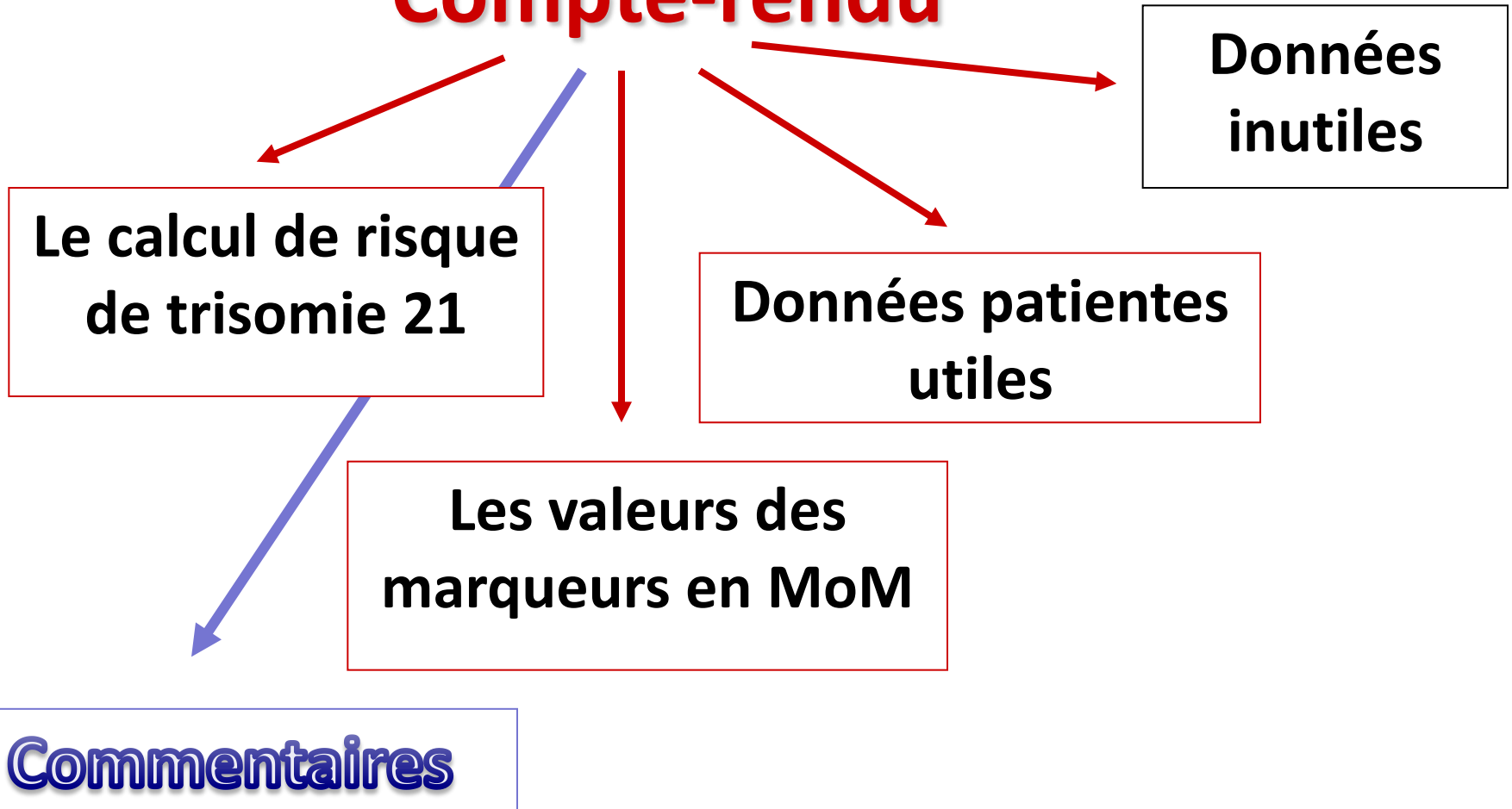


Marqueurs sériques du dépistage de la Trisomie 21 : **Profils atypiques**

Situation du Problème

Compte-rendu



Pourquoi faire un commentaire ?

- Loi 30 mai 2013 sur réforme de la biologie médicale.
Art L-612-11-3 : « La phase post-analytique comprend la validation, **l'interprétation contextuelle** du résultat et la communication appropriée du résultat au clinicien et au patient ».
- L'arrêté du 23 juin 2009 précise que « Le commentaire du calcul de risque et les limites à ce calcul **sont clairement explicités** notamment si les valeurs des marqueurs sont au-delà des bornages du logiciel utilisé ».

