

Ilse Kern¹ et Michel F. Rossier²

Les principes de l'analyse du risque et leur application au diagnostic prénatal

La grossesse est une période à risque. La mère et le futur enfant font donc l'objet d'une surveillance médicale de plus en plus sophistiquée comprenant une palette d'examen de laboratoire. Le recours à des examens invasifs peut être indispensable, lorsqu'il s'agit de poser certains diagnostics, comme celui d'aneuploïdie chez le fœtus. Il arrive malheureusement que le geste invasif induise une fausse couche, alors même que le fœtus était sain. Ce risque de complication fatale pour le fœtus doit donc être soigneusement mis en balance avec le risque pour lui d'être effectivement atteint d'une aneuploïdie ou autre maladie grave nécessitant une intervention médicale prénatale. Le dépistage de la trisomie 21 consiste à calculer ce risque de la manière la plus objective que possible, en se basant sur des examens de laboratoire non invasifs, des données d'échographie et des données cliniques de la patiente. Ce calcul de probabilité est utilisé pour sélectionner au mieux les femmes auxquelles proposer un examen invasif.

La grossesse représente une situation doublement risquée! Des complications telles que diabète gestationnel, hypertension gravidique et/ou protéinurie, jusqu'à l'éclampsie potentiellement létale guettent la mère, alors que le développement du fœtus peut être préterité par des aneuploïdies, défauts de fermeture du tube neural et autres malformations, infections congénitales, retards de croissance, naissance prématurée, voire une mort in utero.

Environ 3% des nouveau-nés présentent des malformations congénitales majeures (données USA: *National Center on Birth Defects and Develop-*

ment *mental Disabilities, CDC*), dont certaines peuvent être reconnues dès le 1^{er} ou 2^{ème} trimestre de grossesse, permettant dans le meilleur des cas une intervention thérapeutique précoce ou, à défaut, l'option délicate d'une interruption de grossesse. Le diagnostic anténatal repose en 1^{er} lieu sur des techniques dites «non-invasives» d'imagerie par ultrasonographie et de dosages sanguins maternels. Selon leur résultat, il peut s'avérer nécessaire de préciser le diagnostic par des moyens «invasifs» qui consistent à prélever du matériel provenant directement du fœtus ou de ses annexes par une amniocentèse, une choriocentèse (= prélèvement de villosités placentaires) ou une chordocentèse (prise de sang fœtal). Ces gestes techniquement délicats sont grevés d'un risque de fausse couche de l'ordre de 0,7% pour l'amniocentèse ou la choriocentèse et de 1–2% pour la chordocentèse [1].

Depuis l'antiquité, la sagesse populaire a intégré la notion que les femmes d'un «certain âge» sont plus à risque de donner naissance à un enfant atteint du syndrome de Down ou trisomie 21 (T21), cause la plus fréquente de retard mental chez le nourrisson. Dans le passé, certaines femmes optaient de ce fait pour un avortement lors de grossesse tardive. Dès les années 1970, la pratique s'est répandue de proposer une amniocentèse aux femmes enceintes âgées de plus de 35 ou 38 ans. Dès 1984, la découverte d'une association entre une alpha-fœto-protéine (AFP) sérique abaissée, puis d'une hormone chorionique gonadotrope (hCG) augmentée au 2^{ème} trimestre de grossesse chez les femmes enceintes d'un fœtus T21 a conduit à intégrer ces paramètres pour proposer une amniocentèse également à des femmes plus jeunes. Les algorithmes actuels destinés au dépistage des aneuploïdies (T21, T13 et T18) intègrent les paramètres provenant de trois catégories principales:

- a) données cliniques maternelles (âge, poids, ethnologie, diabète, hypertension, tabagisme, mode de conception),
- b) mesures biophysiques à l'échographie (clarté nucale, longueur crânio-caudale, développement de l'os nasal, mesure de flux sanguins spécifiques), et
- c) marqueurs biochimiques (sous-unité bêta libre de l'hCG, PAPP-A, AFP, estriol).

Il est fondamental d'intégrer la notion que tant les paramètres biochimiques qu'échographiques varient constamment en fonction de l'âge gestationnel qui doit être déterminé très précisément par échographie (longueur crânio-caudale ou diamètre bipariétal). Les valeurs biochimiques ou la mesure de clarté nucale doivent être normalisées, en les exprimant, par exemple, en multiples de la médiane pour un âge gestationnel donné, corrigés pour les facteurs cliniques tels que l'ethnologie, le tabagisme La capacité discriminante de ces marqueurs évolue selon l'âge gestationnel, et leur importance relative doit être pondérée en conséquence.

De nouveaux algorithmes sont en cours de développement pour dépister des complications comme la prééclampsie, le retard de croissance intra-utérin ou une naissance prématurée; ces algorithmes intègrent de nouveaux marqueurs, tels que: facteur de croissance placentaire circulant (PIGF), tyrosine kinase-1 soluble Fms-like (sFlt-1), inhibine A, protéine placentaire 13 (PP13), désintégrine et métallopro-

Plusieurs risques indépendants peuvent être combinés mathématiquement selon le théorème de Bayes.

ment *mental Disabilities, CDC*), dont certaines peuvent être reconnues dès le 1^{er} ou 2^{ème} trimestre de grossesse, permettant dans le meilleur des cas une intervention thérapeutique précoce ou, à défaut, l'option délicate d'une interruption de grossesse. Le diagnostic anténatal repose en 1^{er} lieu sur des techniques dites «non-invasives» d'imagerie par ultrasonographie et de dosages sanguins maternels. Selon leur résultat,

1 Ilse Kern, MD, PhD, Service de Médecine de laboratoire et Service des Spécialités pédiatriques, Hôpitaux Universitaires de Genève

