



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Trisomie 21 : la HAS actualise ses recommandations concernant la stratégie de dépistage prénatal de la trisomie 21

QUESTIONS / RÉPONSES

SOMMAIRE

Les chiffres clés

- 1) Qu'est-ce que la trisomie 21 ?
- 2) Comment est dépistée la trisomie 21 actuellement ?
- 3) Comment passe-t-on d'un risque estimé à un diagnostic ?
- 4) En quoi consistent les tests de dépistage sur l'ADN libre circulant ?
- 5) Quelle place pour ces tests dans la procédure de dépistage selon la HAS ? Quels sont les principaux changements attendus ?
- 6) Quelles conditions au déploiement du test ?
- 7) Comment la HAS a-t-elle travaillé ?
- 8) Comment cela se passe à l'étranger ?

Les chiffres clés

Situation actuelle selon les données de l'Agence de Biomédecine (ABM - 2014)

- ❖ Environ 800 000 naissances (hors naissances multiples)
- ❖ 690 000 femmes ayant eu recours au dépistage par les marqueurs sériques (dont 520 000 dépistages combinés du 1^{er} trimestre)

- ❖ 38 000 caryotypes fœtaux réalisés ayant pour indication :
 - 3 000 avec une clarté nucale $\geq 3,5$ mm
 - 11 500 sur signes échographiques (2^{ème} trimestre)
 - 18 500 avec un risque $\geq 1/250$ avec le dépistage par les marqueurs sériques (11 000 dépistages combinés du 1^{er} trimestre)

- ❖ 2 000 trisomies fœtales diagnostiquées en prénatal dont :
 - 600 avec une clarté nucale $\geq 3,5$ mm
 - 500 sur signes échographiques (2^{ème} trimestre)
 - 750 sur dépistage par les marqueurs sériques

Avec l'intégration des tests ADN libre circulant deT21 selon les recommandations de la HAS

Calcul modélisé sur la population des 520 000 femmes ayant un dépistage combiné du 1^{er} trimestre et non pas sur les 690 000 femmes ayant recours au dépistage par dosage des marqueurs sériques

- ❖ Environ 58 000 femmes enceintes concernées par un test ADNlcT21
- ❖ + 165 cas de T21 fœtales diagnostiquées en prénatal
- ❖ - 11 000 caryotypes fœtaux réalisés
- ❖ + 18 millions d'euros au total pour l'Assurance maladie

1) Qu'est-ce que la trisomie 21 ?

La trisomie 21 est une anomalie chromosomique congénitale caractérisée par la présence d'un troisième chromosome 21. L'augmentation de l'âge de la femme enceinte est le principal facteur de risque de survenue de la T21. Parmi les autres facteurs de risque, on retrouve le fait d'avoir eu une grossesse antérieure avec un fœtus porteur d'une trisomie 21 ou le fait que l'un des parents soit porteur d'un remaniement de la structure chromosomique.

L'expression de la trisomie 21 est variable. Elle se traduit par différents problèmes de santé, dont notamment des malformations cardiaques, un risque plus élevé de diabète ou de leucémie, et par une déficience intellectuelle qui varie d'une personne à une autre allant d'un déficit modéré à sévère.

La trisomie 21 est observée en moyenne dans 0,3% des grossesses, chiffre qui ne tient pas compte des pertes fœtales spontanées, relativement importantes en cas de trisomie 21 fœtale.

2) Comment est dépistée la trisomie 21 actuellement ?

En France, chaque femme enceinte, quel que soit son âge, doit être informée de la possibilité de recourir à un dépistage de la trisomie 21. L'objectif du dépistage est de donner à ces femmes enceintes et aux couples l'information la plus fiable possible sur le niveau de risque de trisomie 21 du fœtus et leur permettre de prendre une décision éclairée sur la poursuite ou non de la démarche diagnostique.

