

*COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS
Président : Professeur F. Puech*

**EXTRAIT des
Mises à jour
en gynécologie médicale
Volume 2010**

Publié le 10 décembre 2010

—



*TRENTE-QUATRIÈMES JOURNÉES NATIONALES
Paris, 2010*

Dépistage de la trisomie 21 au 1^{er} trimestre - Un an après

R. FAVRE, A.S. WEINGERTNER, I. NISAND *
(Strasbourg)

Résumé

L'arrêté du 23 juin 2009 réglementant le dépistage prénatal combiné de la trisomie 21 au premier trimestre de la grossesse a été publié au Journal Officiel. Toutes les études internationales, notamment anglaises, réalisées depuis longtemps montrent l'intérêt de pratiquer de la sorte, c'est-à-dire de combiner l'âge maternel, l'âge gestationnel, la mesure de la clarté nucale et les marqueurs sériques du premier trimestre entre 11 et 13 semaines d'aménorrhée et 6 jours, en un calcul unique. La performance de cette stratégie combinée précoce semble supérieure à la stratégie actuelle en augmentant le taux de détection et en diminuant le taux de faux positifs. La mise en place de cette stratégie n'a pas été sans difficulté sur le territoire. Nous décrivons dans un premier temps les performances du risque combiné, puis du risque intégré dans notre pratique. Puis les nombreux problèmes inhérents à ce changement majeur de notre approche du dépistage sont abordés.

Le principal problème est le manque d'autonomie des patientes face à ce dépistage massif.

Mots clés : dépistage prénatal, trisomie 21, clarté nucale, marqueurs sériques, autonomie, consentement

* CMCO - 19 rue Louis Pasteur - BP 120 - 67303 Schiltigheim cedex

Déclaration publique d'intérêt

Je soussigné, Romain Favre, atteste n'avoir aucun conflit d'intérêt.

INTRODUCTION

La trisomie 21 reste la plus fréquente des anomalies chromosomiques avec une incidence d'1 nouveau-né sur 770 naissances [1]. Celle-ci est fortement corrélée à l'âge maternel et le diagnostic prénatal de cette affection repose sur l'établissement d'un caryotype foetal. Longtemps réservée aux femmes âgées de 38 ans et plus [1], la restriction du diagnostic prénatal liée à l'âge est un non-sens puisque 70 % des enfants trisomiques naissent de mères ayant moins de 35 ans [2]. Il est donc important de disposer d'analyses permettant de repérer, avec la meilleure sensibilité et la plus grande spécificité possibles, les patientes présentant un risque accru. Depuis 1997, d'autres stratégies ont alors été explorées, et en premier lieu le dépistage par les marqueurs sériques maternels. Ce dépistage de la trisomie 21 combinant l'âge maternel et les marqueurs sériques du deuxième trimestre permettait un taux de détection de la trisomie 21 de l'ordre de 70 % pour un taux de faux positifs de 6,5 % [3].

Le dépistage au premier trimestre qui inclut l'âge maternel, l'âge gestationnel, la mesure échographique de la clarté nucale foetale et le dosage des marqueurs sériques maternels du premier trimestre semble plus performant. De larges études prospectives ont en effet montré que pour un taux de faux positifs de 5 %, environ 90 % des fœtus trisomiques devaient pouvoir être dépistés [4, 5]. En conséquence, l'arrêté du 23 juin 2009 a fixé les règles de bonnes pratiques en matière de dépistage et de diagnostic prénatal de la trisomie 21, et le dépistage combiné du premier trimestre devient la norme en France [6]. Son objectif est clairement d'améliorer les pratiques afin de réduire le taux de prélèvements invasifs tout en proposant un dépistage le plus sensible possible aux femmes qui le souhaitent, selon des modalités organisationnelles précises, simples et reproductibles, permettant

l'accessibilité à un plus grand nombre. Cet arrêté a été suivi en juillet 2009 par une décision de l'union nationale des caisses d'assurance maladie de modifier la liste des actes et prestations pris en charge. Cette décision est parue au JO le 27 octobre 2009. Un délai d'un mois à compter de la décision est nécessaire pour être effective. Ainsi cette nouvelle stratégie de dépistage combiné au premier trimestre est en place depuis le 27 novembre 2009. Ce texte définit les indications retenues pour le remboursement du caryotype, on observe que l'indication « âge maternel supérieur ou égal à 38 ans » n'est plus retenue pour permettre un remboursement de la caisse.

Il est encore trop tôt pour réellement estimer le retentissement sur la pratique quotidienne au niveau national de cette modification majeure de stratégie de dépistage. Ainsi, nous allons utiliser notre propre expérience du dépistage combiné dans les 4 dernières années pour évaluer le retentissement possible pour les patientes. Dans un second temps, nous aborderons les problèmes liés à cette nouvelle approche.

LE DÉPISTAGE COMBINÉ DU PREMIER TRIMESTRE

Le calcul du risque au premier trimestre s'appuie sur l'âge maternel, l'âge gestationnel, le dosage des marqueurs sériques du 1^{er} trimestre et sur la mesure de la clarté nucale (CN) en fonction de la longueur crânio-caudale de l'embryon entre 11 + 0 SA et 13 + 6 SA, soit pour une longueur de 45 à 84 mm.

Âge maternel, âge gestationnel

Il est bien connu que la prévalence de la trisomie 21 augmente en fonction de l'âge maternel (Figure 1) [7]. L'augmentation de l'âge maternel à la première grossesse explique pourquoi ce taux de naissance d'enfants trisomiques n'a pas réellement diminué au cours du temps. Il est par contre bien démontré qu'environ 1/3 des fœtus trisomiques aboutissent à une mort fœtale *in utero* entre 12 semaines et le terme de la grossesse (Tableau 1) [7]. L'âge gestationnel est calculé à partir de la longueur crânio-caudale (LCC).

