

## Case series

### Le dépistage des aneuploïdies en Tunisie: à quand la généralisation du calcul de risque intégré au premier trimestre ?

*Aneuploidy screening in Tunisia: when will the generalization of integrated risk-calculation into the first quarter be established ?*

Kaouther Dimassi<sup>1,2,&</sup>, Rim Sahnoun Moalla<sup>2</sup>, Sami Abid<sup>3</sup>, Bechir Zouari<sup>1</sup>, Mohamed Faouzi Gara<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Université Tunis EL Manar, Faculté de Médecine de Tunis, Tunisie, <sup>2</sup>Service de Gynécologie Obstétrique Hôpital Mongi Slim La Marsa, Tunisie, <sup>3</sup>Laboratoire d'Analyses Médicales, 49 Avenue Ibn Khaldoun (Ettadhamen) Mnihla 2041-Tunis, Tunisie

<sup>&</sup>Corresponding author: Kaouther Dimassi, Service de Gynécologie-Obstétrique, Hôpital Mongi Slim La Marsa, Tunisie

Mots clés: Aneuploïdie, trisomie 21, marqueurs sériques, clarté nucale, contrôle qualité

Received: 21/11/2015 - Accepted: 03/04/2016 - Published: 14/04/2016

#### Résumé

En Tunisie, nous ne disposons pas de plan national de dépistage des aneuploïdies. Nous nous proposons de comparer pour une même population deux méthodes de dépistage des aneuploïdies, et de discuter de l'importance de la qualité des mesures de la clarté nucale lors de l'échographie du premier trimestre. Il s'agit d'une étude prospective réalisée sur une période de 18 mois. Nous avons comparé les résultats du calcul de risque réalisé selon deux méthodes. La première tenant compte uniquement de l'âge maternel et des marqueurs sériques, et la deuxième intégrant en plus la clarté nucale. 19% des 221 parturientes étaient âgées de plus de 38 ans. Le test de dépistage selon la 1<sup>ère</sup> méthode était sensible pour le seul cas d'aneuploïdie rencontré. La puissance de ce test était de 60%. Le dosage des marqueurs sériques du deuxième trimestre a permis le dépistage des défauts de fermeture du tube neural avec une valeur statistiquement significative en termes de spécificité (98,6%) et de valeur prédictive négative (100%). La médiane des mesures de CN était de 0,75 MoM pour l'âge gestationnel. Uniquement 17,6% des mesures étaient situées dans l'intervalle [0,9 -1,1] MoM. Nous n'avons pas objectivé de différence significative entre les deux méthodes dépistage en matière de puissance. Cependant, en termes de faux positifs le test combiné s'est avéré plus intéressant, son utilisation aurait pu nous éviter 18 prélèvements invasifs. L'avenir immédiat en Tunisie doit se diriger vers un dépistage combiné au premier trimestre. Cette stratégie ne peut se faire qu'après instauration d'un contrôle qualité des mesures à la fois biologiques et échographiques.

**Pan African Medical Journal. 2016; 23:183 doi:10.11604/pamj.2016.23.183.8471**

This article is available online at: <http://www.panafrican-med-journal.com/content/article/23/183/full/>

© Kaouther Dimassi et al. The Pan African Medical Journal - ISSN 1937-8688. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/2.0>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

## **Abstract**

In Tunisia, we don't have a national aneuploidy screening program. We intend to compare two methods of screening for aneuploidies in the same population and discuss the importance of quality of nuchal translucency measurements during ultrasound examination in the first trimester. This is a prospective study over a period of 18 months. We compared the results of the risk calculation carried out using two methods. The first method took into account only maternal age and serum markers while the second method additionally integrated nuchal translucency. 19% of 221 women in labor were older than 38 years. The first screening method was sensitive to the single case of aneuploidy registered. The power of this test was 60%. The analysis of serum markers in the second trimester enabled the detection of neural tube closure defects with a statistically significant value in terms of specificity (98.6%) and negative predictive value (100%). The median values of the NT measurements was 0,75 MoM for gestational age. Only 17.6% of measures were within the range [0.9 -1.1] MoM. We didn't objectify significant difference between the two screening methods with regard to power. However, in terms of false positives, combined test was more interesting, its use could have prevented 18 invasive specimens. In the immediate future Tunisia will have to move towards combined first-trimester screening. This strategy can only be realized after establishing a quality control of biological and ultrasound measures.

**Key words:** Aneuploidy, trisomy 21, serum markers, nuchal translucency, quality control

## **Introduction**

Le dépistage prénatal des aneuploidies consiste à identifier dans la population générale des parturientes, celles à risque élevé d'aneuploidies et de leur proposer une étude du caryotype foetal après prélèvement invasif. Plusieurs méthodes de dépistage ont été étudiées et continuent à voir le jour. Le principe du dépistage est basé sur un calcul de risque d'aneuploidies tenant compte des facteurs de risque [1-3] liés à l'âge maternel, aux marqueurs biochimiques et aux marqueurs échographiques. Certains pays ont instauré un plan national pour organiser le dépistage prénatal de ces anomalies et la performance des différentes stratégies a été étudiée. En Tunisie, nous ne disposons pas de plan national pour le dépistage des aneuploidies. Plusieurs méthodes de calcul de risque sont disponibles, mais uniquement le calcul de risque lié à l'âge maternel et aux marqueurs sériques du deuxième trimestre est disponible dans le secteur public de la capitale. L'objectif principal de ce travail était d'étudier les résultats de cette première méthode de dépistage des aneuploidies dans notre population et de la comparer à la méthode de dépistage intégrant en plus le risque lié à la clarté nucale. L'objectif secondaire de cette étude était de discuter de l'importance de la qualité des mesures de la clarté nucale (CN) lors de l'échographie du premier trimestre.

