

NOUVELLES MÉTHODES D'ÉVALUATION DU RISQUE DE TRISOMIE 21 EN CONSULTATION PRÉNATALE

X. CAPELLE (1), J.P. SCHAAPS (2), J.M. FOIDART (2)

RÉSUMÉ : La trisomie 21 est la première cause génétique de retard mental. L'âge maternel, principal facteur de risque, définit dans les années 70 la seule stratégie de dépistage. De nouvelles stratégies sont actuellement disponibles qui permettent une augmentation importante de la sensibilité et garantissent une meilleure sécurité en diminuant le taux de gestes invasifs. Ces stratégies reposent essentiellement sur des marqueurs échographiques et sériques maternels. La stratégie la plus spécifique, mais la plus complexe, repose sur le dépistage intégré, c'est-à-dire l'intégration du quadruple test sérologique du deuxième trimestre au test combiné du premier trimestre. Elle permet une sensibilité de 85% pour un taux de faux positifs de 0,9%, mais empêche de recourir à un diagnostic précoce. Des alternatives existent en réalisant des taux de détection similaires, mais au prix d'une augmentation du taux de faux positifs. Actuellement, le dépistage de la trisomie 21 ne bénéficie pas d'une coordination nationale; cela serait nécessaire pour assurer la formation des échographistes, réaliser des audits de qualité et réduire la disparité des pratiques.

MOTS-CLÉS : *Trisomie 21 - Dépistage - Clarté nucale - Marqueurs sériques maternels*

NEW METHODS OF PRENATAL SCREENING FOR TRISOMY 21
SUMMARY : Down syndrome is the most commonly recognized genetic cause of mental retardation. The risk of trisomy 21 is directly related to maternal age which can be viewed as the first screening test in the 1970's. New strategies for Down syndrome, having emerged with higher sensitivity and lower false-positive rate. These strategies are based on sonographic and maternal serum markers. The most specific but complex strategy is based on the integrated test, i.e., the integration of the quadruple test performed in the second trimester to the first trimester combined screening : for a 85 % detection rate , the false positive rate is estimated to 0,9 %. This strategy deprives the patient of an early diagnosis. Alternatives strategies do exist which can perform similar detection rate but with increasing false positive rate. To date Down syndrome, screening has not been coordinated by a national body; it would be usefull to ensure the sonographer formation, perform quality audit and decrease variations in practice.

KEYWORDS : *Trisomy 21 - Screening - Nuchal translucency - Maternal serum markers*

INTRODUCTION

Le diagnostic des anomalies chromosomiques est une cible incontournable de la consultation prénatale dans les pays développés. Il repose sur l'analyse du caryotype fœtal réalisé à partir d'un prélèvement de villosités choriales, de cellules amniotiques ou de sang fœtal. Ces examens ont un coût et présentent un risque non négligeable pour la grossesse en cours. L'objectif du dépistage prénatal pour la trisomie 21 consiste donc à identifier un sous-groupe de patientes enceintes considérées comme présentant un risque accru de donner naissance à un enfant trisomique.

Depuis le début des années 70 des enquêtes confirment l'intérêt socio-économique du diagnostic prénatal de la trisomie 21, première cause de retard mental (1).

L'âge maternel, principal facteur de risque, définit alors la seule stratégie de dépistage. Le seuil du dépistage prénatal est fixé à 35 ans en Belgique et dans les pays anglo-saxons (pour un seuil à 38 ans en France). Il correspond, d'une part, à un âge maternel où le coût du dépistage est équilibré par les économies réalisées en diminuant le nombre d'enfants trisomiques

et, d'autre part, à l'âge maternel où le nombre de fœtus trisomiques dépistés est équivalent au nombre de pertes fœtales causées par ce dépistage (en considérant 0,5 % de pertes fœtales en cas d'amniocentèse). Cette stratégie peu efficace ne détecte à l'époque que 30 % des fœtus trisomiques (2). La majorité sont, en effet, issus des patientes de moins de 35 ans qui, moins à risque mais plus nombreuses, se voient refuser l'accès au dépistage prénatal de la trisomie 21.