Figure 1 - Prévalence de la trisomie 21 selon l'âge maternel à terme en dehors de tout diagnostic prénatal (d'après Nicolaïdes [7])

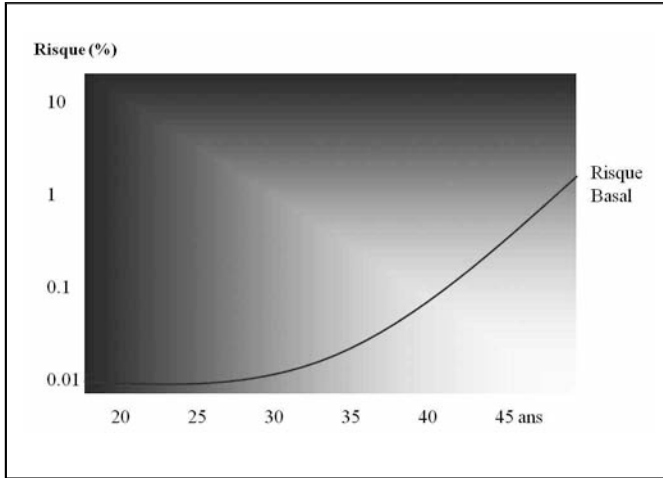


Tableau 1 - Estimation de la prévalence de la trisomie 21 en fonction du terme de la grossesse (d'après Nicolaïdes [7])

| Âge maternel | Âge gestationnel | | | |
|--------------|------------------|---------|---------|---------|
| | 12 | 14 | 16 | 20 |
| 20 | 1/1 068 | 1/1 140 | 1/1 200 | 1/1 295 |
| 25 | 1/946 | 1/1 009 | 1/1 062 | 1/1 147 |
| 30 | 1/626 | 1/668 | 1/703 | 1/759 |
| 35 | 1/249 | 1/266 | 1/280 | 1/302 |
| 40 | 1/68 | 1/72 | 1/76 | 1/82 |

Clarté nucale

La mesure de la LCC permet d'estimer une clarté nucale attendue, qui est fonction de cette longueur crânio-caudale (Figure 2) [8]. La mesure effectuée sera ainsi comparée à celle attendue. Cette comparaison correspond au multiple de la médiane (MoM). Sa mesure peut être réalisée par voie abdominale ou endovaginale. La qualité du cliché et de la mesure doit être auto-évaluée par l'échographiste en se basant soit sur le score de Herman [9], soit à partir d'autres grilles de lecture

Figure 2 - Mesure de la LCC



Figure 3 - Mesure de la clarté nucale



telles que celle du Collège français d'échographie fœtale [10]. L'échographiste doit par ailleurs produire 2 clichés explicites (CN et LCC) permettant de juger les critères de qualité pour garantir la fiabilité de la mesure (Figure 3).

Finalement, les logiciels agréés, marqués CE, permettront de calculer un facteur de vraisemblance, ou likelihood ratio (LR). Le risque individuel d'une patiente correspond à son risque de base multiplié par ce LR.

Les marqueurs sériques maternels du premier trimestre

Les dosages biochimiques au premier trimestre comprennent la fraction libre de la β -HCG, et surtout la PAPP-A (Pregnancy-Associated Plasma Protein-A) [1].

La β -hCG libre est d'origine placentaire. En cas de trisomie 21, son taux est plus élevé, 1,79-2,15 multiple de la médiane (MoM). L'utilisation de ce seul dosage pour le dépistage de la trisomie 21 permet un taux de détection de 33 %.

La PAPP-A est une glycoprotéine tétramérique également synthétisée par le placenta. Le taux sérique maternel augmente au cours de la grossesse. Lors de trisomie 21, les taux de PAPP-A sont abaissés, soit 0,3-0,74 MoM. Son utilisation isolée dans le dépistage permet une détection de 40 % des enfants trisomiques.

Toutefois, ces deux marqueurs évoluent de manière différente au cours du premier trimestre, Malone [11] compare le MoM en fonction de l'âge gestationnel, on observe ainsi que la PAPP-A est très pertinente en début de grossesse, alors que la β -HCG libre est supérieure en fin de premier trimestre (Tableau 2). Le taux de détection passe de 51 % à 37 % pour la PAPP-A et de 22 à 29 % pour la β -HCG. Cette réalité implique ainsi un compromis, mais la PAPP-A est clairement plus pertinente.

Tableau 2 - Évolution du multiple de la médiane en cas de trisomie 21 en fonction du terme de la grossesse (d'après Malone [11])

| | 11 sem. | 12 sem. | 13 sem. |
|--------------------|------------------|------------------|------------------|
| PAPP-A | 0,31 (0,18-0,52) | 0,46 (0,36-0,59) | 0,74 (0,51-1,08) |
| β -HCG libre | 2,08 (1,16-3,70) | 1,79 (1,21-2,66) | 2,42 (1,52-3,85) |
| Taux de détection | 11 sem. | 12 sem. | 13 sem. |
| PAPP-A | 51 % | 44 % | 37 % |
| β -HCG libre | 22 % | 25 % | 29 % |

Dans une large étude prospective incluant 56 771 grossesses singletons, Kagan montre que pour les grossesses normales, la médiane de β -HCG libre est de 1,0 MoM et que la médiane de la PAPP-A est de 1,0 MoM, alors qu'en cas de trisomie 21, les médianes respectives sont de 2,0 et 0,5 MoM [12].

