

REVUES GÉNÉRALES

Anténatal

Le dépistage de la trisomie 21 : où en est-on aujourd'hui ?

RÉSUMÉ : Le dépistage de la trisomie 21 est, depuis 2010, proposé à toutes les femmes enceintes quel que soit leur âge.

La méthode de choix, qui doit être proposée, est la combinaison de la mesure de la clarté nucale réalisée au 1^{er} trimestre de la grossesse avec le dépistage sanguin au 1^{er} trimestre, mais le dépistage au 2^e trimestre (réalisé depuis 1997) reste possible avec ou sans mesure de clarté nucale. Si la patiente présente un risque accru, un geste invasif lui est alors proposé.

La réalisation du caryotype fœtal reste la méthode de diagnostic. Cependant, dans moins de 1 % des cas, ces gestes invasifs peuvent conduire à la perte fœtale. Le dépistage non invasif par l'ADN fœtal dans le sang maternel présente indiscutablement pour le dépistage de la trisomie 21 des performances bien supérieures à toutes les autres méthodes de dépistage. Son intégration dans la politique actuelle du dépistage est au cœur des discussions.



→ **F. MULLER, S. DREUX,
I. CZERKIEWICZ,
C. NGUYEN, B. ALLAF**
Laboratoire de
Biochimie-Hormonologie,
Hôpital Robert-Debré, PARIS.
Université de Versailles-
Saint-Quentin-en-Yvelines,
VERSAILLES.

Actuellement, le dépistage de la trisomie 21 consiste à cibler les patientes présentant un risque accru et pour lesquelles un prélèvement invasif pour réalisation d'un caryotype fœtal sera proposé. La procédure de dépistage ne se limite pas à la réalisation du test utilisé, mais constitue un processus dynamique impliquant la prise de décisions successives : décision de recourir ou non au dépistage, décision d'avoir recours ou non à l'examen invasif permettant le diagnostic prénatal de trisomie 21 et, enfin, décision d'interrompre ou non la grossesse en cas de trisomie 21 fœtale. Ces décisions placent la femme ou le couple face à des dilemmes très anxiogènes qu'ils n'auraient pas souhaité avoir à affronter.

Toutes ces étapes impliquent qu'une information claire, loyale et appropriée soit donnée à chaque patiente, obligation compliquée par la nécessité d'une parfaite coordination entre les

différentes équipes médicales impliquées dans le dépistage et le diagnostic (médecin généraliste, gynécologue, obstétricien, centre multidisciplinaire de médecine fœtale, laboratoire de biochimie agréé pour ce dépistage, laboratoire de cytogénétique agréé pour le diagnostic prénatal, laboratoire de fœtopathologie).

Le dépistage par les marqueurs sériques maternels

Avant 1997, le dépistage de la trisomie 21 reposait sur deux critères : l'âge maternel supérieur ou égal à 38 ans et la présence d'anomalies morphologiques fœtales aux échographies réalisées à 11, 22 ou 33 semaines.

La mise en évidence de marqueurs biochimiques sanguins chez les patientes portant un fœtus atteint de trisomie 21 (augmentation de l'hCG

POINTS FORTS

- ➔ Le dépistage de la trisomie 21 est actuellement proposé à toutes les patientes quel que soit leur âge. La méthode de choix qui doit être proposée est la combinaison de la mesure de la clarté nucale réalisée au 1^{er} trimestre de la grossesse avec le dépistage sanguin au 1^{er} trimestre, mais le dépistage au 2^e trimestre reste possible avec ou sans mesure de clarté nucale. Si la patiente présente un risque accru, un geste invasif lui est proposé. La réalisation du caryotype fœtal reste la méthode de diagnostic.
- ➔ Le DPNI (dépistage non invasif par ADN dans le sang maternel) présente indiscutablement des performances bien supérieures à toutes les autres méthodes de dépistage de la trisomie 21. Son intégration dans la politique actuelle du dépistage est au cœur des discussions.
- ➔ Actuellement, à l'échelon mondial, aucun professionnel ne considère que le DPNI puisse être proposé comme première étape de dépistage, mais tous considèrent qu'il doit être réalisé secondairement aux marqueurs sériques. Le dépistage de la trisomie 21 tel qu'il est réalisé en France est bien encadré; il concerne toutes les patientes, et est pris en charge financièrement. Il permet de dépister 85 % des cas de trisomie 21, mais au prix de 5 % de gestes invasifs.

[human chorionic gonadotropin] et effondrement de l'AFP) ont conduit à proposer à partir de 1997 le dépistage sérique maternel de la trisomie 21 à toutes les femmes enceintes, quel que soit leur âge. De 1997 à 2010, quatre critères de dépistage étaient ainsi utilisés: l'âge maternel supérieur ou égal à 38 ans, la mesure de clarté nucale élevée au 1^{er} trimestre de la grossesse, le dépistage sérique maternel au 2^e trimestre et les signes échographiques aux 2^e et 3^e trimestres. Chaque année, ce dépistage conduisait à réaliser 80 000 amniocentèses pour caryotype fœtal, permettant de dépister 1 900 cas de trisomie 21 fœtale.

