. L'intérêt du rapport de vraisemblance réside dans son utilisation facilement interprétable de majoration du risque de trisomie 21 en présence d'un signe échographique particulier.

Lorsque dans les études, le nombre de vrais négatifs ou de faux positifs était égal à 0, conformément à l'usage cette valeur de 0 a été remplacée par 0,25 [14], ce qui permet alors le calcul de la Se et de la Sp.

Pour chacun des signes, la stratégie d'analyse était de rechercher d'abord une hétérogénéité entre les études. Les études ont été sélectionnées pas à pas de façon hiérarchique, à l'aide des trois critères cités, jusqu'à l'obtention d'une absence d'hétérogénéité entre études. De cette façon, il a été possible d'optimiser la précision du rapport de vraisemblance commun, tout en s'assurant de l'absence d'hétérogénéité entre études. Certaines études ayant été menées dans des populations à risque, il a fallu procéder à une modélisation afin de vérifier que les variations liées au risque des populations considérée ne modifiait pas la pertinence décisionnelle des rapports de vraisemblance mesurés. Ainsi par exemple, une variation de prévalence du signe de 5 pour 10 000 à 5 pour 100 n'est responsable que d'une augmentation de 14 % de la valeur du rapport de vraisemblance (augmentation de 3,34 à 3,80 pour une sensibilité constante de 10 % et un taux constant d'examen positifs de 3 %). Enfin, afin de garantir l'indépendance des études entre elles, n'ont été retenues pour la méta-analyse qu'une seule étude d'un même auteur, et afin de ne pas donner trop de poids aux petites études nous avons retenu un modèle multiplicatif à effet fixe pour l'estimation du rapport de vraisemblance commun, et le test Q de Cochran pour la mesure de l'hétérogénéité [14, 15]. Les calculs ont été réalisés avec le logiciel EasyMA 2001 [16].

■ RÉSULTATS

Onze signes ont ainsi pu être étudiés : pyélectasie, nuque épaisse, kystes des plexus choroïdes, fémur

Exemples : Avec un *dé* à 6 faces : la probabilité (ou le risque) de tomber sur un 6 est de 1/6 soit 16,6 %. Par contre il y a une chance de faire un 6 contre 5 de ne pas le faire. Les chances en faveur du 6 contre les chances de faire un autre numéro sont donc de 1/5 soit 20 %. En raccourci, on dit les chances du 6 au jeu de dé sont de 1/5 ou de 20%. Les chances sont donc toujours supérieures à la probabilité. Le rapport entre ces 2 variables est :

$$\text{Probabilité (ou risque)} = \text{chances} / (\text{chances} + 1)$$

On voit ainsi que plus la probabilité diminue, plus la différence entre **chances** et **probabilité** s'atténue. Le tableau suivant illustre cette tendance par quelques exemples.

Tirage au sort	Probabilités	Chances
Pile ou face	50 %	1/1 , ou 1 contre 1, ou 1
Dé à 6 faces	16,6 %	1/5 , ou 1 contre 5, ou 20 %
Autre événement	1 pour 250	1 contre 249

Chances a priori et chances a posteriori. Dans l'approche bayésienne classique on peut prendre en compte l'apport diagnostique d'un examen en calculant la probabilité **dite a posteriori** de l'événement si on connaît la probabilité *à priori* du même événement la sensibilité et la spécificité de l'examen. Cette démarche est aussi possible en terme de chances

$$\text{Chances a posteriori} = \text{chances a priori} \times \text{rapport de vraisemblance (RV)}$$

Et le rapport de vraisemblance d'un test positif (ou Likelihood ratio) est la probabilité d'un test positif chez les malades (sensibilité **Se**), divisée par la probabilité d'un test positif chez les non malades (faux positifs ou un moins la spécificité de l'examen **1-Sp**). Au total :

$$\text{Chances a posteriori} = \text{chances a priori} \times \text{Se}/(1-\text{Sp})$$

On a vu précédemment que pour des valeurs de probabilité inférieure à 1%, l'écart d'avec la valeur des chances était très faible, et dans notre étude inférieure au coefficient de variation des variables étudiées ce qui permet dans ce cas d'utiliser l'approximation suivante :

$$\text{Probabilité a posteriori (PaPost)} = \text{probabilité a priori (PaPri)} \times \text{RV (si PaPri} < 1\%)$$

Comme dans l'approche bayésienne, il est possible de prendre en compte successivement la valeur diagnostique de plusieurs examens, à condition de s'être assuré préalablement de l'indépendance de ces examens les uns par rapport aux autres. C'est dans cette stratégie combinée que l'utilisation des chances devient pour les praticiens plus intuitive et pratique que l'utilisation des probabilités.

Figure 1 Description du concept de chances et de rapport de vraisemblance.
The likelihood concept.

Tableau I Récapitulatif des études traitant de la pyélectasie comme signe d'appel de la trisomie 21.
Studies dealing with pyelectasis as a sign of trisomy 21.

Références	AG	Seuil	Isolé	Population à risque	Se	Sp	RV+
Benacerraf 1994 [17]	14-21 SA	≥ 4 15-20 SA ≥ 5 20-30 SA >=7 30-40 SA	Non	100 %	1/45	106/106	∞
Deren 1998 [18]	15-24 SA	≥ 4 2° Trimestre	Oui	100 %	1/44	3 652/3 674	3,8
De Vore 1995 [19]	16-20 SA	≥ 4 2° Trimestre	Non	100 %	1/32	1 958/2 000	1,5
Nyberg 1995 [20]	15-20 SA	> 3 2° Trim	Non	100 %	3/18	227/232	7,7
Nyberg 1998 [21]	14-21 SA	> 3 2° Trim	Non	47,1 %	8/142	903/930	1,9
Verdin 1998 [22]	14-24 SA	≥ 5 2° 3° Trim	Non	100 %	5/11	439/449	20,4
Vergani 1999 [23]	14-22 SA	≥ 4 2° Trim	Non	100 %	4/22	880/898	9,1
Wickstrom 1996 [24, 25]	15-24 SA	≥ 4 <33 SA ≥ 7 >33 SA	Oui	0 %	3/22	7 341/7 459	8,6
Benacerraf 1990 [26]	16-23 SA	≥ 4 15-20 SA ≥ 5 20-30 SA ≥ 7 30-40 SA	Oui	0 %	7/51	6 987/7 190	4,9
DeVore 2000 [27]	14-24 SA	≥ 4 2° Trim	33 %	100 %	9/80	1 967/2 000	6,8
Bromley 1999 [28]	15-20 SA	≥ 4 15-20 SA ≥ 5 20-30 SA	Non	100 %	4/8	1 002/1 042	13
Corteville 1992 [29]	14-42 SA	≥ 4 < 33 SA ≥ 7 > 33 SA	Non	68,6 %	4/23	5 798/5 918	8,6
Sohl 1999 [30]	14-25 SA	≥ 4 mm	Non	100 %	1/55	2 645/2 688	1,1
Nyberg 2001 [31]	14-20 SA	≥ 3 mm	Oui	100 %	5/155	8 449/8 675	1,2
Viora 2001 [32]	15-19 SA	≥ 4 mm	Oui à 63 %	100 %	1/33	2 043/2 069	2,4
Verdin 2000 [33]	15-28 SA	> 5 mm	Non	100 %	1/4	3 504/3 541	23,9

court, humérus court, hyperéchogénicité intestinale, focus échogène intra-cardiaque, angle iliaque large, diamètre trans-cérébelleux, petite oreille, os propres du nez absents ou courts.

Pour chaque signe, nous avons identifié dans chaque étude la période gestationnelle étudiée, le seuil utilisé et la méthode de mesure utilisée, le caractère isolé ou non du signe, les caractéristiques de la population, la sensibilité et la spécificité du dépistage de la trisomie 21, et enfin le rapport de vraisemblance positif qui s'y rapporte (*tableaux I à V* concernant les signes validés).

Description des différents signes échographiques

Pyélectasie

Toutes les études utilisent la même méthodologie de mesure c'est à dire celle du diamètre antéro-postérieur des bassinets sur une coupe axiale. Il faut noter cependant la variabilité des valeurs de seuil retenus par les différents auteurs. Les résultats figurent dans le *tableau I* [17-33].

Nuque épaisse

Toutes les études utilisent la même méthodologie : mesure de l'espace entre la surface de l'os occipital et la peau (peau incluse) sur une coupe axiale passant par les thalami et le cervelet. Le seuil est unique : supérieur ou égal à 6 mm au 2^e trimestre. Les résultats figurent dans le *tableau III* [17-21, 27, 28, 31, 32, 34, 54].

Kystes des plexus choroïdes

La notion de seuil n'est pas abordée pour ce signe qui est défini simplement par sa présence ou son absence. Les résultats figurent dans le *tableau IV* [19, 22, 23, 27, 28, 30, 32, 33, 51, 55-57].

Fémurs courts

Tous les auteurs utilisent ce signe en mesurant toute la longueur de la diaphyse. La majorité des études utilisent la valeur observée rapportée à la valeur médiane attendue pour l'âge gestationnel. D'autres,

Tableau II Récapitulatif des études traitant de la nuque épaisse comme signe d'appel de la trisomie 21.
Studies dealing with nuchal fold thickness as a sign of trisomy 21.

