

DPNI : argumentaire et recommandations

Rapport HAS Avril 2017

Situation du dépistage de la T21 en France

- **Mise en place du dépistage MSM1T en 2010**
- **Patientes à haut risque : 8,8% en 2009 vs 4,1% en 2014**
- **Caryotypes réalisés : 79105 en 2009 vs 38541 en 2014**
- **VPP 1,3% en 2009 (MSM2T) vs 4,1% en 2014**
- **VPP MSM1T à 5,6% vs 2,3% pour MSM2T + CN**
- **VPP ET1 s'est améliorée de 10% en 2009 à 19% en 2014**
- **VPP ET2 et ET3 est à 4,2% (idem MSM1T)**
- **Remarque HAS : la performance du dépistage n'est pas évaluée avec exactitude à l'échelon national ; il n'y a pas de suivi exhaustif de toutes les grossesses ; il n'y a pas de registre des naissances avec malformations congénitales.**

Performance des tests ADNlc T21 et organisation à l'étranger

- **Méta-analyse réalisée par la HAS (53 études)**
- **Globalement : taux de détection > 99% et taux de faux-positifs < 1%**
- **DPNI post-conditionnels MSM avec seuils 1/250 ; 1/300 ; 1/500 ; 1/1000 ; 1/2500**
- **DPNI en 1^{ère} ligne : Italie ; Pays-Bas ; USA**
- **Pas de recommandations claires : Belgique ; Australie ; Canada**
- **1^{er} juillet 2017 : Belgique DPNI à toutes les patientes**

Evaluation médico-économique

- Comparaison des coûts et des conséquences de différentes stratégies de dépistage par rapport à la stratégie de dépistage actuelle.
- Cinq stratégies étudiées, avec leurs sous-variantes (17 stratégies).

Tableau 2. Stratégies testées

Stratégie	Définition du seuil de risque après le dépistage combiné du 1 ^{er} trimestre	Test proposé après un dépistage combiné du 1 ^{er} trimestre [+] au seuil de risque défini
S1	[1/250; 1[Caryotype foetal
S2a	[1/250; 1[ADNIcT21
S2b	[1/1 000; 1[ADNIcT21
S2c	[1/2 500; 1[ADNIcT21
S3a	[1/50; 1[Caryotype foetal
	[1/1 000; 1/50[ADNIcT21
S3b	[1/100; 1[Caryotype foetal
	[1/1 000; 1/100[ADNIcT21
S3c	[1/250; 1[Caryotype foetal
	[1/1 000; 1/250[ADNIcT21
S4a	[1/50; 1[Caryotype foetal
	[1/2 500; 1/50[ADNIcT21
S4b	[1/100; 1[Caryotype foetal
	[1/2 500; 1/100[ADNIcT21
S4c	[1/250; 1[Caryotype foetal
	[1/2 500; 1/250[ADNIcT21
S5	[0 ; 1[ADNIcT21

Stratégie actuelle

Stratégie retenue

DPNI sans MSM

A noter : suite à un test ADNIcT21 positif, un examen invasif à visée diagnostique est toujours supposé être proposé.

Hors coût des MSM ; population des 521 456 ayant MSM1T

Très efficace

Stratégie	Nb femmes concernées	Caryo	T21 diagn	Coût total	Faux Pos	Faux Neg
CN \geq 3,5	3332		566	1 598 435	2581	0
S1 actuel Caryo -> 250	16180	14146	742	65 458 530	13 404	179
S1 mais DPNI -> 250	16180	816	788	65 458 530	29	193
S2 et S3 DPNI -> 1000	58455	976 à 14 408	867 à 921	83 350 529 83 867 920	109 à 13 487	96 à 108
S2 et S4 DPNI -> 2500	125 618	1141 à 14 572	905 à 959	111 221 102 111 738 492	235 à 13 614	56 à 68
S5 DPNI à toutes	521 456	1935	954	234 957 270	982	16

DPNI fait par 100%

Faux NEG MSM1T

Hors coût des MSM ; population des 521 456 ayant MSM1T

Stratégie	Nb femmes concernées	Caryo réalisés	T21 diagn	Coût total	Faux-Pos	Faux - Neg
CN \geq 3,5	3332		566	1 598 435	2581	0
S1 actuel Caryo -> 250	16180	14146	742	65 458 530	13 404	179
S3a retenue caryo -> 50 DPNI -> 51- 1000	58455	3014	909	83 350 529	2105 (MSM1T)	99

Nb de caryotype divisé par 4

20% de T21 diagnostiquées en plus en prénatal

20% de coût supplémentaire

Nb d'enfant T21 nés divisé par deux.

Pourquoi ces seuils ?

- **1/50** pour le caryotype préférentiellement au DPNI ?

Il n'existe pas de publication ni de bilan concernant les microdélétions observées dans ce groupe particulier (soit âge maternel élevé, soit CN plus élevée, soit MSM anormaux). Le DPNI ne met pas en évidence les microdélétions.

- **1/1000** : pourquoi pas 1/500 ? 1/750 ? 1/822 ? 1/2500 ?

1/2500 : coût/efficacité bien moindre

1/500 : avancée faible sur le nb de cas dépistés mais aussi effet

« zone dangereuse » liée à **l'incertitude sur les mesures, en particulier de l'échographie**, en raison de la pente de la courbe du LR de la mesure de CN. Une incertitude de 0,3 mm (2,5 mm ou 2,8 mm) conduit à des risques très différents. Il fallait s'éloigner de la zone avec trop de risque sur le mesure de CN. La pente du LR des MSM est plus faible et la zone d'incertitude sur les mesures beaucoup mieux contrôlée. De plus effet du **bornage de hCGβ**.

