

ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS  
UNIVERSITÉ DE TOURS  
FACULTE DE PHARMACIE « Philippe-Maupas »

Année 2021

N° 113

THÈSE D'EXERCICE  
Pour le  
DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE  
Par  
MASSIAS Valentine, née le 2 mars 1994 à Beauvais (60)

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 15 DECEMBRE 2021

**Développement des techniques d'ADN libre circulant  
dans la stratégie de dépistage de la trisomie 21**

*Étude rétrospective des pratiques sur quatre années au CHRU de Tours*

JURY

Président :

Pr. Cécile ENGUEHARD-GUEIFFIER, docteur en pharmacie et professeur d'université à la faculté de pharmacie Philippe Maupas de l'université de Tours

Membres :

Dr. Carine ARLICOT, gynécologue-obstétricien au CHRU Bretonneau de Tours, directrice de thèse

Dr. Sarah PEREIRA, pharmacien, chargée de projets en santé publique au Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens

**ANNEE : 2021 - 2022**

**Directrice : Pr Véronique MAUPOIL**

**Directeur Adjoint : M. Hervé MARCHAIS**

**Assesseurs : Pr Daniel ANTIER, M. Matthieu JUSTE, Pr Karine MAHEO, Mme Audrey OUDIN**

### **ENSEIGNANTS**

#### **12 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ**

|                     |              |  |
|---------------------|--------------|--|
| ALLOUCHI            | Hassan       | CHIMIE PHYSIQUE                            |
| BOUDESOCQUE-DELAYE  | Leslie       | PHARMACOGNOSIE                             |
| BRAND               | Denys        | MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE |
| CHEVALIER           | Stéphane     | BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE           |
| CHOURPA             | Igor         | CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE             |
| CLASTRE             | Marc         | BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE   |
| DIMIER-POISSON      | Isabelle     | IMMUNOLOGIE PARASITAIRE                    |
| ENGUEHARD-GUEIFFIER | Cécile       | CHIMIE THERAPEUTIQUE                       |
| MAHEO               | Karine       | PHYSIOLOGIE                                |
| MAUPOIL-DAVID       | Veronique    | PHARMACOLOGIE                              |
| MUNNIER             | Émilie       | PHARMACIE GALENIQUE                        |
| VIAUD-MASSUARD      | Marie-Claude | CHIMIE ORGANIQUE                           |

#### **7 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ ET PRATICIENS HOSPITALIERS**

|           |          |   |
|-----------|----------|---|
| ANTIER    | Daniel   | PHARMACIE CLINIQUE                              |
| ARLICOT   | Nicolas  | BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE                   |
| EMOND     | Patrick  | BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE                   |
| GIRAudeau | Bruno    | SANTÉ PUBLIQUE, BIOSTATISTIQUES & ÉPIDÉMIOLOGIE |
| LANOTTE   | Philippe | MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE      |
| POUPLARD  | Claire   | HEMATOLOGIE                                     |
| THIBAUT   | Gilles   | MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE      |

#### **2 PROFESSEURS ÉMERITES**

|            |         |  |
|------------|---------|--|
| GUILLOTEAU | Denis   | BIOPHYSIQUE & MATHÉMATIQUES                |
| BARIN      | Francis | MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE |

#### **37 MAÎTRES DE CONFÉRENCES**

|                    |                |   |
|--------------------|----------------|---|
| ALLARD-VANNIER     | Emilie         | PHARMACIE GALENIQUE                               |
| AUBREY             | Nicolas        | BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE                  |
| BAKRI              | Françoise      | HYGIENE SANTE PUBLIQUE & TOXICOLOGIE              |
| BESSON             | Pierre         | PHYSIOLOGIE                                       |
| BIRER-WILLIAMS     | Caroline       | BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE          |
| BONNIER            | Franck         | CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE                    |
| BORDY              | Romain         | PHARMACOLOGIE                                     |
| BOUVIN-PLY         | Mélanie        | MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE        |
| BRAIBANT           | Martine        | MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE        |
| BREDELOUX          | Pierre         | PHARMACOLOGIE                                     |
| DAVID              | Stéphanie      | PHARMACIE GALENIQUE                               |
| DEBIERRE-GROCKIEGO | Françoise      | IMMUNOLOGIE PARASITAIRE                           |
| DELAYE             | Pierre-Olivier | CHIMIE THERAPEUTIQUE                              |
| DENEVAULT          | Caroline       | CHIMIE THERAPEUTIQUE                              |
| DOUZIECH-EYROLLES  | Laurence       | AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE |
| DUMAS              | Jean-François  | BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE                 |
| GERMON             | Stéphanie      | IMMUNOLOGIE PARASITAIRE                           |
| GLEVAREC           | Gaëlle         | BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE          |
| HERVE-AUBERT       | Katel          | CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE                    |

|               |              |   |
|---------------|--------------|---|
| JUSTE         | Matthieu     | IMMUNOLOGIE PARASITAIRE                           |
| LAJOIE        | Laurie       | MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE        |
| LANOUE        | Arnaud       | BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE          |
| MARC          | Jillian      | BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES         |
| MARCHAIS      | Hervé        | PHARMACIE GALENIQUE                               |
| MAVEL         | Sylvie       | CHIMIE THERAPEUTIQUE                              |
| OMBETTA-GOKA  | Jean-Edouard | CHIMIE ORGANIQUE                                  |
| ODIN          | Audrey       | BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE          |
| POUPET        | Cyril        | BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE          |
| PASQUALIN     | Côme         | PHARMACOLOGIE                                     |
| PRIE          | Gildas       | CHIMIE ORGANIQUE                                  |
| SOUCE         | Martin       | CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE                    |
| TAUBER        | Clovis       | BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE                     |
| VELGE-ROUSSEL | Florence     | IMMUNOLOGIE PARASITAIRE                           |
| VERCOUILLIE   | Johnny       | BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE                     |
| VERGOTE       | Jackie       | AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE |
| VIERRON       | Emilie       | SANTÉ PUBLIQUE, BIOSTATISTIQUES & ÉPIDÉMIOLOGIE   |
| ZHANG         | Bei-Li       | PHARMACOLOGIE                                     |

## 2 MAITRES DE CONFÉRENCES ET PRATICIENS HOSPITALIERS

|                   |        |                                |
|-------------------|--------|--------------------------------|
| FOUCAULT-FRUCHARD | Laura  | PHARMACIE CLINIQUE             |
| RESPAUD           | Renaud | CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE |

## 2 AHU (Assistant Hospitalier Universitaire)

|          |        |  |
|----------|--------|--|
| FOUCAULT | Amélie | HEMATOLOGIE                                |
| MARLET   | Julien | MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE |

## 1 ATER (Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche)

|        |          |                |
|--------|----------|----------------|
| HILALI | Soukaïna | PHARMACOGNOSIE |
|--------|----------|----------------|

## 1 PRAG

|                 |       |         |
|-----------------|-------|---------|
| WALTERS-GALOPIN | Susan | ANGLAIS |
|-----------------|-------|---------|

## 3 CHARGÉS DE RECHERCHE

|          |              |       |
|----------|--------------|-------|
| EPARDAUD | Mathieu      | INRAE |
| MEVELEC  | Marie-Noëlle | INRAE |
| MOIRE    | Nathalie     | INRAE |



## SERMENT DE GALIEN

*En présence des Maîtres de la Faculté, je fais le serment :*

*D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;*

*D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;*

*De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité ;*

*En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;*

*De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;*

*De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;*

*De coopérer avec les autres professionnels de santé ;*

*Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.*

Date : Le 15 décembre 2021

L'étudiant

M MASSIAS Valentine

Le Doyen de la Faculté

Professeuse Véronique Maupoil

# REMERCIEMENTS

## Aux membres de mon jury,

*À ma directrice de thèse, le docteur Carine Arlicot.*

Merci d'avoir accepté d'encadrer mon travail, et de m'avoir accueillie au sein de la maternité lors de mon externat en pharmacie, stage qui est à l'origine de mon intérêt pour la périnatalité, et qui a fait émerger ce travail. Merci pour ta patience, ta disponibilité et ton accompagnement expert et bienveillant.

*À ma présidente de jury et co-directrice de thèse, le professeur Cécile Enguehard-Gueiffier.*

Merci de m'avoir aiguillée dans l'initiation de ce travail, et d'avoir accepté de présider mon jury.

*À ma chère amie le docteur Sarah Pereira.*

Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Je te remercie également pour notre amitié solide construite au fil des années, ton soutien à toute épreuve.

## À ma famille,

*À mes parents, Florence et Jean-Marc.*

Merci pour votre amour inconditionnel, votre soutien indéfectible. Merci de m'avoir transmis vos valeurs et d'avoir fait de moi la personne que je suis aujourd'hui. Les mots sont peu pour exprimer ma reconnaissance et l'amour que je vous porte.

*À mes sœurs, Marie et Rose.*

Merci pour votre amour, les moments précieux passés ensemble, et les nombreux à venir. Vous êtes à la fois mes sœurs et mes meilleures amies. Rose, un remerciement particulier pour ta contribution à la relecture attentive de mon travail.

*À l'ensemble de ma famille : mes grands-parents Jean-Paul et Nicole, mes tantes Nathalie, Françoise et Caroline, mes cousins Camille, Jules et Octave.*

Merci d'avoir toujours pris soin de moi. Je vous remercie également pour votre soutien et tous les moments passés ensemble. Camille, à ce titre de docteur dont nous avons souvent rêvé ensemble.

*À Jean-Eudes, mon partenaire de vie.*

Merci pour la patience et le soutien dont tu as fait preuve à mon égard tout au long de ce travail. Merci pour ton amour et toute la lumière dont tu inondes mon quotidien et notre foyer.

**À mes amis,**

*À mes meilleurs amis : Thifen et Cindy.*

Thifen, merci pour notre amitié si riche, et ce lien fort et particulier qui nous unit. Cindy, merci pour ton soutien à toute épreuve, qui parcourt sans difficulté les milliers de kilomètres qui nous séparent parfois. Votre bonne humeur, votre soutien inconditionnel et vos attentions à mon égard constituent une richesse indénombrable.

*À mes amies de longue date : Emma, Mathilde, Adèle*

Merci pour votre amitié et votre constance auprès de moi, qui traversent les décennies. Je suis heureuse de continuer à évoluer à vos côtés.

*À tous les autres : mes camarades des études de pharmacie, mes collègues de master, mes grandes amitiés professionnelles.*

Vous vous reconnaîtrez dans ces lignes. Soyez assurés de mon amitié et de ma profonde reconnaissance pour tous ces moments passés ensemble.

Enfin, une douce pensée émue pour mes grands-parents bien-aimés, papi Albert et mamie Babouche.

« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

# TABLE DES MATIERES

|  |           |
|--|-----------|
| <b>LISTE DES FIGURES</b>   | <b>10</b> |
| <b>LISTE DES TABLEAUX</b>  | <b>11</b> |
| <b>LISTE DES ABREVIATIONS</b>  | <b>12</b> |
| <b>INTRODUCTION GENERALE</b>   | <b>14</b> |
| <b>I. INTRODUCTION</b>   | <b>15</b> |
| A. Généralités sur la trisomie 21 et son dépistage                       | 15        |
| 1. La trisomie 21 en quelques mots                                       | 15        |
| a) Définition et découverte de la maladie                                | 15        |
| b) Épidémiologie et facteurs de risques                                  | 16        |
| c) Principaux signes cliniques   | 18        |
| d) Enjeux d'un dépistage précoce   | 19        |
| 2. Les différentes méthodes de dépistage de la trisomie 21               | 20        |
| a) Mesure de la clarté nucale  | 20        |
| b) Étude des marqueurs sériques  | 21        |
| (1) Le dépistage combiné du 1 <sup>er</sup> trimestre                    | 22        |
| (2) Le dépistage de la trisomie 21 du 2 <sup>ème</sup> trimestre         | 23        |
| d) Synthèse des différentes méthodes de dépistage de la trisomie 21      | 24        |
| e) Les méthodes de diagnostic invasives                                  | 24        |
| (1) La ponction de liquide amniotique                                    | 24        |
| (2) La ponction de villosités chorales                                   | 25        |
| (3) Complications  | 25        |
| B. Introduction du DPNI dans la stratégie de dépistage de la trisomie 21 | 26        |
| 1. Histoire de la découverte de l'ADN libre circulant et du DPNI         | 26        |
| 2. Caractéristiques de l'ADN libre circulant fœtal                       | 26        |
| 3. Principe du test  | 27        |
| 4. Objectifs et performance  | 30        |
| a) Objectifs du dépistage prénatal non invasif                           | 30        |
| b) Performance du DPNI   | 30        |
| 5. Enjeux du DPNI  | 32        |
| a) Enjeu de santé publique   | 32        |
| b) Enjeu financier   | 32        |
| c) Réflexions éthiques   | 34        |
| 6. Recommandations et stratégie de dépistage de la trisomie 21           | 36        |
| a) Historique législatif   | 36        |
| b) Stratégie actuelle de dépistage prénatal de la trisomie 21 en France  | 38        |
| <b>II. CONTEXTUALISATION DE L'ETUDE ET OBJECTIF</b>                      | <b>40</b> |



|             |   |           |
|-------------|---|-----------|
| A.          | Contexte  | 40        |
| B.          | Objectifs et hypothèses   | 41        |
| <b>III.</b> | <b>MATERIEL ET METHODE</b>  | <b>42</b> |
| A.          | Schéma de l'étude   | 42        |
| B.          | Population d'étude  | 42        |
| C.          | Recueil des données   | 43        |
| D.          | Analyse des données   | 43        |
| <b>IV.</b>  | <b>RESULTATS</b>  | <b>44</b> |
| A.          | Dépistage par dosage des marqueurs sériques maternels                                       | 45        |
| 1.          | Répartition des patientes en fonction du seuil de risque                                    | 45        |
| 2.          | Répartition des patientes en fonction du terme de la grossesse au moment du dosage des MSM  | 46        |
| B.          | Analyse des TGNI réalisés   | 47        |
| 1.          | Nombre de TGNI réalisés par année   | 47        |
| 2.          | Répartition des TGNI réalisés en fonction du seuil de risque obtenu après dosage des MSM    | 48        |
| 3.          | Répartition des TGNI réalisés par indication  | 49        |
| 4.          | Étude de la répartition des résultats des TGNI réalisés                                     | 50        |
| 5.          | Prise en charge de la grossesse en fonction du résultat du TGNI                             | 51        |
| C.          | Recours à un geste invasif  | 52        |
| 1.          | Nombre de gestes invasifs réalisés par an   | 52        |
| 2.          | Répartition des gestes invasifs pratiqués en fonction du risque obtenu après dosage des MSM | 53        |
| 3.          | Répartition des gestes invasifs pratiqués en fonction du résultat                           | 54        |
| D.          | Étude des trisomies 21 diagnostiquées   | 55        |
| 1.          | Nombre de trisomie 21 diagnostiquées  | 55        |
| 2.          | Répartition des issues de grossesse en fonction du diagnostic                               | 56        |
| <b>V.</b>   | <b>DISCUSSION</b>   | <b>57</b> |
| A.          | Population d'étude  | 57        |
| B.          | Le dépistage prénatal de la trisomie 21   | 58        |
| 1.          | Le dosage des marqueurs sériques maternels  | 58        |
| 2.          | Mise en place des tests ADN libre circulant   | 59        |
| 3.          | Étude de la répartition des résultats des TGNI réalisés                                     | 60        |
| C.          | Le diagnostic prénatal de la trisomie 21  | 61        |
| 1.          | Recours au geste invasif  | 61        |
| 2.          | Cas de trisomie 21 diagnostiqués et issues de grossesse                                     | 63        |
| D.          | Forces et limites de l'étude  | 64        |
| <b>VI.</b>  | <b>CONCLUSION</b>   | <b>65</b> |
|             | <b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</b>  | <b>66</b> |
|             | <b>ANNEXES</b>  | <b>69</b> |

# LISTE DES FIGURES

|  |    |
|--|----|
| Figure 1: Taux de prévalence de la trisomie 21 par an de 1980 à 2018 d'après les registres d'anomalies génétiques disponibles en France                  | 16 |
| Figure 2: mesure de la clarté nucale lors de l'échographie du T1   | 20 |
| Figure 3: Les différentes méthodes de dépistage de la trisomie 21 et facteurs pris en compte dans le calcul du risque en fonction de l'âge gestationnel. | 24 |
| Figure 4: Proportion d'ADN circulant en fonction du chromosome et de l'origine fœtale ou maternelle  | 28 |
| Figure 5: variation du pouvoir discriminant du test d'ADN libre circulant de la trisomie 21 en fonction du nombre de séquences d'ADN lues                | 28 |
| Figure 6: Stratégie de dépistage prénatal de la T21 en France - place du DPNI  | 39 |
| Figure 7: flow chart de l'étude  | 44 |
| Figure 8 : répartition des femmes en fonction du seuil de risque obtenu après dosage des MSM (n = 6640)  | 45 |
| Figure 9 : répartition des femmes à risque intermédiaire en fonction des anciens seuils de risque (n=896)  | 46 |
| Figure 11 : répartition des patientes en fonction du terme de grossesse au moment du dosage des MSM (n=1071)   | 46 |
| Figure 12 : nombre de TGNU réalisés par année pour notre population d'étude (n=743)  | 47 |
| Figure 13: proportion de femmes ayant bénéficié d'un TGNU parmi toutes les femmes ayant effectué un dépistage par dosage des MSM (n=6640)                | 48 |
| Figure 14: répartition des TGNU réalisés par année en fonction du risque obtenu après dosage des MSM (n=743)   | 48 |
| Figure 15 : répartition des femmes à risque intermédiaire de trisomie fœtale en fonction de la réalisation d'un TGNU (n=896)                             | 49 |
| Figure 16: répartition des indications pour les TGNU réalisés (n=743)  | 49 |
| Figure 17 : répartition des résultats de TGNU après réalisation d'un second prélèvement (n=20)   | 50 |
| Figure 18: nombre de gestes invasifs réalisés par année en fonction du type de geste (n=105)   | 52 |
| Figure 19 : Réalisation d'un geste invasif en fonction du seuil de risque obtenue après dosage des MSM (n=105)   | 53 |
| Figure 20: répartition des résultats de PLA (n=51)   | 54 |
| Figure 21: répartition des résultats de biopsie de trophoblaste (n=54)   | 55 |
| Figure 22: nombre de trisomie 21 diagnostiquées par année (n=19)   | 55 |

# LISTE DES TABLEAUX

|   |    |
|---|----|
| <i>Tableau 1: risque de trisomie 21 à la naissance, en fonction de l'âge de la mère au moment de l'accouchement</i>                                   | 17 |
| <i>Tableau 2: Comparaison des performances des tests de dépistage prénatal de la trisomie 21</i>  | 31 |
| <i>Tableau 3: Coûts unitaires des actes de dépistage et de diagnostic de la trisomie 21 fœtale</i>  | 34 |
| <i>Tableau 4: répartition des résultats de TGNi par année (n=743)</i>   | 50 |
| <i>Tableau 5 : suite de la prise en charge de la grossesse en fonction du résultat au TGNi, par année</i>   | 51 |
| <i>Tableau 6 : répartition des gestes invasifs pratiqués en fonction du seuil de risque</i>   | 53 |
| <i>Tableau 7 : répartition des gestes invasifs pratiqués par année et par période avant/après remboursement du TGNi pour un risque [1/51 - 1/250]</i> | 54 |
| <i>Tableau 8 : répartition des cas de Trisomie 21 fœtale en fonction du TGNi et du risque après dosage des MSM</i>                                    | 56 |
| <i>Tableau 9 : issues de grossesse des trisomies fœtales diagnostiquées</i>   | 56 |

# LISTE DES ABBREVIATIONS

|         |  |
|---------|--|
| ABM     | Agence de la biomédecine   |
| ADN     | Acide désoxyribonucléique  |
| ADNlc   | ADN libre circulant  |
| AFP     | Alpha FoetoProtein   |
| ARNm    | Acide Ribonucléique Messenger  |
| β-hCG   | Human Chorionic Gonadotropin   |
| CCAM    | Classification Commune des Actes Médicaux  |
| CDD     | Centre de dépistage  |
| CCNE    | Comité Consultatif National d'Éthique  |
| CN      | Clarté Nucale  |
| CPDPN   | Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal   |
| CSP     | Code de la Santé Publique  |
| DPN     | Diagnostic Prénatal  |
| DPNI    | Dépistage Prénatal Non Invasif   |
| EUROCAT | Réseau de registre de population pour la surveillance épidémiologique des anomalies congénitales |
| HAS     | Haute Autorité de Santé  |
| INSEE   | Institut National de la Statistique et des Études Économiques                                    |
| LCC     | Longueur Cranio-Caudale  |
| MPS     | Massively Parallel Sequencing  |
| MSM     | Marqueurs Sériques Maternels   |
| NA      | Données manquantes   |
| NGS     | Next-Generation Sequencing   |
| PAPP-A  | Pregnancy Associated Plasma Protein A  |
| PCR     | Polymerase Chain Reaction  |
| PLA     | Ponction de Liquide Amniotique   |
| PVC     | Ponction de Villosités Choriales   |
| TGNI    | Test Génétique Non Invasif   |
| TNCB    | Table Nationale de Codage de Biologie  |
| Rh D+/- | Rhésus D positif / négatif   |
| RIHN    | Référentiel des actes Innovants Hors Nomenclature  |

|            |  |
|------------|--|
| SA         | Semaines d'Aménorrhées   |
| SAE        | Signes d'Appel Échographiques  |
| T1, T2, T3 | Trimestre 1, 2, 3 – 1 <sup>er</sup> , 2 <sup>ème</sup> , 3 <sup>ème</sup> trimestre de grossesse |
| T21        | Trisomie 21  |
| U-E3       | Unconjugated Estriol – Estriol non conjugué  |

# INTRODUCTION GENERALE

La trisomie 21 est l'anomalie chromosomique la plus fréquente dans le monde. En France, on estime sa prévalence à 1 sur 700 naissances vivantes.

Toutes les femmes enceintes qui le souhaitent ont aujourd'hui la possibilité de faire un dépistage de la trisomie 21 en France. Ce dernier a connu une évolution majeure depuis avril 2017, avec l'introduction d'un nouvel examen dans la stratégie de dépistage, puis sa prise en charge par l'assurance maladie : le test ADN libre circulant dans le sang maternel.

Dans la première partie de ce travail, nous nous proposons d'explicitier l'évolution du dépistage et du diagnostic de la trisomie 21 en France.

Dans un second temps, nous présenterons l'étude menée sur l'évolution des pratiques en matière de dépistage prénatal de cette maladie, entre 2017 et 2020 au sein de la maternité du CHRU de Tours.

# **I. Introduction**

## **A. Généralités sur la trisomie 21 et son dépistage**

### **1. La trisomie 21 en quelques mots**

#### *a) Définition et découverte de la maladie*

La trisomie 21, ou syndrome de Down, est une maladie associant notamment un retard intellectuel, une dysmorphie faciale et de possibles malformations congénitales. C'est une aneuploïdie autosomique, se caractérisant par une anomalie chromosomique de la 21<sup>ème</sup> paire de chromosomes.

Dans 94% des cas, on assiste à une forme de la maladie dite libre et homogène, caractérisée par un chromosome 21 entier surnuméraire (le plus souvent d'origine maternelle), résultant d'une non-disjonction méiotique sur la première ou la seconde méiose des cellules germinales. Lors de cette division cellulaire, les chromosomes qui normalement se répartissent entre deux nouvelles cellules distinctes, vont au contraire s'amasser dans l'une d'elle, engendrant ainsi une surexpression du chromosome 21.

