



**Dépistage de la trisomie 21 au 1er et 2ème trimestre :
Quelles informations nous apportent les
marqueurs sériques atypiques**

**Dr Isabelle Czerkiewicz
Unité de Biochimie Foetale
Biochimie Hormonologie
Hôpital Robert Debré**

**Comment "lire"
les marqueurs sériques**

Les marqueurs du 1^{er} trimestre

- PAPP-A
- hCGb

Les marqueurs du 2^{ème} trimestre

- hCGb ou hCG totale
- AFP

L'unité de mesure :

MoM = multiple de la médiane

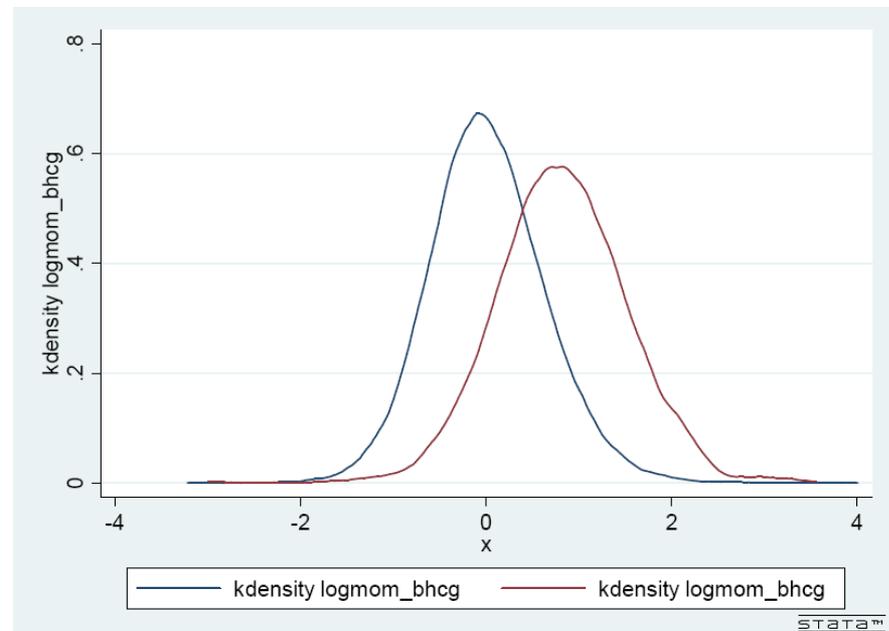
Valeurs Atypiques : valeur rarement observée

le plus souvent au-delà des 1^{er} et 99^{ème} percentile

MoM

Pour tous les marqueurs :

- **1 MoM : correspond à la valeur médiane idéale.**
- **$< 0,5$ MoM : la valeur est trop basse**
- **$> 2,5$ MoM : la valeur est trop élevée**



MSM au 1er trimestre

PAPP A < 0,3 MoM

2% des patientes

ANEUPLOIDIE FŒTALE

- . **Trisomie 21**
- . **Trisomie 18**
- . **Trisomie 13**
- . **Syndrome de Turner**
- . **Triploïdie diandric/digynic**

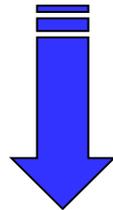
PAPP-A effondrée

Syndrome de Cornelia de Langes

- 1/40000 naissances
- 3 gènes impliqués, 1 seul sur chromosome 9
- Délétion juxtapositionnelle
- 30% des cas

FDR OBSTETRICaux

- **RCIU < 3^{ème} percentile**
- **Prééclampsie**
- **Fausse couche spontanée < 24 SA**
- **MFIU > 24 SA**
- **Risque accru de prématurité**
- **Diabète gestationnel**



**Défini un groupe de patientes
« grossesse à risque »**

QUE FAIRE ?

- ➡ **Préconiser une échographie à 18 SA :**
RCIU, SAE de TRI 18, etc
- ➡ **DOPPLER des artères utérines**



et sensibilité très faibles
essite combinaison avec d'autres marqueurs
+ MSM2T
+ Doppler des artères utérines

PAPP A > 2,5 MoM

2% des patientes

☞ **pas de pathologie particulière associée**

Cuckle et al, 2003

☞ **Macrosomie**

↗ **PAPP-A**



↗ **Protéolyse IGFBP-4**



↗ **IGF libre**



↗ **Croissance fœtale**

QUE FAIRE ?

PAPP-A > 2,5 MoM

- RAS car pas de pathologie décrites
- Insuffisance placentaire si associé à hCG > 2,5 MoM

Que faire ?

- Doppler artères utérines
- Surveillance RCIU

hCG > 5 MoM



A ELIMINER :

- problème de conservation du prélèvement
- Insuffisance rénale maternelle

- **TRISOMIE 21**
- **Triploïdie**
- **MÔLE**
- **Dysfonctionnement placentaire**
- **Pré-éclampsie**

Cas particulier de hCG > 10 MoM

- Tri 16 confinée au placenta
- Risque de choriocarcinome ovarien

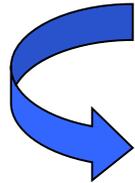
Que faire ?

- Surveillance RCIU (caryotype placenta à la naissance)
- Echographie ovarienne mère
- Cinétique hCG β au 2^{ème} trimestre

hCG < 0,3 MoM

- **TRISOMIE 18**
- **TRIPLOIDIE**
- **MFIU**

**2 à 3% des
patientes**



PAPP A en MoM ??????