## **Méthodes**

Il s'agit d'une étude prospective, longitudinale, évaluative et monocentrique. Elle a été menée au service de gynécologie obstétrique de l'hôpital Mongi Slim, La Marsa sur une période de 18 mois. Cet étude a été approuvée par le comité d'éthique de l'hôpital et toutes les participantes avaient donné leur consentement par écrit.

**Critères d'inclusion:** parturientes âgées de 18 ans ou plus, consentantes, qui se sont présentées aux consultations externes avant 13 semaines d'aménorrhée (SA) pour suivi de grossesse.

**Critères d'exclusion:** les grossesses multiples, les patientes avec une anomalie morphologique foetale identifiée lors de l'échographie du premier trimestre (hyperclarté nucale [4], anencéphalie, malformation...) indiquant une étude du caryotype foetal, ou une interruption thérapeutique de la grossesse.

Une échographie du premier trimestre a été systématiquement programmée entre 11 et 13SA+6j correspondant à des longueurs crâño-caudales (LCC) comprises entre 45 mm et 84 mm avec mesure de la clarté nucale. Les mesures ont été réalisées ou validées par un senior avec un indice d'Herman  $\geq 6$ . Les mesures ainsi validées ont été exprimées en multiples de la médiane (MoM) pour l'âge gestationnel selon la formule de Nicolaides et al. [5]. Le dosage des marqueurs sériques a été réalisé à l'institut Pasteur de Tunis entre 14SA + 0j et 17SA + 6j. Trois marqueurs biochimiques ont été dosés par la technique Radio Immuno Assay (RAI) et l'automate STRATEC: l'Alphafoetoprotéine (AFP), l'hormone chorionique gonadotrope (hCG) et l'estriol non conjugué ou estriol libre (uE3). Les valeurs brutes de chaque marqueur ont été exprimées en multiple de la médiane (MoM) pour l'âge gestationnel à l'aide du logiciel Alpha. La méthode statistique utilisée pour évaluer le risque individuel d'aneuploidies était le « rapport de vraisemblance » ou « likelihood ratio ». Le logiciel utilisé intégrait, dans le calcul du risque, les facteurs influant sur le dosage des marqueurs sériques (le diabète, le poids maternel, le tabagisme). Les résultats des différents calculs réalisés après ajustement aux facteurs sus cités étaient exprimés comme suit: risque d'aneuploidies calculé à partir de l'âge maternel et de l'âge de la grossesse; risque d'aneuploidies calculé à partir de l'âge maternel et des résultats des marqueurs biochimiques (méthode 1). La valeur-seuil adoptée était 1/250. Ainsi, les patientes étaient réparties en deux groupes: le groupe à risque faible d'aneuploidies calculé  $< 1/250$  ou la parturiente était rassurée et le suivi prénatal était celui d'une grossesse classique selon les recommandations du programme national de périnatalité et le groupe à haut risque d'aneuploidies calculé  $\geq 1/250$ . Ici, une étude du caryotype foetal sur liquide amniotique était proposée et une amniocentèse était programmée entre 16 et 18SA après avoir expliqué les risques de 1% de pertes de grossesse lié à ce geste invasif. Toutes les patientes ainsi réparties ont été suivies prospectivement jusqu'à leur accouchement. La Figure 1 résume la méthodologie adoptée dans notre travail.

Dans un deuxième temps et après clôture du recueil des données, les dossiers ont été repris rétrospectivement et un deuxième calcul du risque d'aneuploidies a été réalisé dans un laboratoire du secteur privé accrédité, utilisant le logiciel Prisca (version 4) de SIEMENS, selon la méthode combinée du deuxième trimestre tenant compte de l'âge maternel, de la mesure de la clarté nucale et des résultats des marqueurs sériques du deuxième trimestre (méthode 2). Vu que les logiciels respectivement utilisés par les deux laboratoires pour le

dosage des marqueurs sériques maternels étaient différents et afin d'éviter ces biais de mesure en comparant les deux méthodes de dépistage (méthode I et méthode II), nous avons extrait le risque d'aneuploïdies lié à la seule mesure de la clarté nucale (facteur de concentration de CN) à partir de la méthode II et l'avons à chaque intégré à la méthode initiale de dépistage afin d'obtenir un risque définitif (Méthode 3). Le but de cette manœuvre était d'étudier d'une manière plus objective l'apport de l'intégration de la mesure de la clarté nucale sur la performance de la méthode de dépistage initialement adoptée. Finalement nous avons comparé les résultats des deux tests de dépistage des aneuploïdies. Méthode 1: calcul de risque lié à l'âge maternel et aux marqueurs sériques du deuxième trimestre. Méthode 3: calcul de risque combiné tenant compte de l'âge maternel, des marqueurs sériques du deuxième trimestre et de la mesure de la CN.

