

Pierre-Alain Menoud<sup>1</sup>

# Le dépistage prénatal non invasif (DPNI/NIPT) des aneusomies chromosomiques

**Le dépistage non invasif des trisomies 21, 13, 18 et des aneusomies du chromosome X à partir d'une prise de sang chez la femme enceinte est disponible en Suisse depuis 2012. Ainsi, la recherche des anomalies de nombre de chromosomes chez le fœtus est possible depuis la 10<sup>ème</sup> semaine de grossesse.**

En Suisse, un test de dépistage biochimique des trisomies ( $\beta$ -hCG libre et PAPP-A) combiné à une échographie est proposé à toutes les femmes enceintes entre la 11<sup>ème</sup> et la 14<sup>ème</sup> semaine de grossesse. Ce test est non invasif et permet de calculer un risque

## Le DPNI est un test génétique soulevant inévitablement des questions éthiques, morales ou psychologiques.

de trisomie qui, lorsqu'il est supérieur à 1 sur 380, entraîne en général un examen diagnostique invasif tel qu'un prélèvement de villosités chorales ou, à partir de la 15<sup>ème</sup> semaine, une amniocentèse. La choriocentèse et l'amniocentèse sont des gestes invasifs et le risque de perdre le fœtus lié à ces deux examens est de 0,5 à 1%.

En Suisse, les femmes enceintes qui le désirent et qui financièrement peuvent déboursier entre 950 et 1350 francs, ont la possibilité de faire un test de dépistage prénatal des trisomies 13, 18 et 21 ainsi que des anomalies de nombre du chromosome X par une simple prise sang.

L'engouement pour ce test de dépistage non invasif (DPNI) qui n'est pas encore remboursé par les caisses-maladie est symptomatique de l'importance que donnent les futurs parents à s'assurer que l'enfant à naître sera en bonne santé. Le DPNI est un test génétique soulevant inévitablement des questions éthiques, morales ou psychologiques. Aujourd'hui, ce test est déjà intégré dans l'offre faite à la femme enceinte à l'instar du test de dépistage du premier trimestre, et les questions qu'en-

gendre le résultat d'un tel test doivent être posées avant même la demande pour qu'en cas de résultat positif, la mère, le couple soient mieux préparés à y faire face.

La première des choses est donc l'information donnée aux patientes: Que recherche ce test de dépistage? Quelle est sa sensibilité, sa spécificité, sa valeur prédictive positive ou négative? Le DPNI remplace-t-il le test du premier trimestre? Tous les tests disponibles sur le marché aujourd'hui ont-ils la même qualité? Pourquoi des différences de prix? Les questions sont nombreuses et le médecin est parfois bien en peine d'y répondre et c'est compréhensible, vu l'énergie que mettent les différents laboratoires à démontrer que leur test est le meilleur.

### La technique derrière le DPNI

Tous les tests actuellement disponibles sont basés sur le séquençage à haut débit de fragments d'ADN fœtal libre circulant dans le sang maternel. Un minimum de 3,5% à 4% d'ADN fœtal par rapport à l'ADN maternel circulant est nécessaire pour obtenir un résultat fiable. Les séquences d'ADN sont soit comptées et comparées à des séquences de référence soit les polymorphismes (variations génétiques non pathologiques) spécifiques aux fœtus sont comptés et soustraits aux polymorphismes de la mère.

### La qualité des différents tests de DPNI

Aujourd'hui, en Suisse, le médecin et la femme enceinte ont le choix entre quatre DPNI sur les six existants dans le monde. Que ce soit le test Panorama®, Praenatest®, Prendia® ou Harmony®, leur sensibilité et spécificité publiée est d'environ 99% pour la trisomie 21 et entre 97%-99% pour les autres

aneusomies. Tous ces tests ont été validés pour les anomalies de nombres des chromosomes 21, 13, 18 et X.

Des anomalies de structure ayant une prévalence indépendante de l'âge de la femme peuvent également être détectées: il s'agit de certaines microdélétions chromosomiques connues. Le seul test validé à ce jour permettant la recherche de cinq microdélétions (22q11.2, 1p36, les syndromes de Prader-Willi, Angelman et du Cri-du-chat) est le test Panorama®.

### Les valeurs prédictives des résultats de DPNI

La sensibilité d'un test de DPNI indique en pourcent le nombre des positifs détectés par le test sur l'ensemble des positifs analysés. La spécificité d'un test de DPNI indique en pourcent le nombre de négatifs détectés par le test sur l'ensemble des négatifs analysés. Sensibilité et spécificité sont indépendantes de la prévalence de la maladie dans la population.

Cependant, ce qui intéresse le médecin et la femme enceinte c'est la confiance qu'ils peuvent faire à un résultat négatif ou positif, en d'autres termes la valeur prédictive négative (c.-à-d. le pourcentage de chance qu'un résultat négatif soit vraiment négatif) ou la valeur prédictive positive (c.-à-d. le pourcentage de chance qu'un résultat positif soit vraiment positif). Un test de DPNI a une valeur prédictive négative (VPN) proche de 100% ce qui signifie que, si le résultat du DPNI est négatif, le risque que le fœtus soit atteint d'une trisomie recherchée est presque exclu. Il en va autrement de la valeur prédictive positive (VPP). Avec le recul de deux ans depuis les premiers DPNI, les statistiques montrent que la VPP pour l'ensemble des trisomies détectées est d'environ 80% à 85%.