Depuis 2009, la principale procédure de dépistage proposée aux femmes enceintes et aux couples est le dépistage combiné du 1^{er} trimestre, reposant sur le dosage des marqueurs sériques par une prise de sang et la mesure de la clarté nucale au cours de l'échographie. Les informations issues de ces deux examens, combinées avec l'âge de la femme enceinte, permettent d'estimer le risque que le fœtus soit porteur de la trisomie 21. En cas d'impossibilité de réaliser les examens de dépistage au 1^{er} trimestre, un dépistage de rattrapage peut être proposé et réalisé plus tard au cours de la grossesse. Il s'agit du dépistage séquentiel intégré (marqueurs sériques du 2^{ème} trimestre de grossesse + mesure échographique de la clarté nucale au 1^{er} trimestre) ou du dépistage par les marqueurs sériques seuls du 2^{ème} trimestre de grossesse.

Lorsque le niveau de risque estimé est supérieur ou égal à 1 sur 250, une confirmation diagnostique par un caryotype fœtal est proposée aux femmes enceintes, nécessitant un examen invasif (amniocentèse ou choriocentèse). Cet examen comporte un risque faible mais non nul de perte fœtale. La littérature publiée avant 2017 évoquait un risque de perte fœtale proche de 1%. Ce taux est encore communément communiqué aux femmes enceintes malgré la parution de données récentes montrant un risque dix fois inférieur, aux alentours de 0,1%.

3) Comment passe-t-on d'un risque estimé à un diagnostic ?

Le dosage des marqueurs sériques, la mesure de la clarté nucale, les tests ADN libre circulant de la trisomie 21 (ADNlcT21) sont des tests de dépistage qui mesurent un risque que le fœtus soit porteur d'une trisomie 21. Le caryotype fœtal est le seul examen de confirmation diagnostique de la trisomie 21.

Le caryotype fœtal nécessite un prélèvement de liquide amniotique (amniocentèse) ou une biopsie du trophoblaste du fœtus (choriocentèse). Cet examen peut être déclenché pour d'autres motifs qu'un risque de trisomie 21 fœtale supérieur à 1 sur 250 dans le cadre du dépistage combiné du 1er trimestre. Il peut par exemple être proposé d'emblée à l'issue de l'échographie du 1er trimestre en cas de clarté nucale supérieure ou égale à 3,5 mm, ou encore en cas de signes à l'échographie du 2ème trimestre. En 2014, toutes procédures de dépistage confondues, 84% des femmes enceintes ont eu recours au dépistage de la trisomie 21. Le nombre de trisomies 21 fœtales diagnostiquées était d'environ 2 000 en 2014 (dont environ 750 cas de trisomie 21 diagnostiqués après réalisation d'un caryotype fœtal indiqué après dépistage combiné du 1er trimestre).

Le changement des conditions de réalisation de ce dépistage, mis en œuvre par l'arrêté du 23 juin 2009 sur la base des recommandations de la HAS, a eu pour conséquence la montée en charge assez rapide de l'utilisation du dépistage combiné du 1er trimestre. Cela a eu un impact immédiat : diminution du nombre de femmes enceintes estimées à haut risque de T21 (8,8 % en 2009 versus 4,1 % en 2014) et donc diminution du nombre de caryotypes fœtaux réalisés en vue d'une confirmation diagnostique sans perte de performance (environ 79 000 en 2009 versus environ 38 500 en 2014).

4) En quoi consistent les tests de dépistage sur l'ADN libre circulant ?

Les tests ADN libre circulant de la T21 (ADNlcT21), réalisés suite à une prise de sang, sont fondés sur la recherche d'une surreprésentation du nombre de copies du chromosome 21 dans l'ADN libre circulant dans le sang maternel (sans différenciation des fractions fœtales et maternelles).

Ces tests ne peuvent se substituer ni aux tests proposés dans le cadre du dépistage de la trisomie 21 fœtale (examens échographiques notamment), ni aux tests de confirmation diagnostique. En effet, en cas de résultat positif du test ADNlcT21, le diagnostic doit être confirmé par l'établissement d'un caryotype fœtal.

En France, bien que ces tests ne soient pas pris en charge par l'Assurance maladie et en l'absence de recommandations de la HAS, des femmes enceintes recourent aux tests ADNlcT21 (le nombre exact de tests effectués en 2017 n'est pas connu). Les conditions d'accès à ces tests semblent très hétérogènes sur le territoire.

En 2015, la HAS a conclu à une performance élevée de ces tests (taux de détection de trisomie 21 supérieur à 99% et taux de faux positif inférieur à 1%). Une fois la performance validée, la HAS a travaillé sur la place de ces tests dans le dépistage de la trisomie 21 fœtale.