Références	AG	Seuil	Isolé	Population à risque	Se	Sp	RV+
Bahado-Singh 1995 [34]	14-21 SA	6 mm	Non	100 %	3/7	638/647	30,8
Benacerraf 1985 [35]	15-18 SA	6 mm	Non	100 %	2/6	897/898	299,3
Benacerraf 1987 [36]	15-20 SA	6 mm	Non	100 %	2/8	2 108/2 111	175,9
Benacerraf 1987 [37]	15-21 SA	6 mm	78,5 %	100 %	21/28	188/192	36
Benacerraf 1989 [38]	15-20 SA	6 mm	Non	100 %	8/20	3 470/3 480	139,2
Benacerraf 1991 [39]	14-20 SA	6 mm	Non	100 %	12/24	400/400	∞
Benacerraf 1992 [40]	14-20 SA	6 mm	Non	100 %	22/32	586/588	202
Benacerraf 1994 [17]	14-21 SA	6 mm	Non	100 %	19/45	106/106	∞
Borrell 1997 [41]	12-18 SA	6 mm	Non	100 %	10/24	1 363/1 365	284
Boyd 1998 [42]	18-22 SA	6 mm	Non	0 %	5/70	33 201/33 306	22,7
Bromley 1997 [43]	14-20 SA	6 mm	Non	100 %	27/53	176/177	90,2
Deren 1998 [18]	15-24 SA	6 mm	Oui	100 %	5/44	3 652/3 674	19
DeVore 1995 [19]	16-20 SA	6 mm	Non	100 %	4/32	1 987-2 000	19,2
Donnenfield 1994 [44]	14-20 SA	6 mm	Oui	100 %	1/13	1 330/1 346	6,5
D'Ottavio 1997 [45]	13-22 SA	6 mm	Non	0 %	1/10	3 496/3 504	43,8
Ginsberg 1990 [46]	14-24 SA	6 mm	Non	100 %	5/12	212/212	∞
Grandjean 1995 [47]	14-24 SA	6 mm	Oui	100 %	17/44	2 932/3 205	4,5
Gray 1994 [48]	14-21 SA	6 mm	Non	100 %	14/32	8 025/8 106	43,8
Lockwood 1993 [49]	13-22 SA	6 mm	Non	100 %	21/42	4 707/4 949	10,2
Lynch 1989 [50]	18-22 SA	6 mm	Non	100 %	5/9	9/9	∞
Nicolaidis 1992 [51]	15-23 SA	6 mm	Non	100 %	53/301	1 694/1 785	3,5
Nyberg 1990 [52]	14-24 SA	6 mm	Non	100 %	4/25	3 490/3 500	56
Nyberg 1995 [20]	15-20 SA	6 mm	Non	100 %	3/18	231/232	38,7
Nyberg 1998 [21]	14-21 SA	6 mm	Non	47,50 %	33/142	926/930	54
Watson 1994 [53]	14-21 SA	6 mm	Non	100 %	7/14	1 426/1 453	26,9
DeVore 2000 [27]	14-24 SA	6 mm	17 %	100 %	23/80	1 985/2 000	44,2
Bromley 1999 [28]	15-20 SA	6 mm	Non	100 %	2/8	1 040/1 042	130,2
Toi 1987 [54]	18-26 SA	> 5 mm	Non	100 %	4/11	1 692/1 693	615,6
Nyberg 2001 [31]	14-20 SA	≥ 5 mm	Oui	100 %	9/155	8 619/8 675	9
Viora 2001 [32]	15-19 SA	≥ 6 mm	Oui à 63 %	100 %	3/33	2 061/2 069	25,5

tendant de s'affranchir au maximum des imprécisions liées à l'âge gestationnel, utilisent des rapports tels que fémur/pied, BIP/fémur. Les valeurs attendues utilisées par la plupart de ces auteurs diffèrent très sensiblement des courbes de croissance du Collège Français d'Échographie Fœtale (CFEF) qui sont largement utilisées en France. Cependant, le seuil utilisé par Benacerraf depuis 1992 correspond approximativement au 10^e percentile des courbes de croissance du CFEF (*tableau IV*) [17, 20-22, 28, 30-33, 38-40, 43, 46, 49, 50, 58-75].

Humérus courts

Les problèmes posés sont identiques à ceux du fémur court (*tableau V*) [17, 21, 28, 32, 39, 40, 43, 49, 58, 67, 72, 73, 75].

Hyperéchogénicité intestinale

La simple présence d'une hyperéchogénicité intestinale, définie par une échogénicité au moins aussi forte que celle des os fœtaux, suffit à évoquer ce signe (*tableau VI*) [17-23, 27, 30-33, 42, 43].

Tableau III Récapitulatif des études traitant de la persistance des kystes du plexus choroïde comme signe d'appel de la trisomie 21. *Studies dealing with choroid plexus cysts as a sign of trisomy 21.*

Références	AG	Seuil	Isolé	Population à risque	Se	Sp	RV+
Chan 1989 [55]	16-24 SA	Présence	Oui	80 %	0/9	491/504	∞
DeVore 1995 [19]	16-20 SA	Présence	Oui	100 %	1/32	1 958/2 000	1,5
Nicolaïdes 1992 [51]	16-40 SA	Présence	Non	100 %	33/301	1 698/1 785	2,25
Verdin 1998 [22]	14-24 SA	Présence	Non	100 %	0/11	422/449	∞
Vergani 1999 [23]	14-22 SA	Présence	Non	100 %	1/22	874/898	1,7
Kupferminc 1994 [56]	15-24 SA	Présence	Oui	33 %	3/90	8 911/9 006	3,2
DeVore 2000 [27]	14-24 SA	Présence	Non	100 %	3/80	1 944/2 000	1,3
Bromley 1999 [28]	15-20 SA	Présence	Non	100 %	0/8	1 026/1 042	∞
Verdin 2000 [33]	15-28	Présence	Non	100 %	1/4	3 493/3 541	18,4
Viora 2001 [32]	15-19	Présence	Oui à 63 %	100 %	1/33	2 035/2 069	1,8
Bromley 1996 [57]	14-22	Présence	Non	?	2/143	31 615/32 053	1,02
Sohl 1999 [30]	14-25	Présence	Non	100 %	3/55	2 586/2 688	1,4

Foyers échogènes intra-cardiaques

L'appréciation de ce signe qualitatif se fait avec une bonne reproductibilité. Elle s'effectue sur une coupe conventionnelle dite « des 4 cavités » orientée de préférence apex vers la sonde [155, 178], où l'on met en évidence dans la zone des muscles papillaires un ou plusieurs foci échogènes, de taille variable et d'une échogénicité égale à celle des côtes adjacentes. Ces foyers hyperéchogènes, rarement associés à d'autres signes échographiques, se trouvent dans la plupart des cas localisés au sein du ventricule gauche [21, 28, 30, 31, 33, 43, 76-86].

Angle iliaque

La méthode de mesure est identique selon les auteurs : angle des ailes iliaques mesuré sur une coupe transverse du bassin fœtal le plus haut possible. Il est formé par la convergence des lignes dessinées tangentiellement aux deux ailes. Néanmoins, le seuil varie selon les études supérieur à 80° ou 90° [86-90].

Diamètre trans-cérébelleux

Une seule étude satisfaisant les critères d'inclusion a été retrouvée. Elle utilise le rapport valeur observée/valeur attendue. La valeur attendue est définie par la formule : $\text{valeur attendue} = 1,58895323 + (\text{AG} \times 0,87987118)$ [90].

Petite oreille

Deux études satisfaisant les critères d'inclusion ont été retrouvées, l'une utilisant le rapport valeur observée/valeur attendue inférieur à 0,80, la valeur attendue étant définie comme : $-6,00 + 1,075 \times \text{âge gestationnel}$ [65]. L'autre établit un seuil dépendant de la mesure du BIP. La mesure concerne le plus grand axe du pavillon de l'oreille [91-93].

Os propres du nez absents ou courts

Quatre études ont été retrouvées : une a été réalisée au premier trimestre et ne concerne que la présence ou l'absence des OPN [94]. Cicero a poursuivi cette première étude en étudiant l'absence ou mesure $< 2,5$ mm des OPN entre 15 et 22 SA [96]. Bromley a étudié les OPN sur la période 15-20 SA soit entre les périodes françaises de réalisation de la première et deuxième échographie [97]. Enfin, deux autres études n'ont pas permis de calcul de spécificité [95, 98] (tableau VII).

Après analyse de l'homogénéité des études sélectionnées, un rapport de vraisemblance a pu être validé pour seulement 6 signes échographiques du deuxième trimestre, la pyélectasie, la nuque épaisse, la persistance des kystes des plexus choroïdes, la brièveté conjointe des fémurs et des humérus, l'hyperéchogénicité intestinale, et les OPN absents ou mesurant moins de 2,5 mm, les seuils retenus et rapports de vraisemblance calculés pour chaque signe sont exprimés dans le tableau VIII.

Tableau IV Récapitulatif des études traitant des fémurs courts comme signe d'appel de la trisomie 21.
Studies dealing with short femur length as a sign of trisomy 21.

