



STRATEGIES du DEPISTAGE et du DIAGNOSTIC PRENATAL de la TRISOMIE 21

Françoise Muller
Biochimie- Hormonologie
Hôpital Robert Debré, Paris
Université Versailles-Saint Quentin en Yvelines

francoise.muller@rdb.aphp.fr

Le **dépistage prénatal de la trisomie 21 repose sur trois critères :**

- . Age Maternel**
- . Signes échographiques**
- . Marqueurs sériques maternels**

Ces critères peuvent être utilisés de façon **indépendante ou de façon **combinée**.**

Ce dépistage précède la phase de **diagnostic qui repose sur l'amniocentèse et le caryotype foetal.**

Historique rapide du dépistage T21

- **1981** : âge maternel seul : seuil à 40 ans puis 38 ans.
- **1985** : signes échographiques au 2^{ème} trimestre
- **1997** : marqueurs sériques maternels.
- **2005** : mesure de clarté nucale (seuil 3 mm)
- **2010** : combinaison des signes et suppression du critère âge maternel.

Organisation à l'échelon national

- **Deux périodes : 1997-2009**

- 81 **laboratoires** de biologie agréés MSM/5000 LBM
- 77 laboratoires agréés **Cytogénétique**
- 45 **CPDPN** (autorisation d'IMG)

- **Période : à partir de 2010**

- 87 **laboratoires** de biologie agréés MSM/5000 LBM
- 77 laboratoires agréés **Cytogénétique**
- 45 **CPDPN** (autorisation d'IMG)
- 4500 **échographistes**
- 44 **RPN** délivrent les habilitations des échographistes

Organisés ensemble

Organisation à l'échelon national

Réglementation par arrêtés dès 1997

- Contraintes information, consentement, signatures
- Contraintes techniques et d'assurance qualité
- Bilan annuel d'activité : connaître caryotypes et issues

Nb points très nouveaux pour un laboratoire de biochimie :
vérification des signatures,

Contraintes techniques : **matériel défini** à choisir parmi 4
industriels, **couplage** marqueur 1, marqueur 2, **logiciel de calcul de
risque**, **commentaire** du résultat, ...

Assurance qualité supplémentaire : suivi des médianes, ...

Bilan d'activité : connaître caryotypes et issues.

1997 à 2009

Trois stratégies de dépistage coexistent :

- Age maternel seul : seuil à 38 ans
- Age + MSM2T + CN
- Signes échographiques 2T (puis + CN 1T)

Dépistage sérique maternel au 2^{ème} trimestre

- AFP
- hCG ou hCG β
- Estriol en plus : possible, mais non obligatoire

Bilan des du dépistage T21 à l'échelon national

2009

Age maternel	32500 caryotypes	421 Tri 21
MSM	37000	403
Signes Echo	17000	984

Total **90000 caryotypes**
1808 Tri 21 diagnostiquées

820 000 femmes enceintes, 11% amniocentèses.

Prévalence Tri 21 à la naissance :

13 p10000 en 1997 et < 4 p10000 en 2009

Pourquoi changer ?

- Apparition de marqueurs sériques au 1^{er} trimestre
- Mesure de CN au 1^{er} trimestre
- Rapport demandé à HAS en 2006
- Rapport remis en Juin 2007
- Groupes de travail ABM, AFSSAPS, CNAM
- Texte réglementaire : **Arrêté 23 Juin 2009**

3 juillet 2009

JOURNAL OFFICIEL DE LA RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Texte 23 sur 81



ÉVALUATION DES STRATÉGIES DE DÉPISTAGE DE
LA TRISOMIE 21

Recommandation en santé publique

Juin 2007

Décrets, arrêtés, circulaires

TEXTES GÉNÉRAUX

MINISTÈRE DE LA SANTÉ ET DES SPORTS

Arrêté du 23 juin 2009 fixant les règles de bonnes pratiques en matière de dépistage et de diagnostic prénatals avec utilisation des marqueurs sériques maternels de la trisomie 21

Modifications

Trois objectifs :

- **Diminuer** le Nb d'amniocentèses (risque iatrogène).
- Faire un diagnostic au **premier** trimestre.
- Avoir une approche **globale** du dépistage de la Tri 21, échographie (CN) et dosages biochimiques.