Le dépistage associant l'âge maternel, la β -HCG libre et la PAPP-A atteint un taux de détection de 62 % pour 5 % de faux positifs pour Wald [13].

En associant l'âge maternel, l'âge gestationnel, les marqueurs sériques et la mesure de la clarté nucale selon les critères définis précédemment, les performances du dépistage atteignent 87 % de sensibilité pour un taux d'amniocentèse limité à 5 % [14]. Kagan montre par ailleurs que les performances du dépistage vont dépendre de l'âge gestationnel auquel les marqueurs sériques seront prélevés et de l'âge gestationnel auquel la clarté nucale sera mesurée (Tableau 3) [12].

Tableau 3 - Performances du dépistage combiné du premier trimestre en fonction des âges gestationnels auxquels la mesure échographique de la clarté nucale et le dosage biologique des marqueurs sériques sont réalisés (d'après Kagan et al. [12])

| FP (%) | Échographie et prise de sang (SA) | | | Échographie à 12 SA | | Échographie à 13 SA | |
|--------|-----------------------------------|----|----|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| | 11 | 12 | 13 | Prélèvement sanguin 10 SA | Prélèvement sanguin 11 SA | Prélèvement sanguin 10 SA | Prélèvement sanguin 11 SA |
| 1 | 83 | 76 | 69 | 88 | 81 | 85 | 78 |
| 2 | 88 | 83 | 75 | 92 | 87 | 90 | 83 |
| 3 | 92 | 85 | 79 | 94 | 89 | 92 | 86 |
| 4 | 93 | 88 | 81 | 95 | 91 | 94 | 88 |
| 5 | 94 | 90 | 83 | 96 | 92 | 95 | 90 |
| 10 | 97 | 94 | 89 | 98 | 96 | 97 | 94 |

NOTRE EXPÉRIENCE DU RISQUE COMBINÉ

Dans le cadre d'un travail prospectif avec accord du CPP Alsace, nous avons fait l'expérience du passage au risque combiné au premier trimestre depuis 5 ans. Notre travail porte sur une population de la grande région Est de 12 822 patientes ayant pu bénéficier de ce test depuis 2004. 311 patientes ont été exclues pour diverses raisons (2,4 %),

la plus fréquente raison d'exclusion est une échographie trop tardive, soit 112 femmes. Sur l'ensemble de la population, 397 patientes sont à risque (3,14 %). En fait, seules 258 seront prélevées (2 %). Ce chiffre doit être confronté au 10,4 % d'amniocentèses en France en 2005 [15]. En observant toute la grossesse, 517 patientes vont recourir à un prélèvement ovulaire, les indications se retrouvent sur le tableau 4. La première indication est celle du risque combiné, soit 206 patientes qui vont aller au prélèvement en raison du résultat de ce test (1,6 %).

Tableau 4 - Indications au prélèvement fœtal

| Indications | Nb | % des gestes | % du total |
|-----------------------|------------|---------------|--------------|
| Âge maternel | 132 | 25,5 % | 1 % |
| ATCD | 23 | 4,5 % | 0,2 % |
| Risque combiné | 205 | 39,7 % | 1,6 % |
| Malformation | 151 | 29,1 % | 1,2 % |
| Infection | 6 | 1,1 % | 0,05 % |

34 trisomies 21 sont observées dans cette population, soit un taux de 1/377. Il s'agit donc d'une population légèrement plus à risque que la population générale où le taux attendu est de 1/700. Toutefois, ce taux attendu est un taux à la naissance, alors que le 1/377 est un taux au premier trimestre. 21 cas de trisomies ont été diagnostiqués parmi les 206 patientes ayant effectué un prélèvement en raison du risque combiné (65,6 %). Trois autres anomalies seront diagnostiquées, une trisomie 13 et deux Turner. Les 11 autres trisomies 21 sont dépistées par un aspect malformatif du fœtus (34,4 %). Trois enfants sont nés avec un test de dépistage strictement normal, soit un taux de faux négatifs de 8,8 %.

En considérant le classement en fonction du risque calculé, on observe le résultat suivant, 23 cas de trisomie ont un risque supérieur à 1/100 (65,7 %), 5 ont un risque entre 1/100 à 1/250, soit 14,7 %. Les 6 restants avec un risque inférieur à 1/250, ont été pour 3 diagnostiqués *in utero* par un CAV, un fémur court, et une patiente ayant souhaité un prélèvement en raison d'un risque de 1/300. Ainsi, les performances sont de 82,3 % de dépistage pour un taux de prélèvement de 3,1 %. Lorsque l'on subdivise la population en sous-groupes de risque, les performances vont de 67 % de sensibilité pour un risque de 1/50 à 85 % pour un risque de 1/300 (Tableau 5).

Tableau 5 - Performance du risque combiné en fonction du seuil sur l'ensemble de la population

| | Sensibilité | Nb | Faux positifs | VPP | Taux de détection (1/x) |
|---------|-------------|-----|---------------|--------|-------------------------|
| > 1/50 | 67,6 % | 120 | 0,9 % | 19,2 % | 5,2 |
| > 1/100 | 67,6 % | 176 | 1,4 % | 13,1 % | 7,7 |
| > 1/150 | 76,5 % | 248 | 2,0 % | 10,5 % | 9,5 |
| > 1/200 | 82,4 % | 319 | 2,5 % | 8,8 % | 11,4 |
| > 1/250 | 82,4 % | 397 | 3,1 % | 7,1 % | 14,2 |
| > 1/300 | 85,3 % | 484 | 3,8 % | 6,0 % | 16,7 |

En se focalisant sur la population de patientes âgées de 38 ans et plus, on observe que seules 122 patientes de plus de 38 ans sur les 1 236 vont aller au prélèvement, soit 9,9 %. Aucune trisomie n'est diagnostiquée dans ce groupe. Un syndrome de Klinefelter sera observé chez une patiente de 45 ans.

