

## Recommandations de la commission de standardisation des marqueurs sériques maternels

### Président de la STBC

Pr Taieb Messaoud

### Coordinatrice de la commission

Pr Ghaya Merdassi

### Membres

Pr Chakib Mazigh

Pr Sélima Ferchichi

Pr Olfa Bahri

Dr Elyes Slim Ghedira

Dr Nejib Barouni

Dr Wadie Khrouf

Dr Haitham Jguirim

Dr Hamdi Dhaouadi

Dr Anis Ben Amor

Dr Noomen Battita

### PREAMBULE

Ce document vise à apporter aux confrères biologistes médicaux exerçant en Tunisie les outils scientifiques et pratiques nécessaires pour une harmonisation de la pratique du dépistage de la Trisomie 21 (T21) au niveau national.

L'objectif est de pallier tant que possible à la discordance inter-laboratoires et inter-solutions des résultats fournis, pour permettre au clinicien d'adopter une démarche décisionnelle claire auprès de la patiente.

Ce document qui résulte d'une démarche interdisciplinaire vise une standardisation globale pour la réalisation d'un guide de bonnes pratiques commun aux biologistes et échographistes;

### Méthode de travail

La méthode de travail s'est fondée sur la revue systématique et critique de la littérature référencée dans les bases de données bibliographiques.

Un groupe de travail pluridisciplinaire composé de 11 experts s'est réuni à cinq reprises pour proposer des conclusions et des recommandations à partir de la revue de la littérature.

L'état des lieux a été réalisé à partir du sondage fait par l'ULB en Mai 2017 auprès des laboratoires tunisiens pratiquant le dépistage de la Trisomie 21.

Les points abordés et les recommandations de ce document sont synthétisés à partir :

- des recommandations actualisées des différentes sociétés savantes internationales, principalement la FMF (fetal medicine foundation) et l'ABAT21 (Association des biologistes agréés pour le dépistage de la T21, France), mais aussi le NHS (National Health Service, UK) et la HAS (Haute autorité de Santé, France) ;

- des différents articles de la bibliographie.

Les biologistes tunisiens sont vivement invités à suivre ces recommandations.

Par ailleurs, ce groupe de travail souligne l'importance de la qualité de communication entre biologistes et cliniciens pour la bonne exécution du dépistage de la T21.

### RAPPEL SUR LE PRINCIPE DU DEPISTAGE DE LA TRISOMIE 21

A partir des années 1980, la découverte de différents marqueurs sériques maternels (MSM) de dépistage de la T21 et l'identification de signes échographiques ont permis l'élaboration de stratégies de dépistage prénatal.

Pour le biologiste, les marqueurs à doser sont :

- au 1er Trimestre : b-HCG fraction beta libre (FBCG) + PAPP-A

- au 2eme Trimestre : b-HCG (soit totale HCG, soit fraction beta libre FBCG) + au moins un marqueur parmi les suivants (AFP, oestriol non conjugué libre UE3, inhibine-A INHA).

Ces marqueurs ne sont pas interprétés en fonction d'un intervalle de valeurs usuelles, mais en fonction de la médiane de distribution au jour du terme de la date de prélèvement de la patiente.

Les multiples de la médiane (MOM) de chaque marqueur sont édités grâce à un logiciel dédié. Ces MOM sont convertis par le logiciel en Likelihood ratio (LR)

unique sur la base de la distribution de chaque marqueur entre une population de femmes enceintes témoins et une population de femmes enceintes avec fœtus T21.

Le coefficient de variation et la reproductibilité analytique inter-laboratoires de chaque analyse est ici un facteur déterminant pour la validité de l'équation générant le LR. Ainsi, le logiciel calcule le risque final qui tient à la fois de l'âge maternel, des données échographiques et des marqueurs sériques.

Si la patiente a un risque supérieur à un certain seuil (1/250) elle se voit orientée vers l'étape diagnostique, à savoir le prélèvement fœtal invasif (amniocentèse ou biopsie de trophoblaste) et l'analyse cytogénétique.

Les actes échographiques et biologiques sont donc complémentaires dans la réalisation du dépistage combiné. Grâce à cet outil, il est rapporté dans la littérature pour le dépistage combiné une sensibilité autour de 85-90% (90% des fœtus Trisomiques sont dépistés positifs) pour un taux de positivité de 5% de la totalité des patientes dépistées. La valeur prédictive positive du dépistage combiné au 1er trimestre est de 1/25 environ (Wright D, 2013).

Ces performances sont tributaires de la qualité de leur exécution et la rigueur continue des praticiens responsables de leur validation.