Solution :

- **Calcul combiné** des facteurs de risque.
- Suppression de l'âge maternel seul trop générateur d'amniocentèses « inutiles ».

à partir de 2010

Trois stratégies de dépistage sérique coexistent :

- Age + **MSM1T** + CN : Dépistage **combiné**
- Age + **MSM2T** + CN : Dépistage **séquentiel intégré**
- Age + **MSM2T** : Dépistage **2T**

- **Age maternel** seul : reste possible : **dérogation**
- **Mesure de CN** : seuil à 3,5 mm : dépistage **conditionnel**
- **Signes échographiques 2T**



Marqueurs sériques

- Age + **MSM1T** + CN : hCG β et PAPP-A
- Age + **MSM2T** + CN : hCG β (hCG) + AFP (+ uE3)
- Age + **MSM2T** : hCG β (hCG) + AFP (+ uE3)

- **MSM1T** : hCG totale nettement moins efficace.
: AFP inefficace pour la T21, très peu efficace pour le spina bifida.

- **MSM2T** : hCG β un peu plus efficace que hCG totale, mais plus fragile à la conservation.
: uE3 technique initialement très peu fiable (20% de CV), une seule technique actuellement (PerkinElmer) (CV à 5%).

Fenêtres du dépistage

- CN : hyperclarté nucale : 1^{er} trimestre seulement
fenêtre stricte : LCC 45 à 84 mm (11-13⁺⁶)
- hCG β : pas de fenêtre : 8 sa à 17⁺⁶
- PAPP-A : de 8 sa à 13⁺⁶
- AFP : de 14 sa à 17⁺⁶

Le facteur limitant est la fenêtre de CN stricte.

Aucune dérogation possible.

MSM1T intègrent forcément la CN : donc 2^{ème}

prélèvement demandé pour réaliser MSM2T si CN hors de cette fenêtre.

