



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**ÉVALUATION DES STRATÉGIES DE DÉPISTAGE DE
LA TRISOMIE 21**

Recommandation en santé publique

Juin 2007

Service Evaluation économique et Santé Publique

COMITÉ PERMANENT PÉRINATALITÉ

P^r Catherine ADAMSBAUM, Société française de radiologie (SFR), PARIS
M^{me} Madeleine AKRICH, Collectif interassociatif autour de la naissance (CIANE), PARIS
M^{me} Élisabeth BAILLEUX, Collège national des sages-femmes (suppléante), LILLE
M^{me} Christine BLANCHOT-ISOLA, association Naissance et Citoyenneté – CIANE, PARIS
D^r Gérard BOUTET, Fédération nationale des collèges de gynécologie médicale, LA ROCHELLE
D^r Bruno CARBONNE, Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF), PARIS
P^r Michel COLLET, Société française de médecine périnatale, BREST
D^r Isabelle DE BECO, Société de formation thérapeutique du généraliste (SFTG), PARIS
D^r Philippe EDELMAN, Club de périfœtologie, PARIS
D^r Sylvie GILLIER, Société française de documentation et de recherche en médecine générale (SFDRMG), SAINT-SÉBASTIEN-SUR-LOIRE
P^r François GOFFINET, Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF), PARIS
M^{me} Anne-Marie CURAT, Conseil national de l'ordre des sages-femmes, FOIX
P^r Laurent GUIBAUD, Société française de radiologie (SFR), LYON
P^r Pierre-Henri JARREAU, Fédération nationale des pédiatres néonatalogistes, PARIS
P^r Pierre LEQUIEN, Société française de pédiatrie, LILLE
D^r Brigitte LERENDU, Société française de santé publique, MONSOLS
P^r Philippe LETELLIER, Société nationale française de médecine interne (SNFMI), CAEN
D^r Michel LEVEQUE, Société française de médecine générale (SFMG), THANN
M^{me} Fleur MATHET-JOLY, Collectif interassociatif autour de la naissance (CIANE), PARIS
M^{me} Flore MARQUIS-DIERS, association La Leche League CIANE & COFAM, PARIS
P^r Alexandre MIGNON, Société française d'anesthésie-réanimation, PARIS
M^{me} Frédérique TEURNIER, Collège national des sages-femmes, FONTENAY-SOUS-BOIS
P^r François THEPOT, Agence de la biomédecine, SAINT-DENIS LA PLAINE

SOCIÉTÉS SAVANTES ASSOCIÉES

- Association des biologistes agréés pour le dépistage de la trisomie 21
- Association des centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal
- Association des cytogénéticiens de langue française
- Association française pour la recherche sur la trisomie 21
- Club de médecine fœtale
- Club de périfœtologie
- Collège des économistes de la santé
- Collège français d'échographie fœtale
- Collège français de médecine générale
- Collège national de génétique médicale
- Collège national des gynécologues et obstétriciens français
- Collège national des sages-femmes
- Fédération des associations d'information et de formation continue des praticiennes de l'obstétrique
- Fédération nationale des associations de sages-femmes
- Fédération nationale des collèges de gynécologie médicale
- Fédération nationale des pédiatres néonatalogistes
- *Fetal Medicine Foundation*

- Société française d'anesthésie-réanimation
- Société française de biologie clinique
- Société française de documentation et de recherche en médecine générale
- Société de formation thérapeutique du généraliste
- Société française de médecine générale
- Société française de médecine périnatale
- Société française de pédiatrie
- Société française de santé publique
- Société française de radiologie
- Société nationale française de médecine interne

AGENCES ET AUTRES INSTITUTIONS

- Agence de la biomédecine
- Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
- Comité consultatif national d'éthique
- Conseil national de l'ordre des sages-femmes
- Direction générale de la santé

ASSOCIATIONS D'USAGERS

- Association d'aide aux victimes d'accidents médicaux et à leur famille
- Collectif interassociatif autour de la naissance

GROUPE DE TRAVAIL

D^r Alain DIGUET, gynécologue-obstétricien, ROUEN
D^r Marc ALTHUSER, gynécologue, GRENOBLE
D^r Maguy BERNARD, biologiste, PARIS
D^r Bernard BROUSSIN, radiologue, BRUGES
D^r Fernand DAFFOS, gynécologue-obstétricien, PARIS
D^r Pia de REILHAC, gynécologue, NANTES
D^r Catherine de VIGAN, épidémiologiste Inserm, VILLEJUIF
D^r Marianne DESCHENES, pharmacien, PARIS
P^r Marc DOMMERGUES, gynécologue-obstétricien, PARIS
D^r Muriel DURAN-CORDOBES, pharmacien, SAINT-DENIS
P^r Jacques INGRAND, biophysicien, université Paris 5, expert auprès de l'Afssaps, PARIS
P^r Pierre-Simon JOUK, généticien, GRENOBLE
D^r Babak KHOSHNOOD, épidémiologiste Inserm, VILLEJUIF
D^r Gaëlle LEBRUN, pharmacien, SAINT-DENIS
D^r Nathalie LEPORRIER, cytogénéticien, CAEN
D^r Françoise MULLER, biologiste, PARIS
D^r Élisabeth ROBERT-GNANSIA, généticien, LYON
M^{me} Valérie SEROR, économiste, MARSEILLE
P^r François THEPOT, biologiste, SAINT-DENIS LA PLAINE
P^r Yves VILLE, gynécologue-obstétricien, POISSY

GROUPE DE LECTURE

D^r François AUDIBERT, gynécologue-obstétricien, MONTRÉAL, CANADA
D^r Roger BESSIS, échographiste, PARIS
D^r Philippe BOISSELIER, gynécologue-obstétricien, CHÂTELLERAULT
D^r Bernard BRANGER, épidémiologiste, NANTES
D^r Laurence BUSSIERES, biologiste, PARIS
D^r Elisabeth CARLES, cytogénéticien, TOULOUSE
M^{me} Catherine CHASSIGNEUX, sage-femme, VOIRON
D^r Catherine CHEVALIER, gynécologue, CAGNES-SUR-MER
P^r Claude D'ERCOLE, gynécologue-obstétricien, MARSEILLE
D^r Bernard DINGEON, biochimiste, CHAMBÉRY
D^r Jean-Michel DUPONT, cytogénéticien, PARIS
P^r Isabelle DURAND-ZALESKI, économiste, CRÉTEIL
D^r Nicolas FRIES, échographiste, MONTPELLIER
M^{me} Micheline GAREL, psychologue, VILLEJUIF
P^r Christian HERVÉ, éthicien, PARIS
M. Xavier JARDIN, association de patients, PARIS
D^r Monique KAMINSKI, épidémiologiste, VILLEJUIF
D^r Hélène LAURICHESSE, médecine fœtale, CLERMONT-FERRAND
M^{me} Jacqueline LAVILLONIERE, sage-femme, VALS-LES-BAINS
M^{me} Cécile LOUP, Collectif interassociatif autour de la naissance (CIANE), STRASBOURG
D^r Pascale MAISONNEUVE, biologiste, SAINT-DENIS

D^r Véronique MIRLESSE, gynécologue-obstétricien, PARIS
D^r Marie-Pierre MOINEAU, biologiste-statisticien, BREST
D^r Jean-François MORIN, biologiste-statisticien, BREST
D^r Philippe MUSSAT, pédiatre, LE BLANC-MESNIL
D^r Isabelle PAGNIEZ, gynécologue, LILLE
M^{me} Geneviève PERESSE, échographiste, ECHIROLLES
M^{me} Michèle RIVIERE, sage-femme, PARIS
D^r Marc ROGER, biologiste, PARIS
D^r Patrick ROZENBERG, gynécologue-obstétricien, POISSY
D^r Corinne SAULT, biochimiste, LYON
D^r Brigitte SIMON-BOUY, cytogénéticien, LE CHESNAY
P^r Peter SOOTHILL, gynécologue-obstétricien, BRISTOL, ROYAUME-UNI
D^r Joëlle TAIEB, biologiste, CLAMART
D^r Claude TALMANT, échographiste, LA CHAPELLE SUR ERDRE
D^r Françoise VENDITTELLI, épidémiologiste, CLERMONT-FERRAND
D^r Eric VERSPYCK, gynécologue-obstétricien, ROUEN
D^r Norbert WINER, gynécologue-obstétricien, NANTES

Le D^r Bernard DINGEON n'a pas souhaité être associé aux conclusions de ce rapport. Il a pu faire part de ses objections lors du processus de relecture. Nous le remercions pour sa participation au groupe de lecture.

L'ÉQUIPE

Ce travail a été coordonné dans le service d'évaluation économique et santé publique, par le D^r Olivier SCEMAMA et M^{me} Nathalie PRÉAUBERT-HAYES, sous la direction de M^{me} Catherine RUMEAU-PICHON. Nous tenons à remercier le D^r Sandrine DANET pour sa contribution à l'initiation de ce travail.

Le suivi documentaire a été effectué par M^{me} Mireille CECCHIN, avec l'aide de M^{me} Sylvie LASCOLS, sous la direction de M^{me} Frédérique PAGÈS.

Le secrétariat a été réalisé par M^{me} Sabrina MISSOUR et M^{me} Aurore TATTOU.

La HAS tient à remercier les membres du comité permanent périnatalité, du groupe de travail et du groupe de lecture qui ont participé à ce travail ainsi que les rapporteurs de la commission Évaluation des stratégies de santé.

SOMMAIRE

MÉTHODE DE TRAVAIL DE LA HAS	13
I. MÉTHODE DE TRAVAIL	13
II. RECHERCHE DOCUMENTAIRE	13
II.1. SOURCES D'INFORMATION.....	13
II.2. STRATÉGIE DE RECHERCHE.....	13
INTRODUCTION	18
ÉTAT DES LIEUX	21
I. DÉPISTAGE ET DIAGNOSTIC DE LA TRISOMIE 21 : HISTORIQUE ET OBJECTIFS	21
I.1. HISTORIQUE DU DÉPISTAGE ET DU DIAGNOSTIC PRÉNATALS DE LA TRISOMIE 21	21
I.2. LES PRINCIPALES ÉTAPES DU DÉPISTAGE PRÉNATAL DE LA TRISOMIE 21	23
I.3. OBJECTIFS DU DÉPISTAGE DE LA TRISOMIE 21	25
II. POLITIQUES ET PRATIQUES DE DÉPISTAGE DE LA TRISOMIE 21	26
II.1. RECOMMANDATIONS EN MATIÈRE DE DÉPISTAGE DE LA TRISOMIE 21	26
II.2. LES PROGRAMMES DE DÉPISTAGE EN EUROPE	33
II.3. RÉGLEMENTATION DU DÉPISTAGE DE LA TRISOMIE 21 EN FRANCE.....	40
II.4. PRATIQUES DE DÉPISTAGE DE LA TRISOMIE 21 EN FRANCE	44
CADRE DE L'ÉVALUATION	51
I. ENJEUX ET QUESTIONS	51
I.1. UN DÉPISTAGE PARTICULIER	51
I.2. DES PRATIQUES HÉTÉROGÈNES	51
I.3. DE NOUVELLES DONNÉES DE LA LITTÉRATURE	52
II. OBJECTIFS	53
III. MÉTHODOLOGIE	53
III.1. SÉLECTION DES STRATÉGIES ÉVALUÉES.....	53
III.2. SÉLECTION DES CRITÈRES D'ÉVALUATION	54
III.3. SÉLECTION DES ÉTUDES	55
PERFORMANCE DES STRATÉGIES DE DÉPISTAGE	57
I. DIFFICULTÉS MÉTHODOLOGIQUES	57
I.1. LES DIFFÉRENTS TYPES D'ÉTUDES.....	57
I.2. LES PRINCIPAUX BIAIS ET LIMITES DES ÉTUDES	59
II. RÉSULTATS DE LA REVUE DE LA LITTÉRATURE	66
II.1. PERFORMANCE DU DÉPISTAGE COMBINÉ DU 1 ^{ER} TRIMESTRE	67
II.2. PERFORMANCE DU DÉPISTAGE SÉQUENTIEL	77
II.3. PERFORMANCE DU DÉPISTAGE INTÉGRÉ	82
II.4. PERFORMANCE DU DÉPISTAGE SÉQUENTIEL CONDITIONNEL	86
II.5. COMPARAISON DE DIFFÉRENTES STRATÉGIES DE DÉPISTAGE	90
II.6. SYNTHÈSE	93

SÉCURITÉ DES STRATÉGIES DE DÉPISTAGE	96
I. SÉCURITÉ DES EXAMENS DIAGNOSTIQUES	96
I.1. GÉNÉRALITÉS	96
I.2. SÉCURITÉ DES TECHNIQUES DE PRÉLÈVEMENT	98
II. SÉCURITÉ DE L'INTERRUPTION MÉDICALE DE GROSSESSE.....	102
II.1. TECHNIQUES UTILISÉES	102
II.2. MORBIDITÉ MATERNELLE	103
ACCEPTABILITÉ DES STRATÉGIES DE DÉPISTAGE	105
I. L'ACCEPTABILITÉ MESURÉE PAR LE TAUX DE RECOURS AU DÉPISTAGE OU AU DIAGNOSTIC PRÉNATALS	105
I.1. RECOURS AU DÉPISTAGE ET AU DIAGNOSTIC PRÉNATALS EN FRANCE.....	105
I.2. LES FACTEURS INFLUENÇANT LES TAUX DE PARTICIPATION	106
II. L'IMPACT PSYCHOLOGIQUE DU PROGRAMME : UNE AUTRE MESURE DE L'ACCEPTABILITÉ.....	109
II.1. ÉTAT DE LA LITTÉRATURE	109
II.2. IMPACT DES RÉSULTATS FAUX POSITIFS	110
II.3. LES RÉPERCUSSIONS D'UN RÉSULTAT FAUX NÉGATIF	111
II.4. L'INFORMATION DÉLIVRÉE, GAGE DE LA RÉDUCTION DES ANXIÉTÉS	111
III. DISCUSSION	112
LES PRÉFÉRENCES DES FEMMES POUR LE DÉPISTAGE.....	113
I. PREMIER OU DEUXIÈME TRIMESTRE DE LA GROSSESSE ?	113
II. CHOIX DE LA STRATÉGIE DE DÉPISTAGE EN FONCTION DE LA PÉRIODE DE TEST ET DES PARAMÈTRES CLINIQUES	114
III. L'ARBITRAGE ENTRE RISQUE DE PERTE FŒTALE ET NAISSANCE D'UN ENFANT ATTEINT DE TRISOMIE 21	117
IV. DISCUSSION : QUE NOUS ENSEIGNENT LES ÉTUDES SUR LES PRÉFÉRENCES DES FEMMES EN MATIÈRE DE DÉPISTAGE PRÉNATAL ?	119
ANALYSE ÉCONOMIQUE DES STRATÉGIES DE DÉPISTAGE DE LA TRISOMIE 21	121
I. LES APPORTS DE LA LITTÉRATURE INTERNATIONALE	121
I.1. CHOIX DES STRATÉGIES ÉTUDIÉES ET SÉLECTION DES ARTICLES.....	121
I.2. PRÉSENTATION QUANTITATIVE ET QUALITATIVE DE LA LITTÉRATURE SÉLECTIONNÉE	122
I.3. COMPARAISON DES STRATÉGIES DE DÉPISTAGE DU 1 ^{ER} TRIMESTRE ET DU 2 ^E TRIMESTRE.....	127
II. MODÉLISATION DES STRATÉGIES DE DÉPISTAGE DE LA TRISOMIE 21 DANS LE CONTEXTE FRANÇAIS.....	129
II.1. CARACTÉRISTIQUES DU MODÈLE	129
II.2. L'ARBRE DE DÉCISION.....	131
II.3. HYPOTHÈSES.....	132
II.4. PARAMÈTRES DU MODÈLE.....	133
II.5. RÉSULTATS	135
II.6. SENSIBILITÉ DU MODÈLE AUX TAUX DE PRÉVALENCE, PARTICIPATION ET COÛT DES ACTES.....	137
II.7. LIMITES DU MODÈLE	139

III. CONCLUSION SUR L'APPROCHE ÉCONOMIQUE DU DÉPISTAGE DE LA TRISOMIE 21 ..	139
CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES	141
I. INTRODUCTION.....	141
II. LA MISE EN ŒUVRE DES PRINCIPES ÉTHIQUES DE BASE	141
II.1. LE RESPECT DE L'AUTONOMIE DE LA PERSONNE : INFORMATION ET CONSENTEMENT	141
II.2. BIENFAISANCE ET NON-MALFAISANCE : UN RÔLE REVENANT AU PROFESSIONNEL DE SANTÉ	142
II.3. LE PRINCIPE DE JUSTICE	142
III. NOUVELLES STRATÉGIES DE DÉPISTAGE : NOUVELLES QUESTIONS ÉTHIQUES ?.....	143
CONSIDÉRATIONS ORGANISATIONNELLES	145
I. LA NÉCESSAIRE ASSURANCE QUALITÉ DU DÉPISTAGE	145
I.1. LE MODÈLE DU CONTRÔLE DE LA QUALITÉ DE LA MESURE DES MARQUEURS SÉRIQUES DANS LE SANG MATERNEL.....	145
I.2. LA QUESTION DU CONTRÔLE QUALITÉ DE LA MESURE DE LA CLARTÉ NUCALE	146
II. L'ACCÈS AU DÉPISTAGE ET AU DIAGNOSTIC PRÉNATAL	153
II.1. L'ACCÈS AU DÉPISTAGE	153
II.2. L'ACCÈS AU DIAGNOSTIC PRÉNATAL	156
IMPACT POTENTIEL DES STRATÉGIES DE DÉPISTAGE.....	157
I. LES AUTRES BÉNÉFICES POTENTIELS DU DÉPISTAGE DE LA TRISOMIE 21 AU 1^{ER} TRIMESTRE	157
I.1. LE DÉPISTAGE DES AUTRES ANOMALIES CHROMOSOMIQUES	157
I.2. LE DÉPISTAGE DES MALFORMATIONS ANATOMIQUES	158
I.3. LE DÉPISTAGE DES COMPLICATIONS OBSTÉTRICALES.....	159
II. LA QUESTION DU DÉPISTAGE DES DÉFAUTS DE FERMETURE DU TUBE NEURAL	160
PISTES DE RECHERCHE ET PERSPECTIVES	161
I. LES CELLULES FŒTALES CIRCULANTES.....	161
II. LES AUTRES MARQUEURS ÉCHOGRAPHIQUES DU 1^{ER} TRIMESTRE	161
III. LES NOUVEAUX MARQUEURS SÉRIQUES DU 1^{ER} TRIMESTRE	162
CONCLUSIONS.....	163
ANNEXE 1. ÉTUDES ÉCONOMIQUES NON RETENUES	166
RÉFÉRENCES.....	167

ABRÉVIATIONS

ABA	Association des biologistes agréés
AFP	alpha-fœtoprotéine
CCAM	classification commune des actes médicaux
CCNE	Comité consultatif national d'éthique
CN	clarté nucale
Cnamts	Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés
CPDPN	centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal
CTE	Comité technique de l'échographie prénatale
DPN	diagnostic prénatal
FASTER	<i>First- and Second-Trimester Evaluation of Risk</i>
HCG	hormone choriogonadotrope
IMG	interruption médicale de grossesse
NABM	nomenclature des actes de biologie médicale
MFIU	mort fœtale <i>in utero</i>
MS	marqueurs sériques
PAPP-A	<i>Pregnancy Associated Plasma Protein A</i>
PFS	pertes fœtales spontanées
PVC	prélèvement des villosités choriales
SA	semaines d'aménorrhée révolues
SURUSS	<i>Serum, Urine and Ultrasound Screening Study</i>
uE3	œstriol non conjugué
VPP	valeur prédictive positive

GLOSSAIRE

Les définitions suivantes ont été élaborées avec l'aide des membres du groupe de travail et du groupe de lecture et à partir de l'ensemble de la littérature analysée.

Dépistage prénatal de la trisomie 21

Processus permettant de détecter les femmes enceintes ayant un risque supérieur à un seuil fixé de donner naissance à un enfant atteint de trisomie 21. Chez les femmes **dépistées positives**, c'est-à-dire chez lesquelles le risque est augmenté, un examen pour confirmer ou infirmer le diagnostic de trisomie 21 fœtale est proposé.

Le dépistage de la trisomie 21 est proposé aux femmes enceintes. Il n'est pas obligatoire. Un dépistage « positif » (risque estimé \geq un seuil donné) ne signe pas une atteinte fœtale, mais indique simplement l'appartenance à un groupe à risque accru – seul l'examen diagnostique permettra de conclure. Inversement, un dépistage « négatif » (risque estimé $<$ même seuil) n'exclut pas la possibilité d'une naissance d'un enfant trisomique, mais place la patiente dans un groupe à risque minoré.

Faux négatifs

Ensemble des femmes dont le fœtus est atteint de trisomie 21 qui n'ont pas été détectées « à risque » lors du dépistage (dépistage négatif – diagnostic de trisomie 21 posé ultérieurement).

Faux positifs

Ensemble des femmes dont le fœtus n'est pas trisomique mais qui sont détectées « à risque » lors du dépistage (dépistage positif – diagnostic de trisomie 21 non confirmé).

Taux de détection

Ce taux correspond à la **sensibilité** du test, c'est-à-dire au pourcentage de femmes considérées à risque parmi les femmes porteuses d'un fœtus atteint de trisomie 21. Ce taux est indépendant de la prévalence de la trisomie 21 en population, mais augmente avec l'âge maternel dans la mesure où le risque lié à l'âge est inclus dans le calcul de risque du test.

Taux de faux positifs

C'est le pourcentage de femmes considérées « à risque » lors du dépistage (faux positifs) alors que le fœtus n'est pas trisomique. Il est égal à : $1 - \text{spécificité}$ du test de dépistage. Ce taux est indépendant de la prévalence de la trisomie 21 en population, mais augmente avec l'âge maternel dans la mesure où le risque lié à l'âge est inclus dans le calcul de risque du test.

Taux de tests de dépistage positifs

C'est le pourcentage de tests positifs, correspondant à la somme des vrais positifs et des faux positifs, parmi l'ensemble des tests de dépistage réalisés. Ce critère devient important à considérer quand la proportion des vrais positifs devient une part importante de l'ensemble des tests positifs. Dans cette situation, le taux de tests de dépistage positifs peut être nettement supérieur au taux de faux positifs.

Valeur prédictive positive

C'est la proportion de femmes porteuses d'un fœtus atteint de trisomie 21 parmi l'ensemble des femmes considérées comme à risque. La VPP dépend de la prévalence de la trisomie 21 en population et des performances intrinsèques du test de dépistage.

Rapport de vraisemblance

Le rapport de vraisemblance (RV), ou *likelihood ratio*, est un coefficient modulateur de risque attaché à un test. La cote post-test est égale à la cote pré-test multipliée par le rapport de vraisemblance du test. Dans le cas où le test mesure une variable continue, comme la clarté nucale exprimée en MoM, le rapport de vraisemblance est le rapport des densités de probabilité chez les sujets non atteints et chez les sujets atteints pour une mesure donnée. Lorsque le test est dichotomique (positif/négatif), il existera 2 types de rapport de vraisemblance, l'un associé à un test positif, l'autre à un test négatif. Pour une valeur particulière d'un test diagnostique, le rapport de vraisemblance est défini comme la probabilité de ce résultat du test chez une personne ayant la maladie, sur la probabilité de ce même résultat chez une personne indemne de la maladie.

Plusieurs rapports de vraisemblance peuvent être utilisés simultanément ou successivement, à la condition que l'indépendance des tests ait été démontrée.

Clarté nucale

C'est l'espace anéchogène situé entre la peau de la nuque fœtale et l'aponévrose recouvrant le rachis cervical. La clarté nucale est mesurée au 1^{er} trimestre de la grossesse entre 11⁺⁰ et 13⁺⁶ SA, soit une longueur crânio-caudale de 45 à 84 mm.

Dépistage du premier trimestre

Il repose actuellement sur la mesure de la clarté nucale entre 11⁺⁰ et 13⁺⁶ SA (fondée sur la mesure de la longueur crânio-caudale). Cette mesure est utilisée soit seule, avec un seuil décisionnel de prélèvement ovulaire à 3 mm, soit associée à l'âge maternel pour un calcul de risque individuel.

Dépistage combiné du premier trimestre

Il repose sur la mesure de la clarté nucale entre 11⁺⁰ et 13⁺⁶ SA combinée au dosage des marqueurs sériques du 1^{er} trimestre (fraction libre de la β -hCG et PAPP-A) et à l'âge maternel pour le calcul de risque. Les marqueurs sériques du premier trimestre ne sont actuellement pas utilisés en France.

Dépistage du 2^e trimestre par marqueurs sériques

Il repose sur le dosage au 2^e trimestre de la grossesse de marqueurs sériques maternels associé à l'âge maternel pour le calcul de risque :

Double test

Il comporte les dosages de la β -hCG totale ou de sa fraction libre et de l'AFP.

Triple test

Il comporte les dosages de la β -hCG totale ou de sa fraction libre, de l'AFP, et de l'uE3.

Quadruple test

Il comporte les dosages de la β -hCG totale, de l'AFP, de l'uE3, et de l'inhibine dimérique A.

Dépistage du 2^e trimestre par échographie : l'« échographie génétique »

Il repose sur un algorithme de calcul combinant des marqueurs échographiques multiples lors de l'échographie réalisée au 2^e trimestre. Les marqueurs évalués incluent les anomalies morphologiques majeures et des signes dits mineurs : l'humérus et le fémur court, la nuque épaisse, les foyers hyperéchogènes intracardiaques, l'intestin hyperéchogène, les os propres du

nez courts, l'ouverture de l'angle iliaque, le signe de la sandale, la brachymésophalangie du 5^e doigt... Avant de généraliser les résultats de la littérature concernant la valeur diagnostique d'un signe échographique, il faut tenir compte du terme auquel les échographies ont été réalisées, et du caractère isolé ou associé du signe considéré.

Dépistage intégré par mesure de la clarté nucale, des marqueurs sériques au 1^{er} trimestre et des marqueurs sériques au 2^e trimestre

C'est l'intégration du double, du triple ou du quadruple test réalisé au 2^e trimestre de la grossesse au dépistage combiné du 1^{er} trimestre. Les résultats du test combiné ne sont pas communiqués à la patiente. Lorsque le double, triple ou quadruple test est réalisé, ses résultats sont intégrés à ceux du test combiné pour fournir un calcul du risque unique au second trimestre.

Lorsque la mesure de la clarté nucale n'est pas intégrée au calcul de risque, il s'agit du dépistage sérique intégré.

Dépistage séquentiel

Il comporte la réalisation de tests du 1^{er} trimestre (clarté nucale ± marqueurs sériques) et du dosage des marqueurs sériques maternels au 2^e trimestre avec rendu du résultat du test combiné, de sorte que la patiente peut décider en fonction de ces résultats. Il y a 3 approches pour le dépistage séquentiel : 1) indépendant, 2) en 2 étapes, et 3) conditionnel.

Le dépistage séquentiel indépendant comporte l'interprétation indépendante des tests du 1^{er} trimestre et du 2^e trimestre. Le résultat du test combiné est fourni à la patiente et le dépistage du 2^e trimestre est réalisé à moins que la patiente ait recours au caryotype foetal. Cependant, le test du 2^e trimestre est interprété sans tenir compte des résultats du test combiné du 1^{er} trimestre.

Dans **le dépistage séquentiel en 2 étapes**, le caryotype est proposé si le résultat du test combiné du 1^{er} trimestre est au-delà d'un seuil spécifié. Si le résultat du dépistage du 1^{er} trimestre est en dessous du seuil, le dosage des marqueurs sériques maternels au 2^e trimestre est proposé à la patiente, et le risque final est déterminé en intégrant les résultats des marqueurs sériques maternels au 2^e trimestre aux résultats du test combiné du 1^{er} trimestre.

Le dépistage séquentiel conditionnel commence également par la réalisation de tests du 1^{er} trimestre (clarté nucale ± marqueurs sériques). En fonction des résultats du test combiné, les femmes sont classées dans un des 3 groupes de risque suivants : risque élevé, intermédiaire ou faible. Les seuils de risque au sein de ces groupes varient en fonction de la définition des groupes de risque. La réalisation d'un caryotype foetal précoce est proposée aux femmes appartenant au groupe à risque élevé après test combiné (défini, par exemple, par un risque de trisomie 21 $\geq 1/81$). Les femmes du groupe à risque faible après test combiné (défini, par exemple, par un risque de trisomie 21 $< 1/1\ 500$) sont rassurées et le double, triple ou quadruple test ne leur est pas proposé. En revanche, le dosage des marqueurs sériques du 2^e trimestre est proposé aux femmes appartenant au groupe à risque intermédiaire (entre $1/82$ et $1/1\ 500$) et le risque final comporte l'intégration du résultat du test combiné au résultat du double, triple ou quadruple test.