Les données ont été analysées au moyen du logiciel SPSS version 19.0 et du logiciel Epi Info version 6.04d. Nous avons calculé des fréquences absolues et des fréquences relatives pour les variables qualitatives. Nous avons calculé des moyennes, des médianes et des écarts-types et déterminé les valeurs extrêmes pour les variables quantitatives. Les comparaisons de 2 médianes ont été effectuées par le test non paramétrique de la médiane. Les comparaisons de pourcentages sur séries indépendantes ont été effectuées par le test du chi-deux de Pearson, et en cas de significativité au test du chi-deux et de non-validité de ce test et de comparaison de deux pourcentages, par le test exact bilatéral de Fisher. Les liaisons entre deux variables quantitatives ont été étudiées par le coefficient de corrélation Rho des rangs de Spearman. La valeur diagnostique d'un signe ou d'un test par référence à un diagnostic a été étudiée en calculant la sensibilité et la spécificité de ce signe ou de ce test, et ses valeurs prédictives positive et négative. Les intervalles de confiance de ces paramètres ont été calculés par la méthode de Fleiss. Dans tous les tests statistiques, le seuil de signification a été fixé à 0,05.

## Résultats

Un total de 221 parturientes a été retenu pour ce travail. L'âge moyen était de 32,8 ans [18,9 - 43,4] avec 19% de parturientes âgées de plus de 38 ans. Un poids supérieur à 80 kg était noté chez 19,9% des patientes. Le taux de tabagisme était de 0,9%. Deux parturientes avaient un antécédent de trisomie 21 et une, un antécédent défaut de fermeture du tube neural (DFTN). La médiane des mesures de CN était de 0,75 MoM pour l'âge gestационnel. Uniquement 17,6% des mesures étaient situées dans l'intervalle [0,9 MoM - 1,1 MoM] (voir la Figure 2). Le taux médian des marqueurs sériques exprimé en MoM pour l'âge gestационnel était de 0,93 MoM [0,73 - 1,20] pour l'AFP, de 0,77 MoM [0,51 - 1,16] pour l'hCG et de 0,66 MoM [0,54 - 0,84] pour l'uE3. Nous avons objectivé une relation significative entre le taux d'uE3 et l'âge gestационnel. Ainsi, les taux d'uE3 augmentaient avec l'âge gestационnel avec  $p=0,02$ . Ailleurs, nous n'avons pas objectivé de relation significative entre le marqueur biochimique dosé et l'âge gestационnel. En fixant le seuil de positivité à 1/250, 52 parturientes (23,5 %) avaient un risque élevé d'aneuploïdies lié à leur âge. Nous avons mis en évidence une relation statistiquement significative entre le risque de trisomie 21 et l'âge maternel avec un  $P<0,0001$  et un coefficient de « Rho de Spearman » = +1. La relation entre le risque de trisomie 21 et l'âge maternel était prédite par l'équation: Risque Prédit lié à l'âge =  $0,000072 \times \text{âge}^2 - 0,004 \times \text{âge} + 0,0551$ . Un total de 39 patientes (17,6%) était classé à haut risque de trisomie 21 selon la méthode 1. Ce dépistage était positif chez 50% des femmes âgées de plus de 40 ans, chez 25% des patientes avec un âge compris entre 36 et 40 ans et chez 11,2 % des parturientes âgées de moins

de 36 ans. La comparaison entre le groupe à haut risque et le groupe à faible risque de trisomie 21 est détaillée dans le Tableau 1. Trente trois patientes avaient eu une amniocentèse (33/39).

Ailleurs, le geste n'a pas été réalisé suite au refus de la patiente (05 cas) ou devant la survenue d'un avortement spontané avant la date prévue pour le geste invasif (01 cas). Chez ce dernier cas, l'examen histologique du placenta avait relevé des signes en faveur d'une aneuploïdie. Aucun cas d'aberration chromosomique n'a été objectivé sur les 33 caryotypes fœtaux étudiés. L'étude morphologique réalisée entre 22 et 24 SA pour les femmes du groupe à risque élevé de T21 avait objectivé un syndrome poly malformatif associant une ambiguïté sexuelle et une dysmorphie faciale. L'interruption médicale de la grossesse a été refusée. La patiente a accouché à terme avec un décès néonatal à J1 de vie. L'autopsie a été refusée par le couple. Trois parturientes de l'étude ont été classées dans le groupe à haut risque de T18 et aucune d'elles n'avait accepté l'amniocentèse. Les trois nouveaux nés ne portaient pas des signes d'aneuploïdies à la naissance. Le syndrome de Meckel Gruber a été suspecté chez l'un des trois devant une polykystose rénale et une hexadactylie avec un caryotype néonatal normal. Ainsi, la puissance de la méthode adoptée (Méthode 1) pour le dépistage des aneuploïdies était de 60%. Cette méthode était sensible pour le seul cas d'aneuploïdie, sa spécificité était de 81,4% calculée sur 220 sains. La valeur prédictive positive (VPP) était de 2,4% calculée sur 42 tests positifs et la valeur prédictive négative (VPN) était de 100% calculée sur 179 tests négatifs. Selon la méthode 1, cinq parturientes étaient classées à haut risque de défaut de fermeture du tube neural dont une pour antécédents de myéloméningocele lombaire et quatre pour AFP élevée. Chez une seule de ces femmes le diagnostic de spina bifida a été confirmé. Ainsi, cette méthode était sensible pour le seul cas de DFTN mais avec un intervalle de confiance (IC) à 95%: 5,5% - 100%, la spécificité était de 98,6% sur 220 sains avec IC 95 % = 95,7% - 99,6 %, la VPP était de 25% sur les 04 tests positifs avec IC 95% = 1,3% - 78,1 et enfin, la VPN était de 100% sur les 217 tests négatifs avec IC à 95%: 97,8% - 100%. Nous avons noté que l'intégration de la mesure de la CN dans le calcul de risque de d'aneuploïdies (Méthode 3) n'aurait pas modifié la répartition des patientes initialement classées à haut risque de T18 mais aurait pu permettre de reclasser 19 patientes classées initialement dans le groupe à haut risque de T21 dans le groupe à faible risque et 19 prélevements invasifs auraient pu être évités sans pour autant affecter la VPP du test de dépistage. Chez les patientes de l'étude classées initialement dans le groupe à faible risque; une seule patiente avec un CN à 1,62 MoM aurait été reclassée dans le groupe à haut risque de T21 et vu que le nouveau né était normal, un faux positif (FP) aurait été additionné. Ainsi, nous avons pu conclure que l'intégration de la mesure de la CN dans le dépistage des aneuploïdies aurait pu éviter 18 prélevements invasifs sur un total de 39 (46,15%) sans pour autant augmenter le taux de Faux négatifs (FN) (voir le Tableau 2 et le Tableau 3).