En conséquence, il est nécessaire d'assurer l'amélioration de la qualité et la standardisation des pratiques en incitant les praticiens concernés à adhérer à un programme d'assurance qualité, voire comme certains pays en établissant des agréments par les autorités compétentes. Il y a actuellement 4 solutions majeures commercialisées internationalement pour les biologistes pour le dépistage de la T21 : Thermo Fisher Brahms Kryptor, Siemens Immulite, Perkin Elmer Delfia et Roche Cobas. Elles comprennent chacune un automate d'immuno-analyse et un logiciel de calcul de risque dédié.

En Tunisie, le dépistage de la T21 a été proposé pour la première fois en 1996 au laboratoire de Biochimie de l'hôpital Farhat Hached Sousse (Pr Miled).

Il n'y a pour le moment pas de textes juridiques ou de recommandations scientifiques nationales encadrant cette activité qui allie les compétences d'un échographe et d'un biologiste, d'où les discordances observées entre les conclusions échographiques et les résultats biologiques.

## RECOMMANDATIONS

### 1. PHASE PREANALYTIQUE

#### 1.1. BON D'ANALYSE

Le bon d'analyse pour dépistage de la T21 doit absolument comporter les informations suivantes :

1. Identité du prescripteur
2. Identité complète de la patiente
3. Date de naissance (DDN) complète

Le risque lié à l'âge est jour dépendant. Une modification de quelques mois peut impacter le résultat fourni.

Dans le cas d'une grossesse issue d'une congélation d'ovocytes ou d'embryons dans le cadre d'une assistance médicale à la procréation (AMP), il faut saisir l'âge qu'avait la patiente au moment du début de la congélation.

### 4. Données nécessaires au calcul de risque de trisomie 21

#### 4.1 Données concernant la patiente

##### 4.1.1 Poids

Au jour du prélèvement (et non celui antérieur à la grossesse). Pour certains logiciels, la taille est nécessaire.

##### 4.1.2 Ethnie

Caucasiennes / Africaines / Asiatiques

Les différentes solutions de dépistage de la T21 ont édité les médianes des marqueurs sériques sur une large population de caucasiennes (population de patientes d'Europe de l'ouest et du sud) puis apporté des facteurs de correction.

Les fabricants et aussi les autorités de santé comme la HAS préconisent que les patientes maghrébines (dont les tunisiennes) soient assimilées aux caucasiennes et non pas aux africaines (HAS, 2007 ; Poloce, 2010)

##### 4.1.3 Tabac

A partir d'une seule cigarette par jour pendant les 15 derniers jours (Dancoine F, 2006)

##### 4.1.4 Diabète

Il est important de préciser si le diabète est traité ou non traité

##### 4.1.5 Prise d'acide folique

Il est important de préciser la prise éventuelle d'acide folique.

##### 4.1.6 Grossesse naturelle ou issue d'un acte d'AMP

Les grossesses issues des actes d'AMP sont à préciser.

##### 4.1.7 Antécédents de Trisomies et de grossesses arrêtées

Le terme « antécédent » vise uniquement les précédentes grossesses exclusives à la patiente.

Si la patiente a des parents (frères, sœurs, cousins, belle famille, ...) trisomiques à trisomie 21 libre (homogène ou en mosaïque), ceci n'affecte pas le résultat du dépistage.

Si la patiente a des parents trisomiques par translocation impliquant le chromosome 21, elle devra bénéficier d'un conseil génétique adéquat auprès de son prescripteur et d'un spécialiste en cytogénétique ou génétique, et ne pas se limiter au dépistage.

### 4.2. Données concernant l'échographie

4.2.1 Outils de datation de la grossesse : (Snijders RJ, 1998 ; Nicolaidis KH, 2004)

**Date des dernières règles (DDR) réelle ou au mieux DDR échographique / longueur crânio-caudale (LCC) avec date d'échographie/ diamètre bipariétal (BIP) avec date d'échographie**

La LCC est corrélée au terme de la grossesse (entre 45 et 84 mm selon la FMF). Au-dessus de 84mm, cette corrélation ne se fait plus pour la LCC, et c'est le diamètre bipariétal qui devient l'outil de biométrie fœtale le plus commun avec ultérieurement aussi la longueur du fémur et la circonférence crânienne.

Une discordance de terme affecte le risque calculé (**cf paragraphe 2.3.3**). On peut ainsi par erreur considérer une patiente au 1<sup>er</sup> trimestre alors qu'en réalité elle est au 2<sup>nd</sup> trimestre.

**Clarté Nucale (CN) :** (Snijders RJ, 1998 ; Herman A, 1998 ; Nicolaidis KH, 2004)

La CN doit être mesurée selon les critères stricts en vigueur en échographie fœtale (Nicolaidis, 1998). Sa qualité de mesure et la validité de la valeur fournie relève de la responsabilité exclusive de l'échographiste et devra faire l'objet de normes tunisiennes par les sociétés savantes concernées qui veilleront à leur application rigoureuse.

