

L'évaluation du dépistage de la trisomie 21



Les stratégies et les acteurs

- Geste invasif de première intention : **Diagnostic**

Cytogénéticiens

38 ans

- Age maternel seul : seuil

- Mesure de CN seule, seuil

à 3,5 mm

- Geste invasif après stratégie de **dépistage sérique** : Signes échographiques 2T

Laboratoires MSM

- Age + MSM1T + CN : Dépistage

combiné

- Age + MSM2T + CN : Dépistage

séquentiel intégré

- **Echographistes** acteurs centraux du dépistage

- Age + MSM2T : Dépistage 2T

Evaluation de quoi ?

- De la **sensibilité** et de la **spécificité** de l'ensemble du dépistage.
- De la sensibilité et spécificité relative de chaque stratégie.
- De la **qualité** du travail des trois professions actrices : biochimistes, cytogénéticiens, échographistes.
- De la qualité du travail de chaque acteur.

- Cytogénéticiens et Biologistes
 - Accréditation Iso 15180
 - ANSM, Contrôle national de qualité,
- Echographistes
 - CNTE (DGS) dissout
 - EPP (ex) ; pas de CQN encadré

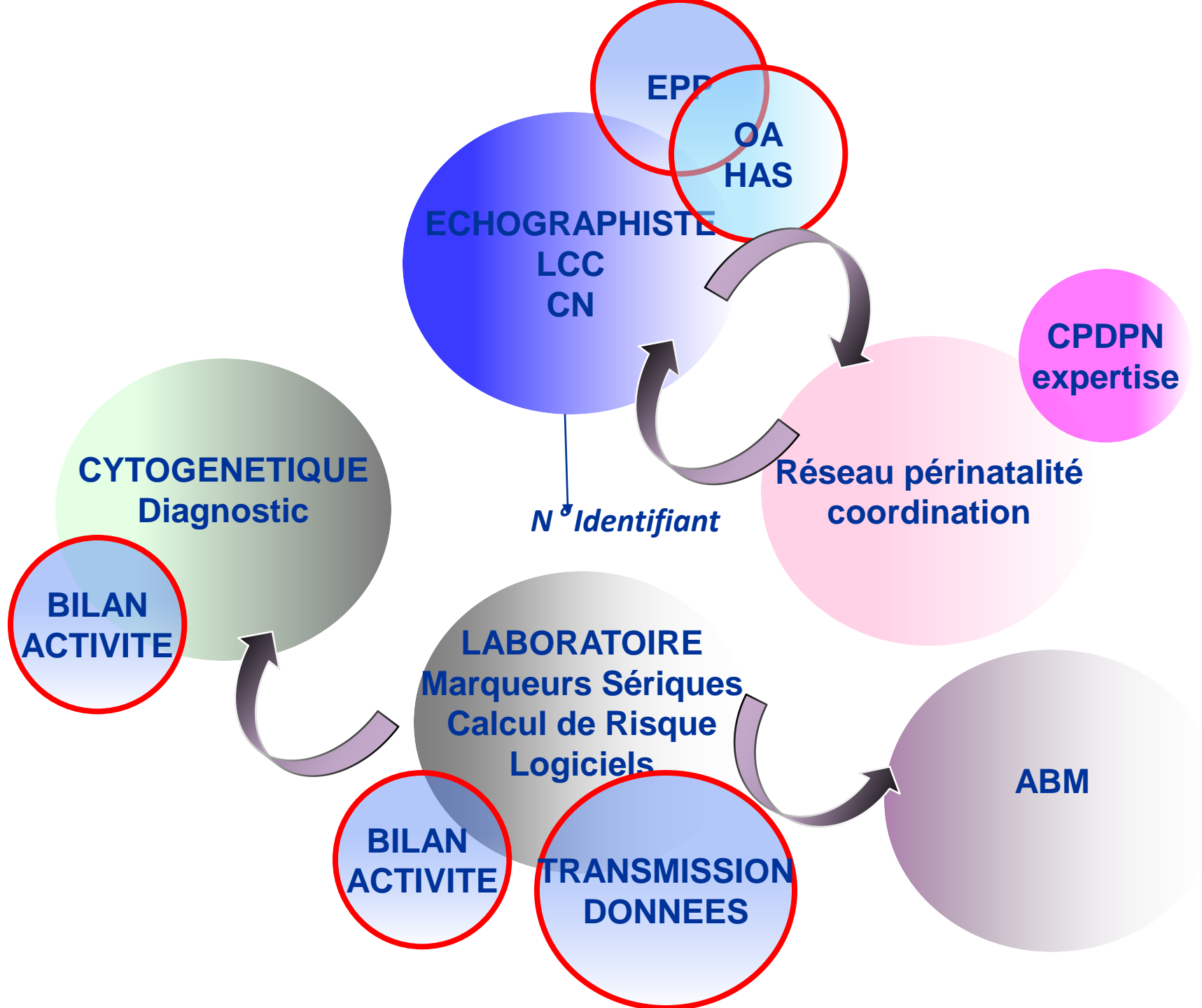
Données pour l'évaluation



- Bilans annuels d'activité des laboratoires de biochimie (ABM)
- Bilans annuels d'activité des laboratoires de cytogénétique (ABM)
- Recueil test par test des données (Labo biochimie → ABM)
- Enquête postnatale : parcours des femmes enceintes ayant donné naissance à un enfant atteint (ACLF)

Des rapports détaillés sont transmis aux professionnels et à la DGS, les données sont publiées dans le rapport annuel de l'Agence de la Biomédecine

RESULTATS





Information à la patiente : au cœur de l'éthique du dépistage de la T21.

