

Juin 2015

Le dépistage prénatal avancé non invasif dans le sang maternel sera-t-il la plus grande avancée en médecine prénatale depuis l'utilisation du distilbène ?

Prs Yves Ville et Laurent Salomon

Groupe hospitalier universitaire Necker-Enfants Malades, université Paris-Descartes

La convocation de ce spectre dans un éditorial n'est pas un refus borné d'un progrès technologique majeur dans notre discipline. Il est un appel à la prudence et à l'appropriation médicale non complaisante d'une offensive commerciale dont les intérêts financiers trouvent un écho naïf, voire coupable, dans une partie de la communauté médico-scientifique.

Comment un test dont la sensibilité et la spécificité sont proches de 99 % et l'innocuité pour la grossesse en cours a priori absolue pourrait-il concourir à une dégradation de la qualité de notre prise en charge ? Parce que la performance technique n'est pas synonyme de bénéfice clinique et que ce bénéfice potentiel mérite d'être évalué en fonction du contexte d'implémentation choisi.

1. Si le dépistage prénatal avancé non invasif (DPANI) est proposé en alternative au test de référence (caryotype sur amniocentèse ou biopsie de trophoblaste) dans une sous-population de femmes sélectionnées sur la base d'un premier test (dont le seuil, actuellement fixé à 1/250, pourrait être modulé) combinant au minimum l'âge maternel et une échographie du premier trimestre de qualité.

➤ Il ne pourra pas être une alternative acceptable lorsque le risque est particulièrement élevé (risque de retard de la prise en charge ou d'une autre anomalie). En effet, le dépistage combiné du premier trimestre, fondé sur la combinaison de la valeur d'une échographie de qualité et de celle du dosage des marqueurs sériques à l'âge maternel pour un terme précisément déterminé, permet l'identification d'anomalies chromosomiques autres que la trisomie 21 dans 20 à 30 % des cas. Le DPANI ne les dépiste pas toutes et a une sensibilité moindre pour les trisomies 18 et 13 que pour la trisomie 21.

➤ Il ne pourra pas non plus être proposé dès lors qu'il existe une anomalie échographique, une vraie hyperclarté nucale ou des marqueurs biologiques très déséquilibrés, ce qui concerne actuellement près de 30 % des femmes à risque.

➤ Les échecs du test sont plus fréquents dans un groupe qui est à plus haut risque d'anomalies du caryotype, bien qu'un problème technique préanalytique ou analytique puisse en être la cause. La

sagesse sera donc de recommander un prélèvement pour ce groupe de femmes qui pourrait représenter 1 à 5 % des cas.

➤ Toutes les femmes avec un DPANI positif devront en outre avoir un prélèvement invasif de confirmation.

Au total, dans cette stratégie d'implémentation, ce ne sont pas 95 % des prélèvements qui seraient évités, mais au mieux 60 %. Dans les études récentes, le risque de fausse couche après amniocentèse et biopsie de trophoblaste est de 0,1 à 0,2 %, et la cytogénétique moléculaire permet par la technique de CGH array de diagnostiquer raisonnablement des remaniements de structure de l'ordre du mégabase. Le bénéfice de soustraire ces 60 % d'amniocentèse est donc bien incertain. C'est d'ailleurs le critère de jugement principal de l'étude SAFE 21, qui a inclus à ce jour plus de 1 300 patientes avec un risque combiné supérieur à 1/250, dont un quart ont décidé seules d'opter pour moitié pour un caryotype et pour moitié pour un DPANI. Les trois quarts ont accepté d'être randomisées entre ces deux possibilités, et l'expression d'une préférence si un libre choix leur était vraiment donné serait d'environ 60 % en faveur du DPANI. L'expression du choix de ces femmes en situation réelle de réaliser un choix éclairé et autonome après un dépistage combiné positif est donc loin d'être univoque.

En outre :

➤ Le résultat du DPANI doit être modulé en fonction du risque initial de la patiente : 2 femmes avec un DPANI négatif ne sont pas du tout comparables selon que leur risque initial était de 1/20 ou de 1/200.

➤ Le DPANI n'est ni un diagnostic ni un test qualitatif. Il est fondé sur le dépassement ou non d'un Z-score prédéterminé qui va conditionner un taux de faux positifs, qui sera d'autant plus important que l'on voudra diminuer le risque de faux négatifs. Si les taux de faux positifs et de faux négatifs s'établissent aux alentours de 0,1 et 1 % en population, le risque d'erreur peut être très différent à l'échelle de la patiente en fonction de son résultat exact qui n'est pas révélé par le laboratoire.

➤ Pire, la fraction d'ADN foetal au sein de l'ADN maternel circulant total émerge comme un facteur essentiel de la performance du DPANI. Cette fraction est comprise entre 4 et 20 %, et l'impact de ce taux est majeur sur la performance du test. Ainsi, le facteur de diminution du risque avec un DPANI négatif ne serait que de 3 pour les valeurs les plus basses (soit le même rapport de vraisemblance que notre genetic scan échographique) et jusqu'à plus de 10 000 pour les plus hautes. Un exemple concret pour un risque a priori de 1/20 avec un DPANI négatif, le laboratoire rend aujourd'hui un

pseudo-risque inférieur à 1/10 000 alors que si la fraction foetale n'est que de 5 %, le risque est, en fait, encore de 1/160 !

2. Si le DPANI était proposé en population générale, c'est-à-dire à toutes les femmes sans distinction, sa valeur prédictive positive s'effondrerait (pour une femme dont le risque initial est de 1/10 000, un résultat positif de DPANI a 10 fois plus de chance d'être un faux positif qu'un vrai positif). Le taux d'échecs techniques générerait par ailleurs autant de prélèvements invasifs que notre dépistage actuel...

De plus :

Une régression de la qualité des échographies du premier trimestre dans le contexte du DPANI est une perspective réaliste. Il n'existe pas aujourd'hui suffisamment d'opérateurs qualifiés, et ceux-ci portent une responsabilité importante pour laquelle ils sont mal rémunérés. Le scénario qu'une baisse de vigilance des opérateurs compétents et celui d'un retour aux affaires des autres à l'aune de la "puissance" du DPANI sont plus que plausibles, ce qui pourrait entraîner un retard ou une absence de diagnostic de malformations ou de syndromes dont la sémiologie échographique directe ou indirecte au premier trimestre sera ignorée.

De nombreuses situations cliniques peuvent également engendrer des faux positifs, et elles seront d'autant plus fréquentes que le test sera largement proposé. Elles devront être parfaitement maîtrisées pour éviter des interruptions médicales de grossesse non justifiées : des mosaïques confinées au placenta, des anomalies des gonosomes maternels, des phénomènes de vanishing twin et la présence de certaines tumeurs.

En conclusion

Nous sommes entrés dans une ère nouvelle du dépistage génétique prénatal dont la trisomie 21 est à la fois la première utilisation mais aussi un paradigme. Notre devoir et le salut de nos patientes sont dans la rationalisation non seulement de l'utilisation de ces nouveaux tests, mais aussi de notre apprentissage. Nous ne devons pas laisser l'enjeu commercial qui a présidé à la mise sur le marché du DPANI et le besoin, aussi légitime puisse-t-il être, d'amortissement des coûts de développement consenti par les compagnies privées, à l'origine de ce développement, obscurcir notre jugement par une pression et une urgence qui n'ont pas de fondement médical.