AVANTAGES DU DÉPISTAGE COMBINÉ DU PREMIER TRIMESTRE

Parmi les 25 études analysées dans le rapport de la HAS, le taux de détection variait entre 73 et 100 % pour un taux de faux positifs compris entre 2,1 et 9,4 % [15]. En comparant le taux de détection des MSM du 2^e trimestre et celui du risque combiné, on passe d'1 trisomie sur 125 prélèvements [16] *versus* 1 sur 14 au premier trimestre (Tableau 5). En tenant compte des incertitudes liées aux pertes fœtales spontanées entre le 1^{er} et le 2^e trimestres, la performance du dépistage combiné apparaît supérieure à celle reposant sur le dépistage des marqueurs sériques du 2^e trimestre. Cette stratégie permet également un diagnostic prénatal précoce grâce au prélèvement de villosités choriales, et en cas de décision d'interruption médicale de grossesse, celle-ci se révélerait moins traumatisante, au moins sur le plan physique. Par ailleurs le fait de réaliser tous les tests au premier trimestre et de rendre un seul calcul du risque est moins complexe et moins angoissant pour les femmes. Tous ces éléments expliquent que cette stratégie a le plus souvent la préférence des femmes lorsque

celles-ci sont interrogées sur les différentes stratégies [17]. Cette stratégie entraîne de plus peu de pertes fœtales car génère moins de prélèvements et permet un meilleur rendement des prélèvements. Elle permet également de dépister d'autres anomalies chromosomiques telles les trisomies 13 et 18 et le syndrome de Turner, certaines malformations congénitales et ouvre la voie au dépistage de certaines complications obstétricales.

NOTRE EXPÉRIENCE DU RISQUE INTÉGRÉ

Depuis mai 2006, l'ensemble des patientes qui consulte notre structure pour marqueurs sériques du deuxième trimestre bénéficie d'une explication claire de la démarche du dépistage, et un risque intégré est réalisé. Parmi les patientes envoyées, l'indication médicale « marqueurs sériques du deuxième trimestre » (MSM 2^e T) est la plus fréquente. Le groupe étudié correspond à 3 001 patientes envoyées pour un éventuel prélèvement. Parmi celles-ci, 1 133 sont envoyées pour MSM 2^e T. Après discussion et réévaluation du risque intégré, seules 572 feront une amniocentèse, soit 50,5 % des patientes qui feront le prélèvement. Parmi celles-ci 7 auront une anomalie chromosomique, soit 1/189 dont seules 2 trisomies 21, un triplo X, un syndrome de Klinefelter et deux anomalies déséquilibrées. 446 patientes vont renoncer au prélèvement ou prendre un temps de réflexion (39,4 %). 40 supplémentaires feront un prélèvement ultérieurement sans qu'aucune anomalie ne soit détectée dans cette population. 102 patientes envoyées par leur médecin pour MSM feront une amniocentèse en raison de la découverte de signes échographiques suspects, parmi celles-ci 10 anomalies chromosomiques seront diagnostiquées, soit 1/10. Les tableaux 6 et 7 montrent les performances de ce dépistage intégré.

Ainsi on voit bien que le couple « clarté nucale » et « MSM 2^e T » permet de diminuer considérablement le taux prévisible de prélèvement lié à un marqueur isolé.

Tableau 6 - Performance du risque intégré. Attitude parentale à l'issue d'une réévaluation

| Nombre de Demande parentale | Demande du médecin-traitant | | | | | | Total général |
|---------------------------------|-----------------------------|--------------|------------|------------|--------------|------------|---------------|
| | Marqueurs sériques | Age maternel | ATCD | Autres. | Malformation | pour avis | |
| Marqueurs sériques | 572 | 19 | 3 | 4 | 8 | 6 | 612 |
| Malformation | 102 | 24 | 9 | 35 | 637 | 20 | 827 |
| Age maternel | 10 | 331 | 4 | 9 | 8 | 1 | 363 |
| ATCD | 2 | 3 | 151 | 13 | 2 | | 171 |
| Autres | 1 | 2 | | 65 | 7 | 30 | 105 |
| Demande d'un temps de réflexion | 155 | 105 | 19 | 8 | 39 | 18 | 344 |
| ne souhaite pas le prélèvement | 291 | 115 | 13 | 17 | 100 | 43 | 579 |
| Total général | 1133 | 599 | 199 | 151 | 801 | 118 | 3001 |

Tableau 7 - Performance du risque intégré. Résultat des prélèvements

| Nombre de Demande parentale | Type | | | Total |
|---------------------------------|-----------|------------|------------|-------------|
| | Anomalie | Normal | Sans | |
| Marqueurs sériques | 6 | 539 | 27 | 572 |
| Malformation | 10 | 91 | 1 | 102 |
| Age maternel | | 7 | 3 | 10 |
| ATCD | | 2 | | 2 |
| Autres | | | 1 | 1 |
| Demande d'un temps de réflexion | | 40 | 115 | 155 |
| ne souhaite pas le prélèvement | | | 291 | 291 |
| Total | 16 | 679 | 438 | 1133 |

ÉVALUATION AU NIVEAU NATIONAL DU DÉPISTAGE COMBINÉ DU PREMIER TRIMESTRE

À la fin de l'été, les chiffres ne sont pas encore disponibles. On peut dire que la majorité des laboratoires agréés pour les MS du 2^e trimestre le sont pour le dosage des marqueurs sériques du premier trimestre. Parmi l'ensemble des tests de dépistage effectués depuis le début de l'année, les MSM 1^{er} trimestre représentent un tiers de l'activité au niveau national. Le retentissement sur les laboratoires de cytogénétiques est encore difficile à appréhender. Il faudra attendre les bilans 2010 de l'association des laboratoires de cytogénétiques pour disposer de chiffres adéquats.