Dans 4% des cas, la trisomie 21 est liée à une translocation, qui correspond à un transfert de matériel génétique entre deux chromosomes non homologues.

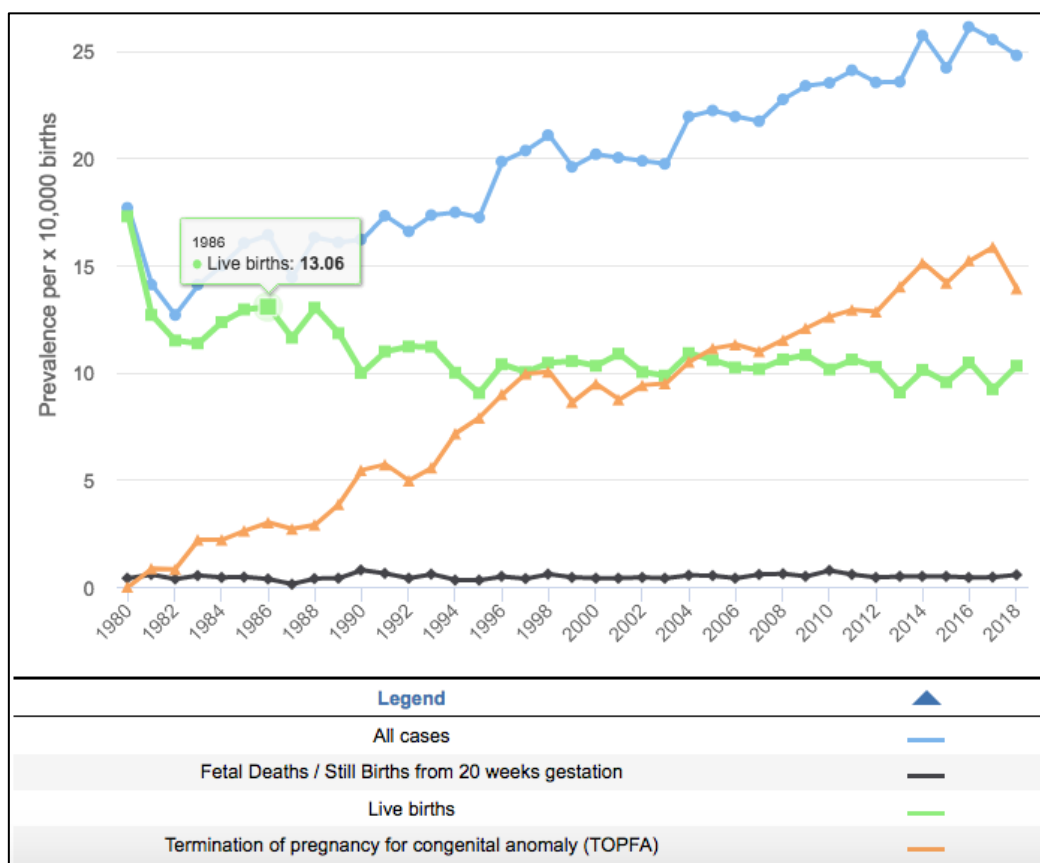
Enfin, dans 2% des cas, la trisomie 21 est dite « en mosaïque », c'est-à-dire que certaines cellules du corps présentent un chromosome 21 surnuméraire, et d'autres non (contrairement à la forme la plus fréquente dans laquelle toutes les cellules du corps humain sans exception présentent 3 chromosomes 21 au lieu de 2).(1) Cette forme présente une grande hétérogénéité tant dans l'intensité de la maladie que dans la variété des symptômes développés.

De ces 3 formes de l'anomalie vont découler des symptomatologies variables et plus ou moins invalidantes, que nous verrons par la suite.

Les origines de la découverte et l'identification de cette pathologie étant largement connues et abondamment décrites à l'heure actuelle, nous pouvons citer les 2 médecins ayant en majorité contribué à son identification : John Langdon Down, médecin britannique qui donnera son nom à ce syndrome, après avoir rendu la première description clinique de la trisomie 21 en 1866 ; et le médecin français Jérôme Lejeune et son équipe, qui en découvriront l'étiologie en 1958 en mettant en évidence la présence d'un chromosome 21 surnuméraire.(2)

### *b) Épidémiologie et facteurs de risques*

Le syndrome de Down est l'anomalie chromosomique la plus fréquente dans le monde. On estime la prévalence mondiale de la trisomie 21 entre 1/400 et 1/3000 naissances vivantes, chiffre fortement dépendant de la politique de dépistage mise en place au sein de chaque pays. (3) Ainsi, en France en 2007 on estimait ce chiffre à 1/700 naissances vivantes. (1)



**Figure 1:** Taux de prévalence de la trisomie 21 par an de 1980 à 2018 d'après les registres d'anomalies génétiques disponibles en France

Source : EUROCAT



Le graphique précédent montre une augmentation régulière de la prévalence de la trisomie 21 (tous cas, naissances vivantes) depuis 1980. La prévalence est corrélée à l'âge de la mère au moment de la grossesse, qui ne cesse d'augmenter, et qui constitue par ailleurs le facteur de risque majeur de la trisomie 21 chez la femme enceinte.

On observe de plus une augmentation des interruptions médicales de grossesse (IMG) ce qui entraîne une diminution des cas de trisomie 21 sur naissance vivante.

Au niveau de la prévalence de la maladie, et de manière générale, les données issues des registres français et issues d'Eurocat (4) montrent que :

- La prévalence de la T21 a régulièrement augmenté depuis les années 1980, avant de se stabiliser à partir de 2004, de même que la prévalence des IMG ;
- La prévalence des nouveaux-nés vivants porteurs d'une T21 a diminué entre 1980 et 2012.

La principale explication de ces chiffres repose sur le fait que l'âge moyen à la maternité n'a cessé d'augmenter sur les 20 dernières années : d'après l'INSEE, les femmes ont des enfants de plus en plus tardivement : 29,3 ans en 1998, 30,7 ans en 2019 (5).

La caractéristique épidémiologique majeure de la trisomie 21 reste ainsi sa forte liaison avec l'âge maternel. Le tableau 1 illustre cette corrélation en montrant que le risque de trisomie 21 augmente avec l'âge de la mère.

**Tableau 1: risque de trisomie 21 à la naissance, en fonction de l'âge de la mère au moment de l'accouchement**

| Age de la mère (années)              | 20 - 24 | 25- 29 | 30 - 31 | 35    | 38    | 42   |
|--------------------------------------|---------|--------|---------|-------|-------|------|
| Risque de naissance vivante avec T21 | 1/1400  | 1/1100 | 1/900   | 1/350 | 1/175 | 1/65 |

*Source revmed.ch*

A l'origine de ce facteur de risque on retrouve un phénomène multifactoriel entraînant des erreurs chromosomiques plus fréquentes liées aux mécanismes moléculaires contrôlant la méiose.

L'âge maternel a longtemps été le premier critère utilisé pour justifier un prélèvement par amniocentèse ou choriocentèse afin d'établir le caryotype fœtal et de diagnostiquer une trisomie 21. Le premier lien entre âge maternel et risque de T21 a été établi dès 1933, aboutissant à la première forme de dépistage basée sur cette relation.

Il existe d'autres facteurs de risque de la T21, que sont :

- Avoir déjà donné naissance à un enfant atteint de trisomie 21, le risque passe alors à 1/100
- Être porteur de l'anomalie chromosomique et donc de transmettre la maladie de façon héréditaire. C'est le cas de la trisomie par translocation chromosomique. (6)

### *c) Principaux signes cliniques*

Le syndrome de Down affecte plusieurs systèmes et présente un tableau clinique non uniforme, entraînant à la fois des défauts structurels et fonctionnels. On observe généralement un retard intellectuel ainsi qu'une dysmorphie faciale caractéristique.

Bien que variant d'un nouveau-né à l'autre, on retrouvera souvent (3):

- Des signes morphologiques incluant un profil plat, un épicanthus bilatéral, des fentes palpébrales obliques en haut et en dehors, des anomalies des oreilles ;
- Une nuque plate avec un excès de peau ;
- Un pli palmaire transverse unique ;
- Des difficultés de succion ;
- Une hypotonie musculaire marquée ;
- Une hyperlaxité articulaire ;
- Une absence du réflexe de Moro (faisant partie des réflexes archaïques du nouveau-né, comme le *grasping reflex*).

Concernant le retard intellectuel, celui-ci est présent dans tous les cas de trisomie 21. Il est variable car peut évoluer d'une déficience sévère à un QI proche de la normale. Par ailleurs on caractérise le développement psychomoteur des enfants trisomiques par un retard d'apprentissage du langage.

Les sujets porteurs de cette anomalie seront également plus à même de développer des malformations congénitales. Parmi elles on citera notamment des malformations cardiaques (environ 40% des cas), des malformations digestives dans 10% des cas, ainsi que des malformations rénales et de rares malformations cérébrales. Parmi les malformations cardiaques la plus fréquente est le canal atrio-ventriculaire (un défaut de cloisonnement entre le cœur droit et le cœur gauche).

Ces malades sont également plus à risque de développer certaines pathologies :

- Leucémies : on peut citer par exemple la leucémie myéloïde M7, qui a une incidence 500 fois plus élevée chez les patients atteints de T21 qu'en population générale (7)
- Cancers : certaines tumeurs seront plus fréquentes dans cette population (cancer des testicules, lymphomes)
- Prédisposition à développer un reflux gastro-œsophagien (prévalence 28% à 64%)
- Pathologies endocriniennes auto-immunes : la prévalence de l'hypothyroïdie congénitale chez les enfants atteints de trisomie 21 est de 1/141 contre 1/3000 dans la population générale. De manière générale on observe également une plus grande résistance à l'insuline chez les patients atteints de T21, augmentant très nettement le risque de diabète de type 1 chez ces individus. (7)
- Maladies neurodégénératives comme la maladie d'Alzheimer.

L'espérance de vie des personnes atteintes de trisomie 21 a connu une augmentation significative sur les trente dernières années. Selon Orphanet, la médiane dépasse aujourd'hui les 60 ans, contre une dizaine d'année au début du XXème siècle. (3)

#### *d) Enjeux d'un dépistage précoce*

Le dépistage prénatal de la trisomie 21 comprend l'ensemble des techniques à disposition pour identifier un fœtus ayant un haut risque de trisomie 21 chez une femme enceinte. Ce dépistage n'a cessé d'évoluer sur les trente dernières années, permettant une diminution significative du nombre de trisomie 21 sur naissance vivante.

Selon les recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS) sur le dépistage de la T21 en 2007 (10), quatre objectifs généraux du dépistage prénatal peuvent être définis d'un point de vue humain :

- Informer les couples du risque qu'ils ont d'avoir un enfant atteint d'une anomalie grave et de la nature prévisible de cette anomalie ;
- Réduire le niveau d'anxiété des couples à risque en leur offrant la possibilité d'exclure la présence d'une anomalie sévère chez l'enfant à naître ;
- Donner la possibilité aux couples ne souhaitant pas mettre au monde un enfant atteint d'une anomalie sévère d'interrompre la grossesse en cas d'anomalie ;
- Assurer une prise en charge optimale de la grossesse, de l'enfant à naître et de la naissance, grâce à un diagnostic précoce.

Le diagnostic prénatal non invasif de la T21 par analyse de l'ADN libre circulant s'inscrit dans une logique d'accroissement de la performance de détection précoce d'éventuelles anomalies, tout en concourant à réduire les gestes invasifs et à risque pour le fœtus comme pour la mère.

## 2. Les différentes méthodes de dépistage de la trisomie 21

Le dépistage prénatal de la trisomie 21 comprend l'ensemble des techniques pouvant être offertes aux femmes enceintes dans le but d'identifier celles présentant un risque augmenté de donner naissance à un enfant atteint.

### *a) Mesure de la clarté nucale*

L'étude de la grossesse à travers l'observation par échographie du fœtus a débuté dans les années 1980. Progressivement, l'échographie s'est imposée comme instrument de surveillance de la grossesse.

La clarté nucale est une zone anéchogène au niveau de la nuque du fœtus, visible à l'examen échographique chez l'embryon. Son épaisseur évolue proportionnellement à la longueur crano-caudale (LCC) du fœtus.



**Figure 2: mesure de la clarté nucale lors de l'échographie du T1**

Source : [www.cngof.fr/grossesse/194-depistage-prenatal-de-la-trisomie-21](http://www.cngof.fr/grossesse/194-depistage-prenatal-de-la-trisomie-21)

Lors de l'échographie du 1<sup>er</sup> trimestre, réalisée entre 11SA et 13 SA + 6 jours, la clarté nucale est mesurée, et rapportée à des valeurs attendues en fonction de la LCC. L'hyper clarté nucale est associée à l'existence d'anomalies chromosomiques et en particulier d'aneuploïdies, dont la T21 fait partie. D'autres malformations telles que certaines cardiopathies sont également associées à une anomalie de la nuque fœtale.

### *b) Étude des marqueurs sériques*

Le dosage des marqueurs sériques a commencé dans les années 1980, après la découverte de la variation de certaines hormones, notamment l'hCG (*human chorionic gonadotropin*), l'u-E3 (*unconjugated estriol*) et l'AFP (*α-foetoprotein*) en 1984. Ce n'est qu'en 1997 qu'une loi autorise et réglemente le dosage des marqueurs sériques maternels (MSM) du 2<sup>ème</sup> trimestre (T2) dans le cadre du dépistage anténatal de la T21.

On distingue les marqueurs sériques dosés au cours du 1<sup>er</sup> trimestre de ceux que l'on recherche au cours du 2<sup>ème</sup> trimestre de grossesse. Dans les deux cas, le dosage s'effectue à partir d'un prélèvement de sang maternel. Les MSM du 2<sup>ème</sup> trimestre, bien qu'ayant été les premiers découverts et utilisés dans le dépistage de la T21 (découverte en 1984 et utilisation dès les premiers dépistages réglementés en 1997), ne sont pas dosés en première intention.

On leur préfère les MSM du 1<sup>er</sup> trimestre, dont le dosage est plus fiable et fait partie des recommandations de la HAS à ce jour, depuis l'arrêté du 23 juin 2009. (9)

On retiendra donc les alternatives suivantes dans le cadre du dépistage prénatal de la trisomie 21 faisant intervenir le dosage de marqueurs sériques maternels :

- Le dépistage combiné du 1<sup>er</sup> trimestre, faisant intervenir la recherche de MSM, dont les valeurs obtenues sont combinées à d'autres facteurs (âge maternel, clarté nucale), permettant d'estimer un risque de T21 ;
- Le dépistage par les marqueurs sériques du 2<sup>ème</sup> trimestre seuls, constituant un rattrapage en cas de non-réalisation du dépistage combiné du 1<sup>er</sup> trimestre dans les temps ;
- Le dépistage séquentiel intégré du 2<sup>ème</sup> trimestre, qui n'est plus recommandé par la HAS.

### (1) Le dépistage combiné du 1<sup>er</sup> trimestre

Conformément aux directives du Code de la Santé Publique (CSP) (articles L. 2131-1 et R.2131-2) et par la suite au rapport d'évaluation de la HAS sur les différentes stratégies de la T21 de Juin 2007, légiféré par l'arrêté du 23 Juin 2009, toutes les femmes enceintes, quel que soit leur âge, sont informées de la possibilité de recourir au dépistage de la T21 au 1<sup>er</sup> trimestre de grossesse par un test combinant un examen échographique et une analyse des marqueurs sériques maternels (MSM). (10) Le dépistage combiné du 1<sup>er</sup> trimestre est un test s'intéressant aux aneuploïdies (trisomies 13, 18 et 21), réalisé entre 11 SA + 0 jours et 13 SA + 6 jours, soit pour une LCC de 45 à 84 mm. Actuellement, et ce depuis Juin 2009, c'est le dépistage de la T21 recommandé en 1<sup>ère</sup> intention par la HAS.

Il permet de calculer un risque de T21 en se basant sur la combinaison de différents paramètres maternels, fœtaux et fœtoplacentaires, convertis par la suite en multiples de la médiane (MoM):

- L'âge maternel
- La mesure de la clarté nucale correspondant à une LCC comprise entre 45 et 84 mm
- Le dosage de la  $\beta$ -hCG (*human chorionic gonadotrophine*) et de la PAPP-A (*pregnancy associated placental protein-A*) dans le sérum maternel.

Concernant l'origine de ces deux marqueurs : la  $\beta$ -hCG est d'origine placentaire, et son taux est plus élevé en cas de trisomie 21. D'après un bilan sur le dépistage combiné du T1 réalisé en 2010 par R. Favre, et publié par le CNGOF, le dosage de la  $\beta$ -hCG seule permettait déjà à l'époque de détecter 33% des trisomies 21.

La PAPP-A est également une glycoprotéine placentaire dont les taux sont cette fois abaissés en cas de trisomie 21. Selon la même source, le dosage de ce marqueur seul permet de détecter 40% des T21. Cependant, ces marqueurs évoluent de manière différente en fonction du terme de la grossesse, d'où la nécessité de croiser leur dosage avec d'autres paramètres.

En pratique, la combinaison de ces différents facteurs (CN + âge maternel + MSM) permet d'obtenir un risque probabiliste de T21, qui va orienter les professionnels de santé sur la suite de la prise en charge de la patiente et de sa grossesse.

Certains facteurs dits « correctifs » sont pris en compte dans l'interprétation du risque obtenu. On peut citer notamment : le poids de la mère, l'origine géographique, le tabagisme, les antécédents de T21 ou encore l'existence d'un diabète. (6)

Au CHRU de Bretonneau à Tours, le dépistage combiné du 1<sup>er</sup> trimestre est effectué dans le centre de dépistage PReGnanT.SEE (Prévention des Risques de la Grossesse dès le 1<sup>er</sup> Trimestre, Sécurisation Et Évaluation), ouvert en 2015, et qui donne accès à toutes les femmes enceintes au dépistage d'une éventuelle grossesse à risque, afin d'orienter au mieux la mère et le fœtus dans un parcours de soins adapté. Cela est également un moyen de collecter des données à grande échelle à des fins de recherche et avancées scientifiques. (11)

## (2) Le dépistage de la trisomie 21 du 2<sup>ème</sup> trimestre

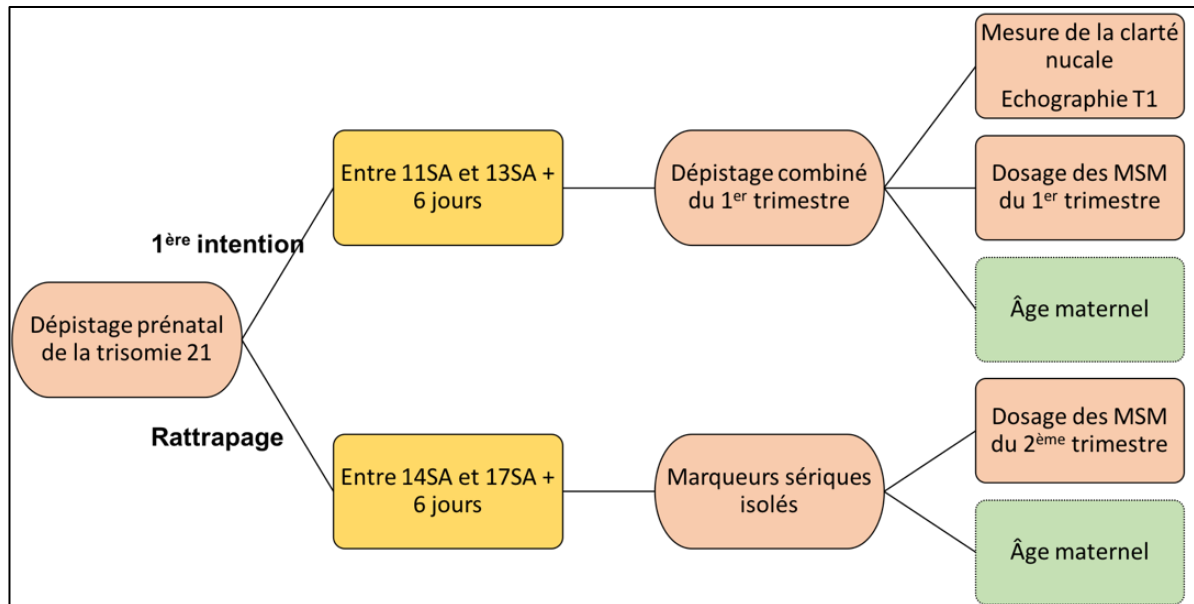
Il peut arriver que le dépistage combiné du 1<sup>er</sup> trimestre ne puisse pas être réalisé : dans ce cas, on propose à la femme enceinte un dépistage au cours du 2<sup>ème</sup> trimestre, effectué entre 14 SA + 0 jours et 17 SA + 6 jours.

Les marqueurs sériques dosés au 1<sup>er</sup> trimestre n'ont plus de valeur à ce stade de la grossesse, hormis la  $\beta$ -hCG ou l'hCG, à laquelle on associera le dosage de l' $\alpha$ foetoprotéine (AFP) +/- l'oestriol non conjugué (u-E3). En association à l'âge maternel, ce dépistage constitue le 1<sup>er</sup> choix pour dépister une trisomie 21 au deuxième trimestre de grossesse.

Depuis juin 2007, la HAS recommande en première intention le test combiné du 1<sup>er</sup> trimestre, et s'il n'a pas été réalisé ou que les mesures de la CN et de la LCC au 1<sup>er</sup> trimestre ne sont pas disponibles ou ne peuvent être prises en compte, un dépistage par le dosage des MSM du 2<sup>ème</sup> trimestre seuls.(9) Selon la HAS, malgré le remplacement du dosage des marqueurs sériques du 2<sup>ème</sup> trimestre seuls par le test combiné du 1<sup>er</sup> trimestre en première intention dans le dépistage anténatal de la T21, ce dernier représentait encore 76% des dépistages en 2014 en France.

#### d) Synthèse des différentes méthodes de dépistage de la trisomie 21

La figure ci-dessous propose une synthèse des différentes méthodes de dépistage de la trisomie 21 et des facteurs pris en compte dans le calcul du risque, en fonction de l'âge gestationnel.



**Figure 3: Les différentes méthodes de dépistage de la trisomie 21 et facteurs pris en compte dans le calcul du risque en fonction de l'âge gestationnel.**

#### e) Les méthodes de diagnostic invasives

Ici, on parle bien de méthodes de *diagnostic*, et non seulement de dépistage. Afin de confirmer ou d'infirmer la présence d'une aneuploïdie chez le fœtus, il faut obligatoirement effectuer un prélèvement en vue d'étudier le caryotype fœtal à la recherche de la possible anomalie. Il existe deux méthodes de prélèvement : la ponction de liquide amniotique (PLA), ou amniocentèse, et la ponction de villosités chorales (PVC).

##### (1) La ponction de liquide amniotique

L'amniocentèse (ou ponction de liquide amniotique, PLA) consiste en un prélèvement d'une petite quantité de liquide amniotique à l'aide d'une aiguille, par voie transabdominale, directement dans le sac amniotique. Ce geste invasif est réalisé sous contrôle échographique. La PLA ne peut se réaliser qu'à partir de 15 SA, et jusqu'au terme de la grossesse.



## (2) La ponction de villosités choriales

La ponction de villosités choriales (PVC) ou biopsie de trophoblaste, est un prélèvement de cellules constituant le trophoblaste. Pour rappel, le trophoblaste correspond à la couche cellulaire continue formée de fibroblastes en périphérie de l'œuf, devenu blastocyste au 6<sup>e</sup> jour après la fécondation. Il assure la nutrition du blastocyste, et deviendra plus tard le placenta.

