

# LE POINT SUR LE DIAGNOSTIC DE LA T21

Le mode de dépistage dit « combiné du 1<sup>er</sup> trimestre » de la trisomie 21 (T21), associant le dosage des marqueurs sériques du 1<sup>er</sup> trimestre, réalisé à partir d'un prélèvement sanguin et les mesures échographiques de la clarté nucale et de la longueur crânio-caudale, est venu remplacer celui utilisant la clarté nucale, l'âge de la patiente ainsi que les marqueurs du 2<sup>e</sup> trimestre.

Le rapport 2012 de l'Agence de la Biomédecine<sup>[1]</sup> a montré que 679 481 patientes au moins ont bénéficié d'un dépistage en 2011 et que 30 343 d'entre elles présentaient un risque supérieur à 1/250 (soit 4,5 % tous modes de dépistage confondus). Même si environ 25 % des patientes choisissent de ne pas réaliser de prélèvement invasif, 22 175 prélèvements (biopsie de trophoblaste ou amniocentèse) ont été réalisés pour cette indication pour détecter 1 101 anomalies chromosomiques déséquilibrées (5 %), ce qui signifie que le taux de faux positifs est de 3,1 % et que la valeur prédictive positive de ce dépistage est de l'ordre de 1/20.

Les valeurs prédictives (positives – VPP – et négatives – VPN –) sont l'application clinique de la sensibilité et la spécificité d'un test et sont influencées par la prévalence de la pathologie dans la population étudiée. La VPP est la proportion de tests positifs pour lesquels l'enfant sera au final porteur de T21 ; dans ce cas cela signifie qu'il faut prélever vingt patientes pour mettre en évidence un fœtus porteur de T21. Ce test de dépistage est donc loin d'être parfait, mais il était jusqu'à récemment le meilleur test à la disposition des patientes et des soignants. Par ailleurs, il présente l'inconvénient de générer un nombre de fausses couches induites qui peuvent être estimées en théorie à 110-330 chaque année.

Depuis 2008, le diagnostic de la T21 chez le fœtus est devenu possible à partir d'une prise de sang faite chez la mère grâce à l'analyse de l'ADN fœtal, d'origine essentiellement placentaire, qui y circule<sup>[2]</sup>. Le passage de la démonstration d'un concept à la pratique clinique a été tellement rapide qu'il est possible d'affirmer, en 2013, que ce test doit faire partie des outils utiles pour la prise en charge des patientes. De nombreuses techniques ont été décrites dans la littérature, mais le principe de base est toujours le même : quantifier l'ADN circulant pour mettre en évidence la fraction d'ADN en excès provenant

Texte présenté aux 44<sup>es</sup> Assises Nationales des Sages-Femmes Saint-Malo, 25-26-27 mai 2016. Avec leur aimable autorisation.

du chromosome impliqué lorsque le fœtus est porteur d'une aneuploïdie. Même si de nombreuses méthodes alternatives restent envisageables<sup>[3]</sup> (ARN fœtaux placentaires, marqueurs épigénétiques, etc.), la méthode la plus utilisée actuellement, car ayant fait la preuve de son efficacité, fait appel à la quantification par séquençage massif en parallèle dite "à haut débit" ou Next Generation Sequencing (NGS). Cette quantification peut être globale et aléatoire, portant sur l'ensemble du génome, ou peut être limitée à certains chromosomes (Targeted NGS). Ces tests ont été imaginés et développés par des laboratoires universitaires de recherche comme celui de Stephen Quake à l'Université de Stanford<sup>[4]</sup> ou par Dennis Lo à l'Université de Hong Kong<sup>[5]</sup>, puis des entreprises de biotechnologie ont rapidement pris le relais. Il existe actuellement, à travers le monde, une dizaine d'entreprises spécialisées dans le développement de ces tests. Les importants budgets investis ont permis à certaines de commercialiser ces tests à très grande échelle dès l'automne 2011.

## → CES TESTS SONT-ILS FIABLES ?

De nombreuses publications rapportent des résultats très encourageants avec une sensibilité et une spécificité supérieures à 99 %<sup>[6,7]</sup>. Toutefois, la complexité de ces nouveaux tests, associée parfois à une trop faible quantité d'ADN fœtal circulant, peuvent conduire à un échec. Dans 0,8 à 12,6 % des cas selon les méthodes, le résultat du test n'est pas rendu. Cette population de patientes, pour lequel aucun résultat n'est possible, reste à étudier car il est possible que la faible quantité d'ADN soit liée à un risque particulier qu'il faut évaluer.