5) Quelle place pour ces tests dans la procédure de dépistage selon la HAS ? Quels sont les principaux changements attendus ?

Aujourd'hui, la HAS actualise ses recommandations concernant le dépistage prénatal de la trisomie 21 et définit la place des tests ADN libre circulant de la T21 dans le cas des grossesses monofoétales¹. Elle recommande ainsi de proposer ces tests aux femmes enceintes après un dépistage combiné du 1^{er} trimestre lorsque le niveau de risque de trisomie 21 foétale estimé est compris entre 1 sur 1 000 et 1 sur 51. Elle recommande de proposer aux femmes enceintes la réalisation d'un caryotype foetal d'emblée dès lors que le risque estimé est supérieur ou égal à 1 sur 50. Toutefois, selon les préférences de la femme enceinte et du couple, un test ADNlcT21 pourra être réalisé avant un éventuel caryotype foetal.

Ces nouvelles recommandations devraient permettre :

- **Une amélioration du taux de détection**

Dans la recommandation qu'elle formule, la HAS élargit le nombre de femmes à qui sera proposée cette nouvelle modalité de dépistage : plus de 55 000 femmes ayant un risque estimé supérieur à 1 sur 1 000 devraient se voir proposer ce test complémentaire. Ces tests ayant une performance élevée, le taux de détection de la trisomie 21 sera *de facto* amélioré.

- **Une diminution des examens invasifs**

La performance du test ADNlcT21 diminue le nombre de faux positifs du dépistage. L'amélioration du taux de détection s'accompagnera donc d'une diminution du nombre d'indications pour des examens invasifs de diagnostic et donc d'une réduction des pertes foetales induites.

Il est à noter que la place du caryotype foetal reste inchangée. En effet, les tests ADN libre circulant de la trisomie 21 ne se substituent pas aux examens diagnostiques mais se positionnent en amont de ceux-ci. En cas de résultat positif du test ADN, seul l'établissement du caryotype foetal après amniocentèse ou choriocentèse permet de confirmer le diagnostic de trisomie 21.

Sur la base du scénario retenu dans le cadre de la modélisation de la HAS, le taux de détection augmenterait d'environ 15% tandis que le nombre de caryotypes foetaux serait divisé par quatre.

¹ L'évaluation réalisée a cherché à définir la place des tests ADNlcT21 par rapport à la procédure de dépistage standard depuis 2009. De ce fait, elle concerne les femmes enceintes auxquelles s'adresse ce dépistage, ce qui exclut les grossesses multiples (dépistage non validé pour ce type de grossesses). Cette population n'est pas intégrée à l'évaluation, mais, cela ne signifie pas pour autant que les tests ADNlcT21 ne devraient pas également être proposés à ces femmes.

Pourquoi la HAS ne recommande pas ce test ADNcT21 pour toutes les femmes enceintes ?

La HAS ne le recommande pas à ce jour. Les résultats de l'évaluation médico-économique montrent une disproportion entre le nombre de cas de trisomie 21 diagnostiqués en plus et le surcoût induit. D'autres inconvénients ressortent, notamment en matière d'organisation du dépistage et d'enjeux éthiques liés à l'information des femmes enceintes et des couples en amont du dépistage.

6) Quelles conditions au déploiement du test ?

La HAS considère que l'intégration des tests ADNcT21 dans le dépistage de la T21 foétale doit respecter certaines conditions afin de garantir la qualité de la procédure de dépistage et le libre choix éclairé des femmes enceintes ou des couples.

La HAS recommande la mise en place d'un système d'assurance-qualité pour la réalisation des tests ADNcT21 qui s'intègre dans la dynamique existante (pour les marqueurs sériques, l'échographie foétale et l'activité de cytogénétique notamment) et la démarche d'accréditation des laboratoires de biologie médicale.

La HAS insiste sur la nécessité de garantir aux femmes enceintes un accès équitable à une information adaptée et à un accompagnement de qualité. Il apparaît ainsi essentiel d'évoquer l'ensemble des étapes possibles du dépistage dès la 1^{re} consultation afin de limiter l'anxiété et de laisser un temps de réflexion suffisant pour la prise de décision de la femme ou du couple. Il convient également de respecter les différents temps d'information et de rendu des résultats des différents tests, afin de permettre le libre choix des femmes enceintes et des couples quant à la poursuite de la procédure de dépistage.

