

# Dépistage prénatal de la trisomie 21

Mise à jour, rôle nouveau de l'os nasal et protocole recommandé

Pierre Miron, MD, FRCS(c)\*

Département d'Obstétrique-gynécologie, Hôpital Maisonneuve-Rosemont,  
Université de Montréal

Plusieurs données scientifiques confirment maintenant les bénéfices de la mesure de la clarté nucale combinée à celles de la protéine A associée à la grossesse (PAPP-A) et de la fraction libre de la  $\beta$ hCG dans le dépistage de la trisomie 21 lors du premier trimestre de grossesse, entre la 11<sup>e</sup> et la 14<sup>e</sup> semaine. Ainsi, Spencer *et coll*, de la *Fetal Medicine Foundation*, rapportent dans une étude prospective, un taux de détection pour la trisomie 21 de 92% avec 5 % de faux positifs<sup>i</sup>. Ces données sont maintenant corroborées par plusieurs autres études prospectives, portant sur plus de 200 000 patientes pour la clarté nucale et sur plus de 70 000 patientes pour la clarté nucale combinée à la biochimie génétique<sup>ii,iii,iv,v,vi,vii</sup>.

Malgré ces résultats intéressants, le dépistage prénatal de la trisomie 21 fait constamment face à trois principaux défis technologiques, soit :

1. Augmenter le taux de détection ;
2. Réduire les faux-positifs afin de diminuer le nombre d'actes diagnostiques intrusifs (amniocentèse ou biopsie des villosités chorales (BVC)) dans des grossesses normales;
3. Répondre aux préférences de plus de 97% de patientes désirant subir un test de dépistage<sup>viii</sup>, soit d'être informées précocement, dès le premier trimestre de leur grossesse, afin de pouvoir prendre une décision réfléchie quant aux étapes subséquentes à entreprendre lors d'un dépistage positif, telles que de subir une amniocentèse ou une BVC. Les patientes peuvent par la suite considérer tôt en grossesse l'interruption éventuelle d'une grossesse anormale afin de réduire au maximum leurs risques chirurgicaux et émotifs;

Afin de répondre au deuxième défi, Wald *et coll* (étude SURUSS<sup>ix</sup>) ont proposé en 2003 l'utilisation d'un test intégré combinant les mesures de la clarté nucale et de la PAPP-A au premier trimestre (entre 11 et 14 semaines) à celles de quatre marqueurs biochimiques (hCG, estriol, AFP et inhibine A) mesurés suite à un deuxième prélèvement sanguin effectué au second trimestre de la grossesse entre la 14<sup>e</sup> et 20<sup>e</sup> semaine. Par cette méthode, Wald *et coll* prédisaient un taux de détection de 90% avec seulement 2.8% de faux-positifs.

Depuis la publication de l'étude SURUSS, plusieurs réserves, à notre avis justifiées, ont été soulevées par la communauté scientifique quant à l'approche proposée par Wald. Ainsi, afin de ne pas biaiser les résultats prévus, le modèle prédictif du test intégré ne peut être utilisé que dans le cadre où les résultats ne sont transmis à la patiente qu'après le deuxième prélèvement sanguin, soit tardivement au second trimestre. Or, en présence d'une clarté nucale ou d'une PAPP-A anormale au

premier trimestre, la tentation est souvent trop forte pour le clinicien et/ou le laboratoire et il est fréquent que des résultats préliminaires sont transmis à la patiente avant la 14<sup>e</sup> semaine, rendant obsolète le test intégré.

Certaines données de l'étude SURUSS de Wald (test intégré) sont encore plus préoccupantes :

1. 13337 des 43712 patientes étudiées, soit 31%, n'ont pas complété l'étude incluant environ un tiers des patientes porteuses de fœtus avec trisomie 21 ;
2. Les taux de détection et de faux-positifs hypothétiques de l'étude SURUSS sont extrapolés d'une modélisation statistique basée uniquement sur 490 sujets témoins comparés à 100 cas de trisomies 21. Il ne s'agit donc pas d'une étude prospective de tous les cas étudiés, mais plutôt d'une étude cas-témoins rétrospective.