## → SONT-ILS DES TESTS DE DÉPISTAGE OU DE DIAGNOSTIC ?

Avec l'utilisation de plus en plus fréquente de ces tests, des cas de faux négatifs et faux positifs sont apparus. Des anomalies cytogénétiques maternelles somatiques ou tumorales<sup>[8,9]</sup>, des jumeaux évanescents porteurs d'anomalies chromosomiques ou encore des anomalies chromosomiques restreintes au seul placenta, sont autant d'exemples décrits comme pouvant générer des résultats faussement positifs même s'ils restent peu fréquents. Un test diagnostic va privilégier la spécificité (identifier ceux qui n'ont pas la maladie) plutôt que la sensibilité (identifier correctement ceux qui ont la maladie). Ce n'est pas la performance (sensibilité et spécificité) d'un test qui en fait un test de dépistage ou de



DEPUIS 2008, LE DIAGNOSTIC DE LA T21 CHEZ LE FŒTUS EST DEVENU POSSIBLE À PARTIR D'UNE PRISE DE SANG FAITE CHEZ LA MÈRE GRÂCE À L'ANALYSE DE L'ADN FŒTAL, D'ORIGINE ESSENTIELLEMENT PLACENTAIRE, QUI Y CIRCULE.



Par **A. BENACHI**<sup>1</sup>, **A. LETOURNEAU**<sup>1</sup>, **P. KLEINFINGER**<sup>2</sup>, **JM COSTA**<sup>2</sup>,  
<sup>1</sup> SERVICE DE GYNÉCOLOGIE OBSTÉTRIQUE ET MÉDECINE DE LA REPRODUCTION - HÔPITAL ANTOINE BÉCLÈRE, CLAMART - UNIVERSITÉ PARIS SUD  
<sup>2</sup> LABORATOIRE CERBA - SAINT-OUEN L'AUMÔNE

DOSSIER

diagnostic, mais l'enjeu du risque accepté. Peut-on accepter, dans le cas de la T21, une spécificité de 99 % c'est-à-dire 1 faux positif pour 100 patientes testées ? Enfin, puisque les tests se limitent pour l'instant à la détection des T21, T13 et T18, une perte d'information sera inévitable et les anomalies chromosomiques sans anomalie échographique ne seront pas diagnostiquées en l'absence de prélèvement invasif et de réalisation d'un caryotype. En 2011, ces cas représentaient 1,1 % des anomalies diagnostiquées au caryotype. Tant qu'un geste invasif "biopsie de trophoblaste" ou "amniocentèse" sera nécessaire pour confirmer le diagnostic d'anomalie chromosomique avant toute décision sur l'issue de la grossesse, ces tests ne peuvent pas être utilisés comme des tests diagnostiques mais seulement comme des tests de dépistage.

→ **QUI VA RÉALISER CES TESTS ET À QUI VA-T-ON LES PROPOSER ?**

La prévalence de la T21 dans la population générale française est proche de 1/400 alors qu'elle est de 1/40 environ dans la population considérée comme "à risque" après le dépistage actuel de la T21 au premier trimestre. Les tests n'ont, pour la plupart, été étudiés que dans des populations dites "à risque" et donc pour laquelle la prévalence de la T21 est élevée. La lecture détaillée des différentes études publiées permet de montrer qu'aucune étude ne donne la VPP des tests qui dépend de la prévalence de l'anomalie dans la population étudiée. Mais pour la calculer, il est nécessaire de documenter toutes les issues des examens et dans les études organisées par les plus grandes firmes, avec un nombre de patientes allant jusqu'à 11 000, les issues sont considérées comme "normales" si les patientes n'ont pas porté plainte après un laps de temps de quelques mois. Quelques publications récentes confirment cependant la validité des tests en population générale<sup>[10, 11]</sup>.