Le commentaire du biologiste est donc une obligation réglementaire.

Deux petits rappels

Rappel 1 : Concernant le calcul de risque de trisomie 21

- Seuil **1/250** : soit supérieur, soit inférieur.
- Facteurs pris en compte dans le calcul de risque :
 - âge maternel : rôle **majeur**
 - âge gestationnel : rôle **majeur**
 - don ovocyte : rôle **majeur (âge maternel)**
 - ATCD Tri 21 : rôle **majeur**
 - poids maternel : jusqu'à **30%** en plus ou en moins
 - tabac : hCG diminuée de **30%**
 - ethnie : 15 à **40%** (PAPP-A)

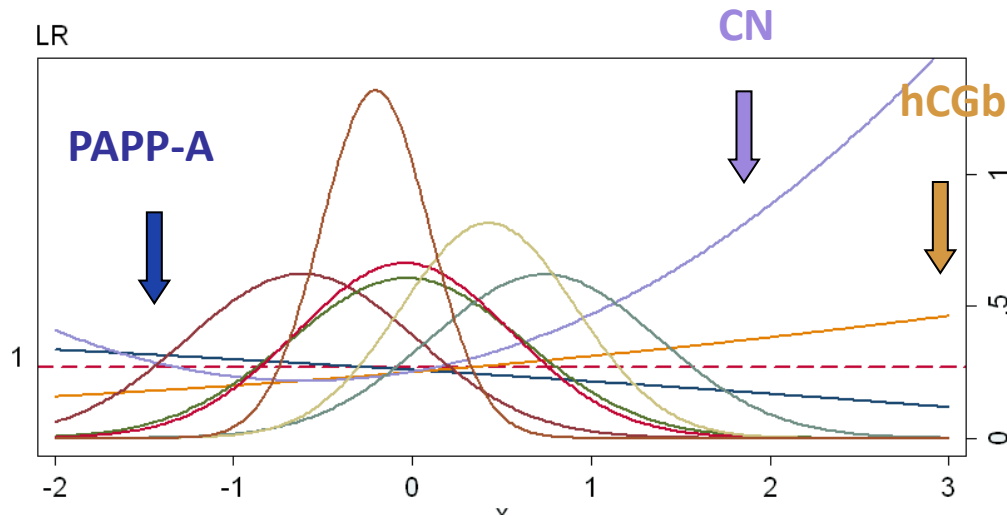
Les facteurs pris en compte sont indiqués :

le prescripteur doit les vérifier.

Si erreur constatée : demander un nouveau calcul

Rappel 2 :

Rôle de la CN dans le calcul de risque de trisomie 21



Rôle majeur de la CN par rapport aux marqueurs biochimiques : courbes des LR.

Un score Herman ≥ 7 est nécessaire.

Quand un profil est-il atypique ?

- . PAPP-A < 0,25 MoM
- . PAPP-A > 2,5 MoM
- . hCG β < 0,25 MoM
- . hCG β > 10 MoM
- . AFP > 2,5 MoM

Devant un profil atypique, il faut en premier lieu vérifier l'âge gestationnel pris en compte par le biologiste : DDG et Date de prise de sang

1. Situations « simples »

Cas AFP élevée

- **AFP > 2,5 MoM (concerne 1% des patientes)**
 - Saignements foeto-maternel (80% des cas)
 - **DFTN (spina bifida) : le risque est multiplié par 40**
 - Omphalocèle, laparoschisis
 - Syndrome néphrotique (rare)
 - Epidermolyse bulleuse (très rare)

AFP élevée (suite)

C'est potentiellement grave : donc il faut gérer ces cas.

- ECHO de contrôle AVANT 22 sa (signes majeurs).
- Etude de la cinétique de AFP (80% retour à la normale mais ... ATTENTION c'est ce nouveau risque qui DOIT être pris en compte car il a été minimisé à tort par l'AFP élevée pour cause non liée à T21).

- Si l'AFP reste très élevée ou augmente :

- . amniocentèse pour dosage AFP du LA
- . soit AFP du LA est élevée : cause foétale
- . soit AFP du LA est normale : cause placentaire

- Gestion difficile du syndrome néphrotique et de épidermolyse bulleuse.

SPAGGIARI E, et al. Management strategy in pregnancies with elevated second-trimester maternal serum alpha-fetoprotein based on a second assay. AMJOG 2013;208:303^e1-7.