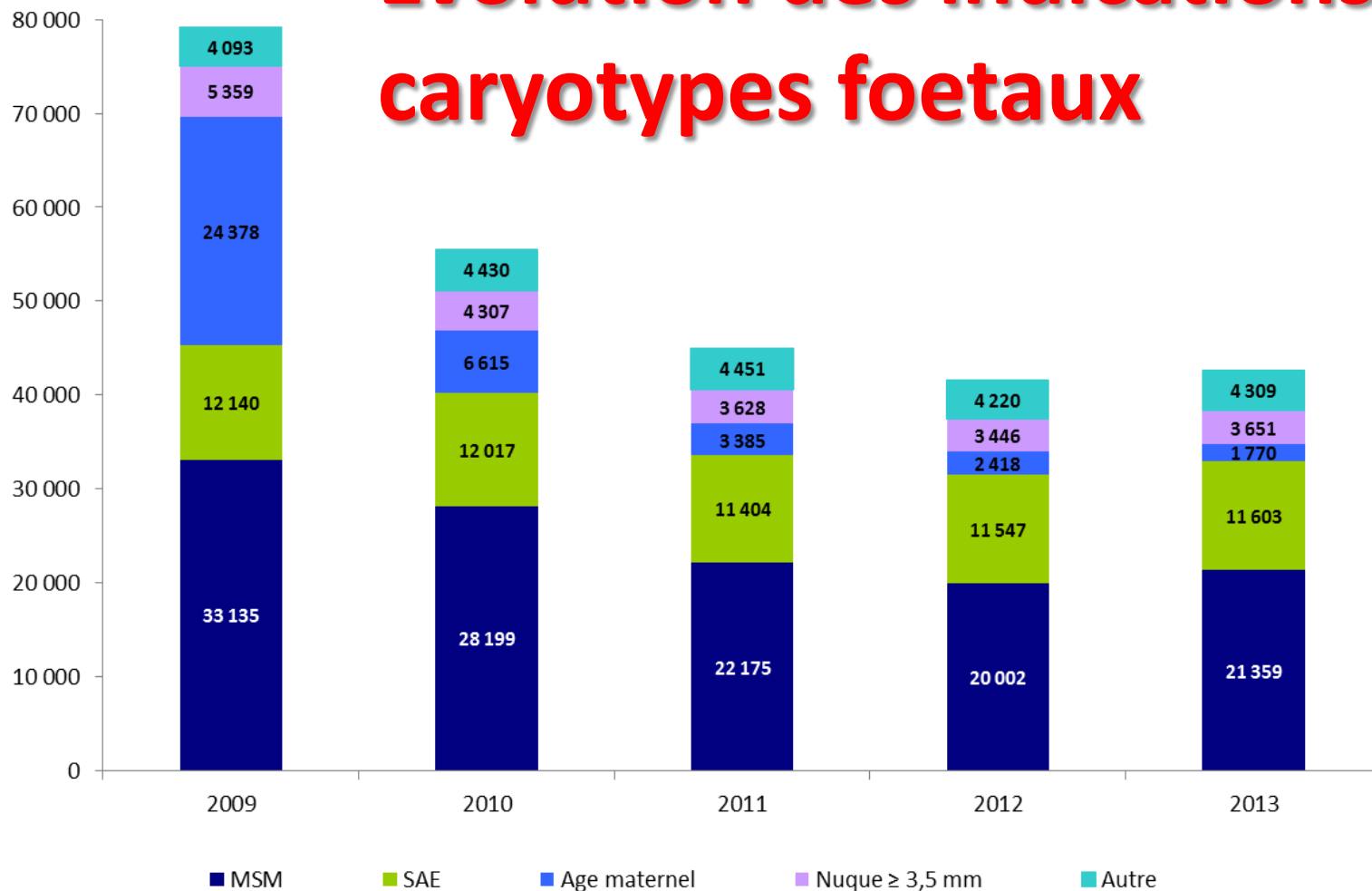
Difficile à évaluer objectivement.

Attestée par la signature du consentement patiente et prescripteur. Rôle du laboratoire.

Loi de bioéthique 2011

« Toute femme enceinte reçoit, lors d'une consultation médicale, une information loyale, claire et adaptée à sa situation sur la possibilité de recourir, à sa demande, à des examens de biologie médicale et d'imagerie permettant d'évaluer le risque que l'embryon ou le fœtus présente une affection susceptible de modifier le déroulement ou le suivi de sa grossesse »

Evolution des indications des caryotypes foetaux



Sources: Rapport annuel agrégé des activités de diagnostic prénatal - cytogénétique

