

—
ACCOMPAGNER L'INNOVATION
AU SERVICE DE TOUS LES PATIENTS



—
LES JOURNÉES
DE **L'AGENCE**
DE LA **BIOMÉDECINE**



—
Centre universitaire
des Saints-Pères
PARIS René Descartes

—
18 & 19 MAI 2017

 agence de la
Biomédecine

Place des tests ADN libre circulant dans le sang maternel dans le dépistage de la trisomie 21 fœtale

Les recommandations de la Haute Autorité de santé

Dr Olivier Scemama

Adjoint au chef du service évaluation économique et santé
publique

Haute Autorité de santé

Contexte de l'évaluation (1)

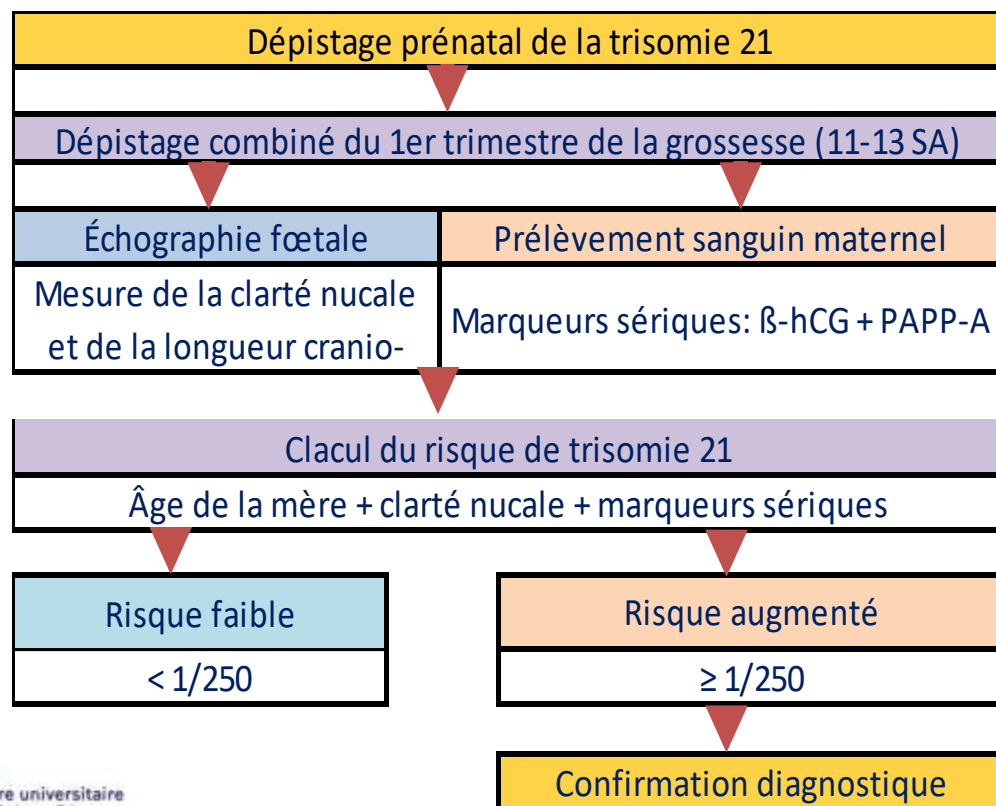
Demande

- Formulée par la **DGS** et motivée par la disponibilité de nouveaux tests sur le marché français mais non remboursés
- **Objectif** : actualiser les recommandations de la HAS de 2007 sur le dépistage de la T21 fœtale en prenant en compte les impacts attendus de l'introduction des tests ADNlcT21 (y compris médico-économiques)

Réalisations

- **Volet 1** publié en novembre 2015, portant notamment sur les performances des tests ADNlcT21 et leur place dans les recommandations étrangères
- **Volet 2** sur la place des tests ADNlcT21 dans le dépistage de la T21 fœtale (réunion de cadrage organisée le 27 novembre 2015, note de cadrage validée par le Collège en janvier 2016, recommandations validées par le Collège en avril 2017)

Contexte de l'évaluation (2) Le dépistage de la trisomie 21 foétale



Si le dépistage combiné du 1er trimestre n'a pu être réalisé :

- dépistage séquentiel intégré = marqueurs sériques au 2ème trimestre + clarté nucale et longueur cranio-caudale au 1er trimestre

- marqueurs sériques seuls au 2ème trimestre.

Accès direct au caryotype foetal :

- Clarté nucale \geq 3,5mm
- Autres signes d'appel écho. (échographie 1^{er}, 2^{ème} ou 3^{ème} trimestre)

Contexte de l'évaluation (3)

Les tests ADNcT21

Principes généraux

- Analyse de séquences d'ADN en libre circulation dans le sang maternel durant la grossesse
 - $\approx 10\%$ sont d'origine fœtale (taux variable avec l'âge de la grossesse et l'IMC)
 - À partir de la 10ème SA (fraction fœtale $>4\%$)
- Excès de matériel chromosomique du chr21 lorsque le fœtus est porteur de cette anomalie génétique
- L'analyse ne différencie pas les fractions d'ADN fœtales et maternelles.