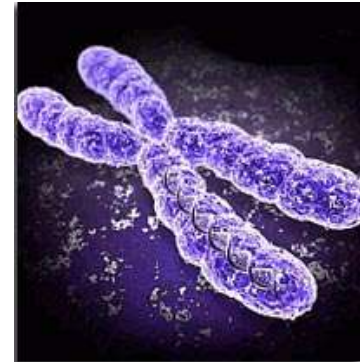
- **Dépistage**

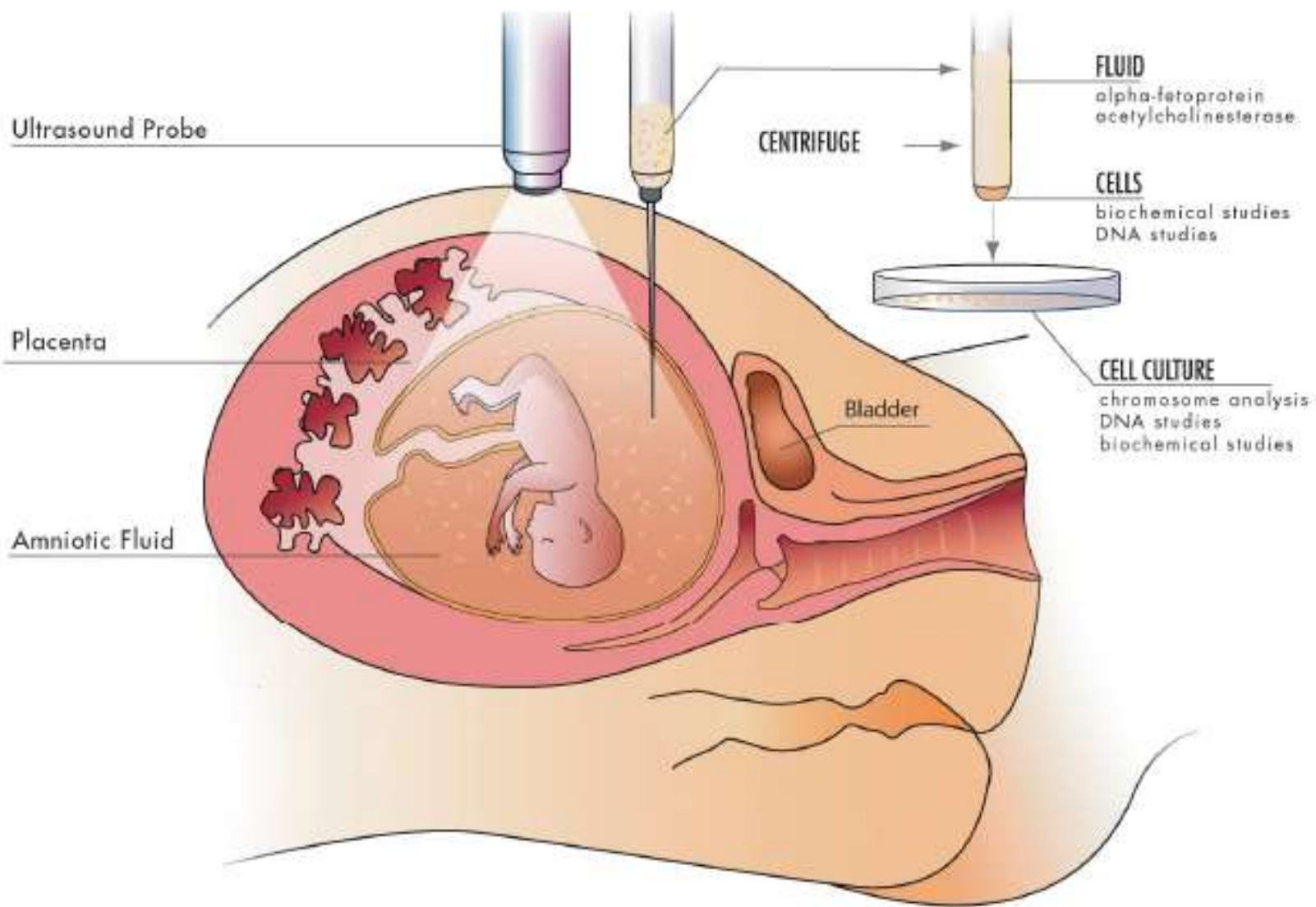
- Marqueurs sériques maternels
 - dosages de marqueurs biochimiques
 - calcul de risque par le laboratoire
 - si calcul \geq seuil 1/250 => Diagnostic
- Age maternel seuil à 38 ans
- Antécédent de trisomie 21
- Anomalie chromosomique parentale



- **Diagnostic**

- Caryotype fœtal sur liquide amniotique (ou biopsie de trophoblaste)
- Risque iatrogène (1% mort fœtale ou prématurité)