Références	AG	Seuil	Isolé (a)	Population à risque	Se	Sp	RV+
Benacerraf 1989 [38]	15-20 SA	Ben 87	Non	7/20	100 %	681/709	8,9
Benacerraf 1991 [39]	14-20 SA	Ben 87	Non	100 %	10/24	360/400	4,2
Benacerraf 1992 [40]	14-20 SA	Ben 92	Non	100 %	23/32	525/588	6,7
Benacerraf 1994 [17]	14-21 SA	Ben 92	Non	100 %	20/45	102/106	11,8
Biagiotti 1994 [58]	15-19 SA	Biagiotti 94	Hum/fem ^a	100 %	13/27	440/500	4
Bromley 1997 [43]	14-20 SA	Ben 92	Non	100 %	25/53	163/207	7
Brumfield 1989 [59]	16-17 SA	Ben 87	Oui	100 %	6/15	44/45	18
Campbell 1994 [60]	12-26 SA	Rodis 91	Oui	100 %	2/5	244/264	5,3
Cuckle 1989 [61])	13-39 SA	Ben 87	Non	100 %	20/83	1 276/1 360	3,9
Dicke 1989 [62]	14-21 SA	Dicke/Crane	Non	31 %	5/33	159/177	1,5
Ginsberg 1990 [46]	14-24 SA	Ben 87	Non	100 %	5/11	198/212	6,9
Grandjean 1995 [63]	14-24 SA	Grandjean 95	Oui	100 %	15/34	2 268/2 763	2,5
Grist 1990 [64]	15-24 SA	Ben 87	Non	100 %	3/6	403/428	8,6
Hill 1989 [65]	15-23 SA	Ben 87	Non	100 %	4/22	280/286	8,7
Johnson 1993 [66]	14-22 SA	Ben 92	57 %	100 %	10/14	300/331	7,6
Johnson 1995 [67]	14-28 SA	Ben 92	Hum/fem ^a	100 %	15/36	667/794	2,6
Lafollette 1989 [68]	15-23 SA	Ben 87	Non	100 %	4/30	202/229	1,1
Lockwood 1987 [69]	15-23 SA	Ben 87	Oui	100 %	18/35	325/349	7,5
Lockwood 1993 [49]	13-22 SA	Ben 92	Hum/fem ^a	100 %	6/42	4 786/4 949	4,3
Lynch 1989 [50]	18-22 SA	Ben 87	90 %	100 %	5/9	4/9	1
Marquette 1990 [70]	16-17 SA	Ben 87	Oui	100 %	3/31	141/154	1,1
Nyberg 1990 [71]	15-20 SA	Ben 87	Non	100 %	7/49	537/572	2,,3
Nyberg 1993 [72]	15-20 SA	Nyberg 93	Hum/fem ^a	100 %	11/45	898/942	5,2
Nyberg 1995 [20]	15-20 SA	Nyberg 93	Non	100 %	5/18	218/232	4,6
Nyberg 1998 [21]	14-21 SA	Nyberg 93	Non	47,5 %	30/142	887/930	4,6
Rodis 1991 [73]	12-26 SA	Rodis 91	Oui	100 %	2/11	1 795/1 890	3,6
Shah 1990 [74]	15-23 SA	Ben 87	Oui	100 %	3/17	16/17	3
Verdin 1998 [22]	14-24 SA	Rodis 91	Oui	100 %	6/11	444/449	49
Vintzileos 1996 [75]	14-23 SA	Rodis 96	Hum/fem ^a	100 %	5/22	443/493	2,2
Bromley 1999 [28]	15-20 SA	Ben 92	Non	100 %	4/12	1 001/1 042	8,5
Sohl 1999 [30]	14-25 SA	Obs/attendu (BIP)	Non	100 %	9/55	2 645/2 688	10,2
Nyberg 2001 [31]	14-20	Nyberg 93	Oui	100 %	9/155	8 337/8 675	1,5
Viora 2001 [32]	15-19	Ben 92	Oui 63 %	100 %	10/33	1 856/2 069	2,9
Verdin 2000 [33]	15-28	?	Non	100 %	0/4	3 536/3 541	∞

^aHum/fem : signe non isolé mais comme seul autre signe possible humérus court.

Pour les cinq autres signes, la validation du rapport de vraisemblance n'a pas pu être obtenue. Pour 3 de ces signes (angle iliaque, diamètre trans-cérébelleux, petite oreille), il y avait très peu d'études disponibles (de 1 à 4) et dans aucune de ces études, le signe était considérée isolément.

Pour le fémur court, 34 études avaient été retrouvées dont 9 pour lesquelles ce signe était étudié isolément, mais une hétérogénéité entre études a toujours été retrouvée, même après application de la stratégie de sélection ($p = 0,02$). Enfin, pour les foci échogènes intra-cardiaques, 14 études avaient été retrouvées dont 6 pour les-

Tableau V Récapitulatif des études traitant des humérus courts comme signe d'appel de la trisomie 21.
Studies dealing with short humerus length as a sign of trisomy 21.

Références	AG	Seuil	Isolé (a)	Population à risque	Se	Sp	RV+
Benacerraf 1991 [39]	14-20 SA	Ben 87	Non	100 %	12/24	375/400	8
Benacerraf 1992 [40]	14-20 SA	Ben 92	Non	100 %	17/32	554/588	9,2
Benacerraf 1994 [17]	14-21 SA	Ben 92	Non	100 %	20/37	81/84	15,1
Biagiotti 1994 [58]	15-19 SA	Biagiotti 94	Hum/fem ^a	100 %	15/27	427/500	3,8
Bromley 1997 [43]	14-20 SA	Ben 92	Non	100 %	19/46	144/149	12,3
Johnson 1995 [67]	14-28 SA	Ben 92	Hum/fem ^a	100 %	08/33	462/486	4,9
Lockwood 1993 [49]	13-22 SA	Ben 92	Hum/fem ^a	100 %	12/42	4 751/4 949	7,1
Nyberg 1993 [72]	15-20 SA	Nyberg 93	Hum/fem ^a	100 %	11/45	900/942	5,5
Nyberg 1998 [21]	14-21 SA	Nyberg 93	Non	47,50 %	27/142	919/930	16,1
Rodis 1991 [73]	12-26 SA	Rodis 91	Oui	100 %	07/11	1 795/1890	12,7
Vintzileos 1996 [75]	14-23 SA	Rodis 96	Hum/fem ^a	100 %	10/22	446/495	4,6
Bromley 1999 [28]	15-20 SA	Ben 92	Non	100 %	03/08	1 015/1 042	14,5
Viora 2001 [32]	15-19	Ben 92	Oui 63 %	100 %	9/33	1 811/2 069	2,2

^a Hum/fem : signe non isolé mais comme seul autre signe possible humérus court.

Tableau VI Récapitulatif des études traitant de l'hyperéchogénicité intestinale comme signe d'appel de la trisomie 21.
Studies dealing with hyperechogenic bowel as a sign of trisomy 21.

Références	AG	Seuil	Isolé	Population à risque	Se	Sp	RV+
Benacerraf 1994 [17]	14-21 SA	Présence	Non	100 %	7/45	105/106	16,5
Boyd 1998 [42]	18-22 SA	Présence	Non	0 %	1/26	10 562/10 592	13,6
Bromley 1997 [43]	14-20 SA	Présence	Non	100 %	13/53	173/177	10,9
Deren 1998 [18]	15-24 SA	Présence	Oui	100 %	5/34 (14,7 %)	3 601/3 674 (1-Sp = 2 %)	7,4
DeVore 1995 [19]	16-20 SA	Présence	Non	100 %	6/32	1 969/2 000	12,1
Nyberg 1995 [20]	15-20 SA	Présence	Non	100 %	1/18	227/232	2,6
Nyberg 1998 [21]	14-21 SA	Présence	Non	47,50 %	28/142	922/930	22,9
Verdin 1998 [22]	14-24 SA	Présence	Non	100 %	2/11	444/449	16,3
Vergani 1999 [23]	14-22 SA	Présence	Non	100 %	0/22	89 1/898	∞
DeVore 2000 [27]	14-24 SA	Présence	12 %	100 %	17/80	1 930/2 000	6,1
Sohl 1999 [30]	14-25	Présence	Non	100 %	9/55	2 624/2 688	6,9
Nyberg 2001 [31]	14-20	Présence	Oui	100 %	5/155	8 633/8 675	6,7
Viora 2001 [32]	15-19	Présence	Oui 63 %	100 %	1/33	2 034/2 069	1,8
Verdin 2000 [33]	15-28	Présence	Non	100 %	1/4	3 536/3 541	177

quelles ce signe était étudié isolément. Cependant, une hétérogénéité entre études a également été mise en évidence pour ce signe, même après élimination de l'étude de Huggon [84] qui est discordante (RV < 1), ou de celle de Wax [85] qui est la seule à utiliser 3 grades d'hyperéchogénicité, et après application de la stratégie de sélection (p = 0,006).

■ DISCUSSION

Certains signes échographiques, pourtant fréquemment cités dans les stratégies de dépistage échographique, n'ont pu être étudiés dans le cadre de cette méta-analyse, il s'agit de la brachycéphalie [51, 92, 97, 98-100] de la brachymésophalangie du 5^e doigt

Tableau VII Récapitulatif des études traitant des os propres du nez comme signe d'appel de la trisomie 21.
Studies dealing with nasal bones as a sign of trisomy 21.

Références	AG	Isolé	Population à risque	Seuil	RV+
Cicero 2001 [94]	11-14 SA	Non	100 %	Absence OPN	146
Bromley 2002 [97]	15-20 SA	Oui	100 %	Absence OPN ou BIP/OPN >9	41,8
Cicero 2003 [96]	15-22 SA	Oui	100 %	Absence OPN ou < 2,5 mm	6,9

[96, 97, 101-105] de l'hydramnios [92, 106], de l'absence de la 12^e paire de côtes [77, 88, 107, 108], de l'artère ombilicale unique [97, 109], de la protrusion linguale [51, 92, 99, 110], de l'écart anormal entre le 1^{er} et le 2^e orteil appelé aussi *signe de la sandale* [96, 97, 101, 102]. Pour tous ces signes, aucune évaluation de la spécificité n'était disponible.

En ce qui concerne les 6 signes échographiques pour lesquels le rapport de vraisemblance a pu être établi (*tableau VIII*) certains points doivent faire l'objet d'une discussion.