Par la suite, le progrès lié au développement de l'échographie, a permis la mise en évidence de signes d'appel des aneuploïdies alors que la découverte de marqueurs sériques maternels d'origine foeto-placentaire autorise une extension du dépistage à toutes les femmes enceintes.

PRINCIPE DU CALCUL DU RISQUE

LES MARQUEURS SÉRIQUES

Des différences de distribution de concentration de paramètres biologiques (hCG, B-hCG libre, oestriol non conjugué, alpha foetoprotéine, PAPP-A ou Pregnancy Associated Plasma Protein A et inhibine dimérique A) ont été observées entre la population de patientes porteuses d'un fœtus atteint de trisomie 21 et la population contrôle non T21. Ces variations biologiques sont indépendantes de l'âge maternel et sont influencées par certains facteurs comme le

(1) Assistant, Service de Gynécologie, CHU Bruyères, Liège.

(2) Professeur, Service de Gynécologie, CHR Citadelle, Liège.

poids, le tabagisme, l'origine ethnique ou le diabète dont il faut pouvoir tenir compte.

Le principe de dépistage de la trisomie 21 par les marqueurs sériques maternels est de calculer un risque individuel de trisomie 21 en pondérant le risque lié à l'âge par un facteur de correction lié aux valeurs de concentration de ces substances (3).

Ce calcul repose sur le rapport de vraisemblance ou likelihood ratio qui est le rapport, pour une concentration donnée du marqueur, de la fréquence de cette concentration dans la population T21 à sa fréquence dans la population normale. Par rapport aux populations témoins, les populations de fœtus trisomiques ont des concentrations sériques maternelles plus basses pour l'AFP et l'oestriol alors qu'elles sont plus hautes pour l'hCG et l'inhibine A. Ces valeurs sont exprimées en multiple de la médiane (MoM). La médiane des marqueurs est, par définition, égale à 1 MoM dans la population normale. Dans l'exemple représenté dans la figure 1, les valeurs à mesurer dans le sérum de la patiente à tester sont de 0,66 MoM d'AFP et de 2,2 MoM de hCG, soit un risque multiplié par 5 pour l'AFP et par 4 pour l'hCG. Le risque individuel pour cette patiente devient : risque lié à l'âge x likelihood ratio, soit pour une patiente de 20 ans $1/1500 \times 4 \times 5 = 1/75$.

A l'inverse, une patiente de 40 ans peut voir son calcul de risque faire tomber celui-ci en deçà des valeurs seuils si les marqueurs sériques sont favorables (4).

LES MARQUEURS ÉCHOGRAPHIQUES DU PREMIER TRIMESTRE

La clarté nucale (Fig. 2) est définie par l'espace normal sous-cutané entre la peau et les tissus mous recouvrant la nuque du fœtus. Son épaisseur augmente physiologiquement entre 11 et 14 semaines et peut être mesurée lors de l'échographie du premier trimestre selon des critères stricts définis par K. Nicolaïdes. L'hyperclarté nucale est liée à une accumulation liquidienne, soit par retard de résorption lymphatique, soit en rapport avec une cardiopathie ou de nombreux syndromes malformatifs. Elle constitue un marqueur des aneuploïdies et particulièrement de la trisomie 21. Snijders et collaborateurs (5) ont montré un taux de détection de 77 % de la trisomie 21 avec un taux de faux positif de 5 % en utilisant un seuil de clarté nucale supérieur ou égal au 95 percentile pour l'âge gestationnel.