À partir de 2010, la combinaison des marqueurs sériques avec la mesure de clarté nucale a été recommandée. Au total, six critères sont actuellement utilisés pour le dépistage de la trisomie 21: – la mesure de clarté nucale à l'échographie du 1^{er} trimestre avec un seuil à 3,5 mm est une indication à elle seule à réaliser un prélèvement invasif;

- les marqueurs sériques du 1^{er} trimestre (PAPP-A et hCGb) combinés en un calcul de risque à la mesure de clarté nucale et à l'âge maternel (seuil à 1/250);
- les marqueurs sériques du 2^e trimestre (AFP et hCGb) combinés en un calcul de risque à la mesure de clarté nucale et à l'âge maternel (seuil à 1/250);
- les marqueurs sériques du 2^e trimestre (AFP et hCGb) combinés en un calcul de risque à l'âge maternel (seuil 1/250);
- l'âge maternel seul en cas de non réalisation du dépistage par les marqueurs sériques et
- l'antécédent de trisomie 21.

Les résultats des marqueurs sont exprimés en multiple de la médiane (MoM). Une valeur à 1 MoM est parfaitement normale, une valeur supérieure à 2,5 MoM est anormalement élevée, une valeur inférieure à 0,5 MoM est anormalement basse.

L'ensemble de cette politique a conduit à diviser par deux le nombre de gestes

invasifs (45 000 chaque année) tout en conservant le même dépistage de la trisomie 21, 1 900 cas dépistés par an.

Ce dépistage est très encadré et très réglementé: les échographistes qui réalisent la mesure de la clarté nucale doivent avoir un numéro d'identifiant attribué par les réseaux de périnatalité, et ils doivent s'engager dans une démarche qualité.

Chaque semestre, l'Agence de la biomédecine communique aux réseaux les analyses statistiques de ces mesures, qui doivent répondre à des critères de qualité définis avec les professionnels. Les laboratoires de biologie médicale doivent être autorisés par les ARS; ils sont au nombre de 85 sur les 3 000 laboratoires français. Les laboratoires de cytogénétique doivent être autorisés. Les centres pluridisciplinaires de médecine fœtale (CPDPN) sont au cœur du dispositif de prise en charge des patientes en cas de décision d'interruption de la grossesse.

À quoi servent les marqueurs sériques maternels du dépistage de la trisomie 21?

Ce dépistage est pris en charge par l'Assurance Maladie. Son coût est de 50 euros pour MSM1T et 32 euros pour MSM2T, sans intégration de la mesure de clarté nucale. La grande majorité des femmes enceintes (85 %) bénéficient ce dépistage sérique. Le nombre de gestes invasifs générés est de 16 300 par an. Il permet de dépister 815 cas de trisomie 21. Les patientes choisissent d'interrompre leur grossesse dans 95 % des cas.

En dehors du calcul de risque de trisomie 21, les marqueurs sériques sont aussi des indicateurs de la santé fœtale. Un article récent résume la conduite à tenir dans les différentes situations [2].

REVUES GÉNÉRALES

Anténatal

Actuellement, le dépistage de la pré-éclampsie par les marqueurs sériques est mis en place dans de nombreux pays.

Le dépistage prénatal non invasif (DPNI)

Depuis plus de 30 ans, différentes techniques ont été étudiées afin d'identifier des cellules fœtales dans le sang maternel. Ces techniques ont finalement été abandonnées en raison de leur manque de sensibilité et de spécificité. En 1997, les techniques se sont orientées sur l'étude de l'ADN fœtal. Dix années ont été nécessaires à l'équipe de Dennis Lo pour mettre au point la technique utilisée à ce jour : *Massive parallel sequencing* (MPS) ou *Next-generation sequencing* (NGS), ou *shotgun*.

Ce que l'on sait à ce jour concernant l'ADN fœtal

L'ADN fœtal représente 3 à 6 % de l'ADN total. L'ADN fœtal est présent dès 7 semaines. Il est rapidement dégradé, sans persistance d'une grossesse précédente, contrairement aux cellules fœtales. À ce jour, 700 000 grossesses ont été étudiées par cette méthode pour le dépistage de la trisomie 21. On observe une sensibilité de quasi 100 % et une spécificité de 98 %. Mais ces patientes étaient principalement des patientes sélectionnées car présentant un risque élevé de trisomie 21.