Pour la nuque épaisse à 22 SA, l'hypothèse d'indépendance par rapport à la mesure de la clarté nucale autour de 12 SA n'était pas évidente, elle a pourtant pu être démontrée récemment [111]. Le calcul du rapport de vraisemblance lié à la nuque épaisse a posé un problème de choix. On a d'abord sélectionné 4 études où ce signe était isolé [18, 31, 44, 47]. L'étude de Nyberg qui utilise un seuil propre de 5 mm a du être éliminée, alors que les trois autres utilisent le même seuil de 6 mm. Ces trois études sont hétérogènes ($p = 0,02$), mais celle de Deren [18] est clairement un *outlier*. Dans ces conditions, seules deux

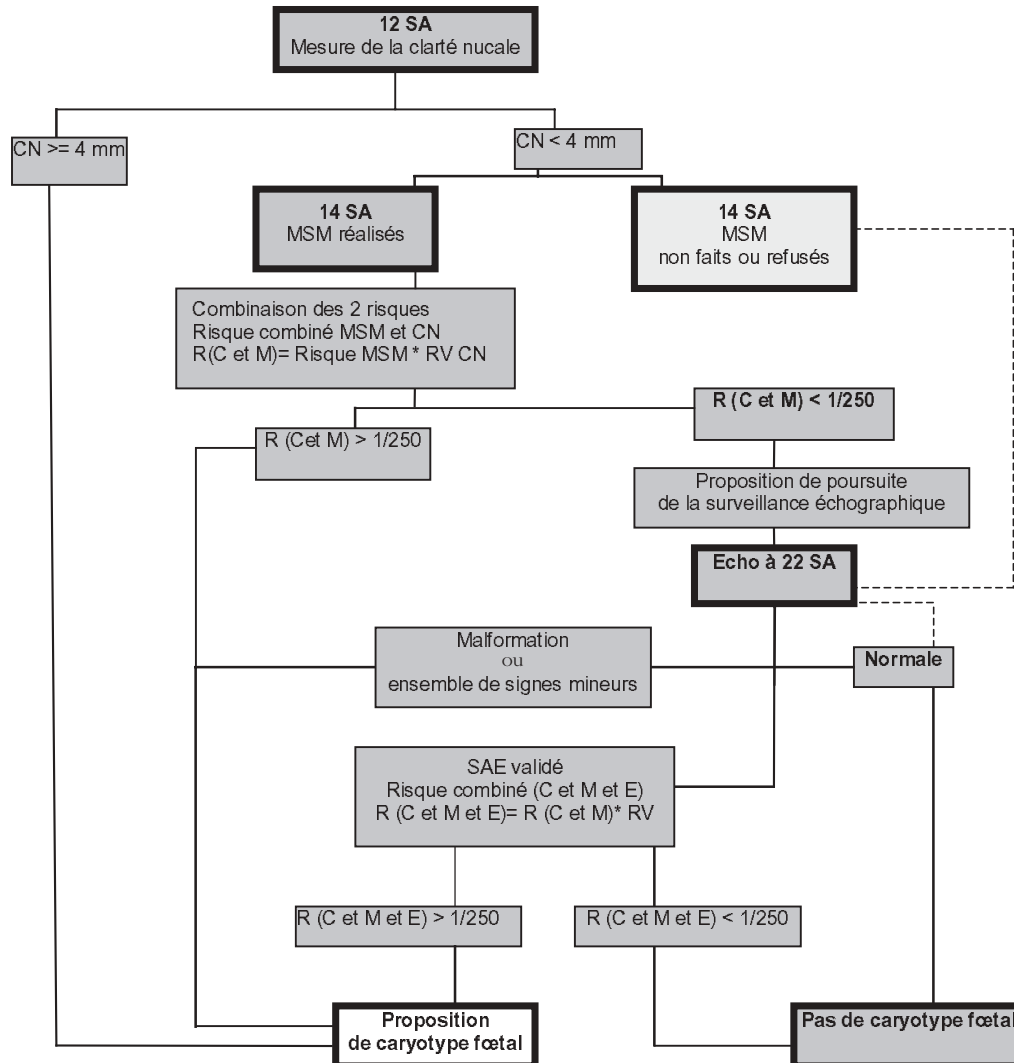
études persistaient, homogènes ($p = 0,73$) et donnant un rapport de vraisemblance de 4,6.

Pour les cinq autres signes, l'hypothèse d'indépendance par rapport aux marqueurs sériques maternels (MSM) et à la clarté nucale autour de la 12^e semaine, physiologiquement vraisemblable, a été montrée récemment par Souter [108] et n'a été invalidée par aucune autre étude. Pour la pyélectasie, seule 3 études ont pu finalement être retenues [18, 25, 26]. Ces études répondent à tous les critères de sélection définis ; en revanche, l'étude récente de Nyberg [31] n'a pu être prise en compte pour deux raisons : le seuil choisi à 3 mm propre à Nyberg est peu spécifique et l'âge de réalisation des échographies entre 14 et 20 SA est très divergent d'avec les pratiques échographiques françaises. Pour les OPN absents ou courts, seule une étude a pu être utilisée, la seule ayant travaillé sur une période gestationnelle où sont réalisées en routine les échographies fœtales françaises [95].

Pour les six signes ainsi validés, les conditions d'indépendances étant remplies, il devient possible de les utiliser conjointement avec les résultats des investigations préalables en calculant un risque *a poste-*

Tableau VIII Tableau récapitulatif des signes d'appel de la trisomie 21 validés et pour lesquels un rapport de vraisemblance a pu être établi.
Validated ultrasound markers for trisomy 21 for which a likelihood ratio can be calculated.

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



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

Figure 2 Algorithme de dépistage prénatal combiné de la trisomie 21.
Antenatal screening algorithm for trisomy 21 using the combine approach.

riori, prenant en compte le signe échographique dépisté au deuxième trimestre, par multiplication du risque *a priori* (établi à l'aide de la mesure de la clarté nucale et des marqueurs sériques maternels) par le rapport de vraisemblance propre au signe échographique identifié. Nous attirons l'attention cependant sur le fait que au sein du CPDPN de Grenoble nous n'utilisons

cette méthode que pour les femmes qui ont opté pour la réalisation des marqueurs sériques maternels et ont bénéficié d'une mesure de la clarté nucale validée entre 11 SA + 1 J et 13 SA + 6 J (méthode de Nicolaïdes). En effet, en adhérant à ce protocole qui leur a été proposé par leur médecin traitant, elles ont signifié l'attention qu'elles portaient au seuil de

risque de 1/250. D'autre part, la prise en compte de tous les risques définis permet de limiter le nombre de faux positifs et donc de prélèvements fœtaux.

■ CONCLUSION

Au terme de cette étude on distingue donc parmi les signes échographiques du 2^e trimestre, des signes dont le rapport de vraisemblance a pu être déterminé lorsqu'ils sont présents isolément et d'autres signes où ce RV n'a pu être établi. Cette diversité conduit à proposer un algorithme de décision qui est représenté dans la figure 2. On remarquera que cet algorithme est réalisable à condition que les praticiens échographistes acceptent que le contrôle de qualité sur la mesure de la clarté nucale et les autres signes échographiques soit assuré par le CPDPN avec lequel ils collaborent. On remarquera aussi que cet algorithme fonctionne dès à présent en utilisant les MSM tels qu'ils ont été validés dans notre pays entre 14 et 17 SA. L'utilisation des MSM précoce prélevés à 12 SA, à condition que cette pratique soit validée, n'aura pour avantage que de diminuer de deux semaines l'écart entre les deux premières phases du protocole.

La liste des signes échographiques dont le RV est actuellement validé n'est pas figée, elle devrait être étendue en réalisant des études rigoureuses, en termes de reproductibilité des mesures, de mesure de la sensibilité et de la spécificité. En effet, l'objectif doit rester la diminution du nombre de faux positifs conduisant à des prélèvements fœtaux indus et risqués, tout en conservant une bonne sensibilité diagnostique.

■ RÉFÉRENCES

- Nicolaides KH, Azar G, Byrne D, Mansur C, Marks K. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for chromosomal defects in first trimester of pregnancy. *Br Med J* 1992; 304: 867-9.
- Nicolaides KH, Brizot M, Snijders RJM. Fetal nuchal translucency thickness: ultrasound screening for fetal trisomy in the first trimester of pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1994; 101: 782-6.
- Pandya PP, Snijders RJM, Johnson SP, Brizot M, Nicolaides KH. Screening for fetal trisomies by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at gestation. *Br J Obstet Gynaecol* 1995; 12: 957-62.
- Snijders RJM, Johnson S, Sebire NJ, Noble PL, Nicolaides KH. First-Trimester ultrasound screening for chromosomal defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996; 7: 216-26.
- Faraut T, Cans C, Althuser M, Jouk PS. Combined use of nuchal translucency, gestational age and maternal age for evaluation of the risk of trisomy 21. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1999; 28: 439-45.
- Spencer K, Souter V, Tul N, Snijders RJM, Nicolaides KH. A screening program for trisomy 21 at 10-14 weeks using fetal nuchal translucency, maternal serum free B-human chorionic gonadotrophin and pregnancy-associated plasma protein-A. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; 13: 231-7.
- Cans C, Amblard F, Devillard F, Pison H, Jalbert P, Jouk PS. Population screening for aneuploidy using maternal age and ultrasound. *Prenat Diagn* 1998; 18: 683-92.
- Senat MV, Rozenberg P, Bernard JP; Ville Y. Dépistage de la trisomie 21: valeur de l'échographie et des marqueurs sériques, approche combinée. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2001; 30: 11-27.
- Lefebvre G, Vautier-Brouzes D, Choukroun JB, Sebah E, Bernard M, Brochet C, Lesourd S, Darbois Y. Evaluation of the association of a serum marker and second trimester ultrasonography for the screening of trisomy 21 in women of less than 38 years. Prospective study of 5 163 patients. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1998; 27: 599-604.
- Muller F, Thalabard JC, Ngo S, Dommergues M. Detection and false-positive rates of maternal serum markers for Down syndrome screening according to maternal age in women over 35 years of age. A study of the agreement of eight dedicated software packages. *Prenat Diagn* 2002; 22: 350-3.
- Benacerraf BR, Neuberger D, Bromley B, Frigoletto FD. Sonographic scoring index for prenatal detection of chromosomal abnormalities. *J Ultrasound Med* 1992; 11: 449-58.
- Dillon E, Ryall A. A 10 year audit of antenatal ultrasound detection of renal disease. *Br J Radiol* 1998; 71: 497-500.
- Smith-Bindman R, Hosmer W, Feldstein VA, Deeks JJ, Goldberg JD. Second-Trimester ultrasound to detect fetuses with Down syndrome. A meta-analysis. *JAMA* 2001; 285: 1044-55.
- Cucherat M. Méta-analyse des essais thérapeutiques. 1999, Ed Masson, Paris.
- Elwood M. Critical appraisal of epidemiological studies and clinical trials. 2d edition. 1998. Oxford University Press, Melbourne.
- EasyMA, 2001, logiciel.
- Benacerraf BR, Nadel A, Bromley B. Identification of second-trimester fetuses with autosomal trisomy by use of a sonographic scoring index. *Radiology* 1994; 193: 135-40.
- Deren O, Mahoney MJ, Copel JA, Bahado-Singh RO. Subtle ultrasonographic anomalies: do they improve the Down syndrome detection rate? *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178: 441-5.
- DeVore GR, Alfi O. The use of color Doppler ultrasound to identify fetuses at increased risk for trisomy 21. *Obstet Gynecol* 1995; 85: 378-86.
- Nyberg DA, Luthy DA, Cheng EY, Sheley RC, Resta RG, Williams MA. Role of prenatal ultrasound in women with positive screen for Down syndrome on the basis of maternal serum markers. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 1030-5.
- Nyberg DA, Luthy DA, Resta RG, Nyberg BC, Williams MA. Age-adjusted ultrasound risk assessment for fetal Down's syndrome during the second trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; 12: 8-14.
- Verdin SM, Economides DL. The role of ultrasound markers for trisomy 21 in women with positive serum biochemistry. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105: 63-7.
- Vergani P, Locatelli A, Piccoli MG, Ceruti P, Mariani E, Pezzullo JC et al. Best second-trimester sonographic markers for the detection of trisomy 21. *J Ultrasound Med* 1999; 18: 469-73.
- Wickstrom E, Maizels M, Sabbagha RE, Tamura RK, Cohen LC, Pergament E. Isolated fetal pyelectasis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996; 8: 236-40.
- Wickstrom E, Thangavelu M, Parilla BU, Tamura RK, Sabbagha RE. A prospective study of the association between iso-