Techniques

- Globale: analyse de l'intégralité du génome ou séquençage massif parallèle d'ADN / Ciblée: analyse des séquences spécifiques du chr21 (puces à ADN, digital analysis of selected regions, SNP)
- Quelle que soit la méthode, l'interprétation des données est une estimation statistique de la sur-représentation ou non du chr21.

Démarche mise en œuvre (1)

Une évaluation pluridisciplinaire

Réalisations	Participants
Coordination	C. Sambuc, O. Scemama
Actualisation du volet 1	A. Cohen-Akenine, R. Delaveyne
Revue de la littérature médico-économique	M. Cognet et 3 internes (J. Li, M. Bourdoncle, A. Berthelot)
Évaluation médico-économique : - Structure et hypothèses du modèle - Analyse des données françaises - Analyse des données de la littérature étrangère - Modélisation, analyses, présentation et interprétation des résultats	C. Sambuc A. Cohen-Akenine et 1 interne (coûts A. Drezet) R. Delaveyne et méta-analyse L. Pibouleau S. Druais
État des lieux sur les préférences sociales	C. Sambuc
Évaluation des aspects éthiques	C. Sambuc
État des lieux des pb organisationnelles	R. Delaveyne
Recommandations	O. Scemama & réflexion en équipe

Démarche mise en œuvre (2) Echanges avec les experts

Groupe de travail

- De nombreuses disciplines et spécialités concernées et importance de la représentation des usagers
- 75 candidatures, 25 participants retenus : une forte mobilisation et des experts très motivés
- 3 réunions entre mai et fin novembre 2016

Comité Qualité des Données

- 13 participants regroupant les principaux « producteurs » de données (l'ABM, l'association CUB, 3 équipes de recherche dont les équipes SAFE21 et DEPOSA, l'hôpital américain de Paris et les 2 principaux laboratoires français, Cerba et Biomnis)
- 2 réunions du Comité (13 participants) et des réunions individuelles avec les différentes équipes sur les données françaises
- Auditions organisées lors d'une réunion du GT

Groupe de lecture

- 76 relecteurs avec un taux de réponse de 85% et une forte adhésion aux recommandations et, plus globalement, à l'évaluation proposée

Principaux résultats (1)

Performances des tests ADNlcT21

Méta-analyse réalisée par la HAS

- 33 études portant sur les femmes enceintes à haut risque de T21 fœtale ($\geq 1/250$) et 20 études en population générale
- Sensibilité et spécificité élevées (taux de détection $>99\%$ et un taux de FP $<1\%$), mais hétérogénéité liée à la variabilité dans les caractéristiques des études incluses (niveau de risque de T21, sous-populations retenues, type de test ADNlcT21, valeur seuil du score de risque)

Validation

- Résultats concordants avec ceux des cinq méta-analyses publiées entre 2015 et mars 2017

Principaux résultats (2)

Analyse coût-conséquences

Objectif :

- comparer les résultats de santé et les coûts associés à différentes stratégies incluant un test ADNlcT21 en fonction des résultats du dépistage combiné, la stratégie de dépistage standard actuelle et la stratégie « universelle » dans laquelle un test ADNlcT21 remplace le dosage des marqueurs sériques

Population :

- grossesses monofoetales évolutives à 11 SA : ~800 000 femmes/an (dépistage combiné avec CN <3,5mm : ~520 000 femmes/an)

Modélisation :

- modèle de novo sous Excel de type arbre de décision avec analyse coût-conséquences sans pondération des critères, estimés sur la durée de dépistage : T21 fœtales diagnostiquées suite au dépistage, FP, FN, pertes fœtales induites et « échecs/arrêts » du dépistage.

10 stratégies comparées :

- Variation des bornes de seuil de risque (estimé par le dépistage combiné du 1^{er} trimestre) déterminant le choix de proposer un test ADNlcT21 ou un caryotype fœtal

Principaux résultats (3) Analyse coût-conséquences

Par rapport à la stratégie standard (et sur 520 000 femmes) :

	T21	Caryotypes	Pertes foetales	Faux négatifs	Faux positifs	Coût annuel
Standard	742	14166	19,5	179	13404	65,5M€
[1/250-1[≈ +45	-13330	≈ -18	≈ +14	≈ -13375	≈ +0,44M€
[1/1000-1[≈ +125	-13170	≈ -18	≈ -71	≈ -13295	≈ +18M€
[1/1000- 1/50[≈ +165	-11132	≈ -15	≈ -80	≈ -11299	≈ +18M€

Entre ces 3 stratégies:

- **Proposer une borne basse à 1/1000 par rapport à 1/250** : + T21 foetales diagnostiquées (≈+80), FN (≈-85) , ≈ pertes foetales, coût sup. de ≈+17,5M€/an
- **Proposer un caryotype foetal d'emblée si risque de T21 foetale \geq 1/50** : nécessite d'arbitrer entre + pertes foetales (≈+3) et + FP (≈2000) vs. + T21 foetales diagnostiquées (≈ +40) et - FN (≈ -9), ≈ coût.

