



## Quels progrès pour le dépistage de la trisomie 21 ?

### Du côté du calcul du risque par marqueurs sériques maternels<sup>1</sup>

Différentes stratégies de dépistage ont été comparées et évaluées par la HAS et ont abouti à des recommandations publiées en 2007 et appliquées depuis fin 2009. Désormais l'utilisation des marqueurs sériques maternels de la trisomie 21 permet de proposer aux femmes enceintes :

- En première intention, le **dépistage combiné** du 1<sup>er</sup> trimestre réalisé entre **11 semaines et 13 semaines et 6 jours** d'aménorrhée. Il prend en compte le dosage de la PAPP-A (pregnancy associated plasma protein A), de la beta hCG libre et les mesures échographiques de la clarté nucale (CN) et de la longueur crânio-caudale (LCC) pour obtenir un seul niveau de risque.
- A défaut de prise en charge dans les temps, le **dépistage séquentiel intégré** du 2<sup>e</sup> trimestre **entre 14 et 17 semaines et 6 jours** d'aménorrhée. Il prend en compte le dosage de la hCG totale et de l'AFP (alpha-foetoprotéine) et la mesure de la CN.
- En cas de découverte tardive de la grossesse, le **dépistage par les marqueurs sériques seuls** (HCG totale et AFP).

D'autres données de la patiente entrent dans le calcul du risque : âge, origine géographique (impact notamment sur la PAPP-A), tabagisme, diabète insulino-dépendant, antécédent de T21, poids.

Dans les cas de grossesse par don d'ovocytes, c'est l'âge de la donneuse qui entre dans le calcul du risque. Dans le cas d'un transfert d'embryon congelé le calcul intègre l'âge de la patiente au moment de la congélation. Dans les cas de jumeauté, seul un dépistage du 2<sup>ème</sup> trimestre sera proposé.

L'ensemble du dispositif requiert une très bonne coordination des professionnels de santé impliqués (biologistes, échographistes, médecins généralistes ou spécialistes, sages-femmes).



### Du côté des échographies

L'échographie du premier examen morphologique embryonnaire permet d'obtenir avec précision la date du début de grossesse (DDG), les mesures précises de la CN et de la LCC (mm et 10<sup>ème</sup> de mm). Elle doit être effectuée préalablement aux dosages biochimiques, entre 11 et 13 semaines et 6 jours d'aménorrhée (soit de 45 à 84 mm de LCC). S'il n'est pas possible d'obtenir une image satisfaisante, les mesures ne doivent pas être communiquées au biologiste. La LCC est utilisée dans le calcul du risque et une erreur de datation de la grossesse de 5 jours pourrait modifier le risque d'environ un facteur 2<sup>2</sup>.

Désormais les échographistes (médecin ou sage-femme) voient leurs pratiques professionnelles évaluées et reçoivent un agrément par le réseau de périnatalité de leur région. Les données échographiques produites par un échographiste non agréé ne peuvent être exploitées par le laboratoire. Seul un dépistage par dosage des marqueurs sériques maternels au deuxième trimestre est alors possible.

### Pourquoi dépister tôt ?

*Pour faire baisser le nombre d'amniocentèses et de choriocentèses, dont l'iatrogénicité est bien connue (0,5 à 1% de fausses couches) et générer moins d'angoisse chez les femmes. Le calcul de risque combiné vise à améliorer la sensibilité et la spécificité du dépistage.*

### Du côté de l'information délivrée aux patientes

Il faut indiquer aux patientes que le calcul du risque de trisomie 21 n'est qu'une probabilité statistique, leur préciser qu'un risque faible ne permet pas d'écartier complètement une anomalie et qu'en revanche, même si le risque paraît élevé, le fœtus peut être indemne de toute pathologie.

Le vécu des femmes, des couples et leurs besoins doivent être pris en compte. Il est essentiel d'informer du choix de réaliser ou non le dépistage et le diagnostic de la trisomie 21. Le choix de confirmer ou non l'affection par un test sur prélèvement fœtal (PF) revient tout entier à la patiente qui doit être bien informée des conséquences, des limites, des risques associés et de la signification des résultats.