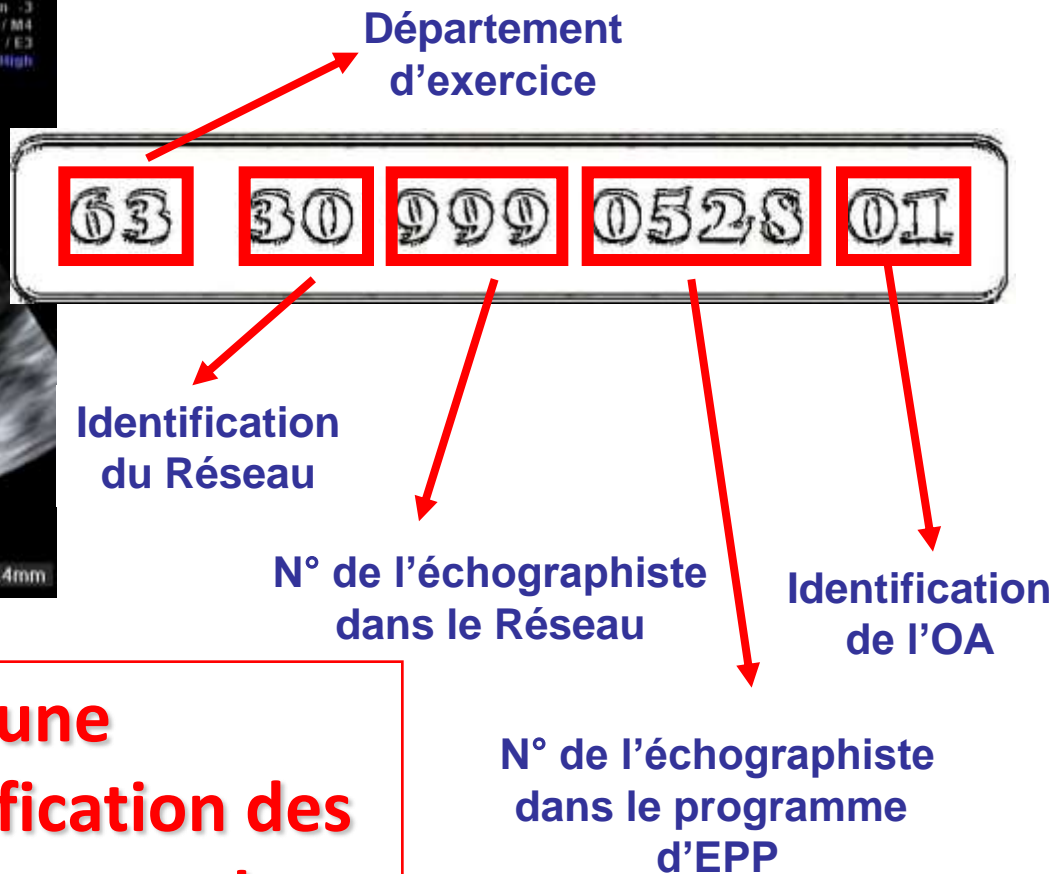
Dépistage combiné du 1^{er} trimestre

- Trois marqueurs intégrés dans un calcul de risque.
- La **qualité** doit être identique pour les trois marqueurs.
- Qualité « maîtrisée » pour les marqueurs biochimiques.
- Mesures échographiques ?
 - Il a fallu mettre en place le CQ :
 - des appareils
 - des échographistes : ils sont 4500 !
 - des images

Quelle assurance qualité pour l'échographie ?

- Validation de l'**échographiste** : EPP
- Numéro d'Identification **attribué par le Réseau de Périnatalité** de la région sur des critères variables selon les RPN (note à EPP, aucun critères, ...).
- Validation de l'**échographe** :
 - . Maintenance obligatoire
 - . Critères précis (décret 23 juin 2009)
- Qualité des **images** :
 - . Critères définis par les professionnels
 - . Décret du 23 juin 2009

L'existence de ce Numéro d'Identification atteste auprès du biologiste de la responsabilité de l'échographiste pour ses images.