Ainsi, pour un âge gestationnel donné, une clarté nucale mesurée au-delà du percentile

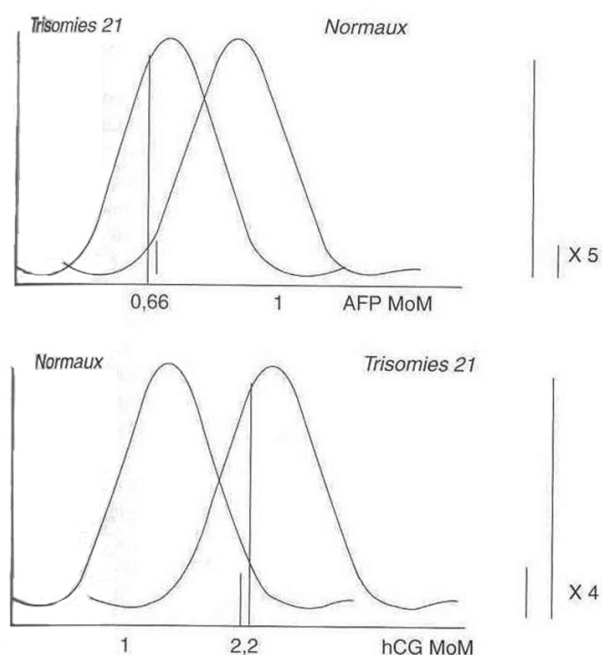


Figure 1. Courbes de distribution normale des concentrations d'alpha-fœtoprotéine (AFP) et de hCG pour des populations de fœtus trisomiques et non trisomiques. Le rapport de vraisemblance correspond à la probabilité qu'une valeur donnée appartienne à l'une ou l'autre population.



Figure 2. Aspect échographique normal d'une clarté nucale au premier trimestre.

95 multiplie le risque lié à l'âge par 13 tandis qu'une valeur normale le divise par 5.

D'autres marqueurs échographiques du premier trimestre ont été identifiés, comme l'absence des os propres du nez, l'ouverture de l'angle facial, la régurgitation tricuspide ou les anomalies doppler du canal d'Arantius. La puissance de ces marqueurs n'a pas encore fait l'objet d'une validation définitive à l'échelle de la population en raison de la difficulté technique de leur utilisation dans un dépistage à grande échelle (6).

TABLEAU I. PRÉVALENCE DES SIGNES ÉCHOGRAPHIQUES MAJEURS ET MINEURS DU SECOND TRIMESTRE ET LEUR RAPPORT DE VRAISEMBLANCE CALCULÉ À PARTIR DES PRÉVALENCES DANS CES DEUX POPULATIONS (8)

	Pop. tri. 21	Pop. non tri 21	LR positif	LR négatif
Anomalie majeure*	21,4 %	0,65 %	33	0,8
Nuque épaisse	33,5 %	0,6%	53	0,7
Humérus court	33,4 %	1,5 %	23	0,7
Fémur court	41,4 %	5,2 %	8	0,6
Hydronéphrose	17,6 %	2, 6 %	7	0,8
Ponctuation hyper-échogène intra-cardiaque	28,2 %	4,4 %	6	0,8
Hyper-échogénicité intestinale	13,3 %	0,6 %	21	0,9

pop. : population, LR : likelihood ratio ou rapport de vraisemblance * cardiopathie, omphalocèle ou hydrocéphalie.

LES MARQUEURS ÉCHOGRAPHIQUES DU SECOND TRIMESTRE

Ces marqueurs peuvent être majeurs ou mineurs selon la probabilité que leur mise en évidence soit associée à l'existence d'une trisomie 21. Les rapports de vraisemblance de quelques marqueurs sont repris dans le tableau I. Ils permettent, pour les signes majeurs, de calculer un risque individuel à partir d'un risque lié à l'âge. Ainsi, le risque de trisomie 21 est multiplié par 33 en cas de cardiopathie. Les signes mineurs sont définis par des rapports de vraisemblance nettement moins performants et ne doivent pas, s'ils sont isolés, constituer à eux seuls une indication de prélèvement fœtal (7, 8). Le «sonogramme génétique» consiste à établir un score. La présence d'un signe majeur (nuque épaisse, malformations) ou de l'association de deux signes mineurs au moins (humérus ou fémur courts, foyers hyperéchogènes intracardiaques, intestin hyperéchogène, pyélectasie, kyste des plexus choroïdes) justifie un diagnostic invasif.