Répartition des types de MSM



■ Non réalisé ■ MSM2T ■ MSM2T + CN ■ MSM1T + CN

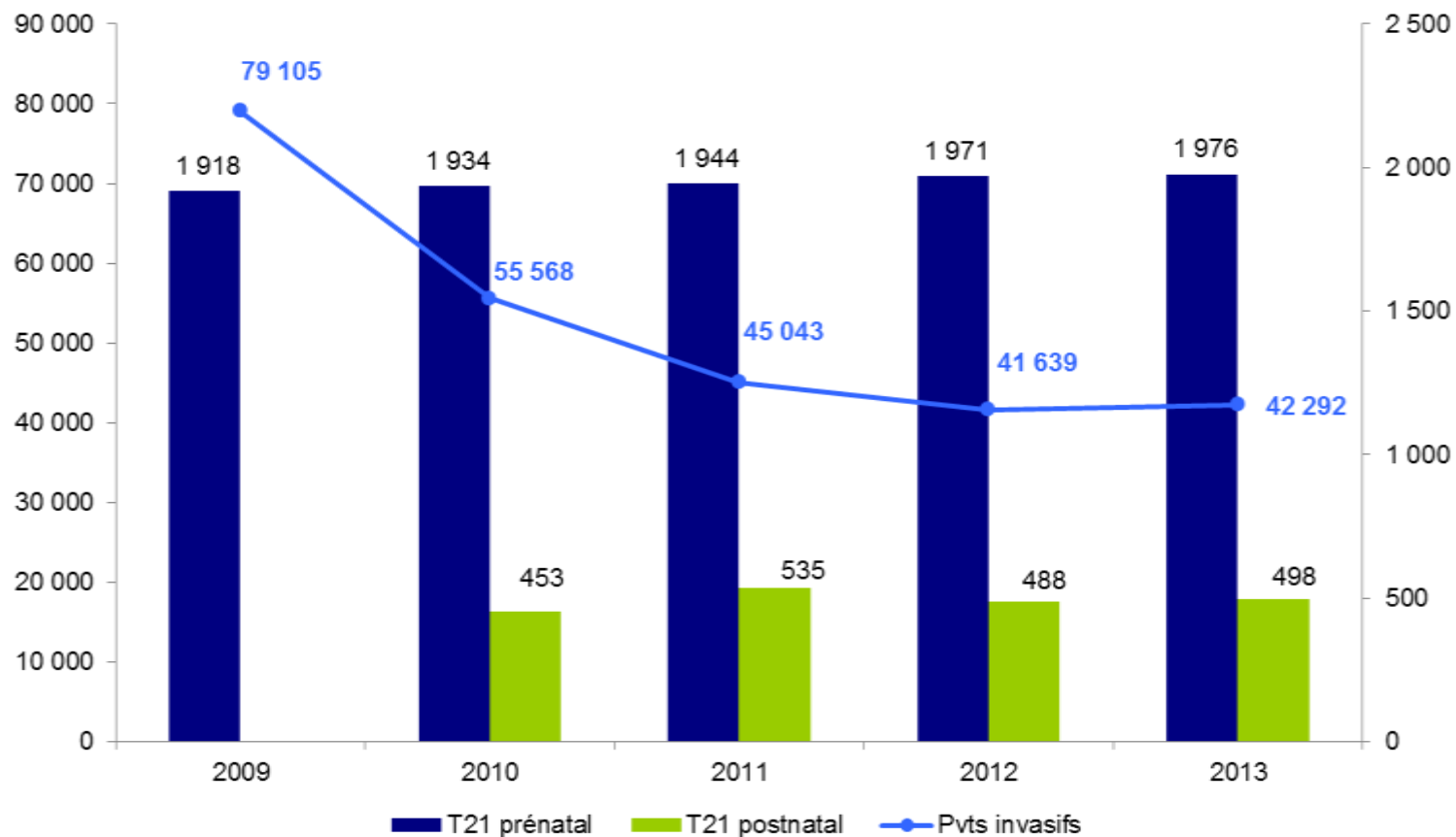
Résultats globaux

	2009	2010	2011	2012	2013
<i>Nombre de naissances vivantes</i>	824 641	832 799	823 394	821 047	811 510
<i>Diagnostics invasifs (DI) N (% des accouchements)</i>	79 105 (9,6%)	55 568 (6,7%)	45 043 (5,5%)	41 639 (5,1%)	42 292 (5,2%)
<i>DI pour dépistage par les MSM > 1/250</i>	33 135	28 199	22 175	20 002	21 359
<i>DI pour CN ≥ 3,5mm</i>	5 359	4 307	3 628	3 446	3 651
<i>DI pour AM ≥ 38ans</i>	24 378	6 615	3 385	2 418	1 770
<i>DI pour autre indication</i>	16 233	16 447	15 855	15 767	15 912
Trisomies 21 diagnostiquées en prénatal/post-natal	1 918/-	1 934/453	1 944/535	1 971/488	1 976/498
% de diagnostics prénatals/Total		81%	78,4%	80,2%	79,9%

Valeurs prédictives positives des différents types de dépistage

Test	2010	2011	2012	2013	2013
MSM1T+CN	5,5%	6,0%	5,6%	5,7%	1/17
+Nuque $\geq 3,5$		9%	8,7%	8,4%	1/14
MSM2T+CN	3,3%	2,6%	4%	3,2%	1/37
MSM2T	1,7%	1,9%	1,9%	1,5%	1/67
Inconnu	1,8%	2,3%	-	1,0%	
Total	2,5%	3,6%	4,0%	4,0%	1/25
+Nuque $\geq 3,5$		5,4%	6,1%	5,9%	1/17

Objectifs de politique de santé atteints



Ces résultats sont-ils perfectibles ?

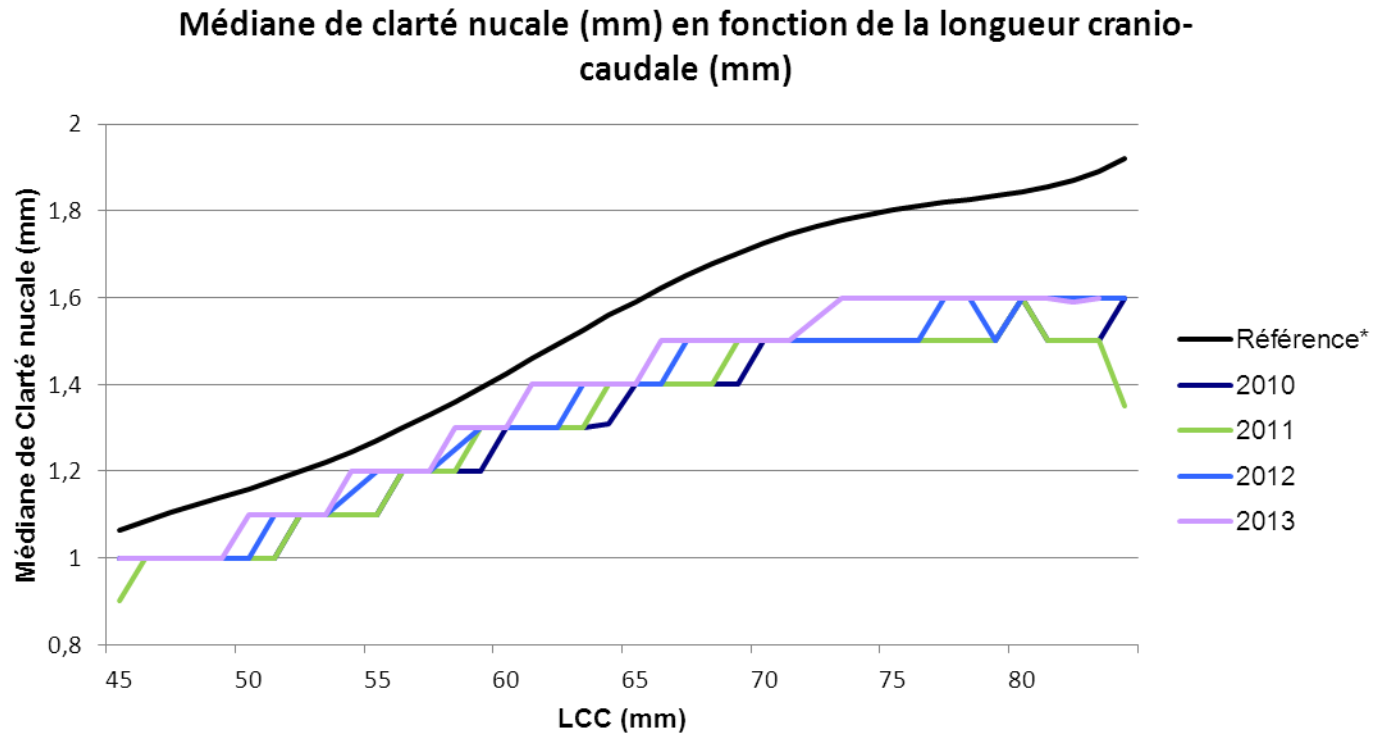
MSM1T+CN

Mesures échographiques



	N	Moyenne	Médiane	Ecart type	Minimum	Maximum	IC à 95% de la médiane
MoM de CN							
2010	249141	0,87	0,83	0,29	0,20	9,14	[0,83-0,83]
2011	416883	0,86	0,82	0,29	0,20	9,64	[0,82-0,83]
2012	485736	0,88	0,85	0,29	0,20	9,75	[0,85-0,85]
2013	509986	0,89	0,86	0,28	0,03	9,07	[0,86-0,86]