Aneuploidie	Age maternel	CN	hCGb	PAPP-A
T21	↗	↗	↗	↘
T18	↗	↗	↘	↘
T13	↗	↗	↘	↘
Ano chrom sexuel	NON	↗ ↗	Nle	↘
Triploidie diandric	NON	↗	↗ ↗	↘
Triploidie digynic	NON	Nle	↘	↘

MSM du 2ème trimestre

hCG

hCG < 0,3 MoM

- TRISOMIE 18
- TRIPLOIDIE
- MFIU

hCG > 5 MoM

- Idem 1^{er} trimestre

hCG > 10 MoM

- idem 1^{er} trimestre

AFP < 0,3 MoM

AFP < 0,5 MoM

- RAS sauf si hCG < 0,5 MoM (TRI 18)
- Sinon RAS : pas de pathologie décrite

AFP à zéro

- déficit en AFP (benin, vérifier sur 2^{ème} plvmt)

AFP > 2,5 MoM

1% des patientes

AFP > 2,5 MoM

- Saignements foeto-maternel
- DFTN : faire une échographie
- Omphalocèle, laparoschisis : Echo
- Syndrome néphrotique : cinétique
- Epidermolyse bulleuse : cinétique Echo

QUE FAIRE ?

- le calcul de risque de T21 est sous-estimé
- faire une échographie à 16-18 sa : omphalocèle ?

Laparoschisis ? spina

bifida ? anencéphalie ?

- 2^{ème} prise de sang : si reste élevée : amniocentèse
- si AFP amniotique normale : risque vasculaire (ou saignements foeto-maternel

si AFP amniotique élevée : brèche foétale à

identifier : spina bifida (électrophorèse AChE) :

Autres Aneuploïdies

- Le calcul de risque concerne la Trisomie 21

Un profil particulier des marqueurs sériques est observé dans la **Tri 18** :

- - PAPP-A et hCG β **effondrées**
 - AFP et hCG β **effondrées**

 Un commentaire consensuel indique :
« une échographie doit être réalisée »



CAS PARTICULIERS Jumeaux évanescents

- Si embryon non visible :
 - pas d'interférence
- Si embryon visible :
 - LCC non mesurable : *Spencer et al, 2010*
 - PAPP-A artificiellement augmentée de 35%



Sous détection de la trisomie 21
MSM1T non utilisables
MSM2T

AFP et DFTN

	2011 60/80 labos	2010 48/80 labos	2009
	170 233	200 523	502 650
Nb AFP > 2,5 MoM	1544	1915	4784
Nb Spina	27	32	86
VPP	1/57	1/60	1/56

Devenir des cas manquants ????

Âge gestationnel au moment du diagnostic ?

Etude SPINALPHA ?????

ETUDE COLLABORATIVE SPINALPHA

- 2009-2010 : Mise en place des MSM 1T

Perte de l'AFP sérique maternelle

- AFP des MSM2T concernait 730 000 patientes

• **OBJECTIF** : IMPACT de cette nouvelle stratégie
de dépistage de la T21 sur le
DEPISTAGE du SPINA BIFIDA

Contexte

- **Fréquence du spina bifida : 1/4000.**
 - **AFP > 2,5 MoM = 1% des MSM2T.**
 - **Avant 2010 : 250 spina bifida dépistés chaque année par l'AFP sérique maternelle (bilan ABA).**
- VPP de l'AFP : 1/26.**

Impact de la perte de l'AFP ?

- **sur l'âge gestationnel au diagnostic du spina bifida**
- **sur le nombre de spina bifida non dépistés**

METHODE

Etude collaborative

- Fédération des CPDPN
 - Fédération des Réseaux de Périnatalité
- Société Française de Neurochirurgie Pédiatrique
- SOFFOET

Données analysées

- . Détails sur les facteurs de risque maternel
- . Détails des MSM
- . Détails sur les échographies
- . Détails sur l'anatomie du spina bifida
- . Détails sur issue de grossesse

CONCLUSION

- Intérêt si bilan national et **exhaustif**
- Financement ABM pour **ARC**
- Questions :
 - **incidence** du spina bifida en France en 2012
 - résultats sur **âge gestationnel** au diagnostic et **taux de dépistage**
 - faudra t-il modifier la **stratégie de dépistage** du spina bifida ?
 - . enseignement des signes échographiques du 1^{er} trimestre
 - . AFP 1^{er} trimestre ?
 - . AFP 2^{ème} trimestre (17 Euros)
 - Impact de prévention acide folique mise en place en France ?

et le bornage.....

Et le bornage ?

Le bornage des logiciels correspond à la valeur limite d'un marqueur au-delà de laquelle les équations des facteurs de vraisemblance sont mal définis en raison de la rareté des valeurs extrêmes observées dans les populations normales et avec T21.

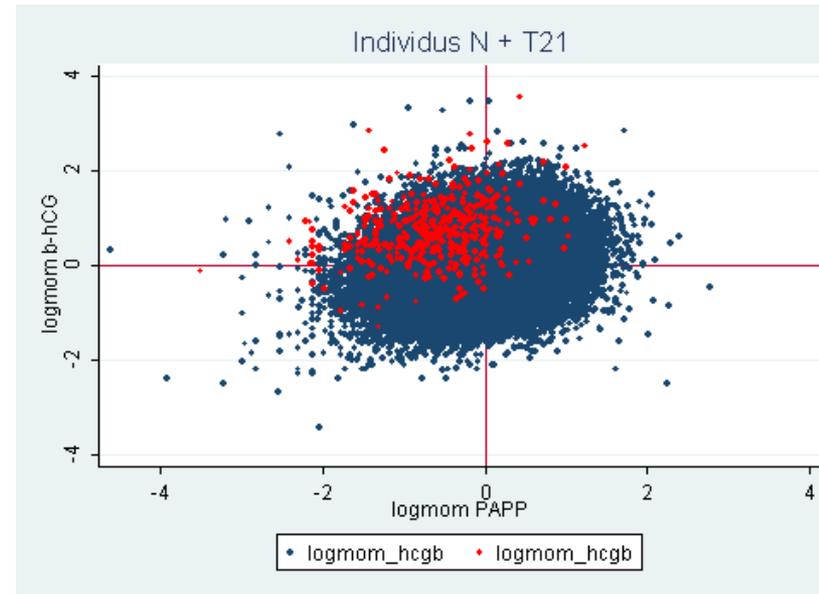
Tous les logiciels ont des bornes

	PAPP-A	hCG β 1T	hCG β 2T	AFP	CN
Brahms	doe	doe	0,2 et 5	0,3 et 3,3	doe
PerkinElmer	0,2 et 3	0,3 et 5	0,3 et 5	0,4 et 3	0,8 et 2,5
Roche	0,2 et 3	0,3 et 5	0,3 et 5	0,4 et 3	0,78 et 5
Siemens	0,1 et 10	0,1 et 10	0,1 et 10	0,1 et 10	0,78 et 5