La CN mesurée est valide uniquement si la patiente s'est présentée chez son gynécologue/échographiste avec un terme correspondant à une LCC entre 45 et 84 mm.

En effet, la CN ne doit être acceptée et intégrée dans le logiciel que pour des LCC entre 45 et 84 mm.

Les logiciels permettent pourtant d'intégrer des clartés nucales prises entre 38 et 44 mm, celles-ci sont jugées incorrectes selon les normes de la Fetal Medecine Foundation (FMF).

**Os propre du Nez (OPN)** (Nicolaidis KH, 2004), L'absence d'OPN est un critère échographique important car il augmente le risque d'un LR de 47.

Le biologiste doit veiller à identifier cette information sur la demande d'analyse si elle est fournie et à bien l'annoter dans le logiciel (présent / absent / inconnu).

Ce critère reste facultatif

#### 4.2.2 Nombre de Fœtus et chorionicité en cas de gémeillarité (Madsen HN, 2011 ; Prats P, 2012 ; NHS, 2015)

Les grossesses avec plus de 2 fœtus ne sont pas éligibles au dépistage de la Trisomie 21.

Les grossesses gémeillaires bichoriales sont aussi bien éligibles au dépistage du 1<sup>er</sup> trimestre que du 2<sup>ème</sup> tri-

mestre, les différentes solutions ont intégré les facteurs de corrections relatives à ce cas de figure pour tous les marqueurs.

Ici chaque fœtus est traité comme une grossesse mono-fœtale. Le biologiste devra dans ses comptes rendus mentionner l'identification J (jumeau)1 et J2 ; en échographie, on parle de JA (jumeau à droite) et JB (jumeau à gauche).

Les grossesses gémeillaires monochoriales (qu'elles soient biamniotiques ou monoamniotiques) doivent par contre être traitées ensemble, le biologiste devra éditer un seul risque pour les deux fœtus, puisqu'à la base il s'agit d'un seul embryon qui s'est divisé par la suite. Nous sommes donc dans une configuration soit de deux fœtus sains, soit de deux fœtus avec risque élevé d'aneuploidies

Actuellement, la solution Siemens Prisca v5 ne permet pas de réaliser le dépistage pour les grossesses gémeillaires monochoriales car le logiciel ne prend pas en compte les médianes différentes des monochoriales par rapport aux bichoriales.

Par ailleurs, pour les utilisateurs des solutions Thermo Brahms et Roche, le prescripteur doit être informé des limites du dépistage de la T21 pour les grossesses monochoriales.

#### 1.2. QUEL TERME LORS DU PRELEVEMENT

Différents paramètres peuvent définir le terme précis de la grossesse :

- DDR échographique
- LCC au 1<sup>er</sup> trimestre
- BIP au 2<sup>ème</sup> trimestre

La courbe de corrélation entre LCC et terme de grossesse a été établie par Robinson en 1975, cette courbe fixe une LCC à 45mm pour un terme à 11SA et une LCC à 84mm pour un terme à 13SA+6.

Cette courbe a été ajustée par la suite en 2008, et elle diffère de la précédente d'un (01) seul jour de décalage voir deux (02) jours quand la LCC > 80mm. Un 2eme ajustement a eu lieu en 2009, et il diffère désormais de la courbe de Robinson de deux (02) jours sur tout l'intervalle 45 – 84 mm (tableau 1).

**Tableau 1 : Corrélation entre LLC et terme de grossesse**

	Terme de grossesse (Robinson, 1975)	Terme de grossesse (Robinson modifié, 2008)	Terme de grossesse (Loughna, 2009)
LCC : 45mm	11SA	11SA+1	11SA+2
LCC : 84mm	13SA+6	14SA+1	14SA+1

La plupart des logiciels sont verrouillés pour ces courbes et souvent il n'est pas possible d'en choisir une en particulier parmi les autres.

Ceci peut être responsable d'une différence minime entre les résultats fournis par les différentes solutions. Le biologiste doit mentionner dans le compte rendu la méthode de corrélation LCC – terme utilisée pour que le prescripteur puisse prendre en considération ces différences minimales dans sa démarche décisionnelle.

**1.3. QUEL TRIMESTRE LORS DU PRELEVEMENT ?**

Les intervalles de termes définissant le 1<sup>er</sup> et le 2<sup>ème</sup>

trimestre sont annotés dans le tableau 2.

Les normes françaises délimitent clairement le 1<sup>er</sup> et le 2<sup>ème</sup> trimestre (1<sup>er</sup> trimestre jusqu'à 13SA+6 et le 2<sup>ème</sup> trimestre dès 14SA+0) (selon la courbe de Robinson 1975).