Principaux résultats (4) Analyse des préférences sociales

L'analyse de 2 études françaises et de 24 études étrangères a mis en évidence :

- Une variabilité potentielle des préférences concernant les caractéristiques des tests et les choix exprimés
- Des différences selon la situation : préf. pour les tests ADNlcT21 plus marquée en situation hypothétique de choix qu'en situation réelle (les femmes enceintes à risque « intermédiaire » sembleraient plus enclines à recourir à un test ADNlcT21 que celles à « haut risque »)
- L'impact potentiel de facteurs individuels sur les choix (en particulier : risque estimé, âge maternel, mode de conception, parité, attitude face à l'IMG ou âge gestationnel)
- Une proportion non négligeable de femmes ne souhaitant pas réaliser le dépistage ou au contraire souhaitant l'information la plus fiable et complète sur le risque de T21 foétale.

Principaux résultats (5) Analyse des aspects éthiques

Des désaccords raisonnables au regard des principes de :

- Bienfaisance – non malfeasance : durée du dépistage, population concernée, impact sur l'information concernant la T21 et les autres anomalies chr. , PF, risques associés à l'interruption de grossesse.
- Respect de l'autonomie : difficulté d'informer et d'accompagner les femmes avec 3 éléments susceptibles de complexifier la transmission de l'info par rapport à la procédure standard :
 - introduction d'une étape
 - redéfinition et élargissement de la notion de risque
 - catégorisation de plusieurs niveaux de risque

Des enjeux éthiques amenant à souligner l'importance devant être accordée à :

- L'accueil et soutien aux personnes porteuses d'une T21 et à leur famille
- L'équité d'accès à ces tests et à l'information
- La juste allocation des ressources en cas de coût sup. pour la collectivité
- L'étendue des résultats susceptibles d'être recherchés par ces tests et la possibilité de faire des découvertes fortuites (non évalués)

Principaux résultats (6) Analyse des aspects organisationnels

Les problématiques organisationnelles identifiées portent sur :

- L'équité en termes d'accès :
 - au dépistage
 - à une information appropriée et loyale
 - à une prise en charge financière (en général et dans des situations particulières)
- La qualité technique de l'ensemble de la procédure de dépistage
- La qualité de l'information donnée à la femme enceinte
 - temps de consultation, formation des professionnels, mise à disposition de support d'information, règles de décision du circuit de l'information
- L'accompagnement des femmes pour l'interprétation des résultats et la disponibilité des ressources pour répondre à un besoin de conseil génétique pouvant être croissant
- La gestion et le stockage des données dans le respect de la confidentialité des données

Recommandations de la HAS (1) Concernant la place des tests ADNlcT21 dans le dépistage

La HAS **recommande** qu'à l'issue du dépistage par dosage des marqueurs sériques (à titre principal dépistage combiné du 1er trimestre) :

- Un **test ADNlcT21** soit proposé à toutes les femmes enceintes dont le niveau de risque de trisomie 21 fœtale est compris **entre 1/1000 et 1/51**.
- Un **caryotype fœtal** puisse être proposé **d'emblée** à toutes les femmes enceintes dont le niveau de risque de trisomie 21 fœtale est **supérieur ou égal à 1/50**. Un test ADNlcT21 pourra cependant être réalisé avant un éventuel caryotype fœtal selon la préférence de la femme enceinte.

La HAS **insiste** sur le fait que :

- Le test ADNlcT21 **ne remplace** pas le caryotype fœtal.
- La procédure standard de dépistage préconisée est le **dépistage combiné**.
- L'**accès** de toutes les femmes à une **échographie** biométrique et morphologique entre 11+0j et 13+6j SA (qualité HAS) doit être garanti.
- L'intégration du test ADNlcT21 **ne remet pas en question** la proposition de caryotype fœtal (ou ACPA) **en cas de CN $\geq 3,5\text{mm}$** (ou >99ème percentile) et autres signes d'appel écho. conformément à la procédure standard.

Recommandations de la HAS (2) Concernant les conditions de mise en œuvre

La HAS considère que l'intégration des tests ADNlcT21 doit respecter certaines conditions afin de **garantir la qualité de la procédure de dépistage et le libre choix éclairé des femmes enceintes.**

- Impact des changements de procédure sur la façon dont les femmes et les professionnels de santé appréhendent la notion même de risque de trisomie 21 fœtale et sur l'anxiété éventuelle des femmes enceintes.