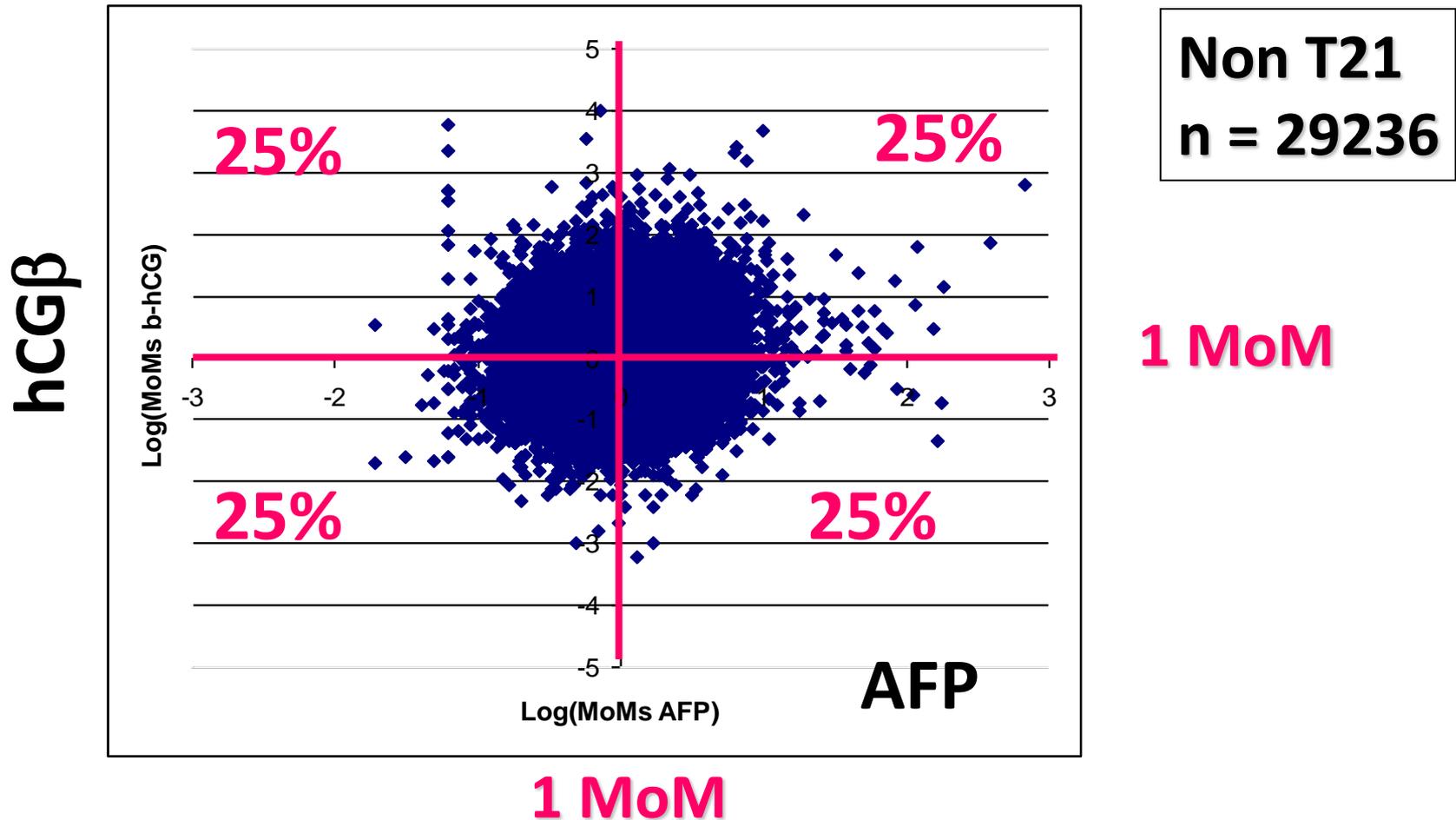
Etudes en cours pour harmoniser ces bornes

Médianes des marqueurs MSM1T dans la T21

CN < 3,5 mm	Médiane MoM	% < borne	% > borne
PAPP-A	0,56	7,8%	0,3%
hCGβ	2,06	0%	9,5%