La PVC, contrairement à la PLA, peut s'effectuer dès la 11<sup>e</sup> SA, dans les mêmes conditions (prélèvement échoguidé et par voie transabdominale, parfois par voie endocervicale), ce qui permet un diagnostic plus précoce (12). L'avantage de ce prélèvement réside principalement dans la rapidité de rendu du résultat : 48H, là où les cellules fœtales prélevées dans le liquide amniotique lors de l'amniocentèse devront être mises en culture pendant 3 à 4 semaines.

## (3) Complications

Les prélèvements de liquide amniotique ou de trophoblaste sont des gestes invasifs qui présentent notamment un risque de fausse couche spontanée à l'issue du geste. Le risque est d'autant plus élevé que le geste est effectué tôt dans le cas de l'amniocentèse, ce qui explique qu'il ne soit en pratique jamais effectué avant la 15-16<sup>e</sup> SA.

Le risque estimé total de fausse couche lié à l'amniocentèse dans le cas d'une grossesse monofoetale se situe entre 0,5 et 1% ; dans le cas d'une PVC ce risque avoisine 1,5% (13).

Une méta-analyse de Salomon et al. (14) datant de 2019 et recueillant les chiffres d'une vingtaine d'études sur les risques associés à l'amniocentèse et la biopsie de trophoblaste semble estimer le risque de manière plus précise :

- Un risque de perte fœtale estimé à 0,91% pour l'amniocentèse ;
- Un risque de perte fœtale estimé à 1,39% pour la biopsie de trophoblaste.

Outre le risque de fausse couche non négligeable associé à ce type d'acte invasif, il convient également de prendre en compte son caractère anxiogène pour la mère, ainsi que d'autres complications mineures possibles, parmi lesquelles l'apparition d'un saignement vaginal, d'une fuite de liquide amniotique, un risque infectieux.

## **B. Introduction du DPNI dans la stratégie de dépistage de la trisomie 21**

### **1. Histoire de la découverte de l'ADN libre circulant et du DPNI**

La première description de cellules fœtales présentes dans la circulation maternelle remonte à l'année 1893, lorsqu'un médecin légiste Allemand du nom de CG. Schmorl retrouve des cellules trophoblastiques dans les poumons d'une femme décédée des suites d'une pré-éclampsie (15).

La découverte de l'ADN libre circulant (ADNlc) date de 1948, avec les travaux des français P.Mandel et P. Métais, qui ont pu montrer qu'une petite quantité d'acide nucléique circulait librement dans le sang, provenant directement de la libération de matériel génétique par les tissus. Ce n'est que près de 30 ans plus tard, en 1997, que cette découverte profitable au domaine de l'oncologie, vient trouver une application en obstétrique. Le scientifique Hongkongais Dennis YM Lo et son équipe mettent alors en évidence l'ADN libre circulant fœtal (16). L'année 1997 correspond par ailleurs au lancement du dépistage biochimique de la trisomie 21 en France.

En 2007, grâce aux avancées techniques dans le séquençage et l'analyse de l'ADN, Lo et son équipe mettent en évidence une aneuploïdie fœtale en se servant de l'ARNm fœtal présent dans le sang maternel (17).

Cette découverte majeure est le point de départ d'une série d'études cherchant à utiliser le dosage de certains chromosomes d'intérêt après séquençage de l'ADNlc fœtal pour arriver à la technique utilisée aujourd'hui et explicitée par la suite.

### **2. Caractéristiques de l'ADN libre circulant fœtal**

Avant d'expliciter le principe du DPNI, il convient d'évoquer les caractéristiques de l'ADNlc fœtal qui est utilisé dans ce test.

Ce matériel génétique, circulant dans le sang de manière physiologique, présente ainsi des caractéristiques particulières, décrites en 1999 par l'équipe Hongkongaise à l'origine de sa découverte : une demi-vie courte (16 minutes) et une clairance rapide après l'accouchement.

En effet, l'ADNlc fœtal disparaît totalement du sang maternel en 48 heures post-partum, ce qui permet de garantir que l'ADN fœtal détecté ne résulte pas d'une grossesse antérieure. Il n'y a par ailleurs pas de risque de microchimérisme post-gestationnel (transfert de cellules fœtales ou placentaires vers la mère) (18).

L'ADNlc fœtal est un ADN dégradé, constitué de fragments de 200 à 300 paires de bases, et est principalement d'origine trophoblastique. Une quantité négligeable est par ailleurs issue de la lyse ou de l'apoptose des cellules fœtales passées dans la circulation sanguine maternelle. En embryogénèse, le trophoblaste évoluant pour donner le placenta, l'ADNlc est, à proprement parler, placentaire et non fœtal. Ce fait est d'importance puisqu'il peut occasionner ce que l'on appelle des discordances fœtoplacentaires. Cela a pour conséquence de classer le DPNI en tant que test de *dépistage*, qu'il convient, en cas de positivité, de confirmer par l'établissement d'un caryotype fœtal (secondairement à un prélèvement invasif), lui seul permettant le diagnostic de l'aneuploïdie (19).

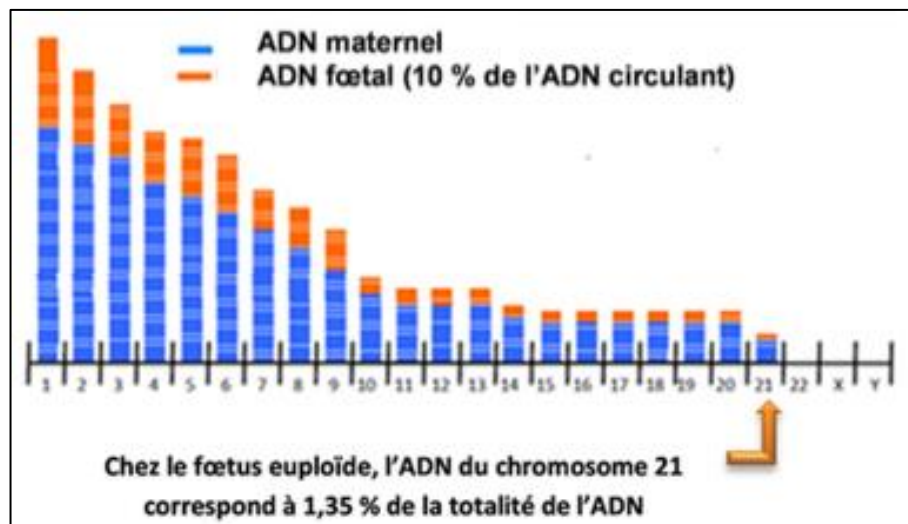
La détection de l'ADNlc fœtal est possible à partir de la 5-6<sup>e</sup> SA, sa quantité augmentant au fur et à mesure de l'avancée de la grossesse.

L'ADNlc se compose d'un mélange d'ADN maternel et d'ADN fœtal, la part fœtale représentant environ 10% de cet ADN total circulant. Cette fraction fœtale vient à varier en fonction de l'âge gestationnel, de la technique utilisée pour le doser, ou encore de l'Indice de Masse Corporelle (IMC) de la mère. Ainsi, lorsque l'IMC de la mère augmente, la fraction d'ADN maternel est augmentée par un phénomène de remodelage des adipocytes, tandis que la fraction d'ADN libre fœtal tend à diminuer (19).

### 3. Principe du test

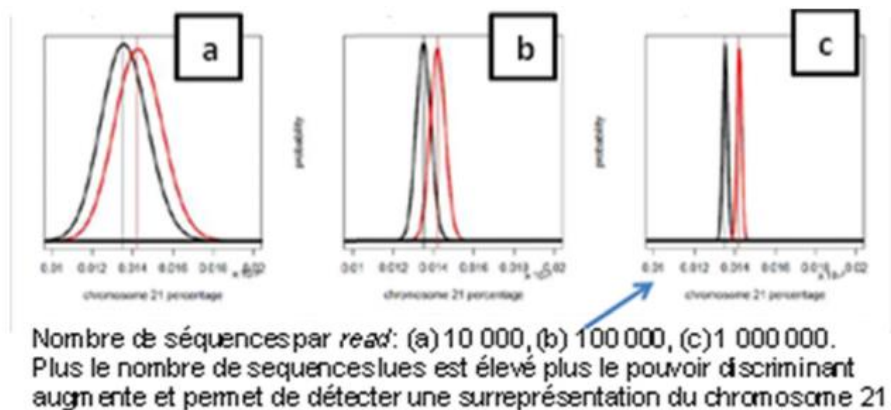
Le principe du diagnostic prénatal non invasif repose sur la technique des tests ADN libre circulant, consistant à rechercher dans l'ADN libre présent dans la circulation maternelle une surreprésentation éventuelle du matériel du chromosome 21 (19).

Pour ce faire, il faut analyser une grande quantité de molécules d'ADN : cela augmente le pouvoir discriminant du test, compte tenu du fait que l'ADN libre fœtal représente moins de 10% de l'ADN circulant, et que la proportion liée au chromosome 21 est moindre par rapport aux autres chromosomes, comme présenté dans les figures ci-après.



**Figure 4: Proportion d'ADN circulant en fonction du chromosome et de l'origine fœtale ou maternelle**

Source : Les performances des tests ADN libre circulant pour le dépistage de la trisomie 21 fœtale, HAS septembre 2015



**Figure 5: variation du pouvoir discriminant du test d'ADN libre circulant de la trisomie 21 en fonction du nombre de séquences d'ADN lues**

Source : Les performances des tests ADN libre circulant pour le dépistage de la trisomie 21 fœtale, HAS septembre 2015

Pour permettre l'analyse d'une très grande quantité d'ADN, les tests ADN libre circulant de la trisomie 21 reposent sur la technique du séquençage haut débit. Les grandes étapes du test sont les suivantes :

- Prélèvement veineux chez la mère
- Centrifugation du sang total. Cette étape permet de récupérer uniquement le plasma purifié des éléments figurés du sang.
- Extraction de l'ADN (fœtal + maternel), manuelle ou automatisée
- Amplification des fragments d'ADN par PCR : l'amplification permet l'augmentation du signal de détection.

- Séquençage des fragments amplifiés par différentes techniques
- Production d'un fichier recensant les séquences lues (« *reads* »)
- Alignement des séquences avec leur chromosome d'origine par informatique
- Comparaison de la proportion de chromosome 21 par rapport aux valeurs de référence de génomes euploïdes de référence : la surreprésentation est alors quantifiée de façon informatique par analyse biostatistique.

Il est important de noter que tout au long du processus, on ne cherche pas à séparer l'ADN fœtal de l'ADN maternel : la surreprésentation du chromosome 21 dans cet ADN libre circulant suffit à signaler l'aneuploïdie. C'est une analyse quantitative.

L'intérêt de cette technique est principalement lié à la possibilité de séquencer une quantité importante d'ADN en un temps limité.

Le test ADN libre circulant peut être effectué sur le génome complet, ou bien après isolement et amplification des régions d'intérêt.

Le résultat du test s'appuie toujours sur la mise en évidence d'une surreprésentation du chromosome 21 dans le génome séquencé, par rapport à des valeurs de référence. Ces valeurs seuils sont propres à la technique utilisée et au laboratoire réalisant le test.

Classiquement, le test peut rendre trois types de résultats :

- Négatif : le test n'a pas pu mettre en évidence la présence d'une surreprésentation du matériel du chromosome 21 chez le fœtus. Selon les tests, le résultat peut également être rendu sous la forme « T21 non détectée », « Bas risque de T21 ».
- Positif : le test suspecte une trisomie 21 de par la surreprésentation du matériel génétique associé, ce résultat seul n'a pas de valeur diagnostique et doit obligatoirement être confirmé par un geste invasif (choriocentèse ou amniocentèse) permettant d'établir le caryotype fœtal. Selon les tests, le résultat peut également être rendu sous la forme « T21 détectée », « T21 suspectée », « Haut risque de T21 ».
- Ininterprétable : du fait de problèmes techniques lors du prélèvement ou du transport de l'échantillon sanguin, ou encore de qualité de l'échantillon ne permettant pas de réaliser le test dans les conditions optimales (volume d'ADN insuffisant, fraction fœtale basse). En cas de test ininterprétable, un nouveau prélèvement en vue d'un test ADNlc peut être proposé, mais la conduite à tenir est déterminée au cas par cas et en fonction du terme de la grossesse. Une consultation de génétique est généralement recommandée pour définir la marche à suivre.

#### 4. Objectifs et performance

##### *a) Objectifs du dépistage prénatal non invasif*

Les objectifs principaux de la mise en place d'un test de dépistage non invasif sont (20):

- D'améliorer la sensibilité et la spécificité du dépistage des aneuploïdies, et en particulier de la trisomie 21 ;
- De diminuer le recours aux gestes invasifs, et ainsi potentiellement diminuer leur morbidité secondaire (pertes fœtales associées)
- De simplifier le parcours de soin
- De ne pas détériorer la qualité du diagnostic des autres anomalies chromosomiques déséquilibrées

Dans notre étude de cas au sein de la maternité du CHRU Bretonneau de Tours, nous nous intéresserons à la mise en place du DPNI et à son impact sur ces différents objectifs.

##### *b) Performance du DPNI*

Pour rappel, les faux positifs correspondent aux tests dont le résultat est positif, pour un fœtus qui n'est pas porteur de trisomie 21, et inversement, les faux négatifs correspondent aux tests dont le résultat est négatif, pour un fœtus qui est effectivement porteur de trisomie 21.

D'après le rapport de la HAS sur les performances des tests ADNlc de la T21, le taux de faux positifs est estimé à 0,2%. Ces résultats peuvent être dus à une discordance fœtoplacentaire, ou la présence d'ADN tumoral libre ou d'un jumeau évanescent porteur de T21 (par ordre de fréquence).

Les faux négatifs représentent quant à eux 0,08% des tests réalisés, et peuvent être liés à des fractions d'ADN fœtales trop basses, des anomalies de structure impliquant des segments chromosomiques de très petite taille ou d'autres chromosomes que les chromosomes 13, 18 et 21 ou encore une triploïdie (19).

Si l'on s'intéresse à la comparaison de ce test avec les performances du dépistage combiné du 1<sup>er</sup> trimestre de la T21, on observe une sensibilité et une spécificité bien supérieures pour le DPNI, comme illustré dans le tableau 1 ci-après.

Les performances des tests ADNlc sont extraites de la méta-analyse de la HAS sur le sujet, regroupant 33 études, tandis que les performances du test combiné du 1<sup>er</sup> trimestre sont issues d'une étude prospective multicentrique de 2004 à 2009 (21).

**Tableau 2: Comparaison des performances des tests de dépistage prénatal de la trisomie 21**

|             | Test combiné du 1 <sup>er</sup> trimestre | Test ADNlc                    |
|-------------|---|-------------------------------|
| Sensibilité | 81,2%                                     | 98,0%<br>[IC95% :97,1%-98,6%] |
| Spécificité | 97,2%                                     | 99,9%<br>[IC95% :99,8%-99,9%] |

*Source : Les performances des tests ADN libre circulant pour le dépistage de la trisomie 21 fœtale, HAS septembre 2015*

La sensibilité d'un test se définit comme la proportion de patients présentant la maladie d'intérêt et dont le test donne un résultat positif ; elle s'intéresse donc au nombre de vrais positifs. A l'inverse, la spécificité d'un test est la proportion de patients qui ne présentent pas la maladie d'intérêt et dont le test est négatif ; donc la capacité à détecter les vrais négatifs.

Lorsque l'on s'intéresse à un test de dépistage, on cherche généralement à avoir la sensibilité la plus élevée possible. Dans la stratégie de dépistage prénatal de la trisomie 21, le test ADNlc positif est suivi d'un prélèvement permettant d'établir le caryotype fœtal et de confirmer ou infirmer la trisomie 21. Le test ADNlc rendant un résultat négatif n'occasionnera par ailleurs pas de vérification diagnostique.

La spécificité du test est ici également d'importance. Les tests ADNlc présentent une excellente spécificité de 99,9%, ainsi qu'une spécificité de 98,0% qui permettent une quasi-certitude dans le résultat obtenu, et comparativement au test combiné du 1<sup>er</sup> trimestre.

## 5. Enjeux du DPNI

### *a) Enjeu de santé publique*

La trisomie 21 constitue un enjeu de santé publique majeur, puisqu'elle est la maladie congénitale la plus fréquente, et que son incidence est en augmentation, principalement du fait de l'âge maternel de première grossesse qui n'a cessé de reculer (pour rappel, en 2019 il est de 30,7 ans en moyenne en France).

Selon le rapport de la HAS sur la place des tests ADN libre circulant dans le sang maternel dans le dépistage de la trisomie 21 fœtale (20), la stratégie de dépistage incluant le DPNI apparaît comme plus efficace que les stratégies standards en termes de nombre de T21 diagnostiquées en prénatal, de réduction des pertes fœtales liées aux examens invasifs, et ce pour un coût similaire (voir la partie 2. Enjeu financier).

L'introduction du DPNI dans la stratégie de dépistage prénatal de la T21 semble donc satisfaire l'enjeu principal de santé publique, qu'est la prévention des maladies tout en répondant à des exigences médico-économiques strictes.

L'enjeu spécifique du DPNI est également de permettre une orientation diagnostique pour toutes les femmes enceintes, en évitant le recours à un geste invasif, et en minimisant de fait le risque pour le fœtus et pour la mère. Plus précisément, le DPNI vient prendre sa place dans la stratégie de dépistage de la trisomie 21 là où auparavant, pour un risque de T21 compris entre 1/51 et 1/1000, la femme enceinte se voyait proposer un suivi rapproché de la grossesse, et ce notamment avec une échographie dite intermédiaire, à 18 semaines d'aménorrhées.

On estime ainsi à 700 000 le nombre de femmes pouvant avoir recours chaque année en France à un dépistage de la T21 simple et fiable.

### *b) Enjeu financier*

Concernant l'impact économique de l'introduction d'un tel test dans la stratégie de dépistage prénatal de la trisomie 21, la HAS a produit une évaluation médico-économique sur le sujet en avril 2017, « afin de comparer les coûts et les conséquences, en particulier en termes de T21 diagnostiquées en prénatal, de pertes fœtales évitées et d'échecs du dépistage, associées aux différentes stratégies de dépistage comparées ».



Pour ce faire, plusieurs stratégies de dépistage ont été étudiées, et comparées à la stratégie de dépistage dite « standard ». Dans ce rapport, les critères de l'évaluation médico-économique portaient sur :

- Le nombre de T21 fœtales diagnostiquées en prénatal
- Le nombre de pertes fœtales évitées
- Les performances de la stratégie

Le tableau 3 présente les différents coûts unitaires de chaque test de dépistage et de diagnostic de la trisomie 21 en prénatal, extraits de la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM) et de la Table Nationale de Codage en Biologie (TNCB). (22), (23)

Dans la stratégie actuelle de dépistage de la Trisomie 21, pour un risque intermédiaire de trisomie 21, on réalise un DPNI, qui coûte 390 euros. Si celui-ci est négatif, il ne nécessite pas de confirmation diagnostique par test invasif.

En revanche, une femme présentant un risque de T21 entre 1/1000 et 1/51, ne passant pas par un DPNI, se voit proposer un test diagnostic par caryotype fœtal, dont les coûts additionnés montent le total à 575,10 euros. Le DPNI, si négatif, évite alors outre le risque de perte fœtale associé à la pratique d'un geste invasif pour établir le caryotype fœtal, un coût diagnostic important.

**Tableau 3: Coûts unitaires des actes de dépistage et de diagnostic de la trisomie 21 fœtale**

Sources : Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM) chapitre 9, Table Nationale de Codage en Biologie (TNCB)

| Libellé de l'acte   | Coût de l'acte |
|---|----------------|
| <b>Actes de dépistage</b>   |                |
| Échographie biométrique et morphologique d'une grossesse monofœtale au 1 <sup>er</sup> trimestre      | 61,47 euros    |
| Prélèvement sanguin   | 3,78 euros     |
| T21 fœtale : dépistage combiné du 1 <sup>er</sup> trimestre de la grossesse                           | 48,06 euros    |
| Dépistage non invasif des anomalies chromosomiques par analyse de l'ADN fœtal circulant               | 390,00 euros   |
| T21 fœtale : dépistage séquentiel intégré   | 41,04 euros    |
| T21 fœtale : dépistage par les marqueurs sériques seuls au 2 <sup>ème</sup> trimestre                 | 33,48 euros    |
| <b>Actes de diagnostic</b>  |                |
| Amniocentèse sur un sac amniotique unique, avec guidage échographique                                 | 68,58 euros    |
| Choriocentèse ou placentocentèse  | 37,05 euros    |
| Guidage échographique   | 34,02 euros    |
| Caryotype constitutionnel prénatal avec culture (liquide amniotique, cultures de villosités chorales) | 337,50 euros   |
| Hybridation sur chromosome interphasique / métaphasique (une sonde) = FISH                            | 135,00 euros   |

Sources : Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM) chapitre 9, Table Nationale de Codage en Biologie (TNCB)

La principale conclusion de cette analyse médico-économique est que la stratégie intégrant un test ADNlc T21 pour les femmes enceintes à haut risque et risque intermédiaire semble préférable à la stratégie standard : elle permet de diagnostiquer au moins autant de T21 fœtales, d'éviter le risque de perte fœtale associé à un geste invasif, et de diminuer nettement le nombre de faux positifs.

### *c) Réflexions éthiques*

Le développement du concept de diagnostic prénatal (DPN) a, au fur et à mesure des années et de son évolution, soulevé de nombreux questionnements d'un point de vue éthique. En effet, les grands principes éthiques qui régissent la médecine humaine que sont le respect de l'autonomie, la bienfaisance, la non-malfaisance et l'équité, se retrouvent bouleversés dès lors que l'on parle d'un enfant à naître.

Bien que les avancées techniques remarquables en génétique des dernières années aient permis d'améliorer la compréhension, l'origine des maladies et leur diagnostic, le soin ou la guérison de ces mêmes maladies n'ont pas connu d'évolution semblable (24).

Le diagnostic prénatal interroge et suscite un vif débat par le danger potentiel de l'information qu'il met à disposition. En effet, quel impact le fait de suspecter, voire de diagnostiquer, une maladie incurable chez un fœtus peut-il avoir sur un couple ? Les questionnements autour de ces activités sont renforcés par l'introduction du DPNI dans la stratégie de dépistage prénatal de la trisomie 21, car l'apparente facilité de sa mise en place – une simple prise de sang –, son caractère non invasif et ses performances permettent un accès facilité à l'information, en s'affranchissant des risques liés aux techniques invasives que sont l'amniocentèse et la choriocentèse.

Dans son avis n°107 de 2009 relatif aux problèmes éthiques liés aux diagnostics anténatals, le Comité Consultatif National d'Éthique (CCNE) s'inquiétait déjà de l'opinion publique face à ces questions : « Que faire lorsque la prise en charge du fœtus est compromise par la gravité de son affection ? La médecine prénatale ne risque-t-elle pas de favoriser, à son insu, une sélection des enfants à naître ? Est-il possible de concilier notre culture égalitaire et humaniste avec des pratiques sélectives prénatales ? ». (25)

Force est de constater que plus de 10 ans après, et en dépit de la généralisation et la systématisation du dépistage prénatal de la trisomie 21 chez toutes les femmes enceintes, ces questions continuent d'alimenter le débat, et sont accompagnées de nouvelles réflexions autour du développement exponentiel des techniques de séquençage haut débit de l'ADN, comme c'est le cas avec le DPNI. En 2012, la saisine du CCNE par la Direction Générale de la Santé (DGS) interrogeait sur « le risque possible de dérive eugéniste alimenté par de telles avancées technologiques ». (24)

Qu'est-ce que l'eugénisme ? L'eugénisme peut se définir par la volonté d'une société de faire naître des enfants selon un caractère particulier. Si l'histoire nous enseigne une grande prudence face à ces questions et aux dérives possibles d'une société, une politique eugéniste impliquerait un dépistage systématique mais surtout obligatoire, ne laissant aucune place aux parents quant au choix de la décision sur la poursuite ou non de la grossesse. Bien que systématiquement proposé, le dépistage prénatal de la trisomie 21 n'est pas obligatoire, et l'avis proposé par l'équipe médicale concernant les suites de la grossesse ne se substitue pas au choix des parents. Par ailleurs, la possibilité d'une interruption médicale de grossesse suite au diagnostic de trisomie fœtale existait déjà avant l'arrivée des tests ADNlc.