Diverses sociétés savantes, European Academies Science Advisory Council (EASAC) et la Fédération Européenne des Académies de Médecine (FEAM), ont récemment publié un avis sur l'accès direct aux consommateurs des tests génétiques, en précisant que les tests prénataux concernant le fœtus ne devaient pas être proposés en accès direct aux patients mais uniquement dans le contexte d'une consultation d'obstétrique ou de génétique. A priori, aucun test non invasif de dépistage de la T21 n'est actuellement disponible en accès direct pour les patientes et malgré le "marketing" autour de ces tests via leurs sites internet, tous les laboratoires renvoient les patientes à une consultation médicale au cours de laquelle la patiente devrait être informée notamment des performances des tests et de l'implication d'un résultat positif. Rares sont les pays qui ont organisé l'accès à ces nouveaux tests en les développant eux-mêmes (Allemagne, Suisse...), certains l'ont interdit ou dissuadent les patientes de les utiliser (Hollande, Italie)<sup>[12]</sup> et, progressivement, les pratiques de sous-traitance, plus ou moins anarchiques, se sont mises en place dans la plupart des pays frontaliers à la France, le plus souvent sous la pression commerciale des laboratoires américains ou chinois à travers les patientes mais aussi les professionnels de santé.



EN FRANCE [...] CERTAINES PATIENTES N'HÉSITENT PAS À FAIRE LE VOYAGE DANS LES PAYS LIMITROPHES OÙ LE TEST EST PROPOSÉ POUR UN MONTANT ALLANT DE 400 À 850 €.



En France, la situation est complexe puisque de rares consultations sont organisées dans le cadre d'une sous-traitance à l'étranger des échantillons et certaines patientes n'hésitent pas à faire le voyage dans les pays limitrophes où le test est proposé pour un montant allant de 400 à 850 €. Une étude menée par nos équipes (étude SEHDA) et portant sur 900 patientes "à haut risque" a permis de valider et de réaliser le test sur le territoire français<sup>[13]</sup>. Néanmoins, l'égalité d'accès à cette technologie innovante ne sera pleinement satisfaite que lorsque sa prise en charge financière sera effective, car ce test n'est pour l'instant pas remboursé par la Sécurité sociale.

Deux études ont évalué le coût de l'application de ces tests dans la population à risque de T21 versus le coût du dépistage actuel. Elles concluent que l'utilisation des tests non invasifs ne serait pas plus coûteuse que le dépistage par marqueurs sériques, si sont pris en compte les coûts des prélèvements induits par les faux négatifs du dépistage actuel, le coût du caryotype et la prise en charge des fausses couches potentielles<sup>[14, 15]</sup>. Évidemment, les calculs varient en fonction du prix du test qui restera élevé, en tout cas pour l'instant, en raison de la lourdeur des protocoles.

Au-delà du prix, le bénéfice pour les patientes devrait primer. Ces tests, du fait de leurs caractéristiques, permettent d'éviter 95 % des gestes invasifs et donc les pertes fœtales inhérentes à la pratique de ces examens (0,5 - 1%). Le diagnostic de T21 est possible tout comme celui des T18 et T13. Il sera bientôt possible de détecter en routine d'autres anomalies chromosomiques et certaines pathologies génétiques, toujours sur le principe du dosage génique. La diminution des risques liée à l'absence de prélèvement invasif est majeure, mais les patientes devront être bien informées des risques de perte d'information par rapport au caryotype.

La technologie est allée très vite et il est actuellement impossible de ne pas évoquer l'utilisation de ce test dans la prise en charge des patientes qui connaissent maintenant l'existence de ces tests, à travers les médias et souvent avant d'être informées par leur praticien. Nous nous trouvons dans une période transitoire et délicate où nous devons répondre à une patiente qui a fait une fausse couche après amniocentèse et qui nous demandera pourquoi nous ne lui avons pas prescrit ce test. L'inégalité d'accès aux soins trouve ici un bel exemple.

La Haute Autorité de Santé devrait se prononcer rapidement sur l'utilisation de ces tests. Un document faisant l'état des lieux du problème a été publié récemment par la HAS [16].

Comme le suggère Morain et al. [17], il est de la responsabilité des médecins de ne pas promouvoir ces tests au-delà des frontières des évaluations existantes et de résister à la pression des laboratoires. Or, les évaluations existantes ont conduit plusieurs sociétés savantes à se prononcer sur les indications. L'American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) recommande pour sa part de réserver ce test aux patientes de plus de 35 ans, ou dont le fœtus présente des anomalies à risque d'aneuploïdies à l'échographie, ou ayant un antécédent de T21, ou à risque après le dépistage combiné, ou pour les couples dont l'un des conjoints est porteur d'une translocation Robertsonienne impliquant le chromosome 13 ou 21. Ces recommandations sont reprises par The National Society of Genetic Counselors (NSGC) qui recommande par ailleurs que les patientes ayant un test "positif" soient reçues en consultation de conseil génétique.