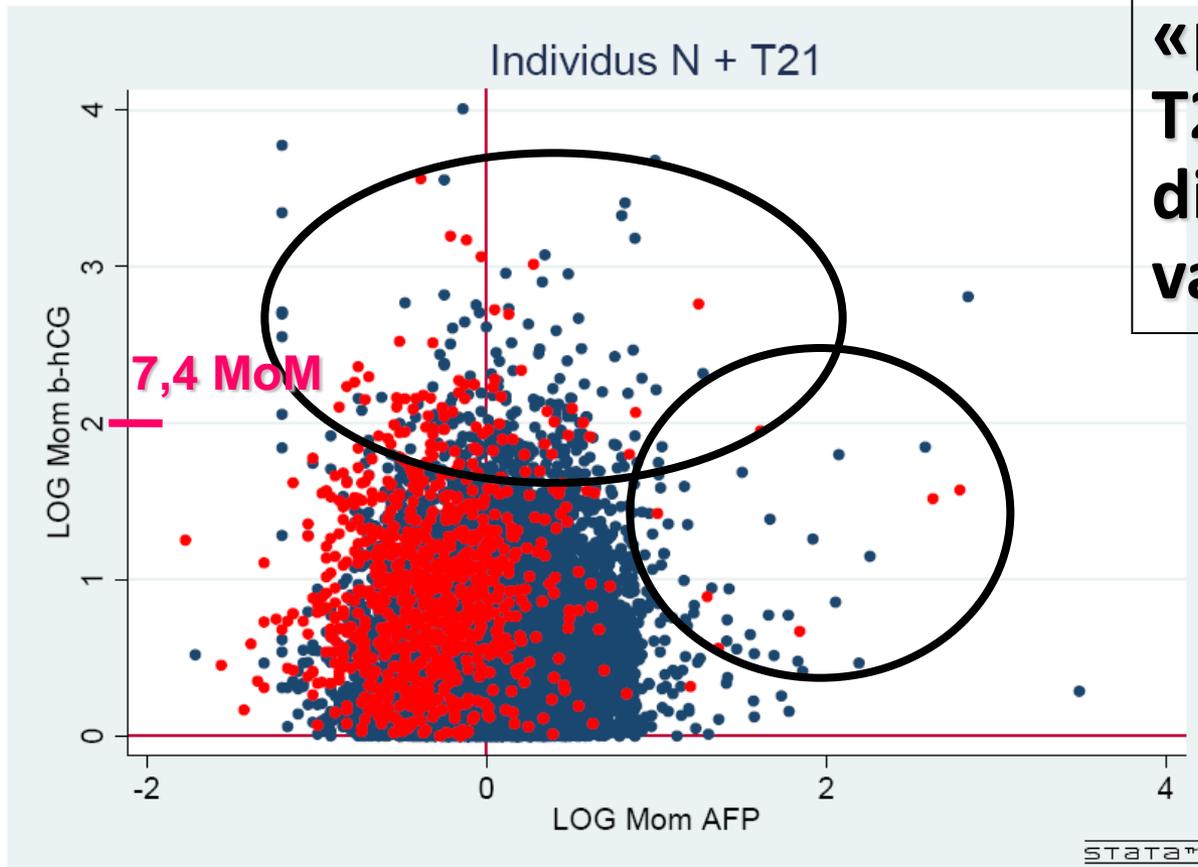


Distribution des marqueurs sériques



Zoom sur les valeurs hautes

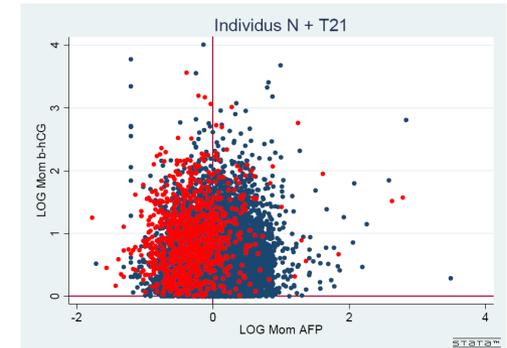
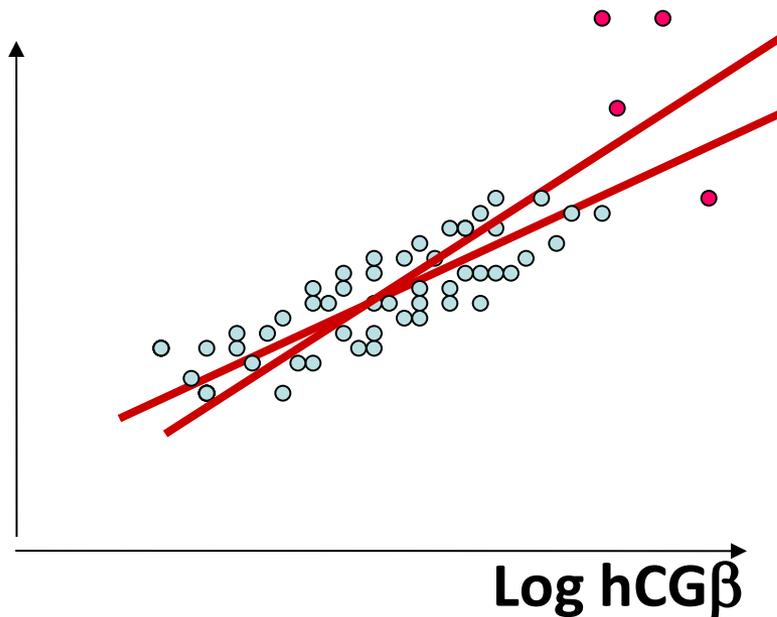
«peu» de cas de T21 et «grande» dispersion des valeurs