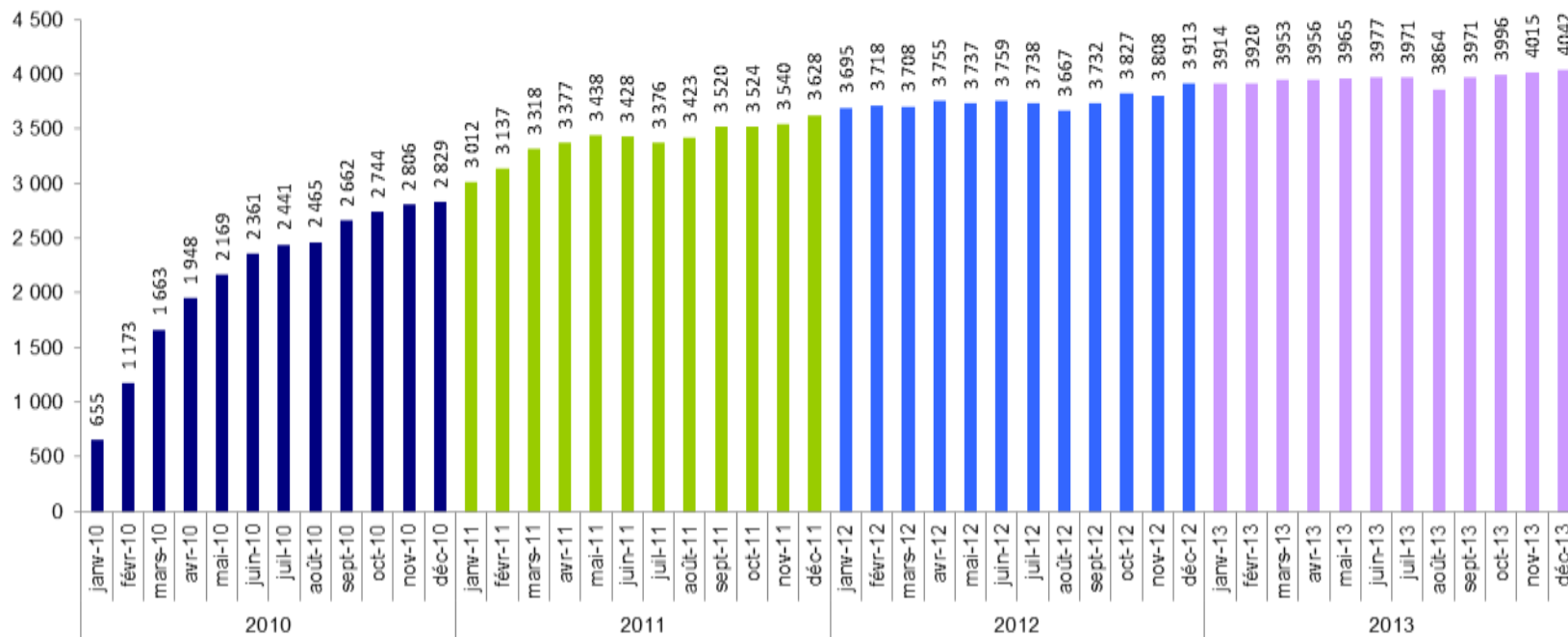
Les mesures de clarté nucale n'atteignent pas la référence



*Courbe de référence française pour la mesure de la CN au premier trimestre

LJ Salomon, G.E Chalouhi, J.-P. Bernard, Y. Ville. Epaisseur de la clarté nucale à 11-14 SA : courbes et équations françaises. J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. 2009 ;40 ;381-382

Nombre d'échographistes



1	2

N° de département du lieu d'installation de l'échographiste

3	4

N° RSP attribué par la FFRSP

5	6	7

N° de l'échographiste attribué par le RSP

8	9	10	11

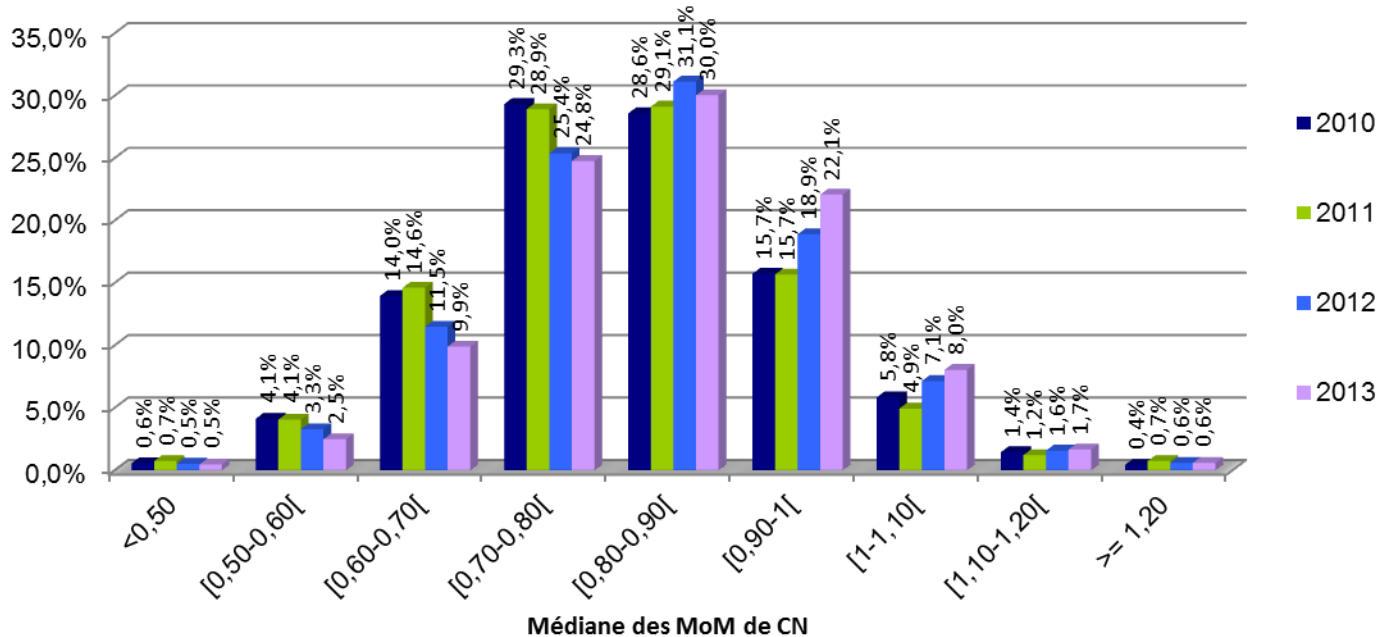
N° de l'échographiste attribué l'OA pour l'EPP