Cas AFP basse

- **AFP < 0,25 MoM (concerne 2% des patientes)**
 - Risque **TRI 18** si associé à une hCG β (hCG) basse.
 - **Aucune** autre pathologie.
 - Cas particulier AFP à zéro : déficit génétique en AFP
= zéro conséquence pour la mère, ou pour le fœtus.

*MULLER F, DREUX S, SAULT C, GALLAND A, PUISSANT H, COUPLET G, LEMAY C,
LARCHER ME, RENOM G, ABA Group.*

*Very low alpha-fetoprotein in Down syndrome maternal serum screening.
Prenatal Diagnosis 2003;23:584-587.*

Cas PAPP-A élevée

- PAPP-A > 2,5 MoM (concerne 2% des patientes)
 - Risque vasculaire placentaire si associé à hCG β > 2,5 MoM
 - Aucune autre pathologie décrite si isolément élevée

Cas PAPP-A basse

- **PAPP-A < 0,25 MoM (1% des patientes)**

- **Tri 21** : calcul risque sera le plus souvent $> 1/250$

- **Tri 18** : si hCG β est aussi $< 0,25$ MoM

- **PAPP-A proche de zéro : Cornélia de Lange**

- Concerne $< 0,01\%$ des patientes

- (1/3 des Cornélia de Lange seulement ont une valeur basse)

- Le risque est multiplié par > 100 .

- **Que Faire ?**

- **Tri 21** : si risque $< 1/250$, vérification de tous les éléments.

- **Tri 18** : Echographie supplémentaire (rechercher signes majeurs et faire un point de croissance supplémentaire).

- **Cornélia de Lange** : signes échographiques spécifiques.

- Grossesse à risque de RCIU et prématurité (?).

Remarque : La PAPP-A basse est associée à un risque vasculaire, mais la médiane observée dans ce type de pathologie est à 0,8 MoM, donc ne rentre pas dans le cadre de la gestion des valeurs très basses.

Cas hCG β élevée, MSM1T ou MSM2T

- hCG β > 2,5 MoM mais inférieure à 5 MoM (concerne 10% des patientes)
 - Tri 21 : Vérifier tous les facteurs et l'image CN
 - Ne rien faire d'autre
- hCG β entre 5 - 10 MoM (concerne 1% des patientes)
 - Tri 21
 - Risque placentaire (RCIU vasculaire, pré-éclampsie)
Le risque est corrélé à la valeur d'hCG MoM.
- hCG β > 10 MoM (concerne 0,1% des patientes)
 - Ces cas rares doivent être discutés en CPDPN
 - Voir diapos suivantes

Cas hCG β élevée, MSM1T ou MSM2T

- hCG β > 10 MoM (concerne 0,1% des patientes)
 - **Tri 21.**
 - Risque **placentaire** (RCIU vasculaire, pré-éclampsie)
Le risque est corrélé à la valeur d'hCG MoM.
CAT : doppler, suivi croissance, suivi pré-éclampsie.
 - Risque de **Trisomie 16** confinée au placenta (RCIU).
CAT : Pas obligatoirement biopsie de trophoblaste.
Suivi croissance fœtale. Si **RCIU**, BT se discute.
 - Risque de **choriocarcinome** ovarien ou placentaire
CAT : Echographie avec spécialiste de ce problème.
Cinétique de hCG β (3 semaines) et comparaison à hCG totale.
 - Echographie fœtale : triploïdie ? Tri 13 ?
 - **Attention au calcul de risque de T21 forcément borné (voir plus loin).**

Cas hCG β élevée, MSM1T ou MSM2T

- **Interprétation simplifiée d'une hCG/hCG β élevée :
Regarder le 2^{ème} marqueur.**
 - Si le 2^{ème} marqueur (AFP ou PAPP-A) est **bas**, ce profil est plus en faveur d'une **TRI 21**.
 - Si le 2^{ème} marqueur est **élevé**, ce profil est plus en faveur d'un risque vasculaire **placentaire**.