Conséquence des valeurs hautes

- Incertitude sur la modélisation

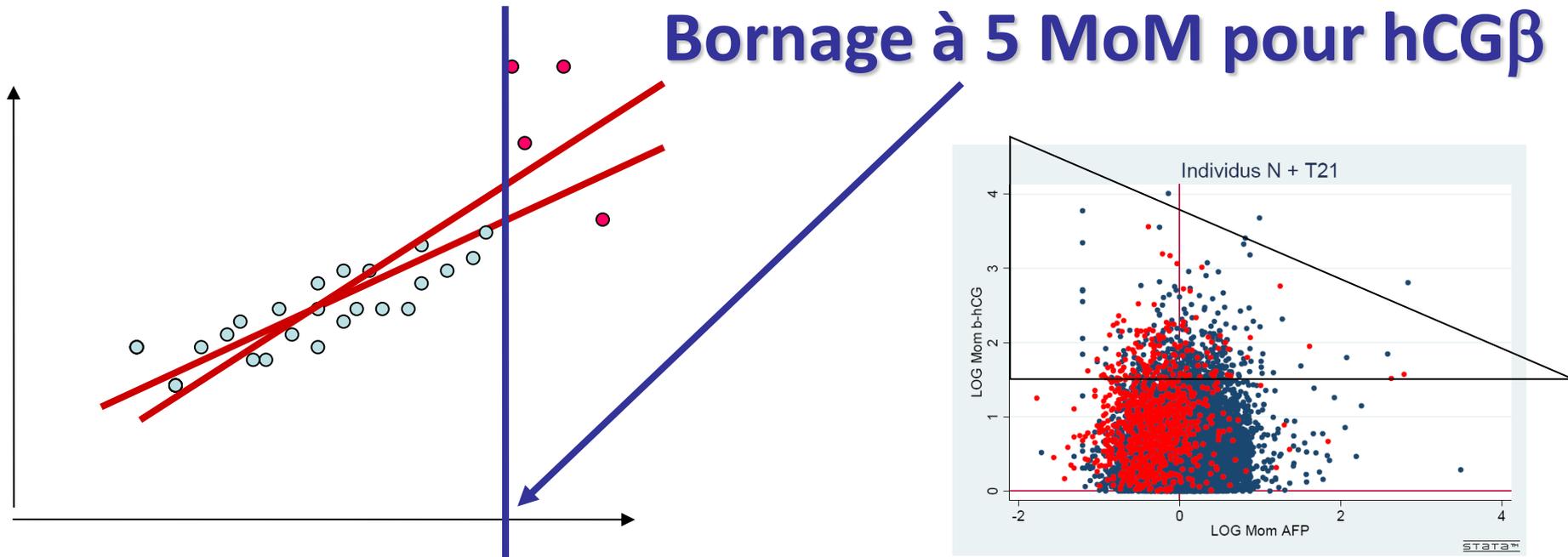
✓ soit je tiens compte de toutes les valeurs, et la modélisation est moyennement bonne partout.



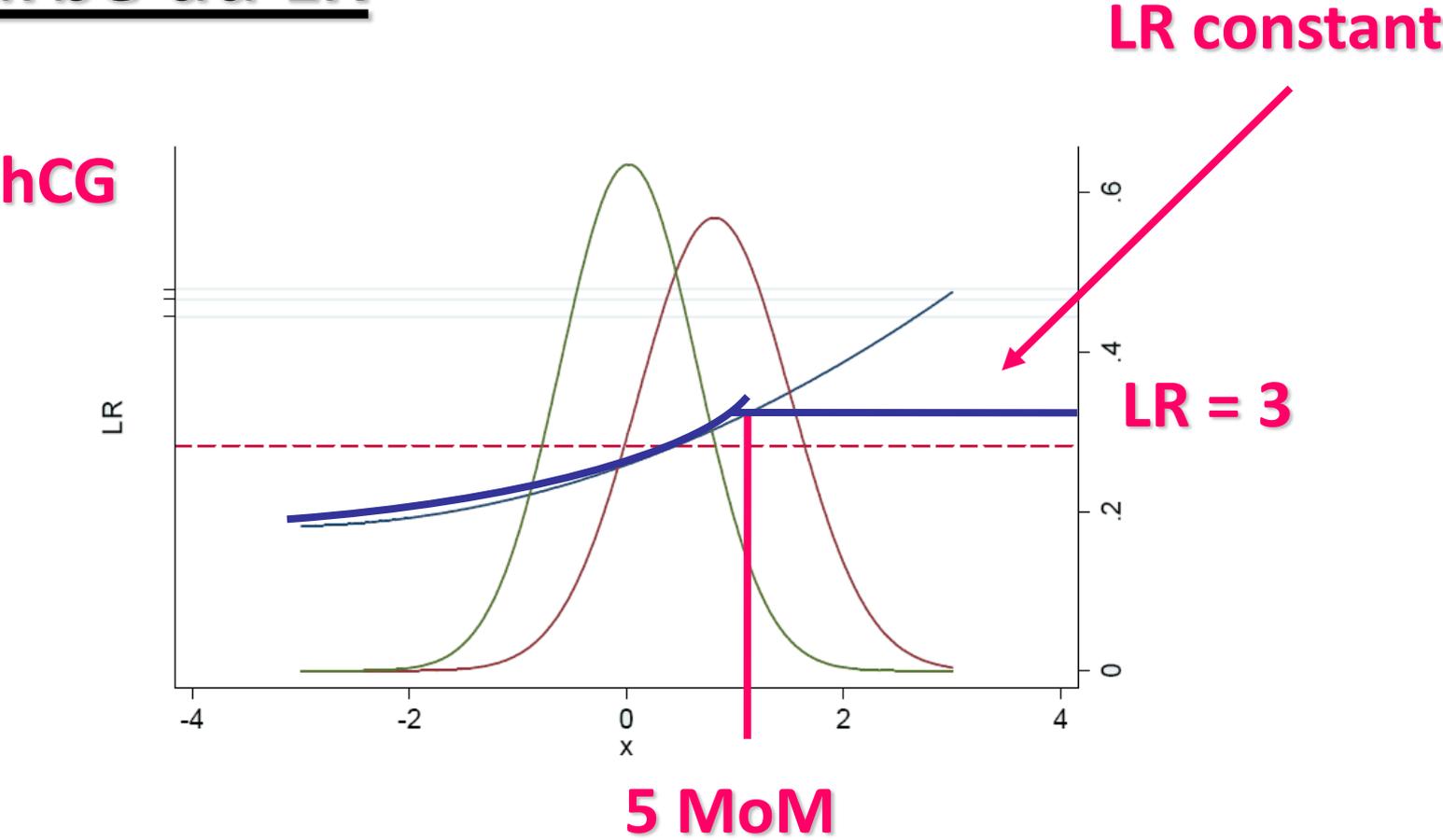
✓ soit je fais abstraction des valeurs hautes peu fréquentes, et je suis solide sur la modélisation du plus grand nombre.

Bornage ou Troncature

- Tous les logiciels ont été modélisés à partir de 60 cas de T21.
- Pour ne pas prendre de risque sur la modélisation des valeurs les plus fréquentes, choix d'une modélisation bornée.



Courbe du LR



Conséquences du bornage sur le calcul de risque trisomie 21

Valeur vraie en MoM est indiquée sur le CR.