Une des premières mesures visant à encadrer les activités de diagnostic prénatal a ainsi été la création des centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal (CPDPN), constitués par la loi de bioéthique de 1994 et actifs à partir de 1999. Instances hospitalières d'expertise, réunissant obstétriciens, foetopathologistes, échographistes, pédiatres, généticiens et psychologues, les CPDPN ont pour mission d'aider les équipes médicales et les couples attendant un enfant dans l'analyse et la prise de décision associées à la découverte ou à la suspicion d'une anomalie fœtale (26).

Les spécificités de la prise en charge prénatale impliquent le fait de raisonner sur le devenir d'un fœtus et non d'un enfant né, dans une temporalité courte et définie pour élaborer une décision, ainsi qu'une possibilité d'interrompre la grossesse.

Dès lors, l'information délivrée aux parents doit être la plus qualitative possible, et répondre à trois critères : pluralité des options ; respect de la temporalité de la délivrance ; neutralité. La mise en place des CPDPN permet de garantir le respect de ces critères dans l'accompagnement des couples découvrant une anomalie fœtale à l'occasion du dépistage anténatal.

En conclusion, la loi française encadre de façon rigoureuse les activités de diagnostic prénatal et particulièrement celles concernant la trisomie 21, et les avis réguliers du CCNE permettent de la faire évoluer conjointement au développement de techniques de plus en plus performantes.

Ces activités ne sauraient en aucun cas être assimilées à une forme d'eugénisme, qui est une idéologie.

Les clés de la bonne mise en œuvre du diagnostic prénatal et à fortiori du DPNI sont la qualité de l'information médicale selon les critères évoqués précédemment, le recueil du consentement éclairé des patientes, et la possibilité de conserver, pour chaque grossesse et quels que soient les tests pratiqués et le choix de l'issue à donner à la grossesse, le libre arbitre et le respect de la décision parentale. **L'annexe 1** présente la notice d'information sur le dépistage de la trisomie 21 à l'attention des femmes enceintes.

## 6. Recommandations et stratégie de dépistage de la trisomie 21

### *a) Historique législatif*

L'évolution du dépistage anténatal de la trisomie 21 des quinze dernières années est marquée par différentes dates clés précisant notamment l'introduction des tests ADNlc dans la stratégie de dépistage.

Si l'arrêté du 23 juin 2009, suite aux recommandations de la HAS, fixe le dépistage combiné du 1<sup>er</sup> trimestre en première intention, ce n'est qu'en 2015 que la HAS s'intéresse aux performances des tests ADNlc et réalise une évaluation sur le sujet. (19)

Dès juin 2016, le CNGOF émet alors des recommandations quant à l'utilisation des tests ADNlc dans la stratégie de dépistage de la trisomie 21, et préconise son recours dans les cas suivants :

- La patiente présente un risque  $> 1/1000$  après dépistage de la T21 quelle que soit la stratégie utilisée (présentant une CN  $< 3,5$  mm et pas d'anomalie morphologique fœtale)
- La patiente a plus de 38 ans et n'a pas bénéficié du dépistage par dosage des marqueurs sériques
- Un des parents est porteur d'une translocation du chromosome 21
- Les marqueurs sériques ne sont pas fiables (grossesse gémellaire, marqueurs hors bornes)
- La patiente présente un antécédent de grossesse avec une trisomie 21 (27)

Bien que recommandé, le DPNI n'est alors pas remboursé par la sécurité sociale et son coût est de 390 euros, ce qui explique son utilisation disparate en pratique.

En avril 2017, le deuxième volet des recommandations de la HAS sur le dépistage de la trisomie 21 définit la place des tests ADNlc au sein de cette stratégie. (20).

Avec l'introduction des tests ADNlc dans la stratégie de dépistage de la trisomie 21, apparaît donc la notion de risque intermédiaire, et avec lui, la possibilité pour les femmes de ne pas avoir recours systématiquement à un geste invasif.

Ainsi, la HAS recommande :

- La proposition d'un DPNI à toutes les femmes enceintes dont le risque de trisomie 21 fœtale se situe entre  $1/1000$  et  $1/51$  à l'issue du dépistage par dosage des marqueurs sériques
- La possibilité de réaliser un caryotype fœtal d'emblée pour toutes les femmes dont le risque de trisomie 21 fœtale est  $\geq 1/50$  à l'issue du dépistage. Un test ADNlcT21 peut être réalisé avant le caryotype fœtal selon la préférence de la femme enceinte
- La proposition d'emblée de réaliser un caryotype fœtal en cas de clarté nucale  $\geq 3,5$  mm ou autres signes d'appel échographiques (SAE)
- La réalisation d'un caryotype fœtal pour confirmer en cas de DPNI positif.

Suite à ces recommandations, toujours en vigueur aujourd'hui, l'établissement de l'arrêté du 14 décembre 2018 (28) et sa mise en application le 18 janvier 2019 ont définitivement modifié l'arrêté du 23 juin 2009 en fixant les règles de bonnes pratiques en matière de dépistage et de diagnostic prénatal de la trisomie 21. Cet arrêté fixe également le remboursement du DPNI par la sécurité sociale.

*b) Stratégie actuelle de dépistage prénatal de la trisomie 21 en France*

Selon l'arrêté du 14 décembre 2018 et pour compléter la figure 7 page suivante, le DPNI est désormais réalisé en 1<sup>ère</sup> intention dans les cas suivants :

- Grossesse multiple
- Antécédents de grossesse avec trisomie 21
- Après avis d'un généticien pour les parents porteurs de mutations sur le chromosome 21
- Patiente de 38 ans ou plus n'ayant pas bénéficié du dépistage par dosage des marqueurs sériques.

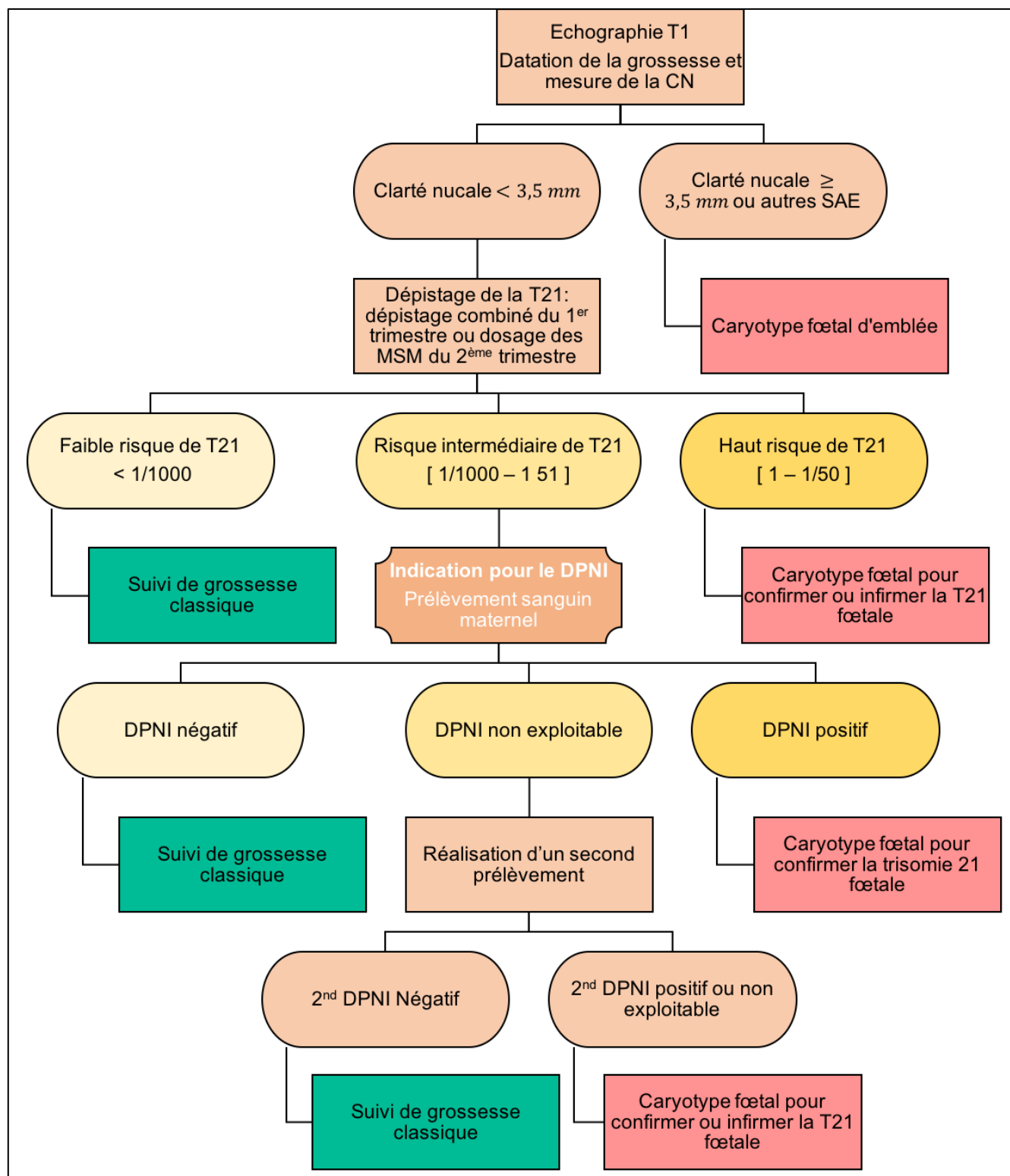


Figure 6: Stratégie de dépistage prénatal de la T21 en France - place du DPNI

## **II. Contextualisation de l'étude et objectif**

### **A. Contexte**

Depuis 2015, le CHRU de Tours possède au sein de sa maternité un centre de dépistage des risques au premier trimestre de grossesse, PReGnanT.SEE, dont l'acronyme signifie Prévention des Risques de la Grossesse dès le premier Trimestre – Sécurisation Et Évaluation. C'est le deuxième centre de ce type à avoir ouvert ses portes en France. L'ambition d'un tel centre est d'évaluer les risques de la grossesse dès le premier trimestre afin de permettre ensuite une prise en charge adaptée. Si 85% des grossesses en moyenne sont à faible risque, pour les 15% restants, le suivi doit être rapproché et nécessite d'être effectué par les médecins spécialistes.

Lorsqu'une grossesse présente un risque intermédiaire de trisomie 21 à l'issue du dosage des marqueurs sériques maternels au centre de dépistage, la femme enceinte se voit proposer un TGNI, permettant de détecter la présence d'une trisomie fœtale. Le TGNI est alors effectué au laboratoire de génétique du CHRU de Tours, qui est un des principaux laboratoires effectuant le dépistage des aneuploïdies en région Centre-Val de Loire.

La période étudiée est marquée par d'importantes évolutions dans la stratégie de dépistage de la trisomie 21, qui ont forcé les centres hospitaliers à s'adapter pour maintenir une prise en charge efficace des femmes enceintes pendant des périodes charnières.

Ainsi, bien que la HAS ait recommandé la proposition d'un DPNI à toutes les femmes enceintes dont le risque de trisomie 21 fœtale se situe entre 1/1000 et 1/51 à l'issue du dépistage par dosage des marqueurs sériques dès avril 2017, celui-ci n'a été remboursé par la sécurité sociale qu'à partir de janvier 2019. Durant cette période de transition, le lieu de réalisation des tests et leur prise en charge ont évolué.

Concernant la réalisation des TGNI, celle-ci n'a été mise en place au sein du service de génétique interne à l'hôpital qu'à partir du deuxième semestre 2017. Auparavant, les tests étaient externalisés et envoyés aux seuls laboratoires les réalisant (Biomnis et Cerba Paris).



Dès la publication des recommandations de la HAS, le TGNi a été proposé à toutes les femmes enceintes présentant un risque intermédiaire de trisomie 21, sans remboursement par la sécurité sociale. Par ailleurs, quelques femmes suivies, dans le cadre de leur grossesse, au CHRU de Tours, ont pu bénéficier sur cette période d'une prise en charge de leur TGNi, par l'intermédiaire de fonds issus de la réforme du Référentiel des actes Innovants Hors Nomenclature (RIHN), permettant la prise en charge précoce et transitoire de tels actes. Cette proposition de prise en charge était faite de manière sporadique et a concerné un nombre très faible de femmes.

Ces évolutions, tant dans la prise en charge du TGNi que dans l'accès au test et la généralisation de sa proposition, constituent des pistes qui sont prises en compte dans l'analyse et la discussion des résultats obtenus dans le cadre de l'étude menée.

## **B. Objectifs et hypothèses**

L'objectif de ce travail est d'étudier l'évolution des pratiques à la maternité du CHRU de Tours en matière de dépistage prénatal de la trisomie 21, depuis les recommandations de la HAS d'avril 2017 sur la place des tests ADNlc dans la stratégie de dépistage.

Pour ce faire, nous nous sommes intéressés à une période couvrant les deux dates clés associées à l'évolution de la stratégie de dépistage prénatal de la trisomie 21, que sont :

- Avril 2017 : recommandations de la HAS concernant l'introduction du TGNi pour le diagnostic de la trisomie 21 chez les patientes présentant un risque intermédiaire de trisomie 21 à l'issue du dosage des marqueurs sériques maternels ;
- Décembre 2018 – Janvier 2019 : règles de bonnes pratiques en matière de dépistage et diagnostic prénatal de la trisomie 21 et prise en charge par la sécurité sociale du TGNi dans les indications prévues

Les hypothèses formulées sont les suivantes :

- Il y a une montée en charge au fil du temps avec une augmentation significative du nombre de TGNi pratiqués dans la population des femmes à risque intermédiaire de trisomie 21 ;
- Cette montée en charge est associée à une diminution du recours aux gestes invasifs à visée diagnostique dans cette même population ;
- Le TGNi est majoritairement accepté par les femmes enceintes lorsqu'il est proposé, et peut constituer une alternative au geste invasif dans certains cas où ce dernier est indiqué.

### **III. Matériel et méthode**

#### **A. Schéma de l'étude**

Nous avons mené une étude descriptive rétrospective, monocentrique, réalisée au centre régional hospitalo-universitaire Bretonneau de Tours, au niveau de sa maternité Olympe de Gouges. La période d'étude s'étendait du 1<sup>er</sup> janvier 2017 au 31 décembre 2020.

#### **B. Population d'étude**

La population d'étude recouvrait la totalité des patientes ayant bénéficié d'un dépistage de la trisomie 21 par dosage des MSM au centre de dépistage (CDD) du CHRU de Tours sur la période définie.

Ont donc été incluses toutes les patientes dont le dépistage présentait les caractéristiques suivantes :

- Dépistage effectué au CDD entre le 1<sup>er</sup> janvier 2017 et le 31 décembre 2020 ;
- Dépistage effectué indifféremment par dépistage combiné du 1<sup>er</sup> trimestre ou dosage des marqueurs sériques du 2<sup>ème</sup> trimestre.

Les patientes pour lesquelles les données n'étaient pas disponibles après le dépistage initial ont été considérées comme perdues de vue.

Les critères de non-inclusion étaient :

- La présence d'une grossesse gémellaire
- Une mesure de clarté nucale > 3,5mm
- La présence de signes d'appel échographiques (SAE).

## **C. Recueil des données**

Les données ont été recueillies à partir de différentes sources :

- Logiciels de prise en charge des patientes au sein du CHRU : ViewPoint (GE Healthcare), dossier patient partagé (DPP)
- Tableurs Excel® de suivi de l'activité du centre de dépistage et de suivi des TGNI du service de diagnostic prénatal
- Dossiers papier des services de diagnostic prénatal et de génétique.

Pour chaque patiente, les données suivantes ont été recueillies :

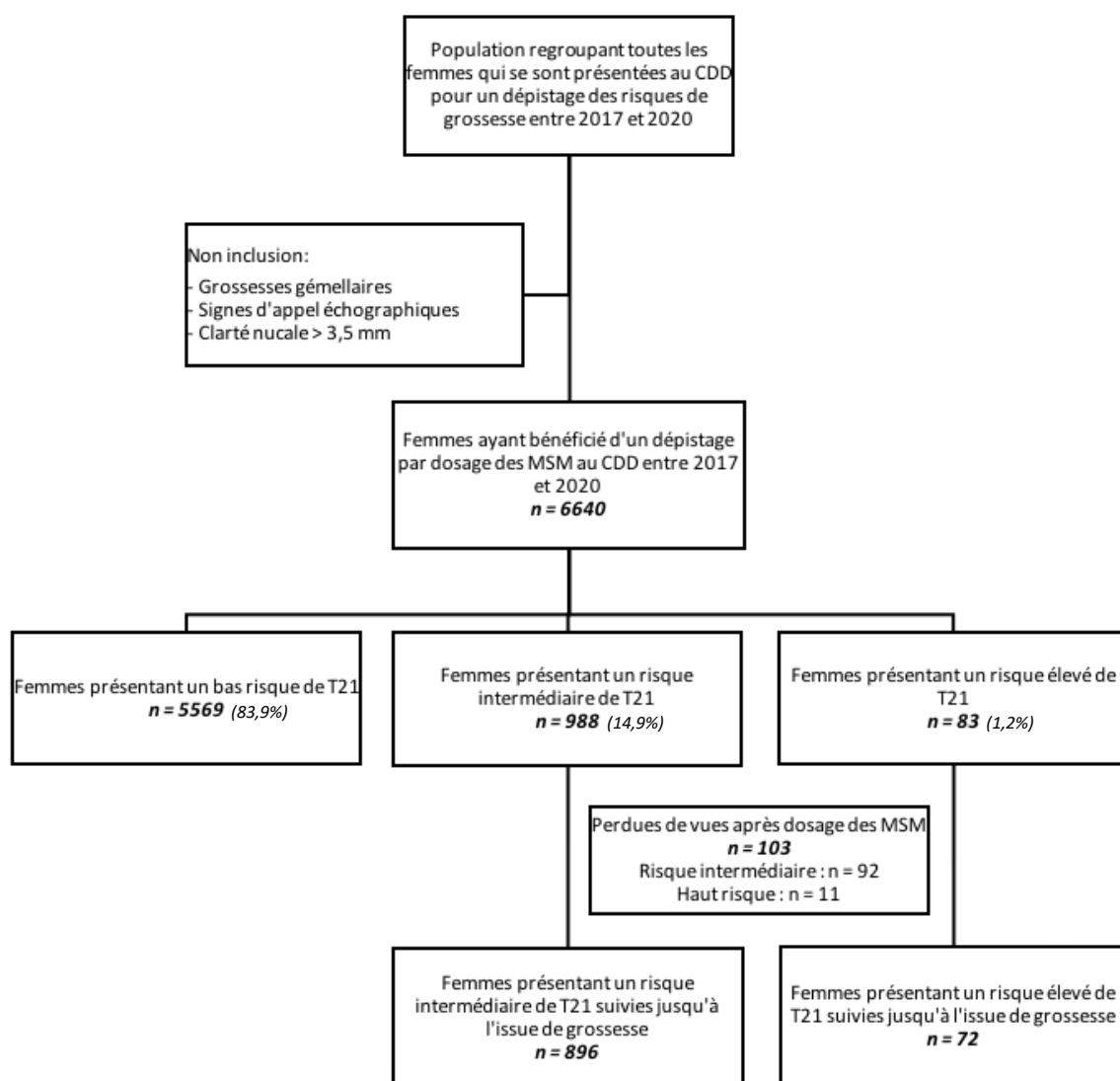
- Date du dépistage par dosage des MSM (dépistage combiné du 1<sup>er</sup> trimestre ou dosage des MSM du 2<sup>ème</sup> trimestre)
- Terme de la grossesse au moment du dépistage (1<sup>er</sup> ou 2<sup>ème</sup> trimestre de grossesse)
- Résultat du dépistage par dosage des MSM
- Réalisation ou non d'un TGNI
- Indication du TGNI
- Résultat du TGNI
- Prise en charge de la grossesse ; suivi habituel ou examen complémentaire
- Réalisation ou non d'un geste invasif
- Résultat de l'amniocentèse ou de la biopsie de trophoblaste
- Issue de la grossesse

Dans un souci d'exhaustivité, toutes les sources disponibles ont été consultées et ont permis de colliger et recouper les données entre elles.

## **D. Analyse des données**

L'analyse des données a été effectuée avec le logiciel Excel®. Les résultats ont été produits par la création de tableaux croisés dynamiques en fonction des variables d'intérêt. Les croisements de données ont été réalisés par analyse statistique. Les tests utilisés étaient : le test du Chi<sup>2</sup> ou le test exact de Fisher en fonction des conditions de validation du test pour étudier la répartition de nos variables d'intérêt en fonction des années. Le degré de signification utilisé était de 5%, le test considéré comme significatif pour  $p \leq 0,05$ .

## IV. Résultats



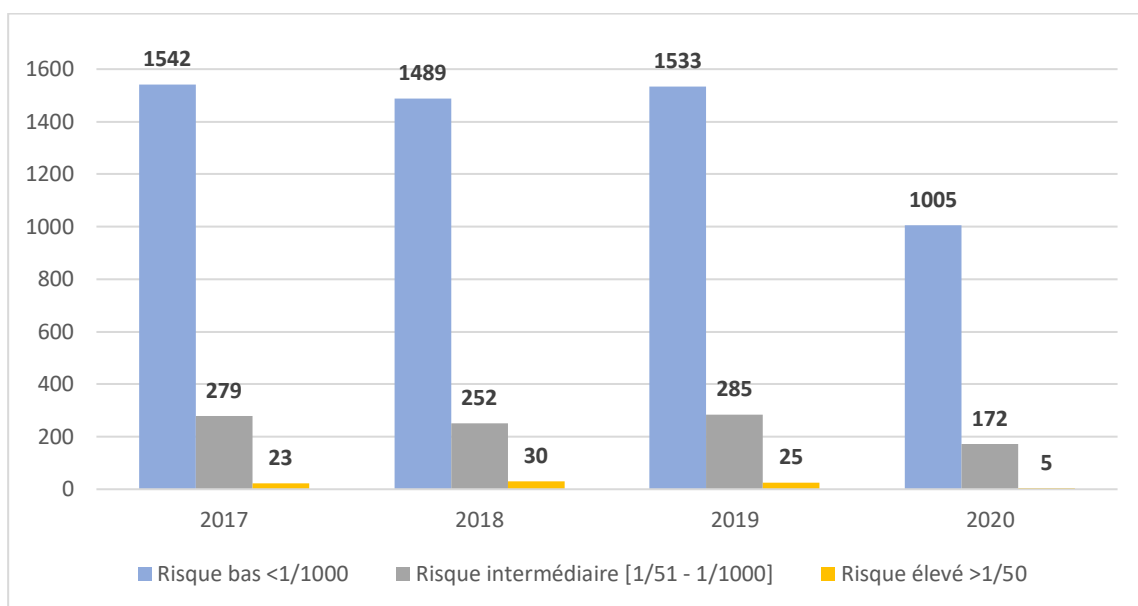
**Figure 7: flow chart de l'étude**

La figure 7 présente la population d'étude. 6640 femmes ont été incluses, car ayant bénéficié d'un dépistage par dosage des MSM au centre de dépistage entre le 1<sup>er</sup> janvier 2017 et le 31 décembre 2020. Les données concernant les femmes présentant un risque intermédiaire ou élevé de T21 devaient être disponibles jusqu'à l'issue de grossesse. Les femmes pour lesquelles les données étaient manquantes après le dosage initial des MSM au centre de dépistage ont été considérées comme perdues de vue.