## Discussion

Il s'agit à notre connaissance de la première étude prospective tunisienne qui compare pour une même population deux méthodes de dépistage des aneuploïdies. Le principal point faible de notre travail réside dans la méthode de dépistage appliquée chez les patientes incluses. En effet, le calcul de risque tenant compte uniquement de l'âge maternel et des marqueurs sériques du deuxième trimestre date des années 80 [6] et est actuellement non recommandée en première intention devant la généralisation des méthodes de dépistage combiné surtout au premier trimestre [7]. Dans ce sens, et justement afin d'étudier l'apport de l'intégration de

la CN dans le calcul de risque, nous avons comparé les résultats obtenus à ceux qui l'auraient été en utilisant la méthode combinée. Le test de dépistage pratiqué chez les patientes de l'étude était sensible pour le seul cas d'anéuploidie rencontré. La puissance de ce test était de 60% ce qui est inférieur au 80% requis pour un test de dépistage. Cette constatation est expliquée par le faible effectif de l'étude (221 cas) et l'incidence réduite de la pathologie visée dans la population tunisienne (1,8 T21 pour 1000 naissances vivantes) [8]. Par ailleurs, le dosage des marqueurs sériques du deuxième trimestre a permis le dépistage des DFTN avec une valeur statistiquement significative en termes de spécificité et de VPN.

Dans notre travail, le test combiné s'est avéré plus intéressant dans le sens où son utilisation aurait pu nous éviter 18 prélèvements invasifs. Le premier facteur de risque d'anéuploidies a été l'âge maternel avec une prévalence, chez les femmes de 45 ans ou plus, de 34 pour 1000 [2]. Ainsi à la fin des années 70, la plupart des pays européens ont déterminé des « âges seuils » à partir desquels un caryotype pouvait être proposé aux patientes et pris en charge par le système de soin. Une telle stratégie de dépistage permettait de détecter 30% des grossesses avec un fœtus atteint de trisomie 21 [3]. Mais que proposer aux 70% des cas de trisomiques restants et survenant chez des femmes jeunes de moins de 35 ans? Les limites du dépistage fondé sur l'âge maternel ont motivé le développement de nouvelles méthodes de détection des grossesses à haut risque d'anéuploidies. En 1988, Wald et al. [6] proposent un calcul de risque individuel pour la trisomie 21 combinant âge maternel et les trois marqueurs sériques (AFP, hCG, uE3) permettant un taux de détection de 60-70% pour un taux de faux positifs de 5%. Les marqueurs sériques du second trimestre ont été utilisés officiellement en France après le décret du 27 Mai 1997 modifié par l'arrêté du 28 Avril 1999. Il est précisé, notamment que l'examen ne peut être pratiqué qu'entre les 15<sup>ème</sup> et 18<sup>ème</sup> (SA), que le dosage des marqueurs sériques doit être réalisé dans des laboratoires agréés, que le réactif utilisé dose au moins l'HCG ou la sous unité  $\beta$  libre de l'HCG, et l'AFP ou l'estriol. Ces mêmes conditions ont été appliquées dans notre travail. Il est établi que différents facteurs influent sur la distribution des valeurs des marqueurs sériques et donc sur le risque et que leur prise en compte peut améliorer les performances du dépistage. Les logiciels de calcul de risque mis sur le marché intègrent le poids maternel dans le calcul de risque. En effet, pour une différence de + 20 kg, la valeur d'AFP baisse de 17%, celle de l'uE3 de 7% et celle de l'HCG de 16% [9]. Dans notre étude, 19,9% des patientes avaient un poids supérieur à 80kg au moment du dosage des marqueurs sériques. Le calcul de risque avait systématiquement tenu compte du poids de la patiente. L'impact du tabac sur les marqueurs sériques apparaît dès une consommation d'une cigarette par jour. L'impact du tabagisme est important sur les concentrations d'HCG et de  $\beta$  hCG libre (- 18%), mais nettement plus faible (3 à 4%) sur les concentrations d'AFP et d'estriol [1]. Dans notre étude 0,9% de l'ensemble des patientes étaient tabagiques.