Mais c'est la valeur bornée qui est prise en compte pour le calcul de risque de Trisomie 21.

Exemple : patiente de 30 ans (1/735) ;

hCG β à 8 MoM ; c'est 5 MoM qui est pris en compte.

Risque calculé (borné) est à 1/245.

Mais en fait, le risque « réel » est à 1/145.

Le risque de Trisomie 21 est minimisé par le bornage

Risque minimisé a des conséquences à 3 niveaux :

- **Combinaison** secondaire avec une mesure de **CN** est appliquée sur un risque minimisé.
- **Combinaison** secondaire avec le LR d'un **autre signe** échographique est appliqué sur un risque minimisé.
- La **discussion du risque** avec la patiente est faussée, ex : 1/245 versus 1/145.

Commentaires mis en place

- ABM, Commission de suivi, Nov 2010
- Si patiente à risque :
« **Le risque de T21 est sous-estimé en raison du bornage du marqueur X à Y MoM** ».
- Si patiente non à risque, c'est que l'autre marqueur est très atypique pour une T21 : « Marqueur X à Y MoM. Le risque de T21 est sous-estimé. **Une prise en charge adaptée doit être discutée** ».

Croche-pied du biochimiste ...

Que faire ?

- Risque sous-estimé ... mais de combien ?
- Faut-il faire une amniocentèse ? Elle ne sera pas prise en charge puisque risque $< 1/250$
- Faut-il faire un nouveau prélèvement MSM2T
- Faut-il faire un Genetic scan ?
- ???
- Supprimer le commentaire, mais dans l'arrêté du 23 juin 2009

???

**Cas particulier :
les grossesses gémellaires**

CADRE REGLEMENTAIRE

- **Pas de distinction particulière**
- **Intégré aux autres grossesses**
- **N'apparaît à aucun moment dans les textes réglementaires**

CE QUI EST « FAISABLE »

1- Mesure de la CN SEULE

2- AGE MATERNEL SEUL

3- Marqueurs Sériques Maternels

MSM1T

■ ~~Consensus~~ français des laboratoires agréés

NON FAIT pour l'instant

Etude en cours :

facteurs de correction

données de la littérature

médianes

Spencer et al., 2000 : taux de détection = 80%

(FP=5%)