La HAS recommande ainsi la **mise en place d'un système d'assurance-qualité** pour la réalisation des tests ADNlcT21 qui s'intègre dans la dynamique existante et la démarche d'accréditation des laboratoires.

- Nécessité de réfléchir à la mise en place d'un **contrôle de qualité externe**, à la définition de **critères de performances** minimales des tests et de **critères de qualité** (notamment taux de non rendu et délai de rendu des résultats, compétence des praticiens, éventuellement seuil d'activité pour les laboratoires), à une **harmonisation du format de rendu** des résultats de ces tests et à une **clarification de l'encadrement juridique** concernant le type de données à conserver et leur durée de conservation.

Recommandations de la HAS (3) Concernant les conditions de mise en œuvre

La HAS insiste également sur la nécessité de garantir aux femmes enceintes un **accès équitable à une information loyale, adaptée et à un accompagnement de qualité**

- Évoquer l'ensemble des étapes possibles du dépistage **dès la première consultation** afin de limiter l'anxiété et de laisser un temps de réflexion suffisant pour la prise de décision de la femme enceinte
- Respecter les **différents temps d'information et de rendu des résultats des tests** plutôt qu'un temps unique
- Garantir la délivrance d'une **information appropriée et harmonisée** par les différents professionnels compétents impliqués dans la procédure de dépistage (aux différents temps de dépistage et de diagnostic)
- Insister sur le rôle des réseaux de santé en périnatalité, en lien avec les Centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal (CPDPN) et les sociétés savantes dans l'élaboration et la **mise en œuvre des modalités de formation et d'information** les plus adaptées en direction des professionnels de santé comme des femmes enceintes

Recommandations de la HAS (4) Concernant l'information et la CAT en cas d'échecs

Rappel sur le **contenu de l'information à délivrer** devant permettre aux femmes enceintes de:

- comprendre ce qu'est la trisomie 21
- connaître les modalités de prise en charge des personnes porteuses de T21 et d'aide aux familles, les modalités de dépistage existantes, avantages et inconvénients des tests proposés, la notion de risque et la distinction entre risque et diagnostic de certitude, possibilités en matière de prélèvement pour le diagnostic prénatal et en matière de prise en charge de la grossesse en cas de diagnostic T21 fœtale.

Nécessité d'élaboration d'un outil pédagogique d'information

- présentant aux femmes enceintes les différentes étapes du dépistage, la place des différents tests et les info. qu'ils permettent de recueillir.

Recommandation dans le cas où 2 tests ADNlcT21 consécutifs ne permettraient pas d'obtenir un résultat interprétable:

- un avis d'un CPDPN et une orientation des femmes ou des couples vers un conseil génétique selon les résultats du caryotype fœtal.

Recommandations de la HAS (5) Concernant les conditions de suivi et d'évaluation

La HAS souligne l'importance d'évaluer l'impact du changement de procédure de dépistage et recommande que :

- Soit organisé un **suivi en vie réelle** de l'utilisation des tests ADNcT21, des performances de la procédure mise en place et de l'impact de l'introduction de ces tests notamment en termes de pertes fœtales évitées et d'anxiété des femmes enceintes
- Soit envisagée une **réévaluation à courte échéance** (3 ans après l'introduction des tests ADNcT21) de la procédure de dépistage de la T21, et que soit associée une **évaluation du dépistage prénatal des autres aneuploïdies et microdélétions**

Rappel de la position du groupe de pilotage de l'ABM «dépistage de la T21 au 1^{er} trimestre» sur le **dépistage séquentiel intégré** considérant sa performance :

- Proposition «d'interrompre l'utilisation de cette modalité [de dépistage] et de la remplacer par le dosage des marqueurs sériques du deuxième trimestre, chaque fois que la coordination entre la date de l'échographie et la date du prélèvement sanguin pour les marqueurs sériques du premier trimestre n'a pas pu être satisfaite».

Prochaines étapes

Elaboration de différents formats en vue de la diffusion des recommandations

Des travaux pouvant impliquer la HAS visant à

- Accompagner les professionnels de santé (assurance qualité, délivrance de l'information)
- Organiser le suivi et la réévaluation

Nécessaire décision de mise en application des recommandations

- Modification du cadre réglementaire (décret du 5 mai 2017 / modification de l'arrêté du 23 juin 2009)
- Inscription des tests ADNIcT21 à la NABM

Remerciements

Aux membres :

- Du groupe de travail
- Du comité qualité des données (et notamment à l'ABM)
- Du groupe de lecture

Documents disponibles en ligne sur le site de la HAS

www.has-sante.fr