Cas hCG β ou hCG basse MSM1T ou MSM2T

- hCG β < 0,25 MoM quelle que soit PAPP-A ou AFP (concerne 1% des patientes)
 - **Tri 18** : le risque est multiplié par **100**
 - MSM1T : 70% des cas sont décelés
 - MSM2T : 33% des cas sont décelés
 - CAT : Echographie orientée T18, avant 22 sa ou à 22 sa (politique du CPDPN/Réseau).
 - MFIU

Cas hCG β ou hCG basse MSM1T ou MSM2T

- hCG β et PAPP-A (AFP) < 0,5 MoM
(concerne 2% des patientes)
 - **Tri 18** : le risque est multiplié par **50**
 - MSM1T : 81% des cas sont dépistés
 - MSM2T : 33% des cas sont dépistés
 - CAT : Echographie orientée T18, avant 22 sa ou à 22 sa
(politique du CPDPN/Réseau).
 - MFIU

2. Situations « complexes »

- Cas d'un jumeau évanescent
- Cas du dépistage après 18 sa
- Cas des grossesses gémellaires

Jumeau évanescent

- **Soit embryon non visible (œuf clair) ou LCC NON mesurable**
 - PAPP-A et hCG β identiques à population témoin
 - **MSMT1 utilisables (monofoetale)**

- **Soit embryon visible (LCC mesurable)**
 - Élévation importante de PAPP-A (**50%**)
 - Sous-détection de la trisomie 21
 - **MSMT1 non utilisables**
 - MSMT2 mais ... **6 semaines de délai nécessaires**
(PAPP-A et AFP demi-vie longue de 3 semaines)

Dépistage tardif

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

Dépistage T21 au-delà de 18 sa :

- n'est pas une perte de chance.
- même taux de détection, et même taux d'amniocentèses induites que MSM2T entre 14-18 sa.
- peut être combiné à la mesure de CN si score Herman > 7 , ce qui conduit à une nette diminution du taux d'amniocentèses générées.

Conclusion Interprétation MSM

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)
5. Prescrire MSM1T de préférence
6. La mesure de CN doit être conforme aux critères
7. 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

Dépistage sériqué et Gémellaires



1. Valeurs de références des MSM2T

2003, n = 3043 :

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

2. Etude 2008

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

3. 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)

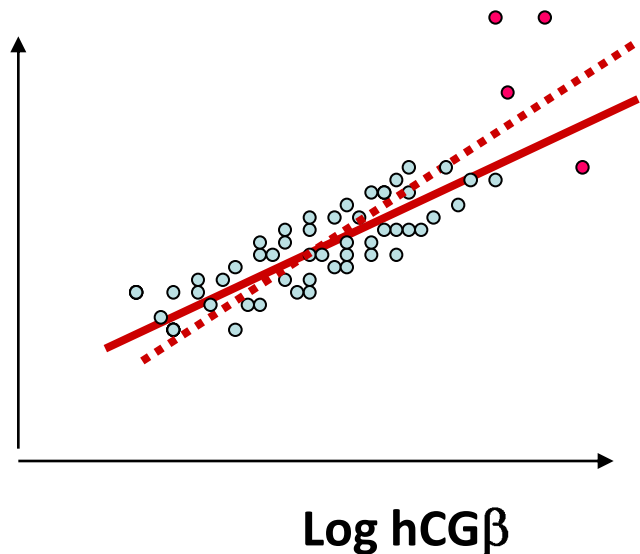
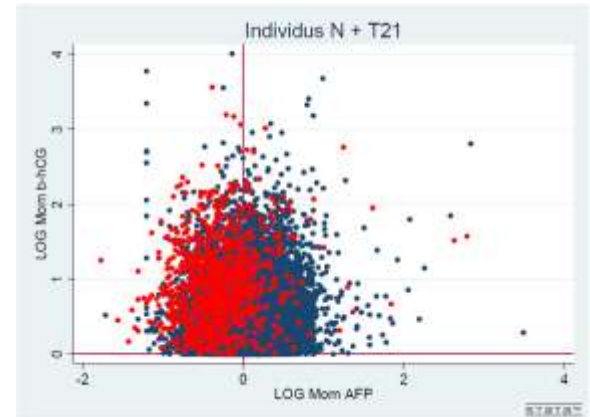
Gémellaires En pratique ...