MÉTHODE DE TRAVAIL DE LA HAS

I. MÉTHODE DE TRAVAIL

La méthode de travail de la HAS se fonde sur la revue systématique et critique de la littérature et sur l'avis des groupes d'experts. Un groupe de travail pluridisciplinaire composé de 20 experts s'est réuni à trois reprises pour discuter du document élaboré par la HAS à partir de la revue de la littérature et proposer des conclusions et des recommandations.

Une fois finalisé, le document a été soumis à un groupe de lecture de 50 personnes, extérieur au groupe de travail, qui a apprécié la qualité du rapport sur le fond et la forme. Les commentaires et suggestions du groupe de lecture ont été discutés au cours d'une 4^e réunion avec le groupe de travail et ceux retenus ont été intégrés dans la version finale du rapport.

II. RECHERCHE DOCUMENTAIRE

II.1. Sources d'information

Bases de données bibliographiques :

- Medline (*National Library of Medicine*, États-Unis) ;
- Embase (Elsevier, Pays-Bas) ;
- Pascal (Institut national de l'information scientifique et technique, France) ;
- *Cochrane Library* (Wiley Interscience, États-Unis) ;
- *National Guideline Clearinghouse* (*Agency for Healthcare Research and Quality*, États-Unis) ;
- Banque de données en santé publique (École nationale de santé publique, France) ;
- *EUROpean Network of Health Economics Evaluation Databases* (base européenne coordonnée par le Collège des économistes de la santé, France).

Autres sources :

- sites Internet des sociétés savantes compétentes dans le domaine étudié ;
- bibliographie des articles et documents sélectionnés.

II.2. Stratégie de recherche

La recherche a porté sur les types d'étude et les sujets définis avec les chefs de projet. Seules les publications en langue française et anglaise ont été recherchées.

Le tableau ci-dessous reprend les étapes successives de la recherche documentaire : la stratégie d'interrogation précise les termes de recherche utilisés pour chaque sujet ou type d'étude ainsi que la période de recherche et le nombre de références obtenues. Les termes de recherche sont soit des termes issus d'un thésaurus (par exemple pour Medline : descripteurs du MESH), soit des termes du titre ou du résumé ; dans ce tableau, lorsque le champ de recherche n'est pas précisé, il s'agit du champ descripteur. Ces termes sont combinés en autant d'étapes que nécessaire à l'aide des opérateurs booléens.

Stratégie de recherche documentaire

Type d'étude/sujet	Période de recherche	Nombre de réf.
<p align="center">Termes utilisés</p> <p>Dépistage de la trisomie 21 - Recommandations</p> <p>Étape 1 down syndrome OU (down...syndrome OU trisomy 21 OU mongolism)/titre ET mass screening OU screening/titre OU (prenatal...test* OU antenatal...test*)/titre, résumé OU (ultrasonography, prenatal OU fetus echography OU nuchal translucency measurement) OU (ultrasonograph* OU ultrasound)/titre OU (nuchal...translucency OU nuchal...translucence OU nuchal...fold...thickness)/titre, résumé OU biological markers OU (serum...marker* OU biological...marker* OU biochemical...marker* OU urine...marker*)/titre, résumé OU (chorionic gonadotropin* OU chorionic gonadotropin, beta subunit, human) OU HCG/titre OU chorionic...gonadotropin/titre, résumé OU alpha-fetoproteins (alpha...fetoprotein OU alfa...fetoprotein OU alphafetoprotein OU alfafetoprotein OU alpha...foetoprotein OU alfa...foetoprotein OU alfafoetoprotein OU alfafoetoprotein)/titre, résumé OU AFP/titre OU pregnancy-associated plasma protein-A OU pregnancy...associated...plasma...protein...A /titre, résumé OU PAPP...A/titre, résumé OU inhibins OU inhibin*/titre, résumé OU estradiol OU (oestradiol OU estradiol)/titre, résumé OU (in situ hybridization, fluorescence OU fluorescence in situ hybridization) OU (risk factors OU pregnancy, high-risk OU maternal age OU gestational age OU pregnancy outcome)</p> <p>ET</p> <p>Étape 2 guideline*/titre, descripteur, type de publication OU practice guideline/descripteur, type de publication OU health planning guidelines OU recommendation*/titre, descripteur OU consensus development conference*/descripteur, type de publication OU consensus development conferences, NIH/descripteur, type de publication OU consensus conference/titre, résumé, descripteur OU consensus statement/titre, résumé</p>	01/98 - 07/06	23
<p>Dépistage de la trisomie 21 – Méta-analyses, revues systématiques</p> <p>Étape 1 ET Étape 3 meta-analysis/titre, descripteur, type de publication OU meta...analysis/titre, descripteur OU metaanalysis/titre, descripteur OU systematic*...review*/titre, résumé</p>	01/98 - 07/06	23
<p>Dépistage de la trisomie 21 - Revues générales</p> <p>Étape 4 down syndrome OU (down...syndrome OU trisomy 21 OU mongolism)/titre ET mass screening OU ultrasonography, prenatal OU fetus echography OU nuchal translucency measurement OU biological markers OU chorionic gonadotropin* OU chorionic gonadotropin, beta subunit, human OU alpha-fetoproteins OU pregnancy-associated plasma protein-A OU inhibins OU estradiol OU in situ hybridization, fluorescence</p> <p>ET</p>	01/98 - 07/06	66

Type d'étude/sujet	Période de recherche	Nombre de réf.
Termes utilisés		
Étape 5 review/type de publication OU review literature/descripteur, type de publication OU review, academic/type de publication OU bibliographic review		
Dépistage de la trisomie 21 - Essais cliniques	01/98 - 07/06	25
Étape 1 ET Étape 6 randomized controlled trial*/descripteur, type de publication OU single-blind method OU single blind procedure OU double-blind method OU double blind procedure OU double blind study OU random allocation OU randomization OU random*/titre OU cross-over studies OU crossover procedure OU crossover study		
Dépistage de la trisomie 21 - Études de cohorte	01/98 - 07/06	73
Étape 1 ET Étape 7 cohort...stud*/titre, descripteur OU cohort analysis OU longitudinal stud* OU follow-up studies OU follow up study		
Dépistage de la trisomie 21 - Performances des tests	01/98 - 07/06	137
Étape 1 ET Étape 8 sensitivity 'and' specificity OU false negative reaction* OU false positive reaction* OU reproducibility of result* OU reproducibility OU reliability OU predictive value of test* OU diagnostic accuracy OU diagnostic value OU observer variation OU quality control OU reference standard*		
Dépistage de la trisomie 21 - Préférences des patientes	01/98 - 07/06	89
Étape 1 ET Étape 9 mass screening/psychology OU down syndrome/psychology OU (women...preference* OU women...choice* OU women...view*)/titre, résumé OU (patient satisfaction OU anxiety OU choice behavior OU women's rights OU women/psychology OU mothers/psychology OU attitude to health OU informed consent OU pregnancy complications/psychology OU patient acceptance of health care)		
Dépistage de la trisomie 21 - Éthique	01/98 - 07/06	81
Étape 10 down syndrome OU (down...syndrome OU trisomy 21 OU mongolism)/titre ET Étape 11 [mass screening OU screening/titre OU (prenatal...test* OU antenatal...test*)/titre, résumé] ET (ethi*/titre, résumé OU ethics OU ethics committees OU codes of ethics) OU mass screening/ethics		
Dépistage de la trisomie 21 - Études économiques	01/98 - 07/06	92
Étape 1 ET		

Type d'étude/sujet	Période de recherche	Nombre de réf.
Termes utilisés		
Étape 12 (cost* OU economic*)/titre OU cost OU cost allocation OU cost-benefit analysis OU cost effectiveness analysis OU cost control OU cost sharing OU costs and cost analysis OU economics, medical OU social security OU cost saving* OU budget* OU health care cost*		
Échographie obstétricale – Recommandations	01/98 - 07/06	42
Étape 13 ultrasonography, prenatal OU fetus echography OU (ultrasound imaging ET pregnancy) OU (ultrasound imaging ET fetus)		
ET		
Étape 2		
Risques de l'échographie obstétricale – Méta-analyses, revues systématiques	01/98 - 07/06	9
Étape 14 ultrasonography, prenatal OU fetus echography OU (ultrasound imaging ET pregnancy) OU (ultrasound imaging ET fetus)		
ET		
(adverse...effect* OU complication*)/titre OU pregnancy complications OU risk OU clinical competence OU (learning...curve OU operator...dependence OU operator...dependant)/titre, résumé		
OU		
Étape 15 ultrasonography, prenatal/adverse effects OU ultrasonography, prenatal/contraindications OU fetus echography/side effect		
ET		
Étape 3		
Risques de l'échographie obstétricale – Revues générales	01/98 - 07/06	53
Étape 14 OU Étape 15		
ET		
Étape 5		
Amniocentèse, biopsie trophoblastes – Recommandations	01/98 - 07/06	21
Étape 16 amniocentesis/descripteur, titre OU chorionic villi sampling OU chorion villus sampling OU trophoblast*...biops*/titre, résumé OU [(chorionic villi OU trophoblasts) ET biopsy] OU (karyotyping OU fetus karyotyping)		
ET		
Étape 2		
Risque amniocentèse, biopsie trophoblastes – Méta-analyses, revues systématiques	01/98 - 07/06	3
Étape 17 amniocentesis/descripteur, titre OU chorionic villi sampling OU chorion villus sampling OU trophoblast*...biops*/titre, résumé OU [(chorionic villi OU trophoblasts) ET biopsy]		
ET		
(adverse...effect* OU complication*)/titre OU (pregnancy complications OU risk OU clinical competence) OU (learning...curve OU operator...dependence OU operator...dependant)/titre, résumé		
OU		
Étape 18 amniocentesis/adverse effects OU amniocentesis/contraindications OU chorionic villi sampling/adverse effects OU chorionic villi sampling/contraindications		
ET		
Étape 3		
Risque amniocentèse, biopsie trophoblastes – Revues générales	01/98 - 07/06	23
Étape 17 OU Étape 18		
ET		
Étape 5		

INTRODUCTION

La demande d'évaluation des stratégies de dépistage de la trisomie 21 émanait de la Direction générale de la santé, du Collectif interassociatif autour de la naissance (CIANE) et du Collège national des gynécologues et obstétriciens Français. Son objectif était d'améliorer la qualité du dépistage et d'adapter la réglementation existante si nécessaire. Deux axes devaient être étudiés : la place des stratégies du 1^{er} trimestre incluant la mesure de la clarté nucale (CN) et l'optimisation des taux d'amniocentèses.

Le comité permanent de la Haute Autorité de santé dans le champ de la périnatalité a été sollicité pour préciser la méthodologie de réalisation et les limites du thème. Est proposée une recommandation en santé publique comprenant :

- un état des lieux ;
- une analyse de la performance clinique et de la sécurité des stratégies de dépistage ;
- une réflexion sur l'acceptabilité du dépistage ;
- une revue de la littérature sur les préférences des femmes ;
- une analyse économique des stratégies de dépistage à partir d'une revue de la littérature et d'une modélisation ;
- une réflexion sur les questions éthiques et organisationnelles du dépistage ;
- une analyse de l'impact potentiel d'un changement de stratégie de dépistage.

Ce document n'aborde pas les questions relatives au handicap et à la prise en charge de la trisomie 21. Il ne considère pas non plus le cas du dépistage de la trisomie 21 dans les grossesses multiples et les grossesses obtenues par assistance médicale à la procréation.

La trisomie 21 ou syndrome de Down est la plus fréquente des anomalies chromosomiques graves. Il est lié à la présence d'un chromosome 21 surnuméraire. Dans 95 % des cas, il s'agit d'une trisomie 21 complète avec présence d'un chromosome surnuméraire au niveau de la paire 21. Ce chromosome surnuméraire résulte d'une non-disjonction maternelle ou d'une erreur de la division cellulaire lors de la méiose des cellules germinales. La non-disjonction est maternelle dans 95 % des cas. Son incidence augmente avec l'âge maternel. Dans 3 % des cas, le chromosome 21 supplémentaire est transloqué sur un autre chromosome, la plupart du temps un chromosome de la paire 14, plus rarement de la paire 21 ou 22. Enfin, 2 % des cas correspondent à des mosaïques (1).

Le syndrome clinique a été décrit pour la 1^{re} fois par un chirurgien britannique, le Dr John Langdon Down, en 1866. Ce n'est qu'en 1958 que le pédiatre français Jérôme Lejeune a mis en évidence l'existence d'une association entre le syndrome de Down et la présence de trois chromosomes au niveau de la paire 21. Les translocations et mosaïcismes, plus rarement impliqués dans la trisomie 21, ont été découverts quelques années plus tard (1).

Le tableau clinique de la trisomie 21 n'est pas uniforme. Il peut associer de façon variable un phénotype particulier, un retard mental plus ou moins sévère et des malformations anatomiques diverses (2) :

- le phénotype des personnes atteintes de trisomie 21 est caractérisé par des fentes palpébrales obliques, un hypertélorisme, des oreilles petites avec dysplasie du conduit auditif externe, un épaississement du pli de la nuque, un visage rond, un crâne petit, un 5^e doigt recourbé avec hypoplasie de la 2^e phalange, une hyperlaxité ligamentaire, une hypotonie musculaire, une dysplasie pelvienne et une absence du réflexe de Moro ;
- le retard mental est toujours présent. Il est variable, pouvant aller d'une déficience sévère à une intelligence proche de la normale. Le quotient intellectuel se situe entre 20 et 75, avec

une moyenne de 50. Le développement psychomoteur des enfants atteints de trisomie 21 est lent, caractérisé notamment par un retard d'acquisition du langage. Des problèmes comportementaux et psychiatriques sont, par ailleurs, plus fréquemment rencontrés chez les personnes atteintes de trisomie 21 (déficit de l'attention, conduites d'opposition, comportements agressifs, épisodes dépressifs) ;

- de multiples malformations anatomiques peuvent être retrouvées, principalement cardiaques et gastro-intestinales. Près de la moitié des enfants atteints de trisomie 21 présente une cardiopathie congénitale. Les malformations cardiaques les plus fréquentes sont la persistance du canal auriculo-ventriculaire (45 %), les communications interventriculaires (35 %) et interauriculaires (8 %), suivies de la persistance du canal artériel (7 %) et de la tétralogie de Fallot (4 %). Cinq pour cent des personnes atteintes de trisomie 21 présentent des anomalies gastro-intestinales, atrésie duodénale et maladie de Hirshsprung principalement. Parmi les autres malformations rencontrées, on peut citer : pied-bot, cataracte, imperforation de l'anus, fente labiale et/ou palatine, myéломéningocèle.

L'espérance de vie des personnes atteintes de trisomie 21 a connu une progression importante depuis le début des années 1980 (2). L'âge de décès médian est passé de 25 ans en 1983 à 49 ans en 1997 aux États-Unis. L'évolution morbide est caractérisée par une incidence accrue d'hypothyroïdie congénitale et de diabète. L'incidence de leucémie est de 10 à 30 fois plus élevée que dans la population générale. Enfin, le vieillissement est précoce avec développement d'une démence sénile vers l'âge de 40 ans. La prévalence de la démence de type Alzheimer est beaucoup plus élevée parmi les personnes atteintes de trisomie 21 que dans la population générale.

Les facteurs de risque de survenue d'une trisomie 21 sont bien établis.

- L'âge maternel
Le principal facteur de risque de la trisomie 21 est l'âge maternel : la fréquence des non-disjonctions chromosomiques croît exponentiellement avec l'âge maternel, cette augmentation étant très rapide après 35 ans (3). Les données du registre européen *European Surveillance of Congenital Anomalies* (Eurocat) (4) recueillies entre 1980 et 1999 portant sur la prévalence totale de la trisomie 21 par tranche d'âge sont présentées dans le *tableau 1*, globalement pour les 23 registres européens participants ainsi que pour 2 des registres français pour lesquels ces données étaient disponibles.

Tableau 1. Prévalence totale de la trisomie 21 par tranche d'âge d'après les données du registre Eurocat, 2002 (taux pour 10 000 grossesses) (4).

Tranche d'âge	Registre de Paris		Registre de Strasbourg		23 registres européens « Eurocat »	
	N	Taux	N	Taux	N	Taux
< 20 ans	12	10,9	10	12,7	114	7,2
20 – 24 ans	85	8,7	45	8,6	527	7,0
25 – 29 ans	232	9,8	70	7,9	1 230	8,4
30 – 34 ans	391	17,6	80	14,6	1 803	14,1
≥ 35 ans	1 025	77,8	170	76,8	3 508	59,2
Globalement	1 745	25,0	375	16,6	7 182	16,9

Les données du registre de Dublin entre 1981 et 1990 montraient que le risque était 70 fois plus élevé chez les femmes âgées de 45 ans ou plus par rapport aux femmes de la tranche d'âge des 15-19 ans (5) :

- 1/1 841 chez les 15-19 ans ;
- 1/26 chez les plus de 45 ans.

Une méta-analyse réalisée à partir des données de 5 articles publiés et de 13 registres du réseau Eurocat (6) sur 13 745 naissances vivantes chez des femmes âgées de 45 ans ou plus a estimé la prévalence de la trisomie 21 (en l'absence de diagnostic prénatal) à 34 pour 1 000 (IC 95 % = [31 – 37]). Cette étude ne retrouvait pas d'accroissement du risque de trisomie 21 avec l'âge, après 45 ans. Ceci pourrait être expliqué par un risque de pertes fœtales très précoces (avant 20 semaines, donc non comptabilisées dans les registres) dans cette tranche d'âge.

- Parents porteurs d'un remaniement de la structure chromosomique (7)
- Naissance antérieure d'un enfant atteint de trisomie 21 (7)

Ne sont pas considérés comme des facteurs de risque : l'âge du père, la consanguinité, la parenté au 2^e ou au 3^e degré avec une personne trisomique, l'exposition aux rayonnements (8).

La morbidité associée à la trisomie 21, l'apparition de techniques de diagnostic prénatal et la mise en évidence de l'association entre âge maternel et risque de trisomie 21 sont à l'origine du développement et de la mise en œuvre du dépistage prénatal de la trisomie 21.

ÉTAT DES LIEUX

Le dépistage prénatal de la trisomie 21 est proposé aux femmes enceintes, qui choisissent ou non d'y recourir en fonction de leur position personnelle, philosophique, éthique ou religieuse.

I. DÉPISTAGE ET DIAGNOSTIC DE LA TRISOMIE 21 : HISTORIQUE ET OBJECTIFS

I.1. Historique du dépistage et du diagnostic prénatals de la trisomie 21

Le diagnostic prénatal s'est développé depuis une trentaine d'années et recouvre l'ensemble des pratiques tendant à établir l'état de santé du fœtus par des moyens autres que le seul examen clinique de la femme enceinte. Il s'intègre soit dans un cadre de dépistage s'adressant à des femmes sans risque particulier identifiable *a priori*, soit dans un cadre de diagnostic proprement dit. Ce dernier concerne des couples chez qui un risque élevé est identifié. Ce risque peut être connu d'emblée du fait de l'histoire familiale ou identifié en cours de grossesse à la suite d'un test de dépistage (9).

I.1.1. Histoire du diagnostic prénatal de la trisomie 21

Le diagnostic de la trisomie 21 repose sur l'établissement du caryotype fœtal dont la technique s'est standardisée au cours des années 1960 à partir du prélèvement de liquide amniotique.

Après l'identification, en 1958, de la présence d'un chromosome surnuméraire chez les personnes atteintes du syndrome de Down et la première analyse chromosomique à partir de cellules du liquide amniotique en 1966, le premier diagnostic prénatal de trisomie 21 fut réalisé en 1968 (10).

Différentes techniques de prélèvement fœtal à visée diagnostique sont apparues à partir des années 1970 (3) :

- amniocentèse en 1969 au Royaume-Uni, en 1973 en France ;
- choriocentèse en 1982 en France et au Royaume-Uni ;
- prélèvement de sang fœtal.

I.1.2. Histoire du dépistage prénatal de la trisomie 21

En raison des risques associés aux techniques de prélèvement de liquide amniotique (perte fœtale essentiellement), du nombre limité de laboratoires de cytogénétique et du coût des examens, le diagnostic prénatal de la trisomie 21 n'a été proposé de façon systématique à toutes les femmes enceintes dans aucun pays (11). Plusieurs techniques ou stratégies de dépistage prénatal ont été mises au point dans le but de proposer les examens diagnostiques à des femmes identifiées à haut risque et de réduire le nombre d'amniocentèses (3). Elles visent à distinguer les femmes à risque élevé, à qui un geste à visée diagnostique sera proposé, des femmes à bas risque.

— *Dépistage des anomalies chromosomiques fondé sur l'âge maternel*

Le lien entre âge maternel et risque de trisomie 21 a été mis en évidence dès 1933 par Penrose. Cette relation est à l'origine d'une première forme de dépistage fondé sur l'âge maternel (12).

Sur ce fondement, la plupart des pays développés ont mis en place, à partir de la fin des années 1970, une politique de dépistage proposant l'accès au diagnostic prénatal

chromosomique à toute femme âgée de 35 ans et plus. Ce seuil a été fixé à partir des deux considérations suivantes : le risque de trisomie 21 augmente rapidement à partir de 35 ans ; à l'âge de 35 ans le risque de perte fœtale associé aux techniques de prélèvement de liquide amniotique (amniocentèse) équivaut à peu près au risque de donner naissance à un enfant trisomique. La limite d'âge a été fixée à 38 ans en France et en Italie, à 36 ans aux Pays-Bas et à 35 ans en Grande-Bretagne (3,13).

Une telle stratégie (accès au diagnostic prénatal chromosomique à toute femme âgée de 35 ans et plus) permet de détecter environ 30 % des grossesses avec fœtus atteint de trisomie 21. Cependant elle exclut du dépistage les femmes plus jeunes qui présentent un risque certes plus faible de survenue de trisomie 21 mais chez qui surviennent 70 % des grossesses avec fœtus atteints de trisomie 21 (14).

Les limites du dépistage fondé sur l'âge maternel ont motivé le développement de nouvelles méthodes de détection des grossesses à risque élevé de trisomie 21. La découverte de différents marqueurs dans le sang maternel et l'identification de signes échographiques ont permis l'élaboration de nouvelles stratégies de dépistage.

— *Dépistage des anomalies chromosomiques fondé sur le dosage des marqueurs sériques maternels*

Dans l'ouvrage « Diagnostic prénatal. Pratiques et enjeux » de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm) (15), les auteurs reviennent sur l'historique de l'utilisation des marqueurs sériques (16).

L'alpha-fœtoprotéine (AFP) est le premier marqueur sérique maternel dont l'intérêt a été mis en évidence, utilisé dès 1976 en Grande-Bretagne pour le dépistage des défauts de fermeture du tube neural.

En 1984, Merkatz a ouvert la voie au dépistage de la trisomie 21 par les marqueurs sériques en découvrant que le taux sérique d'AFP était plus bas chez les femmes enceintes dont le fœtus était atteint de trisomie 21 que lorsque le fœtus n'était pas affecté.

En 1987, Bogart *et al.* ont montré une élévation des taux sériques d'hormone choriogonadotrope (hCG) chez les femmes enceintes d'un fœtus trisomique 21.

En 1988, Canick *et al.* ont rapporté un abaissement des taux sériques d'œstriol non conjugué (uE3) dans les grossesses avec trisomie 21. La même année, un modèle mathématique a été mis au point par Wald *et al.* proposant un calcul de risque de trisomie 21 prenant en compte l'âge maternel et les taux des trois marqueurs sériques AFP, hCG et uE3. En 1990, Macri *et al.*, puis Spencer ont proposé le remplacement du dosage de l'hCG totale par celui de la chaîne bêta libre de l'hCG (β -hCG).

Depuis, un grand nombre de marqueurs sériques ont été évalués au cours du 2^e trimestre de la grossesse. Seule l'inhibine-A a fait la preuve de son intérêt dans le cadre du dépistage de la trisomie 21.

Enfin, alors qu'initialement les études se sont concentrées sur le 2^e trimestre de la grossesse, la mise en évidence de deux marqueurs sériques détectables plus précocement, la PAPP-A et la fraction libre de la β -hCG, a ouvert la voie au dépistage au cours du 1^{er} trimestre.

— *Dépistage des anomalies chromosomiques fondé sur l'échographie*

Dès la fin des années 1980, on a cherché à identifier des signes morphologiques et des données de biométrie fœtale décelables à l'échographie, pouvant justifier une amniocentèse (17). En effet, les anomalies chromosomiques peuvent avoir une expression phénotypique précoce accessible à l'échographie fœtale du 2^e ou du 3^e trimestre. Il peut

s'agir d'un syndrome polymalformatif très évocateur d'aneuploïdie. Cependant, la trisomie 21 se présente rarement sous la forme d'un tableau échographique caricatural.

Différentes études ont donc cherché à identifier un certain nombre de signes mineurs associés à la trisomie 21. Dans ce domaine, l'avancée la plus importante est survenue au début des années 1990 avec la description par Szabó et Gellén (18) de l'hyperclarté nucale du fœtus trisomique, non spécifique mais visible dès le 1^{er} trimestre.

Plus récemment, de nouveaux signes d'appel ont été évalués au 1^{er} trimestre : non-visualisation des os propres du nez, perturbation du flux sanguin dans le cordon ombilical et dans le canal d'Arantius, anomalies de la fréquence cardiaque fœtale.

1.2. Les principales étapes du dépistage prénatal de la trisomie 21

Le dépistage ne se limite pas au test utilisé mais comprend la séquence complète d'événements depuis l'identification de la population cible jusqu'au diagnostic définitif et au traitement de la maladie (19). Le dépistage prénatal de la trisomie 21 présente une spécificité propre liée à l'alternative proposée en cas de diagnostic positif qui est l'interruption de la grossesse. Cette seule alternative au handicap place la femme ou le couple auxquels incombe la décision d'interrompre la grossesse dans une situation anxiogène face à un dilemme qu'ils n'auraient pas souhaité avoir à affronter (20).

L'information portant sur l'existence d'un risque, même faible et hypothétique, est la première étape de tout dépistage. La prise de conscience du risque est en même temps l'un des principaux effets négatifs du dépistage, par l'anxiété qu'elle peut générer. « *Le dépistage prénatal est un processus dynamique impliquant des décisions successives. Il y a d'abord la décision de recourir ou non au dépistage dont le résultat implique l'appartenance ou non à un sous-groupe à risque. Ensuite, quand un risque est identifié, la décision à prendre est celle d'avoir recours ou non au diagnostic prénatal. Enfin, la dernière décision concerne l'interruption de grossesse ou sa poursuite en cas de diagnostic positif* » (20).

1.2.1. De l'identification du risque...

Le dépistage prénatal de la trisomie 21 comprend l'ensemble des techniques pouvant être offertes aux femmes enceintes dans le but d'identifier celles présentant un risque augmenté de donner naissance à un enfant atteint. Un résultat supérieur au seuil de risque choisi n'indique pas la présence d'un fœtus atteint mais suggère la nécessité de confirmer le diagnostic par d'autres examens.

Plusieurs marqueurs peuvent être utilisés et combinés afin de calculer le risque de trisomie 21, dès lors que leur indépendance statistique est démontrée.

Le calcul du risque de trisomie 21 fœtale repose sur la pondération du risque lié à l'âge maternel par un facteur de correction lié aux valeurs des marqueurs retenus chez la femme enceinte (21).

Le modèle mathématique repose sur la comparaison de la distribution des marqueurs de risque dans deux populations, une population de femmes enceintes d'un enfant atteint de trisomie 21 et une population de femmes enceintes d'un enfant non atteint de trisomie 21. Cette comparaison nécessite, dans un premier temps, la transformation des valeurs brutes de chaque marqueur en multiple de la médiane (MoM). En effet, chaque marqueur varie avec l'âge gestationnel. Il faut donc définir la valeur médiane du marqueur pour chaque âge gestationnel. Chaque valeur est transformée en MoM en divisant la valeur brute par la valeur médiane observée au même âge gestationnel. Une fois exprimée en MoM, la valeur du marqueur ne dépend plus de l'âge gestationnel.

