

DÉPISTAGE DE LA TRISOMIE 21 (SYNDROME DE DOWN) - NIPT

Risque de trisomie 21 selon âge maternel :

- 20 – 25 ans : 11 à 13 / 10 000
- 26 – 30 ans : 14 à 19 / 10 000
- 31 – 35 ans : 20 à 45 / 10 000
- 36 - 40 ans : 60 à 155 / 10 000
- 41 – 45 ans : 200 à 615 / 10 000

Dépistage combiné de la trisomie 21 au 1er trimestre

(entre 11 sem et 13 sem et 6 jours d'aménorrhée)

- Marqueurs sériques maternel (PAPP-a, Béta HCG libre)
- Mesure de la clarté nucale et de la longueur crânio-caudale
- Age maternel

Environ 85% des femmes ont recours à ce dépistage. Le dépistage est considéré comme positif si le risque est $> 1/250$

Si le dépistage est positif, on réalise soit un prélèvement des villosités choriales (11 à 14 semaines) ou une amniocentèse (à partir de la 15^{ème} semaine).

Ces procédures invasives provoquent environ 1% de fausses couches.

Le dépistage combiné a une valeur prédictive positive de $1/30$, 29 femmes sur 30 ayant un résultat positif lors du dépistage combiné ne sont pas porteuses d'un enfant trisomique.

Le dépistage combiné au 1er trimestre permet de dépister 85 à 90% des cas de trisomie 21.

Il est réalisable en cas de grossesse gémellaire, la sensibilité du dépistage étant moindre (un seul dosage pour les marqueurs sériques maternels).

Le dépistage combiné détermine le risque de trisomie 21 (Syndrome de Down), de trisomie 13 (syndrome de Patau) et de trisomie 18 (syndrome d'Edwards).

Les enfants atteints de trisomie 13 ou 18 meurent généralement pendant la grossesse ou peu de temps après la naissance.

Dépistage de la pré-éclampsie

(entre 11 sem et 13 sem et 6 jours d'aménorrhée)

La pré-éclampsie est la 1^{ère} cause de morbi-mortalité liée à la grossesse en Europe occidentale (1 à 2%).

Son dépistage est possible (détermination du risque, logiciels de calcul, même principe que la trisomie). Association dosages sériques de PAPP-A et de PLGF (Placental Growth Factor) et d'une série de renseignements cliniques concernant la patiente et la grossesse en cours. Renseignements cliniques nécessaires : Datation de la grossesse par échographie et mesure longueur crânio-caudale (LLC), mesure de la tension artérielle.

Un dépistage précoce de la pré-éclampsie permet la mise en œuvre d'un suivi plus soutenu de la patiente et l'administration d'aspirine à faible dose à partir de la 16^{ème} semaine (diminution significative du nombre de cas et du nombre de formes sévères)

Dépistage prénatal non invasif de la trisomie 21 (NIPT ou DPNI)

1997 : Découverte de l'ADN fœtal circulant dans le plasma maternel (Lo YM, Lancet)

L'ADN fœtal est présent dans le sang maternel dès la 5^{ème} semaine d'aménorrhée, sa concentration augmente progressivement au cours de la grossesse, il est totalement éliminé du sang maternel 48H après l'accouchement.

L'ADN fœtal du sang maternel est utilisé depuis une dizaine d'année pour le génotypage rhésus D fœtal et pour la détermination du sexe (pathologies génétiques liées au sexe).

Depuis +/- 5 ans, il est également possible de rechercher les trisomies.

Le NIPT (trisomies) est réalisable à partir de la 11^{ème} semaine de grossesse (quantité de sang fœtal circulant insuffisante auparavant).

En Belgique, il est actuellement réalisé par les centres de génétique agréés. Son coût (actuel, janvier 2016) est de 390 Euros. Il sera remboursé (sous conditions) par la sécurité sociale dans les semaines à venir (en attente de parution au moniteur). Condition de remboursement prévue : Risque combiné calculé de trisomie 21 $> 1/600$. Le NIPT permet de détecter les trisomies 21, 13 et 18. On peut lui associer la détermination du sexe et des anomalies chromosomiques liées au sexe.