En cas d'antécédent de T 21 libre lors d'une grossesse précédente, le risque de récurrence observé est supérieur de 0,34% à celui de l'âge maternel [1]. Le dépistage par les marqueurs sériques n'est pas adapté lorsque l'antécédent de trisomie 21 est lié à une translocation familiale car le risque de transmission fœtale sur un mode déséquilibré est très important. Dans notre étude, deux patientes avaient donné naissance à un enfant trisomique lors d'une grossesse antérieure. La trisomie n'était pas liée à une translocation familiale. L'intégration de l'antécédent de trisomie 21 au calcul de risque chez ces patientes avait modifié le résultat respectivement de 1/6500 à 1/180 et de 1/1800 à 1/170. C'est Wald NJ [10] qui a introduit la notion de risque intégré en 1999 afin de réduire l'effet cumulatif des faux positifs de chaque méthode. Ce dépistage est basé sur l'intégration de l'âge maternel, la mesure de la CN et le

résultat de dosage des marqueurs sériques du deuxième trimestre et ceci afin de fournir un résultat de calcul de risque unique global au second trimestre. Dans la littérature, peu d'évaluations à grande échelle existent car dès l'apparition de la mesure de la clarté nucale au cours des années 90, se mettait en place l'évaluation des marqueurs sériques du premier trimestre. La majorité des études internationales évaluant cette stratégie de dépistage ont été menées rétrospectivement. Une étude française menée en 2001 [11], évalue la combinaison de l'âge maternel avec la mesure de la clarté nucale et marqueurs sériques du second trimestre. Ce « risque combiné» du second trimestre, comme il le nommait à l'époque, avait un taux de détection de 90% (IC (55,5-99,7)) pour 5,1% de faux positifs. L'auteur reconnaît que, devant les résultats prometteurs du dépistage combiné du premier trimestre qui se mettait alors en place, sa stratégie de diagnostic pouvait servir seulement dans les pays ne disposant pas encore des marqueurs sériques du premier trimestre. Nous avons utilisé cette méthode de calcul dans la deuxième partie de l'étude. La puissance du test était de 74% supérieure à celle du test initialement prescrit et n'intégrant pas la CN (60%) cependant cette différence n'était pas significative.

Par ailleurs, en termes de FP le test séquentiel intégré s'est avéré plus intéressant dans le sens où son utilisation aurait pu nous éviter 18 prélèvements invasifs. Thilaganathan et al. [12] concluent à une nette réduction de la VPP des MS lorsque les CN anormales ont été écartées. Kadir et Economides [13] tirent la même conclusion en observant une chute de la VPP des MS de 5% à 0,45% après l'introduction du dépistage échographique. Ainsi, si un seul test devait être choisi, l'échographie du premier trimestre s'avère supérieure au test biochimique, en apportant en outre des informations sur la vitalité fœtale, la datation précise de la grossesse, et l'identification des principales malformations [11]. L'utilisation de la CN doit être subordonnée par la mise en place d'un contrôle qualité. Ce contrôle doit être à la fois qualitatif et quantitatif. Le contrôle qualitatif de qualité consiste en une vérification par l'échographiste lui-même ou un groupe d'experts de la qualité des images échographiques produites. Ce système repose sur l'utilisation de scores ou de grilles. Herman et al. développent en 1998 une grille de lecture binaire basée sur six critères d'évaluation qualitative de la mesure de la CN [14]. En 2006, le Collège français d'échographie fœtale développe une grille basée sur 8 critères [15]. Dans notre étude, nous avons opté pour l'évaluation qualitative des clichés par le score d'Herman. En effet, ce score peut être utilisé en pratique quotidienne il est de mémorisation facile et son calcul est rapide. Le contrôle quantitatif de qualité repose sur le suivi de la distribution des mesures de CN de chaque échographiste ou de chaque centre et sa comparaison à une norme attendue. Toute déviation par rapport à cette norme peut déclencher des mesures de correction en direction de l'échographiste identifié. Cette norme peut être établie à partir d'une large étude multicentrique comme celle coordonnée par Snijders et al. pour la FMF et c'est justement ces normes là que nous avons utilisé devant l'absence de courbes de référence nationale et le faible nombre de cas de notre série [16].

Dans notre étude la médiane des (MoM) des mesures de la clarté nucale de l'ensemble de nos patientes était de 0,75 MoM. Soixante treize pour cent des mesures étaient inférieures à 0,9 MoM et 9,5% étaient supérieures à 1,1 MoM. Cet écart peut être lié au choix de la courbe de référence probablement inadaptée à la population tunisienne. Ce ci dit; il peut aussi être expliqué par une tendance à la sous estimation des mesures de nuque dans notre équipe ou encore par des limitations techniques liées aux machines utilisées [17]. Ce ci dit, nous n'avons pas observé de FN en intégrant nos mesures de CN. De plus, la médiane nationale française calculée à partir de la base de BIONUQUAL sur des millions de mesures de CN se situe au alentour de 0.8 MoM [18]. Depuis une quinzaine d'années, le dépistage de la trisomie 21 combiné du premier

trimestre est recommandé en première intention. Ce dépistage repose sur la mesure de la CN combiné au dosage des marqueurs sériques du premier trimestre (fraction libre de la  $\beta$  hCG et PAPP-A) et à l'âge maternel. Depuis 1999, de nombreuses études prospectives [19,20] ont démontré que pour un taux de FP de 5%, le taux de détection de la trisomie 21 est de 90%, ce qui est nettement supérieur aux 30% de détection par l'âge maternel seul, ou encore aux 65% par les marqueurs sériques du deuxième trimestre associés à l'âge maternel. Une étude préliminaire réalisée en Tunisie au centre de maternité de Monastir sur 397 cas de dépistage combiné du premier trimestre objective une sensibilité de 80% pour un taux de FP de 7,5%. Cette étude avait également mis en évidence des insuffisances en matière de qualité des mesures de CN au vu de l'absence d'un agrément échographique national et d'un programme de contrôle qualité. La détermination de médianes de  $\beta$  hCG et PAPP-A spécifiques à la population tunisienne permettrait de gagner en fiabilité des risques calculés.