La seconde étape du calcul du risque consiste à situer le marqueur, exprimé en MoM, au sein de deux populations pour en déduire un rapport de vraisemblance. Ce facteur est déterminé pour chacun des marqueurs. Si les marqueurs sont indépendants, les rapports de vraisemblance peuvent être multipliés.

Le risque individuel de trisomie 21 fœtale est finalement obtenu en multipliant le risque lié à l'âge maternel par les rapports de vraisemblance des marqueurs utilisés¹.

En fonction du seuil de risque retenu, la femme enceinte sera classée ou non dans un groupe à risque.

$$RI = R(\text{âge maternel}) * \text{facteur lié à chaque marqueur de risque}$$

En France, un diagnostic prénatal est proposé aux femmes dont le niveau de risque est estimé $\geq 1/250$ au moment du dépistage (le 2^e trimestre), quel que soit leur âge (22,23). Cette valeur seuil correspond au risque d'avoir un fœtus atteint de trisomie 21 pour une femme de 38 ans.

I.2.2. ... Au diagnostic...

Le diagnostic prénatal vise à déterminer si le fœtus est atteint ou non de trisomie 21 chez les femmes considérées comme à risque élevé à l'issue du dépistage prénatal. Il repose sur l'étude du caryotype fœtal, réalisé à partir des cellules fœtales.

Il existe différentes techniques de prélèvement permettant d'obtenir des cellules fœtales : amniocentèse, prélèvement de villosités choriales, cordocentèse. Elles sont toutes associées à un risque de complication iatrogène, principalement un risque de fausse couche. Le risque d'un geste invasif doit donc être mis en balance avec les bénéfices attendus, en particulier la probabilité de diagnostiquer une trisomie 21 chez un fœtus donné.

I.2.3. Et à la décision

En cas de diagnostic de trisomie 21 chez le fœtus, deux possibilités s'offrent au choix des parents : poursuivre la grossesse et bénéficier d'une préparation psychologique à l'accueil de l'enfant et de son handicap ou mettre un terme à la grossesse. La nature même de l'alternative proposée et les souffrances morales et difficultés déontologiques entourant la décision donnent une dimension éthique majeure au dépistage prénatal de la trisomie 21.

Depuis l'apparition de l'amniocentèse, les enjeux éthiques communs à l'ensemble des techniques de diagnostic prénatal restent les mêmes (24) :

- le statut du fœtus et sa relation avec la mère ;
- l'extension du diagnostic prénatal et le respect dû aux handicapés ;
- l'aspect moral de la médecine en tant qu'activité sociale ;
- le rôle du médecin à l'égard de la personne qui consulte.

Pour certains auteurs, le recours à une politique de dépistage et de diagnostic prénatals, parce qu'elle permet de « sélectionner » l'enfant qui mérite de naître et de ne pas garder l'enfant atteint de trisomie 21, est une pratique eugéniste collective (24,25). Dès lors, elle risque d'entraîner une attitude globalement négative à l'égard des personnes atteintes de trisomie 21 et de renforcer le phénomène social de rejet des sujets considérés comme anormaux en rendant encore plus intolérable la moindre anomalie de l'enfant et du fœtus (26-28).

¹ Dans le cas des marqueurs sériques du 2^e trimestre, sont pris en compte certains facteurs influençant la distribution des marqueurs sériques maternels : poids maternel et tabagisme.

En France, pour éviter cette dérive potentielle, deux institutions ont fourni des avis et recommandations en matière de dépistage et ont rappelé le devoir pour la société d'accorder à la naissance des enfants atteints de trisomie 21 une valeur et une dignité.

En 1998, l'Académie nationale de médecine a considéré que « *dans le but d'éviter une discrimination inacceptable vis-à-vis des enfants nés trisomiques 21, la politique de dépistage doit s'inscrire dans un dispositif de soutien médical, psychologique et économique des sujets trisomiques et de leurs familles* » (29).

En 1993, dans un avis rendu sur le dépistage du risque de trisomie 21 fœtale à l'aide de tests sanguins chez les femmes enceintes, le Comité consultatif national d'éthique (CCNE) s'est opposé à un programme de santé publique impliquant un dépistage de masse systématique de la trisomie 21 (30). Il a, par ailleurs, posé trois conditions à l'utilisation des marqueurs sériques :

- une information médicale préalable sur le test proposé, intelligible et adaptée, doit être donnée à la femme à laquelle un accompagnement psychologique doit pouvoir être offert ;
- le dosage doit être effectué par un laboratoire agréé ;
- il doit être associé à une consultation obligatoire dans un centre agréé de diagnostic prénatal comportant, au moins, un généticien biologiste et un spécialiste d'échographie fœtale.

En 1995, dans le cadre d'une importante réflexion sur les tests génétiques prédictifs, le CCNE a rappelé les exigences éthiques s'imposant à tout programme de dépistage prénatal (27) :

- nécessité d'une évaluation préalable des techniques tant du point de vue de leur valeur médicale que de leur impact social prévisible ;
- nécessité d'une information de qualité des populations concernées pour que leur acceptation corresponde à un consentement libre et éclairé.

Enfin, en 2001, le CCNE a rappelé, dans son avis concernant les handicaps congénitaux, que « *la société doit rendre envisageable une décision parentale de poursuite de la grossesse malgré le risque qu'elle aboutisse à la naissance d'un enfant handicapé* » (31). Cela signifie que toutes les solutions de prise en charge et d'accueil des enfants atteints de trisomie 21 doivent être préservées, proposées systématiquement et financées.

Ces conditions rappelées par le CCNE constituent un cadre général dans lequel doit s'inscrire l'évaluation des stratégies de dépistage de la trisomie 21.

I.3. Objectifs du dépistage de la trisomie 21

Parce que le diagnostic prénatal ne constitue pas une prévention au sens médical du terme, les objectifs que l'on peut assigner au dépistage de la trisomie 21 sont spécifiques.

I.3.1. Objectifs généraux du diagnostic prénatal

Quatre objectifs généraux du diagnostic prénatal peuvent être définis (32) :

- « *informer les couples du risque qu'ils ont d'avoir un enfant atteint d'une anomalie grave et de la nature prévisible de cette anomalie ;*
- *réduire le niveau d'anxiété des couples à risque en leur offrant la possibilité d'exclure la présence d'une anomalie sévère chez l'enfant à naître ;*
- *donner la possibilité aux couples ne souhaitant pas mettre au monde un enfant atteint d'une anomalie sévère d'interrompre la grossesse en cas d'anomalie ;*
- *assurer une prise en charge optimale de la grossesse, de l'enfant à naître et de la naissance, grâce à un diagnostic précoce ».*

I.3.2. Objectifs spécifiques du dépistage et du diagnostic prénatals de la trisomie 21

Ces objectifs généraux peuvent être transposés dans le cas du dépistage prénatal de la trisomie 21. Comme le rappelle le rapport Mattéi de 1996 (33), l'objectif principal du dépistage de la trisomie 21 est « *d'organiser la possibilité d'un choix pour toutes les femmes* ». De même, Rowley, cité par Benn (12), insistait en 1984 sur le fait que « *le but des programmes de dépistage génétique et du diagnostic prénatal devrait être de maximiser les options offertes aux familles plutôt que de réduire la prévalence de la maladie* ».

Le rapport du Groupe technique national de définition des objectifs (GTNDO) élaboré dans le cadre de la préparation de la loi relative à la politique de santé publique du 9 août 2004 précise, lui aussi, que « *dans le domaine anténatal, l'objet du dépistage est l'identification des femmes et couples à risque d'avoir un enfant atteint d'une pathologie que l'on peut détecter in utero* » (9). Il fixe comme objectif général l'amélioration de l'accès à un dépistage et à un diagnostic respectueux des personnes.

De cet objectif central, découlent un certain nombre de conséquences en termes d'évaluation des stratégies de dépistage de la trisomie 21 (cf. chapitre Cadre de l'évaluation).

II. POLITIQUES ET PRATIQUES DE DÉPISTAGE DE LA TRISOMIE 21

II.1. Recommandations en matière de dépistage de la trisomie 21

Sont résumés ci-dessous les recommandations et rapports d'évaluation concernant les stratégies de dépistage de la trisomie 21 publiés depuis 2000 par les instances nationales ou les sociétés savantes. Seules les publications relatives aux méthodes et stratégies de dépistage sont développées. Les publications relatives aux dispositions réglementaires préconisées, en particulier les modalités de restitution des résultats, ne sont pas détaillées.

II.1.1. Recommandations britanniques

Les recommandations élaborées par le *National Screening Committee* (NSC) en 2003 (34) sont fondées sur un rapport de 2002 concernant le dépistage de la trisomie 21 (35). Elles prennent également en compte les conclusions du rapport d'évaluation technologique correspondant aux résultats de l'étude SURUSS² (36), revues et critiquées par un panel d'experts, et d'autres travaux complémentaires publiés dans l'intervalle ou non pris en compte par l'étude SURUSS.

Dans le contexte britannique d'hétérogénéité des stratégies de dépistage proposées aux femmes en 2003 et soulignée par le NSC, le principal objectif poursuivi était d'assurer l'équité de l'offre de soins en proposant aux femmes qui le souhaitent, selon leurs préférences et la date de début de suivi de leur grossesse, un dépistage de qualité avec un bon niveau d'efficacité et de sécurité.

En 2003, les recommandations du NSC (34) étaient les suivantes :

- dès avril 2004, les tests de dépistage proposés à toutes les femmes devraient au minimum permettre un taux de détection de 60 % pour un taux de faux positifs de 5 % ;
- dès avril 2005, un dépistage au 2^e trimestre devrait associer 3 marqueurs sériques (éventuellement 4, à une date à déterminer ultérieurement en fonction des résultats d'une étude pilote sur l'inhibine A) ;

² "Serum, Urine and Ultrasound Screening Study"

- dès avril 2007, pour toutes les femmes pouvant bénéficier d'un dépistage au 1^{er} trimestre, les tests proposés devraient permettre un taux de détection de 75 % pour un taux de faux positifs de 3 %.

Ces recommandations étaient assorties d'encouragements pour la mise en œuvre de programmes d'assurance qualité, de programmes pilotes (en particulier pour les stratégies de dépistage intégré, avec et sans mesure de la clarté nucale au 1^{er} trimestre) et d'investissement pour la recherche et le développement.

Ces recommandations ont été déclinées en 2004 en référentiels de bonne pratique (37) précisant :

- les objectifs du programme national de dépistage :
 - assurer un taux de détection ≥ 60 % pour un taux de faux positifs ≤ 5 % en 2004-2005,
 - assurer un taux de détection ≥ 75 % pour un taux de faux positifs ≤ 3 % à partir d'avril 2007 ;
- les tests acceptables en regard des objectifs et dont la diffusion est recommandée :
 - triple ou quadruple test (sous réserve des résultats de l'étude pilote pour l'inhibine A) au 2^e trimestre de la grossesse, à partir d'avril 2005,
 - dépistage sérique intégré si la mesure de la clarté nucale n'est pas disponible, à partir d'avril 2005,
 - dépistage combiné au 1^{er} trimestre, à partir de 2007,
 - dépistage intégré sous réserve que la mesure de la clarté nucale soit de « bonne qualité », à partir d'avril 2007 ;
- les caractéristiques requises pour les critères d'évaluation des programmes de dépistage (critères non précisés) à des fins de comparaison nationale :
 - résultats par tranche d'âge,
 - fondés sur un seuil de risque de 1/250 à terme.

II.1.2. Recommandations américaines

Depuis 2000, plusieurs publications de sociétés savantes ou d'institutions d'évaluation ont abordé la question des stratégies de dépistage de la trisomie 21 aux États-Unis.

— *Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI – 2002)*

Cette évaluation technologique américaine portant sur le dépistage de la trisomie 21 au 1^{er} trimestre utilisant la mesure de la clarté nucale a été élaborée à partir d'une analyse systématique de la littérature.

Les conclusions du rapport étaient les suivantes (38) :

- la mesure de la clarté nucale par échographie et le dosage des marqueurs sériques sont des procédures dénuées de risque iatrogène. Les risques sont associés aux résultats « faux positifs » et « faux négatifs » du dépistage ;
- les tests sériques du 2^e trimestre (avec 3 ou 4 marqueurs) ont des performances bien établies sous réserve d'une datation correcte du début de la grossesse et d'une interprétation correcte des résultats : le taux de détection de la trisomie 21 est estimé entre 60 % et 76 % pour un taux de faux positifs de 5 % ;
- aux États-Unis, la mesure de la clarté nucale n'est pas une pratique standardisée. La formation et l'entraînement à la mesure de la clarté nucale ainsi que le contrôle de la qualité des mesures sont nécessaires pour que la clarté nucale constitue un test de dépistage efficace. De plus, la précocité du diagnostic par choriocentèse en cas de

dépistage précoce n'est pas évidente (en raison d'un chevauchement des dates de réalisation de la choriocentèse et de mesure de la clarté nucale) ;

- la mesure de la clarté nucale isolément ou en association avec le dosage des marqueurs sériques du 1^{er} trimestre (fraction libre de la β -hCG, PAPP-A) permettrait de détecter entre 64 % et 91 % des trisomies 21 pour un taux de faux positifs de 5 %. La valeur prédictive positive (VPP) de la mesure de la clarté nucale seule serait comprise entre 1,5 % et 5,8 % (conclusions de grade II fondées sur des études de niveau de preuve de classe C et D³). L'efficacité et la faisabilité du dépistage combiné au 1^{er} trimestre n'ont pas été démontrées.

— *American College of Obstetricians and Gynecologists (2001)*

Ces recommandations portent sur le diagnostic prénatal des anomalies chromosomiques (39). Le déroulement de la procédure d'élaboration et la recherche bibliographique (76 références citées) ne sont pas clairement exposés mais les recommandations ont été gradées en fonction du niveau de preuve scientifique complété éventuellement de l'avis d'experts.

Recommandations de grade A (niveau de preuve scientifique élevé et concordant) :

- la réalisation d'une amniocentèse avant la 13^e semaine de grossesse n'est pas recommandée en raison d'un risque de perte fœtale plus élevé par comparaison au risque existant entre les 15^e et 17^e SA.

Recommandations de grade C (fondées sur l'avis d'experts) :

- un diagnostic prénatal doit être proposé à toutes les femmes ≥ 35 ans ;
- un diagnostic prénatal est justifié dans les cas suivants :
 - antécédent de grossesse avec trisomie autosomique ou aneuploïdie gonosomique,
 - dépistage de malformations à un examen échographique,
 - existence d'une translocation chromosomique ou d'une aneuploïdie (chez l'un des parents) ;
- la présence d'un signe échographique « majeur » ou de 2 signes « mineurs » (signes non précisés) pouvant faire évoquer le diagnostic de trisomie 21 nécessite de discuter la réalisation d'une amniocentèse ou d'une choriocentèse ;
- le dépistage de la trisomie 21 par échographie pour éviter la réalisation d'un examen invasif chez les femmes de plus de 35 ans doit être limité à des centres spécialisés ;
- les infections génitales à chlamydia ou herpès virus sont des contre-indications à la choriocentèse par voie transcervicale ;
- dans le cas de grossesses multiples (jumeaux), l'amniocentèse peut être proposée dès l'âge de 33 ans car le risque de trisomie 21 au 2^e trimestre est approximativement celui des femmes de plus de 35 ans.

— *American College of Obstetricians and Gynecologists (2004)*

Une courte recommandation de 2004, élaborée selon une méthodologie non précisée, évoque l'intérêt du dépistage de la trisomie 21 par mesure de la clarté nucale et des marqueurs sériques au 1^{er} trimestre (40), mais dès lors que trois conditions sont remplies :

³ Grade II : les conclusions sont basées sur des études dont le protocole est :

- adéquat pour la question posée, mais il subsiste des incertitudes en raison de résultats contradictoires selon les études, de problèmes de généralisation des résultats, de biais, d'une méthodologie discutable ou de la taille de l'échantillon ;
- discutable pour la question posée mais dont les résultats ont été confirmés par différentes études et sont concordants à de rares exceptions près.

Études de classe C : essais non randomisés avec témoins historiques, études cas-témoins, études diagnostiques (calcul de sensibilité-spécificité), études descriptives en population.

Études de classe D : études transversales, études de cas, séries de cas.

- l'existence d'une formation adaptée des échographistes à la mesure de la clarté nucale et d'un programme d'assurance qualité ;
- la mise à disposition des femmes d'une information suffisante et compréhensible concernant les différentes options de dépistage et les limites des tests ;
- l'accessibilité des examens diagnostiques en cas de test de dépistage positif.

— *National Institute of Child Health and Human Development / Society for Maternal-Fetal Medicine / American College of Obstetricians and Gynecologists (2006)*

En décembre 2004, un groupe de travail s'est réuni à l'instigation de ces trois institutions et sociétés savantes afin de discuter de l'intégration des tests de dépistage du 1^{er} trimestre dans les stratégies de dépistage prénatal de la trisomie 21 (41). Les experts (obstétriciens, spécialistes de médecine materno-fœtale, radiologues, pédiatres, généticiens, épidémiologistes et experts de santé publique) réunis dans ce cadre ont, en particulier, évalué les preuves scientifiques issues des études les plus récentes. Les résultats de ces discussions n'ont pas pris la forme d'une recommandation de pratique clinique. Plusieurs conclusions en sont issues :

- Les experts se sont prononcés en faveur de la mise en place du dépistage combiné du 1^{er} trimestre, sous réserve d'un certain nombre de conditions :
 - l'existence d'une formation adaptée et d'un contrôle de la qualité de la mesure de la clarté nucale ;
 - l'offre d'un conseil génétique approprié aux femmes concernant les différentes options de dépistage ;
 - la possibilité d'un examen échographique précoce pour la datation du terme de la grossesse ;
 - l'accessibilité du prélèvement des villosités choriales.
- Même si le dépistage intégré a une très bonne performance, sa mise en œuvre soulève un certain nombre de préoccupations en termes d'acceptabilité (non-dévoilement des résultats des tests du 1^{er} trimestre) et sur le plan éthique (non-respect de l'autonomie de la personne).
- Les stratégies de dépistage conditionnel méritent une évaluation complémentaire.
- Le développement des options de dépistage rend plus complexe le processus de décision pour les femmes, ce qui implique de nouvelles exigences en termes d'information. Les professionnels de santé doivent bénéficier d'une formation afin de proposer aux femmes un conseil approprié sur les différentes approches d'évaluation du risque de trisomie 21.

— *American College of Obstetricians and Gynecologists / Society for Maternal-Fetal Medicine (2007)*

En 2007, l'ACOG et la SMFM ont publié de nouvelles recommandations portant sur le dépistage des anomalies chromosomiques fœtales (42). Le déroulement de la procédure d'élaboration et les modalités de la recherche bibliographique (43 références citées) ne sont pas clairement exposés mais les recommandations ont été gradées en fonction du niveau de preuve scientifique complété éventuellement de l'avis d'experts.

Recommandations de grade A (niveau de preuve scientifique élevé et concordant) :

- le dépistage de la trisomie 21 reposant sur la mesure de la clarté nucale et le dosage des marqueurs sériques du 1^{er} trimestre est une stratégie de dépistage efficace en population générale. Pour un même taux de faux positifs, cette stratégie permet d'obtenir des taux de détection plus élevés que ceux du triple test au 2^e trimestre et comparables à ceux du quadruple test ;

- la mesure de la clarté nucale seule est moins efficace que le dépistage combiné au 1^{er} trimestre ;
- les femmes pour lesquelles un risque augmenté d'aneuploïdie a été retrouvé à l'issue du dépistage du 1^{er} trimestre devraient se voir proposer un conseil génétique et le choix entre le prélèvement des villosités choriales et une amniocentèse au 2^e trimestre ;
- une formation spécifique, une standardisation, l'utilisation d'équipements échographiques adéquats et un contrôle continu de la qualité sont importants pour obtenir une mesure optimale de la clarté nucale. Le recours à ce test de dépistage devrait être limité aux centres et aux individus remplissant ces critères ;
- le dépistage des défauts de fermeture du tube neural devrait être proposé au 2^e trimestre aux femmes ayant choisi le dépistage combiné de la trisomie 21 au 1^{er} trimestre.

Recommandations de grade B (niveau de preuve scientifique limité ou non concordant) :

- le dépistage et le diagnostic prénatal de l'aneuploïdie devraient être disponibles pour toutes les femmes se présentant pour des soins prénatals avant 20 semaines de grossesse quel que soit l'âge maternel. Les femmes devraient être informées des différences entre dépistage et diagnostic prénatal ;
- le dépistage intégré aux 1^{er} et 2^e trimestres est plus sensible et plus spécifique que le dépistage au 1^{er} trimestre seul ;
- le dépistage sérique intégré est une option utile si la mesure de la clarté nucale n'est pas disponible ou n'a pu être obtenue ;
- la découverte d'une anomalie congénitale majeure à l'échographie du 2^e trimestre augmente significativement le risque d'aneuploïdie et justifie l'offre d'un conseil génétique et d'une procédure diagnostique ;
- les femmes chez lesquelles une clarté nucale $\geq 3,5$ mm a été retrouvée au 1^{er} trimestre en l'absence d'anomalies chromosomiques devraient se voir offrir un examen échographique ciblé, une échocardiographie fœtale ou les deux ;
- l'évaluation du risque de trisomie 21 dans les grossesses multiples par le moyen des marqueurs sériques du 1^{er} ou du 2^e trimestre est moins fiable que dans les grossesses uniques ;
- le dépistage de la trisomie 21 par mesure de la clarté nucale au 1^{er} trimestre est possible dans les grossesses multiples mais a une sensibilité plus faible que le dépistage du 1^{er} trimestre dans les grossesses uniques.

Recommandations de grade C (fondées sur l'avis d'experts) :

- après un dépistage au 1^{er} trimestre, un dépistage de la trisomie 21 au 2^e trimestre n'est pas indiqué sauf s'il est réalisé dans le cadre d'une stratégie intégrée, séquentielle en deux temps ou conditionnelle ;
- les marqueurs échographiques mineurs du 2^e trimestre devraient être interprétés en tenant compte de l'âge de la femme, de son histoire et des résultats du dépistage sérique.

II.1.3. Recommandations canadiennes

— *Recommandations professionnelles canadiennes (2001)*

Ces recommandations professionnelles ont été réalisées sous l'égide du Comité de génétique de la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada, et du Comité de diagnostic prénatal du Collège canadien des généticiens médicaux (43).

Elles reposent sur une analyse de la littérature internationale publiée entre 1976 et 2000, complétée par l'avis d'experts dans le champ du diagnostic prénatal. L'objectif était de

fournir aux médecins de famille, aux obstétriciens et aux généticiens des lignes directrices et des recommandations pour le diagnostic prénatal.

Les recommandations étaient les suivantes⁴ :

- l'âge maternel devrait être utilisé pour décider quelles femmes ont un risque particulier de donner naissance à un enfant ayant une anomalie chromosomique (grade II-2A) ;
- des tests de dépistage, tels que le dépistage du sérum maternel, pourraient être utilisés pour modifier les risques liés à l'âge de la mère (grade II-2A) ;
- l'amniocentèse devrait être offerte aux femmes ayant un risque accru (grade IA) ;
- la choriocentèse peut être offerte comme une solution de rechange à l'amniocentèse (grade IA).

Suite à ces recommandations, des lignes directrices sur les techniques de diagnostic prénatal ont été élaborées en 2005 (44).

— *Rapport de l'Aetmis – Québec (2003)*

Ce rapport reposant sur une analyse systématique de la littérature internationale par l'Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé du Québec (Aetmis) concernait le dépistage prénatal du syndrome de Down et d'autres aneuploïdies au 1^{er} trimestre de la grossesse (45).

Les principales conclusions de ce rapport étaient les suivantes :

- l'efficacité des différentes méthodes de dépistage prénatal de la trisomie 21 et d'autres aneuploïdies au 1^{er} trimestre nécessite d'être confirmée en raison des limites méthodologiques de la plupart des études, surtout en ce qui concerne la mesure de la clarté nucale dans des conditions non expérimentales ;
- il est impossible de se prononcer sur la supériorité du dépistage au 1^{er} trimestre (dépistage combiné) ou au 2^e trimestre (quadruple test) quant à l'efficacité ;
- la préférence des femmes se porte sur le dépistage au 1^{er} trimestre permettant de poser le diagnostic plus précocement que celui effectué au 2^e trimestre ;
- il est nécessaire d'intégrer le dépistage de la trisomie 21 à l'ensemble des activités de dépistage prénatal afin de prendre en compte les autres maladies qui pourraient ou non être décelées par les mêmes techniques.

À partir des conclusions de ce rapport, l'Aetmis ne recommandait pas en 2003 l'implantation du dépistage prénatal au 1^{er} trimestre sur une large échelle au Québec.

⁴ Niveau de preuve :

I : résultats obtenus dans le cadre d'au moins un essai comparatif convenablement randomisé.

II-1 : résultats obtenus dans le cadre d'essais comparatifs non randomisés bien conçus.

II-2 : résultats obtenus dans le cadre d'études de cohortes (prospectives ou rétrospectives) ou d'études analytiques cas-témoins bien conçues, réalisées de préférence dans plus d'un centre ou par plus d'un groupe de recherche.

II-3 : résultats découlant de comparaisons entre différents moments ou différents lieux, ou selon qu'on a ou non recours à une intervention.

III : opinions exprimées par des sommités dans le domaine, fondées sur l'expérience clinique, études descriptives ou rapports de comités d'experts.

Grade des recommandations :

A. On dispose de données suffisantes pour appuyer la recommandation selon laquelle il faudrait s'intéresser expressément à cette affection dans le cadre d'un examen médical périodique.

B. On dispose de données acceptables pour appuyer la recommandation selon laquelle il faudrait s'intéresser expressément à cette affection dans le cadre d'un examen médical périodique.

C. On dispose de données insuffisantes pour appuyer l'inclusion ou l'exclusion de cette affection dans le cadre d'un examen médical périodique, mais les recommandations peuvent reposer sur d'autres fondements.

D. On dispose de données acceptables pour appuyer la recommandation de ne pas s'intéresser à cette affection dans le cadre d'un examen médical périodique.

E. On dispose de données suffisantes pour appuyer la recommandation de ne pas s'intéresser à cette affection dans le cadre d'un examen médical périodique.

Cependant l'agence considérait qu'il fallait en évaluer l'efficacité réelle, les coûts et les modalités d'implantation par le biais de projets de recherche dans des milieux où un service de qualité pouvait être assuré (45).

Les conclusions du rapport de 1999 du Conseil d'évaluation des technologies de la santé du Québec (1) sur la mise en place du dépistage au 2^e trimestre permettant d'offrir un dépistage sérique à toutes les femmes qui le désirent étaient rappelées. La seule modification des recommandations publiées en 2003 par rapport aux recommandations de 1999 sur ce point portait sur l'utilisation du quadruple test plutôt que du triple test.

II.1.4. Recommandations australiennes et néo-zélandaises

— *Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists / Human Genetics Society of Australasia (2001)*

Un comité conjoint du RANZCOG et de la HGSA a établi, à partir d'une revue de la littérature, des recommandations de bonnes pratiques portant sur le dépistage de la trisomie 21 (46) :

- les femmes à risque accru de trisomie 21 (âge maternel avancé, antécédent de grossesse avec trisomie 21) doivent pouvoir bénéficier d'un dépistage (par mesure de la clarté nucale ou dosage des marqueurs sériques au 2^e trimestre) ou d'un examen diagnostique invasif (prélèvement des villosités choriales ou amniocentèse). Ces tests et examens doivent être assurés par des opérateurs expérimentés spécifiquement formés ;
- les femmes qui ne sont pas considérées à risque accru doivent être informées de la possibilité du dépistage de la trisomie 21 (par mesure de la clarté nucale ou dosage des marqueurs sériques au 2^e trimestre) ;
- le dépistage séquentiel indépendant n'est pas recommandé ;
- toutes les femmes ayant choisi de bénéficier d'un test de dépistage de la trisomie 21 doivent se voir proposer un conseil génétique approprié.