Pour la FMF il y a un chevauchement de un jour entre ce qui est défini par le 1<sup>er</sup> trimestre et le 2<sup>ème</sup> (à 14SA+0 on peut utiliser tout aussi bien les marqueurs du 1<sup>er</sup> que ceux du 2<sup>ème</sup> trimestre).

**Tableau 2 : Intervalles de termes et définition des trimestres**

	<b>FMF (UK) Loughna, 2009</b>	<b>Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé ANSM ABAT21 (FR) Robinson, 1975</b>
<b>1<sup>er</sup> trimestre</b>	LCC entre 45 et 82mm soit 11SA+2 – 14SA+0	LCC entre 45 et 84mm soit 11SA à 13SA+6
<b>2<sup>ème</sup> trimestre</b>	à LCC 83-84 mm = 14SA+1 dès 14+0 jusqu'à 19+6 si on saisit un terme directement	dès 14SA+0

D'après les dernières recommandations de l'Association des Biologistes agréés pour le dépistage de la Trisomie 21 (ABA T21) (2018), il est préférable d'effectuer le prélèvement du 2<sup>ème</sup> trimestre entre 15 et 17SA.

**PRELEVEMENT SANGUIN**

**1.4.1 TYPE DE PRELEVEMENT**

Toutes les publications scientifiques référencées ont été établies sur des sérums. Ainsi, il est recommandé de réaliser le prélèvement sur tube sec tout en évitant les sérums lipémiques.

Aucune mention ou différence n'a été rapportée pour l'usage de tubes sous vide, avec gel séparateur ou avec activateur de la coagulation aussi bien dans les publications que dans les fiches techniques des kits de réactifs

des quatre solutions majeures pour le dépistage de la T21 (Thermo Brahms, Siemens, Perkin Elmer, Roche). Il est à noter que le jeûne n'interfère pas sur la détermination de ces marqueurs sériques.

**1.4.2 CONDITIONS DE PRELEVEMENT**

Toutes les fiches techniques des différentes solutions soulignent qu'un retard de centrifugation a pour conséquence une dénaturation des sous-unités de la HCG et une élévation de la FBCG.

Le transport du sérum décanté à température ambiante (non réfrigéré) expose au risque d'une élévation conséquente de la FBCG augmentant faussement le risque calculé.

Les conditions de prélèvements sont synthétisées dans le tableau 3.

**Tableau 3 : recommandations relatives au prélèvement**

<b>Etape</b>	<b>Préconisations</b>
Prélèvement	Sang veineux sur tube sec
Centrifugation (et décantation si absence de gel séparateur)	Dans les 6h après prélèvement
Conservation du sérum	Entre 20 et 25°C si dosage dans les 24h après prélèvement Entre 2 et 8°C si dosage dans les 72h après prélèvement Entre -15 et -25°C si dosage au delà de 72 h après prélèvement
Cycle de congélation – décongélation	3 cycles (au plus)

## 2. PHASE ANALYTIQUE

### 2.1. DOSAGE DES MARQUEURS SÉRIQUES MATERNELS (MSM)

Le dosage des MSM doit être réalisé en parfaite adéquation avec le protocole technique fourni par le fabricant. Les réactifs et produits réactifs, y compris les matériaux associés d'étalonnage et de contrôle ainsi que les logiciels d'interprétation spécifiquement adaptés à l'utilisation de ces réactifs, doivent disposer du marquage CE.

Il n'y a pas de particularité visant les MSM par rapport aux autres paramètres usuels en immuno-analyse.

Les PAPP-A > 10 UI/mL n'ont pas besoin d'être analysées à nouveau avec dilution vu qu'avec une valeur > 10 se trouve au-dessus des valeurs de bornage maximal des logiciels.

Les valeurs très élevées de HCG, FBCG et AFP nécessitent par contre une quantification précise.

### 2.2. IMPORTANCE DES UNITES

Le biologiste doit porter une attention particulière aux unités des dosages fournies par l'automate et leur concordance avec les unités à saisir sur le logiciel de calcul du risque.

### 2.3. CALCUL DU RISQUE

#### 2.3.1. RISQUE A TERME OU RISQUE AU JOUR DU PRELEVEMENT

Actuellement il est recommandé de mentionner le seuil du risque le jour du prélèvement qui est de  $1/250^*$ . Dans le cas où le biologiste veut éditer des risques à terme, il devra mentionner un seuil à  $1/380$ .

Nous proposons que tous les logiciels présents en Tunisie soient tous programmés sur la date au jour du prélèvement, au 1<sup>er</sup> trimestre et au 2<sup>ème</sup> trimestre, comme le préconise l'ANSM.