LES DIFFÉRENTES STRATÉGIES ACTUELLES

L'âge maternel, les marqueurs échographiques et sériques du premier et du second trimestre sont les éléments sur lesquels s'appuie l'évaluation du risque pour la trisomie 21. Une politique de dépistage cohérente doit considérer au minimum la sensibilité du test utilisé, c'est-à-dire le taux de fœtus trisomiques détectés (vrais positifs), ainsi que le taux d'actes invasifs inutiles et potentiellement iatrogènes engendrés par ce dépistage (taux de faux positifs).

L'objectif est donc d'optimiser la stratégie de dépistage en combinant les informations four-

nies par des facteurs de risque statistiquement indépendants afin d'augmenter la sensibilité tout en diminuant le taux de faux positifs.

Plusieurs modalités de dépistage sont actuellement possibles et ont été évaluées à large échelle (9).

Ces stratégies reposent essentiellement sur les modalités suivantes.

PREMIER TRIMESTRE

Le test combiné permet de calculer un risque individuel à partir de l'âge maternel, de la mesure de la clarté nucale et des valeurs des marqueurs sériques maternels (PAPP-A et B-hCG libre). Il permet d'augmenter la sensibilité du dépistage à 85% pour un taux de faux positifs de 5%. Il nécessite cependant une formation spécifique des échographistes et un contrôle de qualité des mesures effectuées.

DEUXIÈME TRIMESTRE

Le triple test théoriquement réalisable entre 14 et 26 semaines gestationnelles par le dosage de l'alpha-foetoprotéine, de l'hCG et de l'oestriol non conjugué permet un taux de détection entre 60 et 70%. Le dosage supplémentaire de l'inhibine, non réalisé en routine dans notre pays, permet d'augmenter la sensibilité de ce quadruple test à 76%. Le sonogramme génétique réalisable pour une population de risque intermédiaire à élevé (35-39 ans) atteint un taux de détection de plus de 70% pour un taux de caryotype de 4% (10).

STRATÉGIES IMPLIQUANT DES TESTS DU PREMIER ET DU DEUXIÈME TRIMESTRE

Le dépistage intégré, permet de pondérer le risque du test combiné du premier trimestre (clarté nucale + PAPP-A + B-hCG libre), non communiqué à la patiente, par le quadruple test sérologique du deuxième trimestre. Il s'agit du test le plus performant et qui offre la plus grande sécurité (85% de sensibilité pour 0,9% de faux positifs). Il impose cependant un consentement éclairé complexe car, en ne communiquant pas le résultat intermédiaire du premier trimestre, on prive la patiente d'un dépistage précoce éventuel par biopsie trophoblastique.

Le dépistage séquentiel indépendant, en considérant de façon indépendante les résultats du test combiné et du quadruple test sérologique, provoque un taux de prélèvement excessif par sommation des taux de faux positifs caractéristiques de chaque test.

Le dépistage séquentiel en deux étapes, correspond au dépistage intégré mais avec possibilité de communiquer l'information intermédiaire à la patiente et d'autoriser un accès au diagnostic précoce. Ce dépistage séquentiel peut être conditionnel en définissant une catégorie de patientes à risque intermédiaire chez qui le test du second trimestre sera réalisé. Un diagnostic précoce sera proposé aux patientes à risque élevé après le test combiné. Les patientes à faible risque seront rassurées sans recourir au test sérologique du deuxième trimestre.

Ces deux dernières stratégies ont des performances presque aussi bonnes que le dépistage intégré (sensibilité de 85% pour un taux de faux positifs de 2%) en ayant l'avantage de préserver une possibilité de diagnostic précoce.