— *Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists / Human Genetics Society of Australasia (2004)*

Le comité conjoint du RANZCOG et de la HGSA a révisé en 2004 ses recommandations (47) :

- les femmes à risque accru de trisomie 21 (âge maternel avancé, antécédent de grossesse avec trisomie 21) doivent pouvoir bénéficier d'un dépistage (par mesure de la clarté nucale seule ou combinée avec le dosage des marqueurs sériques du 1^{er} trimestre ou par dosage des marqueurs sériques au 2^e trimestre) ou d'un examen diagnostique invasif (prélèvement des villosités choriales ou amniocentèse). Ces tests et examens doivent être assurés par des opérateurs expérimentés spécifiquement formés ;
- les femmes qui ne sont pas considérées à risque accru doivent être informées de la possibilité du dépistage de la trisomie 21 (par mesure de la clarté nucale seule ou combinée avec le dosage des marqueurs sériques du 1^{er} trimestre ou par dosage des marqueurs sériques au 2^e trimestre) ;
- l'évaluation des marqueurs échographiques d'aneuploïdie au 2^e trimestre n'est pas recommandée comme test de dépistage seul ;
- le dépistage séquentiel indépendant n'est pas recommandé ;
- toutes les femmes ayant choisi de bénéficier d'un test de dépistage de la trisomie 21 doivent se voir proposer un conseil génétique approprié.

II.1.5. Recommandation internationale

En 2004, le comité scientifique de l'*International Down Syndrome Screening Group* a conclu (cadre méthodologique non précisé) (48) :

- le dépistage de la trisomie 21 sur le seul critère d'âge n'est plus actuellement justifiable ;
- il n'existe pas une seule combinaison des différents marqueurs adaptée à toutes les situations :
 - la mesure de la clarté nucale combinée avec le dosage des marqueurs sériques au 1^{er} trimestre peut être proposée aux femmes souhaitant un résultat rapide,
 - le dosage des marqueurs sériques au 2^e trimestre (quadruple test) peut être proposé aux femmes consultant pour la première fois après 13 semaines de grossesse,
 - l'intérêt potentiel de la combinaison de la mesure de la clarté nucale et des marqueurs sériques au 1^{er} et au 2^e trimestre avec calcul d'un seul niveau de risque intégrant l'ensemble des résultats des marqueurs doit être confirmé par de nouvelles études ;
- le contrôle de la qualité de la mesure de la clarté nucale et du dosage des marqueurs biologiques est fondamental.

II.2. Les programmes de dépistage en Europe

Depuis le milieu des années 1970, les pays européens ont développé différentes politiques d'accès au diagnostic prénatal de la trisomie 21.

Les données concernant les stratégies de dépistage prénatal en Europe résumées dans le *tableau 2* sont extraites d'une publication de 2005 issue du réseau européen Eurocat (49). Cette publication résume pour chaque pays, à partir de rapports d'experts nationaux, les stratégies de diagnostic prénatal en présentant de façon standardisée les modalités et les indications concernant :

- le dépistage de la trisomie 21 ;
- le diagnostic prénatal ;
- le dépistage par échographie des malformations fœtales ;
- l'interruption de grossesse pour anomalies fœtales.

La difficulté rencontrée dans le cadre de cette publication est de faire la part entre les stratégies préconisées à un échelon national (encadrées sur le plan législatif ou réglementaire), les recommandations existantes et l'état des pratiques.

Les données de cette publication ont été complétées par les taux d'enfants porteurs d'une trisomie 21 vivants à la naissance publiés par les registres nationaux participant au réseau Eurocat (50) et pour lesquels les stratégies de dépistage étaient connues.

Les politiques nationales de diagnostic prénatal incluant les modalités de prise en charge du dépistage de la trisomie 21 et l'encadrement légal du diagnostic prénatal sont très hétérogènes en Europe. Les taux d'enfants porteurs d'une trisomie 21 vivants à la naissance ne peuvent être directement rapportés, en termes de causalité, aux stratégies nationales en place. Ils sont en effet le reflet de différents éléments dont la part est difficile à évaluer :

- la préférence des femmes ;
- l'environnement social et culturel (âge des femmes à la maternité, convictions religieuses par exemple) ;

- l'encadrement législatif, notamment concernant les interruptions médicales de grossesse (IMG) ;
- les ressources disponibles et l'offre de soins ;
- l'efficacité de(s) stratégie(s) proposée(s).

Ces politiques sont susceptibles d'avoir évolué depuis 2004, date du recueil des données pour le rapport Eurocat paru en 2005 (49).

Tableau 2. Les politiques de dépistage prénatal en Europe, d'après les données Eurocat*, 2005 (49,50).

Pays	Organisation du dépistage de la trisomie 21 date, modalités ⁽¹⁾	Indications du caryotype/diagnostic cytogénétique	Échographie(s) de dépistage des malformations fœtales ⁽²⁾	Interruption de grossesse	Taux d'enfants porteurs de T21 ⁽³⁾
France	Proposé systématiquement	- Âge maternel ≥ 38 ans	R	Peut être proposée après avis d'un comité pluridisciplinaire, quelle que soit la date de la grossesse, en cas d'« affection d'une particulière gravité reconnue comme incurable au moment du diagnostic » (inclut le diagnostic prénatal de trisomie 21)	5,82 à 6,78
	1 ^{er} trimestre (11 ⁺⁰ – 13 ⁺⁶ SA) : échographie	- ATCD familiaux : translocation maternelle ou paternelle, trisomie 21 dans la fratrie	R		
	2^e trimestre (14⁺⁰ – 17⁺⁶ SA) : dosage des MS	- Malformations détectées à l'échographie compatibles avec une anomalie génétique (en particulier CN ≥ 3 mm)	R		
		- Dosage anormal des MS (risque $\geq 1/250$)	R		
Allemagne	Dépend des pratiques des professionnels	- Âge maternel ≥ 35 ans	R	Pas d'indication légale de l'IMG après la 12 ^e SA sauf en cas de handicap « sévère » ou de détresse psychologique maternelle	7,74 et 16,83
	1 ^{er} trimestre (10 ^e SA) : mesure de la CN	- ATCD personnels et familiaux d'anomalies génétiques	ND		
	2 ^e trimestre dosage des MS (triple test : AFP + uE3 + β -hCG)	- Anomalies génétiques ou troubles métaboliques chez d'autres enfants	ND	<i>pas d'information concernant le remboursement ou non des échographies</i>	
		- Malformations détectées à l'échographie	ND		
		- Dosage anormal des MS	ND		
		- Incompatibilité materno-fœtale	ND		
Danemark	Proposé systématiquement	- Risque $\geq 1/250$	R	Entre les 12 ^e et 24 ^e SA, IMG possible après approbation d'un comité régional	10,56
	1 ^{er} trimestre : dosage des MS (8 – 14 SA) + mesure de la CN (11 – 14 SA)	o MS + CN au 1 ^{er} trimestre o MS des 1 ^{er} et 2 ^e trimestres o stratégie de dépistage intégré	R		
		- ATCD familiaux d'anomalies chromosomiques	R		
		- Femmes porteuses d'une translocation chromosomique	R		
	<i>Programme en cours de mise en place (depuis sept. 2004)</i>	- Malformations (ND) détectées à l'écho	R		

Évaluation des stratégies de dépistage de la trisomie 21

* Source : Eurocat (*European Surveillance of Congenital Anomalies*) ; ⁽¹⁾ les modalités couvertes par un dispositif légal sont en gras, les autres modalités correspondent à une description de l'état des pratiques issues ou non de recommandations par les sociétés savantes nationales ; ⁽²⁾ faisant l'objet d'une prise en charge par le système d'assurance maladie national ; ⁽³⁾ taux de trisomies 21 non ajustés sur l'âge maternel (pour 10 000 naissances - enfants vivants à la naissance) : données des registres nationaux participant au réseau européen Eurocat ; R : remboursé ; NR : non remboursé ; ND : non disponible ; CN : clarté nucale ; MS : marqueur sérique ; ATCD : antécédent ; SA : semaine d'aménorrhée ; IMG : interruption médicale de grossesse.

Pays	Organisation du dépistage de la trisomie 21 date, modalités ⁽¹⁾	Modalités de couverture financière	Modalités de remboursement	Indicateurs du caractère diagnostique cytogénétique	Échographie(s) et dépistage des malformations fœtales ⁽²⁾	Interruption de grossesse	Taux de T21 ⁽³⁾	
Irlande	Pas de stratégie de dépistage organisée				Possible au cours du 2 ^e trimestre, autour de la 18 ^e SA	Illégale, quel que soit le terme de la grossesse	15,07 et 20,69	
Pays-Bas	1 ^{er} trimestre (11 – 13 SA) : mesure de la CN 2 ^e trimestre (15 ^e SA) : dosage des MS (triple test)	NR NR		- Âge maternel ≥ 36 ans (à la 18 ^e SA) - Risque ≥ 1/250 (CN ± MS) - Enfant(s) né(s) avec une anomalie chromosomique ou congénitale - ATCD familiaux d'anomalies génétiques ou de troubles métaboliques (chez la mère et/ou le père) - Malformations évoquant une anomalie chromosomique à l'échographie	R R R R R	2 ^e trimestre : 18 – 20 SA si : facteurs de risque de malformations : ATCD dans la fratrie, diabète de type 1 chez la mère, exposition à des produits tératogènes, traitement anti-épileptique, malformation dépistée au cours d'une échographie réalisée au 1 ^{er} trimestre	Jusqu'à la 24 ^e SA, IMG possible pour anomalie fœtale après information et consentement éclairé des parents Après la 24 ^e SA, IMG possible après approbation d'un comité multidisciplinaire si détection d'une pathologie incompatible avec la survie ou détresse psychologique maternelle majeure	10,80
Norvège	Ciblé : femmes ≥ 38 ans ATCD de trisomie 21 au cours d'une grossesse précédente Date non précisée Échographie		R R	- Âge maternel ≥ 38 ans - ATCD de malformations à la naissance au cours de grossesses antérieures	R R	Date non précisée si : âge maternel ≥ 38 ans ATCD de malformations à la naissance au cours de grossesses antérieures	IMG possible après avis d'un comité régional si la grossesse représente une menace sérieuse pour la mère (physique ou mentale) ou un sévère handicap pour l'enfant, si la mère est handicapée mentale ou si la grossesse est consécutive à un acte criminel Après la 18 ^e SA, les raisons doivent être particulièrement graves	12,31

* Source : Eurocat (*European Surveillance of Congenital Anomalies*) ; ⁽¹⁾ les modalités couvertes par un dispositif légal sont en gras, les autres modalités correspondent à une description de l'état des pratiques issues ou non de recommandations par les sociétés savantes nationales ; ⁽²⁾ faisant l'objet d'une prise en charge par le système d'assurance maladie national ; ⁽³⁾ taux de trisomies 21 non ajustés sur l'âge

maternel (pour 10 000 naissances - enfants vivants à la naissance) : données des registres nationaux participant au réseau européen Eurocat ; R : remboursé ; NR : non remboursé ; CN : clarté nucale ; MS : marqueur sérique ; ATCD : antécédent ; SA : semaine d'aménorrhée ; IMG : interruption médicale de grossesse.

Tableau 2 (suite). Les politiques de dépistage prénatal en Europe, d'après les données Eurocat*, 2005 (49,50).

Pays	Organisation du dépistage de la trisomie 21 date, modalités ⁽¹⁾	Indications du caryotyp/diagnostic cytogénétique	Échographie(s) de dépistage des malformations fœtales ⁽²⁾	Interruption de grossesse	Taux de T21 ⁽³⁾	
Portugal	Pas de stratégie de dépistage organisée	- Âge maternel ≥ 35 ans - Enfant(s) né(s) avec une anomalie chromosomique - ATCD familiaux d'anomalies génétiques (chez la mère et/ou le père) - Malformations détectées à l'échographie - Dosage anormal des MS sans précision	ND ND ND ND ND	1 ^{er} trimestre : 11 – 13 SA 2 ^e trimestre : 20 – 22 SA 3 ^e trimestre : 28 – 32 SA	IMG possible jusqu'à la 24 ^e SA pour anomalie fœtale après conseil génétique et avis d'une commission technique	4,64
Suède	Pas de stratégie de dépistage organisée	- Âge maternel ≥ 35 ans - Enfant(s) né(s) avec une anomalie chromosomique - ATCD familiaux d'anomalies génétiques (chez la mère et/ou le père) - Au cas par cas chez les femmes de moins de 35 ans	R R R R	2 ^e trimestre : 16 – 17 SA	Jusqu'à la 18 ^e SA en cas de « maladie reconnue comme incurable au moment du diagnostic » (incluant le diagnostic prénatal de trisomie 21) Après la 18 ^e SA, l'avis favorable d'un comité multidisciplinaire national est requis	14,42
Suisse	Proposé systématiquement	- Âge maternel ≥ 35 ans - Malformations détectées à l'échographie compatibles avec une anomalie génétique - Risque $\geq 1/300$ estimé d'après les examens de dépistage au 1 ^{er} trimestre (âge + MS + CN) - Risque $\geq 1/380$ estimé d'après les résultats du dosage des MS du 2 ^e trimestre	R R R R	1 ^{er} trimestre : 10 – 12 SA 2 ^e trimestre : 20 – 23 SA	Il n'y a pas de limite d'âge de la grossesse pour la réalisation d'une IMG	4,18

* Source : Eurocat (*European Surveillance of Congenital Anomalies*) ; ⁽¹⁾ les modalités couvertes par un dispositif légal sont en gras, les autres modalités correspondent à une description de l'état des pratiques issues ou non de recommandations par les sociétés savantes nationales ; ⁽²⁾ faisant l'objet d'une prise en charge par le système d'assurance maladie national ; ⁽³⁾ taux de trisomies 21 non ajustés sur l'âge maternel (pour 10 000 naissances - enfants vivants à la naissance) : données des registres nationaux participant au réseau européen Eurocat ; en cas de dépistage au 1^{er} trimestre, le dosage de l' α -FP est également recommandé au 2^e trimestre pour l'évaluation du risque d'anomalie de fermeture du tube neural ; R : remboursé ; NR : non remboursé ; ND : non disponible ; CN : clarté nucale ; MS : marqueur sérique ; ATCD : antécédent ; SA : semaine d'aménorrhée ; IMG : interruption médicale de grossesse

Tableau 2 (fin). Les politiques de dépistage prénatal en Europe, d'après les données Eurocat*, 2005 (49,50).

Pays	Organisation du dépistage de la trisomie 21 date, modalités ⁽¹⁾	Indications du caryotype/diagnostic cytogénétique	Échographie(s) de dépistage des malformations fœtales ⁽²⁾	Interruption de grossesse	Taux de T21 ⁽³⁾
Grande-Bretagne (hors Écosse)	Proposé systématiquement Modalités variables selon les régions : 1 ^{er} trimestre : mesure de la CN 2 ^e trimestre : dosage des MS (triple ou quadraple test)	- Âge maternel ≥ 35 ans - Malformations ou anomalies détectées à l'échographie compatibles avec une anomalie génétique - ATCD familiaux d'anomalie chromosomique ou translocation maternelle ou paternelle - Risque $\geq 1 : 250$ estimé d'après les examens de dépistage	2 ^e trimestre : 18 – 20 SA	Il n'y a pas de limite d'âge de la grossesse pour la réalisation d'une IMG si l'enfant à venir peut souffrir de troubles physiques et/ou mentaux conduisant à un handicap « grave »	9,58 à 14,39
Écosse	Proposé systématiquement 2 ^e trimestre : dosage des MS (2 marqueurs)	<i>idem</i>	<i>idem</i>	<i>idem</i>	12,45

* Source : Eurocat (*European Surveillance of Congenital Anomalies*) ; ⁽¹⁾ les modalités couvertes par un dispositif légal sont en gras, les autres modalités correspondent à une description de l'état des pratiques issues ou non de recommandations par les sociétés savantes nationales ; ⁽²⁾ faisant l'objet d'une prise en charge par le système d'assurance maladie national ; ⁽³⁾ taux de trisomies 21 non ajustés sur l'âge maternel (pour 10 000 naissances - enfants vivants à la naissance) : données des registres nationaux participant au réseau européen Eurocat; R : remboursé ; NR : non remboursé ; CN : clarté nucale ; MS : marqueur sérique ; ATCD : antécédent ; SA : semaine d'aménorrhée ; IMG : interruption médicale de grossesse.

II.3. Réglementation du dépistage de la trisomie 21 en France

II.3.1. Encadrement de l'échographie fœtale

Il n'existait jusqu'à récemment aucune réglementation concernant les pratiques de dépistage par échographie. Depuis juillet 2006, les échographistes font partie des médecins pouvant demander à être accrédités (51). De plus, l'article R. 2131-1-1 du Code de la santé publique (CSP) prévoit désormais que « *les pratiques médicales concourant au diagnostic prénatal, y compris l'utilisation des techniques d'imagerie, sont soumises à des règles de bonnes pratiques...* ».

Par ailleurs, les recommandations du Comité national technique de l'échographie de dépistage prénatal (CTE), définies de manière consensuelle par les représentants des professionnels de santé concernés, sont désormais opposables (52). Elles ont précisé les objectifs des échographies systématiques et les éléments qui devraient figurer dans le compte rendu des 3 examens échographiques proposés pour le suivi de la grossesse.

L'examen de dépistage échographique du 1^{er} trimestre, réalisé entre 11⁺⁰ SA et 13⁺⁶ SA, permet la datation de la grossesse et la mesure de la clarté nucale qui doit être exprimée en mm et 1/10 de mm. Après information spécifique, et si la patiente le souhaite, il peut être procédé à un calcul de risque d'anomalie chromosomique (seuil d'intervention et méthode non précisés).

L'examen systématique du 2^e trimestre s'adresse également à la population générale des femmes enceintes, population exempte de risque particulier *a priori* ; il est réalisé entre 20 et 25 SA, préférentiellement à 22 SA. Il vise à dépister les anomalies fœto-annexielles dont la reconnaissance est susceptible d'avoir un impact sur la prise en charge périnatale, soit que leur gravité puisse conduire à envisager une interruption de grossesse, soit que la malformation nécessite une prise en charge néonatale adaptée justifiant, de fait, un lieu d'accouchement spécifique.

L'échographie du 3^e trimestre est réalisée entre 30 et 35 SA, préférentiellement à 32 SA. Elle permet de surveiller la croissance fœtale et de dépister certaines malformations d'expression plus tardive pouvant modifier la stratégie de la prise en charge materno-fœtale.

Ces 3 échographies sont remboursées par l'Assurance maladie : à 70 % jusqu'au 5^e mois, puis à 100 % au-delà.

Depuis 1997, une seule formation diplômante est reconnue par le Conseil national de l'ordre des médecins et celui des sages-femmes sous forme d'un diplôme interuniversitaire pour les médecins et d'une attestation correspondante pour les sages-femmes (52). Cette formation est ouverte à tous les médecins et aux sages-femmes. Par le décret du 29 juillet 2004 (53), les sages-femmes ont en effet été habilitées pour la réalisation d'échographies dans le cadre de la surveillance de la grossesse (article R. 4127-318 du CSP). L'enseignement réparti sur 8 régions comporte une formation théorique de 100 heures et un enseignement pratique sous forme de stage en service hospitalier (40 vacations).

II.3.2. Encadrement du diagnostic prénatal des anomalies chromosomiques

Les analyses de cytogénétique et de biologie en vue d'établir un diagnostic prénatal (DPN) sont réglementées par le Code de la santé publique (articles L. 2131-1 à L. 2131-5 et R. 2131-1 à R. 2131-34 du CSP).

Ces analyses doivent être précédées d'une consultation médicale adaptée à l'affection recherchée, permettant (article R. 2131-2 du CSP) :

- d'évaluer le risque pour l'enfant à naître d'être atteint d'une maladie d'une particulière gravité, compte tenu des antécédents familiaux ou des constatations médicales effectuées au cours de la grossesse ;
- d'informer la femme enceinte sur les caractéristiques de cette maladie, les moyens de la détecter, les possibilités thérapeutiques et sur les résultats susceptibles d'être obtenus au cours de l'analyse ainsi que sur leurs éventuelles conséquences ;
- d'informer la femme enceinte sur les risques inhérents aux prélèvements, sur leurs contraintes et leurs éventuelles conséquences.

Le médecin consulté fournit à la femme enceinte les informations mentionnées ci-dessus. Il établit une attestation, cosignée par la femme enceinte, certifiant que ces informations lui ont été fournies et en conserve l'original. Lorsque la femme enceinte consent à la réalisation des analyses, son consentement est recueilli sur un formulaire conforme à un modèle fixé par arrêté du ministre chargé de la santé, pris après avis du directeur général de l'Agence de la biomédecine (54,55). Le médecin en conserve l'original. Une copie de l'attestation et une copie du formulaire de consentement sont remises à la femme enceinte et au praticien qui effectue les analyses (article R. 2131-2 du CSP).

Le compte rendu ne peut être remis à la femme que par l'intermédiaire du médecin prescripteur (56).

La réglementation prévoit qu'une autorisation soit délivrée pour une durée de 5 ans par l'agence régionale de l'hospitalisation aux laboratoires qui pratiquent ces analyses (articles L. 2131-1 et R. 2131-5-5 à R. 2131-9 du CSP). Par ailleurs, l'Agence de la biomédecine délivre, pour une durée de 5 ans également, un agrément aux praticiens qui les mettent en œuvre (articles R. 2131-3 à R. 2131-5-4 du CSP).

— *Dosage des marqueurs sériques de la trisomie 21 fœtale dans le sang maternel*

Les actes de dosage des marqueurs sériques de la trisomie 21 sont inscrits à la nomenclature des actes de biologie médicale (57) depuis 1997 (22). Le code des actes est 4004, la cotation B145⁵.

Comme réprécisé dans l'arrêté du 25 novembre 2004 (23), les marqueurs doivent être recherchés selon les dispositions de l'arrêté du 27 mai 1997 modifié en 1999, 2005 et 2006 (58-61) :

- le réactif utilisé dose au moins : l'hCG ou la sous-unité libre β -hCG, et l'AFP ou l'œstriol ;
- les réactifs et produits réactifs, y compris les matériaux associés d'étalonnage et de contrôle ainsi que les logiciels d'interprétation spécifiquement adaptés à l'utilisation de ces réactifs, doivent être marqués CE. Ces dispositions ne concernent pas les réactifs et logiciels mis sur le marché avant le 8 décembre 2003 et mis en service avant le 8 décembre 2005.

Le dosage des marqueurs sériques maternels ne peut être pratiqué qu'au cours de la 15^e, 16^e, 17^e et 18^e semaine d'aménorrhée (56).

⁵ Valeur de la lettre B au 10 octobre 2006 : 0,27 €.

Outre la copie de l'attestation relative à l'information reçue lors de la consultation médicale et la copie du consentement aux analyses, la prescription doit être accompagnée des renseignements suivants (22) :

- la date de naissance de la patiente ;
- la meilleure estimation possible de l'âge gestationnel calculé d'après la date des dernières règles et par un examen échographique ;
- éventuellement d'autres données pouvant influencer sur les valeurs des marqueurs, notamment la notion de grossesse multiple.

Le compte rendu d'analyse doit préciser (22) :

- les techniques, la marque des réactifs et le type de logiciel utilisés pour les dosages des marqueurs ;
- les résultats des dosages des marqueurs sériques effectués ;
- le risque calculé pour la patiente.

— *Caryotype fœtal*

Le caryotype fœtal est inscrit à la nomenclature des actes de biologie médicale depuis 1991 (13). L'arrêté du 23 janvier 1997 (22) a introduit dans la liste des indications pour cet acte la notion de « grossesse à risque de trisomie 21 ». Plus récemment, l'arrêté du 25 novembre 2004 (23) a reprécisé les indications dans lesquelles le caryotype fœtal est pris en charge (actes non cumulables 0040⁶ et 0041⁷) :

- âge de la femme supérieur ou égal à 38 ans à la date du prélèvement ;
- anomalies chromosomiques parentales ;
- antécédent, pour le couple, de grossesse(s) avec caryotype anormal ;
- diagnostic de sexe pour les maladies liées au sexe ;
- signes d'appel échographiques suivants : anomalies morphologiques du fœtus démontrées, internes ou externes, retard de croissance intra-utérin avéré, anomalies de quantité de liquide amniotique. Le compte rendu de l'examen échographique est joint à la demande d'entente préalable ;
- grossesse à risque de trisomie 21 fœtale égal ou supérieur à 1/250, le risque ayant été estimé selon les dispositions de l'arrêté du 27 mai 1997 modifié (58) fixant des conditions particulières d'évaluation et d'utilisation des réactifs de dosage des marqueurs sériques prédictifs de la trisomie 21.

Si un caryotype fœtal est indiqué, son coût est pris en charge par les caisses d'assurance maladie après demande d'entente préalable.

II.3.3. Encadrement de l'interruption de grossesse pour motif médical

L'interruption volontaire de grossesse est réglementée par le Code de la santé publique (articles L. 2211-1 à L. 2223-2 et R. 2212-1 à R. 2222-3 du CSP) ; les articles L. 2213-1 à L. 2213-3 et R. 2213-1 à R. 2213-6 du CSP concernent plus particulièrement l'interruption de grossesse pour motif médical.

La loi Veil du 17 janvier 1975 (62) relative à l'interruption volontaire de grossesse prend déjà en compte « l'interruption volontaire de grossesse pour motif thérapeutique ». Celle-ci peut

⁶ Techniques avec incubation sans changement de milieu (villosités chorales, placenta, sang fœtal).

⁷ Techniques avec culture (liquide amniotique, villosités).

alors être pratiquée à la demande de la mère « à toute époque, si deux médecins attestent, après examen et discussion, que la poursuite de la grossesse met en péril grave la santé de la femme ou qu'il existe une forte probabilité que l'enfant à naître soit atteint d'une affection d'une particulière gravité reconnue comme incurable au moment du diagnostic. L'un des deux médecins doit exercer son activité dans un établissement d'hospitalisation public ou dans un établissement d'hospitalisation privé satisfaisant aux conditions de l'article L. 176 [art. L. 2322-1] et l'autre être inscrit sur une liste d'experts près la Cour de cassation ou près d'une cour d'appel. »

La loi du 4 juillet 2001 (63) relative à l'interruption volontaire de grossesse et à la contraception a introduit quelques modifications importantes. Ce texte a substitué au terme d'« interruption volontaire de grossesse pratiquée pour motif thérapeutique » celui d'« interruption de grossesse pratiquée pour motif médical ». Celle-ci peut toujours être pratiquée « à toute époque », mais repose désormais sur l'aval de deux médecins appuyés par « une équipe pluridisciplinaire qui rend un avis consultatif », sans que l'un d'eux soit nécessairement expert auprès de la justice. De plus, l'article L. 2213-1 du CSP indique que « lorsque l'interruption de grossesse est envisagée au motif que la poursuite de la grossesse met en péril grave la santé de la femme, l'équipe pluridisciplinaire chargée d'examiner la demande de la femme comprend au moins trois personnes qui sont un médecin qualifié en gynécologie obstétrique, un médecin choisi par la femme et une personne qualifiée tenue au secret professionnel qui peut être un assistant social ou un psychologue. Les deux médecins précités doivent exercer leur activité dans un établissement de santé. Lorsque l'interruption de grossesse est envisagée au motif qu'il existe une forte probabilité que l'enfant à naître soit atteint d'une affection d'une particulière gravité reconnue comme incurable au moment du diagnostic, l'équipe pluridisciplinaire chargée d'examiner la demande de la femme est celle d'un centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal. Lorsque l'équipe du centre précité se réunit, un médecin choisi par la femme peut, à la demande de celle-ci, être associé à la concertation. »

II.3.4. Les centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal

L'encadrement réglementaire des analyses biologiques concourant au diagnostic prénatal est complété par l'existence de centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal (CPDPN) mis en place par la loi du 29 juillet 1994 (64) et par le décret du 28 mai 1997 (65).

Les missions et le fonctionnement des CPDPN sont précisés par le Code de la santé publique (articles R. 2131-10 à R. 2131-22 du CSP).