- Age + CN et expliquer (éventuellement sous couvert d'une politique Réseau/CPDPN) 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

Conséquence des valeurs hautes

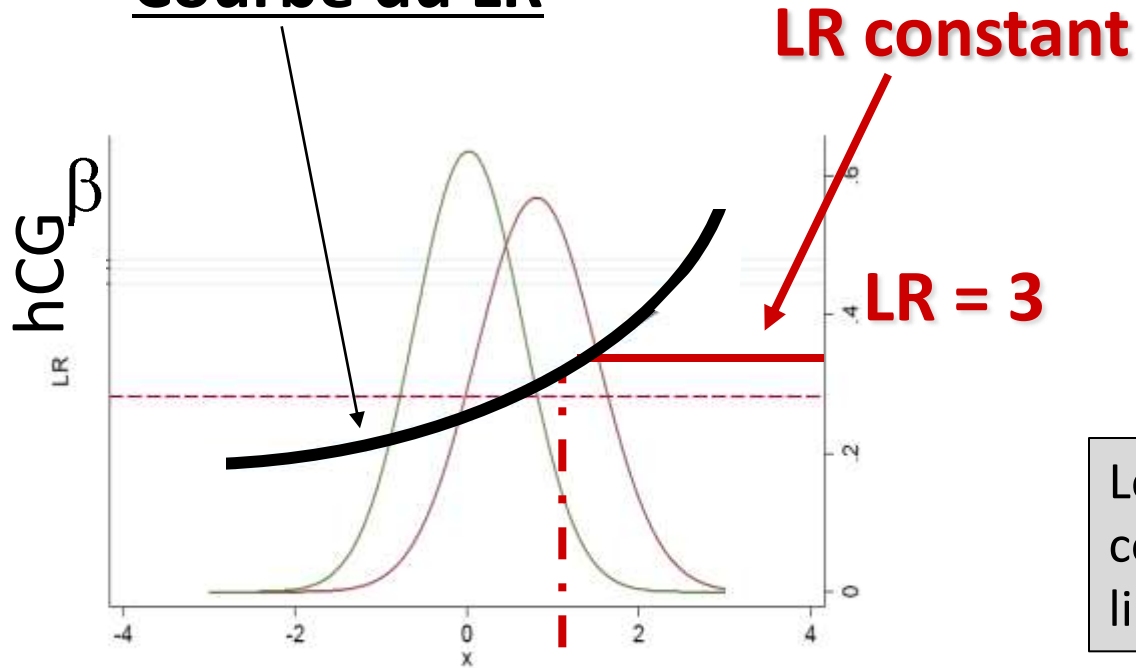
- **Incertitude sur la modélisation**

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



✓ soit on fait abstraction des valeurs hautes peu fréquentes, et la modélisation est solide pour les valeurs plus basses et plus fréquentes : c'est le choix adopté par tous les logiciels.

Courbe du LR



Le bornage sur hCG β MoM conduit au bornage du likelihood ratio.

- Un bornage bas et un bornage haut sont appliqués sur tous les marqueurs et sur tous les logiciels (MSM1T et MSM2T).
- En pratique seul le bornage haut sur hCG β (hCG) a un impact sur le calcul de risque. Il est à 5 MoM (sauf 10 MoM Siemens).

Impact du bornage sur le calcul de risque trisomie 21

Valeur vraie en MoM de hCG β est indiquée sur le CR.
Mais c'est la valeur bornée qui est prise en compte pour le calcul de risque de Trisomie 21.

Le risque de Trisomie 21 est minimisé par le bornage.

Exemple : patiente de 30 ans.

hCG β à 9 MoM ; mais 5 MoM est pris en compte.

Risque calculé (borné) est à **1/265**.

Mais, le risque sans bornage serait à **1/145**.

Risque minimisé a des conséquences à 3 niveaux :

- La **discussion du risque** avec la patiente est faussée, ex : 1/265 versus 1/145.
- **MSM2T : la combinaison** avec **CN** est très discutable car elle s'applique sur un risque minimisé. **Elle ne peut être faite qu'en connaissance de cause.**
MSM1T : la combinaison est effectuée car « obligatoire ».
- **Combinaison** secondaire avec le LR d'un **autre signe** échographique est appliqué sur un risque minimisé.
- Nov 2010 ABM, Commission de suivi : commentaire mis en place :
« Le risque de T21 est sous-estimé en raison du bornage du marqueur X à Y MoM ».

Que faire ? ? ? ?

- Soit on considère que le risque borné est un risque calculé par un logiciel marqué CE, validé ANSM.
Donc on le prend en compte ... et voilà.
- Soit on considère que le risque est sous-estimé ... mais de combien ?
- Faut-il faire une amniocentèse ?
Elle ne sera pas prise en charge si risque $< 1/250$.
- Inutile de faire un 2^{ème} prélèvement MSM2T.
- Faut-il faire un « Genetic scan » ?
- Supprimer le commentaire, mais dans l'arrêté du 23 juin 2009.
- Etude scientifique et publier les nouvelles équations intégrant ces valeurs extrêmes.