<sup>1</sup> Dr Pierre-Alain Menoud, FAMH génétique médicale, Responsable du diagnostic moléculaire, Unilabs Lausanne

Les valeurs prédictives sont dépendantes à la fois de la sensibilité et de la spécificité du test mais aussi de la prévalence des trisomies qui restent relativement rares suivant l'âge maternel. Une particularité importante de l'ADN fœtal libre circulant dans le sang maternel est son origine placentaire. Or, de nombreuses anomalies chromosomiques mosaïques sont confinées au placenta et par conséquent ne reflètent pas forcément le caryotype fœtal. Pour ces deux raisons principalement, le DPNI n'est qu'un test de dépistage et non pas un test diagnostique. La seule analyse pouvant aboutir à un diagnostic aujourd'hui est l'amniocentèse. Par conséquent, tous les résultats de DPNI positifs doivent être confirmés par une analyse dite invasive.

**Indications et limitations du DPNI**

La Société Suisse de Génétique et la Commission d'éthique de l'Académie Suisse des Sciences ainsi que la Société Suisse de Gynécologie et d'Obstétrique ont émis des recommandations claires: Le DPNI, comme dépistage prénatal, doit faire partie des informations données aux patientes en début de grossesse, mais cet examen est d'abord une alternative aux gestes invasifs. Le nombre d'amniocentèses a d'ailleurs diminué de 67% depuis 2012.

Les femmes de plus de 35 ans, celles qui ont des antécédents familiaux de trisomies ou celles dont le risque calculé après le dépistage du premier trimestre se situe entre 1/380 et 1/50 et sans signe d'appel échographique sont susceptibles de bénéficier au mieux d'un DPNI. L'anxiété maternelle peut aussi être une indication au DPNI.

Le DPNI a cependant ses limitations: Il ne devrait pas être fait avant la 11<sup>ème</sup> semaine de grossesse et pas avant la 14<sup>ème</sup> si la femme a un IMC >35. Une clarté nucale supérieure à 3,5 ou une malformation détectée à l'échographie ou encore un risque au 1<sup>er</sup> trimestre supérieur à 1/50, nécessite un prélèvement de villosités choriales ou mieux une amniocentèse. Dans les cas de grossesses multiples et de dons d'ovocytes, certains tests ne peuvent pas être utilisés. Le DPNI ne correspond pas à un caryotype obtenu par des méthodes invasives et ne décèle pas toutes les délétions et duplications.

**Perspectives**

Le futur du DPNI est prometteur. Les laboratoires ont pratiquement terminé la validation de leur test sur des populations de femmes à bas risque avec des résultats tout à fait comparables à ceux obtenus avec leur validation sur la population à haut risque. De nombreuses études internationales sont en

**Nichtinvasiver Pränataltest (NIPT) auf Chromosomen-Aneusomien**

Der Nichtinvasive Pränataltest (NIPT) ist derzeit die leistungsfähigste Methode zur Erkennung von Trisomie 13, 18 und 21 sowie von Aneuploidien der Geschlechtschromosomen in Hochrisikogruppen (Sensibilität und Spezifität >99%). Während der negative Vorhersagewert eines NIPT-Ergebnisses nahe bei 100% liegt, wodurch die Zahl der Amniozentesen seit 2012 um 67% gesunken ist, kann ein positives Resultat auf ein Plazenta-Mosaik hindeuten; in diesem Fall ist eine Amniozentese erforderlich, um eine Diagnose zu stellen. Ein NIPT-Ergebnis hat also keinen diagnostischen Wert, ersetzt weder die biochemischen Tests noch die Ultraschalluntersuchung im ersten Trimester und stellt nicht alle Chromosomenanomalien fest. Der NIPT entspricht nicht einem aus dem Fruchtwasser bestimmten Karyotyp und weist eine Rate nicht interpretierbarer Ergebnisse von 2 bis 6% auf. Diese Untersuchung ist allerdings eine hervorragende Alternative zur Amniozentese, über die alle Schwangeren informiert werden sollten.

cours afin de déterminer l'économie de divers scénarios avec l'utilisation du DPNI intégré au test du premier trimestre. Leurs résultats seront utiles pour prendre une décision sur le remboursement du DPNI. Des demandes ont d'ailleurs été déposées à l'OFSP pour la prise en charge par les assurances.

Correspondance: Pierre-Alain.Menoud@unilabs.com

Sensibilité ou Taux de détection (TD) du DPNI	Taux de faux positifs (TFP) du DPNI	Rapport de probabilité (RP) d'un test positif (TD/TFP)	Rapport de probabilité (RP) d'un test négatif (1-TD/1-TFP)
99,3%	0,16%	620	1/143
Risque a priori (RAP) après test conventionnel du 1 <sup>er</sup> trimestre		Risque final incluant le résultat du DPNI et celui du test conventionnel (= RP x RAP)	Risque final incluant le résultat du DPNI et celui du test conventionnel (= RP x RAP)
1/50		12,4/1	1/7150
1/270		2,3/1	1/38600
1/1000		~1/2	1/143000

**Exemple de calcul de risque lorsque le résultat d'un test conventionnel du 1<sup>er</sup> trimestre est suivi d'un DPNI**

La recommandation pour un DPNI est indiquée lorsqu'il n'y a pas de signe d'appel échographique et que le risque calculé après le test du 1<sup>er</sup> trimestre se trouve entre 1/380 et 1/50.

L'exemple ci-dessus montre que si le résultat du DPNI est négatif, le risque combiné final est très faible alors que si le DPNI est positif, le risque combiné final ne permet pas de confirmer la présence d'une aneusomie. Dans le cas d'un risque a priori de 1/1000 après test conventionnel, un résultat positif de DPNI donne un risque final de 50% (1/2). C'est entre autre pour cette raison qu'une amniocentèse doit être effectuée pour confirmer le résultat. Par contre un résultat de DPNI négatif est rassurant.

**Références**

Vous trouverez la liste complète des références en ligne sous: [www.sulm.ch/f/pipette](http://www.sulm.ch/f/pipette) → Numéro actuel (n°4-2014).