- lated fetal pyelectasis and chromosomal abnormality. *Obstet Gynecol* 1996; 88: 379-82.
26. Benacerraf BR, Mandell J, Estroff JA, Harlow, Frigoletto. Fetal pyelectasis: association with Down syndrome. *Obstet Gynecol* 1990; 76: 58-60.
 27. DeVore GR. Trisomy 21: 91% detection rate using second-trimester ultrasound markers. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 16: 133-41.
 28. Bromley B, Shipp T, Benacerraf BR. Genetic sonogram scoring index: accuracy and clinical utility. *J Ultrasound Med* 1999; 18: 523-8.
 29. Corteville JE, Dicke JM, Crane JP. Fetal pyelectasis and Down syndrome: is genetic amniocentesis warranted? *Obstet Gynecol* 1992; 79: 770-2.
 30. Sohl BD, Scioscia AL, Budorick NE, Moore TR. Utility of minor ultrasonographic markers in the prediction of abnormal fetal karyotype at a prenatal diagnostic center. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 898-903.
 31. Nyberg DA, Souter VL, El-Bastawissi A, Young S, Luthhardt F, Luthy DA. Isolated sonographic markers for detection of fetal Down syndrome in the second trimester of pregnancy. *J Ultrasound Med* 2001; 20:1053-63.
 32. Viora E, Errante G, Bastonero S, Sciarrone A, Campo-grande M. Minor sonographic signs of trisomy 21 at 15-20 weeks' gestation in fetuses born without malformations: a prospective study. *Prenat Diagn* 2001; 21: 1163-6.
 33. Verdin SM, Whitlow BJ, Lazanakis M, Kadir RA, Chatzipapas I, Economides DL. Ultrasonographic markers for chromosomal abnormalities in women with negative nuchal translucency and second trimester maternal serum biochemistry. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 16: 402-6.
 34. Bahado-Singh RO, Goldstein I, Uerpaiojkit B, Copel JA, Mahoney MJ, Baumgarten A. Normal nuchal thickness in the midtrimester indicates reduced risk of Down syndrome in pregnancies with abnormal triple-screen results. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 1106-10.
 35. Benacerraf BR, Barss VA, Laboda LA. A sonographic sign for the detection in the second trimester of the fetus with Down's syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 151: 1078-9.
 36. Benacerraf BR, Frigoletto FD, Cramer DW. Down syndrome: sonographic sign for diagnosis in the second-trimester fetus. *Radiology* 1987; 163: 811-3.
 37. Benacerraf BR, Gelman R, Frigoletto FD. Sonographic identification of second-trimester fetuses with Down's syndrome. *N Engl J Med* 1987; 317: 1371.
 38. Benacerraf BR, Cnann A, Gelman R, Laboda LA, Frigoletto FD Jr. Can sonographers reliably identify anatomic features associated with Down syndrome in fetuses? *Radiology* 1989; 173: 377-80.
 39. Benacerraf BR, Neuberg D, Frigoletto FD. Humeral shortening in second-trimester fetuses with Down syndrome. *Obstet Gynecol* 1991; 77: 223-7.
 40. Benacerraf BR, Neuberg D, Bromley B, Frigoletto FD. Sonographic scoring index for prenatal detection of chromosomal abnormalities. *J Ultrasound Med* 1992; 11: 449-58.
 41. Borrell A, Costa D, Martinez JM, Delgado RD, Farguell T, Fortuny A. Criteria for fetal nuchal thickness cut-off. *Prenat Diagn* 1997; 17: 23-9.
 42. Boyd PA, Chamberlain P, Hicks NR. 6-Year experience of prenatal diagnosis in an unselected population in Oxford, UK. *Lancet* 1998; 352: 1577-81.
 43. Bromley B, Lieberman E, Benacerraf BR. The incorporation of maternal age into the sonographic scoring index for the detection at 14-20 weeks of fetuses with Down syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997; 10: 321-4.
 44. Donnenfeld AE, Carlson DE, Palomaki GE, Librizzi RJ, Weiner S, Platt LD. Prospective multicenter study of second-trimester nuchal skinfold thickness in unaffected and Down syndrome pregnancies. *Obstet Gynecol* 1994; 84: 844-7.
 45. D'Ottavio G, Meir YJ, Rustico MA, Pecile V, Fischer-Tamaro L, Conoscenti G *et al.* Screening for fetal anomalies by ultrasound at 14 and 21 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997; 10: 375-80.
 46. Ginsberg N, Cadkin A, Pergament E, Verlinsky Y. Ultrasound detection of the second-trimester fetus with trisomy 18 and trisomy 21. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 1186-90.
 47. Grandjean H, Sarramon MF. Sonographic measurement of nuchal skinfold thickness for detection of Down syndrome in the second-trimester fetus. *Obstet Gynecol* 1995; 85: 103-6.
 48. Gray DL, Crane JP. Optimal nuchal skin-fold thresholds based on gestational age for prenatal detection of Down syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 1282-6.
 49. Lockwood CJ, Lynch L, Ghidini A, Lapinski R, Berkowitz G, Thayer B *et al.* The effect of fetal gender on the prediction of Down syndrome by means of maternal serum alphafetoprotein and ultrasound parameters. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 1190-7.
 50. Lynch L, Berkowitz GS, Chitkara U, Wilkins IA, Mehalek KE, Berkowitz RL. Ultrasound detection of Down syndrome. *Obstet Gynecol* 1989; 73: 267-70.
 51. Nicolaides KH, Snijders RJM, Gosden CM, Berry C, Campbell S. Ultrasonographically detectable markers of fetal chromosomal abnormalities. *Lancet* 1992; 19: 704-8.
 52. Nyberg DA, Resta RG, Luthy DA, Hickok DE, Mahony BS, Hirsch JH. Prenatal sonographic findings of Down syndrome: review of 94 cases. *Obstet Gynecol* 1990; 76: 370-7.
 53. Watson WJ, Miller RC, Menard MK, Chescheir NC, Katz VL, Hansen WF *et al.* Ultrasound measurement of fetal nuchal skin to screen for chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 583-6.
 54. Toi A, Simpson GF, Filly RA. Ultrasonically evident fetal nuchal skin thickening: is it specific for Down syndrome? *Am J Obstet Gynecol* 1987; 156: 150-3.
 55. Chan L, Hixson JL, Laifer SA, Marchese SG, Martin JG, Hill LM. A sonographic and karyotypic study of second trimester fetal choroid plexus cysts. *Obstet Gynecol* 1989; 73: 703-6.
 56. Kupferminc MJ, Tamura RK, Sabbagha RE, Parilla BV, Cohen LS, Pergament E. Isolated choroid plexus cyst(s): an indication for amniocentesis. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 1068-71.
 57. Bromley B, Lieberman R, Benacerraf BR. Choroid plexus cysts: not associated with Down syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996; 8: 232-5.
 58. Biagiotti R, Periti E, Cariati E. Humerus and femur length in fetuses with Down syndrome. *Prenat Diagn* 1994; 14: 429-34.
 59. Brumfield CG, Hauth JC, Cloud GA, Davis RO, Henson BV, Cospser P. Sonographic measurements and ratios in fetuses with Down syndrome. *Obstet Gynecol* 1989; 73: 644-6.
 60. Campbell WA, Vintzileos AM, Rodis JF, Ciarleglio L, Craffey A. Efficacy of the biparietal diameter / femur length ratio to detect Down syndrome in patients with an abnormal biochemical screen. *Fetal Diagn Ther* 1994; 9: 175-82.
 61. Cuckle H, Wald N, Quinn J, Royston P, Butler L. Ultrasound fetal femur length measurement in the screening for Down syndrome. *Br J Obstet Gynaecol* 1989; 96: 1373-8.
 62. Dicke JM, Gray DL, Songster GS, Crane JP. Fetal biometry as a screen tool for the detection of chromosomally abnormal pregnancies. *Obstet Gynecol* 1989; 74: 726-9.
 63. Grandjean H, Sarramon MF. Femur/foot length ratio for detection of Down syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 16-9.