Un outil pédagogique d'information présentant aux femmes enceintes et aux couples les différentes étapes du dépistage, la place des différents tests et les informations qu'ils permettent de d'obtenir devra être élaboré de façon collaborative. La HAS rappelle que l'information à délivrer à toutes les femmes doit leur permettre de comprendre ce qu'est la T21 ; de connaître les modalités de prise en charge des personnes porteuses de la trisomie 21 et d'aide aux familles ; de savoir quelles sont les modalités de dépistage et les avantages et inconvénients des tests proposés ; de comprendre la notion de risque et la distinction entre risque et diagnostic de certitude ; de connaître les possibilités en matière de prélèvement pour le diagnostic prénatal et en matière de prise en charge de la grossesse en cas de diagnostic de T21 foétale.

Les réseaux de santé en périnatalité, en lien avec les Centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal (CPDPN) et les professionnels de santé ont un rôle important à jouer dans l'élaboration et la mise en œuvre des modalités de formation et d'information les plus adaptées en direction des professionnels de santé comme des femmes enceintes.

7) Comment la HAS a-t-elle travaillé ?

La HAS a évalué différents scénarii d'introduction des tests ADN dans la procédure de dépistage au regard de leurs conséquences : nombre de trisomies fœtales diagnostiquées, nombre de pertes fœtales induites, nombre de faux positifs, nombre de faux négatifs, nombre d'échecs des tests ADN, nombre d'arrêts du dépistage. L'évaluation a permis sur ces différents critères d'identifier les stratégies les plus pertinentes et d'estimer leur coût. Dans ce cadre, la HAS s'est appuyée autant que possible sur des données françaises : données de l'Agence de la biomédecine (ABM), de l'association CUB (Club Utilisateurs de BioNuQual), d'études françaises (DANNI, DEPOSA, SAFE 21, SEHDA), de l'Hôpital américain de Paris et des deux principaux laboratoires français privés (Biomnis et Cerba).

Ce travail médico-économique a été complété par une analyse des préférences sociétales, des enjeux éthiques et des problématiques organisationnelles ainsi que par une revue de la littérature portant sur les recommandations publiées en France et à l'étranger concernant la place des tests ADN libre circulant de la T21.

Le travail d'évaluation de la HAS s'est appuyé sur la participation de groupes d'experts multidisciplinaires dont un groupe de travail composé de 25 membres (gynécologues-obstétriciens, sages-femmes, biologistes médicaux, représentants des usagers, etc.). En outre, un comité « qualité des données » a également été mis en place pour faciliter le recueil des données françaises.

8) Comment cela se passe à l'étranger ?

Pour l'ensemble des pays dans lesquels des avis ou recommandations sur les tests ADN libre circulant ont été émis, les conclusions s'accordent pour reconnaître la performance élevée de ces tests ADN pour la détection des trisomies 21. Il est important de rappeler que l'accès et les conditions de dépistage de la trisomie 21 fœtale varient selon les pays, et que par conséquent l'introduction du test ADNlcT21 n'a pas le même impact partout. Comparativement à d'autres pays, le dispositif français actuel se distingue par sa performance, sa qualité, une forte implication des professionnels de santé ainsi que par sa prise en charge financière par l'Assurance maladie.

La majorité des pays ne recommande pas d'utiliser ces tests en 1^{ère} intention mais plutôt de les proposer aux femmes enceintes après un dépistage standard au-delà d'un certain seuil de risque. Ces tests sont recommandés en 2^{ème} ligne par exemple au Canada, en Australie, en Nouvelle-Zélande, aux Etats-Unis, en Israël, au Royaume-Uni ainsi qu'en Suède, en Autriche et en Allemagne. Dans l'Union Européenne, seule l'Italie préconise ces tests en 1^{ère} ligne. Cependant dans ce pays, la performance de la procédure de dépistage de la trisomie 21 actuellement en vigueur est moins bonne qu'en France.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Le service Presse

Florence Gaudin	Chef de service	01 55 93 37 75
Marina Malikité	Attachée de presse	01 55 93 73 52

contact.presse@has-sante.fr