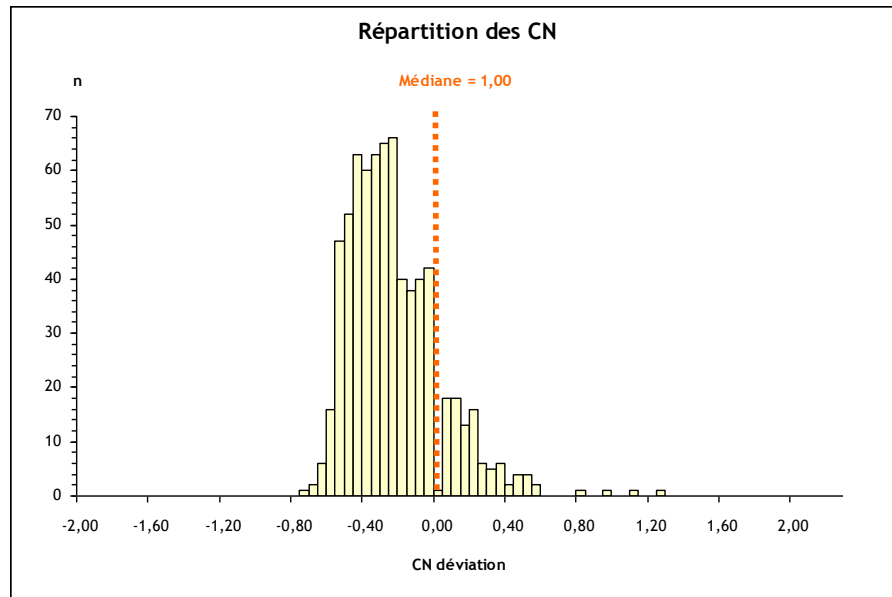
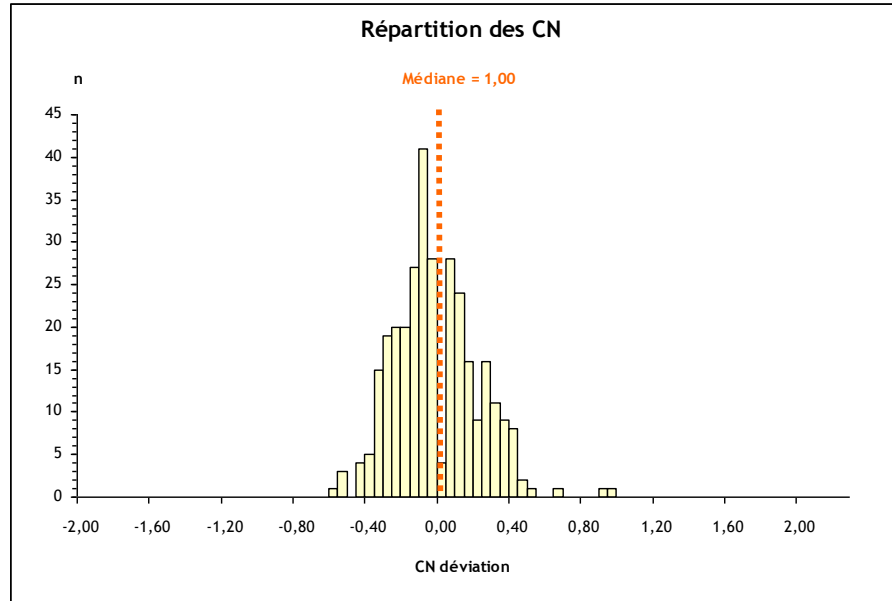
Aucune vérification des images par le biologiste.



Organisation du suivi des mesures CN

- Données collectées à partir des laboratoires.
- Données analysées par ABM.
- Données de chaque échographistes envoyées à chaque Réseau.
- Médiane globale des mesures de CN est à **0,83 MoM** versus 1 MoM attendu.
- Déviation qui diminue le nombre de patientes à risque ... et le nombre de cas de T21 dépistés.

Déviatiun des mesures de CN



En pratique, prescription et résultats

. Le Prescripteur prescrit :

- MSM1T en première intention
- quel que soit l'âge maternel
- donne une fenêtre de date pour réaliser l'échographie puis la prise de sang maternel
- informe la patiente qui signe le document
- signe le document

En pratique, prescription et résultats

. Le prescripteur reçoit les résultats

- il **vérifie** la qualité de l'échographie
- si qualité insuffisante : il prescrit MSM2T
- il **vérifie** chaque donnée rentrant dans le calcul de risque (âge maternel, DDG, poids, ...)
- il **explique** les résultats du calcul de risque, des MoM et du commentaire
- il **organise** la suite de la prise en charge de la grossesse en fonction de ces résultats.
- il peut demander conseil au laboratoire
- il peut demander conseil au CPDPN

En pratique, prescription et résultats

. L'échographiste reçoit les résultats

- il s'assure de l'exactitude des données échographiques prises en compte dans le calcul de risque

. Le laboratoire

- demande le résultat du caryotype des patientes à risque
- demande l'issue de grossesse : le prescripteur lui répond (!)

ORGANISATION DU DEPISTAGE

Laboratoires

- Clubs Utilisateurs
- ABA

Echographistes

- CFEF
- SFAPE
- CNGOF

Réseaux de Périnatalité

- Fédération des réseaux

ARS

CPDPN

ABM

AFSSAPS

DGS et HAS



Conclusion

Nombreuses particularités du dépistage de la T21 :

- **Encadrement** réglementaire concernant les acteurs, les méthodes et les réactifs.
- Acteurs **nombreux**.
- **Bilan** national permet d'évaluer précisément les politiques de santé mises en place.
- **Choix** des patientes et encadrement qualité des professionnels garant de l'**éthique**.

Avenir : éviter l'amniocentèse ?

- Cellules fœtales dans la sang maternel
- **ADN fœtal**
- ARN foetal