INCONVÉNIENTS ET LIMITES DU DÉPISTAGE COMBINÉ DU PREMIER TRIMESTRE

L'introduction de cette stratégie a très mal démarré avec des luttes d'influence, en particulier pour l'obtention d'un EPP validant. Nous avons vu dans le paysage français se déployer avec beaucoup d'énergie deux propositions d'EPP validant, cherchant très clairement à exclure du terrain d'autres initiatives. Le deuxième lobby est celui des biologistes qui ont réussi à imposer une stratégie totalement similaire à celle des marqueurs du deuxième trimestre en se plaçant au premier plan des acteurs incontournables. En effet, le texte impose la réalisation première de l'échographie afin que les marqueurs sériques soient effectués après la mesure de la clarté nucale. Cette position très forte des biologistes a prévalu dans les diverses commissions administratives. La littérature montre à l'évidence que la biologie prélevée avant l'échographie permet un gain de 10-15 % de sensibilité, car la PAPP-A est plus sensible précocement dans la grossesse (Figure 4, tableau 3). Que l'échographie soit réalisée à 11, 12 ou 13 semaine d'aménorrhée, si la biologie a pu être effectuée précocement, la sensibilité est optimale quel que soit le taux de faux positifs.

Le principal reproche qui a été fait envers le dépistage combiné du premier trimestre est le problème de la reproductibilité de la mesure échographique de la clarté nucale qui impose une démarche qualité stricte. Cette démarche est qualitative par l'auto-vérification de la qualité des images par les échographistes agréés, et quantitative par le suivi de la distribution des mesures de la clarté nucale pour chaque échographiste et le suivi des médianes [6]. Elle est garantie par l'adhésion de l'échographiste à un réseau de périnatalité en partenariat avec un centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal. La médiane n'est malheureusement absolument pas celle attendue de 1 MoM, dans notre expérience la médiane est de 0,84 MoM. Cette réalité doit être rapidement prise en compte, car elle influe sur la sensibilité en la dégradant. Cette médiane n'est pas la même selon les différents constructeurs sur le marché.

Il aurait été important de pouvoir disposer d'un logiciel permettant un calcul de risque avec des dosages de divers constructeurs. On aurait pu imaginer que les instances gouvernementales réussissent à imposer cela aux industriels devant le gain très important potentiel que représente une diffusion nationale d'un tel test de dépistage. Cet outil aurait pu être diffusé aux différents acteurs du dépistage prénatal. Au contraire, nous sommes confrontés à divers produits ne donnant pas

des résultats concordants. Un problème majeur vient récemment d'être soulevé sur le bornage des valeurs. Il semble que pour certains industriels, la courbe du facteur de vraisemblance se comporte de manière singulière pour des nuques très fines, où le risque réaugmente (Figure 5). Cette situation doit impérativement être corrigée par un

Figure 4 - Évolution de la PAPP-A au cours du premier trimestre [12]

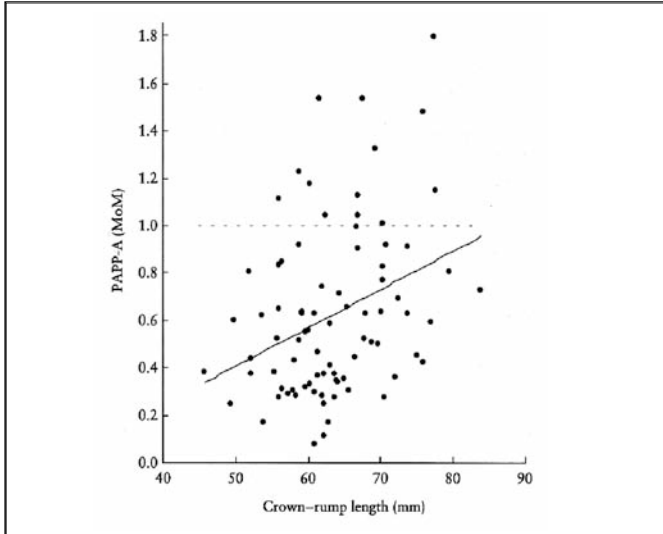
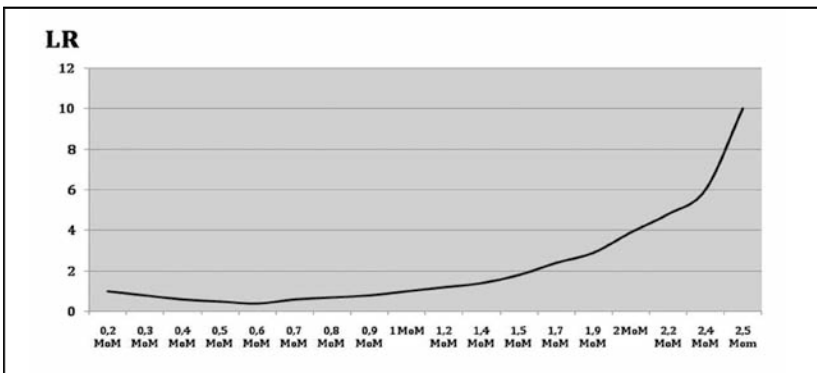


Figure 5 - Évolution du facteur de vraisemblance (LR) en fonction de la taille de la clarté nucale



bornage adéquat. Le logiciel a pourtant été validé par l'AFSSAPS. D'autre part, certains logiciels ne permettent pas de réaliser de calcul de risque pour des LCC de 81 à 84 mm, ce qui impose de recourir à la pratique d'un risque intégré dont la pertinence sur le terrain n'a pas du tout été analysée avec précision.