64. Grist TM, Fuller RW, Albrez KL, Bowie JD. Femur length in the US prediction of trisomy 21 and other chromosomal abnormalities. *Radiology* 1990; 174: 837-9.
65. Hill LM, Guzick D, Belfar HL, Hixson J, Rivello D, Rusnak J. The current role of sonography in the detection of Down syndrome. *Obstet Gynecol* 1989; 74: 620-3.
66. Johnson MP, Barr M Jr, Treadwell MC, Michaelson J, Isada NB, Pryde PG *et al.* Fetal leg and femur/foot length ratio :a marker for trisomy 21. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 557-63.
67. Johnson MP, Michaelson JE, Barr M Jr, Treadwell MC, Hume RF Jr, Dombrowski MP *et al.* Combinig humerus and femur length for improved ultrasound identification of pregnancies at increased risk for trisomy 21. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 1229-35.
68. Lafollette L, Filly RA, Anderson R, Golbus MS. Fetal femur length to detect trisomy 21. *J Ultrasound Med* 1989; 8: 657-60.
69. Lockwood C, Benacerraf B, Krinsky A, Blakemore K, Belanger K, Mahoney M *et al.* A sonographic screening method for Down syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157: 803-8.
70. Marquette GP, Boucher M, Desrochers M, Dalaire L. Screening for trisomy 21 with ultrasound determination of biparietal diameter/femur length ratio. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 1604-5.
71. Nyberg DA, Resta RG, Hickok DE, Hollenbach KA, Luthy DA, Mahony BS. Femur length shortening in the detection of Down syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 1247-52.
72. Nyberg DA, Resta RG, Luthy DA, Hickok DE, Williams MA. Humerus and femur length shortening in the detection of Down syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 534-8.
73. Rodis JF, Vintzileos AM, Fleming AD, Ciarleglio L, Nardi DA, Feeney L *et al.* Comparison of humerus length with femur length in fetuses with Down syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 1051-6.
74. Shah YG, Eckl CJ, Stinson SK, Woods JR. Biparietal diameter/femur length ratio, cephalic index, and femur length measurements. *Obstet Gynecol* 1990; 75: 186-8.
75. Vintzileos AM, Egan JF, Smulian JC, Campbell WA, Guzman ER, Rodis JF. Adjusting the risk for trisomy 21 by a simple ultrasound method using fetal long-bone biometry. *Obstet Gynecol* 1996; 87: 953-8.
76. Didly GA, Judd VE, Clark SL. Prospective evaluation of the antenatal incidence and postnatal significance of the fetal echogenic cardiac focus: a case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 1008-12.
77. Ranzini AC, McLean DA, Sharma S, Ananth CV. Fetal intracardiac echogenic foci: does visualization depend on the orientation of the four-chamber view? *J Ultrasound Med* 1999; 18 (suppl): 108.
78. Prefumo F, Presti F, Mavrides E, Sanusi AF, Bland JM, Campbell S, Carvalho JS. Isolated echogenic foci in the fetal heart: do they increase the risk of trisomy 21 in a population previously screened by nuchal translucency? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18: 126-30.
79. Bromley B, Lieberman E, Laboda L, Benacerraf BR. Echogenic intracardiac focus: a sonographic sign for fetal Down syndrome. *Obstet Gynecol* 1995; 86: 998-1001.
80. Benacerraf BR. The second-trimester fetus with Down syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996; 7: 147-55.
81. Deeks JJ. Systematic reviews of evaluations of diagnostic and screening tests. In: Egger M, Smith GD, Altman DG, eds. Systematic reviews in health care: meta-analysis in context. 2nd ed. London, England: BMJ Books: 2001.
82. Winter TC, Anderson AM, Cheng EY, Komarniski CA, Souther VL, Uhrich SB, Nyberg DA. Echogenic intracardiac focus in 2nd-Trimester fetuses with trisomy 21: usefulness as a US marker. *Radiology* 2000; 216: 450-6.
83. Manning JE, Ragavendra N, Sayre J, Laifer-Narin SL, Melany ML, Grant EG *et al.* Significance of fetal intracardiac echogenic foci in relation to trisomy 21: a prospective sonographic study of high-risk pregnant women. *AJR* 1998; 170: 1083-4.
84. Huggon JC, Cook AC, Simpson JM, Smeeton NC, Sharland GK. Isolated echogenic foci in the fetal heart as marker of chromosomal abnormality. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 17: 11-6.
85. Wax JR, Cartin A, Pinette MG, Blackstone J, Michaud J, Byers S, Boutin N. Sonographic grading of fetal intracardiac echogenic foci in a population at low risk of aneuploidy. *J Clin Ultrasound* 2003; 31: 31-8.
86. Shipp TD, Bromley B, Lieberman E, Benacerraf BR. The second-trimester fetal iliac angle as a sign of Down's syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; 12: 15-8.
87. Bork MD, Egan JFX, Cusick W, Borgida AF, Campbell WA, Rodis JF. Iliac wing angle as a marker for trisomy 21 in the second trimester. *Obstet Gynecol* 1997; 89: 734-7.
88. Kliewer MA, Hertzberg BS, Freed KS, DeLong DM, Kay HH, Jordan SG *et al.* Dymorphologic features of the fetal pelvis in Down syndrome: prenatal sonographic depiction and diagnostic implications of the iliac angle. *Radiology* 1996; 201: 681-4.
89. Shipp TD, Bromley B, Lieberman E, Benacerraf BR. The Iliac angle as a sonographic marker for Down syndrome in Second-Trimester fetuses. *Obstet Gynecol* 1997; 89: 446-50.
90. Rotmensch S, Goldstein I, Liberati M, Shalev J, Ben-Rafael Z, Copel JA. Fetal Transcerebellar diameter in Down syndrome. *Obstet Gynecol* 1997; 89: 534-7.
91. Awwad JT, Azar GB, Karam KS, Nicolaidis KH. Ear length: a potential sonographic marker for Down syndrome. *Int J Gynaecol Obstet* 1994; 44: 233-8.
92. Shimizu T, Salvador L, Allanson J, Hughes-Benzie R, Nimrod C. Ultrasonographic measurements of fetal ear. *Obstet Gynecol* 1992; 80: 381-4.
93. Shimizu T, Salvador L, Allanson J, Hughes-Benzie R, Nimrod C. Short ear length and chromosomal abnormalities. *Prenat Diagn* 1997; 17: 545-9.
94. Cicero S, Curcio P, Papageorghiou A, Sonek J, Nicolaidis KR. Absence of nasal bone in fetuses with trisomy 21 at 11-14 weeks of gestation: an observational study. *Lancet* 2001; 358: 1665-7.
95. Guis F, Doumerc S, Pons JC, Strub N, Vial M, Frydman R. Ultrasound evaluation of the length of the fetal nasal bones throughout gestation. XIV^e Congrès de la SFAUMB. 1992, Palais des Congrès Acropolis, Nice.
96. Cicero S, Sonek JD, McKenna DS, Croom CS, Johnson L, Nicolaidis KH. Nasal bone hypoplasia in trisomy 21 at 15-22 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 21: 15-8.
97. Bromley B, Lieberman E, Shipp TD, Benacerraf B. Fetal nose bone length: a marker for Down syndrome in the second trimester. *J Ultrasound Med* 2002; 21: 1387-94.
98. Lee W, De Vore GR, Comstock CH, Kalache KD, Mc Nie B, Chaiworapongsa T *et al.* Nasal bone evaluation in fetuses with Down syndrome during the second and third trimesters of pregnancy. *J Ultrasound Med* 2003; 22: 55-60.
99. Borrell A, Costa D, Martinez JM, Puerto B, Carrio A, Ojuel J, Fortuny A. Brachycephaly is ineffective for detection of Down syndrome in early midtrimester fetuses. *Early Hum Dev* 1997; 47: 57-61.
100. Winter TC, Reichman JA, Luna JA, Cheng EY, Doll AM, Komarniski CA *et al.* Frontal lobe shortening in second-trimes-