\* : Le seuil de  $1/250$  a été maintenu dans cette édition mais il est à noter qu'il est susceptible d'être révisé prochainement en fonction des seuils adoptés par la littérature (pas de risque <  $1/1000$ , risque intermédiaire entre  $1/1000$  et  $1/50$  et risque élevé  $\geq 1/51$ ).

#### 2.3.2. MEDIANES DES MARQUEURS

Les logiciels de calcul du risque sont programmés en incluant les médianes de chacun des MSM. Chaque fabricant a fourni un logiciel qui inclue les médianes des MSM dosés sur son propre automate, et ces valeurs sont très différentes d'une solution à une autre, et aussi d'un modèle à un autre.

Les valeurs des MSM ne sont pas superposables d'une solution à une autre.

Il est impératif d'utiliser le logiciel avec l'automate de la même solution. Le marquage CE attribué à la solution l'a été pour le couple automate – logiciel dédié.

#### 2.3.3. CALCUL SELON TERME LCC OU CALCUL SELON TERME DDR AVEC LR LCC/CN COMBINE

Le logiciel donne la possibilité d'éditer un calcul selon deux modes au choix :

- La LCC définit à la fois le terme de la grossesse et aussi la médiane de la CN. Ce choix implique une LCC qui est mesurée selon les critères stricts du guide de bonnes pratiques en échographie fœtale.

- La LCC définit seulement la médiane de la CN, puis le terme de la grossesse sera saisi indépendamment. Ce 2<sup>ème</sup> choix permet au biologiste d'être moins dépendant de la qualité échographique des données qui lui sont fournies, et il pourra ainsi donner des MOM des MSM indépendants du terme défini par la LCC.

Les deux modes de calcul sont valides, mais peuvent donner des résultats différents en cas de discordance de terme LCC / DDR

Il est recommandé de contacter le clinicien en cas de discordance LCC / DDR pour décider du terme précis de la grossesse à prendre en considération.

#### 2.3.4. BORNAGES DU LOGICIEL ET TRONCATURES

Les logiciels de dépistage T21 comportent pour chaque MSM et aussi pour la CN des bornages, c'est à dire des limites inférieures et supérieures en MOM au-delà desquelles le logiciel ne prendra en compte que la limite elle-même.

Par exemple, si pour une patiente donnée FBHCG = 7 MOM et que le bornage supérieur du logiciel pour FBCG est de 4 MOM comme limite supérieure, le logiciel ne prendra en compte pour ses calculs de risque que la valeur à 4 MOM.

Cet outil mathématique a été établi à titre de protection pour faire qu'un marqueur à lui seul ne biaise pas tout le calcul. Toutefois, cet outil peut induire en erreur le biologiste dans les cas où le risque calculé est proche du seuil et que le bornage empêche justement de franchir ce seuil.

Pour le même exemple cité dessus, supposons qu'avec une valeur bornée de FBCG à 4 MOM le risque édité est de  $1/270$ , alors qu'en réalité la FBCG est à 7 MOM, le risque réel serait supérieur au seuil.

L'ABAT21 indique dans ce cas de figure que le prescripteur doit être informé que le calcul est tronqué par le bornage du logiciel faisant que le risque calculé est minimisé. Le prescripteur pourra ainsi selon ses propres critères décisionnels décider ou pas d'une orientation vers l'étape de diagnostic cytogénétique (Muller F, 2014).

Les bornages des quatre logiciels validés par ANSM utilisés en France pour le dépistage de la T21 en 2013 sont résumés dans le tableau 4.



**Tableau 4 : Bornages bas et hauts des quatre logiciels (Weingertner et coll., J Gynecol Obstet Biol Reprod, 2010)**

Industriel	PAPP-A	hCGβ (1 T)	AFP	hCGβ (2 T)	hCG	CN	Estriol non conjugué
PerkinElmer	0,20–3	0,30–5	0,40–3	0,30–5	0,30–5	0,80–2,50	0,40–2
Roche	0,16–5	0,20–5	0,30–5		0,20–5	0,78–5	
Siemens	0,10–10	0,10–10	0,10–10	0,10–10	0,10–10	0,78–5	
ThermoFischer	Aucun bornage (DoE)	Aucun bornage (DoE)	0,30–3,30	0,20–5	0,20–5	Aucun bornage (DoE)	

### 3. PHASE POST-ANALYTIQUE

#### 3.1 COMPTE-RENDU

Le compte rendu de dépistage T21 doit mentionner les informations suivantes :