Conséquences biochimiques sur l'existence de nouveaux seuils décisionnels

- 1/50 : appliquer les critères définis pour 1/250 (repasse, ...)
- 1/1000 : définir des critères qualité.
- **Discussion ABA**

Etat des lieux sur les préférences sociétales

Voir le rapport

Evaluation des aspects éthiques

Voir le rapport

Etat des lieux sur les problématiques organisationnelles

- **Qualité de l'information à la patiente**
- **Qualité technique**
- **Qualité du rendu du résultat : harmonisation**
- **Equité d'accès et de prise en charge de ce dépistage**
- **Gestion et stockage des données (cadre juridique pour durée et nature)**
- **Mise en place d'un système d'assurance-qualité adapté ADNlcT21**
- **Marquage CE obligatoire**
- **Critères de qualité : niveau de performance, seuil d'activité, délai de rendu, compétences des praticiens.**
- **Cas des « sans résultat » : avis CPDPN et conseil génétique**
- **Evaluation de l'impact en population : suivi des performances du test ; impact en termes d'anxiété ; réévaluation médico-économique**

RECOMMANDATIONS

- Concernent les grossesses monofoetales
- Concernent la trisomie 21 (ni T18, ni T13, ni microdélétions, ni all génome)
- **Concerne toutes les femmes enceintes ayant un niveau de risque compris entre 1/1000 et 1/51 à l'issue du dépistage MSM (MSM1T principalement).**
- Caryotype d'emblée si risque MSM $\geq 1/50$, sauf préférence ADNfcT21 de la femme.
- Caryotype de confirmation nécessaire pour le diagnostic de T21
- Dépistage MSM1T préconisé
- ET1 à toutes les femmes selon critères qualité HAS
- Cas des CN $\geq 3,5$ mm : caryotype d'emblée
- ET2 ou ET3 : signe d'appel = caryotype d'emblée
- Absence de résultat : avis CPDPN et consultation de génétique, mais prise en charge du caryotype si la patiente le désire.

- **MMSM2T** pour les grossesses prises en charge tardivement, mais à 15-16 sa (**éviter 14 semaines**)
- **Eviter MSM2T + CN** (en raison du rapport ABM)
- Grossesses **multiples** : « laisser ouverte cette possibilité mais avec évaluation des performances »
- **MSM atypiques** : règles de bonne pratique inchangées
- Grossesses **AMP** : place des test ADNlc à définir
- Dépistage T18 et T13 par ADNlc à évaluer
- Dépistage des microdélétions à évaluer

Suivi et Evaluation

- **Suivi de l'utilisation des tests ADNlcT21**
- **Pertes foetales évitée**
- **Anxiété des femmes**
- **Analyse médico-économique après 3 ans d'utilisation**
- **Evaluation du dépistage prénatal des autres aneuploidies et microdélétions**

Résumé des Indications du DPNI

SIGNE d'APPEL	DPNI
CN > 3,5 mm	NON
SAE 2T ou 3T	NON
MSM1T seuil de risque	1/1000
MSM2T seuil de risque	1/1000
MSM2T + CN (non recommandé)	1/1000
MSM atypiques	NON
MSM profil T18	NON
Grossesses PMA	1/1000
Grossesses gémellaires	1/1000 MSM2T ou DPNI direct ?

Les questions non résolues

- **Patientes avec DPNI « sans résultat » et avec MSM entre 1/250 et 1/1000 :
amniocentèse proposée et prise en charge ou seuil 1/250 comme avant ?**
- **All génome : Oui ? Non ? Selon le laboratoire DPNI ?**
- **Jumeau évanescent : le DPNI n'est pas la méthode de choix, quel délai ?**
- **Commentaires à ajouter sur la fiche MSM ? Lesquels ?**

Décrets, arrêtés, circulaires

TEXTES GÉNÉRAUX

MINISTÈRE DES AFFAIRES SOCIALES ET DE LA SANTÉ

Décret n° 2017-808 du 5 mai 2017 relatif à l'introduction dans la liste des examens de diagnostic prénatal des examens de génétique portant sur l'ADN foetal libre circulant dans le sang maternel

NOR : AFSP1628784D

1° Après le 2° du I de l'article R. 2131-1, il est inséré un 3° ainsi rédigé :

« 3° Les examens de génétique portant sur l'ADN foetal libre circulant dans le sang maternel. » ;

2° Le I de l'article R. 2131-2-1 est remplacé par les dispositions suivantes :

« I. – Les conditions de prescription et de réalisation des examens mentionnés à l'article R. 2131-1, telles que définies à la présente section, peuvent être précisées par arrêté du ministre chargé de la santé pris sur proposition du directeur général de l'Agence de la biomédecine après avis de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. » ;

4° L'article R. 2131-6 est remplacé par les dispositions suivantes :

« *Art. R. 2131-6.* – Pour obtenir l'autorisation mentionnée à l'article R. 2131-5-5, l'établissement public de santé ou le laboratoire de biologie médicale doit disposer des équipements nécessaires à la mise en œuvre de ces activités dans des conditions en garantissant la qualité et la sécurité, telles que définies par les règles de bonnes pratiques prévues à l'article R. 2131-2-2.

« Il doit en outre disposer d'une pièce destinée aux entretiens avec les familles concernées par le diagnostic prénatal. »