2 Michel F. Rossier, PD, PhD, Service de Chimie clinique & Toxicologie, Hôpital du Valais (RSV) – Institut Central (ICHV), Sion

Die Prinzipien der Risikoanalyse und ihre Anwendung in der pränatalen Diagnostik

Eine Schwangerschaft ist mit Risiken verbunden. Daher werden die Mutter und ihr ungeborenes Kind mit Hilfe immer ausgeklügelterer medizinischer Verfahren überwacht. Dazu gehören auch zahlreiche Laboruntersuchungen. Die Durchführung invasiver Untersuchungen kann für die Stellung bestimmter Diagnosen, wie einer Aneuploidie des Fötus, unerlässlich sein. Leider kann es dadurch zur Fehlgeburt, auch eines gesunden Fötus, kommen. Demzufolge ist das Risiko einer für den Fötus tödlichen Komplikation sorgfältig gegenüber dem einer Aneuploidie oder einer anderen schweren Erkrankung, bei der ein pränataler medizinischer Eingriff erforderlich ist, abzuwägen. Beim Screening auf Trisomie 21 wird das Risiko so objektiv wie möglich, anhand von nichtinvasiven Laboruntersuchungen, Ultraschallergebnissen und klinischen Daten der Patientin bestimmt. Die so ermittelte Wahrscheinlichkeit dient als Ausgangspunkt für die Selektion der Frauen, denen eine invasive Untersuchung angeboten wird.

téase 13 (ADAM13)... Leurs performances et leur intérêt pour la routine clinique sont encore en cours d'évaluation [2–3].

Malgré la complexité de certains algorithmes, leur principe de base reste relativement simple et basé sur une approche statistique bayésienne. Dans cette approche, on cherche à déterminer la probabilité de se trouver dans l'une de deux catégories prédéfinies et

exclusives, comme, par exemple, présence ou absence de T21, ou survenue ou non d'une prééclampsie. Pour cela, on part toujours d'un risque *a priori*, généralement déterminé en fonction d'un ou plusieurs paramètres dont l'influence est bien documentée, comme l'âge maternel dans le cas de la T21. Ce risque doit être formellement exprimé en cote (*odds*) pour être ajusté ensuite en fonction du rapport de vraisemblance (*likelihood ratio*) lié aux valeurs des paramètres mesurés, et ceci selon le théorème de Bayes: $Cote_{(post-test)} = Cote_{(pré-test)} \times LR_{(pos)}$, où $LR_{(pos)}$ représente le rapport de vraisemblance positif, c'est-à-dire le rapport entre la probabilité d'avoir un test avec une valeur donnée – considérée comme positive – en appartenant à la catégorie spécifiée (p. ex. T21) et la probabilité d'obtenir la même valeur, en n'appartenant pas à la catégorie spécifiée (pour le même exemple = absence de T21). Ce rapport de vraisemblance correspond ainsi au rapport: sensibilité / 1-spécificité du test pour le seuil choisi. La puissance de cette approche réside dans le fait qu'on peut combiner le résultat de plusieurs tests en multipliant simplement les différents rapports de vraisemblance.

On comprend dès lors l'importance de définir la sensibilité et la spécificité du test à une valeur donnée pour comprendre comment ce paramètre influence le risque *a priori*. Il faut toutefois se rappeler que la valeur prédictive d'un test dépend fortement de la prévalence de la maladie dans la population testée et à un niveau individuel de certaines caractéristiques de la patiente. La performance du test de dépistage de la T21 au 1^{er} trimestre varie ainsi en

fonction de l'âge maternel (plus sensible, mais moins spécifique à un âge maternel avancé). *Last but not least*, les performances dépendent directement de la qualité des mesures échographiques et biochimiques dont nous devons être garants!

Quel est l'avenir du dépistage prénatal des aneuploïdies? Les risques restent, mais les techniques changent! A l'heure où les progrès spectaculaires du séquençage à haut débit sont mis au service de l'analyse de l'ADN fœtal circulant dans le sang maternel [4], nous attendons avec intérêt la publication des performances de ces tests très prometteurs dans des études prospectives à large échelle [5].

Correspondance:
Ilse.Kern@hcuge.ch

Références

- 1 Geaghan, S. M., Fetal laboratory medicine: on the frontier of maternal-fetal medicine. *Clin Chem*, 2012, 58, 337–52.
- 2 North, R. A.; McCowan, L. M.; Dekker, G. A.; Poston, L.; Chan, E. H.; Stewart, A. W.; Black, M. A.; Taylor, R. S.; Walker, J. J.; Baker, P. N.; Kenny, L. C., Clinical risk prediction for pre-eclampsia in nulliparous women: development of model in international prospective cohort. *BMJ*, 2011, 342, d1875.
- 3 Kleinrouweler, C. E.; Wiegerinck, M. M.; Ris-Stalpers, C.; Bossuyt, P. M.; van der Post, J. A.; von Dadelszen, P.; Mol, B. W.; Pajkrt, E., Accuracy of circulating placental growth factor, vascular endothelial growth factor, soluble fms-like tyrosine kinase 1 and soluble endoglin in the prediction of pre-eclampsia: a systematic review and meta-analysis. *BJOG*, 2012, 119, 778–87.
- 4 Chiu, R. W.; Lo, Y. M., Noninvasive prenatal diagnosis empowered by high-throughput sequencing. *Prenatal diagnosis*, 2012, 32, 401–6.
- 5 Verweij, E. J.; van den Oever, J. M.; de Boer, M. A.; Boon, E. M.; Oepkes, D., Diagnostic accuracy of noninvasive detection of fetal trisomy 21 in maternal blood: a systematic review. *Fetal diagnosis and therapy*, 2012, 31, 81–6.