Les autorisations de fonctionnement sont délivrées par l'Agence de la biomédecine, sous certaines conditions. « Le centre doit fonctionner au sein d'un organisme ou établissement de santé public ou privé à but non lucratif, sur un site disposant d'une unité d'obstétrique. » Il doit reposer sur une équipe pluridisciplinaire constituée de différents acteurs pouvant intervenir tant dans le diagnostic (échographistes, biologistes, généticiens) que pour assurer un suivi (pédiatres néonatalogistes, gynécologues-obstétriciens, psychologues ou psychiatres, fœtopathologistes, conseillers en génétique, etc.). Enfin, il doit pouvoir assurer différentes missions : « favoriser l'accès à l'ensemble des activités de diagnostic prénatal et assurer leur mise en œuvre, donner des avis et conseils, en matière de diagnostic, de thérapeutique et de pronostic, aux cliniciens et aux biologistes qui s'adressent à eux lorsqu'ils suspectent une affection de l'embryon ou du fœtus, poser l'indication de recourir au diagnostic biologique effectué à partir des cellules prélevées sur l'embryon in vitro, organiser des actions de formation théorique et pratique destinées aux praticiens concernés par le diagnostic prénatal des diverses affections de l'embryon et du fœtus ». Comme indiqué plus haut, l'avis de l'équipe pluridisciplinaire d'un CPDPN est requis notamment avant toute

interruption de grossesse « *au motif qu'il existe une forte probabilité que l'enfant à naître soit atteint d'une affection d'une particulière gravité reconnue comme incurable au moment du diagnostic* ».

« *Comme tout établissement ou laboratoire autorisé à pratiquer des activités de diagnostic prénatal, les CPDPN sont tenus de présenter à l'agence régionale de l'hospitalisation et à l'Agence de la biomédecine un rapport annuel d'activité* » (article L. 2131-2 du CSP). Ces rapports sont traités par l'Agence de la biomédecine qui en fait une synthèse pour les autorités compétentes et en assure la publication pour la rendre accessible aux professionnels et au grand public ; ils constituent ainsi une source importante d'informations pour suivre notamment les pratiques de DPN sur les plans quantitatif et qualitatif (66).

II.4. Pratiques de dépistage de la trisomie 21 en France

II.4.1. Hétérogénéité des pratiques de dépistage

Les pratiques de dépistage se sont progressivement diversifiées au-delà du cadre défini par la réglementation. Même si les sources d'information disponibles ne permettent pas de dresser un panorama précis des pratiques de dépistage de la trisomie 21 actuellement en France, il semble, en particulier, que la mesure de la clarté nucale soit utilisée de plus en plus souvent dans l'évaluation du risque de trisomie 21.

Trois sources d'information sont particulièrement utiles pour éclairer l'état des pratiques et leur évolution :

- L'enquête nationale périnatale (67)
 - Cette étude a été mise en œuvre par la Direction générale de la santé (DGS) et réalisée par les services départementaux de protection maternelle et infantile (PMI), la Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (Drees) et l'unité de recherches épidémiologiques en santé périnatale et santé des femmes (unité 149) de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm).
 - Les enquêtes périnatales, réalisées à intervalles réguliers depuis 1995, proposent de suivre l'évolution des principaux indicateurs de santé et des pratiques médicales dans le champ de la périnatalité. L'enquête 2003 a été réalisée à partir de toutes les naissances survenues pendant une semaine. Cela représentait 15 378 naissances dont 14 737 en métropole et 641 dans les départements d'outre-mer (67). En 2003, le taux de naissances chez les femmes de 35 ans et plus était égal à 15,9 %.
 - Des questions étaient posées aux femmes sur la réalisation au cours de leur grossesse des examens de dépistage et de diagnostic de la trisomie 21 : mesure de la clarté nucale à l'échographie, dépistage sanguin de la trisomie 21, diagnostic prénatal (amniocentèse, choriocentèse) et motif de l'amniocentèse dans le cas où celle-ci avait été réalisée.
- Le bilan des laboratoires agréés pour le dosage des marqueurs sériques ABA
 - L'Association des biologistes agréés (ABA) regroupe l'ensemble des laboratoires publics et privés autorisés pour le dosage des marqueurs sériques au cours du 2^e trimestre de la grossesse. Elle réalise un contrôle de qualité régulier des données à la fois sur la partie analytique des tests mais aussi sur la partie « calcul de risque » et les résultats globaux. En particulier, un contrôle mensuel des médianes des marqueurs sériques, du taux d'amniocentèses induites et des issues de grossesse est réalisé au niveau de chaque laboratoire, au niveau des clubs utilisateurs de chaque technique et à l'échelon national (21).

- Le taux d'issues manquantes doit être pris en compte dans l'analyse des résultats présentés. Il serait, en effet, supérieur à 10 % (données ABA non publiées).
- Le bilan annuel des laboratoires de cytogénétique prénatale
 - Les laboratoires de cytogénétique prénatale sont au nombre de 77 en France et réalisent environ 90 000 caryotypes fœtaux par an.
 - Ils sont tenus par la réglementation de fournir un bilan annuel d'activité (article L. 2131-2 du CSP) (68,69). L'Agence de la biomédecine réalise depuis 2006 une synthèse de ces rapports annuels d'activité (66).

— *Dosage des marqueurs sériques dans le sang maternel*

Selon le bilan de l'ABA, les 73 laboratoires autorisés pour le dosage des marqueurs sériques ont réalisé l'analyse de 586 972 prélèvements en 2003. Le double test (AFP et hCG ou fraction libre de la β -hCG) était réalisé par 65 laboratoires et le triple test (adjonction de l'œstriol) par 7 laboratoires dont 3 en fonction de la prescription médicale (70).

Le taux de recours au dépistage de la trisomie 21 par les marqueurs sériques maternels chez les femmes de moins de 38 ans était de 52 % en 1997, 1^{re} année de mise en place du dépistage en France, et atteignait 76 % en 2003. Le taux de femmes dépistées à risque (c'est-à-dire les femmes auxquelles une amniocentèse était proposée pour confirmer ou non le risque d'anomalie chromosomique) restait stable, entre 6 et 7 %, entre 1997 (6,08 %) et 2003 (6,95 %), de même que le taux de détection de la trisomie 21 : 70 % en 1997 et 73 % en 2003 (70).

La valeur prédictive positive des marqueurs sériques maternels du 2^e trimestre avait légèrement baissé entre 1997 et 2003, passant de 1/71 en 1997 à 1/107 en 2003 (70,71). Cette diminution pourrait être rapportée à une augmentation de l'utilisation de la mesure de la clarté nucale au 1^{er} trimestre.

En ce qui concerne les femmes âgées de 38 ans et plus, 67 125 d'entre elles avaient bénéficié de ce dépistage entre 1997 et 2002 (71). Elles étaient 15 772 en 2003 (soit un taux de recours de 31 %). Le taux de femmes à risque était de 40,5 % dans cette tranche d'âge pour un taux de détection de 89 % (70).

Au total en 2003, ce sont 453 cas de trisomie 21 qui ont été dépistés par le dosage des marqueurs sériques au 2^e trimestre.

Selon l'enquête nationale périnatale réalisée en 2003 (67), le taux de recours⁸ au dépistage sanguin du risque de trisomie 21 avait augmenté en métropole, de 66,5 % en 1998 à 79,7 % en 2003 ($p < 0,001$), traduisant probablement selon les auteurs du rapport une meilleure application des recommandations et de la réglementation mise en place en 1997. En particulier, la proportion de femmes qui n'avaient pas été dépistées parce que le test ne leur avait pas été proposé diminuait de 16,2 % en 1998 à 4,0 % en 2003.

Ce résultat couvrait cependant des disparités régionales puisque les dosages sanguins pour le dépistage de la trisomie 21 étaient plus souvent réalisés dans le Bassin parisien (83,0 %) et le Sud-Ouest (83,3 %) et moins souvent à Paris (76 %) et dans la petite couronne (72,5 %).

⁸ À partir de données déclaratives.

— *Échographies fœtales*

D'après le rapport du CTE (52), la répartition des professionnels qui réalisent actuellement les échographies fœtales au 1^{er} trimestre de la grossesse (estimation réalisée par la Cnamts sur la base des actes cotés KE16⁹) est la suivante :

- gynécologues-obstétriciens : 52 % ;
- radiologues : 34 % ;
- généralistes : 13 % ;
- autres (incluant les sages-femmes) : 1 %.

Il est difficile d'obtenir une description plus précise de l'offre de soins en échographie fœtale. Le rapport du CTE (52) insiste cependant sur le désengagement actuel des professionnels dans ce secteur, principalement lié aux conditions d'exercice et aux inquiétudes médico-légales. Ce mouvement est à l'origine d'un allongement des délais d'obtention de rendez-vous et d'une carence de l'offre de soins en échographie fœtale dans certaines zones géographiques.

Selon l'enquête périnatale 2003 (67), 76 % des femmes interrogées déclaraient avoir eu une mesure de la clarté nucale lors de leur 1^{re} échographie et 18,6 % ne savaient pas si cette mesure avait été réalisée. D'après le groupe de travail, la mesure de la clarté nucale est en 2005 largement répandue et serait faite de façon quasi systématique au cours de l'échographie du 1^{er} trimestre. La non-réalisation de cette mesure pourrait en effet être assimilée à une perte de chance pour la femme. En revanche, la manière dont le résultat de la clarté nucale est intégré dans le calcul du risque individuel de trisomie 21 n'est pas connue. La qualité des mesures de clarté nucale en pratique courante est également inconnue.

— *Caryotypes fœtaux*

Le rapport de synthèse réalisé en 2006 par l'Agence de la biomédecine à partir des rapports annuels d'activité des établissements autorisés pour la pratique des activités de diagnostic prénatal fournit un certain nombre d'éléments d'information sur les types de prélèvements fœtaux réalisés et les indications des caryotypes fœtaux (66).

L'analyse des bilans d'activité entre 2002 et 2004 montre une stabilité de la répartition des types de prélèvements fœtaux au cours du temps¹⁰ :

- 92,5 % des caryotypes fœtaux sont réalisés à partir du liquide amniotique ;
- 6,5 % à partir des villosités choriales ;
- 1 % à partir de sang fœtal.

En 2004, 1 781 trisomies 21 ont été diagnostiquées, parmi lesquelles :

- 503 en raison d'un âge maternel supérieur ou égal à 38 ans (28,2 %) ;
- 288 en raison d'une clarté nucale augmentée (16,2 %) ;
- 278 sur autre signe d'appel échographique (15,6 %) ;
- 448 à la suite du dépistage par le dosage des marqueurs sériques maternels (25,2 %).

La VPP a été calculée pour chacune de ces indications :

- 1,5 % pour l'âge maternel ;
- 4,8 % pour la mesure de la clarté nucale ;
- 1,7 % pour les autres signes échographiques ;
- 1,3 % pour les marqueurs sériques.

⁹ Valeur du KE au 10 octobre 2006 : 1,89 €.

¹⁰ Résultats portant sur l'ensemble de l'activité de DPN et pas seulement sur le diagnostic de la trisomie 21.

— *Recours à l'amniocentèse*

Selon l'enquête nationale périnatale (67), la diffusion des examens de dépistage s'est faite sans augmentation du taux d'amniocentèses : 11,1 % en 1998 et 10,8 % en 2003¹¹. Les motifs de l'amniocentèse ont peu évolué entre 1998 et 2003. Ils se répartissaient de la façon suivante en 2003 :

- âge maternel : 34,6 % ;
- clarté nucale : 5,4 % ;
- autres signes d'appel échographique : 7,0 % ;
- dosage des marqueurs sériques : 37,5 % ;
- risque intégré : 1,8 % ;
- autre motif : 12,0 % ;
- ne sait pas : 1,7 %.

En ce qui concerne l'âge, 61,4 % des femmes âgées de 38 ans et plus à la naissance de leur enfant avaient eu une amniocentèse pour cette grossesse. Ce taux était en baisse par rapport à 1998 : il était de 68,5 % en 1998 chez les femmes de plus de 38 ans.

Bien que le remboursement de l'amniocentèse par l'Assurance maladie soit toujours garanti à partir de 38 ans, il est possible que le développement du dépistage ait permis de mieux prendre en compte le niveau de risque des femmes et limiter ainsi le nombre d'amniocentèses chez les femmes les plus âgées. Ceci se traduit globalement par une stabilité dans le temps des taux d'amniocentèses malgré l'extension du dépistage.

D'après les données du groupe ABA (70), sur les 369 cas de trisomie 21 dépistés par les marqueurs sériques du 2^e trimestre en 2003, 19 sont nés (5,1 %), 12 après refus d'amniocentèse et 7 pour non-choix de l'IMG proposée après résultat du caryotype anormal.

II.4.2. Impact sur la prévalence de la trisomie 21

— *Réseau Eurocat*

Le réseau Eurocat¹², créé en 1979, regroupait, en 2005, les données de 43 registres sur les anomalies congénitales, dont la trisomie 21, dans 20 pays d'Europe et couvrait 29 % de la population européenne. Quatre centres français (Paris, Strasbourg, la région Auvergne et la région Centre-Est) participent à ce réseau.

Les données des registres français sont présentées dans le *tableau 3*. Entre 1997 et 2003, la prévalence totale¹³ est plus élevée dans les registres français que globalement en Europe, essentiellement en raison de l'âge des femmes au moment de la maternité. En revanche, la prévalence des enfants porteurs d'une trisomie 21 vivants à la naissance est divisée par 2 en France et le taux de grossesses interrompues est beaucoup plus élevé. Les taux d'IMG après diagnostic prénatal ont également beaucoup évolué depuis 1997, date de l'introduction du dépistage sérique systématique en France. Les taux d'IMG (parmi l'ensemble des cas de trisomie 21) dans la région Centre-Est sont ainsi passés de 26,5 % avant 1997 à 70,5 % après 1997.

¹¹ À titre de comparaison, les taux d'amniocentèses variaient entre 3 et 7 % selon les régions en Grande-Bretagne (72). On ne dispose pas de données publiées pour la plupart des pays européens. Aux États-Unis, le taux d'amniocentèses semble être le même qu'en Grande-Bretagne (73).

¹² *European Surveillance of Congenital Anomalies* (<http://www.eurocat.ulster.ac.uk/>)

¹³ La prévalence totale correspond à la fréquence de l'ensemble des cas de trisomie 21, nés vivants, mort-nés et interruptions de grossesse, exprimée en taux pour 10 000 naissances. La prévalence des naissances vivantes correspond à la fréquence des enfants nés vivants avec une trisomie 21, exprimée en taux pour 10 000 naissances vivantes.

Pour la région parisienne, ces taux avaient progressivement évolué entre 1981 et 1996, passant progressivement de 23,7 % entre 1981 et 1984 à 69,6 % entre 1993 et 1996. Cet accroissement était parallèle à l'évolution du diagnostic prénatal qui concernait 25,1 % des grossesses avec trisomie 21 entre 1981 et 1984 et 76 % des grossesses entre 1993 et 1996 (74).

Tableau 3. Données des registres français, d'après Eurocat*, 2005 (50).

Localisation	Années de recueil	Naissances vivantes Taux ^(§) (n)	Prévalence totale Taux ^(§) (n)	Grossesses interrompues parmi les cas (%)
Auvergne	2002	6,78 (9)	23,14 (31)	67,7
	<i>pas de données antérieures à 1997</i>	-	-	-
Paris	1997-2003	6,63 (177)	37,63 (1 012)	81,0
	1981-1996	10,43 (605)	23,26 (1 361)	52,4
Strasbourg	1997-2001	5,59 (38)	19,76 (135)	70,4
	1982-1996	10,01 (198)	15,82 (315)	34,6
Centre-Est	1997-2003	6,12 (414)	21,11 (1 435)	70,5
	1980-1996	10,61 (1 674)	14,59 (2 316)	26,5

(*) Source : Eurocat (*European Surveillance of Congenital Anomalies*)

(§) Prévalence de la trisomie 21 pour 10 000 naissances.

— *Registre parisien des malformations congénitales*

La population couverte par ce registre est celle des mères résidant à Paris ou dans les départements de la petite couronne [92, 93, 94] et accouchant ou ayant une IMG à Paris, soit environ 38 000 naissances annuelles (75). Le registre enregistre toutes les anomalies chromosomiques recensées parmi :

- les naissances vivantes (de 22 SA ou plus), que les cas aient été détectés en prénatal ou durant le séjour en maternité ;
- les mort-nés (de 22 SA ou plus) ;
- les IMG après diagnostic prénatal, quel que soit l'âge gestationnel.

Les données du registre sont représentatives de la population parisienne, avec les caractéristiques propres à cette population, notamment son âge maternel élevé, et les caractéristiques des circuits de soins parisiens. Par exemple, les taux de dépistage prénatal et les taux d'IMG sont plus élevés à Paris que dans d'autres registres français : en 2000, le taux d'IMG pour la trisomie 21 était de 78 % dans le registre de Paris, de 72 % dans le registre Centre-Est, et de 67 % dans le registre du Bas-Rhin (75).

La population couverte par le registre pendant la période 1981-2000 était égale à 737 714 femmes. La proportion de mères âgées de 35 ans ou plus avait augmenté, de 11 % des

naissances en 1981 à 26 % en 2000. À l'opposé, le pourcentage de mères très jeunes (moins de 20 ans) avait diminué de 3 à 1 % (75).

Entre 1981 et 2000, 1 916 cas de trisomie 21 avaient été enregistrés. La prévalence globale de trisomie 21 était de 26,0 pour 10 000 naissances (IC 95 % = [24,8-27,1]) et la prévalence parmi les naissances vivantes égale à 9,7 pour 10 000 (IC 95 % = [9,0-10,4]). Le taux de diagnostics prénatals pour la trisomie 21 entre 1992 et 2000 était de 80,9 % (IC 95 % = [78,4-83,2]) et le taux d'IMG de 73,8 % (IC 95 % = [71,1-76,4]) (75).

La prévalence globale de la trisomie 21 a augmenté en moyenne de 5 % par an (PR¹⁴ = 1,05 ; IC 95 % = [1,04-1,06]) entre 1983 et 2000. Cet accroissement pouvait être expliqué essentiellement par l'augmentation de l'âge à la maternité, mais aussi par un meilleur taux de détection des fœtus atteints de trisomie 21 pour lesquels la grossesse se serait spontanément terminée entre la période de détection et la naissance (PR ajusté sur l'âge et le taux de pertes fœtales = 0,97 ; IC 95 % = [0,90-1,05]) (76).

Une analyse des tendances concernant la proportion de cas de trisomie 21 détectés en prénatal et les taux d'enfants porteurs de trisomie 21 vivants à la naissance a été réalisée à partir des données du registre parisien entre 1981 et 2000 (1 916 cas de trisomie 21, environ 38 000 naissances par an), en considérant 3 périodes (76) :

- avant 1989 : période de référence ;
- 1989-1995 : correspondant à l'introduction de la législation concernant le remboursement de l'amniocentèse sur des indications échographiques ;
- 1996-2000 : correspondant à l'extension du dépistage au 2^e trimestre par les marqueurs sériques et la mesure de la clarté nucale à l'échographie du 1^{er} trimestre.

Chez les femmes de 38 ans ou plus, la proportion de trisomies 21 détectées avant la naissance est passée de 59,1 % en 1983 à 95,4 % (IC 95 % = [87,1-99,0]) en 2000. Dans le même temps, elle est passée de 9,5 % à 84,9 % (IC 95 % = [74,6-92,2]) chez les femmes de moins de 38 ans. En 2000, les pourcentages de trisomies 21 détectées avant la naissance étaient donc du même ordre chez les femmes quel que soit leur âge.

Le taux d'enfants porteurs d'une trisomie 21 vivants à la naissance a baissé de 3 % par an entre 1981 et 2000 (taux bruts). En tenant compte de l'âge maternel, cette baisse pouvait en fait être estimée à 13 % par an. La baisse a été surtout marquée dans les années 1989-1995 par comparaison aux taux mesurés entre 1981 et 1988 : PR ajusté sur l'âge = 0,89 ; IC 95 % = [0,80-0,99]. Elle s'est poursuivie dans les années 1996-2000 dans les mêmes proportions : PR ajusté sur l'âge = 0,97 ; IC 95 % = [0,85-1,11] (années de référence : 1989-1995) (76).

— *Registre Centre-Est des malformations congénitales*

Créé en 1978, le registre Centre-Est des malformations congénitales a pour objet la surveillance épidémiologique des malformations congénitales, dont la trisomie 21. Ce registre surveille entre 12 et 13 % des naissances françaises, soit plus de 100 000 naissances par an (77,78).

Entre 1984 et 2003, l'Insee a enregistré 1 745 363 naissances dans la région couverte par le registre. Parmi les malformations identifiées entre 1984 et 2003, 2 485 cas de trisomie 21 ont été enregistrés.

La prévalence est passée de 8,98 pour 10 000 (IC 95 % = [8,8-9,1]) en 1984 à 20,47 pour 10 000 (IC 95 % = [20,2-20,7]) en 2003, soit une prévalence totale de 14,24 pour 10 000 naissances (IC95 % = [13,7-14,8]).

¹⁴ PR : estimation du risque (augmentation annuelle des taux de prévalence) par une régression de Poisson.

La prévalence parmi les naissances vivantes a régulièrement baissé ces dernières années. Elle est passée de 8,63 pour 10 000 (IC 95 % = [8,45-8,81]) en 1984 à 2,64 pour 10 000 (IC 95 % = [2,54-2,74]) en 2003. Au total sur la période, elle est égale à 6,63 pour 10 000 (IC 95 % = [6,59-6,66]).

La prévalence totale de la trisomie 21 a augmenté de manière linéaire et significative sur la période 1984-2003 ($p < 0,001$).

Le taux de diagnostics prénatals sur la période 1990-2003 était de 72,2 % (IC95 % = [70,2-74,1]) (1 314/1 821) et le taux d'IMG de 92,6 % (IC 95 % = [91,3-93,9]).

Le taux de DPN a augmenté depuis 1990.

— *Bilan annuel des centres de cytogénétique*

Selon le rapport de synthèse de l'Agence de la biomédecine, à la suite du diagnostic prénatal de 1 781 trisomies 21 en 2004, 1 427 IMG ont été pratiquées et 21 grossesses ont abouti à une perte fœtale¹⁵ (66).

¹⁵ Il existait une absence totale d'information concernant la grossesse et son issue dans 293 cas ; l'état à la naissance n'était pas renseigné dans 40 cas.

CADRE DE L'ÉVALUATION

I. ENJEUX ET QUESTIONS

I.1. Un dépistage particulier

Le dépistage prénatal de la trisomie 21 vise à fournir aux femmes qui le souhaitent les éléments d'information les plus fiables sur le niveau de risque de trisomie 21 fœtale de la grossesse en cours. Il permet ainsi d'offrir l'accès au diagnostic prénatal à toutes les femmes et non plus seulement à celles présentant un risque *a priori* de trisomie 21 (femmes au-delà de 35 ou 38 ans, antécédent de grossesse avec anomalie chromosomique).

Comme tout dépistage, le dépistage de la trisomie 21 doit remplir un certain nombre de conditions qui ont été définies par l'OMS en 1970 (79). Toute nouvelle stratégie est en particulier soumise à certaines exigences en matière de performances cliniques (80) : elle doit être simple à mettre en œuvre, fiable, reproductible et valide, c'est-à-dire permettre de différencier les fœtus potentiellement atteints de trisomie 21 de ceux qui en sont indemnes.

Comme il a été précisé dans la partie « État des lieux », la nature de l'alternative proposée à l'issue du dépistage et les enjeux éthiques qu'elle suscite compliquent l'évaluation de l'efficacité du dépistage prénatal de la trisomie 21.

I.2. Des pratiques hétérogènes

Si la réglementation mise en place en 1997 fonde le dépistage prénatal de la trisomie 21 sur le dosage de marqueurs sériques dans le sang maternel, de nouvelles pratiques de dépistage ont progressivement intégré l'utilisation de marqueurs échographiques depuis lors.

Depuis 1997, en France, le dépistage de la trisomie 21 doit être proposé de façon systématique à toutes les femmes enceintes à partir du dosage d'au moins 2 marqueurs sériques au cours du 2^e trimestre de la grossesse (22).

Parallèlement à cette stratégie de dépistage par les marqueurs sériques, l'échographie du 1^{er} trimestre s'est imposée progressivement comme un test de dépistage de la trisomie 21 par la mesure de la clarté nucale. On ne sait cependant pas avec précision comment cette mesure de la clarté nucale est intégrée dans le calcul du risque individuel de trisomie 21.

Se pose par ailleurs la question de la diffusion non contrôlée de nouvelles stratégies de calcul du risque en dehors des pratiques réglementées. Jusqu'en décembre 2003, les réactifs étaient enregistrés à l'Afssaps (81,82). Un travail de réévaluation avait été mené dont l'objectif était de permettre la comparaison des résultats du dépistage quel que soit le lieu où celui-ci était réalisé, car les risques calculés à partir des différentes combinaisons réactif + logiciel étaient pratiquement identiques pour des données en MoM des marqueurs sériques. Depuis décembre 2003, dans le cadre du marquage CE, les réactifs et produits réactifs, y compris les matériaux associés d'étalonnage et de contrôle, ainsi que le logiciel, spécifiquement destinés à l'évaluation du risque de trisomie 21 font partie de l'annexe II, liste B de la directive 98/79/CE. Ceci impose au fabricant de procéder au marquage CE, avec l'intervention d'un organisme tiers appelé organisme notifié, selon les procédures décrites dans la directive. L'utilisation de nouveaux marqueurs de risque au 1^{er} trimestre implique de réfléchir à la validation des formules de calcul de risque intégrées dans les logiciels (83,84).

Il existe donc actuellement une hétérogénéité des pratiques de dépistage de la trisomie 21 en France. Ce dernier repose principalement sur la mesure de la clarté nucale au cours de l'échographie du 1^{er} trimestre, le dosage des marqueurs sériques dans le sang maternel (double ou triple test) au cours du 2^e trimestre et l'âge maternel. Ces pratiques conduisent à un taux d'amniocentèses de l'ordre de 11 %, dont 6 % sont attendus avec la stratégie « dosage des marqueurs sériques du 2^e trimestre » (67). Or ces examens diagnostiques invasifs sont à l'origine de pertes fœtales et génèrent une anxiété pour les femmes qui y ont recours.

I.3. De nouvelles données de la littérature

En parallèle et alimentant l'évolution des pratiques, de nouvelles stratégies de dépistage de la trisomie 21 ont été envisagées, étudiées et proposées depuis le milieu des années 1990. L'objectif partagé par ces nouvelles approches était d'améliorer la performance du dépistage prénatal de la trisomie 21, c'est-à-dire d'obtenir des taux de détection plus élevés tout en limitant les taux de faux positifs et donc la nécessité d'un acte invasif de diagnostic prénatal.

Cet objectif pouvait être envisagé dès lors que de nouveaux marqueurs du risque de trisomie 21 ont été découverts. En particulier, la mesure de la clarté nucale dans le cadre d'une échographie réalisée au 1^{er} trimestre de grossesse a suscité un intérêt croissant, malgré les incertitudes en matière de reproductibilité de cet examen.

De même, deux nouveaux marqueurs sériques (PAPP-A et fraction libre de la β -hCG) dosables dans le sang maternel au cours du 1^{er} trimestre de grossesse ont fait l'objet de nombreuses publications.

Plus récemment, de nouveaux marqueurs échographiques ont été envisagés : non-visualisation des os propres du nez, mesure des flux dans le *ductus venosus*.

La découverte de ces nouveaux marqueurs a permis l'élaboration de nouvelles stratégies de dépistage de la trisomie 21 de plus en plus complexes. L'association de différents marqueurs dans une même stratégie devenait possible dans la mesure où il était démontré en particulier que la mesure échographique de la clarté nucale et les marqueurs sériques étaient indépendants. Deux voies d'évolution des stratégies étaient ouvertes :

- la réalisation d'un dépistage et d'un diagnostic prénatal de la trisomie 21 plus précocement, dès le 1^{er} trimestre de la grossesse ;
- la combinaison des différents marqueurs mesurables au 1^{er} et au 2^e trimestre dans des stratégies intégrées permettant d'obtenir un seul niveau de risque à partir de l'ensemble de l'information disponible.

Ces avancées rendent plus complexe le choix offert aux femmes et aux couples. Il apparaît donc nécessaire de clarifier la situation actuelle afin que soient maintenues les conditions d'un consentement libre et éclairé au dépistage de la trisomie 21.

Cependant, cette clarification est elle-même rendue difficile car une comparaison directe des performances des différentes stratégies étudiées n'est pas toujours possible. Il convient par ailleurs d'intégrer dans les critères de choix des stratégies de dépistage de nombreuses autres dimensions que la seule performance, comme leur efficacité, leur acceptabilité, les préférences des femmes à leur égard et la possibilité d'une mise en œuvre effective dans le cadre de la pratique courante.

II. OBJECTIFS

La demande d'évaluation des stratégies de dépistage de la trisomie 21 a été formulée par la Direction générale de la santé. S'y sont associés le Collectif interassociatif autour de la naissance et le Collège national des gynécologues et obstétriciens français. Le but final était d'améliorer la qualité du dépistage (amélioration des taux de détection et optimisation des taux d'examens invasifs) et d'adapter la réglementation existante si nécessaire. La place des stratégies du 1^{er} trimestre incluant la mesure de la clarté nucale devait en particulier être évaluée.