Par ailleurs, la performance du dépistage est soumise à des contraintes temporelles étroites qui imposent une organisation stricte de ce dépistage et une prise en charge différente pour les patientes se présentant tardivement à la 1^{re} consultation prénatale. Ce problème de l'inégalité d'accès aux soins est nouveau. Il fait suite aux difficultés liées à la judiciarisation de la médecine depuis le procès Perruche. Dans la région de Seine-Saint-Denis, une gynécologue dit « *il n'y a quasi plus d'échographistes privés. Et ce n'est pas cette population qui va descendre dans les rues. Les délais pour obtenir des échographies sont de plus de deux mois. Logiquement, il y a donc beaucoup de femmes qui ne vont plus avoir d'échographie de dépistage pour la mesure de la nuque... Par contre, les femmes des quartiers chics parisiens continueront de bénéficier des échographies* » [17, 18].

L'inégalité d'accès à l'échographie laisse envisager une double inégalité : inégalité des soins prénataux et inégalité dans les possibilités de choix des caractéristiques de l'enfant à naître [18, 17]. Cette médecine à deux vitesses est déjà une réalité pour les territoires d'outre-mer comme la Guyane par exemple. Ainsi, il y aura deux façons distinctes de naître : les uns venant au monde sans qu'ait été vérifiée la « qualité » de leurs facultés physiques ou intellectuelles, et les autres ayant déjà fait l'objet d'actives vérifications. La naissance naturelle ordinaire sera réservée aux populations les plus défavorisées, alors que les enfants issus des familles aisées devront passer de nombreux examens prénataux avant de leur délivrer un « laissez-passer » pour le droit de naître [17, 18].

Le choix de réaliser le calcul de risque après la mesure de l'échographie nous confronte à nouveau à la difficile problématique de la transmission des résultats par le laboratoire au médecin, puis à la patiente. Cette expérience a déjà été faite avec les MSM 2^e T [19] et nous avons soulevé la grande difficulté de compréhension que les patientes rencontrent lorsque le résultat est transmis de manière téléphonique [20]. Seuls 36 % des médecins prenaient la peine de revoir la patiente pour le rendu du résultat. Dans 45 % des cas, le résultat est rendu par téléphone soit par le médecin ou par la secrétaire !!, 58 % d'entre elles n'avaient rien compris au résultat lorsque le rendu est téléphonique, alors que lorsque le médecin revoit sa patiente, 81 % ont bien compris le message. En organisant le calcul de risque après

l'examen échographique chez le médecin, nous aurions pu espérer une meilleure approche qualitative. Ceci est fondamental pour le consentement et l'autonomie des patientes.

Le problème suivant est la grande difficulté sur le territoire national à accéder à un prélèvement cytogénétique sur villosités choriales. Les chiffres de l'agence de biomédecine montrent en 2006 et 2007, respectivement 6 702 et 7 014 CVS, alors que dans le même temps 84 166 et 87 730 amniocentèses étaient réalisées [16]. Cette réalité est liée au fait du manque de laboratoires de cytogénétique effectuant cet examen qui a très mauvaise presse auprès des biologistes français et du manque de préleveurs formés à cette technique. Il est essentiel de faire évoluer cette réalité très française, pour permettre aux patientes de disposer d'un réel choix de prélèvement tel que le texte le stipule dans l'annexe II [6].

Un autre effet pervers est que l'identification précoce des trisomies 21 confronte les patientes à la décision de l'interruption médicale de grossesse alors qu'un certain nombre de ces grossesses se seraient spontanément interrompues, soit environ 30 %. La situation parentale n'est alors pas du tout la même, les patientes sont ainsi confrontées au difficile choix d'une éventuelle IMG ou à la poursuite de la grossesse. Le poids de cette décision est très lourd. Cependant, la connaissance de l'étiologie de ces pertes fœtales permet également une prise en charge spécifique lors d'une grossesse ultérieure.

Cette stratégie ferait perdre le bénéfice du dépistage des défauts de fermeture du tube neural par le dosage de l' α foeto-protéine, mais il nous reste tout de même l'échographie du 2^e trimestre. Il est réellement impossible de mesurer l'impact de ce changement.

Toute cette nouvelle stratégie a été mise en place en l'absence de document support qui devait être élaboré par une commission de l'ABM. Nous avons déjà connu cette situation avec les marqueurs sériques du deuxième trimestre. Nous avons montré de manière très claire que l'utilisation d'un document permet d'optimiser le niveau de compréhension des patientes [19, 20]. Seules 35 % des patientes se souvenaient avoir eu un document expliquant la démarche du dépistage et un tiers de parturientes pensaient que ce test était obligatoire. Ainsi, il est urgent de mettre à disposition des médecins et de leurs patientes un document de qualité expliquant la démarche de ce dépistage. Un groupe de travail sous l'égide du CNGOF travaille sur ce sujet.

Nous avons déjà réalisé une évaluation du niveau de consentement des patientes à la pratique du dépistage par les marqueurs sériques.