## Conclusion

L'avenir immédiat en Tunisie doit se diriger vers un dépistage combiné au premier trimestre impliquant l'introduction du dosage des marqueurs sériques du premier trimestre dans tous les laboratoires du secteur public, la généralisation de la formation pour la mesure de la clarté nucale et l'adoption d'une démarche contrôle qualité. Encore faudra-t-il profiter de toutes les informations qui peuvent découler de ce dépistage notamment la prédiction des principales dysgravidies, un des principaux garants de survie de cette stratégie de dépistage menacée par les tests de dépistage non invasifs.

## Etat des connaissances sur le sujet

- Le dépistage prénatal des aneuploidies est basé sur un calcul de risque tenant compte des facteurs de risque liés à l'âge maternel, aux marqueurs biochimiques et aux marqueurs échographiques;
- Certains pays ont instauré un plan national pour organiser le dépistage prénatal de ces anomalies et la performance des différentes stratégies a été étudiée;
- En Afrique, ce dépistage est régulièrement prescrit d'une manière individuelle non systématique.

## Contribution de notre étude à la connaissance

- Il s'agit à notre connaissance de la première étude prospective Tunisienne et Africaine qui compare pour une même population deux méthodes de dépistage des aneuploidies;
- Nous introduisons à travers la discussion de nos résultats l'importance de l'échographie du premier trimestre dans le suivi de la grossesse dans les pays en voie de développement ainsi que le principe du contrôle qualité de cet examen.

## Conflits d'intérêts

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt.

## Contributions des auteurs

Tous les auteurs ont contribué au recueil des données, à l'étude statistique, à l'analyse des résultats, à la recherche bibliographique et à la rédaction de l'article. Tous les auteurs ont contribué à la conduite de ce travail. Tous les auteurs déclarent également avoir lu et approuvé la version finale du manuscrit.

## Tableaux et figures

**Tableau 1:** Calcul de risque de trisomie 21 selon la méthode I, comparaison entre le groupe à haut risque et le groupe à faible risque

**Tableau 2:** Nombre et taux de faux positif avant et après intégration de la mesure de la clarté nucale dans le calcul de risque de trisomie 21

**Tableau 3:** Comparaison entre les deux méthodes de dépistage des aneuploidies après réduction des biais par l'intégration du facteur de concentration à la méthode initiale de dépistage

**Figure 1:** Résumé de la méthode adoptée pour le premier temps de l'étude

**Figure 2:** Répartition des mesures de clarté nucales en fonction des multiples de la médiane pour l'âge gestationnel

## Références

- Wald NJ, Kennard A, Hackshaw A, McGuire A. Antenatal screening for Down's syndrome. *J Med Screen.* 1997; 4(4): 181-246. [PubMed](#) | [Google Scholar](#)
- Morris JK, De Vigan C, Mutton DE, Alberman E. Risk of a Down syndrome live birth in women 45 years of age and older. *Prenat Diagn.* 2005 Apr; 25(4): 275-8. [PubMed](#) | [Google Scholar](#)
- Aymé S. Apport des registres à la décision en santé publique: l'exemple de la trisomie 21. *Rev Epidemiol Sante Publique.* 1996; 44 Suppl 1: S82-9. [PubMed](#) | [Google Scholar](#)
- Nicolaides KH, Azar G, Byrne D, Mansur C, Marks K. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for chromosomal defects in first trimester of pregnancy. *BMJ.* 1992 Apr 4; 304(6831): 867-9. [PubMed](#) | [Google Scholar](#)
- Nicolaides KH, Snijders RJ, Cuckle HS. Correct estimation of parameters for ultrasound nuchal translucency screening. *Prenat Diagn.* 1998 May; 18(5): 519-23. [PubMed](#) | [Google Scholar](#)
- Wald NJ, Cuckle HS, Densem JW, Nanchahal K, Royston P, Chard T et al. Maternal serum screening for Down's syndrome in early pregnancy. *BMJ.* 1988 Oct 8; 297(6653): 883-7. [PubMed](#) | [Google Scholar](#)
- Nicolaides KH. Screening for fetal aneuploidies at 11 to 13 weeks. *Prenat Diagn.* 2011 Jan;31(1):7-15. [PubMed](#) | [Google Scholar](#)
- Abid A, Abdelhedi F, Belguith N, Rekik H, Mallek S, Hamida N et al. Down's syndrome in Tunisia: incidence and spectrum of cardiovascular abnormalities. *Cardiologie Tunisienne.* 2013; 9: 154-6. [PubMed](#) | [Google Scholar](#)