- La solution de dépistage
- L'Identité de la patiente
- Les informations fournies dans le bon de demande d'analyse : Poids, Diabète, Tabac, Gémellarité, ...
- La LCC, le terme précis au jour du prélèvement, ou bien les autres paramètres définissant le terme (DDR, Diamètre Bipariétal ...)
- La valeur de la CN et sa MOM
- Les valeurs des MSM et leur MOM corrigées à chacun.
- Dans le cas d'un échographiste qui dispose de son propre logiciel d'édition de risque (exemple : Astraia..) le biologiste doit fournir les valeurs brutes des MSM et les MOM brutes et non pas celles corrigées, surtout si il dispose de médianes propres à son laboratoire
- Le risque de l'âge maternel seul au jour du prélèvement
- Le risque combinant âge et CN (si LCC/CN fournis) pour la T21
- Le risque combinant âge et tous les MSM pour la T21
- Le risque combinant âge, CN et MSM et la valeur seuil adoptée pour la T21

Ici les biologistes disposant du dosage de PLGF au 1<sup>er</sup> trimestre doivent mentionner qu'ils utilisent un seuil différent leur permettant de générer moins de faux négatifs.

- L'interprétation risque faible ou risque accru selon le seuil mentionné

- Le risque combinant âge, CN et MSM et la valeur seuil adoptée pour la T18

- L'interprétation risque faible ou risque accru selon le seuil mentionné

- Mentionner si un MSM se situe hors bornage logiciel et si ce bornage concerne la limite supérieure pour HCG ou FBHCG, indiquer que le risque fourni est minimisé par le bornage logiciel.

- Rappel sur les objectifs et le cadre légal du dépistage avec la mention stipulant que le dépistage ne vise pas à remplacer l'étape de diagnostic cytogénétique et qu'il n'a pas pour objectif de confirmer ou d'écarter une T21 avec certitude, que le risque calculé est dépendant notamment de la qualité des mesures échographiques fournies et que le biologiste ne peut en aucun cas être tenu pour responsable quant aux données échographiques transcrites par l'échographiste sur le bon de prescription.

#### 3.2 INTERPRETATION DES PROFILS

##### ATYPIQUES

Devant les valeurs atypiques d'un ou plusieurs marqueurs sériques maternels, un commentaire doit être rédigé, les étiologies les plus probables et décrites dans la littérature sont résumées dans le tableau 5.

**Tableau 5 : Etiologies et causes d'erreurs évoquées devant des valeurs atypiques des marqueurs sériques (Weingertner et al., J Gynecol Obstet Biol Reprod, 2010)**

Étiologies à évoquer et Causes d'erreurs	
AFP élevée ( $\geq 2,50$ MoM)	Causes d'erreurs : Grossesse multiple non prise en compte, jumeau évanescent, réduction embryonnaire Saignements fœto-maternels Défaut de fermeture du tube neural ; omphalocèle, laparoschisis ; MFIU Syndrome néphrotique finlandais ; épidermolyse bulleuse
AFP basse ( $< 0,25$ MoM)	Trisomie 21 avec AFP isolément basse Si AFP proche de zéro : déficit génétique en AFP
Estriol bas ( $< 0,30$ MoM)	Trisomie 21 ; triploïdie ; trisomie 18 ; MFIU ; déficit en sulfatase ou aromatasé placentaire ; syndrome de Smith-Lemli-Opitz
hCG $\beta$ /hCG totale ( $> 10$ MoM)	Cause d'erreur : grossesse multiple non prise en compte ; insuffisance rénale maternelle Trisomie 16 confinée au placenta ; triploïdie Choriocarcinome, môle Dysfonctionnement placentaire : HTA gravidique, pré-éclampsie
hCG/hCG $\beta$ ( $< 0,25$ MoM)	Trisomie 18 ; Triploïdie MFIU récente
PAPP-A élevée ( $\geq 2,50$ MoM)	Causes d'erreurs : Grossesse multiple non prise en compte, jumeau évanescent, réduction embryonnaire Aucune pathologie fœtale
PAPP-A basse ( $< 0,25$ MoM)	Trisomie 18 ; triploïdie ; trisomie 21 PAPP-A proche de zéro : Syndrome de Cornelia de Lange Risque de pré-éclampsie
2 marqueurs ( $< 0,50$ MoM)	Causes d'erreurs : Une erreur pré-analytique doit être exclue Trisomie 18 ; triploïdie ; MFIU
2 marqueurs ( $\geq 2,50$ MoM)	Cause d'erreur : Grossesse multiple non prise en compte Insuffisance placentaire : RCIU, pré-éclampsie ; triploïdie
MFIU : mort fœtale <i>in utero</i> ; MoM : multiple de la médiane ; RCIU : retard de croissance intra-utérin. Les conduites à tenir sont à discuter au niveau des CPDPN. Elles sont évoquées dans le texte.	