Nous obtenions un taux de 38 % de consentement comparable à celui publié par E. Dormandy [21], soit 43,5 %. Parmi les patientes non consentantes, on retrouve 51 % de parturientes ayant un mauvais niveau de connaissance [20].

L'ensemble de tout le système ne fait pas plus de place pour les enfants trisomiques. En analysant les chiffres du bilan de l'agence de 2007, on constate que parmi 1 734 diagnostics prénatals de trisomie, 1 618 couples vont faire le « choix » d'une IMG, soit 94,4 %. Seuls 59 enfants sont nés (3,4 %) [16].

L'évolution vers un dépistage massif en France était déjà critiquée par Didier Sicard dans *le Monde* du 5 février 2007. Il signale clairement que l'essentiel de l'activité de dépistage prénatal vise à la suppression et non pas au traitement [20, 22]. Il est très préoccupé du passage d'un dépistage généralisé à une forme d'éradication sociale. « *Concernant la trisomie 21, tout se passe comme si la science avait cédé à la société le droit d'établir que la venue au monde de certains enfants était devenue collectivement non souhaitée, non souhaitable* ». Il signale le rapport étroit entre la science et le politique [20, 22]. Ces deux entités ont besoin l'une de l'autre, c'est bien le politique qui finance la science. Il n'y a pas de vraie pensée, mais la recherche d'une constante optimisation des tests. Il discute également pourquoi le dépistage connaît une telle ampleur en France. Trois facteurs sont proposés. Le premier est l'idée que ces dépistages sont le fruit des acquis scientifiques, des Lumières et de la Raison. Le deuxième facteur est la très grande accessibilité à ces tests de dépistage en France, pratiquement 100 % d'échographies du premier trimestre et plus de 75 % de marqueurs sériques, alors que des pays comme la Hollande n'a aucun de ces tests proposés. Le troisième facteur est l'effrayant déficit dans l'accueil des personnes handicapées [20, 22].

L'âge maternel des patientes enceintes augmentant, le nombre de grossesses avec trisomie 21 augmente de manière parallèle et nos pouvoirs publics ont clairement fait le choix d'augmenter l'accès au diagnostic prénatal. Le travail de Claire Julian fait croire que le choix de 38 ans, comme seuil pour accéder à l'amniocentèse, était légitimé par un équilibre de la balance entre le risque d'anomalie et le risque de fausses couches [20, 23], les impératifs financiers ont probablement pesé plus lourd dans la balance.

Dans le livre proposé par J. Gayon et D. Jacobi [20, 24], le chapitre consacré au diagnostic prénatal et aux choix individuels ou collectifs montre bien le glissement progressif depuis les débuts du DPN ciblé sur une population restreinte à l'ensemble des femmes enceintes, en particulier par le biais de l'échographie fœtale et par les

marqueurs sériques. D'autre part, les cliniciens et les généticiens ont toujours justifié le DPN comme une pratique nataliste, sans lien avec une éventuelle visée eugéniste. Le législateur a également bien séparé ces deux pratiques. L'article L.162-16 de la loi n° 94-654 du 29 juillet 1994 décrit le DPN ainsi : « *Le diagnostic prénatal s'entend des pratiques médicales ayant pour but de détecter in utero chez l'embryon ou le fœtus une affection d'une particulière gravité* ». Cette approche est dissociée de l'interruption de grossesse dont l'indication se trouve à l'article 13. Pourtant, la possibilité d'une interruption médicale de grossesse est inscrite au cœur du projet du diagnostic prénatal. Les conséquences et les enjeux du DPN ne peuvent être pensés en dehors de la question de l'IMG. L'objectif du programme de santé publique de remboursement des marqueurs sériques ne visait pas l'éradication de la trisomie 21, mais la mise à disposition de cet examen aux seules femmes qui en auraient fait la demande [20, 24]. Malheureusement, on voit bien que l'autonomie nécessaire des patientes n'est pas une réalité. Claire Julian-Reynier souligne bien que le problème ne concerne pas seulement la qualité de la communication des médecins, mais également la connaissance et la compréhension des implications de ces choix [20, 24]. Elle évoque l'importance des réseaux familiaux et économiques dans l'autonomie des patientes, finalement, la grande fragilité d'un réel choix autonome. D'autre part, quelle place y a-t-il pour un choix, lorsqu'il n'existe pas de prise en charge satisfaisante ou de thérapeutique à opposer au diagnostic prénatal. On voit dès lors très bien que les contraintes sociales, familiales, économiques vont orienter beaucoup plus subtilement les choix personnels vers une diminution de l'acceptabilité du handicap.

CONCLUSIONS

La parution de l'arrêté du 23 juin 2009 ouvre enfin la voie au dépistage de la trisomie 21 au premier trimestre en France, comme c'est déjà le cas dans d'autres pays européens. Les performances du dépistage combiné du premier trimestre sont largement validées et la validité de ces examens repose sur des critères de qualité clairement établis. Cette organisation qui se met actuellement en place autour des réseaux de périnatalité en partenariat avec les centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal pourrait paraître restrictive et compliquée, mais elle est nécessaire pour tous les acteurs du dépistage :

échographistes, biologistes, sages-femmes ou médecins qui suivent des grossesses, dans le but d'améliorer la qualité de nos pratiques.

Il importe de bien rester vigilant aux multiples problèmes actuels liés à ce dépistage. Il est très important de permettre l'autonomie de nos patientes.