## A. Dépistage par dosage des marqueurs sériques maternels

La première variable d'intérêt est ici le critère d'inclusion des patientes dans l'étude : la réalisation d'un dépistage par dosage des marqueurs sériques maternels au 1<sup>er</sup> trimestre (dépistage combiné du 1<sup>er</sup> trimestre) ou au 2<sup>ème</sup> trimestre (dosage des MSM du 2<sup>ème</sup> trimestre seuls) au centre de dépistage entre 2017 et 2020.

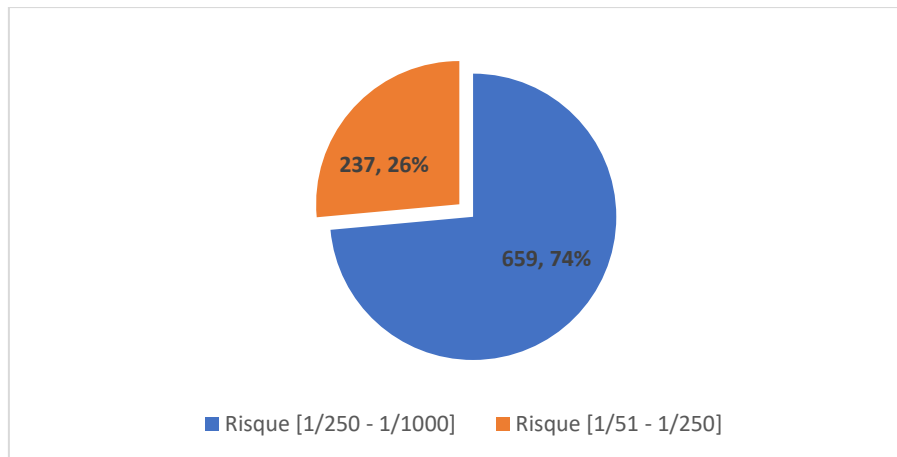
### 1. Répartition des patientes en fonction du seuil de risque



**Figure 8 : répartition des femmes en fonction du seuil de risque obtenu après dosage des MSM (n = 6640)**

La figure 8 présente la répartition des femmes en fonction du seuil de risque obtenu après dépistage par dosage des MSM. La répartition des trois niveaux de risque n'est pas significativement différente entre les 4 années ( $p = 0,09$ ).

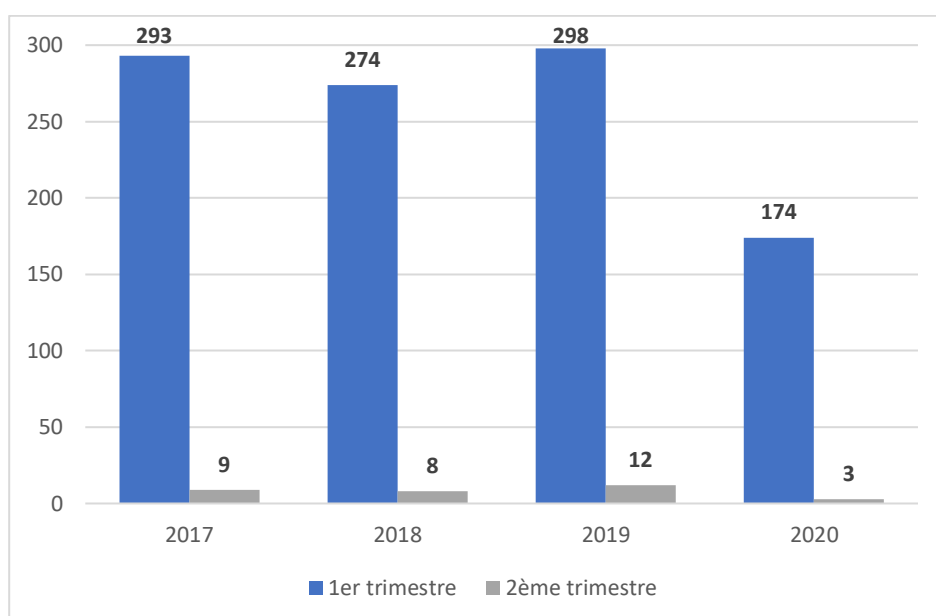
La figure 9 présente le détail de la répartition des femmes à risque intermédiaire en fonction des seuils en vigueur avant avril 2017 (risque compris entre 1/51 et 1/250 ; risque compris entre 1/251 et 1/1000).



**Figure 9 : répartition des femmes à risque intermédiaire en fonction des anciens seuils de risque (n=896)**

## 2. Répartition des patientes en fonction du terme de la grossesse au moment du dosage des MSM

Lorsque l'on s'intéresse au terme de grossesse lors du dosage des MSM, on observe que la majorité des femmes ont effectué le dosage des marqueurs sériques maternels dans le cadre du dépistage combiné du 1<sup>er</sup> trimestre.



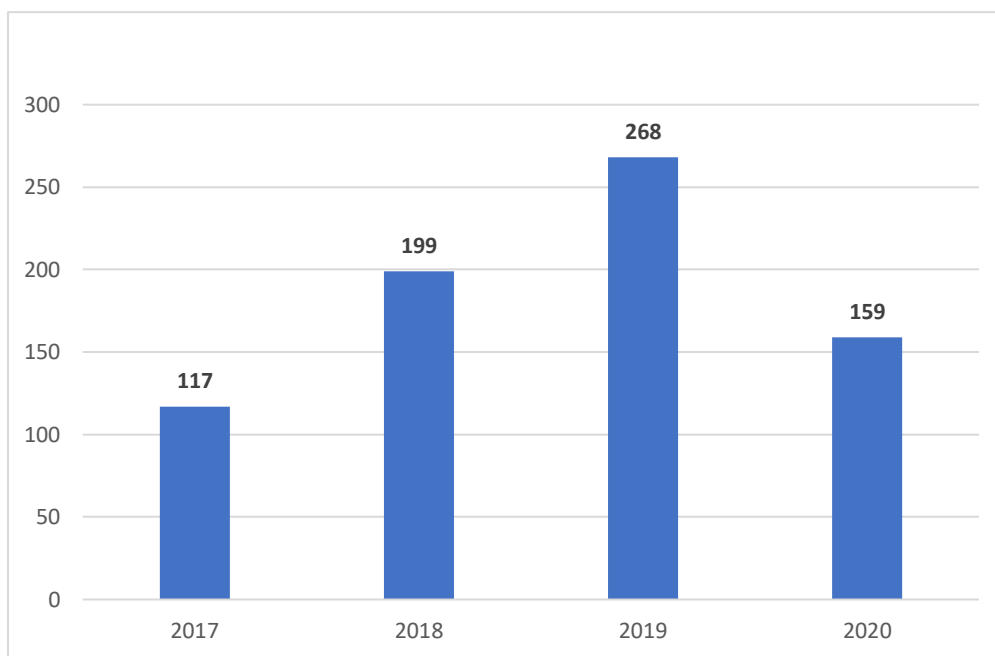
**Figure 10 : répartition des patientes en fonction du terme de grossesse au moment du dosage des MSM (n=1071)**

La répartition des femmes ayant effectué un dépistage par dosage des MSM au 1<sup>er</sup> trimestre *versus* celles ayant effectué un rattrapage avec dosage des MSM du 2<sup>ème</sup> trimestre après 14SA n'est pas significativement différente ( $p = 0,59$ ) en fonction des années.

## B. Analyse des TGNI réalisés

La deuxième variable d'intérêt est la réalisation ou non d'un TGNI à l'issue du dépistage par dosage des MSM.

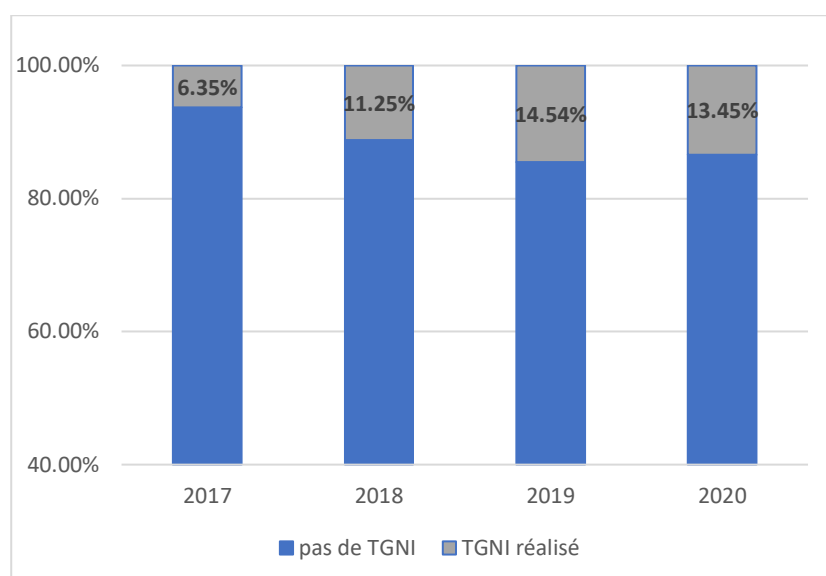
### 1. Nombre de TGNI réalisés par année



**Figure 11 : nombre de TGNI réalisés par année pour notre population d'étude (n=743)**

Le nombre de TGNI réalisés par année a augmenté entre 2017 et 2019 (+129%). On observe une diminution du nombre de TGNI pour l'année 2020.

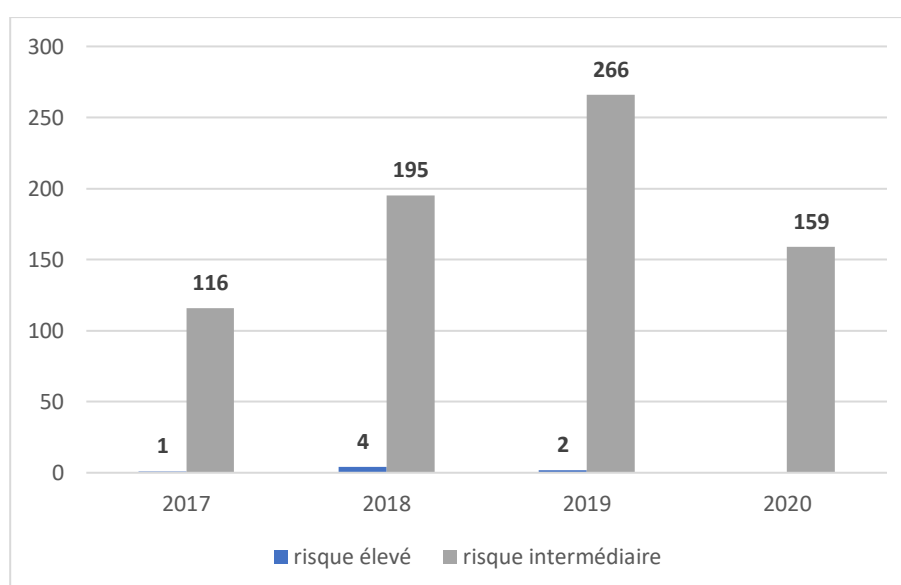
Lorsque l'on s'intéresse au nombre de patientes ayant bénéficié d'un TGNI rapporté au nombre total de femmes dépistées par dosage des MSM, on observe une variation significativement différente en fonction des années ( $p = 2.10^{-12}$ ), cf figure 12.



**Figure 12: proportion de femmes ayant bénéficié d'un TNGI parmi toutes les femmes ayant effectué un dépistage par dosage des MSM (n=6640)**

## 2. Répartition des TNGI réalisés en fonction du seuil de risque obtenu après dosage des MSM

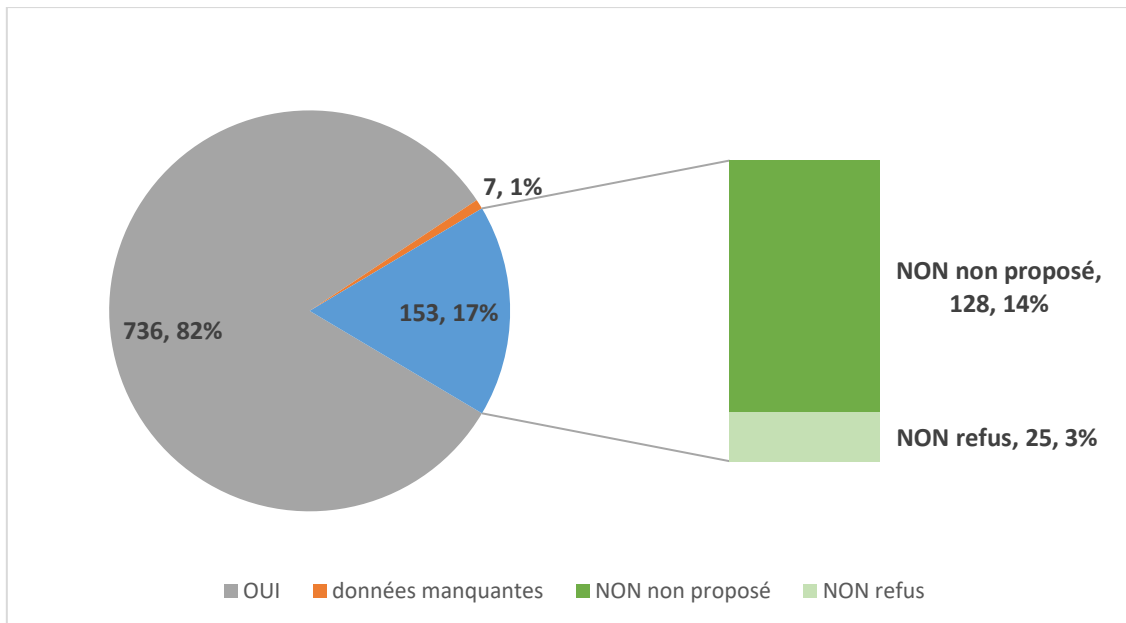
En s'intéressant à la réalisation du TNGI en fonction du risque obtenu après dépistage par dosage des MSM, on observe à l'aide de la figure 12 que la quasi-totalité des TNGI ont été réalisés après estimation d'un risque intermédiaire de trisomie 21 (pour 736 des 743 femmes ayant réalisé un TNGI, soit 99% d'entre elles). Dans moins de 1% des cas, les femmes ont bénéficié d'un TNGI après estimation d'un risque élevé de trisomie 21.



**Figure 13: répartition des TNGI réalisés par année en fonction du risque obtenu après dosage des MSM (n=743)**

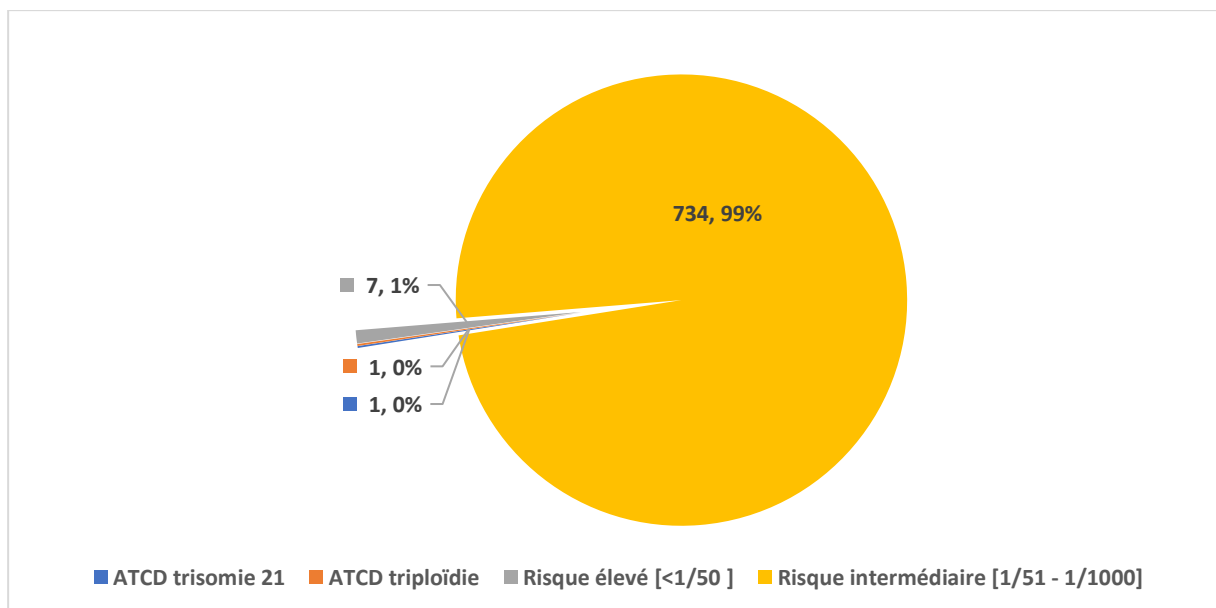


Par ailleurs, d'après la figure 14, les 736 femmes présentant un risque intermédiaire et ayant réalisé un TGNI représentent 82% de la totalité des femmes à risque intermédiaire de trisomie 21. Le taux de refus du TGNI est faible (3%).



**Figure 14 : répartition des femmes à risque intermédiaire de trisomie fœtale en fonction de la réalisation d'un TGNI (n=896)**

### 3. Répartition des TGNI réalisés par indication



**Figure 15: répartition des indications pour les TGNI réalisés (n=743)**

L'indication principale des TGNI est la catégorisation en risque intermédiaire après dosage des MSM (99% des indications). Les autres indications retrouvées sont des antécédents de trisomie 21 ou de triploïdie dans une précédente grossesse dans moins de 1% des cas, et un risque élevé de trisomie fœtale après dosage des MSM pour 1% des TGNI réalisés. L'indication portant sur la présence d'une anomalie génétique impliquant le chromosome 21 chez un des parents n'a pas été retrouvé. L'indication « grossesse gémellaire » n'a pas été étudiée car constituait un critère d'exclusion de nos patientes dans l'étude.

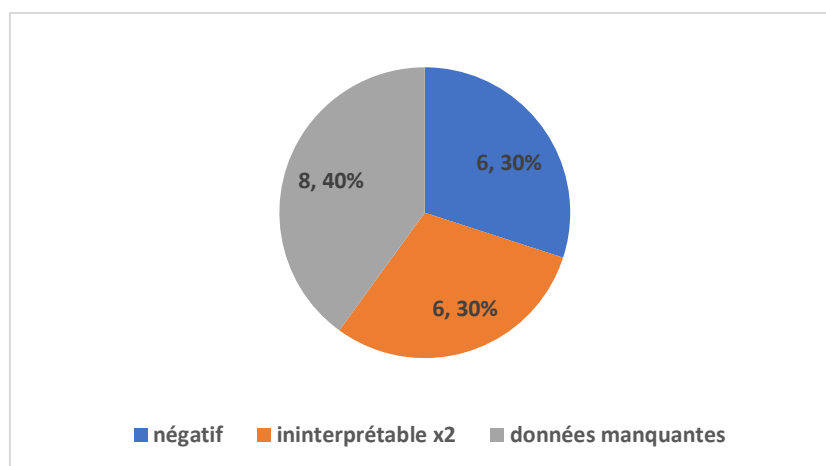
#### 4. Étude de la répartition des résultats des TGNI réalisés

Le tableau 4 présente la répartition des résultats obtenus après réalisation d'un TGNI. On comptabilise 6 TGNI positifs pour notre population d'étude (<1% des résultats). Les TGNI négatifs représentent la majorité des résultats obtenus (96,5%).

**Tableau 4: répartition des résultats de TGNI par année (n=743)**

| Résultat du TGNI | 2017       | 2018       | 2019       | 2020       | Total      |
|------------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| Ininterprétable  | 1          | 8          | 1          | 10         | 20         |
| Négatif          | 115        | 188        | 265        | 149        | 717        |
| Positif          | 1          | 3          | 2          |            | 6          |
| <b>Total</b>     | <b>117</b> | <b>199</b> | <b>268</b> | <b>159</b> | <b>743</b> |

2,7% des TGNI pratiqués étaient ininterprétables à l'issue du premier test. La figure 16 présente le détail de cette catégorie après la réalisation d'un second prélèvement.



**Figure 16 : répartition des résultats de TGNI après réalisation d'un second prélèvement (n=20)**

## 5. Prise en charge de la grossesse en fonction du résultat du TGNI

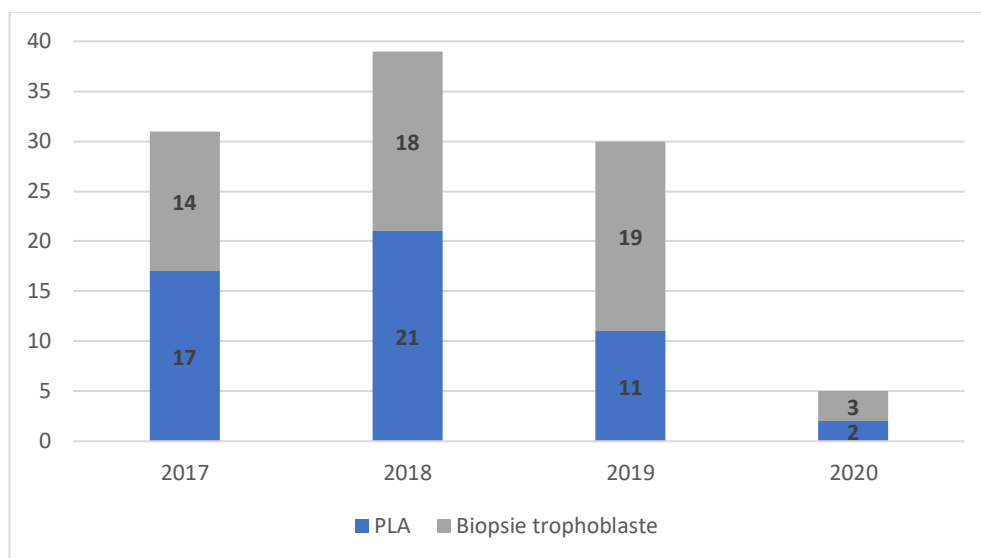
Tableau 5 : suite de la prise en charge de la grossesse en fonction du résultat au TGNI, par année

| Prise en charge par résultat de TGNI | 2017       | 2018       | 2019       | 2020       | Total      |
|--------------------------------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| <b>POSITIF</b>                       | <b>1</b>   | <b>3</b>   | <b>2</b>   |            | <b>6</b>   |
| <b>Prélèvement invasif</b>           |            | <b>3</b>   | <b>2</b>   |            | <b>5</b>   |
| Biopsie trophoblaste                 |            | 2          |            |            | 2          |
| PLA                                  |            | 1          | 2          |            | 3          |
| <b>Pas de prélèvement invasif</b>    |            |            |            |            | <b>0</b>   |
| <b>Données manquantes</b>            | <b>1</b>   |            |            |            | <b>1</b>   |
| <b>NEGATIF</b>                       | <b>115</b> | <b>188</b> | <b>265</b> | <b>155</b> | <b>723</b> |
| <b>Prélèvement invasif</b>           | <b>1</b>   | <b>1</b>   | <b>1</b>   |            | <b>3</b>   |
| Biopsie trophoblaste                 | 1          |            |            |            | 1          |
| PLA                                  |            | 1          | 1          |            | 2          |
| <b>Pas de prélèvement invasif</b>    | <b>114</b> | <b>187</b> | <b>264</b> | <b>155</b> | <b>720</b> |
| <i>Dont refus geste invasif</i>      |            | 2          | 1          |            | 3          |
| <b>ININTERPRETABLE x2</b>            |            | <b>4</b>   | <b>1</b>   | <b>1</b>   | <b>6</b>   |
| <b>Prélèvement invasif</b>           |            | <b>4</b>   | <b>1</b>   |            | <b>5</b>   |
| Biopsie trophoblaste                 |            |            |            |            | 0          |
| PLA                                  |            | 4          | 1          |            | 5          |
| <b>Pas de prélèvement invasif</b>    |            |            |            | <b>1</b>   | <b>1</b>   |
| <i>Dont refus geste invasif</i>      |            |            |            | 1          | 1          |
| <b>DONNEES MANQUANTES</b>            | <b>1</b>   | <b>4</b>   |            | <b>3</b>   | <b>8</b>   |
| <b>Prélèvement invasif</b>           |            | <b>1</b>   |            |            | <b>1</b>   |
| Biopsie trophoblaste                 |            |            |            |            | 0          |
| PLA                                  |            | 1          |            |            | 1          |
| <b>Pas de prélèvement invasif</b>    | <b>1</b>   | <b>3</b>   |            | <b>3</b>   | <b>7</b>   |
| <b>Total</b>                         | <b>117</b> | <b>199</b> | <b>268</b> | <b>159</b> | <b>743</b> |

Le tableau 5 présente les suites de prise en charge des femmes après réalisation d'un TGNI et en fonction du résultat obtenu. Les TGNI rendus négatifs n'occasionnent pas de prise en charge particulière (pas de prélèvement invasif) dans plus de 99% des cas. En revanche, les TGNI positifs ont tous conduit à un prélèvement invasif, et les TGNI ininterprétables ont été suivis d'un geste invasif dans 83% des cas. Il existe un lien significatif entre résultat du TGNI et recours à un geste invasif ( $p = 2.10^{-19}$ ).