Nicolaides<sup>x</sup>, sommité mondiale et pionnier dans le dépistage prénatal, a initialement fait part publiquement de ses préoccupations quant au test intégré de Wald en prédisant ce qui suit:

1. Il est improbable que le test intégré de Wald gagnera en popularité ;
2. Les modèles prédictifs sont imprécis... un test hypothétique basé sur diverses techniques de modélisation statistique ;
3. L'intervention du test intégré était basée sur les résultats sériques du deuxième trimestre, et toutes les autres données ont été analysées rétrospectivement ;
4. Il est probable que le taux réel de détection du test intégré sera considérable inférieur et que le taux de faux-positifs sera substantiellement plus élevé que ceux estimés originalement ;

Les craintes de Nicolaides se confirment dans une étude prospective récente effectuée à la demande et financée par le département américain de la santé<sup>xi</sup>. Knight *et coll*, de la *Foundation for Blood Research*, ont ainsi étudié prospectivement, chez 11159 femmes enceintes, les taux de détection et de faux positifs du test intégré sérique (PAPP-A, hCG, AFP, Estriol et Inhibine A) avec échographie de datation. Dans cette étude, 21% de patientes n'ont pu recevoir de résultat final. Neuf pourcent (9%) ont eu recours trop tardivement au dépistage et 12% n'ont pas subi de prélèvement sanguin au deuxième trimestre. Les patientes qui ont complété le test ont dû attendre tardivement en grossesse pour l'émission du rapport, soit en moyenne 6.9 semaines après le premier prélèvement sanguin.

Dans cette étude prospective américaine, les données sur les taux de détection et de faux-positifs du test intégré sérique sont par ailleurs très préoccupantes, soit un taux de détection de seulement 64%, avec 3.2% de faux-positifs. Ces données sont donc loin de celles prévues par Wald dans l'étude SURUSS qui prédisait, par modélisation statistique, des taux de détection de 90% et de faux-positifs de 5.3%. Pire encore, pour les patientes ayant subi le premier prélèvement sanguin entre 10 et 13 semaines, le taux de détection du test intégré sérique n'était que de 60%, soit identique à celui obtenu dans la même étude par le triple test classique du second trimestre (hCG, estriol, AFP).

Afin de répondre aux trois principaux défis cités plus haut, de nouveaux marqueurs du premier trimestre ont été identifiés et proposés. Parmi ceux-ci, une association

entre la trisomie 21 et l'absence d'identification échographique (ou l'hypoplasie) de l'os nasal du fœtus entre la 11<sup>e</sup> et la 14<sup>e</sup> semaines a été démontrée pour la première fois en 2001 et apparaît être l'une des avenues les plus intéressantes dans la détection précoce de la trisomie 21<sup>xii</sup>.

Ainsi, par modélisation statistique, Cicero *et coll* prédisait initialement en 2003, un taux de détection de 93.3% avec seulement 1% de faux-positifs ou de 97,1% avec 5% de faux positifs en combinant l'os nasal à la clarté nucale, la PAPP-A et la  $\beta$ -hCG libre au premier trimestre de grossesse <sup>xiii</sup>.

Afin d'atteindre un tel pouvoir de discrimination, l'expérience clinique de l'échographiste joue un rôle primordial. Une moyenne de 80 mesures échographiques [entre 40-120 mesures] est ainsi requise afin de maîtriser adéquatement l'examen de l'os nasal au premier trimestre de grossesse<sup>xiv</sup>. En plus de l'expérience clinique, il est également important de tenir compte, dans la prédiction du risque, de certains variables confondantes dont, entre autres, l'âge gestationnel échographique (longueur céphalo-caudale), l'épaisseur de la clarté nucale et l'origine ethnique<sup>xv</sup>.