### 3.3. TRANSMISSION DU RESULTAT

Il est recommandé que le résultat soit transmis en double exemplaire à la patiente et au prescripteur pour lui permettre de disposer des délais nécessaires pour convoquer la patiente en cas de besoin.

### 3.4 SUIVI DES RESULTATS

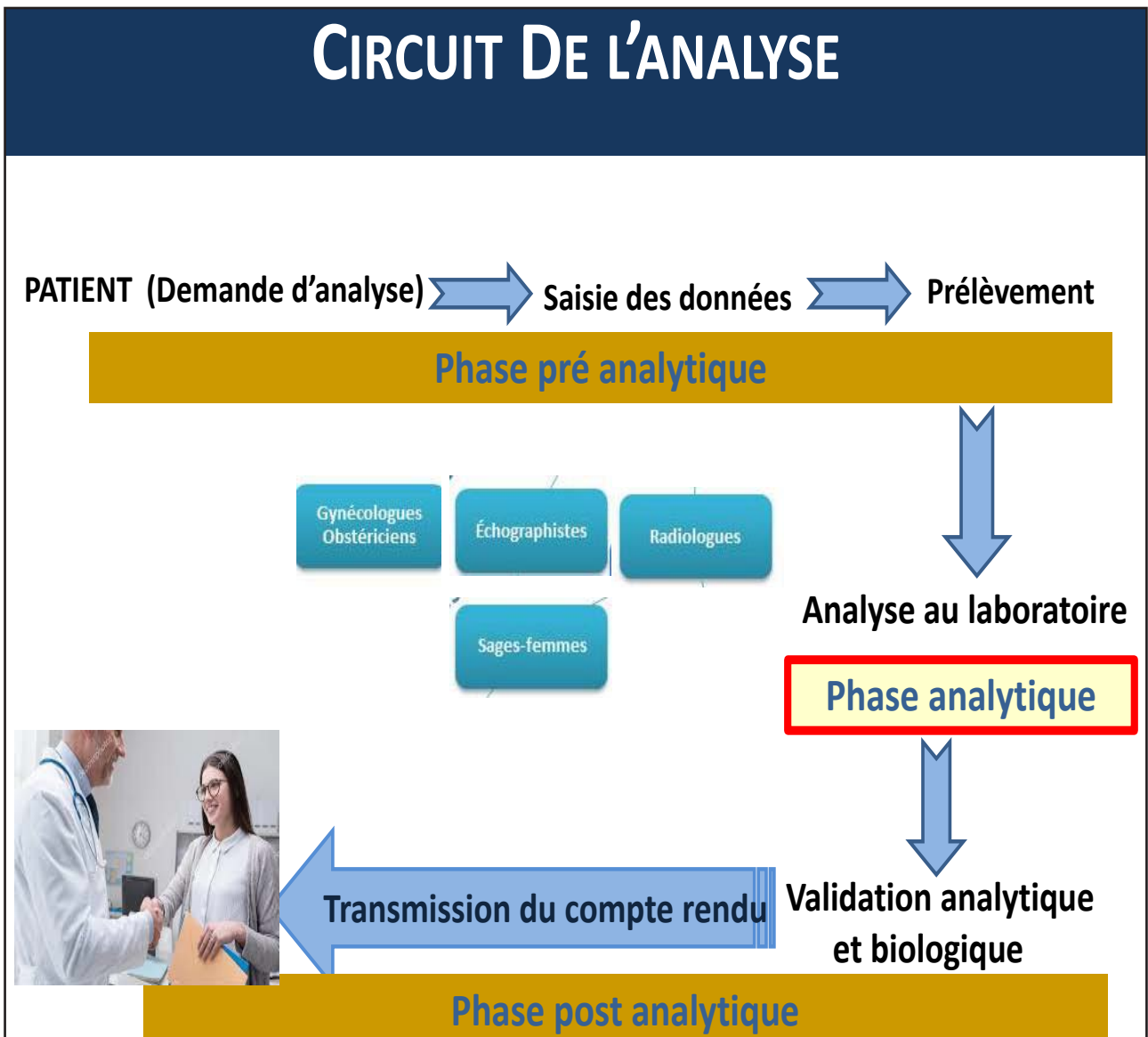
Un suivi des résultats est fortement recommandé auprès des cliniciens afin de contrôler au mieux les résultats de dépistage de T21.