## C. Recours à un geste invasif

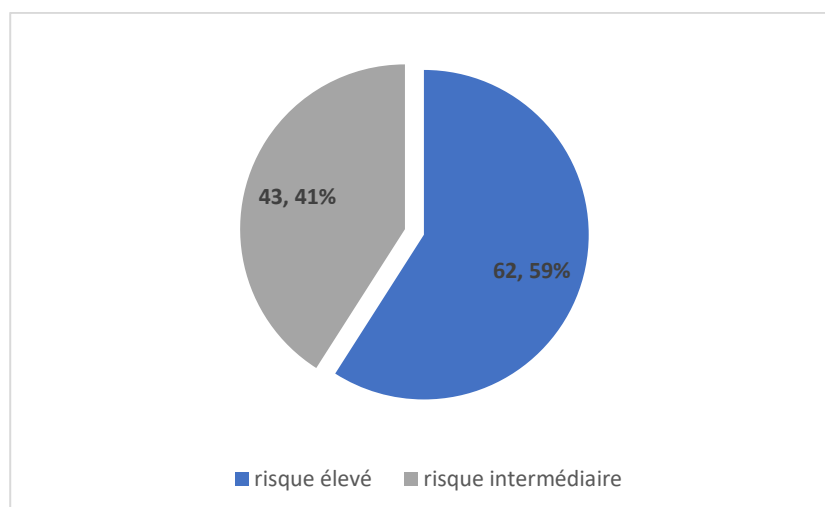
### 1. Nombre de gestes invasifs réalisés par an



**Figure 17: nombre de gestes invasifs réalisés par année en fonction du type de geste (n=105)**

La figure 17 présente le nombre de ponctions de liquide amniotique et de biopsies de trophoblaste réalisés par an entre 2017 et 2020. La répartition entre le nombre de PLA et le nombre de biopsie de trophoblaste réalisés n'est pas significativement différente en fonction des années ( $p = 0,42$ ).

## 2. Répartition des gestes invasifs pratiqués en fonction du risque obtenu après dosage des MSM



**Figure 18 : Réalisation d'un geste invasif en fonction du seuil de risque obtenue après dosage des MSM (n=105)**

Sur les 105 gestes invasifs réalisés sur les 4 années d'intérêt, 60% ont été réalisés sur un risque élevé de trisomie 21. Le geste invasif a pu être réalisé sur d'autres indications que celle de « risque élevé après dosage des MSM », non présentées ici.

Le tableau 6 présente plus en détail la répartition des femmes à risque intermédiaire, avec les seuils de risque en vigueur avant avril 2017 (risque compris entre 1/51 et 1/250 ; risque compris entre 1/251 et 1/1000). 36 des 43 gestes invasifs pratiqués concernaient des femmes pour lesquelles le risque était compris entre 1/51 et 1/250 (83,7%).

**Tableau 6 : répartition des gestes invasifs pratiqués en fonction du seuil de risque**

| Seuil de risque             | Biopsie trophoblaste | PLA       | Total      |
|-----------------------------|----------------------|-----------|------------|
| <b>Risque élevé</b>         | <b>43</b>            | <b>19</b> | <b>62</b>  |
| <b>Risque intermédiaire</b> | <b>11</b>            | <b>32</b> | <b>43</b>  |
| Risque [1/51 - 1/250]       | 9                    | 27        | 36         |
| Risque [1/251 - 1/1000]     | 2                    | 5         | 7          |
| <b>Total</b>                | <b>54</b>            | <b>51</b> | <b>105</b> |

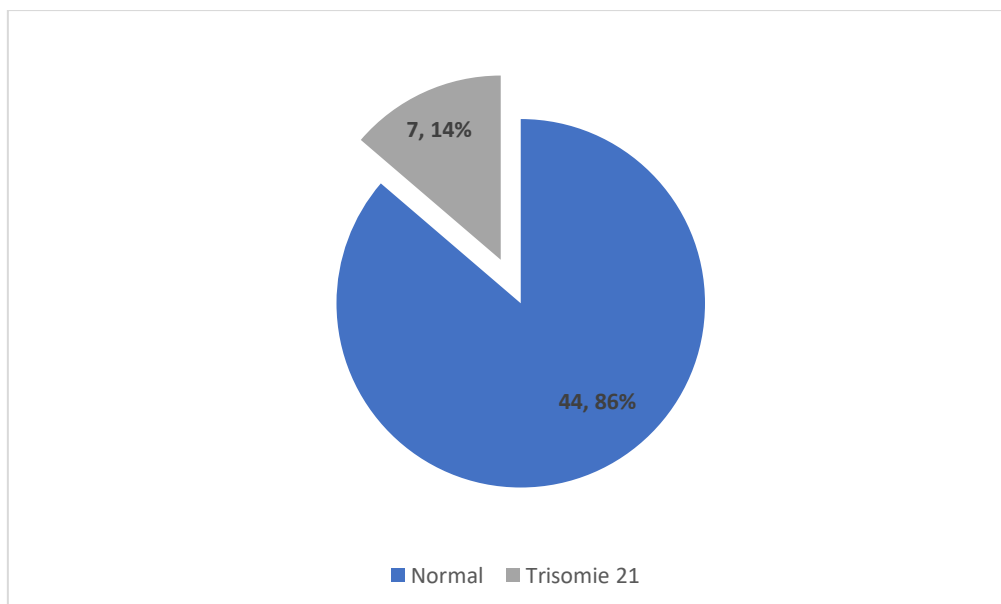
Le tableau 7 illustre le nombre de prélèvements invasifs réalisés dans la population des femmes à risque compris entre 1/51 et 1/250 avant et après le remboursement du TGNI. Il existe une différence significative de la répartition des prélèvements invasifs entre ces 2 périodes ( $p < 1.10^{-8}$ ). Le recours au prélèvement invasif dans cette population a été plus important dans la période qui précède le remboursement du TGNI.

**Tableau 7 : répartition des gestes invasifs pratiqués par année et par période avant/après remboursement du TGNI pour un risque [1/51 - 1/250]**

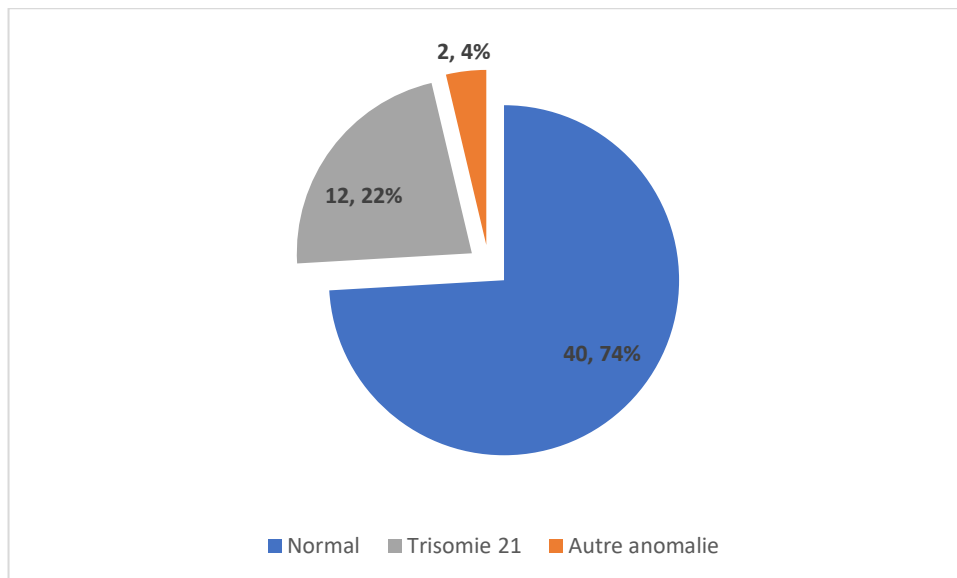
| Avant remboursement du TGNI |      |      | Après remboursement du TGNI |      |       |
|-----------------------------|------|------|-----------------------------|------|-------|
| Année                       | 2017 | 2018 | 2019                        | 2020 | Total |
| Biopsie trophoblaste        | 6    | 3    | 0                           | 0    | 9     |
| PLA                         | 10   | 14   | 3                           | 0    | 27    |
| Total                       | 16   | 17   | 3                           | 0    | 36    |

### 3. Répartition des gestes invasifs pratiqués en fonction du résultat

Nous nous sommes ensuite intéressés à la proportion de tests positifs et normaux en fonction du type de geste invasif pratiqué. La figure 19 ci-dessous présente la répartition des résultats de PLA, tandis que la figure 20 s'intéresse aux résultats de biopsies de trophoblaste.



**Figure 19: répartition des résultats de PLA (n=51)**

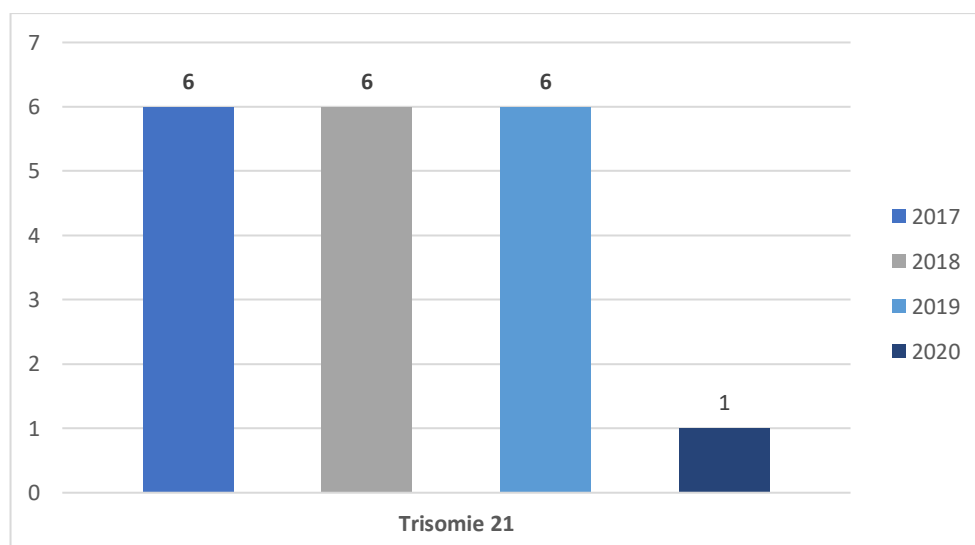


**Figure 20: répartition des résultats de biopsie de trophoblaste (n=54)**

D'après la figure 19, 86% des PLA pratiquées ont rendu un résultat normal. 14% des PLA pratiquées entre 2017 et 2020 ont permis le diagnostic d'une trisomie 21. Concernant les biopsies de trophoblaste, 74% d'entre elles ont conduit à un résultat normal, et 22% au diagnostic d'une trisomie fœtale. 4% des biopsies de trophoblaste ont détecté une autre anomalie génétique. Il n'y a pas de lien significatif entre le résultat obtenu et le type de prélèvement effectué ( $p = 0,22$ ).

## D. Étude des trisomies 21 diagnostiquées

### 1. Nombre de trisomie 21 diagnostiquées



**Figure 21: nombre de trisomie 21 diagnostiquées par année (n=19)**

Sur les 4 années d'intérêt, 19 trisomies 21 ont été diagnostiquées dans notre population d'étude. La prévalence de la maladie dans notre population est de 1,96%.

Si on s'intéresse au déroulé du dépistage ayant conduit au diagnostic de trisomie fœtale pour chacun des cas, d'après le tableau 8, on note que sur les 19 trisomies fœtales diagnostiquées :

- 5 diagnostics ont été précédés d'un TGNI, revenu positif (26,3% des cas) ;
- 14 diagnostics ont été établis par caryotype fœtal sans passer par un TGNI (73,7% des cas).

Par ailleurs, ces 14 trisomies fœtales ont été diagnostiquées pour des femmes présentant un risque élevé de trisomie 21 après dépistage par dosage des MSM.

**Tableau 8 : répartition des cas de Trisomie 21 fœtale en fonction du TGNI et du risque après dosage des MSM**

| <b>T21 diagnostiquées en fonction du risque initial après dosage des MSM</b> | <b>TGNI positif</b> | <b>TGNI négatif</b> | <b>Pas de TGNI</b> | <b>Total</b> |
|--|---------------------|---------------------|--------------------|--------------|
| <b>Trisomie 21</b>   | <b>5</b>            | <b>0</b>            | <b>14</b>          | <b>19</b>    |
| Risque élevé   | 3                   | 0                   | 14                 | 17           |
| Risque intermédiaire   | 2                   | 0                   | 0                  | 2            |
| <b>Total</b>   | <b>5</b>            | <b>0</b>            | <b>14</b>          | <b>19</b>    |

## 2. Répartition des issues de grossesse en fonction du diagnostic

**Tableau 9 : issues de grossesse des trisomies fœtales diagnostiquées**

| <b>Issue de grossesse</b>                       | <b>Effectif</b> | <b>Pourcentage</b> |
|---|-----------------|--------------------|
| <b>Naissance vivante T21 (ACC)</b>              | 2               | 10,5%              |
| <b>Interruption médicale de grossesse (IMG)</b> | 15              | 78,9%              |
| <b>Mort fœtale in utero (MFIU)</b>              | 1               | 5,3%               |
| <b>Données manquantes (NA)</b>                  | 1               | 5,3%               |
| <b>Total</b>                                    | <b>19</b>       | <b>100%</b>        |

La majorité des diagnostics de trisomie 21 (78,9% des cas) ont conduit à l'interruption médicale de la grossesse. 2 femmes ont continué leur grossesse et ont accouché d'un enfant vivant. Pour une patiente, le fœtus est mort in utero. Enfin, les données sont manquantes pour une patiente après diagnostic de trisomie 21.



## **V. Discussion**

### **A. Population d'étude**

Parmi les femmes présentant un risque intermédiaire ou élevé de T21, celles dont les données n'étaient pas disponibles après le dépistage initial ont été considérées comme perdues de vues (n=103). La raison évoquée pour justifier la donnée manquante est le fait que le suivi de grossesse ait pu être effectué en dehors du CHRU. En effet, le centre de dépistage PregnantSEE du CHRU de Tours est l'un des seuls de la région Centre-Val de Loire proposant l'étude de l'ensemble des risques du 1<sup>er</sup> trimestre de grossesse (pré-éclampsie, retard de croissance in utero, trisomie 21). Les patientes sont donc susceptibles de se rendre au centre de dépistage pour effectuer l'évaluation de ces risques, tout en poursuivant le suivi de leur grossesse dans un autre centre hospitalier ou en médecine de ville.

Dans un souci d'exhaustivité, toutes les sources disponibles ont été consultées et ont permis de colliger et recouper les données entre elles. Cependant, de nombreuses difficultés rencontrées lors de la collecte de données nous ont contraints à restreindre la temporalité d'étude, qui devait initialement couvrir une période de 2015 à 2020.

Les causes évoquées sont :

- La multiplicité des sources : il n'existe pas de source centralisant l'ensemble des données recherchées de manière synthétique
- L'intervention humaine : remplissage des tableaux de suivi par plusieurs personnes et soumis aux changements d'opérateur
- Les changements de gestion des dossiers dans les services concernés : plusieurs changements de logiciels ont été rapportés sur la période d'étude. La numérisation des données (informatisation) a également pu engendrer une perte d'information.

## B. Le dépistage prénatal de la trisomie 21

### 1. Le dosage des marqueurs sériques maternels

Au sein de notre population d'étude, la catégorie « bas risque » est la plus représentée, tandis que les grossesses à risque élevé de trisomie 21 représentent entre 1 et 2% de la totalité des grossesses dépistées par an. Ces résultats sont en accord avec le rapport annuel de diagnostic prénatal 2020 de l'Agence de la biomédecine (ABM) (29), qui présente une répartition entre les 3 seuils de risque sensiblement constante entre 2017 et 2020 à l'échelle de la France. Le détail est présenté en **annexe 2** (tableau DPN4 « Fréquence de dépistage par MSM répartis par résultat de 2017 à 2020 »).

Le nombre de dépistages ayant indiqué un risque supérieur à 1/1000 et justifiant, selon le risque, la proposition d'un diagnostic par prélèvement invasif ou d'un TGNI, a connu quant à lui une légère augmentation entre 2017 et 2020 (+2,6%) en France, ce qui n'est pas le cas de notre population d'étude. Une des raisons probables de cette augmentation est le fait que l'âge maternel lors de la grossesse est de plus en plus tardif en France.

En s'intéressant aux seuils de risque en vigueur jusqu'aux recommandations de la HAS parues en avril 2017, on a constaté que 26% des risques intermédiaires étaient compris entre 1/51 et 1/250 ; et 74% entre 1/251 et 1/1000. Cette répartition est retrouvée dans la littérature (**annexe 2**).

Nous nous sommes ensuite intéressés à la répartition des risques en fonction du terme de la grossesse au moment du dépistage par dosage des MSM. Nous avons pu observer que la majorité des femmes avaient effectué le dosage des MSM dans le cadre du dépistage combiné du 1<sup>er</sup> trimestre. Pour rappel, ce dépistage est recommandé en 1<sup>ère</sup> intention par la HAS depuis 2009. Cette répartition suit la même tendance sur l'année 2020, il semblerait donc que le contexte sanitaire n'ait pas créé de retard de dépistage pour les femmes de notre population d'étude. Cependant, compte tenu de la faible fréquentation du centre de dépistage sur cette période, cette conclusion reste une hypothèse.

D'après le rapport annuel de diagnostic prénatal de l'ABM, la fréquence de réalisation du test séquentiel intégré ou du dépistage du 2<sup>ème</sup> trimestre a régulièrement diminué depuis 2010. Cette répartition est en accord avec la littérature (**annexe 3** : « nombre de femmes ayant réalisé un dépistage de la trisomie 21 par MSM dans un laboratoire de la région Centre-Val de Loire en France en 2020 »).

## 2. Mise en place des tests ADN libre circulant

Une des hypothèses formulées dans notre travail est l'augmentation significative du nombre de TGNI pratiqués dans la population des femmes à risque intermédiaire de trisomie 21. Pour étudier cette affirmation, nous nous sommes d'abord intéressés à l'évolution du nombre total de femmes ayant eu recours à un test ADN libre circulant par année dans notre population d'étude. De manière absolue, nous avons observé une montée en charge du TGNI entre 2017 et 2019, avec une augmentation du nombre de tests réalisés de l'ordre de 129%. L'année 2020 présente une augmentation moins marquée. Étant donné l'impact du contexte sanitaire sur l'affluence de femmes au centre de dépistage, nous pouvons nous interroger sur la pertinence d'intégrer cette année dans notre étude. Nous y reviendrons par la suite. Cette augmentation est confirmée lorsque l'on rapporte ce nombre au total des femmes dépistées par MSM au CDD du CHRU de Tours, avec une hausse significative de la proportion de femmes ayant bénéficié d'un TGNI en fonction des années (6,35% en 2017 contre 13,45% en 2020).

Cette montée en charge semble corrélée à la mise en place des tests ADNlc dans la stratégie de dépistage suite aux recommandations de la HAS d'avril 2017. L'augmentation du recours au TGNI entre 2018 et 2019 (+35%) est probablement due à la clarification du parcours de soins et au remboursement du test par la sécurité sociale, acté à partir de janvier 2019. Ces données sont en accord avec la littérature (**annexe 4** : « Évolution du nombre total de femmes ayant eu un test ADN libre circulant dans le cadre du dépistage entre 2016 et 2020 »).

Lorsque l'on s'est intéressé à la réalisation du TGNI en fonction du risque obtenu, on a pu montrer que 99% des femmes ayant bénéficié d'un TGNI présentaient un risque intermédiaire de trisomie 21 après dosage des MSM. Pour les 1% restant (7 femmes), le TGNI a été réalisé sur un risque élevé de trisomie 21. Plus précisément, pour ces 7 femmes, le test ADNlc a précédé la réalisation d'un geste invasif dans 6 cas sur 7.

Il semblerait alors que pour ces quelques cas, le TGNI ait été utilisé :

- À la place du geste invasif, comme alternative face au refus du geste (3 femmes) mais avec un résultat positif qui a tout de même conduit à la réalisation d'un geste invasif pour poser le diagnostic ;
- Avant le recours au geste invasif, mais avec un résultat négatif (2 femmes) ou non exploitable après 2 prélèvements (1 femme), et donc la nécessité de poser un diagnostic, compte tenu du risque élevé de trisomie 21 ;

- Sans motif apparent (souhait de la patiente) (1 femme), avec un résultat négatif et donc une prise en charge habituelle de la suite de la grossesse.

Cette réalisation du TGNi hors indication reste relativement marginale sur les 4 années d'intérêt.

Concernant la totalité de la catégorie des femmes à risque intermédiaire après dosage des MSM (n=896), nous avons pu constater que 17% d'entre elles (n=153) n'avaient pas bénéficié d'un test ADNlc. Pourtant, d'après les recommandations de la HAS d'avril 2017, le TGNi doit être proposé à toutes les femmes présentant un risque intermédiaire de trisomie 21 ([1/51 - 1/1000]) à l'issue du dépistage par dosage des MSM.

En s'intéressant au détail de ces 153 femmes, nous avons pu observer que pour 16,4% d'entre elles (n=25), le motif de non-réalisation du test était leur refus. Cependant, pour 83,6% d'entre elles (n=128), aucune explication n'a été retrouvée. La date de prise en charge de ces femmes peut constituer un élément explicatif. En effet, lorsque l'on s'intéresse à la répartition de la prise en charge de ces patientes dans le temps, on observe que 80,5% d'entre elles ont été reçues au CDD au cours de l'année 2017. On peut alors présumer que la proposition du TGNi à cette catégorie de risque suite aux recommandations d'avril 2017 s'est faite de manière progressive. Par ailleurs, durant cette période, le TGNi était recommandé mais non pris en charge, ce qui peut expliquer les difficultés rencontrées par le corps médical à le proposer de façon systématique pour cette catégorie de risque, compte tenu de son coût non négligeable (390 euros).