De notre point de vue, il n'y a pas d'indication à réaliser ce test pour les fœtus porteurs de malformations car la recherche d'anomalies ne doit pas se limiter aux seules trisomies et qu'un caryotype conventionnel (voire une CGH) est nécessaire à la détection d'autres anomalies chromosomiques. Les résultats de l'étude SEHDA vont dans ce sens. Certains centres à l'étranger proposent déjà de façon systématique ces tests à toutes leurs patientes vers la 10<sup>e</sup> semaine d'aménorrhée. Trois études récentes en population générale montrent que les performances du test, dans cette population, semblent bonnes [18-20].

Le Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF) recommande pour sa part que ce test soit proposé aux patientes à risque après dépistage sérique de la T21. Compte tenu d'une part du manque d'évaluation en population générale et d'autre part d'un accès limité à ces tests, cela paraît être la meilleure recommandation, même si celle-ci sera sûrement amenée à évoluer rapidement.

### → CONCLUSION

Au vu des performances de ces nouveaux tests, les recommandations du CNGOF devraient être la règle si le nombre de résultats non rendus n'est pas élevé (ces patientes doivent se voir proposer dans un deuxième temps le dépistage par les marqueurs sériques) et si le taux de faux négatifs reste bas lorsque ces tests seront proposés en population générale. Car, enfin, proposer ce test à des patientes à risque en seconde intention après un dépistage par les marqueurs sériques dont on sait qu'il présente de nombreux faux négatifs (15 à 20 %) reste une stratégie tout à fait discutable et pourrait être considéré comme une perte de chance pour les patientes qui ne sont pas dans un groupe à risque et qui, pourtant, abritent un fœtus porteur de T21. Cela devra être rediscuté une fois les performances des tests non invasifs évalués en population générale. ■

### RÉFÉRENCES

1. <http://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2012/accueil.htm>
2. Lo YMD et al. *Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum*. Lancet. 1997; 350: 485-7.
3. Papageorgiou EA et al. *Fetal-specific DNA methylation ratio permits noninvasive prenatal diagnosis of trisomy 21*. Nat Med. 2011; 17 (4): 510-3.
4. Fan HC et al. *Non invasive diagnosis of fetal aneuploidy by shotgun sequencing DNA from maternal blood*. Proc Natl Acad Sci USA. 2008; 105 (42): 16266-71.
5. Chiu RW et al. *Maternal plasma DNA analysis with massively parallel sequencing by ligation for non invasive prenatal diagnosis of trisomy 21*. Clin Chem. 2010; 56 (3): 459-63.
6. Chiu RW et al. *Non invasive prenatal assessment of trisomy 21 by multiplexed maternal plasma DNA sequencing: large scale validity study*. BMJ. 2011; 342: c7401.
7. Palomaki GE et al. *DNA sequencing of maternal plasma reliably identifies trisomy 18 and trisomy 13 as well as Down syndrome: an international collaborative study*. Genet Med. 2012; 14 (3): 296-305.
8. Osborne CM et al. *Discordant non invasive prenatal testing results in a patient subsequently diagnosed with metastatic disease*. Prenat Diagn. 2013; 33 (6): 609-11.
9. Lau TK et al. *Secondary findings from non - invasive prenatal testing for common fetal aneuploidies by whole genome sequencing as a clinical service*. Prenat Diagn. 2013; 33 (6): 602-8.
10. Nicolaidis KH et al. *Noninvasive prenatal testing for fetal trisomies in a routinely screened first-trimester population*. Am J Obstet Gynecol. 2012; 207 (5): 374.e1-6.
11. Fairbrother G et al. *Clinical experience of noninvasive prenatal testing with cell-free DNA for fetal trisomies 21, 18, and 13, in a general screening population*. Prenat Diagn. 2013; 33 (6): 580-312.
12. Position Statement from the Italian College of Fetal Maternal Medicine. *Non invasive prenatal testing (NIPT) by maternal plasma DNA sequencing*. J Prenat Med 2013; 7 (2): 19-20.
13. Benachi A, Letourneau A, Kleinfinger P, Senat MV, Gautier E, Favre R, Bidat L, Houfflin-Debauge V, Bouyer J, Costa JM; Collaborative Sequençage a Haut Debit et Aneuploidies (SEHDA) Study Group *Cell-free DNA analysis in maternal plasma in cases of fetal abnormalities detected on ultrasound examination*. Obstet Gynecol. 2015; 125: 1330-7.
14. Chitty LS et al. *Noninvasive prenatal testing for aneuploidy-ready for prime time ?* Am J Obstet Gynecol. 2012; 206: 269-75.
15. Song K et al. *Clinical utility and cost of non-invasive prenatal testing with cfDNA analysis in high-risk women based on a US population*. J Mater Fetal Neonatal Med. 2013; 26 (12): 1180-5.
16. <http://has-sante.fr>
17. Morain S et al. *A new era in Noninvasive Prenatal Testing*. N Engl J Med. 2013; 369: 499-501.
18. Bianchi DW et al; CARE Study Group. *DNA sequencing versus standard prenatal aneuploidy screening*. N Engl J Med 2014; 370: 799-808.
19. Gil MM, Quezada MS, Revello R, Akolekar R, Nicolaidis KH. *Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for fetal aneuploidies: updated meta-analysis*. Ultrasound Obstet Gynecol. 2015; 45: 249-66
20. Norton ME, Jacobsson B, Swamy GK, Laurent LC, Ranzini AC, Brar H, Tomlinson MW, Pereira L, Spitz JL, Hollemon D, Cuckie H, Musci TJ, Wapner RJ. *Cell-free DNA analysis for noninvasive examination of trisomy*. N Engl J Med. 2015; 372: 1589-97.