Bibliographie

- [1] Ayme S. Value of registries in decision making in public health: the example of trisomy 21. *Rev Épidémiol Santé Publique* 1996; 44(1):pS82-9.
- [2] Haddow JE. Antenatal screening for Down's syndrome: where are we and where next? *Lancet* 1998;352:336-7.
- [3] Cuckle H, Wald N, Thompson S. Estimating a woman's risk of having a pregnancy associated with Down syndrome using her age and serum AFP. *Br J Obstet Gynecol* 1987; 94:387-402.
- [4] Spencer K, Souter V, Tul N, Snijders R, Nicolaides KH. A screening program for trisomy 21 at 10-14 weeks using fetal nuchal translucency, maternal serum free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999 Apr;13(4):231-7.
- [5] Nicolaides KH, Spencer K, Avidou K, Faiola S, Falcon O. Multicenter study of first-trimester screening for trisomy 21 in 75 821 pregnancies: results and estimation of the potential impact of individual risk-orientated two-stage first-trimester screening. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005 Mar;25(3):221-6.
- [6] Arrêté du 23 juin 2009 fixant les règles de bonne pratique en matière de dépistage et de diagnostic prénatals avec utilisation des marqueurs sériques maternels de la trisomie 21. Annexe II. http://www.leparticulier.fr/upload/docs/application/pdf/2009-07/arrete_23062009_depistage_trisomie21_information_mere.pdf
- [7] Nicolaides KH, Brizot ML, Snijders JM. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for fetal trisomies in the first trimester of pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1994;101:782-86.
- [8] Jemmali M, Valat AS, Poulain P, Favre R, Bourgeot P, Subtil D, Puech F. Nuchal translucency: screening for chromosomal abnormalities and congenital malformations. Multicenter study. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1999;28(6): 538-43.
- [9] Herman A, Maymon R, Dreazen E, Zohav E, Segal O, Segal S, Weinraub Z. Utilization of the nuchal translucency image-scoring method during training of new examiners. *Fetal Diagn Ther* 1999;14(4):234-9.
- [10] <http://www.cfef.org/8c.pdf>
- [11] Malone FD, Canick JA, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, Bukowski R, Berkowitz RL, Gross SJ, Dugoff L, Craigo SD, Timor-Tritsch IE, Carr SR, Wolfe HM, Dukes K, Bianchi DW, Rudnicka AR, Hackshaw AK, Lambert-Messerlian G, Wald NJ, D'Alton ME. First- and Second-Trimester Evaluation of Risk (FASTER) Research Consortium. First-trimester or second-trimester screening, or both, for Down's syndrome. *NEJM* 2005;10:2001-2010.
- [12] Kagan KO, Wright D, Baker A, Sahotas D, Nicolaides KH. Screening for trisomy 21 by maternal age, fetal nuchal translucency thickness, free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;31:618-624.
- [13] Wald NJ, Kennard A, Hackshaw AK. First trimester serum screening for Down's syndrome. *Prenatal diagnosis* 1995;15:1227-40.
- [14] Orlandi F, Damiani T, Hallahan TW, Krantz DA, Macri JN. First trimester screening for fetal aneuploidy: biochemistry and nuchal translucency. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997;10:381-86.
- [15] http://www.has_sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/rapport_evaluation_des_strategies_de_depistage_de_la_trisomie_21.pdf
- [16] Agence de la biomédecine : rapport d'activité 2008. http://www.agence-biomedecine.fr/anexes/bilan2008/pdf/VI_1.pdf
- [17] Favre R, Moutel G, Duchange N, Vayssière C, Kohler M, Bouffet N, Hunsinger MC, Kohler A, Mager C, Neumann M, Vayssière C, Viville B, Hervé C, Nisand I. What about the informed consent in first-trimester ultrasound screening for Down syndrome? *Fetal Diagn Therap* 2008; 23:173-184.
- [18] Moysé D, Diedrich N. Vers un droit à l'enfant normal ? L'arrêt Perruche et l'impact de la judiciarisation sur le dépistage prénatal. Éditions Érès 2006.
- [19] Favre R, Duchange N, Vayssière C, Kohler M, Kohler A, Bouffet N, Hunsinger MC, Tanghe M, Neumann M, Vayssière C, Viville B, Hervé C, Moutel G. How important is consent in maternal serum screening for Down syndrome in France? Information and consent evaluation in

maternal serum screening for Down syndrome: a French study. *Prenat Diagn* 2007;27(3):197-205.

[20] Favre R. Thèse de science. Université Paris René Descartes. « En quoi le niveau de connaissance médicale et la position des médecins respectent-ils ou non le consentement des patientes dans le cadre du dépistage de la Trisomie 21 ? » Faculté de médecine Paris 5. <http://www.ethique.inserm.fr/inserm/ethique.nsf/0f4d0071608efcebc125709d00532b6f/385ea070a5d9f4f5c1257367002e4a69?OpenDocument>

[21] Dormandy E, Michie S, Hooper R, Marteau TM. Informed choice in antenatal Down

syndrome screening: a cluster-randomised trial of combined *versus* separate visit testing *Patient Education and Counseling* 2006;61:56-64.

[22] Alberganti M, Nau JY. La France au risque de l'eugénisme. *Le Monde* 2007;Lundi 5 février:14.

[23] Julian-Reynier C. Acceptabilité sociale du diagnostic prénatal : l'exemple de la trisomie 21. *Médecines/sciences* 1999;12:333-339.

[24] Julian-Reynier C, Bourret P. Diagnostic prénatal et pratiques sélectives : choix individuels ? choix collectifs ? In *L'éternel retour de l'eugénisme*. Jean Gayon & Daniel Jacobi. Puf 2006.