Sans surprise, l'indication majoritairement retrouvée lors de la réalisation d'un TGNi était « le risque intermédiaire de trisomie 21 après dépistage par dosage des MSM » (99% des indications). Cette donnée est en accord avec la littérature (indication représentant 78,6% des tests ADNlc réalisés en 2020, d'après le rapport d'activité annuel de dépistage prénatal de l'ABM).

### 3. Étude de la répartition des résultats des TGNi réalisés

Les données issues de la littérature décrivent que le nombre de résultats positifs rapporté au nombre total de dépistages ADNlc pour la trisomie 21 est resté relativement constant entre 2017 et 2020 (respectivement 1,1% et 0,9% des résultats) (30). Dans notre population d'étude et sur les 4 années d'intérêt, 6 TGNi positifs ont été comptabilisés, soit 0,8% des résultats.

Concernant la prise en charge de la grossesse à la suite du résultat du test ADNlc, toutes les femmes avec un résultat positif ont accepté la réalisation d'un geste invasif à visée diagnostique, exceptée une femme pour laquelle les données sont manquantes. Parmi les résultats non exploitables après 2 prélèvements (n=6), 1 femme a refusé le geste invasif, tandis que pour 5 femmes, le caryotype fœtal a été effectué après ponction de liquide amniotique. Cela s'explique par le fait que le temps nécessaire à la réalisation de 2 TGNi a dépassé la fenêtre durant laquelle la biopsie de trophoblaste peut être effectuée.

## **C. Le diagnostic prénatal de la trisomie 21**

### **1. Recours au geste invasif**

Le geste invasif constitue le seul moyen de prélever des cellules en vue d'établir le caryotype du fœtus et de poser un diagnostic. Entre 2017 et 2020, concernant le type de prélèvement, la répartition entre ponction de liquide amniotique et biopsie de trophoblaste est restée relativement homogène (respectivement 49% et 51% des prélèvements effectués). La littérature décrit au contraire une répartition en faveur de la ponction de liquide amniotique, avec près de 70% des prélèvements effectués par amniocentèse sur les années 2017 à 2020 (29,31) en France.

Malgré le fait que 63% des diagnostics de trisomie 21 aient été posés à l'issue d'un prélèvement de villosités chorales, aucun lien significatif n'a pu être établi entre résultat obtenu et type de prélèvement effectué. Cette proportion traduit cependant le fait que la majorité des diagnostics sont posés de manière très précoce, puisque la biopsie de trophoblaste s'effectue classiquement entre la 11<sup>e</sup> SA et la 14<sup>e</sup> SA. L'obtention du risque de trisomie 21 après dépistage par dosage des MSM étant disponible en 24h, cela permet, bien souvent, de rester dans la fenêtre dans laquelle la biopsie de trophoblaste est encore possible. Dans la littérature, on observe plutôt le rapport inverse, avec seulement 43% des trisomies 21 diagnostiquées à la suite d'une biopsie de trophoblaste, chiffre en diminution régulière depuis 2014 (-47,5%). Cette proportion nécessitera d'être suivie avec attention sur les prochaines années afin d'en tirer une quelconque conclusion. La confirmation d'une augmentation de la proportion de trisomie 21 diagnostiquées après ponction de villosités chorales plutôt qu'une ponction de liquide amniotique pourra alors traduire une évolution dans le sens d'un dépistage des trisomies 21 de plus en plus précoce.

Cela permet, en cas de choix d'interruption de la grossesse, d'y mettre un terme par voie instrumentale (aspiration) et non par accouchement par voie basse.

Par ailleurs, une des hypothèses formulées dans cette étude était que la montée en charge des tests ADNlc était associée à une diminution du recours au geste invasif à visée diagnostique, notamment pour les femmes à risque intermédiaire de trisomie 21 après dosage des MSM.

Ainsi, lorsque nous nous sommes intéressés au nombre de gestes invasifs réalisés par an dans notre population, nous avons pu constater que celui-ci n'avait pas diminué significativement sur les 4 années d'intérêt. Sur ce sujet, la littérature décrit que le nombre de fœtus ayant eu un examen du caryotype à partir d'un prélèvement invasif a régulièrement diminué entre 2017 et 2020 (-16,3%) (**annexe 5** : « évolution du nombre de caryotypes fœtaux réalisés entre 2013 et 2020 », issu du rapport annuel de l'ABM). On peut supposer que les difficultés associées à la crise sanitaire durant l'année 2020 ne permettent pas d'obtenir le reflet de l'activité de dépistage prénatal habituelle du CHRU de Tours. Cependant, on note une diminution du recours au geste invasif entre la période avant le remboursement du TGNi, et la période après son remboursement, qui est significativement vérifiée sur l'année 2019. Les conclusions sont plus prudentes quant à l'année 2020. Dans notre population d'étude, la diminution du recours au prélèvement invasif apparaît donc davantage corrélée au remboursement du TGNi, qu'à son introduction dans la stratégie de dépistage.

Concernant la répartition des gestes invasifs pratiqués en fonction du risque obtenu après dosage des MSM, on a pu montrer que 60% des gestes avaient été réalisés après l'obtention d'un risque élevé de trisomie 21. 40% des gestes invasifs réalisés concernaient des femmes présentant un risque intermédiaire de trisomie 21. En s'intéressant au détail de cette population, nous avons pu mettre en évidence le fait que 84% des femmes présentaient un risque compris entre 1/51 et 1/250. Par ailleurs, ces gestes invasifs ont été pratiqués majoritairement en 2017 (44%) et 2018 (47%). Cela peut s'expliquer par le fait que l'introduction des nouveaux seuils de risque au profit du seuil 1/250 est asynchrone avec la montée en charge du TGNi, ce qui engendre une grande hétérogénéité dans les pratiques et des difficultés dans la classification des seuils de risque. Cette sous-catégorie « risque compris entre 1/51 et 1/250 » au sein de la catégorie « risque intermédiaire compris entre 1/51 et 1/1000 » constitue donc la population pour laquelle le parcours de soin a mis le plus de temps à se clarifier. Sur 2017 et 2018, et ce malgré les recommandations de la HAS, la majorité de ces femmes ont été prises en charge selon les anciennes recommandations, et se sont donc vues proposer un geste invasif à visée diagnostique.

A l'inverse, si certaines femmes ont bénéficié d'un geste invasif car les pratiques ont mis un peu de temps à se mettre en place après avril 2017, on peut s'interroger sur le nombre de femmes qui, grâce à l'introduction du TGNi dans la stratégie de dépistage de la trisomie 21, ont pu « éviter » le recours au geste invasif.

Ainsi, dans notre population d'étude, sur la totalité des femmes présentant un risque intermédiaire à l'issue du dépistage par dosage des MSM (n=896), 26% d'entre elles (n=237) présentaient un risque compris entre 1/51 et 1/250. Sur les 237 femmes concernées, on a pu mettre en évidence la réalisation de 36 gestes invasifs.

Avant les recommandations d'avril 2017, ces 237 femmes se seraient vues proposer un geste invasif à visée diagnostique d'emblée, compte tenu de leur seuil de risque. Grâce à la mise en place du test ADNlc dans la stratégie de dépistage de la trisomie 21, 237 femmes ont donc pu éviter le recours à un geste invasif en 1<sup>ère</sup> intention.

Nos résultats sont cohérents avec l'hypothèse selon laquelle la montée en charge des tests ADNlc était associée à une diminution du recours au geste invasif dans la catégorie des femmes à risque intermédiaire.

## 2. Cas de trisomie 21 diagnostiqués et issues de grossesse

Selon le rapport annuel de l'activité de dépistage prénatal 2020 de l'ABM, il existe depuis 2016 une augmentation du nombre de diagnostics prénataux de trisomie 21 en France. Cette augmentation évolue dans un contexte de diminution du nombre total de naissances et d'augmentation de l'âge maternel. La situation observée dans notre population d'étude n'est pas en accord avec la littérature, puisque sur les 4 années d'intérêt, 19 trisomies fœtales ont été diagnostiquées, avec une répartition homogène du nombre de cas par an entre 2017 et 2019 (6 cas de trisomie 21 par an). Les données issues de l'année 2020 ont mis en évidence un seul diagnostic de trisomie 21 au sein de notre population d'étude, ce qui est en désaccord avec l'augmentation du nombre de diagnostics prénataux de trisomie 21 depuis 2016 en France.

Comme avancé précédemment, le fait que notre population d'étude soit réduite aux femmes issues du centre de dépistage du CHRU de Tours uniquement ne permet pas de conclure à une représentativité de l'échantillon de notre population d'étude.

Lorsque nous nous sommes intéressés au déroulé du dépistage ayant conduit au diagnostic d'une trisomie fœtale pour les 19 cas mentionnés, nous avons pu montrer que 26,3% d'entre eux (n=5) présentaient un TGNI positif. Pour les 73,7% restant (n=14), le dépistage par test ADNlc n'a pas été fait. Ceci est en accord avec les indications du test puisque les 14 cas ont été diagnostiqués pour des grossesses à risque élevé de trisomie 21 après dépistage par dosage des MSM.

Enfin, il est important de s'intéresser aux issues de grossesse de ces 19 cas de trisomie fœtale diagnostiqués. Ainsi, dans 78,9% des cas (n=15), les femmes enceintes ont choisi d'avoir recours à une interruption médicale de la grossesse. Pour au moins 8 d'entre elles, l'IMG a été réalisée avant 14SA, permettant de mettre un terme à la grossesse par voie chirurgicale (aspiration) et non par accouchement par voie basse. 2 femmes portant un fœtus atteint de trisomie 21 ont choisi de poursuivre leur grossesse et ont accouché d'un enfant vivant.

## **D. Forces et limites de l'étude**

Le travail présenté tire son originalité dans le fait qu'aucune étude de l'évolution des pratiques après la mise en place des tests ADNlc dans la stratégie de dépistage de la trisomie 21 n'avait été réalisée au CHRU de Tours par le passé.

Bien que nécessitant un travail conséquent pour le recueil de données, le choix d'une étude rétrospective a permis une facilité dans la mise en œuvre. Par ailleurs, ce type d'étude permet de générer simplement des hypothèses explicatives aux phénomènes observés.

L'effectif important a permis d'augmenter la puissance et la représentativité des résultats analysés. Nous avons choisi de prendre en compte 4 années de pratique, ce qui permet d'analyser et de commenter l'évolution au cours du temps.

Les limites principales de l'étude concernent les difficultés rencontrées pendant la collecte des données. En effet, comme explicité dans la partie V. *Discussion, A. Population d'étude*, les changements de logiciels au sein du CHRU de Tours et la multiplicité des sources disponibles ont pu contribuer à une perte d'information.

Par ailleurs, le caractère rétrospectif de l'étude entraîne un biais d'information, puisque les informations recueillies dépendent de facteurs externes et passés (les informations ont-elles toutes été renseignées ? Certaines données ont-elles été perdues lors de changements de logiciel ou d'opérateur ? Les données collectées ont-elles été renseignées de façon standardisée et reproductible ?).

Concernant la population d'étude, les femmes perdues de vue car ayant probablement effectué le suivi de leur grossesse hors CHRU ont diminué la puissance de l'étude.



Une limite importante concerne les données collectées pour l'année 2020. En effet, la pandémie de COVID-19 a entraîné une réorganisation des services et de l'offre de soins au niveau des centres hospitaliers. Le centre de dépistage des risques de grossesse du CHRU de Tours a fonctionné selon un rythme ponctué de fermetures du centre et de redirection des patientes en médecine de ville. Pendant les périodes où le centre accueillait des patientes, celles-ci ne pouvaient venir accompagnées, ce qui n'était pas le cas dans les cabinets libéraux. Ceci peut expliquer la faible affluence de patientes au cours de l'année 2020 et le fait que les effectifs soient diminués pour nos variables d'intérêt. Par conséquent, les données recueillies sur l'année 2020 ont été plus difficilement interprétables car ne reflétaient pas l'activité habituelle du CHRU en matière de dépistage prénatal.

## **VI. Conclusion**

La mise en place des tests ADN libre circulant dans la stratégie de dépistage de la trisomie 21 suite aux recommandations de la HAS en avril 2017 a connu un temps de latence avant sa complète intégration. Ce phénomène est dû à un manque de clarté dans le parcours de soins et à un décalage dans le temps entre la recommandation de l'utilisation du test, et son remboursement.

Bien que le nombre de prélèvements invasifs réalisés, toutes indications confondues, ait diminué en France depuis 2016, il semble, au sein de notre population d'étude, davantage corrélé au remboursement du test ADNlc qu'à son introduction dans la stratégie de dépistage. Par ailleurs, la diminution de recours au geste invasif est significative en termes de gestes évités pour une catégorie de femmes donnée (risque intermédiaire compris entre 1/51 et 1/250).

Pour enrichir ce travail, il serait intéressant d'effectuer une étude multicentrique qui permettrait de comparer la latence avant introduction effective du test ADNlc dans la stratégie de dépistage entre différents centres hospitaliers.

Par ailleurs, la crise sanitaire engendrée par le COVID-19 a perturbé l'offre de soins et une étude de la pratique sur plusieurs années est encore nécessaire pour affirmer des tendances d'évolution sur les variables d'intérêt.

Enfin, pour compléter l'étude conduite au sein du CHRU de Tours, il peut sembler pertinent de réaliser une étude qualitative sur le ressenti des patientes face au test ADN libre circulant, et plus précisément sur les motifs de refus de ce test, non invasif et sans risque pour le fœtus ou pour la mère.

# REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Syndrome de Down (trisomie 21) - Pédiatrie [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. [cité 19 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/p%C3%A9diatrie/anomalies-chromosomiques-et-g%C3%A9n%C3%A9tiques/syndrome-de-down-trisomie-21>
2. La trisomie 21 (Syndrome de Down) [Internet]. <https://www.passeportsante.net/>. 2013 [cité 19 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.passeportsante.net/fr/Maux/Problemes/Fiche.aspx?doc=trisomie-21>
3. Orphanet: Trisomie 21 [Internet]. [cité 19 juin 2020]. Disponible sur: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Lng=FR&Expert=870](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=870)
4. European Platform on Rare Disease Registration [Internet]. [cité 21 juin 2020]. Disponible sur: <https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu>
5. Âge moyen de la mère à l'accouchement | Insee [Internet]. [cité 2 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/2381390#graphique-figure1>
6. Les personnes à risque et la prévention de la trisomie 21 (Syndrome de Down) [Internet]. <https://www.passeportsante.net/>. 2013 [cité 5 août 2020]. Disponible sur: <https://www.passeportsante.net/fr/Maux/Problemes/Fiche.aspx?doc=trisomie-21-les-personnes-a-risque-et-la-prevention-de-la-trisomie-21-syndrome-de-down>
7. de Lyon C, de Saint-Etienne C. Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Trisomie 2. 2020;191.
8. Adamsbaum C, Akrich M, Bailleux É, Blanchot-Isola C, Boutet G, Carbonne B. Evaluation des stratégies de dépistage de la trisomie 21 - recommandation en santé publique. juin 2007;182.
9. HAS. [synthese\\_evaluation\\_des\\_strategies\\_de\\_depistage\\_de\\_la\\_trisomie\\_21.pdf](#) [Internet]. 2015. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/rapport\\_evaluation\\_des\\_strategies\\_de\\_depistage\\_de\\_la\\_trisomie\\_21.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/rapport_evaluation_des_strategies_de_depistage_de_la_trisomie_21.pdf)
10. [recommandation\\_trisomie\\_21.pdf](#) [Internet]. [cité 1 oct 2020]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-11/recommandation\\_trisomie\\_21.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-11/recommandation_trisomie_21.pdf)
11. Grossesse : naissance du centre de dépistage de Tours [Internet]. [cité 22 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.reseau-chu.org/article/grossesse-naissance-du-centre-de-depistage-de-tours/>
12. Bilan génétique - Gynécologie et obstétrique [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. [cité 2 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/gyn%C3%A9cologie-et-obst%C3%A9trique/conseil-et-bilan-g%C3%A9n%C3%A9tique-pr%C3%A9natal/bilan-g%C3%A9n%C3%A9tique>
13. Wilson RD, Gagnon A, Audibert F, Campagnolo C, Carroll J. Interventions et techniques de diagnostic prénatal visant l'obtention d'un prélèvement fœtal à des fins diagnostiques : Risques et avantages pour la mère et le fœtus. J Obstet Gynaecol Can. 1 déc 2016;38(12):S688-703.

14. Salomon LJ, Sotiriadis A, Wulff CB, Odibo A, Akolekar R. Risk of miscarriage following amniocentesis or chorionic villus sampling: systematic review of literature and updated meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019;54(4):442-51.
15. Lapaire O, Holzgreve W, Oosterwijk JC, Brinkhaus R, Bianchi DW. Georg Schmorl on Trophoblasts in the Maternal Circulation. *Placenta.* 1 janv 2007;28(1):1-5.
16. Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum - The Lancet [Internet]. [cité 21 nov 2020]. Disponible sur: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(97\)02174-0/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(97)02174-0/fulltext)
17. Dennis Lo YM, Chiu RWK. Noninvasive Prenatal Diagnosis of Fetal Chromosomal Aneuploidies by Maternal Plasma Nucleic Acid Analysis. *Clin Chem.* 1 mars 2008;54(3):461-6.
18. Y M Dennis Lo. Rapid Clearance of Fetal DNA from Maternal Plasma [Internet]. 1999 [cité 26 nov 2020]. Disponible sur: [https://www.cell.com/ajhg/fulltext/S0002-9297\(07\)61675-9](https://www.cell.com/ajhg/fulltext/S0002-9297(07)61675-9)
19. Les performances des tests ADN libre circulant pour le dépistage de la trisomie 21 foetale (volet 1) - recommandation en santé publique.pdf [Internet]. [cité 19 juin 2020]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-11/recommandation\\_trisomie\\_21.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-11/recommandation_trisomie_21.pdf)
20. HAS. Place des tests ADN libre circulant dans le sang maternel dans le dépistage de la trisomie 21 foetale - recommandation en santé publique. avr 2017;342.
21. Masson E. Dépistage combiné de la trisomie 21 au premier trimestre : à propos de cinq ans d'expérience prospective multicentrique [Internet]. EM-Consulte. [cité 4 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/262031/depistage-combine-de-la-trisomie21au-premier-trime>
22. CCAM en ligne - Consultation par chapitre [Internet]. [cité 26 sept 2021]. Disponible sur: [https://www.ameli.fr/accueil-de-la-ccam/trouver-un-acte/consultation-par-chapitre.php?chap=a%3A0%3A%7B%7D&add=9#chapitre\\_9](https://www.ameli.fr/accueil-de-la-ccam/trouver-un-acte/consultation-par-chapitre.php?chap=a%3A0%3A%7B%7D&add=9#chapitre_9)
23. TNB : Liste [Internet]. [cité 26 sept 2021]. Disponible sur: [http://www.codage.ext.cnamts.fr/cgi/nabm/cgiliste?p\\_code\\_nabm=&p\\_nom\\_court=CARYOTYPE&p\\_nb=6&p\\_site=AMELI](http://www.codage.ext.cnamts.fr/cgi/nabm/cgiliste?p_code_nabm=&p_nom_court=CARYOTYPE&p_nb=6&p_site=AMELI)
24. Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé. Questions éthiques associées au développement des tests génétiques foetaux sur sang maternel. CCNE; 2013 avr p. 50. Report No.: Avis n°120.
25. Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé. Avis sur les problèmes éthiques liés aux diagnostics anténatals : le diagnostic prénatal (DPN) et le diagnostic préimplantatoire (DPI). CCNE; 2009 oct p. 28. Report No.: Avis n°107.
26. Section 2 : Centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal (Articles R2131-10 à R2131-22) - Légifrance. In: Code de la Santé Publique [Internet]. [cité 7 sept 2021]. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/section\\_lc/LEGITEXT000006072665/LEGISCTA000006190393/#LEGISCTA000006190393](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/section_lc/LEGITEXT000006072665/LEGISCTA000006190393/#LEGISCTA000006190393)

27. communiqué du CNGOF du 17 juin 2016 - Recommandations pour l'utilisation de l'ADN foetal circulant dans le sang maternel pour le dépistage de la Trisomie 21.pdf [Internet]. [cité 19 avr 2021]. Disponible sur: [http://www.cngof.fr/component/rsfiles/apercu?path=Presse/2016/CNGOF\\_DPNI\\_17-06-16.pdf](http://www.cngof.fr/component/rsfiles/apercu?path=Presse/2016/CNGOF_DPNI_17-06-16.pdf)
28. Arrêté du 14 décembre 2018 modifiant l'arrêté du 23 juin 2009 modifié fixant les règles de bonnes pratiques en matière de dépistage et de diagnostic prénatals avec utilisation des marqueurs sériques maternels de trisomie 21 - Légifrance [Internet]. [cité 3 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000037833062/>
29. Agence de la biomédecine. Rapport annuel d'activité de diagnostic prénatal 2020 [Internet]. 2020 [cité 22 nov 2021] p. 43. Disponible sur: <https://rams.agence-biomedecine.fr/diagnostic-prenatal>
30. Agence de la biomédecine. Rapport annuel d'activité de diagnostic prénatal 2018 [Internet]. 2018 [cité 22 nov 2021]. Disponible sur: <https://rams-archives2018.agence-biomedecine.fr/diagnostic-prenatal-2017>
31. Agence de la biomédecine. Rapport annuel d'activité de diagnostic prénatal 2019 [Internet]. 2019 [cité 22 nov 2021]. Disponible sur: <https://rams-archives2019.agence-biomedecine.fr/diagnostic-prenatal>

# ANNEXES

**Annexe 1** : Fiche d'information aux femmes enceintes sur le dépistage de la trisomie 21 - HAS

**Annexe 2** : Fréquence de dépistage par MSM répartis par résultats de 2017 à 2020

**Annexe 3** : Répartition des dépistages par type de MSM en région Centre-Val de Loire en 2020

**Annexe 4** : Évolution du nombre total de femmes ayant eu un test ADN libre circulant dans le cadre du dépistage entre 2016 et 2020

**Annexe 5** : Évolution du nombre de caryotype fœtal entre 2013 et 2020



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

# LE DÉPISTAGE DE LA TRISOMIE 21

Décembre 2018

## **Vous attendez un bébé**



*Pendant votre grossesse, vous êtes suivie par des professionnels de santé qui s'assurent que vous et votre bébé allez bien.*

*La loi prévoit que toutes les femmes soient informées de la possibilité de réaliser un dépistage de la trisomie 21 au cours de leur grossesse. Ce dépistage, pris en charge par l'assurance maladie, n'est pas obligatoire. Vous êtes libre de choisir si vous souhaitez ou non le réaliser. Votre consentement écrit sera demandé à chaque étape du dépistage.*

*Ce document explique le déroulement du dépistage et du diagnostic de la trisomie 21 afin de vous aider à faire votre choix. N'hésitez pas à en parler aux professionnels qui vous accompagnent.*

## **Le dépistage évalue la probabilité de trisomie 21**

Grâce à une échographie et des prises de sang, le dépistage évalue la probabilité que le fœtus ait ou non une trisomie 21.

Un diagnostic (par analyse des chromosomes du fœtus suite à un prélèvement à travers le ventre) pourra ainsi être proposé uniquement aux femmes chez qui cette probabilité est très élevée.