12	13

N° d'OA pour l'EPP

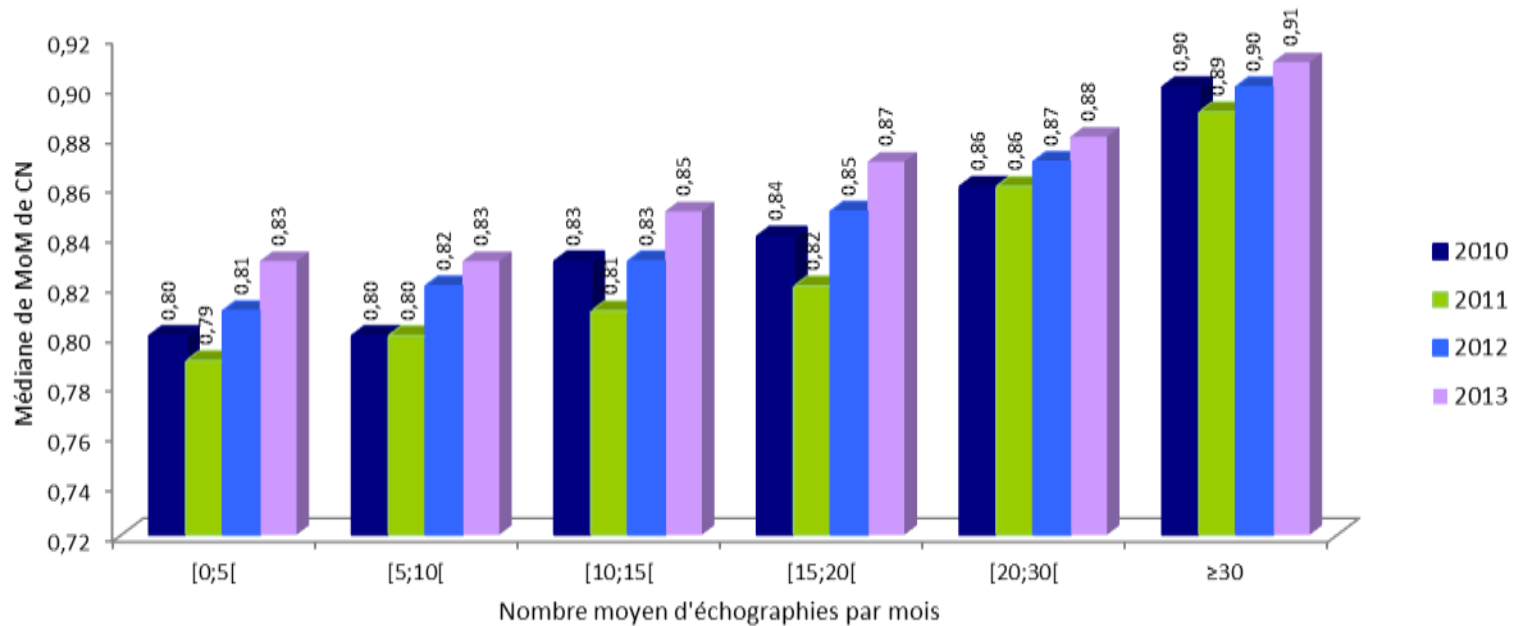
Distribution très étalée des mesures échographiques

Répartition des échographistes en fonction des classes des médianes de MoM de clarté nucale (CN)

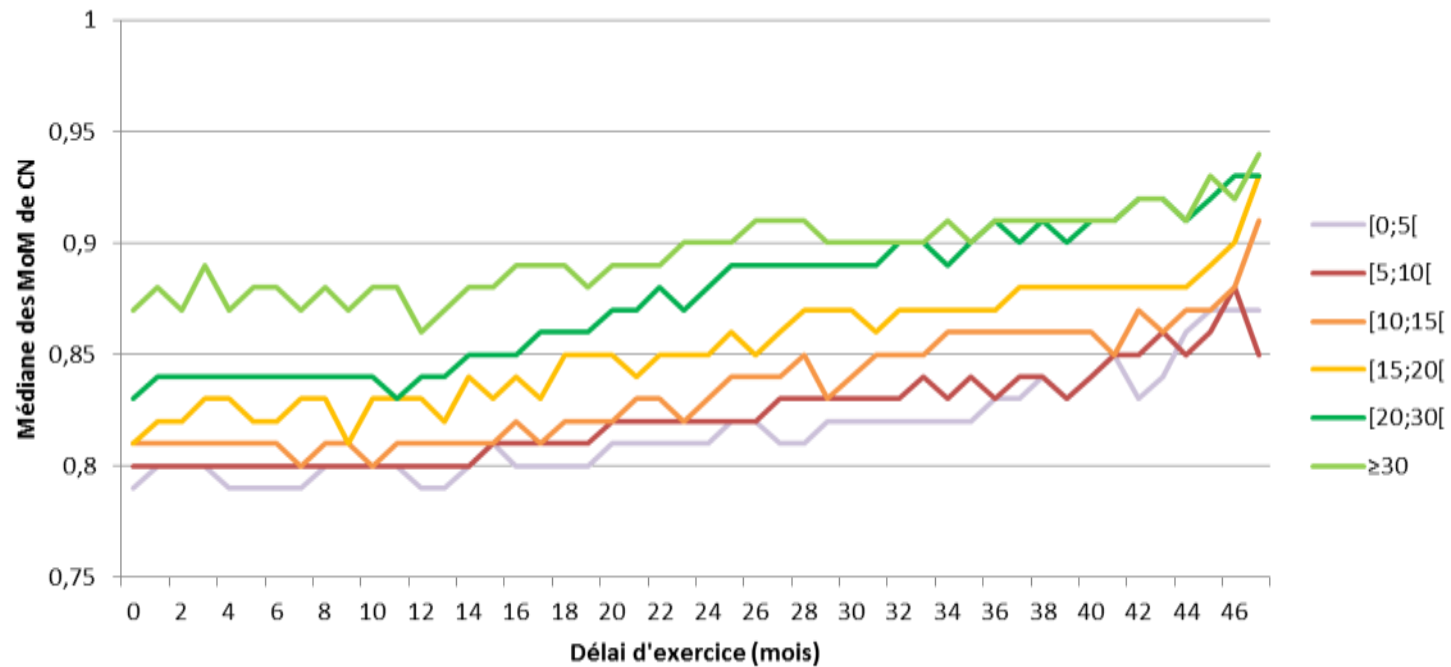


Il ne suffit donc pas de changer les valeurs de référence des mesures de CN pour améliorer la distribution des mesures