Les performances de ce dépistage dans la population générale sont encore mal évaluées, bien qu'une publication récente rapporte d'excellents résultats [1]. Les limites de ce dépistage sont connues, la principale étant les échecs de résultats qui peuvent atteindre 10 %, mais aussi les faux positifs. Les échecs de résultats sont liés à l'obésité maternelle, à un prélèvement réalisé avant 10 semaines, à une quantité faible d'ADN total. Les faux positifs sont liés

à la présence d'un jumeau évanescent, ou à des situations beaucoup plus rares telles qu'une mosaïque maternelle, ou un cancer.

L'avantage considérable de cette méthode est de conduire à une diminution massive du nombre de gestes invasifs, puisqu'un résultat normal donne un risque résiduel de trisomie 21 très faible, et qu'un résultat anormal conduit à réaliser le geste invasif pour confirmer l'existence d'une anomalie fœtale.

La limite actuelle à sa généralisation repose, d'une part, sur le coût de l'examen (350 à 600 euros) et, d'autre part, au très petit nombre de laboratoires français en mesure de réaliser l'examen. Actuellement, seuls trois laboratoires réalisent cet examen : Cerba, Biomnis (examen non pris en charge financièrement) et le laboratoire de cytogénétique de Necker-Enfants malades (examen pris en charge dans le cadre d'une étude scientifique). Les autres laboratoires qui proposent l'examen les envoient en fait aux États-Unis ou à Hong Kong. Cela pose la question des contrôles de qualité de ces laboratoires et de leur statut.

DPNI et/ou marqueurs sériques ?

Différentes stratégies sont mises en place selon les pays, elles sont évolutives et dépendent à la fois des critères de coût, de disponibilité de la technique et des méthodes de dépistage déjà mises en place.

Le DPNI permet d'éviter les amniocenteses inutiles, et présente une excellente sensibilité et spécificité. La technicité complexe et coûteuse limite le nombre de laboratoires. Aujourd'hui, ce dépistage n'est pas pris en charge financièrement. Il n'est réalisé que chez les patientes qui présentent un risque accru de trisomie 21, soit en raison de leur âge maternel, soit en raison d'un

risque supérieur à 1/250 par les marqueurs sériques maternels.

Ce dépistage n'est pas réalisé si le fœtus présente une anomalie à l'échographie, et il n'est pas réalisé pour convenance personnelle. Une consultation de génétique est souhaitable afin d'expliquer les limites de ce dépistage.

En France, en dehors de l'aspect financier, il faut prendre en compte l'aspect organisationnel avec les effets potentiellement délétères liés à la suppression d'exams, réalisés depuis de nombreuses années par de nombreux professionnels et pour un grand nombre de patientes.

Quatre stratégies peuvent être discutées :

- hypothèse 1 : DPNI réalisé en mode de dépistage conditionnel, c'est-à-dire faisant suite au dépistage par les MSM1T, pour les patientes les plus à risque de trisomie 21 (1/100-1/1 000) ;
- hypothèse 2 : DPNI réalisé en mode conditionnel, mais en utilisant à la fois le risque calculé de trisomie 21 et les MoM des marqueurs sériques (on ajoute ainsi les profils atypiques) ;
- hypothèse 3 : DPNI réalisé à la place des MSM1T qui disparaissent totalement ;
- hypothèse 4 : on supprime à la fois les MSM1T et l'échographie du 1^{er} trimestre. On suppose le coût élevé du DPNI résolu par le transfert des moyens des amniocenteses et des caryotypes évités et également des moyens dédiés aux MSM s'ils sont supprimés.

Que faire aujourd'hui ?

Actuellement, à l'échelon mondial, aucun professionnel ne considère que le DPNI puisse être proposé comme première étape de dépistage, mais tous considèrent qu'il doit être réalisé secondairement aux marqueurs sériques. Le dépistage de la trisomie 21 tel qu'il est

réalisé en France est bien encadré et concerne toutes les patientes, et est pris en charge financièrement. Il permet de dépister 85 % des cas de trisomie 21, mais au prix de 5 % de gestes invasifs.

Conclusion

Le dépistage actuel de la trisomie 21 concerne 85 % des femmes enceintes. Il permet de dépister 85 % des cas de

trisomie 21, mais génère 5 % d'amniocentèse. Le DPNI a une très bonne sensibilité et spécificité, et permet d'éviter un très grand nombre d'amniocentèses. Il n'est cependant pas encore disponible pour toutes les patientes en raison de son coût élevé et de la technologie lourde. Les différents aspects des marqueurs sériques avec la prise en compte des MoM des marqueurs et le dépistage de la prééclampsie sont encore d'actualité.

Bibliographie

1. NORTON ME, JACOBSSON B, SWANY GK *et al.* Cell-free DNA analysis for noninvasive examination of trisomy. *N Engl J Med*, 2015 April 1 [Epub ahead of print]
2. MULLER F, DREUX S, CZERKIEWICZ I *et al.* Dépistage de la trisomie 21: commentaires des résultats. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*, 2014;9:671-679.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.