MSM2T



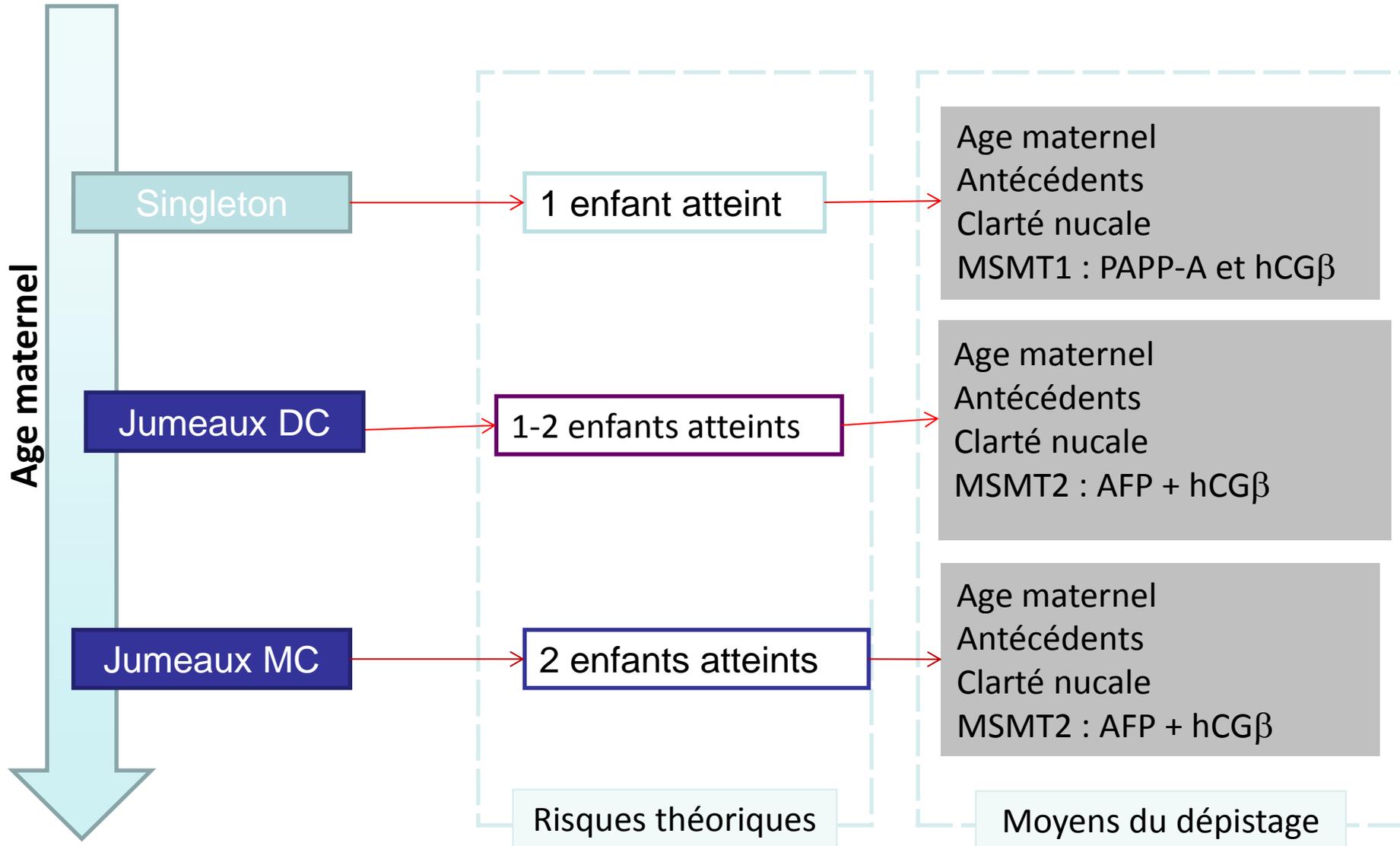
NOTRE EXPERIENCE

2 publications internationales

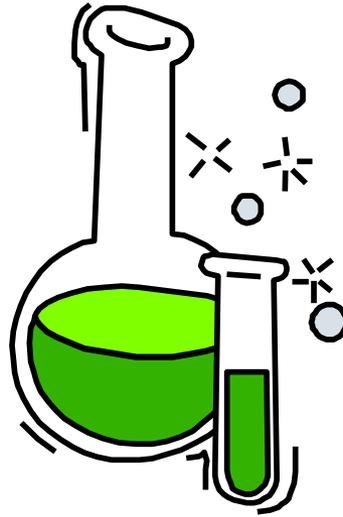
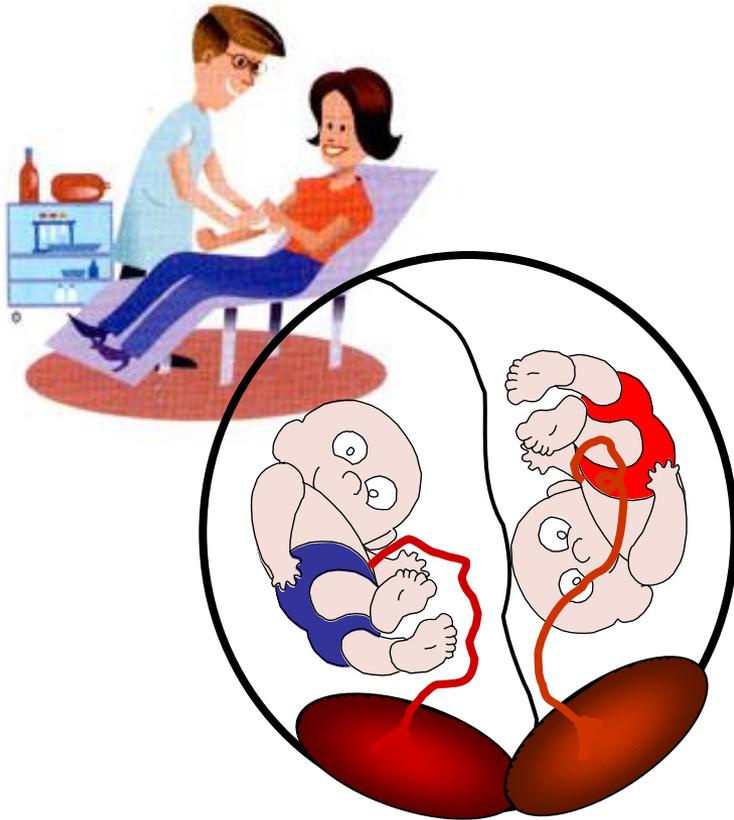
- 👉 Etude sur l'impact de la chorionicité (2003)
= Établissement des facteurs de correction
- 👉 étude prospective sur 11040 grossesse gémellaires (2008)
= Taux de détection à 63% (FP = 10,8%)

taux de détection à 71% quand les deux foetus sont atteints

Les Jumeaux



Gémellaires et marqueurs sériques



AFP J1 + hCG J1

+

AFP J2 + hCG J2

= ????????????

C'est mal parti !

Valeurs de référence des marqueurs

MSM1T

- Valeurs de référence dans la littérature :
- hCG β : de 1,53 à 2,11
- PAPP-A : de 1,59 à 2,40

Décision des Biologistes :
Pas de dépistage MSM au 1er trimestre
dans les grossesses gémellaires

Valeurs de références des **MSM2T**

Wald 2003 : AFP = 2,13 ; hCG β = 1,90

Xie 2008 : AFP = 1,78-2,28 ; hCG β = 1,58-2,85

n < 300

Muller 2003 : AFP = 2,10 ; hCG β = 2,16_{MC} et 2,07_{BC}

(n = 3043)

Taux de dépistage T21 des marqueurs

Muller et al. 2008 :