Evolution de la médiane de MoM de CN en fonction du volume moyen mensuel d'échographies



Comparaison des médianes de MoM de CN en fonction du volume mensuel moyen d'échographies et du délai d'exercice

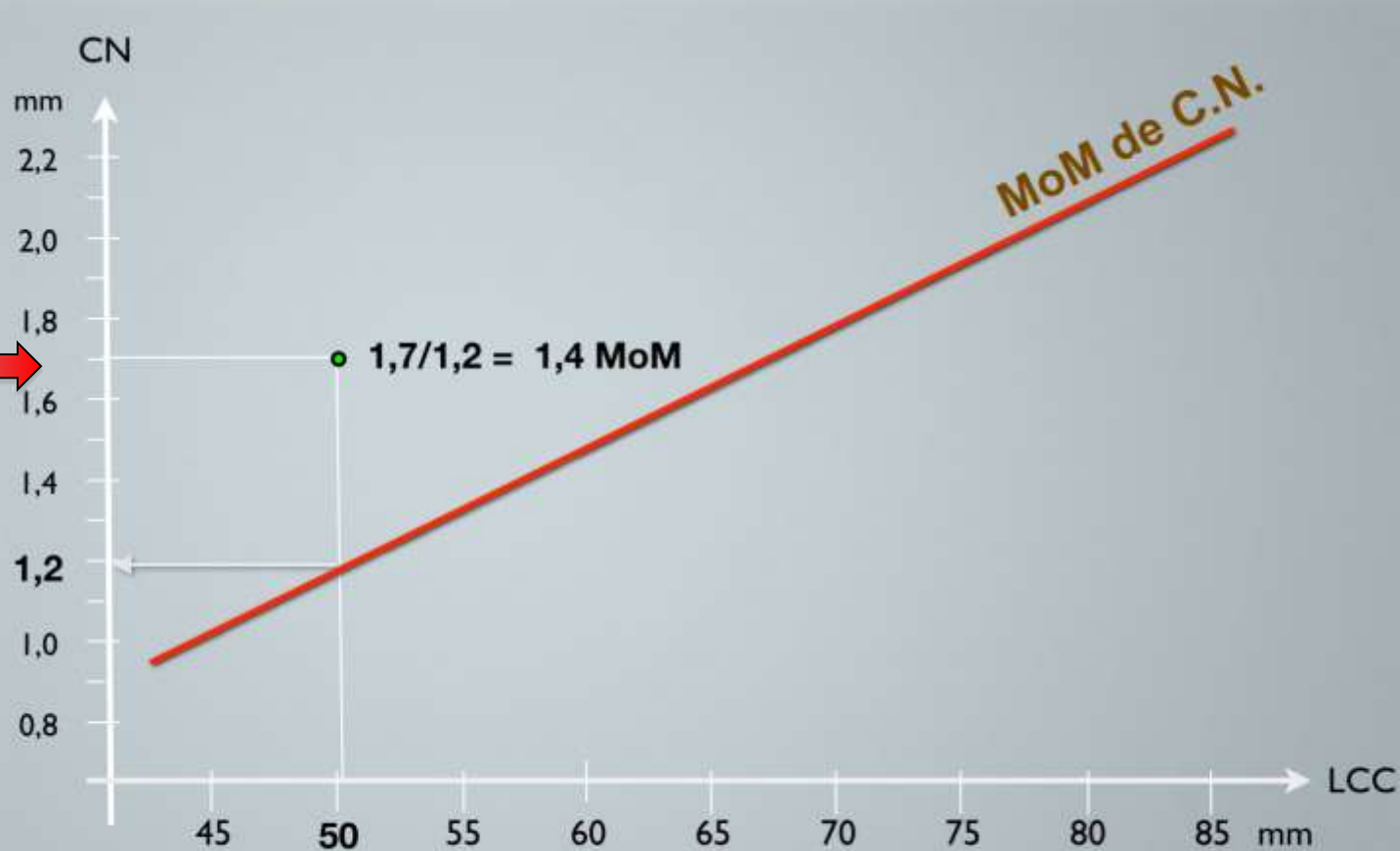


Depuis 2010, l'Agence de la biomédecine transmet tous les 6 mois les données les concernant :

- à chaque réseau
- à chaque organisme agréé

avec une analyse permettant une comparaison avec les données nationales.

Impact de la qualité mesure CN sur le calcul de risque



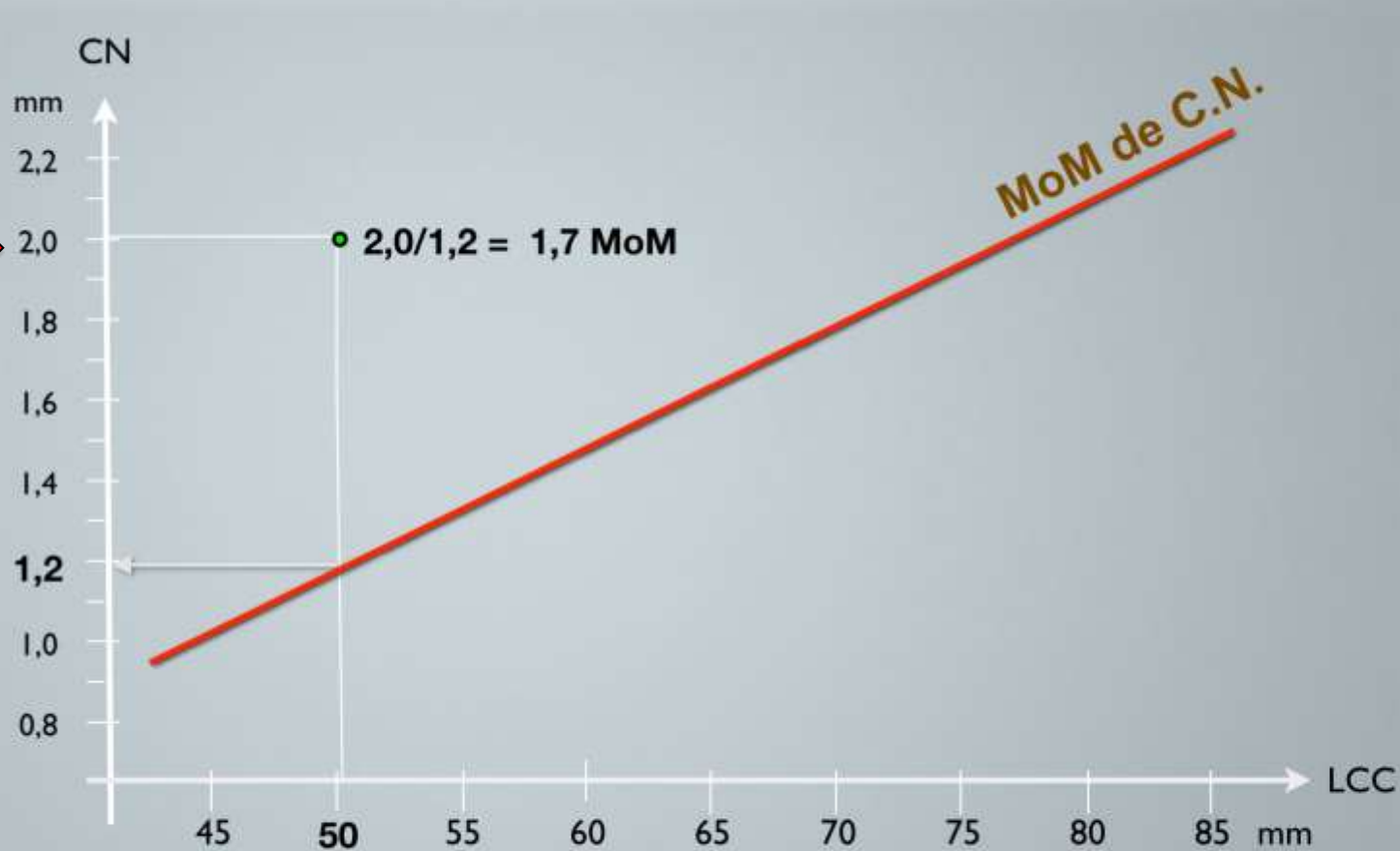
MoM	RV
0,5	0,43
0,6	0,23
0,7	0,17
0,8	0,16
0,9	0,18
1	0,22
1,1	0,29
1,2	0,4
1,3	0,58
1,4	0,85
1,5	1,2
1,6	2
1,7	3,1
1,8	4,8
1,9	7,5
2	12
2,1	19
2,2	30
2,3	47
2,4	73
2,5	120
2,6	180
2,7	280
2,8	440