L'objectif principal de ce travail était de mener une réflexion sur l'opportunité d'une modification de la stratégie de dépistage de la trisomie 21 à travers un état des lieux des pratiques et des recommandations relatives aux méthodes et stratégies de dépistage et une évaluation de la pertinence de chaque stratégie de dépistage.

Les cibles professionnelles prioritaires de cette recommandation en santé publique sont les médecins généralistes, les gynécologues-obstétriciens, les gynécologues médicaux, les sages-femmes, les cytogénéticiens, les biologistes agréés pour le dépistage de la trisomie 21, les radiologues réalisant des échographies obstétricales et tous les professionnels des CPDPN.

III. MÉTHODOLOGIE

III.1. Sélection des stratégies évaluées

La sélection des stratégies de dépistage prénatal de la trisomie 21 devant faire l'objet de ce travail d'évaluation a reposé sur les critères suivants :

- existence de bénéfices potentiels de la nouvelle stratégie ;
- disponibilité de données dans la littérature ;
- prise en compte des recommandations actuelles dans les pays développés ;
- intégration possible dans le contexte français du dépistage et du diagnostic prénatal de la trisomie 21 ;
- prise en compte de la position de la Commission nationale de médecine et de biologie de la reproduction et du diagnostic prénatal (CNMBRDP).

Ont été ainsi sélectionnées les stratégies suivantes :

- dépistage combiné par mesure de la clarté nucale et des marqueurs sériques (PAPP-A, fraction libre de la β -hCG) au 1^{er} trimestre de la grossesse ;
- dépistage séquentiel en 2 étapes par mesure de la clarté nucale \pm mesure des marqueurs sériques (PAPP-A, fraction libre de la β -hCG) au 1^{er} trimestre suivies de la mesure des marqueurs sériques (double, triple ou quadruple test) au 2^e trimestre avec révélation des résultats du dépistage du 1^{er} trimestre et calcul de risque intégrant les résultats de l'ensemble des marqueurs au 2^e trimestre ;
- dépistage séquentiel indépendant par mesure de la clarté nucale \pm mesure des marqueurs sériques (PAPP-A, fraction libre de la β -hCG) au 1^{er} trimestre suivies de la mesure des marqueurs sériques (double, triple ou quadruple test) au 2^e trimestre avec révélation des résultats du dépistage du 1^{er} trimestre et calcul de risque n'intégrant pas les résultats de l'ensemble des marqueurs au 2^e trimestre ;
- dépistage intégré par mesure de la clarté nucale et des marqueurs sériques (PAPP-A, fraction libre de la β -hCG) au 1^{er} trimestre et mesure des marqueurs sériques au 2^e trimestre (double, triple ou quadruple test) sans révélation des résultats du dépistage du

- 1^{er} trimestre et calcul de risque intégrant les résultats de l'ensemble des marqueurs au 2^e trimestre ;
- dépistage intégré sérique par mesure des marqueurs sériques (PAPP-A, fraction libre de la β -hCG) au 1^{er} trimestre et mesure des marqueurs sériques au 2^e trimestre (double, triple ou quadruple test) sans révélation des résultats du dépistage du 1^{er} trimestre et calcul de risque intégrant les résultats de l'ensemble des marqueurs au 2^e trimestre ;
 - dépistage séquentiel conditionnel par mesure de la clarté nucale et des marqueurs sériques (PAPP-A, fraction libre de la β -hCG) au 1^{er} trimestre et mesure des marqueurs sériques au 2^e trimestre (double, triple ou quadruple test) avec détermination de seuils de décision et d'arrêt au 1^{er} et au 2^e trimestre.

La stratégie de dépistage fondée sur la mesure seule de la clarté nucale ou des marqueurs sériques du 1^{er} trimestre n'a pas été considérée en raison des performances affichées (85,86).

L'échographie du 2^e trimestre de la grossesse a une place importante dans l'ensemble des stratégies de dépistage de la trisomie 21. Elle n'a cependant pas fait l'objet d'une évaluation particulière dans le cadre de ce travail, dès lors que la demande formulée portait sur les stratégies de dépistage du 1^{er} trimestre.

Enfin, pour cette même raison, aucune revue de la littérature n'a porté sur les performances du triple ou du quadruple test au 2^e trimestre de la grossesse.

III.2. Sélection des critères d'évaluation

Les critères d'évaluation retenus dans le cadre de ce rapport découlent directement des objectifs assignés au dépistage prénatal de la trisomie 21. Leur sélection a également tenu compte du cadre général d'évaluation d'un programme de dépistage (80).

Les stratégies de dépistage de la trisomie 21 ont été évaluées à partir des critères suivants :

- Efficacité
 - Le meilleur moyen d'évaluer, en limitant les biais, l'efficacité d'une stratégie de dépistage est la réalisation d'essais contrôlés randomisés avec comme critère de jugement principal un indicateur d'efficacité finale. Dans cette logique, le critère de jugement principal pourrait être le taux de nouveau-nés avec trisomie 21 vivants à la naissance.
 - Cependant, l'objectif principal du dépistage prénatal de la trisomie 21 n'étant pas de diminuer la prévalence de la trisomie 21 mais d'offrir aux femmes et aux couples la possibilité d'un choix, un tel critère d'efficacité ne peut être retenu. L'efficacité du dépistage prénatal est définie comme la capacité d'une stratégie à identifier les fœtus atteints de trisomie 21 chez les femmes qui le souhaitent.
 - Les critères d'efficacité adoptés correspondent aux mesures de la performance de la stratégie de dépistage, c'est-à-dire le taux de détection et le taux de faux positifs. Le taux de détection (ou sensibilité) correspond au pourcentage de femmes considérées à risque parmi les femmes porteuses d'un fœtus atteint de trisomie 21. Le taux de faux positifs ($1 - \text{spécificité}$) correspond au pourcentage de femmes considérées à risque lors du dépistage alors que le fœtus n'est pas trisomique. Il est souvent utilisé en lieu et place du taux de dépistage positif qui correspond au taux d'examen invasifs induits par le dépistage (ce qui soulève des difficultés lorsque la proportion des vrais positifs devient une part importante de l'ensemble des tests positifs). Sensibilité et spécificité évoluent en sens inverse : toute augmentation de la sensibilité se fait au détriment de la spécificité d'un test.

- **Qualité et sécurité**
 - La reproductibilité et la fiabilité de chaque technique de dépistage sont deux qualités essentielles d'un bon test de dépistage.
 - La sécurité d'une stratégie de dépistage de la trisomie 21 peut être évaluée par le nombre de pertes fœtales engendrées par les actes invasifs de diagnostic. Ce nombre est lié au taux de faux positifs de la stratégie ainsi qu'au taux de pertes fœtales de chaque technique de prélèvement.
- **Efficience**
 - Les coûts associés aux stratégies de dépistage doivent être intégrés dans le processus d'évaluation.
 - Rapportés au critère d'efficacité (nombre de cas diagnostiqués), ils permettent de mesurer l'efficience de chaque stratégie de dépistage.
 - Dans ce contexte, une modélisation des stratégies de dépistage a été réalisée en tenant compte des particularités françaises.
- **Acceptabilité, préférences des femmes et considérations éthiques**
 - Les préférences individuelles des femmes¹⁶ doivent être intégrées dans le processus d'évaluation, notamment les préférences en termes de moment du dépistage et de délai entre dépistage et diagnostic (impact psychologique).
 - Le respect du principe d'autonomie de la personne et du consentement éclairé est un critère éthique important d'évaluation d'une stratégie de dépistage.
- **Accessibilité**
 - Il convient d'apprécier la disponibilité des ressources humaines et matérielles nécessaires au dépistage et au diagnostic pour chaque stratégie de dépistage.
 - Chaque stratégie de dépistage s'inscrit dans des délais précis de réalisation qui constituent autant de contraintes à prendre en compte.
- **Simplicité de mise en œuvre**
 - L'intégration d'une nouvelle stratégie de dépistage de la trisomie 21 dans les pratiques courantes doit être évaluée.
- **Impact**
 - Externalités positives : certains effets positifs autres que ceux attendus peuvent être générés par une stratégie de dépistage.
 - Externalités négatives : une stratégie de dépistage peut être à l'origine de nombreux effets négatifs (abandon du dépistage des défauts de fermeture du tube neural par exemple).

III.3. Sélection des études

L'évaluation de chaque stratégie de dépistage de la trisomie 21 a été réalisée à partir d'une analyse critique de la littérature. La stratégie de recherche documentaire a été précisée dans la partie « Méthode générale ».

La sélection des études a reposé sur les critères suivants :

- évaluation d'une des stratégies de dépistage sélectionnées ;
- étude prospective ou rétrospective ;
- étude originale ou modélisation ;
- grossesses uniques, hors procréation médicalement assistée.

L'exclusion des grossesses multiples et des grossesses obtenues par assistance médicale à la procréation est justifiée par les particularités que présente le dépistage de la trisomie 21 dans ces cas-là (16,87,88) :

¹⁶ L'agrégation de ces préférences individuelles permet d'obtenir un éclairage populationnel.

- les concentrations des marqueurs sériques dans le sang maternel sont physiologiquement plus élevées dans les grossesses gémellaires ;
- des incertitudes persistent quant à la nécessité de tenir compte ou non de la chorionicité ;
- on ne dispose pas de données fiables sur la distribution des marqueurs sériques dans les grossesses gémellaires avec un ou deux fœtus atteints ;
- l'estimation du risque de trisomie 21 fœtale lié à l'âge pose problème dans les grossesses gémellaires. En effet, le risque qu'un fœtus soit atteint dans une grossesse dizygote est presque doublé par rapport à une grossesse monofœtale ;
- dans le cas des grossesses multiples, les techniques de réduction embryonnaire sont associées à des concentrations augmentées d'AFP.

Les critères de sélection des articles économiques sont détaillés dans le chapitre sur l'analyse économique des stratégies de la trisomie 21.

PERFORMANCE DES STRATÉGIES DE DÉPISTAGE

I. DIFFICULTÉS MÉTHODOLOGIQUES

I.1. Les différents types d'études

I.1.1. Le cadre méthodologique d'évaluation de la performance d'un test de dépistage

Classiquement, l'évaluation de la performance d'un test de dépistage nécessite la mise en place d'études rétrospectives de type cas-témoins, d'études prospectives de cohorte ou d'essais contrôlés randomisés.

Quatre critères ont été définis, permettant de juger de la validité interne d'une étude portant sur les performances intrinsèques d'un test de dépistage (80).

— *Comparaison du test de dépistage à un examen de référence connu*

Le test de dépistage doit être comparé avec l'examen diagnostique de référence, qui permet de classer le plus adéquatement possible un individu comme étant malade ou non malade. La validité du test de référence conditionne l'estimation des propriétés intrinsèques du test étudié.

— *Utilisation de la lecture en aveugle*

La comparaison des résultats du test de dépistage évalué et de ceux de l'examen de référence doit être effectuée si possible en aveugle. Si cette comparaison ne peut se faire en aveugle, l'effet de rang devra être évité.

— *Exposition de tous les patients à l'examen diagnostique de référence*

Le résultat du test de dépistage ne doit pas influencer la décision d'effectuer l'examen diagnostique de référence. Lorsque le test de référence, pour des raisons éthiques ou de coût, n'est pas appliqué à tous les patients, mais seulement à ceux les plus suspects d'avoir la maladie, les patients n'ayant pas eu le test de référence doivent avoir fait l'objet d'un suivi clinique suffisant pour éliminer le diagnostic avec une forte probabilité.

— *Description explicite de la méthode utilisée pour réaliser le test étudié*

L'étude doit indiquer de façon précise et détaillée comment réaliser le test.

I.1.2. Spécificités méthodologiques dans le cas du dépistage de la trisomie 21

En raison des enjeux éthiques particuliers au dépistage de la trisomie 21 et des pratiques actuelles en la matière, les études évaluant la performance de stratégies de dépistage de la trisomie 21 sont confrontées à certaines difficultés méthodologiques.

— *Distinction études interventionnelles/non interventionnelles*

Les études évaluant la performance des tests de dépistage de la trisomie 21 peuvent être construites autour d'une intervention ou plus rarement être observationnelles.

Les études interventionnelles offrent la possibilité d'un diagnostic prénatal (par prélèvement des villosités chorales ou amniocentèse) à l'issue du ou des tests de dépistage dont la performance est évaluée. Ce sont les plus fréquentes dans la mesure où il n'est plus

éthiquement concevable de ne pas proposer une prise en charge adaptée aux femmes considérées comme à risque de trisomie 21 à la suite de la mise en œuvre d'une stratégie de dépistage. Elles sont cependant plus particulièrement confrontées à certains biais.

Dans le cadre des études non interventionnelles, les résultats des marqueurs utilisés (marqueurs sériques ou échographiques) ne sont pas utilisés pour conseiller les patientes, auxquelles est proposé systématiquement un dosage des marqueurs sériques du 2^e trimestre. Ces études portent sur la performance des stratégies de dépistage du 1^{er} trimestre.

— *Rôle de la modélisation*

De nombreuses études évaluant la performance de tests de dépistage de la trisomie 21 sont fondées sur l'utilisation de modèles théoriques.

La modélisation présente, en effet, un certain nombre d'intérêts (89). Elle peut permettre :

- d'estimer le risque individuel de trisomie 21 en intégrant toute l'information disponible sur les facteurs de risque et les marqueurs de risque ;
- de prédire la distribution des fréquences de risque dans les grossesses affectées et non affectées.

En pratique, le calcul de risque de la trisomie 21 repose sur la modélisation des distributions des marqueurs dans la population témoin des grossesses non affectées et dans la population avec trisomie 21 (au moyen d'un modèle gaussien multivarié), et sur l'utilisation du rapport de vraisemblance. Ce rapport de vraisemblance est ensuite multiplié par la prévalence de la trisomie 21 (estimée à partir de données publiées) en fonction de l'âge de la mère afin d'estimer un risque individuel pour chaque femme, exprimé en 1/N. Il nécessite l'indépendance (au sens statistique du terme) des facteurs intégrés dans la formule de calcul de risque.

Le mode de calcul du risque individuel a des implications sur l'interprétation des taux de détection et de faux positifs du dépistage : le risque individuel étant fondé sur le risque lié à l'âge maternel, les taux de détection et les taux de faux positifs varient avec la distribution de l'âge maternel des populations étudiées ; plus ces populations sont âgées, plus ces taux sont élevés.

Si la modélisation est parfois le seul moyen d'obtenir rapidement des estimations de la performance de stratégies de dépistage complexes, les résultats proposés ne sont pas toujours facilement transposables en population générale. En effet, les modèles théoriques reposent souvent sur des hypothèses fortes d'adhésion des patientes au protocole.

Cuckle *et al.* distinguent trois usages des performances intrinsèques (taux de détection et taux de faux positifs) des tests de dépistage de la trisomie 21 en fonction de la méthodologie adoptée pour les évaluer (90) :

- les taux prédits par la modélisation peuvent être utilisés par les décideurs publics pour le choix de protocoles de dépistage ;
- les taux observés au moyen d'études prospectives interventionnelles peuvent être utilisés pour évaluer la validité des modèles ;
- les taux dérivés des audits cliniques des programmes de dépistage peuvent être comparés avec les cibles à atteindre dans le cadre de l'assurance qualité des services locaux de dépistage.

I.2. Les principaux biais et limites des études

Plusieurs types de biais, dont certains sont spécifiques à cette pathologie, peuvent affecter la mesure des performances des tests de dépistage de la trisomie 21 (refus de participation au dépistage, résultats du test de dépistage ininterprétables) et compliquer la comparaison des stratégies de dépistage.

I.2.1. Le biais de vérification

Un type de biais revêt une importance particulière dans le cadre de l'évaluation de la performance d'un test de dépistage de la trisomie 21 : le biais de vérification.

— Définition

On parle de biais de vérification lorsque la réalisation du test de référence dépend du résultat du test de dépistage étudié, et donc ne concerne pas l'ensemble des patients. Le calcul de la sensibilité et de la spécificité du test peut alors être non valide s'il ne porte que sur les seuls patients pour lesquels la vérification du diagnostic a été effectuée. En effet, cette sous-population ne constitue plus un échantillon aléatoire de la population à laquelle le test de dépistage est appliqué.

Ce biais de vérification se rencontre plus fréquemment lorsque l'on souhaite évaluer en population générale à bas risque les performances intrinsèques d'un test de dépistage après que celui-ci a été évalué sur un petit échantillon de cas et de témoins. Dans ce cas, seuls les patients pour lesquels le test de dépistage est positif bénéficieront du test de confirmation diagnostique. Le biais de vérification tend donc à surestimer la sensibilité, c'est-à-dire le taux de détection.

La plupart des études prospectives visant à évaluer la performance d'une stratégie de dépistage de la trisomie 21, en particulier les études interventionnelles, sont confrontées à ce genre de difficultés. En effet, le test de référence correspond à un acte invasif comportant des risques de perte fœtale qu'il est donc éthiquement difficile de proposer à l'ensemble des femmes : le prélèvement des villosités choriales ou l'amniocentèse suivis de l'établissement du caryotype fœtal. Les études prospectives comportent donc des procédures plus ou moins complexes permettant d'obtenir le statut par rapport à la trisomie 21 des fœtus dans la population de femmes incluses. L'établissement du diagnostic repose sur l'observation directe du phénotype à la naissance, le recours à des registres de malformations congénitales ou l'établissement du caryotype fœtal en cas de fausse couche spontanée ou de mort fœtale *in utero*. Dans ce contexte, le taux de pertues de vue est un critère important permettant de juger de la qualité de l'étude.

Il existe également une procédure de vérification permettant de comparer le nombre de fœtus porteurs d'une trisomie 21 effectivement observé avec le nombre attendu, tenant compte de la distribution de l'âge maternel et de l'âge gestationnel. Ainsi, à partir des données de l'étude réalisée en 1998 par Snijders *et al.* (91) pour la *Fetal Medicine Foundation* (FMF), portant sur la performance de la mesure de la clarté nucale, Haddow a montré qu'au moment du dépistage, le nombre attendu de fœtus porteurs de trisomie 21 était de 443 et non 326 comme calculé par les auteurs et donc que le taux de détection était surestimé (60 % au lieu de 82 %) (14).

Mol *et al.* ont cherché à évaluer l'impact du biais de vérification sur la performance de la mesure de la clarté nucale (92). À partir d'une revue systématique de la littérature, les auteurs ont identifié 10 études présentant un biais de vérification et 15 études sans biais de vérification. L'existence d'un biais de vérification était suspectée quand le caryotype fœtal était réalisé chez les fœtus présentant une hyperclarté nucale, alors que l'on attendait l'issue

de la grossesse chez les fœtus avec clarté nucale normale. La sensibilité moyenne des études avec biais de vérification pondérée par la taille des études était de 77 % pour une spécificité de 97 %. Dans le cas des études sans biais de vérification, le taux de détection moyen pondéré était estimé à 55 % pour une spécificité de 96 %. Après ajustement sur les pertes fœtales spontanées, la sensibilité moyenne des études avec biais de vérification (63 %) restait supérieure à celle des études sans biais de vérification.

— *Méthodes de correction*

Plusieurs méthodes de correction du biais de vérification ont été décrites (93). Leur élaboration repose sur plusieurs hypothèses portant sur le mécanisme de sélection des sujets pour la vérification de leur statut de malade.

- Les méthodes de correction selon un processus « *Missing at Random* »
Elles sont fondées sur une hypothèse d'indépendance entre le statut de malade et la sélection pour vérification, conditionnellement au résultat du test de dépistage. Cela signifie que la proportion de fœtus porteurs d'une trisomie 21 chez les femmes pour lesquelles le test de dépistage est positif ne dépend pas du fait que le statut trisomie 21 ait été effectivement vérifié ou pas.
- Les méthodes de correction selon un processus « *Test Ignorance Region* »
Elles sont utiles lorsque l'hypothèse d'indépendance conditionnelle ne peut être retenue. Elles consistent à considérer l'ensemble des répartitions possibles pour les sujets dont le statut de malade n'a pas été vérifié pour en déduire l'étendue des valeurs possibles de sensibilité et de spécificité. Des hypothèses sur le mécanisme de sélection des sujets vérifiés peuvent être introduites, permettant de sélectionner les probabilités d'être malade parmi les sujets dont le statut de malade n'a pas été vérifié selon que le test est positif ou négatif. On obtient alors différentes courbes représentant la spécificité en fonction de la sensibilité pour toutes les valeurs possibles des paramètres introduits. Ces courbes dessinent une zone : la *Test Ignorance Region*.

Ces méthodes de correction ont été appliquées aux données de l'étude Echo-PAPP-A 78 (94).

1.2.2. Les biais de viabilité

L'évaluation de la performance des stratégies de dépistage de la trisomie 21 est confrontée à une 2^{de} difficulté importante, connexe au biais de vérification : le lien entre trisomie 21 et pertes fœtales spontanées. Deux phénomènes sont envisagés sous le terme de biais de viabilité (36) :

- les grossesses porteuses d'un fœtus trisomique 21 ont un risque plus élevé de fausse couche spontanée ;
- les pertes fœtales spontanées sont plus fréquentes en cas de dépistage positif.

Ces deux types de biais ont des répercussions différentes sur la mesure et la comparaison des performances des différentes stratégies de dépistage de la trisomie 21.

— *Taux de pertes fœtales spontanées (fœtus atteints de trisomie 21) en fonction du terme de la grossesse (biais de viabilité général)*

Le risque de trisomie 21 augmente avec l'âge maternel et diminue avec l'âge gestationnel du fait de pertes fœtales spontanées de fœtus atteints de trisomie 21 au cours de la grossesse. Ces 2 facteurs seraient indépendants d'après des études réalisées chez des femmes de 35 ans et plus (95-98). Cependant Savva *et al.* ont mis en évidence une augmentation du risque

de pertes fœtales spontanées en cas de trisomie 21 en fonction de l'âge maternel, entre le 1^{er} trimestre et le terme, de même qu'entre le 2^e trimestre et le terme¹⁷ (99).

Le taux de pertes fœtales spontanées de fœtus atteints de trisomie 21 est difficile à évaluer. Différentes méthodes sont retrouvées dans la littérature (100).

La première méthode consiste à comparer la prévalence des fœtus trisomiques 21 chez les femmes ayant eu un prélèvement fœtal pour établissement de caryotype (choriocentèse au 1^{er} trimestre, amniocentèse au 2^e trimestre) avec la prévalence attendue à la naissance. Cette dernière est calculée à partir de la distribution de l'âge maternel dans la population étudiée et de l'âge gestationnel au moment du diagnostic en utilisant des données recueillies avant la mise en place d'un dépistage à grande échelle de la trisomie 21 (95-98).

Une seconde méthode a été utilisée, qui repose sur le suivi des grossesses avec fœtus porteurs d'une trisomie 21 pour lesquelles aucune décision d'interruption de grossesse n'a été prise. Appliquée aux données du *Register of Down Syndrome* d'Angleterre et du pays de Galles entre 1989 et 1995 par Hook *et al.* (101), elle a été améliorée par Morris *et al.* grâce à l'utilisation des méthodes d'analyse de survie (102). Dans ce cas, l'interruption médicale de grossesse est considérée comme une censure. Les limites de cette approche ont été bien mises en évidence par Savva *et al.* (99) : perte de puissance liée au fait que de nombreux cas se terminent en interruption médicale de grossesse, pas d'exclusion possible des pertes fœtales liées aux procédures diagnostiques invasives, pas de possibilité de mesurer les taux de pertes fœtales spontanées chez les femmes de plus de 45 ans ou de moins de 25 ans en raison d'effectifs trop faibles. Cependant, ces auteurs considèrent la méthode fondée sur l'analyse de survie comme plus fiable que l'approche par comparaison des prévalences.

Les résultats des différentes études sont présentés dans le *tableau 4*. Les taux de pertes fœtales entre 10-11 SA et 16-18 SA varient, selon les études, entre 7 % et 21 %. Les taux entre 16-18 SA et la naissance sont estimés entre 18 % et 33 % selon les études.

L'hétérogénéité de ces estimations peut être expliquée par les limites méthodologiques affectant ces études : non-exhaustivité des données, âges gestationnels différents, etc. Des études épidémiologiques complémentaires permettraient de préciser l'histoire naturelle des grossesses avec fœtus porteurs d'une trisomie 21.

La diminution du taux de pertes fœtales spontanées chez les fœtus atteints de trisomie 21 en fonction de l'âge gestationnel complique la comparaison des performances de stratégies de dépistage appliquées à des moments différents de la grossesse. Ainsi le taux de détection de tests de dépistage réalisés au 1^{er} trimestre de la grossesse sera surestimé en comparaison de tests effectués au cours du 2^e trimestre (103,104). En effet, dans ce cas, les grossesses affectées qui sont détectées sont évaluées à un moment plus précoce de la grossesse que celles qui ne sont pas détectées.

¹⁷ Le taux moyen de pertes fœtales spontanées entre le moment du prélèvement des villosités chorales et le terme était estimé à 32 % (IC 95 % [26-38]), variant de 23 % (IC 95 % [16-31]) chez les femmes âgées de 25 ans à 44 % (IC 95 % [33-56]) chez les femmes âgées de 45 ans. Le taux moyen de pertes fœtales spontanées entre le moment de l'amniocentèse et le terme était estimé à 25 % (IC 95 % [21-31]), variant de 19 % (IC 95 % [14-27]) chez les femmes âgées de 25 ans à 33 % (IC 95 % [26-45]) chez les femmes âgées de 45 ans.

— *Les pertes fœtales spontanées sont plus fréquentes en cas de dépistage positif (biais de viabilité spécifique)*

Les cas dépistés précocement pourraient être ceux qui aboutiraient à une fausse couche spontanément en l'absence de dépistage.

Une étude réalisée en Basse-Normandie a porté sur des données croisées recueillies entre 1987 et 1998 chez des femmes enceintes de moins de 38 ans, dans une période où le dépistage de la trisomie 21 s'est progressivement étendu (105). Selon les résultats de cette étude, par comparaison des résultats obtenus entre 1996-1998 à la période de référence (1987-1989), environ 50 % des cas dépistés auraient abouti à une perte fœtale spontanée en l'absence d'intervention liée au dépistage positif. Les résultats chiffrés de cette étude doivent être interprétés avec prudence et ne sont donc pas détaillés mais l'augmentation des estimations de ces taux au cours du temps, c'est-à-dire avec l'extension du dépistage, est en faveur de cette hypothèse.

L'explication avancée réside dans le fait que la plupart des fœtus atteints de trisomie 21 détectés par le dépistage prénatal le sont en raison de marqueurs sériques maternels perturbés qui témoignent d'un dysfonctionnement placentaire ou fœto-placentaire entraînant un risque important de fausse couche. Les fœtus trisomiques 21 dont les mères ont des marqueurs sériques perturbés ont donc à la fois plus de chance d'être détectés et plus de risque de conduire à une fausse couche spontanée que les fœtus trisomiques 21 avec marqueurs sériques normaux.

Un même phénomène a été mis en évidence chez les fœtus trisomiques 21 avec clarté nucale augmentée (106) : le risque de fausse couche spontanée était deux fois plus élevé par rapport à des fœtus porteurs de trisomie 21 avec clarté nucale normale.

Les résultats de l'étude SURUSS confirment cette hypothèse (36). En effet, une association était retrouvée entre tous les marqueurs mesurés (clarté nucale, PAPP-A, fraction libre de la β -hCG, AFP, uE3 et inhibine-A) et les pertes fœtales spontanées.

Dans la mesure où la valeur des marqueurs sériques et de la clarté nucale est associée d'une part avec les pertes fœtales spontanées et d'autre part avec le risque de trisomie 21 fœtale, le taux de détection des stratégies de dépistage du 1^{er} trimestre aura tendance à être surestimé si ces marqueurs sont utilisés dans les études d'intervention pour dépister les femmes à risque élevé de trisomie 21 fœtale et leur proposer un diagnostic prénatal (36). En effet, ces fœtus trisomiques 21 à marqueurs perturbés, préférentiellement détectés, et dont l'histoire naturelle aurait abouti à une fausse couche dans un nombre important de cas, n'auraient pas été inclus dans le calcul de sensibilité du dépistage du 2^e trimestre.