A chaque étape, les femmes doivent pouvoir changer d'avis et être respectées dans ce choix. Ainsi lors d'un résultat évoquant une pathologie, elles peuvent revoir leur attitude vis à vis de l'interruption de grossesse. En cas d'avis divergent dans le couple l'opinion personnelle de la femme prévaut.

#### Liste des textes de loi utiles :

Arrêté du 14 janvier 2014 fixant le modèle des documents mentionnés au III de l'article R. 2131-2 du code de la santé publique

Arrêté du 23 juin 2009 fixant les règles de bonnes pratiques en matière de dépistage et de diagnostic prénatal avec utilisation des marqueurs sériques maternels de la trisomie 21

Décret N° 2014-32 du 14 janvier 2014 relatif aux diagnostics anténatals

## Que peut proposer le professionnel de santé aux femmes à risque ?

La réalisation d'un caryotype fœtal, seul diagnostic de certitude à l'heure actuelle, est proposé aux femmes enceintes pour lesquelles le risque est  $\geq 1/250$ . Deux méthodes de PF sont possibles, cependant celles-ci sont de nature invasive et le risque foetal après un tel prélèvement est estimé de 0,5 à 1%.

### Méthodes diagnostiques sur prélèvements foetaux<sup>1</sup>

Prélèvement	Nature	Terme	Délai de rendu des résultats	Risque foetal
Amniocentèse	Liquide amniotique	Dès 15 SA	12 j - 3 semaines	0,5 à 1 %
Choriocentèse	Villosités choriales	Dès 11 SA	1-2 j	0,5 à 1 %

## Du côté des tests génétiques non invasifs (TGNI)<sup>3</sup>

En France, les TGNI sont réservés aux femmes présentant un risque élevé de trisomie 21 et ils ne peuvent être en aucun cas réalisés de manière systématique, sans prescription médicale et sans consentement de la patiente. Ils permettent d'analyser des fragments d'ADN fœtal issus de cellules trophoblastiques circulant dans le sang de la mère dès les premières semaines de grossesse et qui disparaissent rapidement après l'accouchement. Avec une sensibilité et une spécificité supérieures à 99 %, ils permettent d'exclure avec un très haut degré de fiabilité le diagnostic de trisomie 21 chez des fœtus indemnes dans une population de femmes à risque. Ainsi 95 % des amniocentèses et biopsies de trophoblastes pourraient être évitées. L'intérêt de ces tests repose donc sur leur haute valeur prédictive négative (99,9%). Ces tests permettent aussi de mettre en évidence une trisomie 13 ou 18.

### Comment ça marche ?

L'ADN circulant de la femme enceinte présente un mélange d'ADN maternel et d'ADN fœtal. Celui-ci représente entre 5 et 10% du total selon l'âge gestationnel, l'index de masse et l'ethnie. Le test repose sur l'analyse chromosomique fœtale par MPS (séquençage massif en parallèle) suivi d'une analyse bio informatique. L'objectif est de mettre en évidence un excès de matériel chromosomique 21, 13 et 18 lorsque le fœtus est porteur de l'une de ces trisomies. L'étude de l'ADN fœtal dans le sang maternel n'est pas un test diagnostique, mais un dépistage de très haute sensibilité.

Le Comité Consultatif National d'Éthique a rendu un avis favorable<sup>4</sup> au développement de ces tests « Le test génétique fœtal pourrait être progressivement introduit comme un élément du dépistage combiné actuel puisqu'il permet de diminuer le nombre de prélèvements invasifs ».