Patiente 30 ans.

Risque lié à âge maternel : 1/400

Age + CN : $400 \times 0,85 = 1/588$

Si la mesure est à 2 mm et non 1,7 mm



MoM	RV
0,5	0,43
0,6	0,23
0,7	0,17
0,8	0,16
0,9	0,18
1	0,22
1,1	0,29
1,2	0,4
1,3	0,58
1,4	0,85
1,5	1,3
1,6	2
1,7	3,1
1,8	4,8
1,9	7,5
2	12
2,1	19
2,2	30
2,3	47
2,4	73
2,5	120
2,6	180
2,7	280
2,8	440

Cuckle B.J.G.O 1999

Patiente 30 ans.

Risque lié à âge maternel : 1/400

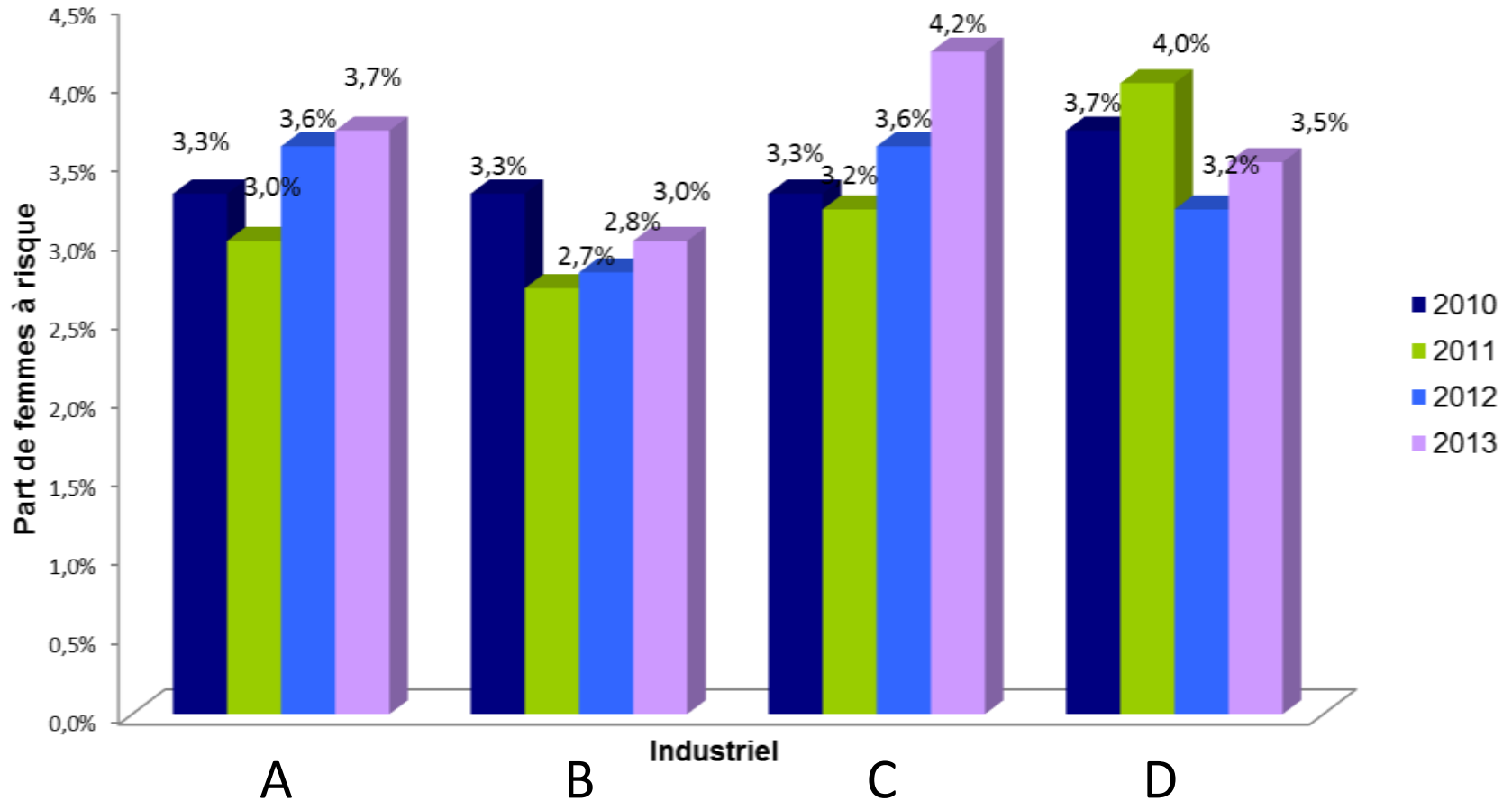
Age + CN : $400 \times 3,1 = 1/61$ vs $1/588$

L'HAS a entamé un travail sur l'évaluation des pratiques professionnelles des échographistes, la rédaction d'un cahier des charges est prévue, ce qui devrait permettre aux réseaux de santé périnatale une meilleure gestion des échographistes dont ils ont la responsabilité.