Un séquençage complet du génome est également possible. Il n'est pas réalisé en routine courante. Son coût (actuel) est élevé.

Le NIPT ne peut être effectué en cas de grossesse gémellaire dichorionique (ou de grossesse multiple), si la mère a eu une transfusion sanguine dans les 3 mois avant la prise de sang, une thérapie par cellules souches, une immunothérapie ou une transplantation d'organe.

Le NIPT n'est pas recommandé en cas d'anomalies échographiques fœtales (y compris clarté nucale > 3.5 mm) ou si la mère pesait plus de 100 KG avant la grossesse (fiabilité du NIPT diminuée).

La sensibilité du NIPT est de plus de 99,9%. Cela signifie que sur 1000 fœtus atteints de trisomie, plus de 999 sont détectés, mais ils ne le sont pas tous. Il ne peut détecter le mosaïcisme (seulement une fraction des cellules trisomiques), les micro-délétions et les micro-duplications. Il ne détecte pas les anomalies monogéniques (mucoviscidose, X fragile).

Dans 1% des cas, le NIPT donne un résultat faussement positif. C'est pourquoi un NIPT positif doit toujours être confirmé par un prélèvement invasif (ponction des villosités chorales ou amniocentèse).

Dans 3 à 5% des cas, le NIPT échoue et ne peut être effectué. Cela peut être dû à un prélèvement avant la 11^{ème} semaine de grossesse, à un poids maternel trop élevé ou à une raison technique. Dans certains cas, un second prélèvement, non facturé, sera proposé.

Comment dépister la trisomie 21

L'échographie au 1^{er} trimestre ne peut être remise en cause, elle permet de définir l'âge gestationnel, les grossesses multiples, la détection de diverses malformations (en dehors de la trisomie), le dépistage de 50% des cas de trisomie.

Le NIPT pour toutes n'est pas accepté par la sécurité sociale, son coût est élevé (390 Euros actuellement), certaines patientes de milieu socioprofessionnel élevé le demandent systématiquement.

L'absence de dépistage combiné au 1^{er} trimestre a quelques inconvénients :

Dans 3 à 5 % des cas, le test échoue. Il faut alors réaliser un dépistage classique au 2^{ème} trimestre, moins performant.

Le risque de pré-éclampsie ne peut pas être déterminé (dépistage dans un avenir proche ?)

Personne ne met en cause le NIPT en cas de risque élevé de trisomie (>1/250). Il remplace avantageusement la ponction des villosités chorales ou l'amniocentèse et évite ainsi de nombreuses fausses couches. Actuellement, la sécurité sociale rembourse les tests invasifs, mais ne rembourse pas (encore) le NIPT si le risque combiné est > 1/250.

Le seuil (dépistage 1^{er} trimestre) à partir duquel le NIPT peut être remboursé est très discutable. Divers avis ont été émis, remboursement si risque > 1/250, ou > 1/300, ou > 1/600, ou > 1/1000, ou pour toutes les patientes

Problèmes éthiques, que dépister ?

Le séquençage complet du génome est possible.

Le petit Connor Levy, né à Philadelphie le 18 mai 2014 se porte bien, il est le premier bébé né après FIV et après que ses parents aient passé en revue son génome complet.

Quelles sont les limites acceptables ? Le Président Lincoln était atteint de la maladie de Marfan.

Pour de très nombreux variants génétiques, l'impact clinique futur comporte beaucoup d'incertitudes.

Certains renseignent dès maintenant les anomalies chromosomiques liées au sexe. Que faire en cas de Klinefelter par exemple ?

Référence :

- Françoise Muller, Hôpital Robert Debré
- Vincent Bours, CHU Liège
- Rapport KCE 2014

Rédaction : Dr Edmond Renard