Plusieurs études confirment maintenant la validité d'ajouter l'examen de l'os nasal dans le dépistage prénatal du premier trimestre<sup>xvi,xvii,xviii,xix</sup>. Récemment, en n'utilisant que l'absence ou la présence échographique de l'os nasal, sans tenir compte des cas d'hypodensité nasale comme le suggère Cicero, Orlandi *et coll* ont malgré tout réussi à détecter 90% des cas de trisomie 21 avec seulement 2,5% de faux-positifs grâce à la combinaison de l'examen de l'os nasal à la clarté nucale, la PAPP-A et la  $\beta$ -hCG libre au premier trimestre.

L'identification de l'os nasal ne se limiterait pas uniquement à la détection de la trisomie 21. Tout comme la clarté nucale, le retard d'ossification de l'os nasal fœtal entre 11 et 14 semaines serait également associé à une incidence accrue d'autres aneuploïdies telles les trisomies 18 et 13, le syndrome de Turner et autres anomalies cytogénétiques<sup>xx,xxi</sup>.

D'autres avenues se profilent à propos de l'os nasal. Comme le suggère Benoit *et coll*, il est probable que l'imagerie 3D facilitera l'identification échographique de l'os nasal<sup>xxii</sup>. De plus, de récentes données laissent également présager un avenir incontestable de la mesure de l'os nasal au second trimestre de grossesse pour améliorer la prédiction de la trisomie 21 pour les patientes consultant tardivement<sup>xxiii</sup>.

\* Divulgateion : Dr Miron est également consultant chez Warnex par l'entremise de la corporation Prenagen.

## Protocole d'évaluation de l'os nasal \*

Au même titre que la mesure de la clarté nucale (CN), il nous apparaît primordial que tout échographiste impliqué dans un programme de dépistage prénatal du premier trimestre acquière une formation appropriée et une certification de sa compétence à évaluer échographiquement l'os nasal du fœtus au premier trimestre de grossesse.

- L'âge gestationnel doit se situer entre 11 et 13+6 semaines – l'os nasal apparaît initialement à une longueur céphalo-caudale (LCC) de 42 mm et augmente de façon linéaire avec la gestation ;
- L'amplification du fœtus doit être telle que seules sa tête et la partie supérieure de son thorax sont présentes à l'écran ;
- Un plan mi-sagittal du profil fœtal doit être obtenu avec la sonde échographique en la maintenant parallèle avec le nez ; La sonde doit être minutieusement inclinée de chaque côté du nez pour bien distinguer l'os nasal de la peau nasale ;
- Dans un plan parfait, on note trois lignes distinctes :
  - Les deux premières lignes, proximales au front, sont horizontales et mutuellement parallèles, tel le symbole d'égalité (=). La ligne supérieure représente la peau et la ligne plus profonde, plus épaisse et plus échogène que la peau la recouvrant, représente l'os nasal ;
  - La troisième ligne, presque en continuité avec la peau mais, à un niveau légèrement supérieur, représente le bout du nez ;
- L'absence de la ligne la plus profonde du symbole d'égalité (=) représente une absence de l'os nasal ;
- Lorsque l'os nasal apparaît comme une ligne fine, moins échogène que la peau la recouvrant, cela suggère un os nasal pas encore ossifié et est donc classifié comme étant absent.



## Application clinique de l'os nasal

En plus de l'aneuploïdie, l'absence d'os nasal a été associée à la clarté nucale, la longueur céphalo-caudale et l'origine ethnique. L'absence de l'os nasal est plus fréquente en présence d'une clarté nucale augmentée, de mesures réduites de LCC et de fœtus de parents noirs. Il est donc inopportun d'utiliser seule la mesure de l'os nasal afin de déterminer si un fœtus est atteint ou non d'une trisomie 21. Ainsi, il est essentiel, dans la prédiction du risque de la trisomie 21, de combiner la présence ou l'absence de l'os nasal aux autres marqueurs connus et acceptés du premier trimestre. Les échographistes ne devraient intégrer la mesure de l'os nasal dans la prédiction du risque de trisomie 21 que s'ils sont formés adéquatement et certifiés.