STRATÉGIE DE DÉPISTAGE SÉQUENTIEL CONDITIONNEL DU PREMIER TRIMESTRE

Nicolaïdes (11) propose la présence des nouveaux marqueurs échographiques du premier trimestre (absence des os propres du nez, ouverture de l'angle facial, régurgitation tricuspide ou les anomalies doppler du canal d'Arantius). Ces anomalies seront recherchées, chez un groupe de patientes à risque intermédiaire après le test combiné (clarté nucale + PAPP-A + B-hCG libre). Cette stratégie, non évaluée en population, permettrait une sensibilité de 96 à 98% pour un taux de faux positifs de 2 à 5%.

DISCUSSION

L'évaluation de ces stratégies est importante dans la mesure où elle permet de répondre à un double objectif : obtenir la meilleure sensibilité pour un taux de faux positifs le plus faible. L'optimisation de ces paramètres ne peut faire l'impasse sur une estimation correcte de l'âge gestationnel par l'échographie du premier trimestre. Ainsi, à 12 semaines, en majorant l'âge gestationnel réel d'une semaine, on modifie le calcul de risque du test combiné par un facteur 2,2.

Les progrès réalisés sont autant le fait d'une meilleure détection que celui d'une sécurité accrue pour les trop nombreux fœtus sains qui payent un lourd tribut au dépistage.

Entre 1996 et 2005, la proportion de femmes enceintes de plus de 35 ans est passée de 10 à 19% dans la Communauté française de Belgique (12). En mettant le seuil à 35 ans, il faudrait réaliser 19 fois plus d'actes invasifs que dans une stratégie intégrée en dépistant 50% de fœtus trisomiques en moins (Tableau II).

TABLEAU II. SÉCURITÉ DE DIFFÉRENTES STRATÉGIES DE DÉPISTAGE POUR UNE SENSIBILITÉ STANDARDISÉE À 85% EN COMPARAISON AVEC UN DÉPISTAGE BASÉ SUR L'ÂGE MATERNEL. PROJECTION POUR 100.000 NAISSANCES PAR AN (+/- 110.000 NAISSANCES /AN EN BELGIQUE) SOIT 200 FŒTUS TRISOMIQUES 21 DONT 170 SERONT DIAGNOSTIQUÉS (1, 9, 12)

	Proportion de caryotypes selon la stratégie	Taux de détection	Actes invasifs	Pertes fœtales
Dépistage intégré	1%	170/200	1000	5 à 10
Dépistage combiné T1 (PAPP-A, B hCG, clarté nucale)	4%	170/200	4000	20 à 40
Triple test sérologique T2	9%	170/200	9000	45 à 90
Clarté nucale	15%	170/200	15000	75 à 150
Age > 35	19%	120/200	19000	85 à 190

Avec un taux de diagnostic invasif proche de 11% (13), comme le montrent les études menées en population, Rozenberg (7) estime que pour un cas de trisomie 21 dépistée, deux grossesses saines sont interrompues pour fausse-couche des suites d'un geste invasif. Il convient donc d'éviter les stratégies séquentielles indépendantes qui comportent des taux de faux positifs importants.

Il importe également de considérer la performance des différentes stratégies de dépistage selon le terme de la grossesse auquel le test est réalisé.

L'histoire naturelle des fœtus trisomiques 21 fait spontanément chuter la prévalence de 20/10.000 grossesses au premier trimestre à 9,2/10.000 à terme. Cela implique qu'un test du premier trimestre avec une sensibilité de 80% ne sera pas plus efficace qu'un test du second trimestre avec une sensibilité de 71%. Comme le souligne Daffos (1), un diagnostic toujours plus précoce a tendance à transformer un nombre important de fausses couches spontanées en interruption médicale de grossesse au retentissement psychologique très différent.

Le test intégré du second trimestre semble le plus performant et le plus sécurisant; cependant sa complexité pose le problème de sa compréhension et de son acceptabilité par les patientes.