9. Watt HC, Wald NJ. Alternative methods of maternal weight adjustment in maternal serum screening for Down syndrome and neural tube defects. *Prenat Diagn*. 1998 Aug; 18(8): 842-5. [PubMed](#) | [Google Scholar](#)
10. Wald NJ, Watt HC, Hackshaw AK. Integrated screening for Down's syndrome based on tests performed during the first and second trimesters. *N Engl J Med*. 1999 Aug 12; 341(7): 461-7. [PubMed](#) | [Google Scholar](#)
11. Audibert F, Dommergues M, Benattar C, Taieb J, Champagne C, Frydman R. Dépistage de la Trisomie 21: clarté nucale et/ou marqueurs sériques' *Gynecol Obstet Fertil*. 2001 Sep; 29(9): 599-604. [PubMed](#) | [Google Scholar](#)
12. Thilaganathan B, Slack A, Wathen N. Effect of first-trimester nuchal translucency on second-trimester maternal serum biochemical screening for Down's syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1997 Oct; 10(4): 261-4. [PubMed](#) | [Google Scholar](#)
13. Kadir RA, Economides DL. The effect of nuchal translucency measurement on second-trimester biochemical screening for Down's syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1997 Apr; 9(4): 244-7. [PubMed](#) | [Google Scholar](#)
14. Herman A, Maymon R, Dreazen E, Caspi E, Bukovsky I, Weinraub Z. Nuchal translucency audit: a novel image-scoring method. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1998 Dec; 12(6): 398-403. [PubMed](#) | [Google Scholar](#)
15. Collège français d'échographie foetale. Grille CFEF/CNRS. Paris: CFEF; 2006. [Google Scholar](#)
16. Nicolaides KH. The 11-13+6 weeks scan. *Fetal Medicine Foundation*, London. 2004; 72-85. [Google Scholar](#)
17. Axell RG, Gillett A, Pasupathy D, Chudleigh T, Brockelsby J, White PA et al. Accuracy of nuchal translucency measurement depends on the equipment used and its calibration. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2014 Jul; 44(1): 31-7. [PubMed](#) | [Google Scholar](#)
18. Collège Français d'Echographie Foetale. <https://www.bionuqual.org/echo.php>. consulté le 06 juillet 2013. [Google Scholar](#)
19. Spencer K, Souter V, Tul N, Snijders R, Nicolaides KH. A screening program for trisomy 21 at 10-14 weeks using fetal nuchal translucency, maternal serum free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1999 Apr; 13(4): 231-7. [PubMed](#) | [Google Scholar](#)
20. Spencer K, Spencer CE, Power M, Dawson C, Nicolaides KH. Screening for chromosomal abnormalities in the first trimester using ultrasound and maternal serum biochemistry in a one stop clinic: a review of three years prospective experience. *BJOG*. 2003 Mar; 110(3): 281-6. [PubMed](#) | [Google Scholar](#)

**Tableau 1:** calcul de risque de trisomie 21 selon la méthode I, comparaison entre le groupe à haut risque et le groupe à faible risque

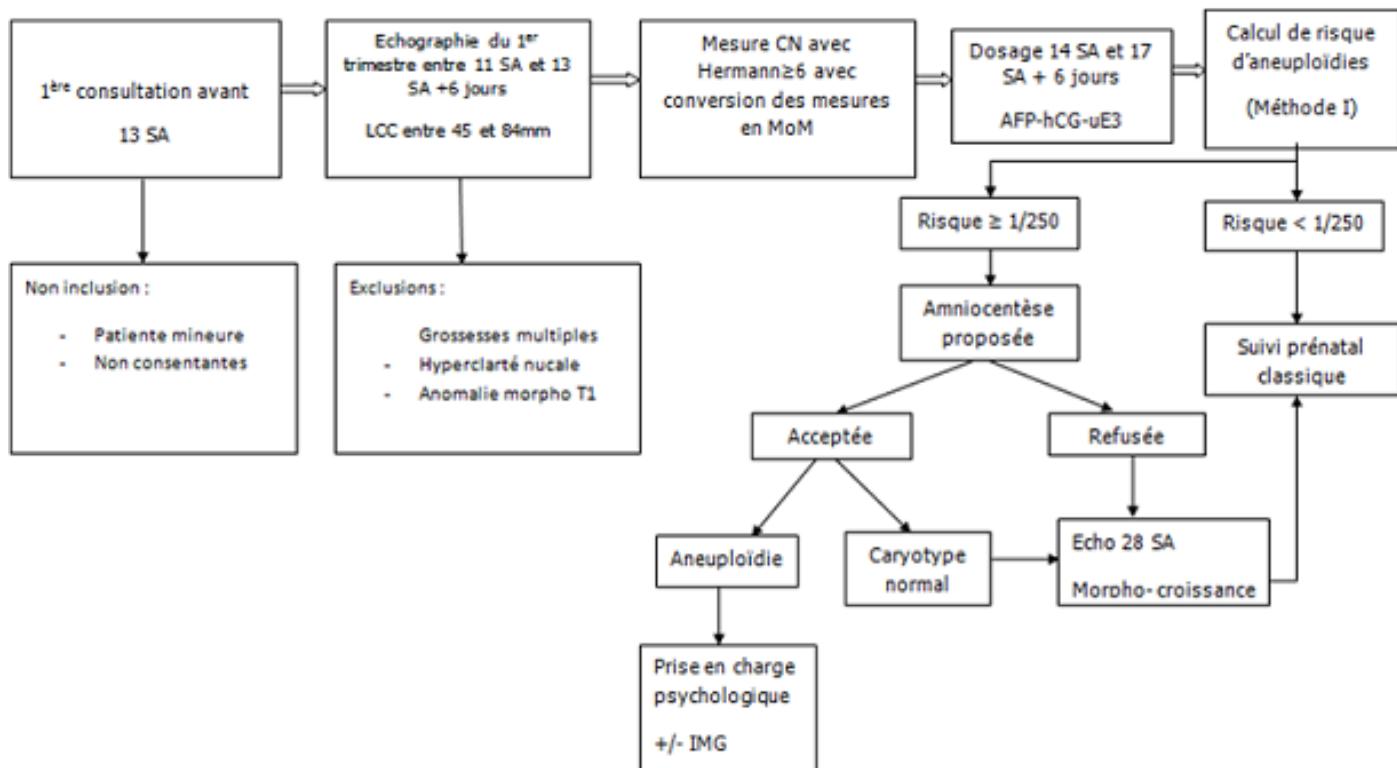
Dépistage selon la méthode I	Groupe haut risque ( $\geq 1/250$ )	Groupe faible risque ( $<1/250$ )	P
Nombre de cas (%)	39 (17,64)	182 (82,36)	
Antécédent de T21	2	0	p = 0,03
Age médian [1 <sup>er</sup> -3 <sup>ème</sup> quartile]	37,1 [33,75 - 40,25]	31,9 [28,80 - 35,40]	p < 0,0001
Médiane du risque lié à l'âge	1/185	1/690	P < 0,001
Pourcentage de femmes âgées de 38 ans et plus (%)	19 (48,71)	23 (12,63)	p < 10 <sup>-6</sup>
Taux médian d'AFP (MoM) [1 <sup>er</sup> -3 <sup>ème</sup> quartile]	0,84 [0,64 - 1,04]	0,99 [0,76 - 1,22]	p = 0,05
Taux médian de HCG (MoM) [1 <sup>er</sup> -3 <sup>ème</sup> quartile]	1,19 [0,87 - 1,75]	0,70 [0,49 - 1,03]	p < 0,0001
Taux médian d'uE3 (MoM) [1 <sup>er</sup> -3 <sup>ème</sup> quartile]	0,53 [0,38 - 0,62]	0,75 [0,57 - 0,91]	p < 0,0001