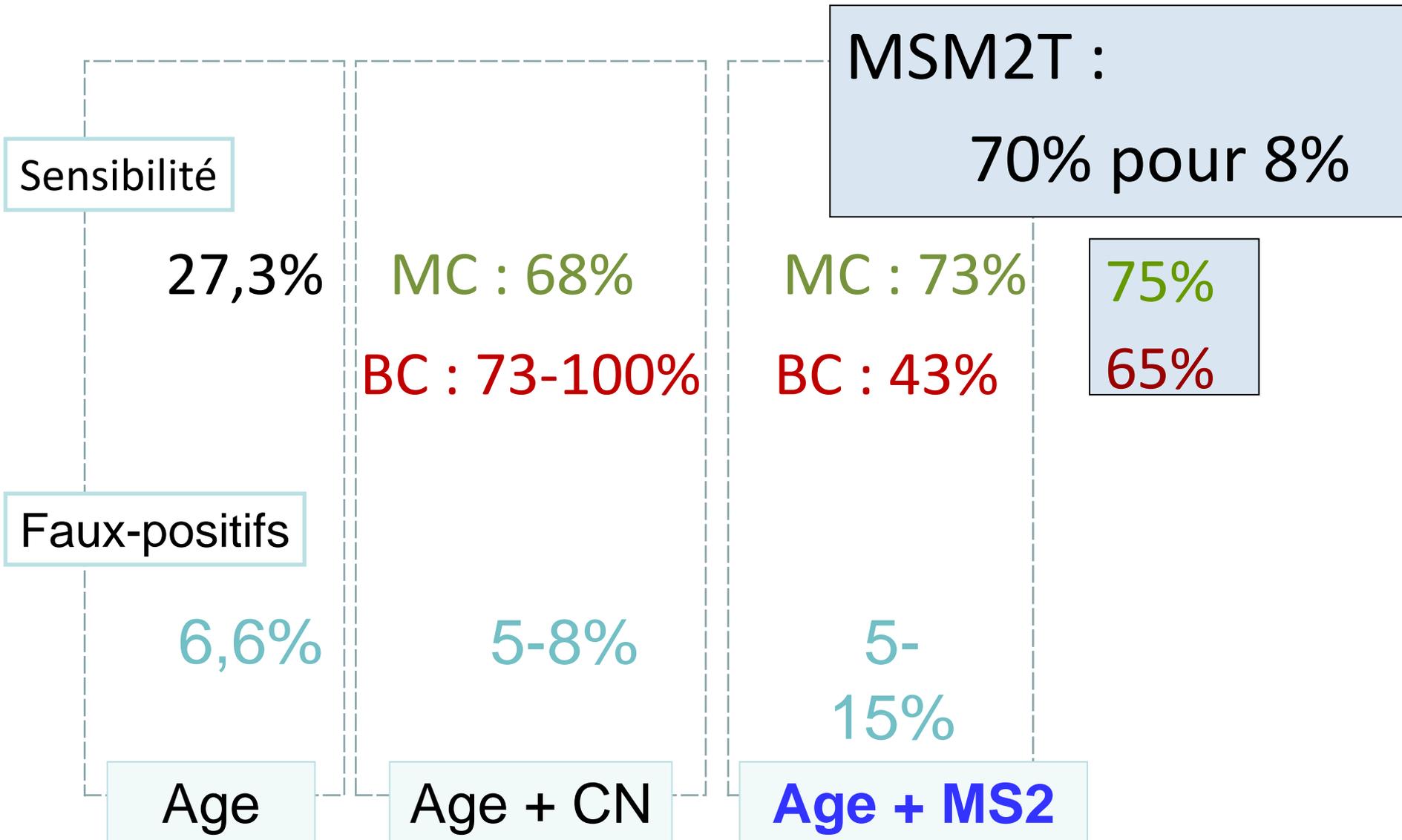
- 11040 gémellaires
- 27 cas de T21
- Taux de détection moyen = **63 %**
 - . **71% si MC**
 - . **60% si BC**
- Taux amnio = **10,8%** (âge mat médian 35 ans)
(1% de plus que monofoetale)

Taux de dépistage T21 des marqueurs

Bilan à ce jour MSM2T

- **54** cas de T21 gémellaires
- Taux de détection MSM2T = **70%**
 - . **76%** si MC
 - . **64%** si BC
- Taux amnio = **10%** (âge maternel élevé)
(1% de plus que monofoetale)

Performances des stratégies



En pratique ...

- Age + CN et expliquer (éventuellement sous couvert d'une politique réseau) le taux d'amniocentèse (élevé) lié aux MSMT2.
- MSMT2 de rattrapage s'il n'y a pas eu de CN.
75% de dépistage des MC (avec CN normale !) pour taux d'amniocentèse accru de 1% versus monofoetale.
- MSMT1 : en attente ...
- CPDPN

Mais ...

- Age + CN : plus compliqué qu'il n'y paraît.

CN plus élevée chez les MC (15% sont > 95^{ème} percentile).

Il existe une corrélation entre les mesures de CN des jumeaux dont il faut tenir compte dans la modélisation du calcul de risque.

**Peut-on utiliser
les marqueurs sériques
au-delà de 18 SA...?**

Situation du problème

L'arrêté du 23 juin 2009 précise les fenêtres de dépistage :

- **MSM1T : 11-13⁺⁶ sa**
- **MSM2T : 14-17⁺⁶ sa**

Pour quelles raisons ?

- **Pas de publications au-delà de 20 sa**
- **Peu de publication incluant les 18-20 sa**
- **Organisation générale de prise en charge**

Situation du problème

- **Patientes vues au-delà de 18 sa ne sont pas « rares ».**
- **Le dépistage de la Tri 21 est-il scientifiquement efficace uniquement dans les fenêtres préconisées ?**

- **Etude rétrospective**

(Muller et al., Prenat Diagnosis 2003)

- **AFP et hCG β**

- 4072 patientes à 18-35 sa
- 118 cas de Trisomie 21 à 18-35 sa
- 50596 témoins à 14-17 sa
- 63 cas de trisomie 21 à 14-17 sa

Taux d'amniocentèses induites

18-35 sa : **7,5%** versus **6,5 %** à 14-17 sa

Taux de détection de la trisomie 21

18-35 sa : **72%** versus **73 %** à 14-17 sa

- **Etude prospective 2007-2012**

(Dreux et al., AJOG 2013)

- **AFP et hCG β**

- 27648 patientes à 18-35 sa
- 30 cas de Trisomie 21 à 18-35 sa
- 27648 témoins randomisés à 14-17 sa
- 36 cas de trisomie 21 à 14-17 sa

8% de patientes >
38 ans

17% de patientes >
35 -37 ans

Taux d'amniocentèses induites

18-35 sa : **11,6%** versus **11,1%** à 14-17 sa

Taux de détection de la trisomie 21

18-35 sa : **83.3%** versus **85.7%** à 14-17 sa

CONCLUSION

1. Regarder le **calcul** de risque
 2. Regarder les **valeurs en MoM** de chaque marqueur
 3. Regarder le **commentaire** du biologiste
 4. Vérifier les **facteurs** pris ou non en compte (poids maternel, tabac, ethnie, ATCD T21)
1. Prescrire MSM1T de préférence
 2. La mesure de CN doit être conforme aux critères
 3. Si mesure CN non OK , prescrire MSM2T

S'il fallait ne retenir que trois points :

- $hCG\beta > 10$ MoM : risque de choriocarcinome ovarien
- $AFP > 2,5$ MoM : risque de spina bifida
- $PAPP-A$ (AFP) et $hCGb$ (hCG) $< 0,5$ MoM : risque de T18