Ce biais pourrait être évité si les données de performance du dépistage étaient issues d'études observationnelles dans lesquelles aucune intervention n'est proposée sur le fondement des résultats des marqueurs et toutes les grossesses vont jusqu'à leur terme. Si des études de ce type ont pu être réalisées pour le dépistage par marqueurs sériques au 2^e trimestre, ce n'est plus le cas actuellement pour toute nouvelle stratégie de dépistage pour des raisons éthiques. Les études publiées sur la performance des marqueurs du 1^{er} trimestre sont donc toutes sujettes à ce biais de viabilité spécifique, tendant à surestimer la performance d'un dépistage au 1^{er} trimestre par rapport à un dépistage au 2^e trimestre.

— *Méthodes de contrôle des biais de viabilité*

Dunstan et Nix ont élaboré une méthode permettant de calculer des taux de détection ajustés sur le taux de pertes fœtales spontanées (107). Leur approche repose sur l'introduction d'une fonction de survie, c'est-à-dire la probabilité qu'un fœtus survive jusqu'à un certain moment de la grossesse. À partir des formules proposées, les auteurs ont estimé que le taux de détection d'un test de dépistage observé à 10 SA devrait être au minimum

supérieur de 8,3 % à celui d'un test réalisé à 16 SA, afin de pouvoir considérer un dépistage au 1^{er} trimestre comme plus performant qu'un dépistage au 2^e trimestre.

À partir des estimations de taux de pertes fœtales retrouvées dans la littérature, Spencer a calculé que le taux de détection au 1^{er} trimestre devrait atteindre (103) :

- 63,8 à 70,0 % pour un taux de détection au 2^e trimestre de 60 % ;
- 68,6 à 74,3 % pour un taux de détection au 2^e trimestre de 65 % ;
- 73,3 à 78,4 % pour un taux de détection au 2^e trimestre de 70 % ;
- 77,9 à 82,4 % pour un taux de détection au 2^e trimestre de 75 %.

Une autre solution a été mise en œuvre dans deux grandes études comparant la performance de différentes stratégies de dépistage au 1^{er} et au 2^e trimestre, l'étude FASTER (108) et l'étude SURUSS (36). Toute intervention a été au maximum évitée à l'issue du dépistage au 1^{er} trimestre. Les résultats des marqueurs sériques et échographiques du 1^{er} trimestre n'ont été utilisés qu'après dosage des marqueurs sériques du 2^e trimestre, afin de ne pas inclure les interruptions médicales de grossesse éventuelles qui auraient évolué en fausses couches spontanées.

Tableau 4. Taux de pertes fœtales spontanées de fœtus atteints de trisomie 21 en fonction de l'âge gestationnel – données de la littérature.

Étude	Type d'étude	Population étudiée	Résultats	Commentaires
Snijders et al., 1994 (95)	<p>Étude rétrospective</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1 centre situé en Allemagne : n = 3 618 - 1 centre situé en Angleterre : n = 2 196 <p>Comparaison avec les données de la littérature : taux de T21 par âge maternel et à 3 périodes de la grossesse : 9-14 SA, 15-20 SA et à la naissance</p>	<p>Femmes</p> <ul style="list-style-type: none"> - âge entre 35 et 45 ans - ayant bénéficié d'un diagnostic prénatal entre les 9^e et 14^e SA (indication sur l'âge maternel seul) : <ul style="list-style-type: none"> o amniocentèse : n = 602 o choriocentèse : n = 5 212 	<p>Taux d'incidence (T21) à 9-14 SA = 1,36 %</p> <p>Comparaison avec des données publiées antérieurement :</p> <ul style="list-style-type: none"> - TI à 9-14 SA = 1,34 % (données agrégées à des données publiées - n = 15 793 ; 35-45 ans) - TI à 15-20 SA = 0,97 % (n = 108 569 ; 35-45 ans) ; - TI à la naissance = ND (n = 3 289 114 ; tous âges) <i>Taux de base par tranche d'âge</i> <p>Taux attendus (standardisation indirecte)</p> <ul style="list-style-type: none"> - TI à 9-14 SA = 0,61 % - ratios observés/attendus = 2,20 - TI à 15-20 SA = 0,65 % - ratios observés/attendus = 1,49 	<p>Il n'y avait pas d'association significative entre les ratios observés/attendus calculés par tranche d'âge et l'âge maternel (chez les femmes de + de 35 ans) : il n'y aurait donc pas de variation des taux de pertes fœtales spontanées avec l'âge.</p> <p>Les taux de trisomies 21 à la naissance étaient :</p> <ul style="list-style-type: none"> - inférieurs de 54 % par rapport à ceux estimés à 9-14 SA ; - inférieurs de 33 % par rapport à ceux estimés à 15-20 SA.
Halliday et al., 1995 (96)	<p>Étude rétrospective</p> <p>Données croisées à 1 échelon régional (en Australie) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - registre des naissances - registre médical des actes de diagnostic prénatal (amniocentèse, choriocentèse) <p>Taux de couverture : ND</p>	<p>23 684 femmes âgées de 36 à 52 ans dont :</p> <ul style="list-style-type: none"> - n = 3 041 avaient eu une choriocentèse et - n = 7 504 une amniocentèse (indications non précisées) 	<p>Risque de trisomie 21 (OR [IC 90 %]) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - âge maternel (en année) : OR = 1,35 [1,27-1,43] - à la 10^e SA : - (classe de référence) - à la 16^e SA : OR = 0,83 [0,59 -1,17] - à la naissance : OR = 0,69 [0,48 -0,98] <p>Taux de pertes fœtales spontanées :</p> <ul style="list-style-type: none"> - estimé à 17 % entre les 10^e et 16^e SA - estimé à 18 % après la 16^e SA 	<p>Dans cette étude aussi, il n'y avait pas d'interaction entre l'âge maternel et l'âge gestationnel.</p> <p>Fiabilité des estimations ?</p> <ul style="list-style-type: none"> - femmes issues du registre des naissances ≥ 20^e SA ; - indications du diagnostic prénatal ? ces femmes étaient-elles plus à risque ?
Macintosh et al., 1995 (97)	<p>Estimation du risque de perte fœtale en fonction de l'âge gestationnel et de l'âge maternel à partir d'1 registre danois (n = 5 927) et de 4 études (n = 16 860)</p> <p>Validation du modèle sur la même population – Comparaison des taux</p>	<p>Modélisation de la « prévalence relative »</p> <p>Population : femmes âgées entre 35 et 45 ans ayant bénéficié d'un diagnostic prénatal entre 9 et 16 SA (indication sur l'âge maternel seul)</p>	<p>Taux de prévalence de la T21 chez les femmes de 35 ans et plus :</p> <ul style="list-style-type: none"> - à 10 SA : 1,31 % [1,16-1,5] - à 16 SA : 0,89 % [0,79-1,06] - à la naissance : 0,6 % [0,52-0,75] <p>Taux de pertes fœtales spontanées :</p> <ul style="list-style-type: none"> - estimé à 48 % entre 10 SA et le terme - estimé à 24 % entre 16 SA et le terme 	<p>Estimations valables uniquement pour les femmes dont l'âge est compris entre 35 et 45 ans.</p> <p>Hypothèse d'absence de relation entre le taux de pertes fœtales spontanées et l'âge maternel non validée avant 35 ans et après 45 ans.</p>

estimés et des taux observés

Tableau 4 (suite). Taux de pertes fœtales spontanées de fœtus atteints de trisomie 21 en fonction de l'âge gestationnel – données de la littérature.

Étude	Type d'étude	Population étudiée	Résultats	Commentaires
Snijders et al., 1999 (98)	<p>Estimation du risque de perte fœtale en fonction de l'âge gestationnel et de l'âge maternel (n = 57 614) à partir de 2 registres belge et suédois (données rétrospectives)</p> <p>Validation du modèle sur une autre population (n = 96 127) Comparaison des taux estimés et des taux observés</p>	<p>Modélisation de la « prévalence relative » Population : femmes âgées entre 35 et 45 ans ayant bénéficié d'un diagnostic prénatal entre 9 et 16 SA (indication sur l'âge maternel seul)</p> <p>Validation Population de tous âges recrutée de façon prospective dans le cadre d'une étude multicentrique sur l'évaluation du dépistage au 1^{er} trimestre (91)</p>	<p>« Prévalence relative » (tenant compte de la structure d'âge) = T21 observées à T (entre 9 et 16 SA)/nombre attendu à la naissance d'après des données publiées (109))</p> <p>Estimation des taux de pertes fœtales spontanées :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 36 % entre 10 SA et l'accouchement (40 SA) - 30 % entre 12 SA et l'accouchement (40 SA) - 25 % entre 14 SA et l'accouchement (40 SA) - 21 % entre 16 SA et l'accouchement (40 SA) 	<p>Coefficient de corrélation entre prévalence relative et âge maternel NS.</p> <p>Validité des estimations des taux de pertes fœtales conditionnée par la validité des estimations des taux publiés de T21 à la naissance.</p>
Morris et al., 1999 (102)	<p>Données du National Down Syndrome Cytogenetic Register (Royaume-Uni) Taux de couverture du registre : estimé à 94 % des cas diagnostiqués à la naissance et 100 % des diagnostics anténatals</p> <p>9 806 cas entre 1989 et 1996 dont 4 148 diagnostics anténatals :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 2 035 amniocentèses ; - 441 choriocentèses ; - autres : ND <p>Analyse de survie (Kaplan-Meier) : donnée censurée = IMG</p>	<p>Femmes avec un diagnostic anténatal ⊕ :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 2 035 amniocentèses (16-18 SA) - 441 choriocentèses (11-13 SA) <p>Âge maternel (min-max) : 16-49 ans</p>	<p>Estimation des taux de pertes fœtales spontanées Taux (IC 95 %) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 31 % [13 % - 64 %] entre 11-13 SA et l'accouchement (40 SA) - 24 % [17 % - 34 %] entre 16-18 SA et l'accouchement (40 SA) 	<p>Peu de données dans la publication pour commenter la validité des estimations et du modèle utilisé.</p>

SA : semaine d'aménorrhée ; ND : non déterminé ; NS : non significatif ; IMG : interruption médicale de grossesse.

I.2.3. La nécessité de prendre en compte la structure d'âge de la population

La prévalence de la trisomie 21 augmente en fonction de l'âge maternel. L'âge maternel constitue ainsi un facteur de risque essentiel systématiquement pris en compte dans le calcul du risque individuel de trisomie 21, quelle que soit la stratégie de dépistage.

La sensibilité et la spécificité d'un test de dépistage de la trisomie 21 sont donc affectées par la structure d'âge de la population dépistée. En effet, la sensibilité augmente, mais la spécificité diminue quand l'âge maternel augmente.

Il est donc essentiel de prendre en compte cet élément lorsque l'on compare les performances d'une stratégie de dépistage mesurées sur des populations dont la structure d'âge est différente (110).

Cuckle *et al.* ont proposé une méthode de calcul de taux de détection et de faux positifs standardisés sur l'âge maternel (90). La première étape consiste à définir une population de référence au moyen d'un modèle gaussien de distribution de l'âge maternel. La proportion modélisée de femmes à chaque âge est ensuite multipliée par la prévalence de la trisomie 21 à la naissance en fonction de l'âge maternel. On obtient ainsi la proportion de grossesses avec trisomie 21 et de grossesses non affectées à chaque âge. Enfin, les taux de détection standardisés sont calculés en pondérant par la proportion de grossesses avec trisomie 21 à chaque âge dans la population de référence (le taux de faux positifs standardisé est, quant à lui, obtenu en pondérant par la proportion de grossesses non affectées).

I.2.4. Le choix du seuil de positivité du test de dépistage

Outre la structure d'âge de la population à laquelle est proposé le test de dépistage, le seuil de risque retenu à partir duquel un diagnostic prénatal est proposé influe sur les performances du dépistage. La sensibilité et la spécificité varient en sens inverse en fonction du seuil décisionnel retenu (16) : lorsque le seuil de risque diminue, le taux de détection et le taux de faux positifs augmentent.

Le choix du seuil de positivité permet de classer les femmes dans les deux catégories de risque élevé ou faible de trisomie 21 fœtale.

Deux possibilités existent :

- le taux de faux positifs peut être fixé à un certain niveau, en général 5 % ; le seuil de risque sera dans ce cas variable ;
- un seuil de risque peut être défini à terme ou au moment du dépistage. En France, ce seuil est fixé à 1/250 au moment du dépistage.

Selon l'étude SURUSS, en raison des biais de viabilité notamment dans les études interventionnelles, il n'est plus possible de proposer une estimation du risque de trisomie 21 à terme, à moins que des corrections soient apportées aux taux de détection utilisés (36). Dans ces conditions, parce que le dépistage du 2^e trimestre est proposé systématiquement aux femmes, il apparaît raisonnable de rapporter des estimations de risque au 2^e trimestre et non plus à terme.

II. RÉSULTATS DE LA REVUE DE LA LITTÉRATURE

L'évaluation des performances des différentes stratégies de dépistage de la trisomie 21 repose sur la mesure du taux de détection et du taux de faux positifs.

Les résultats des études sont présentés pour chacune des stratégies de dépistage sélectionnées. Dans chaque cas, les études françaises font l'objet d'une présentation détaillée. Les études comparant différentes stratégies de dépistage, en particulier les études SURUSS (36) et FASTER (108), sont évoquées dans un chapitre distinct. En effet, en raison des biais évoqués plus haut et des variations de la prévalence de la trisomie 21 entre les

populations étudiées, on ne peut comparer directement la performance d'un dépistage du 1^{er} trimestre estimée par une étude avec celle d'un dépistage du 2^e trimestre évaluée par une autre étude (86).

II.1. Performance du dépistage combiné du 1^{er} trimestre

II.1.1. Les études retenues

Vingt-cinq études (*tableau 5*) dont l'objectif était d'évaluer la performance du dépistage combiné de la trisomie 21 au 1^{er} trimestre de la grossesse (mesure échographique de la clarté nucale et mesure de deux marqueurs sériques dans le sang maternel – PAPP-A et fraction libre de la β -hCG) ont été sélectionnées. Elles ont été publiées entre 1998 et 2006. Deux études ont été réalisées en France (94,111).

— *Schémas d'étude*

Parmi les 25 études sélectionnées, 4 étaient des études cas-témoins (112-115). Deux études étaient des audits rétrospectifs (116,117). Les 19 autres études étaient des études prospectives, parmi lesquelles 17 étaient des études interventionnelles, plus particulièrement soumises au biais de vérification.

Douze études étaient multicentriques.

— *Caractéristiques de la population d'étude*

Dans tous les cas, il s'agissait de grossesses uniques, non compliquées (exclusion en particulier dans la majorité des études des femmes ayant un diabète gestationnel).

Les effectifs inclus étaient très variables selon les études prospectives, s'étendant de 2 121 femmes (118) à 78 428 femmes (119). Le nombre de grossesses affectées par une trisomie 21 variait de 5 (118,120) à 325 (119). Dans le cas des études cas-témoins, le nombre de cas pouvait varier de 31 (115) à 210 (113) et le nombre de témoins de 108 (115) à 946 (113).

Il convient de noter que dans 15 études prospectives sur 19, l'analyse des données a porté uniquement sur les grossesses pour lesquelles l'ensemble des données étaient disponibles, ce qui a pu engendrer un biais de sélection.

La distribution de l'âge maternel permet de distinguer, parmi les études prospectives, celles réalisées dans une population à bas risque (94,119-125) de celles portant sur des populations à haut risque. Dans le premier cas, l'âge maternel moyen ou médian était compris entre 29,3 (122) et 31 ans (119,123). Dans le second cas, il variait entre 31,5 (126) et 34,5 ans (127) avec un pourcentage de femmes âgées de 35 ans ou plus supérieur à 25 %.

Dans le cas des études cas-témoins, l'âge maternel médian des cas et des témoins était toujours élevé, dépassant 35 ans.

— *Modalités de réalisation des tests de dépistage et de suivi*

La mesure de la clarté nucale et le dosage des marqueurs sériques étaient pratiqués dans la majorité des études à 11⁺⁰-13⁺⁶ SA. Dans quelques cas, ces tests étaient réalisés plus précocement à partir de 10⁺⁰ SA (112,113,120,121,125,128,129) ou de façon décalée dans le temps (7⁺⁰-11⁺⁶ SA pour la mesure des marqueurs sériques et 10⁺⁰-13⁺⁶ SA pour la mesure de la clarté nucale) (123).

Dans 17 études, il était précisé que la mesure de la clarté nucale était réalisée par des échographistes formés et certifiés, selon les standards établis par la FMF, avec mise en place d'un contrôle de la qualité. Le taux d'échec était faible, compris entre 0 % et 4 %, sauf dans une étude finlandaise où la mesure de la clarté nucale n'avait pu être effectuée chez 36,3 % des femmes (120,121,128). Dans cette étude, les échographistes avaient bénéficié

d'une formation, mais il n'était pas précisé s'il existait un contrôle de la qualité. De plus, les échographistes étaient répartis sur un grand nombre d'hôpitaux universitaires ou non et de centres de santé en Finlande orientale et du Nord.

Sept études prospectives sur 19 ne décrivaient pas de façon détaillée les méthodes utilisées pour s'assurer de l'exhaustivité de la connaissance du statut de trisomie 21 (121,125,126,128,130-132).

Dans les études prospectives, les taux de pertes de vue variaient entre 0,4 % (125) et 7,2 % (94).

Enfin, les pertes fœtales spontanées n'étaient pas prises en compte dans l'estimation de la performance du dépistage dans 15 études prospectives sur 19. Quatre études proposaient des estimations corrigées des taux de détection et de faux positifs (125-128).

— *Les études françaises*

Deux études évaluant la performance du dépistage combiné de la trisomie 21 au 1^{er} trimestre ont été publiées en France, en 2003 par Muller *et al.* (111) et en 2006 par Rozenberg *et al.* (94). Il s'agissait pour les deux d'études prospectives interventionnelles multicentriques (9 centres dans l'étude de Muller *et al.*, 10 maternités dans l'étude de Rozenberg *et al.*).

Dans l'étude de Rozenberg *et al.*, 14 380 femmes d'âge moyen $30,9 \pm 4,5$ ans étaient incluses et 51 fœtus atteints de trisomie 21 étaient recensés. L'étude de Muller *et al.* portait sur une population de 5 694 femmes (dont l'âge moyen n'était pas précisé) et 26 cas de trisomie 21.

Dans les deux cas, la mesure de la clarté nucale et le dosage des marqueurs sériques étaient réalisés à 11⁺⁰-13⁺⁶ SA. L'étude de Muller *et al.* présentait la particularité d'associer aux deux marqueurs sériques maternels, PAPP-A et fraction libre de la β -hCG, l'AFP, tandis que dans l'étude de Rozenberg *et al.*, le dépistage combiné du 1^{er} trimestre était complété par une échographie au 2^e trimestre.

La mesure de la clarté nucale était pratiquée selon les standards de la FMF dans l'étude de Rozenberg *et al.* ; Muller *et al.* précisaient simplement que 40 des 60 échographistes participants étaient formés.

Dans l'étude de Rozenberg *et al.*, le statut de trisomie 21 était évalué par caryotype fœtal en cas d'IMG, de perte fœtale spontanée ou de mort fœtale *in utero*. En l'absence de caryotype, cette évaluation reposait sur le phénotype après examen *post-mortem* ou post-natal. Dans l'étude de Muller *et al.*, le statut de trisomie 21 était obtenu grâce au programme national de dépistage de la trisomie 21.

Enfin, l'étude de Rozenberg *et al.* a tenté de limiter le biais de vérification en utilisant une méthode de correction fondée sur l'hypothèse d'indépendance entre le statut de trisomie 21 et la sélection pour vérification, conditionnellement au résultat du test de dépistage (« *Missing at Random* »).

II.1.2. Principaux résultats

Le détail des 25 études sélectionnées est présenté dans le *tableau 5*.

Le choix de seuils de risque différents complique la comparaison des résultats de ces études.

Au total, dans les études prospectives interventionnelles, le taux de détection variait entre 73 et 100 % (111,118), pour un taux de faux positifs compris entre 2,1 et 9,4 % (122,127) selon le seuil de risque choisi. Si l'on exclut les études de faibles effectifs (moins de 20 cas de trisomie 21) et que l'on distingue les résultats selon la distribution d'âge maternel des populations d'étude, on retrouve les résultats suivants :

- dans les populations à bas risque, un taux de détection compris entre 80,4 et 92,6 % pour un taux de faux positifs entre 2,8 et 5,2 % ;
- dans les populations à haut risque, un taux de détection compris entre 90,9 et 93,4 % pour un taux de faux positifs entre 5 et 7,5 %.

Dans les études cas-témoins, le taux de détection était estimé entre 75,8 et 93,5 % pour un taux de faux positifs compris entre 5 et 7,8 % (112-115).

Les deux audits rétrospectifs réalisés dans l'État d'Australie occidentale (116,117) retrouvaient des taux de détection compris entre 83,3 et 90,6 % pour des taux de faux positifs de 3,7 et 3,6 %.

Une méta-analyse effectuée à partir de 7 études prospectives en population à bas risque, et avec un nombre de cas de trisomie 21 supérieur ou égal à 5, a été publiée en 2003 (86). Elle incluait 85 412 femmes ayant bénéficié d'un dépistage combiné du 1^{er} trimestre. Le taux de détection était estimé à 82 % pour un taux de faux positifs de 5 %.

Cette méta-analyse a été actualisée en 2005 par l'intégration de 4 nouvelles études répondant aux mêmes critères d'inclusion (133). 209 603 femmes avaient été dépistées dans ces 11 études. Le taux de détection était estimé à 86 % (IC 95 % [84-88]) pour un taux de faux positifs de 5,1 %.

Évaluation des stratégies de dépistage de la trisomie 21

Tableau 5. Synthèse des études évaluant la performance du dépistage combiné de la trisomie 21 au 1^{er} trimestre.

Auteur Année Pays	Type d'étude	Recrutement	Modalités de dépistage	Population d'étude	Résultats			Commentaires
					Taux détection [IC 95 %]	Taux faux positifs	Seuil de risque	
Rozenberg <i>et al.</i> , 2006 France (94)	Étude prospective interventionnelle	10 maternités des Yvelines janvier 2001 en décembre 2002	11 ⁺⁰ -13 ⁺⁶ SA Mesure de la CN protocollisée (FMF) Échographistes formés Échec mesure CN 0,39 %	14 934 grossesses uniques (14 380 analysées) 51 cas T21 Âge maternel moyen 30,9 ± 4,5 ans	80,4 79,6 (après correction biais de vérification)	2,8 2,76 (après correction biais de vérification)	1/250	Taux de participation 40 % Pas de prise en compte pertes fœtales spontanées Correction du biais vérification par méthode MAR Taux de pertues de vue 7,2 % Taux de déviations au protocole 3,7 %
Muller <i>et al.</i> , 2003 France (111)	Étude prospective interventionnelle	9 centres janvier 1998 à juin 2001	11-13 SA 40 sur 60 échographistes formés Échec mesure CN 3,7 %	5 694 grossesses uniques 26 cas T21	73 [56-90] 77	4,7 [4,1-5,3] 5 (fixé)	1/250 à terme	Pas de prise en compte pertes fœtales spontanées Biais vérification
Wapner <i>et al.</i> , 2003 États-Unis (127)	Étude prospective interventionnelle	12 centres	74-97 jours Mesure de la CN protocollisée (FMF) Échographistes formés Échec mesure CN 0,2 %	8 514 grossesses uniques (8 216 analysées) 61 cas T21 Âge maternel moyen 34,5 ± 4,6 ans 50 % ≥ 35 ans	85,2 [73,8-93,0] 78,7 ≥ 35 ans 89,8 [77,8-96,6]	9,4 [8,8-10,1] 5 (fixé) ≥ 35 ans 15,2 [14,1-16,3]	1/270	Prise en compte partielle pertes fœtales spontanées Biais vérification Taux de pertues de vue 2,3 %
Crossley <i>et al.</i> , 2002 GB (121)	Étude prospective non interventionnelle	15 maternités 2 ans	10-14 SA Mesure de la CN protocollisée (FMF) Échographistes formés Échec mesure CN 27,1 % Échec mesure CN + MS 43,3 %	17 229 grossesses uniques 45 cas T21 Âge maternel médian 29,9 ans 15,4 % ≥ 35 ans	82 [65-93] ≥ 35 ans 92,0 [74-99]	5 ≥ 35 ans 14,3 [12,7-15,8]	1/250 à terme	Pas de prise en compte pertes fœtales spontanées Méthode évaluation statut T21 non décrite Biais vérification Méthode évaluation statut T21 non décrite Dépistages incomplets exclus de l'analyse 43,3 %

Tableau 5 (suite). Synthèse des études évaluant la performance du dépistage combiné de la trisomie 21 au 1^{er} trimestre.

Auteur Année Pays	Type d'étude	Recrutement	Modalités de dépistage	Population d'étude	Résultats			Commentaires
					Taux détection [IC 95 %]	Taux faux positifs	Seuil de risque	
Bindra <i>et al.</i> , 2002 GB (134)	Étude prospective interventionnelle	2 centres janvier 1999 à octobre 2001	11-14 SA à Mesure de la CN protocolisée (FMF) Échographistes formés Échec mesure CN 0 %	15 030 grossesses uniques (14 383 analysées) 82 cas T21 Âge maternel médián 34 ans 47,1 % ≥ 35 ans	91,5 90,2	6,8 5 (fixé)	1/300	Pas de prise en compte pertes fœtales spontanées Biais vérification Taux de pertues de vue 3,8 % Perdues de vue/PFS sans caryotype/IMG sans caryotype exclus de l'analyse 4,3 %
Avgidou <i>et al.</i> , 2005 GB (135)	Étude prospective interventionnelle	1 centre juillet 1999 à décembre 2003	11-13 ⁺⁶ SA à Mesure de la CN protocolisée (FMF) Échographistes formés Échec mesure CN 0 %	31 904 grossesses uniques (30 564 analysées) 196 cas T21 Âge maternel médián 34 ans 48,5 % ≥ 35 ans	93,4 [89,0-96,1]	7,5 [7,2-7,8]	1/300	Pas de prise en compte pertes fœtales spontanées Biais vérification Taux de pertues de vue 3,7 % Perdues de vue/PFS sans caryotype/IMG sans caryotype exclus de l'analyse 4,2 %
Nicolaidis <i>et al.</i> , 2005 GB (119)	Étude prospective interventionnelle	7 centres juin 1998 à décembre 2003	11 ⁺⁰ -13 ⁺⁶ SA à Mesure de la CN protocolisée (FMF) Échographistes formés Échec mesure CN ?%	78 428 grossesses uniques (75 821 analysées) 325 cas T21 Âge maternel moyen 31 ans	92,6	5,2	1/300	Pas de prise en compte pertes fœtales spontanées Biais vérification Taux de pertues de vue 2,7 % Perdues de vue/PFS sans caryotype/IMG sans caryotype exclus de l'analyse 3,3 %
Wøjdemann <i>et al.</i> , 2005 Danemark (122)	Étude prospective interventionnelle	3 services d'un même hôpital mars 1998 à juin 2001	11 ⁺⁰ -13 ⁺⁶ SA Mesure de la CN protocolisée (FMF) Échographistes formés Échec mesure CN 2,5 %	9 717 grossesses uniques (6 441 analysées) 11 cas T21 Âge maternel moyen 29,3 ans 10,8 % ≥ 35 ans	91 [58,7-99,8]	2,1	1/250 au moment du dépistage	Taux de participation 73 % Pas de prise en compte pertes fœtales spontanées Biais vérification Dépistages incomplets exclus de l'analyse 33,7 %

Tableau 5 (suite). Synthèse des études évaluant la performance du dépistage combiné de la trisomie 21 au 1^{er} trimestre.