L'identification de l'os nasal est rassurante et pourrait s'avérer particulièrement utile pour les patientes qui étaient traditionnellement classifiées comme positives à cause d'un risque estimé entre 1:150 et 1:300.

La difficulté se présente chez les patientes à faible risque selon la CN (avec ou sans la biochimie génétique) et dont l'os nasal est absent. L'absence d'os nasal augmente considérablement le risque de trisomie 21 ; notre conseil est que de telles patientes devraient subir une deuxième échographie une semaine plus tard, toute action n'étant entreprise que par la suite si l'absence d'os nasal persiste.

## **Certification de l'évaluation de l'os nasal au premier trimestre de grossesse**

Les prérequis pour la certification de l'évaluation de l'os nasal au premier trimestre de grossesse sont :

- Certification de la *Fetal Medicine Foundation* pour l'échographie de la 11<sup>e</sup>-14<sup>e</sup> semaines ;
- Participation à un audit de la distribution de ses mesures et images de CN avec démonstration d'une performance satisfaisante ;
- Participation récente à un cours à jour et reconnu par la FMF, incluant une présentation sur l'évaluation de l'os nasal du fœtus ;
- Soumission de 10 images démontrant la présence (ou l'absence) de l'os nasal du fœtus ;

Après avoir réussi le cours théorique, prière d'envoyer vos images à l'adresse suivante de la *Fetal Medicine Foundation*:

Nasal bone certification  
137 Harley Street, London W1G 6BG

Tel +44 (0)20 7034 3070  
Fax +44 (0)20 7034 3071

Email: [certification@fetalmedicine.com](mailto:certification@fetalmedicine.com)

\*Protocole d'évaluation de l'os nasal traduit et adapté de la Fetal Medicine Foundation)