- ter fetuses with trisomy 21 : usefulness as a marker. *Radiology* 1998; 207: 215-22.
101. Vintzileos AM, Campbell WA, Rodis JF, Guzman ER, Smulian JC, Knuppel RA. The use of second-trimester genetic sonogram in guiding clinical management of patients at increased risk for fetal trisomy 21. *Obstet Gynecol* 1996; 87: 948-52.
 102. Vintzileos AM, Campbell WA, Rodis JF, Guzman ER, Smulian JC, Knuppel RA. Second-trimester ultrasound markers for detection of trisomy 21: which markers are best? *Obstet Gynecol* 1997; 89: 941-4.
 103. Benacerraf BR, Osathanondh R, Frigoletto FD. Sonographic demonstration of hypoplasia of the middle phalanx of the fifth digit: a finding associated with Down syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159: 181-3.
 104. Benacerraf BR, Harlow BL, Frigoletto FD. Hypoplasia of the middle phalanx of the fifth digit. A feature of the second trimester fetus with Down syndrome. *J Ultrasound Med* 1990; 9: 389-94.
 105. Goldstein I, Gomez K, Copel JA. Fifth digit measurement in normal pregnancies: a potential sonographic sign of Down syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995; 5: 34-7.
 106. Brady K, Polzin WJ, Kopelman JN, Read JA. Risk of chromosomal abnormalities in patients with idiopathic polyhydramnios. *Obstet Gynecol* 1992; 79: 234-8.
 107. Edwards DK, Berry CC, Hilton SW. Trisomy 21 in newborn infants: chest radiographic diagnosis. *Radiology* 1988; 167: 317-8.
 108. Willich E, Fuhr U, Kroll W. Skeletal changes in Down's syndrome. A correlation between radiological and cytogenetic findings (author's transl). *ROFO Fortschr Geb Rontgenstr Nuklearmed* 1977; 127: 135-42.
 109. Ulm B, Ulm MR, Deutinger J, Bernaschek G. Umbilical artery doppler velocimetry in fetuses with a single umbilical artery. *Obstet Gynecol* 1997; 90: 205-9.
 110. Ranzini AC, Guzman ER, Ananth CV, Day-Salvatore D, Fisher AJ, Vintzileos AM. Sonographic identification of fetuses with Down syndrome in the third trimester: a matched control study. *Obstet Gynecol* 1999; 93: 702-6.
 111. Salomon LJ, Bernard JP, Taupin P, Ville Y. Relationship between nuchal translucency at 11-14 weeks and nuchal fold at 20-24 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18: 636-7.
 112. Souter VL, Nyberg DA, El-Bastawissi A, Zebelman A, Luthardt F, Luthy DA. Correlation of ultrasound findings and biochemical markers in the second trimester of pregnancy in fetuses with trisomy 21. *Prenat Diagn* 2002; 22: 175-82.
 113. Tongsong T, Sirichotiyakul S. Prenatal sonographic markers of trisomy 21. *J Med Assoc Thai* 2001; 84: 274-80.
 114. Lawrence MJ, Ford WD, Furness ME, Hayward T, Wilson T. Congenital duodenal obstruction: early antenatal ultrasound diagnosis. *Pediatr Surg Int* 2000; 16: 342-5.
 115. Gill P, Vanhook J, Fitzsimmons J, Pascoe-Mason J, Fantel A. Fetal ear measurements in the prenatal detection of trisomy 21. *Prenat Diagn* 1994; 14: 739-43.
 116. Vibhakar NI, Budorick NE, Scioscia AL, Harby LD, Mullen ML, Sklansky MS. Prevalence of aneuploidy with a cardiac intraventricular echogenic focus in an at-risk patient population. *J Ultrasound Med* 1999; 18: 265-8.
 117. Wax JR, Royer D, Mather J, Chen C, Aponte-Garcia A, Steinfeld JD *et al.* A preliminary study of sonographic grading of fetal intracardiac echogenic foci: feasibility, reliability and association with aneuploidy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 16: 123-7.
 118. Chang CH, Chang FM, Yu CH, Liang RI, Ko HC, Chen HY. Fetal assessment and prenatal detection of aneuploidy by the quantitative three-dimensional ultrasonography. *Ultrasound Med Biol* 2000; 26: 743-9.
 119. Achiron R, Lipitz S, Gabbay U, Yagel S. Prenatal ultrasonographic diagnosis of fetal heart echogenic foci: no correlation with Down syndrome. *Obstet Gynecol* 1997; 89: 945-8.
 120. Gray DL, Winborn RC, Suessen TL, Crane JP. Is genetic amniocentesis warranted when isolated choroid plexus cysts are found? *Prenat Diagn* 1996; 16: 983-90.
 121. How HY, Villafane J, Parihus RR, Spinato JA. Small hyperechoic foci of the fetal cardiac ventricle: a benign sonographic finding? *Ultrasound Obstet Gynecol* 1994; 4: 205-7.
 122. Bronshtein M, Jakobi P, Ofir C. Multiple fetal intracardiac echogenic foci: not always benign sonographic finding. *Prenat Diagn* 1996; 16: 131-135.
 123. Sepulveda W, Cullen S, Nicolaidis P, Hollingsworth J, Fisk NM. Echogenic foci in the fetal heart: a marker of chromosomal abnormality. *Br J Obstet Gynaecol* 1995; 102: 490-2.
 124. Wilkins I. Separation of the great toe in fetuses with Down syndrome. *J Ultrasound Med* 1994; 13: 229-31.
 125. Sandikcioglu M, Molsted K, Kjaer I. The prenatal development of the human nasal and vomeral bones. *J Craniofac Genet Dev Biol* 1994; 14: 124-34.
 126. Tannirandom Y, Manotaya S, Uerpairojkit B, Tanawattana-charoen S, Wacharaprechanont T, Charoenvidhya D. Evaluation of fetal femur length to detect Down syndrome in a Thai population. *Int J Gynecol Obstet* 2001; 73: 117-23.
 127. Graupe MH, Naylor CS, Greene NH, Carlson DE, Platt L. Trisomy 21, Second trimester ultrasound. *Clin Perinatol* 2001; 28: 303-19.
 128. Stempfle N, Hutten Y, Fredouille C, Brisse H, Nessmann. Skeletal abnormalities in fetuses with Down's syndrome: a post-mortem study. *Pediatr Radiol* 1999; 29: 682-8.
 129. Nyberg DA, Souter VL. Sonographic markers of fetal trisomies, second trimester. *J Ultrasound Med* 2001; 20: 655-74.
 130. De Vigan C, Baena N, Cariati E, Cleeti M, Stoll C, Euroscan work group. Contribution of ultrasonographic examination to the prenatal detection of chromosomal abnormalities in 19 centres coss Euroe. *Ann Genet* 2001; 44: 209-17.
 131. Bahado-Singh RO, Gomez K, Hunter D, Copel J, Baumgarten A, Mahoney MJ. Combined ultrasound biometry, serum markers and age for Down syndrome risk estimation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 15: 199-204.
 132. Souter VL, Nyberg DA. Sonographic screening for fetal aneuploidy, first-trimester. *J Ultrasound Med* 2001; 20: 775-90.
 133. Le Duff, Aubron, Berl, Brodaty, Créquat, Creton *et al.* La trisomie 21, 209 cas du Collège français d'échographie fœtale : pertinence des signes échographiques. *J Obstet Gynecol* 1997; 12: 7-14.
 134. De Vore G, Romero R. Combined use of genetic sonography and maternal serum triple-marker screening. *J Ultrasound Med* 2001; 20: 645-54.
 135. Schuchter K, Hafner E, Stangl G, Ogris E, Philipp K. Sequential screening for trisomy 21 by nuchal translucency measurement in the first trimester and maternal serum biochemistry in the second trimester in a low-risk population. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18: 23-5.
 136. Snijders RJM, Noble P, Sebire N, Souka A, Nicolaidis KH. UK multicentre project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal-translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. *Lancet* 1998; 352: 343-6.
 137. Vautier-Rit S, Subtil D, Vaast P, Dufour P, Valat AS, Bourgeot P *et al.* Signes échographiques de trisomie 21 au deuxième trimestre de la grossesse : valeur actuelle après analyse de la littérature. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2000; 29: 445-53.