Le test combiné du premier trimestre, plus facilement compréhensible, permet de résoudre en une étape la question anxiogène de la trisomie 21 avec une sensibilité de 84% pour un taux d'actes invasifs de 5 %.

CONCLUSION

Il est actuellement possible d'étendre le dépistage de la trisomie 21 à toutes les femmes enceintes en augmentant le taux de détection et en diminuant le nombre d'actes invasifs. Une stratégie de dépistage doit être acceptée, et donc bien comprise, par les patientes. Les techniques utilisées doivent être simples, fiables et reproductibles. Un dépistage basé uniquement sur l'âge est devenu inadapté. En Belgique, le remboursement des tests sérologiques du premier ou du second trimestre autorise la pratique d'un test combiné du premier trimestre.

Au vu de la disparité des pratiques actuelles et de leur complexité croissante (14), un programme national de dépistage devrait être mis en place. Cela impliquerait une formation pour

les échographistes et un contrôle de qualité de la mesure de la clarté nucale et des marqueurs sériques. Une évaluation de la performance de ce programme ainsi qu'une pratique standardisée permettrait une nécessaire amélioration de l'information donnée aux futures mères.

BIBLIOGRAPHIE

1. Daffos F.— Dépistage de la trisomie 21 : que voulons nous et que faisons-nous vraiment ? *Médecine fœtale et échographie en gynécologie*, 2005, **63**, 5-13.
2. Kumar S, O'Brien A.— Recent development in fetal medicine. *Br Med J*, 2004, **328**, 1002-1006.
3. Moineau M P, Guenet D, Codet J P, Morin J F.— Estimation du risque de trisomie 21 fœtale par les marqueurs sériques maternels. Principe du calcul de risque. *Médecine fœtale et Echographie en Gynécologie*, 2005, **64**, 13-17.
4. Muller F.— Marqueurs sériques maternels de la trisomie 21 fœtale, in Cabrol D, Pons JC, Goffinet F Ed. *Traité d'Obstétrique*. Flammarion, Paris, 2003, 301-305.
5. Snijders RJ, Noble P, Sebire N, et al.— UK multicentre project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and nuchal-translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. Fetal Medicine Foundation First Trimester screening group. *Lancet*, 1998, **352**, 343-346.
6. Debiève F.— Dépistage de la trisomie 21 : une stratégie optimale ? *Gunaïkeia*, 2006, **11**, 210-12.
7. Rozenberg P, Bussièrès L, Senat MV.— Dépistage de la trisomie 21 en France : le consensus du pire. *J Gynécolog Biol Reprod*, 2007, **36**, 95-103.
8. Sonek J D, Cicero R, Neiger R, Nicolaïdes KH.— Nasal bone assesment in prenatal screening for trisomy 21. *Am J Obstet Gynecol*, 2006, **195**, 1219-1230.
9. Malone FD, Canick JA, Ball RH, et al.— First-trimester or second-trimester screening, or both, for Down's syndrome. *N Eng J Med*, 2005, **106**, 288-294.
10. Benacerraf BR, Nadel A, Bromley B.— Identification of second-trimester fetuses with autosomal trisomy by use of a sonographic scoring index. *Radiology*, 1994, **193**, 135-140.
11. Nicolaïdes KH.— Screening for chromosomal defects. Bruxelles mars 2007, conférence ABEFUM.
12. BDMS – O.N.E. Rapport annuel 2006.
13. Audibert F, Dommergues M, Benattar C, et al.— Screening for Down syndrome using first-trimester ultrasound and second-trimester maternal serum markers in a low risk population : a prospective longitudinal study. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2001, **18**, 26-31.
14. Reynolds TM.— Down's syndrome screening : a controversial test, with more controversy to come. *J Clin Pathol*, 2000, **53**, 893-898.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. J.M. Foidart, Service de Gynécologie-Obstétrique, CHR Citadelle, Liège, Belgique.