**Si vous souhaitez réaliser ce dépistage, il est important de prendre vos rendez-vous le plus tôt possible afin que les examens puissent être faits dans le premier trimestre de votre grossesse.**



## **Qu'est-ce que la trisomie 21 ?**

La trisomie 21 est l'une des anomalies chromosomiques les plus fréquentes. Elle concerne environ 1 grossesse sur 400. Nous possédons 23 paires de chromosomes. Les personnes avec une trisomie 21 ont trois chromosomes 21 au lieu de deux.

Les conséquences les plus fréquentes sont un retard mental plus ou moins important, des malformations cardiaques ou digestives, des traits de visage caractéristiques mais qui n'empêchent pas l'enfant d'avoir une ressemblance avec ses parents.

La majorité des personnes avec une trisomie 21 peuvent, comme tout le monde, développer des relations affectives et mener une vie gratifiante pour elles-mêmes et leurs proches. L'éducation et l'accompagnement sont des facteurs importants pour le développement et l'épanouissement de ces enfants puis de ces adultes.

Pour en savoir plus rapprochez-vous de professionnels de santé et d'associations, telle que Trisomie 21 France (coordonnées à la fin de ce document).

## Au premier trimestre, le dépistage combine trois éléments

La première étape se passe dans le 3<sup>e</sup> mois de votre grossesse, entre 11 et 13 semaines d'aménorrhée (SA), c'est-à-dire d'absence de règles.

Elle évalue la probabilité que le fœtus ait une trisomie 21, en se fondant sur la combinaison de trois facteurs.

### 1 La mesure de la clarté nucale du fœtus, grâce à une échographie



La clarté nucale est un espace situé au niveau de la nuque du fœtus pendant le premier trimestre de la grossesse. Lorsque cet espace est trop grand, il peut être le signe d'une anomalie chromosomique. Dans certains cas, il peut être proposé de réaliser directement un examen diagnostique.

### 2 Le dosage de marqueurs sériques grâce à une prise de sang



Les marqueurs sériques sont des substances sécrétées par le placenta ou le fœtus, dont le taux est mesuré dans le sang maternel. Un taux plus élevé ou plus bas que la moyenne peut être le signe d'une trisomie 21.

### 3 Votre âge



Toutes les femmes peuvent être concernées par une trisomie 21, mais le risque augmente avec l'âge.

À l'issue de ces examens, le professionnel de santé qui vous suit vous communique votre résultat sous forme de probabilité appelée aussi risque : 1/758, 1/354, 1/59, etc.

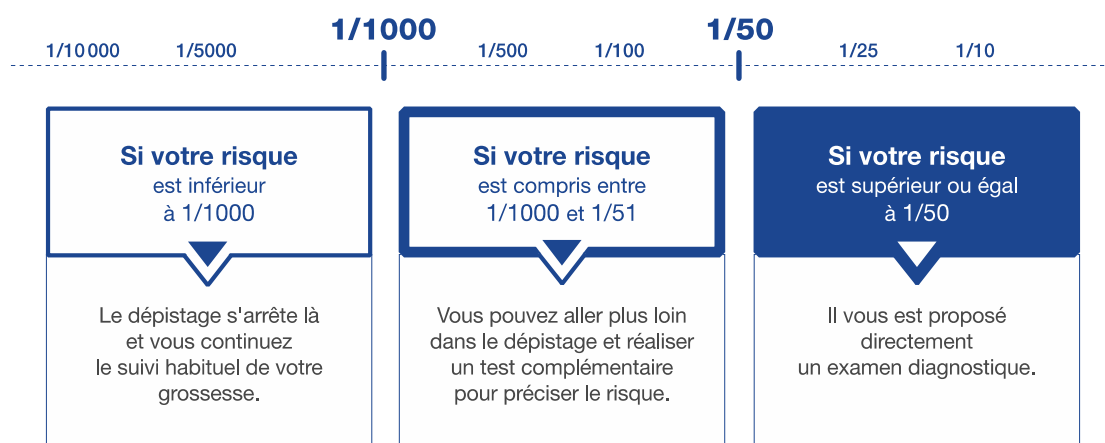
→ Exemple :

1/1520 signifie que votre fœtus a 1 risque sur 1520 d'avoir une trisomie. Autrement dit, dans 1519 cas sur 1520, votre fœtus n'en est pas porteur.

Il faut en moyenne une dizaine de jours pour obtenir le résultat.

## Que se passe-t-il à l'issue de cette étape ?

Le chiffre transmis pour définir le risque que votre fœtus ait une trisomie 21 vous permettra de vous situer dans une de ces trois fourchettes : inférieur à 1/1000, compris entre 1/1000 et 1/51 ou supérieur ou égal à 1/50.



## Un test complémentaire de dépistage peut être proposé pour préciser le risque



Si la probabilité d'avoir un fœtus avec une trisomie 21 est comprise entre 1/1000 et 1/51, un test complémentaire vous est proposé.

Pendant la grossesse, le placenta libère de l'ADN fœtal dans votre sang. L'ADN du fœtus se trouve donc mêlé au vôtre. À partir d'une **prise de sang**, on peut trier et doser les différents fragments d'ADN présents dans votre sang.

Si l'ADN provenant du chromosome 21 est présent en quantité anormalement élevée, cela signifie que le fœtus a une forte probabilité d'avoir une trisomie 21.

Ce test est appelé test **ADN LC T21** (pour test ADN libre circulant de la trisomie 21), ou parfois test DPNI (pour dépistage prénatal non invasif).

Il faut en moyenne une quinzaine de jours pour obtenir le résultat.

### Quel résultat en attendre ?

#### ↳ Si le résultat est négatif,

cela signifie que le test n'a pas décelé de trisomie 21 fœtale.

Le suivi habituel de votre grossesse se poursuit.

#### ↳ Si le résultat est positif,

la présence d'une trisomie 21 est très probable.

Un examen diagnostique est cependant nécessaire pour le confirmer.

À savoir : dans de rares cas, le test ADN LC T21 ne donne pas de résultat.

Le professionnel de santé qui vous suit vous indiquera quelles sont les différentes options dans votre situation.

## Si le risque est élevé, un examen diagnostique est proposé



Si le dépistage révèle une forte probabilité que le fœtus ait une trisomie 21, un examen diagnostique vous est proposé. Seul cet examen donne une information certaine sur l'absence ou la présence d'une trisomie 21. Là encore, le choix vous appartient.

L'examen consiste à analyser les chromosomes du fœtus soit, le plus souvent, après une **amniocentèse** (prélèvement d'un échantillon de liquide amniotique), soit après une **choriocentèse** (prélèvement d'un échantillon du placenta). Les prélèvements se font à travers le ventre de la femme enceinte.

Ces examens présentent un faible risque de fausse couche : 1 cas sur 1 000 pour l'amniocentèse et 2 cas sur 1 000 pour la choriocentèse selon les dernières études scientifiques.

La choriocentèse est possible à partir de 11 semaines d'aménorrhée (SA) et l'amniocentèse est possible à partir de 15 semaines d'aménorrhée (SA), c'est-à-dire au début du deuxième trimestre de votre grossesse.

Les résultats sont obtenus en moyenne en une quinzaine de jours et vous sont communiqués par votre médecin.

### Et après ?

↳ Si le diagnostic montre que le fœtus n'a pas de trisomie 21, le suivi habituel de votre grossesse se poursuit.

#### ↳ Si le diagnostic de trisomie 21

**est confirmé**, vous pourrez être accompagnée, prendre le temps de la réflexion, vous informer sur la trisomie 21, sur les possibilités de prise en charge et les aides que vous pourriez recevoir.

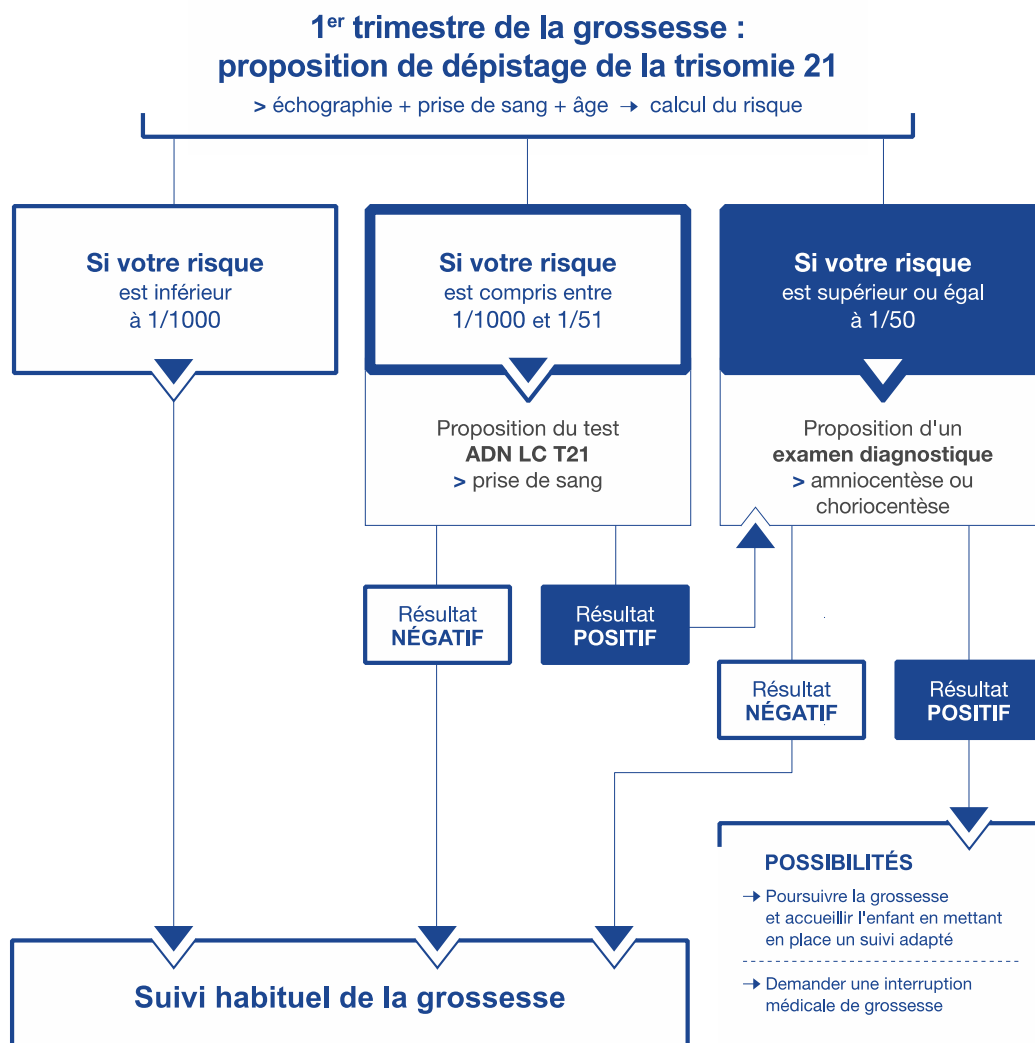
#### Vous aurez plusieurs possibilités :

- poursuivre votre grossesse en vous préparant à la naissance d'un enfant avec une trisomie 21 et mettre en place un suivi adapté. La loi permet aussi de confier l'enfant aux services de l'Aide sociale à l'enfance ;
- demander une interruption médicale de grossesse, comme le permet la loi.

Ce choix est difficile. Il peut être discuté au sein du couple. Dans tous les cas, il sera respecté et accompagné par les professionnels qui vous entourent.



## En bref



## Pour aller plus loin

**[www.trisomie21-france.org](http://www.trisomie21-france.org)** : Trisomie 21 France fédère des associations qui réunissent parents, personnes avec une trisomie 21 et professionnels. Elle comprend plusieurs antennes réparties partout en France et permet d'en savoir plus sur la vie avec une trisomie 21.

**[ciane.net](http://ciane.net)** : le Ciane est le collectif interassociatif autour de la naissance. Vous y trouverez notamment les coordonnées d'associations sur tout le territoire, qui peuvent vous accompagner pendant votre grossesse.

**[www.66millionsdimpatients.org](http://www.66millionsdimpatients.org)** : ce site est porté par France Assos Santé. Vous y trouverez des informations générales sur votre santé, vos droits, ou la qualité des soins.

**[www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)** : la HAS est une autorité publique indépendante à caractère scientifique. Elle développe la qualité dans le champ sanitaire, social et médico-social.

**Vous trouverez sur son site les modalités d'élaboration de ce document ainsi que des informations complémentaires sur le dépistage et le diagnostic prénatals de la trisomie 21.**

## **Annexe 2** : Fréquence de dépistage par MSM répartis par résultats de 2017 à 2020

Source : *Rapport d'activité annuel de diagnostic prénatal 2020, ABM*



**Tableau DPN4. Fréquence de dépistage par MSM répartis par résultat de 2017 à 2020<sup>(1)</sup>**

| Risque                  | % de femmes dépistées |      |      |      |
|-------------------------|-----------------------|------|------|------|
|                         | 2017                  | 2018 | 2019 | 2020 |
| < 1/1000                | 85,7                  | 86,1 | 83,3 | 83,1 |
| [1/1000 - 1/50[         | 13,5                  | 13,1 | 15,6 | 15,9 |
| • dont [1/1000 - 1/250[ | 10,1                  | 9,8  | 11,9 | 12,1 |
| • dont [1/250 - 1/50[   | 3,4                   | 3,3  | 3,7  | 3,8  |
| ≥ 1/50                  | 0,8                   | 0,8  | 1,0  | 1,0  |

(1) Les dépistages réalisés avec une clarté nucale  $\geq 3,5$ mm ne sont pas comptabilisés dans ce tableau.

## **Annexe 3** : Répartition des dépistages par type de MSM en région Centre-Val de Loire en 2020

Source : *Rapport d'activité annuel de diagnostic prénatal par région 2020, ABM*

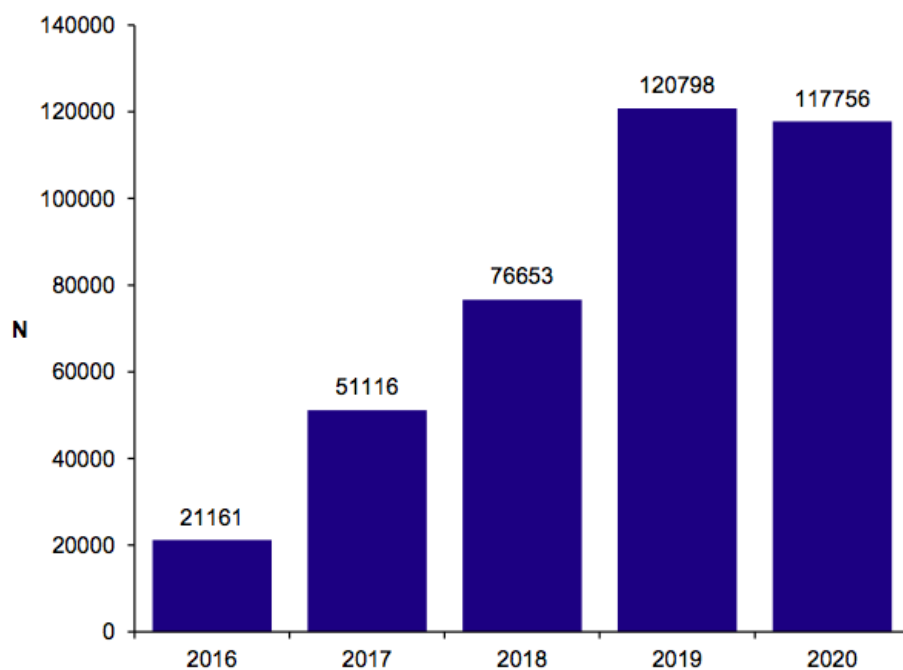
**Tableau DPN4\_R24. Nombre de femmes ayant réalisé un dépistage de la trisomie 21 par marqueurs sériques maternels dans un laboratoire de la région Centre-Val de Loire et en France en 2020**

| Type de marqueurs sériques maternels | Centre-Val de Loire |       | France           |       |
|--------------------------------------|---------------------|-------|------------------|-------|
|                                      | nombre d'examens    | %     | nombre d'examens | %     |
| 1 <sup>er</sup> trimestre            | 12947               | 85,6  | 541104           | 81,9  |
| 2 <sup>e</sup> trimestre             | 2186                | 14,4  | 119486           | 18,1  |
| Total                                | 15133               | 100,0 | 660590           | 100,0 |

**Annexe 4** : Évolution du nombre total de femmes ayant eu un test ADN libre circulant dans le cadre du dépistage entre 2016 et 2020

Source : *Rapport d'activité annuel de diagnostic prénatal 2020, ABM*

**Figure DPN2. Evolution du nombre total de femmes ayant eu un examen de recherche d'aneuploïdies par analyse d'ADN fœtal libre circulant dans le sang maternel dans le cadre du dépistage de 2016 à 2020<sup>(1)</sup>**



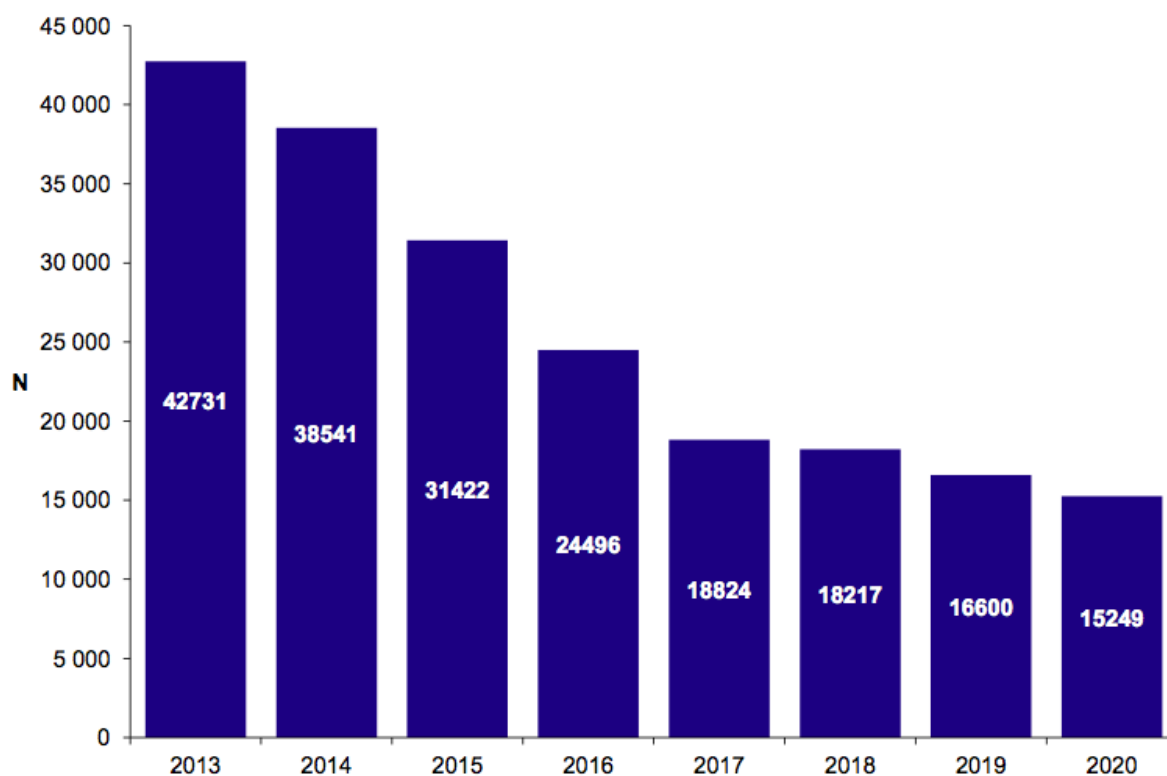
(1) En 2020, résultat provisoire dans l'attente de l'activité d'un laboratoire.

**Annexe 5** : Évolution du nombre de caryotype fœtaux réalisés entre 2013 et 2020

Source : *Rapport d'activité annuel de diagnostic prénatal 2020, ABM*



**Figure DPN3. Evolution du nombre de fœtus ayant bénéficié d'un examen du caryotype de 2013 à 2020<sup>(1)(2)</sup>**



(1) Avant 2019, les résultats portent sur le nombre d'examens réalisés ; à partir de 2019, les résultats portent sur le nombre de fœtus ayant eu un examen.

(2) En 2019, 2 laboratoires ont été dans l'impossibilité de transmettre leur activité.


## ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné (e) Valentine Massias

Déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. (*Décret n°92-657 du 13 juillet 1992*)

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature :



**SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN**

N° Étudiant : 21102257

N° Thèse : 113

Nom et Prénom : MASSIAS Valentine


Sujet : Développement des techniques d'ADN libre circulant dans la stratégie de  
dépietage de la trisomie 21 : étude rétrospective des pratiques sur quatre années  
au CHRU de Tours

Tours, le : 07/02/2022

Le(s) Directeur(s) de Thèse :



Vu et Transmis :  
Le Doyen



|   |       |
|---|-------|
| MASSIAS VALENTINE   | N°113 |
| <p align="center"><b>Développement des techniques d'ADN libre circulant dans la stratégie de dépistage de la trisomie 21 : étude rétrospective des pratiques sur quatre années au CHRU de Tours</b></p>   |       |
| <p>Le dépistage prénatal de la trisomie 21 a connu une évolution majeure au cours des dix dernières années, tant dans la stratégie adoptée que dans sa mise en œuvre en France, avec le développement de nouvelles techniques de dépistage performantes. Depuis la publication des recommandations de la Haute Autorité de Santé sur le sujet en avril 2017, les tests ADN libre circulant ont été introduits dans la stratégie de dépistage nationale. Nous avons conduit une étude rétrospective sur quatre ans (2017 à 2020) dont l'objectif était d'étudier l'évolution des pratiques à la maternité du CHRU de Tours en matière de dépistage prénatal de la trisomie 21. Toutes les femmes ayant bénéficié d'un dépistage par dosage des marqueurs sériques maternels entre le 1<sup>er</sup> janvier 2017 et le 31 décembre 2020 au centre de dépistage du CHRU ont été incluses. Nous avons montré que le nombre de TGNI réalisés avait significativement augmenté sur les années d'intérêt, et que 99% des tests étaient réalisés suite à l'estimation d'un risque intermédiaire de trisomie 21. Le taux de refus du test était faible (3%). Malgré le fait que nous n'ayons pu mettre en évidence de diminution significative des gestes invasifs pratiqués, nous avons pu estimer que pour 237 patientes à risque intermédiaire compris entre 1/51 et 1/250, le recours au geste invasif en 1<sup>ère</sup> intention avait été évité grâce à la réalisation d'un test ADNlc. Pour les 6 TGNI positifs de notre population, le diagnostic a pu être posé rapidement en vue d'une prise en charge adaptée et selon le souhait des couples. En conclusion, l'introduction des tests ADNlc dans la stratégie de dépistage de la trisomie 21 a permis d'éviter le recours au geste invasif dans certains cas et le nombre de pertes fœtales associées, tout en donnant l'opportunité d'un diagnostic plus précoce limitant d'éventuelles interruptions médicales de grossesse tardives.</p> |       |
| <p align="center">Dépistage prénatal - trisomie 21 – test ADN libre circulant – Dépistage Prénatal Non Invasif</p>  |       |
| <p><b><u>JURY</u></b></p> <p>PRÉSIDENT : Madame Cécile ENGUEHARD-GUEIFFIER – docteur en pharmacie</p> <p>MEMBRES : Madame Carine ARLICOT – gynécologue-obstétricien</p> <p align="center">Madame Sarah PEREIRA – docteur en pharmacie</p>   |       |
| <p align="center">SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 15 DECEMBRE 2021 A LA FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES « PHILIPPE MAUPAS » DE TOURS</p>  |       |