138. Wald NJ, Watt HC, Hackshaw AK. Integrated screening for Down's syndrome based on tests performed during the first and second trimesters. *N Engl J Med* 1999; 341: 461-7.
139. Hackshaw AK, Wald NJ. Assessment of the value of reporting partial screening results in prenatal screening for Down syndrome. *Prenat Diagn* 2001; 21: 737-40.
140. Nadel AS, Bromley B, Frigoletto FD, Benacerraf BR. Can the presumed risk of autosomal trisomy be decreased in fetuses of older women following a normal sonogram? *J Ultrasound Med* 1995; 14: 297-302.
141. Vintzileos AM, Guzman ER, Smulian JC, Day-Salvatore DL, Knuppel RA. Indication-specific accuracy of second trimester genetic ultrasonography for the detection of trisomy 21. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 1045-8.
142. Souter VL, Nyberg DA, El-Bastawissi A, Zebelman A, Luthhardt F, Luthy DA. Correlation of ultrasound findings and biochemical markers in the second trimester of pregnancy in fetuses with trisomy 21. *Prenat Diagn* 2002; 22: 175-82.
143. Pilu G, Falco P, Gabrielli S, Perolo A, Sandri F, Bovicelli L. The clinical significance of fetal isolated cerebral borderline ventriculomegaly: report of 31 cases and review of the literature. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; 14: 320-6.
144. Achiron R, Yagel S, Rotstein Z, Inbar O, Mashiah S, Lipitz S. Cerebral lateral ventricular asymmetry: is this a normal ultrasonographic finding in the fetal brain? *Obstet Gynecol* 1997; 89: 233-7.
145. Farrell SA. Down syndrome and fetal ventriculomegaly. *Prenat Diagn* 1994; 14: 647-9.
146. Nelson LH, Anderson SG, Penry MF. The wavering midline: a diagnostic sign of fetal hydrocephalus. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 149: 662-5.
147. Gonen R, Dar H, Degani S. The karyotype of fetuses with anomalies detected by second trimester ultrasonography. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1995; 58: 153-5.
148. Martin D, Gardner MO, Rappaport VJ. Identifying ultrasound markers for Down syndrome. *Medscape Womens Health* 1997; 2: 2.
149. Chen CP, Shih JC. Prenatal diagnosis of bilateral ventriculomegaly and an enlarged cisterna magna in a fetus with partial trisomy 9 and partial trisomy 21. *Prenat Diagn* 1999; 19: 1175-6.
150. Shipp TD, Benacerraf BR. Second trimester ultrasound screening for chromosomal abnormalities. *Prenat Diagn* 2002; 22: 296-307.
151. Levi S. Ultrasound in prenatal diagnosis: polemics around routine ultrasound screening for second trimester fetal malformations. *Prenat Diagn* 2002; 22: 285-95.
152. Spencer K. Accuracy of Down syndrome risks produced in a first-trimester screening programme incorporating fetal nuchal translucency thickness and maternal serum biochemistry. *Prenat Diagn* 2002; 22: 244-6.
153. Williams C, Alderson P, Farsides B. Dilemmas encountered by health practitioners offering nuchal translucency screening: a qualitative case study. *Prenat Diagn* 2002; 22: 216-20.
154. Simon-Bouy B, Muller F. Hyperechogenic fetal bowel and Down syndrome. Results of a French collaborative study based on 680 prospective cases. *Prenat Diagn* 2002; 22: 189-92.
155. Schuchter K, Hafner E, Stangl G, Metznerbauer M, Höfner D, Philipp K. The first trimester, combined test for the detection of Down syndrome pregnancies in 4939 unselected pregnancies. *Prenat Diagn* 2002; 22: 211-5.
156. Mahony BS, Nyberg DA, Hirsch JH, Petty CN, Hendricks SK, Mack LA. Mild idiopathic lateral cerebral ventricular dilatation in utero: sonographic evaluation. *Radiology* 1988; 169: 715-21.
157. Bromley B, Frigoletto FD, Benacerraf BR. Mild fetal lateral cerebral ventriculomegaly: clinical course and outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164: 863-7.
158. Achiron R, Schimmel M, Achiron A, Mashiah S. Fetal mild idiopathic lateral ventriculomegaly: is there a correlation with fetal trisomy? *Ultrasound Obstet Gynecol* 1993; 3: 89-92.
159. Patel MD, Filly AL, Hersh DR, Goldstein RB. Isolated mild fetal cerebral ventriculomegaly: clinical course and outcome. *Radiology* 1991; 192: 759-64.
160. Alagappan R, Browning PD, Laorr A, McGahan JP. Distal lateral ventricular atrium: reevaluation of normal range. *Radiology* 1994; 193: 405-8.
161. Bloom SL, Bloom DD, Dellanebbia C, Martin LB, Lucas MJ, Twickler DM. The developmental outcome of children with antenatal mild isolated ventriculomegaly. *Obstet Gynecol* 1997; 90: 93-7.
162. Vergani P, Locatelli A, Strobelt N, Cavallone M, Ceruti P, Paterlini G, Ghidini A. Clinical outcome of mild fetal ventriculomegaly. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178: 218-22.
163. Lipitz A, Malinge G, Meizner I, Zalel Y, Achiron R. Outcome of fetuses with isolated borderline unilateral ventriculomegaly diagnosed at mid-gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; 12: 23-6.
164. Nicolaidis KH, Berry S, Snijders RJ, Thorpe-Beeston JG, Gosden C. Fetal lateral cerebral ventriculomegaly: associated malformations and chromosomal defects. *Fetal Diagn Ther* 1990; 5: 5-14.
165. Hill LM, Rivello D, Peterson C, Marchese S. The transverse cerebellar diameter in the second trimester is unaffected by Down syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164: 101-3.
166. Petrikovsky BM, Schneider EP, Klein VR, Wyse LJ, Lesser M. Fetal breasts in normal and Down syndrome fetuses. *J Clin Ultrasound* 1996; 24: 507-11.
167. Chudleigh PM, Chitty LS, Pembrey M, Campbell S. The association of aneuploidy and mild fetal pyelectasis in an unselected population: the results of a multicenter study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 17: 197-202.
168. Perrella R, Duerinckx AJ, Grant EG, Tessler F, Tabsh K, Crandall BF. Second-trimester sonographic diagnosis of Down syndrome: role of femur-length shortening and nuchal-fold thickening. *AJR Am J Roentgenol* 1988; 15: 981-5.
169. Rotmensch S, Liberati M, Bronshtein M, Schoenfeld-Dimaio M, Shalev J, Ben-Rafael Z et al. Prenatal sonographic findings in 187 fetuses with Down syndrome. *Prenat Diagn* 1997; 17: 1001-9.
170. Benacerraf BR. Use of sonographic markers to determine the risk of Down syndrome in second-trimester fetuses. *Radiology* 1996; 201: 619-20.
171. Bahado-Singh RO, Mendilcioglu I, Copel J. Ultrasound markers of fetal Down syndrome. *JAMA* 2001; 285: 2857-8.
172. Vintzileos AM, Egan JF. Adjusting the risk for trisomy 21 on the basis of second-trimester ultrasonography. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 837-44.
173. Osathanondh R, Canick JA, Abell KB, Stevens LD, Palomaki GE, Knight GJ et al. Second-trimester screening for trisomy 21. *Lancet* 1989; 2(8653): 52.
174. Palomaki GE, Haddow JE. Can the risk for Down syndrome be reliably modified by second-trimester ultrasonography? *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 1639-40.
175. Benacerraf BR, Miller WA, Nadel A, Pauker S, Bromley B. Does gender have an impact on the sonographic detection of second-trimester fetuses with Down's syndrome? *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995; 5: 30-3.
176. Bilardo C. Secondtrimester ultrasound markers for fetal aneuploidy. *Early Hum Dev* 1996; 47 (suppl): 31-3.

177. Ghidini A. Adjusting the risk trisomy 21 using multiple sonographic markers. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; 13: 219-21.
178. Pinette MG, Garrett J, Blackstone J, Pinette SG, Boutin N, Cartin A. Normal midtrimester (17-20 weeks) genetic sonogram decreases amniocentesis rate in a high-risk population. *J Ultrasound Med* 2001; 20: 639-44.
179. Tannirandorn Y, Manotaya S, Uerpaiojkit B, Tanawattana-charoen S, Wacharaprechanont T, Charoenvidhya D. Value of humerus length shortening for prenatal detection of Down syndrome in a Thai population. *J Obstet Gynaecol Res* 2002; 28: 89-94.
180. Havutcu AE, Nikopoulos G, Adinkra P, Lamont RF. The association between fetal pyelectasis on second trimester ultrasound scan and aneuploidy among 25 586 low risk unselected women. *Prenat Diagn* 2002; 22: 1201-6.
181. Demasio K, Canterrino J, Ananth C, Fernandez C, Smulian J, Vintzileos A. Isolated choroid plexus cyst in low-risk women less than 35 years old. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187: 1246-9.
182. Becker S, Niemann G, Schoning M, Wallwiener D, Mielke G. Clinically significant persistence and enlargement of an antenatally diagnosed isolated choroid plexus cyst. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 20: 620-2.
183. Simon-Bouy B, Muller F. Hyperechogenic fetal bowel and Down syndrome. Results of a French collaborative study based on 680 prospective cases. *Prenat Diagn* 2002; 22: 189-92.
184. Bahado-Singh RO, Rowther M, Bailey J, Mendilcioglu I, Choi SJ, Oz U, Copel J. Midtrimester nuchal thickness and the prediction of postnatal congenital heart defect. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187: 1250-3.
185. Lee PR, Won HS, Chung JY, Shin HJ, Kim A. The variables affecting nuchal skin-fold thickness in mid-trimester. *Prenat Diagn* 2003; 23: 60-4.
186. Lim KI, Pugash D, Dansereau J, Wilson RD. Nuchal index: a gestational age independent ultrasound marker for the detection of Down syndrome. *Prenat Diagn* 2002; 22: 1233-7.
187. Benacerraf B. The significance of the nuchal fold in the second trimester fetus. *Prenat Diagn* 2002; 22: 798-801.
188. Hobbins JC, Lezotte DC, Persutte WH, De Vore GR, Benacerraf BR, Nyberg DA *et al.* An 8-center study to evaluate the utility of mid-term genetic sonograms among high-risk pregnancies. *J Ultrasound Med* 2003; 22: 33-8.
189. Benn PA, Kaminsky LM, Ying J, Borgida AF, Egan JF. Combined second-trimester biochemical and ultrasound screening for Down syndrome. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 1168-76.
190. Egan JF. The role of ultrasound in screening for fetal Down syndrome. *Curr Womens Health Rep* 2002; 2: 52-8.
191. Crossley JA, Aitken DA, Cameron AD, Mc Bride E, Connor JM. Combined ultrasound and biochemical screening for Down's syndrome in the first trimester: a Scottish multicentre study. *BJOG* 2002; 109: 667-76.
192. Bromley B, Lieberman E, Shipp TD, Benacerraf BR. The genetic sonogram: a method of risk assessment for Down syndrome in the second trimester. *J Ultrasound Med* 2002; 21: 1087-98.
193. Egan JF, Kaminsky LM, De Roche ME, Barsoom MJ, Borgida AF, Benn PA. Antenatal Down syndrome screening in the United States in 2001: a survey of maternal-fetal medicine specialists. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187: 1230-4.
194. Vintzileos AM, Guzman ER, Smulian JC, Yeo L, Scorza WE, Knuppel EA. Down syndrome risk estimation after normal genetic sonography. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187: 1226-9.
195. Bromley B, Lieberman E, Shipp TD, Benacerraf BR. The genetic sonogram: a method of risk assessment for Down syndrome in the second trimester. *J Ultrasound Med* 2002; 21: 1087-98.
196. Shipp TD, Benacerraf BR. Second trimester ultrasound screening for chromosomal abnormalities. *Prenat Diagn* 2002; 22: 296-307.
197. Vintzileos AM, Guzman ER, Smulian JC, Yeo L, Scorza WE, Knuppel RA. Second-trimester genetic sonography in patients with advanced maternal age and normal triple screen. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 993-5.
198. Rosen DJ, Kedar I, Amiel A, Ben-Tovim T, Petel Y, Kaneti H *et al.* A negative second trimester triple test and absence of specific ultrasonographic markers may decrease the need for genetic amniocentesis in advanced maternal age by 60 %. *Prenat Diagn* 2002; 22: 59-63.
199. Leporrier N, Herrou M, Morello R, Leymarie P. Fetuses with Down's Syndrome detected by prenatal screening are more likely to abort spontaneously than fetuses with Down's Syndrome not detected by prenatal screening. *BJOG* 2003; 110: 18-21.