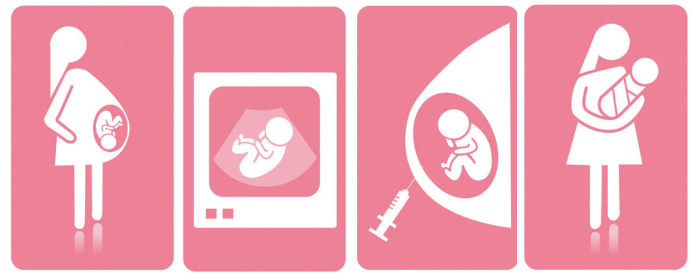
### Les limites :

- Il ne s'agit pas de caryotype, les autres anomalies chromosomiques ne sont pas dépistées (triploïdies, mosaïque, syndromes microdélétionnels).
- Il ne s'agit pas d'une étude génique, les maladies monogéniques ne sont pas dépistées.
- **Tout résultat positif doit être confirmé par un test invasif**, une éventuelle anomalie chromosomique maternelle pouvant influencer le résultat.

Ce test ne remplace pas le dosage des marqueurs sériques et l'échographie fœtale. En revanche il permettra d'éviter de 200 à 400 fausses couches par an en France. Le test a également été validé pour des grossesses multiples pour lesquelles le dépistage combiné du premier trimestre par marqueurs sériques n'est pas possible. Le coût de cette analyse est encore élevé (800 euros) et non remboursé par la SS, mais pourrait rapidement diminuer parallèlement à l'augmentation des indications. Certaines mutuelles complémentaires peuvent le rembourser.

### Notes :

1. « Le dépistage et le diagnostic de la trisomie 21 » fiche action N°2 INPES <http://www.inpes.sante.fr/CFESBases/catalogue/pdf/1310-3b.pdf>
2. Formation pratique, dépistage de la T21 : nouvelle stratégie dans le Hainaut <http://pro.perinatalite.org/fichs/14014.pdf>
3. Tests génétiques non invasifs des trisomies 13,18 et 21 foetales JM Costa<sup>1</sup>, A Letourneau<sup>2</sup>, P Kleinfinger<sup>1</sup>, A Benachi<sup>2</sup> 1 laboratoire Cerba, 2 maternité Hopital Bécélère, Clamart.
4. Avis N°120 du 25 avril 2013 <http://www.ccn-ethique.fr/sites/default/files/publications/avis-120.pdf>
5. Orphanet : Le portail des maladies rares et des médicaments orphelins [site Internet]. En ligne : [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?lng=FR&Expert=870](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=FR&Expert=870) [dernière consultation le 25/04/14]
6. Herman A., Dreazen E., Herman A.-M., Batukan C.-E.-M.; Holzgreve W., Tercanli S. Bedside estimation of Down Syndrome risk during first trimester ultrasound screening. The official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, novembre 2002 ; vol. 20, no5 : pp. 468-475.



## Obligations légales

Le travail des laboratoires ne se limite pas au rendu des résultats. Ils collectent les données des issues de grossesse afin de rendre des statistiques qui sont compilées au niveau national par l'Agence de Biomédecine, qui reçoit également les bilans annuels d'activité des laboratoires de cytogénétique (pré et post-natal). Une analyse statistique est faite et transmise à la Direction générale de la Santé, afin de vérifier la performance du dépistage.

## Aspects pratiques

Le calcul de risque par marqueurs sériques est réalisé au sein d'un laboratoire agréé et effectué par un logiciel marqué CE.

Les prélèvements sanguins peuvent être réalisés par les laboratoires non agréés, ceux-ci transmettent la réalisation des examens à un centre agréé.

Le prélèvement doit toujours être accompagné du consentement de la patiente, de la feuille de renseignements cliniques complétée et de la prescription.

Les résultats sont envoyés au prescripteur seul, qui se charge de les communiquer à la femme enceinte.

Les sages-femmes sont aussi autorisées à prescrire les tests. ■

## Trisomie 21 : quelques chiffres

- 1<sup>ère</sup> cause de déficit mental d'origine génétique
- Prévalence (toutes grossesses confondues) <sup>5</sup> : 1-5 sur 10 000
- Prévalence (grossesses parvenues à terme) <sup>1</sup> : 5/ 10 000
- 1<sup>er</sup> facteur de risque : l'âge maternel. Le risque devient supérieur à 1/250 à partir de 38 ans (1/1 500 à 20 ans, 1/900 à 30 ans, 1/350 à 35 ans, 1/100 à 40 ans) <sup>6</sup>.