# Dakin

## Cooper<sup>®</sup> stabilisé

**“ Lors de l'accouchement,  
nous faisons confiance à  
Dakin Cooper<sup>®</sup> stabilisé  
pour l'antiseptie des  
muqueuses\***

**et vous ? ”**



# L'évidence antiseptique

Solution d'hypochlorite de sodium à 0,5%

\* Sauf l'œil

**DENOMINATION** : DAKIN COOPER<sup>®</sup> STABILISE, solution pour application locale en flacon. **COMPOSITION\*** : solution concentrée d'hypochlorite de sodium, quantité correspondant à chlore actif 0,500 g pour 100 ml. **FORME PHARMACEUTIQUE** : solution pour application locale. **DONNEES CLINIQUES** : **Indications thérapeutiques** : Antiseptie de la peau, des muqueuses et des plaies. Les agents à visée antiseptique ne sont pas stérilisants, ils réduisent temporairement le nombre de micro-organismes. **Posologie et mode d'administration** : Les applications locales de DAKIN COOPER<sup>®</sup> STABILISE se font, sans dilution : soit en lavages, en bains locaux ou en irrigations ; soit en compresses imbibées ou en pansements humides. Renouveler le traitement selon les besoins. **Contre-indications** : Hypersensibilité connue à la substance active ou à l'un des excipients. Ne pas appliquer dans l'œil. **Mises en garde spéciales et précautions d'emploi\***. **Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions\***. **Grossesse et allaitement\***. **Effets indésirables\***. **Surdosage\***. **PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES\***. **DONNEES PHARMACEUTIQUES\***. **AMM et PRIX** : 3400934117848 : 60 ml en flacon (PEHD/dioxyde de titane/noir de charbon), non remb. Séc. Soc. - agréé Collectivités; 3400936772755 : 125 ml en flacon (PEHD /dioxyde de titane/noir de charbon), non remb. Séc. Soc. - non agréé Collectivités; 3400933145262 : 250 ml en flacon (PEHD /dioxyde de titane/noir de charbon), remb. Séc. Soc à 30 % - agréé Collectivités - Prix : 2,82 € ; 3400933145323 : 500 ml en flacon (PEHD / dioxyde de titane/noir de charbon), non remb. Séc. Soc. - agréé Collectivités. Médicament non soumis à prescription médicale. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** : COOPERATION PHARMACEUTIQUE FRANÇAISE, Place Lucien Auvert - 77020 Melun cedex. Tél : 01 64 87 20 00. **DATE DE REVISION DU TEXTE** : Juillet 2012.

\*Pour une information complémentaire, consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit disponible sur le site internet de l'ANSM ou auprès du laboratoire le cas échéant.

Visa n° 14/10/64176064/PM/001