Mesures biochimiques

	N	Moyenne	Médiane	Ecart type	Minimum	Maximum	IC à 95%
MOM PAPP							
2010	249141	1,13	0,99	0,67	0,01	43,12	[0,990-0,990]
2011	416883	1,16	1,01	0,67	0,01	26,62	[1,010-1,010]
2012	485736	1,17	1,02	0,67	0,01	48,06	[1,020-1,029]
2013	509986	1,17	1,03	0,66	0,01	13,99	[1,020-1,030]
MOM HCGB							
2010	249141	1,16	0,94	0,85	0,01	32,50	[0,940-0,940]
2011	416883	1,17	0,94	0,85	0,01	44,94	[0,940-0,950]
2012	485736	1,23	0,99	1,11	0,01	50,00	[0,980-0,990]
2013	509986	1,25	1,01	0,91	0,01	42,88	[1,007-1,010]

Variabilité en fonction des logiciels de biochimie



L'ANSM a entamé un travail au sujet de ces différences afin de comparer les équations de calcul de risque utilisées et les différents facteurs entrant dans ce calcul

L'Agence de la biomédecine a transmis à l'ANSM les données dont elle avait besoin

L'Agence de la biomédecine conformément à l'Arrêté du 27 Mai 2013 va continuer à recueillir les données individuelles du dépistage combiné au 1^{er} trimestre mais aussi les données au 2^{ème} trimestre et à les fournir ainsi que leur analyse à tous les professionnels, à l'HAS, à l'ANSM et à la DGS

Enquête ABM / ACLF

- Etude du parcours obstétrical des mères d'enfants nés vivants atteints de trisomie 21
- Dépistage prénatal ?
 - quel type ?
 - quel résultat ?
- Inclusion : Enfant né vivant en France dont l'âge au diagnostic < 1 an

Inclusion des cas :

- Diagnostic postnatal de T21 chez un enfant de moins d'un an
- Année de diagnostic postnatal de 2010 à 2013

Exclusion des cas :

- Naissance du cas à l'étranger
- Année de dépistage en 2013
- Connaissance d'un diagnostic de trisomie 21 en prénatal

Abréviations : MS = marqueurs sériques (PAPPA / βHCG) / CN = clarté nucale / T21 = trisomie 21

Remplir un questionnaire par cas de diagnostic postnatal de trisomie 21 inclus dans l'enquête

A faxer au : 01 58 41 35 31
Ou envoi par mail : T21@eacfl.fr

- Nom et ville du laboratoire de cytogénétique :

- Coordonnées de la personne ayant rempli le questionnaire (Nom, prénom, téléphone) :

- Numéro de dossier laboratoire du cas :

- 3 premières lettres du nom : et 2 premières lettres du prénom : de l'enfant

- Date de naissance de l'enfant (jour/mois/année) :

- Date du résultat du diagnostic postnatal (jour/mois/année) :

- Indiquez le résultat du caryotype :

- Indiquez les coordonnées :
du prescripteur (nom, prénom, téléphone, adresse, mail) :

de la maternité de naissance du cas (nom / ville) :

- Y a-t-il eu un dépistage prénatal : Oui / Non / Inconnu

> Si oui, indiquez :

• Type de dépistage : MS combiné (MS+CN) du 1^{er} trimestre
 MS séquentiel (CN du 1^{er} trimestre et MS du 2^{ème} trimestre)
 MS seuls du 2^{ème} trimestre
 Echographie seule
 Autre (préciser)

Inconnu

• Date de dépistage : mois.....Année 2009 / 2010 / 2011 / 2012
(indiquer la date de dépistage des MS si dépistage combiné ou séquentiel)

• Résultat du dépistage prénatal : Valeur du risque: 1/.....

Si pas de valeur, indiquer si la mère était dans un groupe à risque Oui / Non / Inconnu

- Date de naissance de la mère (jour/mois/année) :

Diagnostic des autres anomalies chromosomiques

	2009	2010	2011	2012
Autres anomalies déséquilibrées (N)	2 098	2 023	2 029	2 088
En % des naissances	(0,251%)	(0,240%)	(0,244%)	(0,254%)
Nombre des trisomies 13 et 18	891	859	895	941

Bénéfices du contrôle qualité de l'échographie +++

Développement de la CGH Array en prénatal

Variations dans les pays d'Europe Comment se place la France?

Données des registres Eurocat 2012 (foetopathologie, FCS inclus)

	N	P (p 10 000)	T21	TOP (%)
Paris (France)	25 869	46,00	119	93 (78%)
Isle de la réunion (France)	14 288	18,20	26	13 (50%)
French West Indies (France)	9 845	43,68	43	26 (60%)
Tuscany (Italy)	30 015	28,32	85	69 (81%)
Hainaut (Belgium)	12 901	27,90	36	29 (80%)
Antwerp (Belgium)	21 316	12,00	26	13 (50%)
Odense (Denmark)	4 605	21,72	10	7 (70%)
Saxony-Anhalt (Germany)	16 951	14,16	24	12 (50%)
Vaud (Switzerland)	8 241	32,76	27	20 (74%)
Northern England (UK)	33 831	22,17	75	51 (68%)
Thames Valley (UK)	31 179	24,70	77	51 (66%)

Variations dans les pays d'Europe (suite)

Données des registres Eurocat 2012

	N	P (p 10 000)	T21	TOP (%)
East Midlands & South Yorkshire	76 439	17,14	131	65 (50%)
Norway	61 550	19,17	118	69 (58%)
Wales (UK)	35 419	19,76	70	28 (40%)
Emilia Romagna (Italy)	39 415	14,97	59	22 (37%)
Netherland (NI)	16 582	16,28	27	8 (30%)
Cork and Kerry (Ireland)	9 994	34,02	34	3 (9%)
Zagreb (Croatia)	6 908	18,82	13	1 (8%)
Dublin (Ireland)	27 767	20,53	57	0
SE Ireland	7461	30,83	23	0

Le dépistage de la trisomie 21 reste un choix de chaque femme enceinte (de chaque couple)

Les femmes qui le choisissent doivent bénéficier d'un dépistage équitable, fiable et bien évalué

Ce choix doit être éclairé par « une information loyale, claire et adaptée »