Il est souhaitable d'inclure une fiche de suivi de grossesse avec le compte rendu à remplir et à retourner par le clinicien au laboratoire

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- M. Vekemans  
Âge maternel et autres facteurs de risque de la trisomie 21. Annales de biologie clinique 2003, 61 (4) : 497-498
- Haute Autorité de Santé. Evaluation des stratégies de dépistage de la Trisomie 21. Recommandations en santé publique, Juin 2007
- Herman A, Maymon R, Dreazen E, Caspi E, Bukovsky I, Weinraub Z. Nuchal translucency audit: a novel image-scoring method. Ultrasound Obstet Gynecol. 1998; 12(6):398-403.
- Madsen HN, Ball S, Wright D, Tørring N, Petersen OB, Nicolaides KH, Spencer K.  
A reassessment of biochemical marker distributions in trisomy 21-affected and unaffected twin pregnancies in the first trimester. Ultrasound Obstet Gynecol. 2011 ; 37(1):38-47.
- National Health Service  
Fetal anomaly screening programme (Down, Edward and Patau syndromes screening) handbook for laboratories, April 2015 www.gov.uk/nhs
- Muller F, Dreux S, Czerkiewicz I, Bernard M, Lacroix I, Moineau MP et al  
Dépistage de la T21 par les marqueurs sériques maternels : justification des commentaires appliqués par la biologistes  
J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). 2014 ; 43 (9) : 671-679

7. Nicolaides KH The 11-13<sup>+6</sup> weeks scan Fetal Medicine Foundation, 2004
8. Poloce F, Boisson-Gaudina C. Marqueurs sériques maternels d'anomalies fœtales (trisomie 21, anomalies chromosomiques, spina bifida,...). Revue Francophone des laboratoires ; 2010. : Doi : RFL-04-2010-40-421-1773-035X-101019-201001466
9. Prats P, Rodríguez I, Comas C, Puerto B. First trimester risk assessment for trisomy 21 in twin pregnancies combining nuchal translucency and first trimester biochemical markers. Prenat Diagn. 2012 ; 32(10):927-932.
10. Prats P, Rodríguez I, Nicolau J, Comas C. Early first-trimester free-β-hCG and PAPP-A serum distributions in monochorionic and dichorionic twins. Prenat Diagn. 2012 ; 32(1):64-9
11. Snijders RJ, Noble P, Sebire N, Souka A, Nicolaides KH. UK multicentre project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchaltranslucency thickness at 10-14 weeks of gestation. Fetal Medicine Foundation First Trimester Screening Group. Lancet. 1998; 352(9125):343-346.
12. Wright D, Syngelaki A, Bradbury I, Akolekar R, Nicolaides KH. First-Trimester Screening for Trisomies 21, 18 and 13 by Ultrasound and Biochemical Testing. Fetal Diagn Ther 2014;35:118-126.





# PHASE PRÉ-ANALYTIQUE

## ESTIMATION DU RISQUE DE TRISOMIE 21/13/18 et DLT FŒTALE

Par l'étude des marqueurs sériques maternels- 1<sup>er</sup> et 2<sup>ème</sup> trimestre  
(Réactifs .....® - Loaiel .....)

### PRESCRIPTION

- 1<sup>er</sup> trimestre : risque combiné (11,0 à 13,6 SA) [PAPP-A+β HCG libre+ CN]
- 2<sup>er</sup> trimestre : risque séquentiel Intégré (14,0 à 17,6 SA) [HCG+AFP (+μE3) + CN]
- 2<sup>er</sup> trimestre : risque simple (14,0 à 17,6 SA) [HCG+AFP (+μE3)]

Réservé au Laboratoire  
Date du prélèvement :

### PRESCRIPTEUR

Dr : ..... Identifiant : .....  
Adresse : .....  
Tel. : ..... Fax : .....

### PATIENTE

Nom : ..... Prénom : .....  
Date Naissance : [ ][ ]-[ ][ ]-[ ][ ][ ][ ] Lieu : .....  
Adresse : .....

### DONNEES NECESSAIRES AU CALCUL DU RISQUE

Date de l'échographie : [ ][ ]-[ ][ ]-[ ][ ][ ] DDR : [ ][ ]-[ ][ ]-[ ][ ][ ]  
Nombre de Fœtus : [ ]  
CN (1) : [ ][ ], [ ][ ] mm LCC (1) : [ ][ ][ ], [ ][ ] mm  
OPN (1) :  Oui  Non BIP (1) : .....  
Si grossesse Gémellaire :  Monochoriale  Bichoriale  
CN (2) : [ ][ ], [ ][ ] mm LCC (2) : [ ][ ][ ], [ ][ ] mm  
OPN (2) :  Oui  Non BIP ( ) : .....

### DONNES CONCERNANT LA PATIENTE :

Poids : [ ][ ][ ] , [ ][ ] Kg Fumeuse :  Oui  Non  
Ethnie :  Caucasiens  Nord-africain  Autre Diabète :  Oui  Non  
Grossesse :  Spontanée  AMP Grossesse antérieure avec T21 :  Oui  Non  
Transfert d'Embryons :  Frais  Congelé Date de Ponction : .....  
Autre : .....