**Tableau 2:** nombre et taux de faux positif avant et après intégration de la mesure de la clarté nucale dans le calcul de risque de trisomie 21

Risque de trisomie 21	Calcul tenant compte uniquement de l'âge maternel et des MST2 Méthode I	Calcul de risque tenant compte de l'âge maternel, des MST2 et de la CN, Méthode III
Nombre de faux positifs	38	20
Taux de faux positifs	17,19%	9,04%

**Tableau 3:** comparaison entre les deux méthodes de dépistage des aneuploïdies après réduction des biais par l'intégration du facteur de concentration à la méthode initiale de dépistage

Méthode de dépistage	Résultat du test	T21/T18	SAIN	Détails
Méthode I (Age+MST2)	Test+	1	41	Sensibilité: 100% [5,5-100] Spécificité : 81,4% [75,4-86,2]
	Test -	0	179	VPP : 2,4% [0,1-14,1] VPN : 100% [97,4-100]
Méthode III (Age+MST2+CN)	Test +	1	23	Sensibilité: 100% [5,5-100] Spécificité : 89,5% [84,5-93,1]
	Test -	0	197	VPP: 4,2% [0,2-23,1] VPN : 100% [97,6-100]



**Figure 1:** Résumé de la méthode adoptée pour le premier temps de l'étude

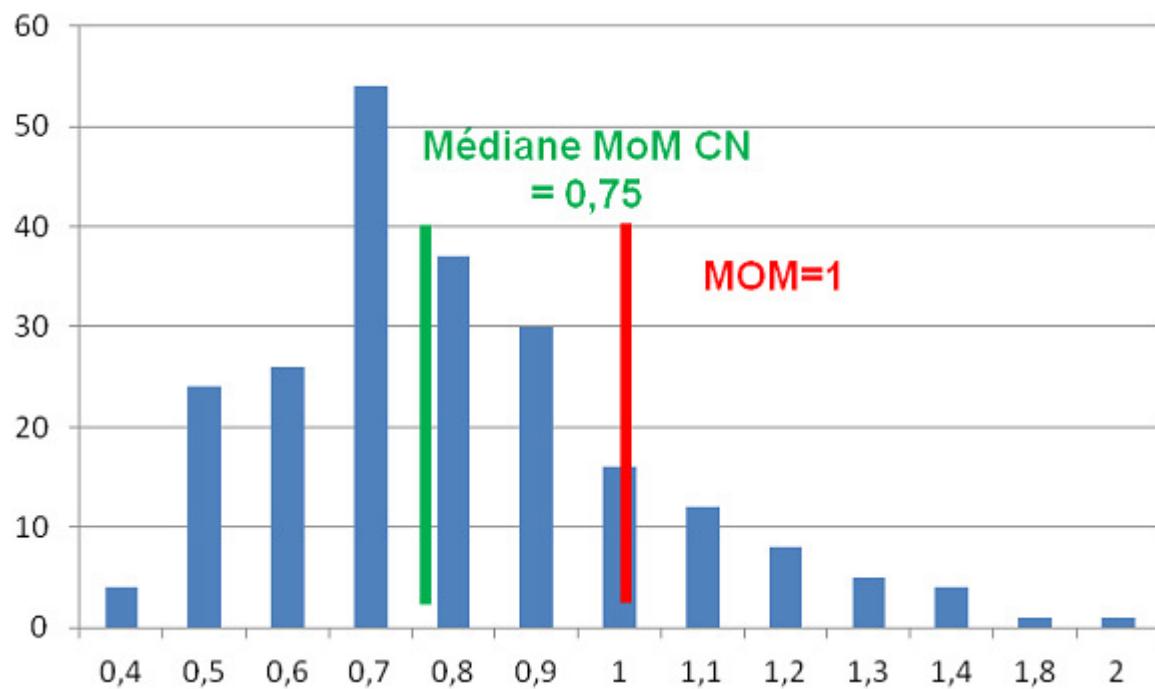


Figure 2: Répartition des mesures de clarté nucales en fonction des multiples de la médiane pour l'âge gestationnel