- 
- <sup>i</sup> Spencer K, Spencer CE, Power M, Moakes A, Nicolaides KH. One stop clinic for assessment of risk for fetal anomalies; a report of the first year of prospective screening for chromosomal anomalies in the first trimester. *BJOG* 2000;107:1271-5.
- <sup>ii</sup> Nicolaides KH. Nuchal translucency and other first-trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol*. 2004 Jul;191(1):45-67. Review.
- <sup>iii</sup> Krantz DA, Hallahan TW, Orlandi F, Buchanan P, Larsen JW Jr., Macri JN. First-trimester Down syndrome screening using dried blood biochemistry and nuchal translucency. *Obstet Gynecol* 2000;96:207-13.
- <sup>iv</sup> Bindra R, Heath V, Liao A, Spencer K, Nicolaides KH. One stop clinic for assessment of risk for trisomy 21 at 11-14 weeks: a prospective study of 15,030 pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;20:219-25.
- <sup>v</sup> Schuchter K, Hafner E, Stangl G, Metzenbauer M, Hofinger D, Philipp K. The first trimester 'combined test' for the detection of Down syndrome pregnancies in 4939 unselected pregnancies. *Prenat Diagn* 2002;22:211-5.
- <sup>vi</sup> Wapner R, Thom E, Simpson JL, Pergament E, Silver R, Filkins K, et al. First trimester maternal serum biochemistry and fetal nuchal translucency screening (BUN) study group: first trimester screening for trisomies 21 and 18. *N Engl J Med* 2003;349:1405-13.
- <sup>vii</sup> Avgidou K, Papageorghiou A, Bindra R, Spencer K, Nicolaides KH. Prospective first-trimester screening for trisomy 21 in 30,564 pregnancies. *Am J Obstet Gynecol*. 2005 Jun;192(6):1761-7.
- <sup>viii</sup> de Graaf IM, Tjijstra T, Bleker OP, van Lith JM. Womens' preference in Down syndrome screening. *Prenat Diagn* 2002;22:624-9.
- <sup>ix</sup> Wald NJ, Rodeck C, Hackshaw AK, Walters J, Chitty L, Mackinson A. First and second trimester antenatal screening for Down's syndrome: the results of the Serum, Urine and Ultrasound Screening Study (SURUSS).
- <sup>x</sup> Nicolaides KH. Nuchal translucency and other first-trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol*. 2004 Jul;191(1):45-67. Review.
- <sup>xi</sup> Knight G. Improved prenatal Down syndrome screening: Paired testing, Final report. Grant 5r40 mc 00195. Copies of this report may be obtained for a fee from the national technical information service, U.S. Department of Commerce, Springfield, Virginia 22161, telephone 703-487-4650. Prepared for the Maternal and Child Health Research program, Maternal and Child Health Bureau, HRSA, PHS, DHHS, Parklawn Building, 5600 Fishers Lane, Rockville, Maryland 20857. June 2004.
- <sup>xii</sup> Cicero S, Curcio P, Papageorghiou A, Sonek J, Nicolaides K. Absence of nasal bone in fetuses with trisomy 21 at 11-14 weeks of gestation: an observational study. *Lancet*. 2001 Nov 17;358(9294):1665-7.
- <sup>xiii</sup> Cicero S, Bindra R, Rembouskos G, Spencer K, Nicolaides KH. Integrated ultrasound and biochemical screening for trisomy 21 using fetal nuchal translucency, absent fetal nasal bone, free  $\beta$ -hCG and PAPP-A at 11 to 14 weeks. *Prenat Diagn* 2003; 23: 306-310.
- <sup>xiv</sup> Cicero S, Dezerega V, Andrade E, Scheier M, Nicolaides KH. Learning curve for sonographic examination of the fetal nasal bone at 11-14 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2003 Aug;22(2):135-7.
- <sup>xv</sup> Cicero S, Rembouskos G, Vandecruys H, Hogg M, Nicolaides KH. Likelihood ratio for trisomy 21 in fetuses with absent nasal bone at the 11-14-week scan. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2004 Mar;23(3):218-23.
- <sup>xvi</sup> E. Viora, B. Masturzo, G. Errante, A. Sciarone, S. Bastonero and M. Campogrande, Ultrasound evaluation of fetal nasal bone at 11 to 14 weeks in a consecutive series of 1906 fetuses, *Prenat Diagn* 23 (2003), pp. 784-787.
- <sup>xvii</sup> L. Otano, H. Aiello, L. Igarzabal, T. Matayoshi and E.C. Gadov, Association between first trimester absence of fetal nasal bone on ultrasound and Down syndrome, *Prenat Diagn* 22 (2002), pp. 930-932.
- <sup>xviii</sup> F. Orlandi, C.M. Bilardo and M. Campogrande *et al.*, Measurement of nasal bone length at 11-14 weeks of pregnancy and its potential role in Down syndrome risk assessment, *Ultrasound Obstet Gynecol* 22 (2003), pp. 36-39.
- <sup>xix</sup> Orlandi F, Rossi C, Orlandi E, Jakil MC, Hallahan TW, Macri VJ, Krantz DA. First-trimester screening for trisomy-21 using a simplified method to assess the presence or absence of the fetal nasal bone. *Am J Obstet Gynecol*. 2005 Apr;192(4):1107-11.
- <sup>xx</sup> Odibo AO, Sehdev HM, Dunn L, McDonald R, Macones GA. The association between fetal nasal bone hypoplasia and aneuploidy. *Obstet Gynecol*. 2004 Dec;104(6):1229-33.
- <sup>xxi</sup> Cicero S, Longo D, Rembouskos G, Sacchini C, Nicolaides KH. Absent nasal bone at 11-14 weeks of gestation and chromosomal defects. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2003 Jul;22(1):31-5.
- <sup>xxii</sup> Benoit B, Chaoui R. Three-dimensional ultrasound with maximal mode rendering: a novel technique for the diagnosis of bilateral or unilateral absence or hypoplasia of nasal bones in second-trimester screening for Down syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2005 Jan;25(1):19-24.
- <sup>xxiii</sup> Tran LT, Carr DB, Mitsumori LM, Uhrich SB, Shields LE. Second-trimester biparietal diameter/nasal bone length ratio is an independent predictor of trisomy 21. *J Ultrasound Med*. 2005 Jun;24(6):805-10.