Auteur Année Pays	Type d'étude	Recrutement	Modalités de dépistage	Population d'étude	Résultats			Commentaires
					Taux détection [IC 95 %]	Taux faux positifs	Seuil de risque	
Borrell <i>et al.</i> , 2004 Espagne (123)	Étude prospective interventionnelle	1 centre	7-12 SA pour mesure MS et 10-14 SA pour mesure CN Échec mesure CN 1,9 %	2 976 grossesses uniques (2 780 analysées) 8 cas T21 Âge maternel moyen 31 ans 21 % ≥ 35 ans	88 [65-100]	3,3	1/250 à terme	Pas de prise en compte pertes fœtales spontanées Biais vérification Taux de pertues de vue 1,9 % Perdues de vue/échecs mesure CN/PFS sans caryotype exclus de l'analyse 6,6 %
Scott <i>et al.</i> , 2004 Australie (118)	Étude prospective interventionnelle	1 centre juillet 2000 à mai 2002	11 ⁺⁰ -13 ⁺⁶ SA Mesure de la CN protocollisée (FMF) Échographistes formés Échec mesure CN 0 %	2 121 grossesses uniques (2 053 analysées) 5 cas T21 Âge maternel médian 32 ans 29 % ≥ 35 ans	100	7,2	1/300 au moment du dépistage	Pas de prise en compte pertes fœtales spontanées Biais vérification Taux de pertues de vue 2,1 % Perdues de vue/PFS sans caryotype exclus de l'analyse 3,1 %
Stenhouse <i>et al.</i> , 2004 GB (126)	Étude prospective interventionnelle	1 centre	11 ⁺⁰ -13 ⁺⁶ SA Mesure de la CN protocollisée (FMF) Échographistes formés Échec mesure CN 0,5 %	5 084 grossesses uniques (5 000 analysées) 15 cas T21 Âge maternel médian 31,5 ans 27,2 % ≥ 35 ans	93,3	5,9	1/250 à terme	Taux de participation 75,4 % Si prise en compte pertes fœtales spontanées, taux de détection 89 % pour taux de FP 5 % Biais vérification Méthode évaluation statut T21 non décrite Taux de pertues de vue 1,2 % Perdues de vue/échecs mesure CN exclus de l'analyse 1,6 %
Biagiotti <i>et al.</i> , 1998 Italie (112)	Étude cas-témoins	1 centre juillet 1993 à décembre 1996	10-13 SA	Population source de 3 463 femmes enceintes 32 cas T21 200 témoins Âge maternel médian cas/témoins 38 ans	75,8	5 (fixé)		Pas de prise en compte pertes fœtales spontanées Sélection randomisée des témoins et exhaustive des cas à partir d'une population de 3 463 femmes enceintes adressées pour DPN (âge maternel, ATCD anomalies chromosomiques)

Tableau 5 (suite). Synthèse des études évaluant la performance du dépistage combiné de la trisomie 21 au 1^{er} trimestre.

Auteur Année Pays	Type d'étude	Recrutement	Modalités de dépistage	Population d'étude	Résultats			Commentaires
					Taux détection [IC 95 %]	Taux faux positifs	Seuil de risque	
Cicero <i>et al.</i> , 2003 GB (114)	Étude cas-témoins	1 centre	11 ⁺⁰ -13 ⁺⁶ SA	100 cas T21 400 témoins Âge maternel médian cas 38,6 ans/ témoins 38,3 ans	88,9	5 (fixé)		Pas de prise en compte pertes fœtales spontanées Sélection des cas et des témoins appariés sur âge gestationnel et âge maternel à partir d'une population de femmes enceintes adressées pour DPN (dépistage positif fondé sur âge maternel et mesure de CN)
Spencer <i>et al.</i> , 2003 GB (124)	Étude prospective interventionnelle	1 centre juin 1998 à mai 2001	11 ⁺⁰ -13 ⁺⁶ SA Mesure de la CN protocolisée (FMF) Échographistes formés Échec mesure CN < 0,1 %	12 030 grossesses uniques (11 105 analysées) 25 cas T21 Âge maternel médian 30 ans	92	5,2	1/300	Taux de participation 97,5 % Pas de prise en compte pertes fœtales spontanées Biais vérification – bon suivi Taux de perdues de vue 0,8 %
Schuchteret <i>al.</i> , 2002 Autriche (125)	Étude prospective interventionnelle	1 centre décembre 1997 à avril 2000	10 ⁺⁰ -12 ⁺⁶ SA Échographistes expérimentés Échec mesure CN 2 %	4 939 grossesses uniques (4 802 analysées) 14 cas T21 13 % ≥ 35 ans	85,7	5,2	1/250	Si prise en compte pertes fœtales spontanées, taux de détection 76 % pour taux de FP 5 % Biais vérification Méthode évaluation statut T21 non décrite Taux de perdues de vue 0,4 % Raisons des exclusions de l'analyse non claires 2,8 %
Von Kaisenberg <i>et al.</i> , 2002 Allemagne (130)	Étude prospective	8 centres septembre 1998 à novembre 2001	11 ⁺⁰ -13 ⁺⁶ SA Mesure de la CN protocolisée (FMF) Échographistes formés et certifiés Échec mesure CN 0 %	3 864 grossesses uniques (3 551 analysées) 19 cas T21 Âge maternel médian 33 ans 35,8 % ≥ 35 ans	84,2	6,6	1/300	Pas de prise en compte pertes fœtales spontanées Biais vérification Méthode évaluation statut T21 non décrite Taux de perdues de vue 8,1 % (exclus de l'analyse)

Tableau 5 (suite). Synthèse des études évaluant la performance du dépistage combiné de la trisomie 21 au 1^{er} trimestre.

Auteur Année Pays	Type d'étude	Recrutement	Modalités de dépistage	Population d'étude	Résultats			Commentaires
					Taux détection [IC 95 %]	Taux faux positifs	Seuil de risque	
Niemimaa <i>et al.</i> , 2001 Finlande (120)	Étude prospective	Maternités de Finlande orientale et du Nord 1999	10 ⁺⁴ -13 ⁺⁶ SA Échographistes formés Échec mesure CN 36,3 %	2 515 grossesses (1 602 analysées) 5 cas de T21 17,5 % ≥ 35 ans	80	5,4	1/250 au moment du dépistage	Pas de prise en compte pertes fœtales spontanées Biais vérification Dépistages incomplets exclus de l'analyse 36,3 %
De Biasio <i>et al.</i> , 1999 Italie (129)	Étude prospective non interventionnelle	1 centre	10 ⁺⁴ -13 ⁺⁶ SA	1 467 grossesses uniques 13 cas de T21 Âge maternel médian 31,6 ans 48 % haut risque	85 [56-100]	3,3	1/350	Pas de prise en compte pertes fœtales spontanées Biais vérification Population très sélectionnée (femmes adressées pour un DPN en raison âge maternel ou ATCD anomalies chromosomiques)
Perni <i>et al.</i> , 2006 États-Unis (131)	Étude prospective interventionnelle	1 centre janvier 2003 à septembre 2004	11 ⁺⁰ -13 ⁺⁶ SA Mesure de la CN protocolisée (FMF) Échographistes formés et certifiés	4 615 grossesses uniques 22 cas de T21 Âge maternel médian 33 ans 25 % ≥ 35 ans	90,9	5 (fixé)	1/269	Pas de prise en compte pertes fœtales spontanées Biais vérification Méthode évaluation statut T21 non décrite
Gyselaers <i>et al.</i> , 2005 Belgique (132)	Étude prospective interventionnelle	35 centres 2000 à 2003	Échographistes formés et certifiés	13 267 grossesses (13 207 analysées) 26 cas T21	80,8 73,6	8,6 5 (fixé)	1/250 au moment du dépistage	Pas de prise en compte pertes fœtales spontanées Biais vérification Méthode évaluation statut T21 non décrite MFIU sans caryotype exclues de l'analyse 0,3 %

Évaluation des stratégies de dépistage de la trisomie 21

Spencer <i>et al.</i> , 1999 GB (113)	Etude cas-témoins	1 centre	10 ⁺⁴ -13 ⁺⁶ SA	2 populations sources 210 cas T21 946 témoins Age maternel médian cas 38 ans/ témoins 36 ans	89	5 (fixé)	Pas de prise en compte pertes fœtales spontanées Sélection des cas et des témoins appariés sur âge gestationnel et âge maternel à partir d'une population constituée de 2 groupes de femmes (DPN après dépistage positif et évaluation de risque)
---	-------------------	----------	---------------------------------------	--	----	----------	--

Tableau 5 (suite). Synthèse des études évaluant la performance du dépistage combiné de la trisomie 21 au 1^{er} trimestre.

Auteur Année Pays	Type d'étude	Recrutement	Modalités de dépistage	Population d'étude	Résultats			Commentaires
					Taux détection [IC 95 %]	Taux faux positifs	Seuil de risque	
Marsk <i>et al.</i> , 2006 Suède (115)	Étude cas-témoins		12-14 SA	Population source = étude NUPP 31 cas de T21 108 témoins Âge maternel moyen cas 38,5 ± 4 ans/témoins 35,5 ± 4 ans (différence)	93,5	7,8	1/250	Pas de prise en compte pertes fœtales spontanées Sélection des cas dans le groupe échographie d'un essai contrôlé randomisé et des témoins appariés sur âge gestationnel, âge maternel et lieu de domicile Différence significative d'âge
Hadlow <i>et al.</i> , 2005 Australie (116)	Étude rétrospective	2 laboratoires et 9 échographistes période de 2 ans	11 ⁺⁰ -13 ⁺⁶ SA Mesure de la CN protocollisée (FMF) Échographistes formés et certifiés	10 274 grossesses uniques 32 cas de T21 Âge maternel moyen 30,7 ± 4,7 ans 21,2 % ≥ 35 ans	90,6 [75-98]	3,6 [3,2-4,0]	1/300 au moment du dépistage	Pas de prise en compte pertes fœtales spontanées Programme de dépistage en routine Population d'étude un peu plus âgée que population source
O'Leary <i>et al.</i> , 2006 Australie (117)	Étude rétrospective	État d'Australie occidentale Août 2001 à octobre 2003	11 ⁺⁰ -13 ⁺⁶ SA Mesure de la CN protocollisée (FMF) Échographistes formés et certifiés	22 695 grossesses uniques (22 280 analysées) 60 cas de T21 Âge maternel médian 31 ans	83,3 [74-92]	3,7	1/300 au moment du dépistage	Pas de prise en compte pertes fœtales spontanées Taux de pertes de vue 1,8 % Pertues de vue/dépistages incomplets exclus de l'analyse Programme de dépistage en

20 % \geq 35 ans

routine

Population d'étude un peu plus
âgée que population source

IC : intervalle de confiance ; CN : clarté nucale ; MAR : *Missing at Random* ; MS : marqueur sérique ; FP : faux positif ; FMF : *Fetal Medicine Foundation* ; PFS : perte fœtale spontanée ; IMG : interruption médicale de grossesse ; SA : semaine d'aménorrhée ; DPN : diagnostic prénatal ; ATCD : antécédent ; NUPP : *The Swedish Nuchal Translucency Trial* ; MFIU : mort fœtale *in utero*.

II.2. Performance du dépistage séquentiel

II.2.1. Les études retenues

Sept études (*tableaux 6 et 7*) publiées entre 2001 et 2005 ont évalué la performance de deux types de dépistage séquentiel : le dépistage séquentiel indépendant (comportant la mesure de marqueurs de risque de trisomie 21 au 1^{er} et au 2^e trimestre et le calcul de risque au 2^e trimestre indépendamment des résultats des marqueurs du 1^{er} trimestre) et le dépistage séquentiel en 2 temps (comportant la mesure de marqueurs de risque de trisomie 21 au 1^{er} et au 2^e trimestre et le calcul de risque au 2^e trimestre tenant compte des résultats des marqueurs du 1^{er} trimestre). Deux études ont été réalisées en France (136,137).

— Schémas d'étude

Quatre études sur les 7 sélectionnées étaient des études prospectives interventionnelles, dont les résultats sont affectés par un biais de vérification (136-139). Parmi elles, 3 sont multicentriques.

Une étude cas-témoins a été publiée en 2002 (140). Une étude rétrospective a été réalisée par Schuchter *et al.* (141).

La dernière étude est fondée sur une modélisation (142).

— Caractéristiques de la population d'étude

Les quatre études prospectives ont porté sur des populations regroupant entre 3 188 (139) et 9 444 grossesses uniques (137). Le nombre de fœtus porteurs d'une trisomie 21 était compris entre 7 (138) et 25 (139).

Dans les deux études réalisées en France (136,137), l'âge maternel moyen était compris entre 30,1 et 30,5 ans, alors que dans l'étude de Babbur *et al.* (139), l'âge maternel médian était égal à 37 ans et que dans l'étude de Platt *et al.* (138), 38,9 % des femmes incluses avaient 35 ans ou plus.

La population de l'étude rétrospective de Schuchter *et al.* (141) comprenait 9 342 grossesses uniques dont 19 avec fœtus atteints de trisomie 21. L'âge maternel médian était égal à 28 ans ; 10,7 % des femmes avaient 35 ans ou plus.

L'étude cas-témoins de Herman *et al.* (140) incluait 23 cas de fœtus porteurs d'une trisomie 21 issus de différentes sources (dépistage du 1^{er} trimestre, interruptions médicales de grossesse, naissances vivantes) et 508 grossesses non affectées recrutées de façon consécutives parmi les femmes suivies dans un centre médical en Israël. Les caractéristiques des cas et des témoins n'étaient pas décrites.

Hackshaw et Wald (142) ont, quant à eux, constitué une cohorte hypothétique de 100 000 cas de trisomie 21 et 100 000 grossesses non affectées. La distribution des paramètres des marqueurs de risque était issue de trois sources de données :

- 326 cas de trisomie 21 et 95 476 grossesses non affectées pour la mesure de la clarté nucale ;
- 77 cas de trisomie 21 et 383 grossesses non affectées pour le dosage des marqueurs sériques du 1^{er} trimestre ;
- 77 cas de trisomie 21 et 980 grossesses non affectées pour la mesure des marqueurs sériques du 2^e trimestre.

Par ailleurs, la structure d'âge maternel utilisée correspondait à la distribution relevée en Angleterre et au pays de Galles sur la période 1996-1998.

— *Modalités de réalisation des tests de dépistage et de suivi*

Trois études prospectives associaient à la mesure de la clarté nucale au 1^{er} trimestre le dosage des marqueurs sériques au 2^e trimestre sous la forme d'un double (136,137) ou triple test (139). Dans l'étude de Platt *et al.* (138), un dépistage combiné (mesure de la clarté nucale et des marqueurs sériques) était réalisé au 1^{er} trimestre et complété par un triple test au 2^e trimestre.

L'étude de Schuchter *et al.* (141) prévoyait une mesure de la clarté nucale à 11-13 SA puis un triple test au 2^e trimestre était proposé à toutes les femmes n'ayant pas eu de prélèvement des villosités choriales au 1^{er} trimestre (pour une clarté nucale $\geq 3,5$ mm).

Dans 3 de ces 5 études (136,139,141), la plupart des femmes bénéficiaient de l'ensemble des tests de dépistage. Dans l'étude de Rozenberg *et al.* (137), parmi les 9 118 femmes incluses, 5 506 seulement avaient eu à la fois une mesure de la clarté nucale au 1^{er} trimestre et un dosage des marqueurs sériques au 2^e trimestre (821 uniquement la mesure de la clarté nucale et 2 791 seulement celle des marqueurs sériques). L'ensemble des tests de dépistage (dépistage combiné du 1^{er} trimestre et triple test au 2^e trimestre) avait été réalisé chez 4 325 femmes sur 8 205 dans l'étude de Platt *et al.* (138) : parmi les 7 392 femmes considérées comme à risque faible à l'issue du dépistage combiné du 1^{er} trimestre, 3 248 n'avaient pas eu un dosage des marqueurs sériques au 2^e trimestre.

Dans tous les cas, la mesure de la clarté nucale était pratiquée selon des règles précises : standards de la FMF dans 3 études (137-139) ou protocole prédéfini dans 2 études (136,141). Le taux d'échec de la mesure de la clarté nucale était compris entre 1,5 et 4 % dans les 2 études françaises (136,137).

II.2.2. Principaux résultats

Les résultats des 7 études sélectionnées sont présentés dans les *tableaux 6 et 7*.

Trois études prospectives sur 4 ont utilisé un seuil de risque de 1/250 à terme (136,137,139).

La modélisation effectuée par Hackshaw et Wald permettait d'envisager un taux de détection de 88 % pour un taux de faux positifs de 9,9 % pour le dépistage séquentiel indépendant (142).

Pour cette même stratégie, le taux de détection était estimé à 88,7 % pour un taux de faux positifs de 9,5 % dans l'étude conduite par Herman *et al.* (140).

Dans le cas des études prospectives ou rétrospectives associant mesure de la clarté nucale au 1^{er} trimestre et dosage des marqueurs sériques au 2^e trimestre, les taux de détection de la stratégie de dépistage séquentiel indépendant variaient entre 81 (137) et 91,4 % (141) pour des taux de faux positifs compris entre 7,2 (141) et 8,6 % (137). Avec un dépistage combiné au 1^{er} trimestre, le taux de détection atteignait 98 % mais au prix d'un taux de faux positifs de 17 % (138).

Quant à la stratégie de dépistage séquentiel en 2 temps, son taux de détection a été estimé entre 80,6 (137) et 88 % (139) pour un taux de faux positifs de 4,8 (139) à 5,3 % (137).

Tableau 6. Synthèse des études évaluant la performance du dépistage séquentiel indépendant de la trisomie 21.

Auteur Année Pays	Type d'étude	Recrutement	Modalités de dépistage	Population d'étude	Résultats			Commentaires
					Taux détection [IC 95 %]	Taux faux positifs	Seuil de risque	
Audibert <i>et al.</i> , 2001 France (136)	Étude prospective interventionnelle	1 centre mai 1994 à décembre 1997	Mesure de CN au 1 ^{er} T puis double test au 2 ^e T Mesure protocolisée de CN Échec mesure CN 4,7 %	4 687 grossesses uniques (4 308 analysées) 12 cas T21 Âge maternel moyen 30,1 ans	90	5,1	1/250 à terme	Biais vérification Taux de pertues de vue 0,7 % Pertues de vue/échecs mesure CN/déviations au protocole exclus de l'analyse 8,1 %
Rozenberg <i>et al.</i> , 2002 France (137)	Étude prospective interventionnelle	6 centres mars 1994 à décembre 1997	Mesure de CN au 1 ^{er} T puis double test au 2 ^e T Mesure protocolisée de CN Échec mesure CN 1,5 %	9 444 grossesses uniques (9 118 analysées) 21 cas T21 Âge maternel moyen 30,5 ans	81	8,6	1/250 à terme	Biais vérification Méthode évaluation statut T21 non décrite Taux de pertues de vue 3,5 % Pertues de vue/échecs mesure CN/ dépistages incomplets exclus de l'analyse 41,7 %
Hackshaw et Wald, 2001 GB (142)	Modélisation Hypothèses : distribution âge maternel Angleterre et pays de Galles 1996-1998	3 sources de données	Mesure de CN et MS au 1 ^{er} T puis quadruple test au 2 ^e T	Cohorte hypothétique de 100 000 cas T21 et 100 000 grossesses non affectées 326 cas T21 et 95 476 grossesses non affectées pour mesure CN 77 cas T21 et 383 grossesses non affectées pour mesure MS T1 77 cas T21 et 980 grossesses non affectées pour mesure MS T2	88	9,9		
Schuchter <i>et al.</i> , 2001 Autriche (141)	Étude rétrospective	1 centre janvier 1994 à décembre 1998	Mesure de la CN à 11-13 SA puis triple test au 2 ^e T Mesure de CN selon standards de qualité Échec mesure CN = ND	9 789 grossesses uniques (9 342 analysées) 19 cas T21 Âge maternel médian 28 ans 10,7 % ≥ 35 ans	91,4	7,2	1/250 à terme	Méthode évaluation statut T21 peu développée Taux de pertues de vue 4,6 % Pertues de vue exclues de l'analyse

Tableau 6 (suite). Synthèse des études évaluant la performance du dépistage séquentiel indépendant de la trisomie 21.

Auteur Année Pays	Type d'étude	Recrutement	Modalités de dépistage	Population d'étude	Résultats			Commentaires
					Taux détection [IC 95 %]	Taux faux positifs	Seuil de risque	
Herman <i>et al.</i> , 2002 Israël (140)	Étude cas-témoins	1 centre	Mesure de CN à 10 ⁺ -13 ⁺ 6 SA puis triple test au 2 ^e T Mesure protocolisée de CN	Populations sources variées 23 cas de T21 508 témoins	75,3	2,4	1/250	Sélection des cas à partir de ≠ sources et des témoins de façon consécutive dans un centre Biais de sélection possibles Caractéristiques cas et témoins non précisées
Platt <i>et al.</i> , 2004 États-Unis (138)	Étude prospective interventionnelle (issue de <i>BUN Study</i>)	12 centres	Mesure de CN et des MS au 1 ^{er} T puis triple test au 2 ^e T Mesure protocolisée de CN MS 2 ^e T non réalisés ou seulement partiellement 39,6 %	8 205 grossesses uniques (4 325 grossesses avec dépistage 2 ^e T) 7 cas T21 38,9 % ≥ 35 ans	98	17	1/270	Nombreuses déviations au protocole Biais vérification Données du dépistage 2 ^e T disponibles et complètes pour 52,7 % des femmes

CN : clarté nucale ; MS : marqueur sérique ; SA : semaine d'aménorrhée ; ND : non disponible ; BUN study : *Biochemistry and Fetal Nuchal Translucency Screening study*.

Tableau 7. Synthèse des études évaluant la performance du dépistage séquentiel en 2 temps de la trisomie 21.

Auteur Année Pays	Type d'étude	Recrutement	Modalités de dépistage	Population d'étude	Résultats			Commentaires
					Taux détection [IC 95 %]	Taux faux positifs	Seuil de risque	
Rozenberg <i>et al.</i> , 2002 France (137)	Étude prospective interventionnelle	6 centres mars 1994 à décembre 1997	Mesure de CN au 1 ^{er} T puis double test au 2 ^e T Mesure protocolisée de CN Échec mesure CN 1,5 %	9 444 grossesses uniques 21 cas T21 Âge maternel moyen 30,5 ans	80,6 79,8	5,3 5 (fixé)	1/250 à terme	Pas de prise en compte pertes fœtales spontanées Biais vérification Méthode évaluation statut T21 non décrite Taux de pertes de vue 3,5 % Perdues de vue/échecs mesure CN/dépistages incomplets exclus de l'analyse 41,7 %
Babbur 2005 GB (139)	Étude prospective interventionnelle	1 centre août 2001 à mars 2004	Mesure de CN au 1 ^{er} T puis triple test au 2 ^e T Mesure protocolisée de CN Échec mesure CN = ND	3 188 grossesses uniques 25 cas T21 Âge maternel médian 37 ans	88 [68,8-97,5]	4,8	1/250 à terme	Pas de prise en compte pertes fœtales spontanées Biais vérification Méthode évaluation statut T21 peu développée Taux de pertes de vue ou refus MS 2 ^e T 12,2 %

CN : clarté nucale ; MS : marqueur sérique ; ND : non disponible.

II.3. Performance du dépistage intégré

II.3.1. Les études retenues

La recherche bibliographique a identifié 4 études (*tableau 8*), publiées entre 1999 et 2005, dont l'objectif était d'évaluer la performance du dépistage intégré de la trisomie 21.

— Schémas d'étude

Deux études correspondaient à des modélisations (143,144). Les 2 autres études étaient des études cas-témoins (140,145).

— Caractéristiques de la population d'étude

Les sources de données utilisées par Hackshaw et Wald ont été décrites dans le paragraphe précédent (142,144).

L'estimation de la performance d'une stratégie intégrée de dépistage de la trisomie 21 dans l'étude *princeps* de Wald *et al.* a reposé sur la distribution des paramètres suivants (143) :

- clarté nucale parmi 326 cas de trisomie 21 et 95 476 grossesses non affectées ;
- marqueurs sériques du 1^{er} trimestre (PAPP-A, fraction libre de la β -hCG) parmi 77 cas de trisomie 21 et 383 grossesses non affectées ;
- marqueurs sériques du 2^e trimestre (hCG, AFP, œstriol, inhibine-A) parmi 77 cas de trisomie 21 et 385 grossesses non affectées.

Les pertes fœtales spontanées ont été prises en compte dans l'estimation des taux de détection des tests réalisés au 1^{er} trimestre.

Maymon *et al.* (145) ont fondé leur modélisation sur des données issues d'une étude cas-témoins nichée dans une cohorte et portant sur 43 grossesses avec fœtus présentant une anomalie chromosomique (dont 24 trisomies 21) et 552 grossesses non affectées, suivies dans un centre médical en Israël entre janvier 1999 et janvier 2004. La stratégie de dépistage intégré associait un dépistage combiné au 1^{er} trimestre (mesure de la clarté nucale et des marqueurs sériques PAPP-A, fraction libre de la β -hCG) et un triple test au 2^e trimestre. L'âge maternel moyen chez les cas était de $33,7 \pm 4,9$ ans et chez les témoins de $30,3 \pm 4,5$ ans.

Enfin, l'étude cas-témoins de Herman *et al.* (140) incluait 23 cas de fœtus porteurs d'une trisomie 21 issus de différentes sources (dépistage du 1^{er} trimestre, interruptions médicales de grossesse, naissances vivantes) et 508 grossesses non affectées recrutées de façon consécutive parmi les femmes suivies dans un centre médical en Israël. Les caractéristiques des cas et des témoins n'étaient pas décrites. À l'issue du dépistage combiné au 1^{er} trimestre, était réalisé un triple test au 2^e trimestre.

II.3.2. Principaux résultats

Les caractéristiques et les résultats des 4 études retenues sont détaillés dans le *tableau 8*. Seule l'étude de Herman *et al.* (140) utilisait un seuil de risque de 1/250 à terme. Les 3 autres études ont estimé le taux de détection pour un taux de faux positifs fixé à 5 % (143-145).

Les modélisations réalisées par Wald *et al.* (143) et par Hackshaw et Wald (144) ont obtenu un taux de détection compris entre 94 et 95 % pour un taux de faux positifs de 5 %.

Pour une stratégie identique, mais avec un triple test au 2^e trimestre, le taux de détection était estimé à 75,3 % mais pour un taux de faux positifs de 2,4 % par Herman *et al.* (140).

Enfin, la combinaison de quatre marqueurs de risque, clarté nucale, PAPP-A, α -FP et hCG (en plus de l'âge maternel) dans un modèle de régression logistique permettait d'obtenir un taux de détection de 79 % pour un taux de faux positifs de 5 % (145).

Tableau 8. Synthèse des études évaluant la performance du dépistage intégré de la trisomie 21.

Auteur Année Pays	Type d'étude	Recrutement	Modalités de dépistage	Population d'étude	Résultats			Commentaires
					Taux détection [IC 95 %]	Taux faux positifs	Seuil de risque	
Wald <i>et al.</i> , 1999 GB (143)	Modélisation Hypothèses : - prise en compte biais général de viabilité - pas de prise en compte biais différentiel de viabilité	5 sources de données	Mesure de CN et MS au 1 ^{er} T puis quadruple test au 2 ^e T	326 cas T21 et 95 476 grossesses non affectées pour mesure CN 77 cas T21 et 383 grossesses non affectées pour mesure MS T1 77 cas T21 et 385 grossesses non affectées pour mesure MS T2	94 ≥ 35 ans 92	5 (fixé) ≥ 35 ans 3,3		
Hackshaw et Wald, 2001 GB (144)	Modélisation Hypothèses : - distribution âge maternel Angleterre et pays de Galles 1996- 1998	3 sources de données	Mesure de CN et MS au 1 ^{er} T puis quadruple test au 2 ^e T	Cohorte hypothétique de 100 000 cas T21 et 100 000 grossesses non affectées 326 cas T21 et 95 476 grossesses non affectées pour mesure CN 77 cas T21 et 383 grossesses non affectées pour mesure MS T1 77 cas T21 et 980 grossesses non affectées pour mesure MS T2	95	5 (fixé)		
Herman <i>et al.</i> , 2002 Israël (140)	Étude cas-témoins	1 centre	Mesure de CN à 10 ⁺⁰ - 13 ⁺⁶ SA puis triple test au 2 ^e T Mesure protocolisée de CN Échographistes formés	Populations sources variées 23 cas de T21 508 témoins	75,3	2,4	1/250	Biais de sélection Pas de prise en compte pertes fœtales spontanées
Maymon <i>et al.</i> , 2005 Israël (145)	Étude cas-témoins nichée dans une cohorte Modélisation	1 centre janvier 1999 à janvier 2004	Mesure de CN et des MS à 11-14 SA puis triple test au 2 ^e T Mesure protocolisée de CN Échographistes formés	Cohorte 24 cas T21 552 grossesses non affectées Âge maternel moyen cas 33,7 ± 4,9 ans / témoins 30,3	79	5 (fixé)		Biais de sélection Pas de prise en compte pertes fœtales spontanées

± 4,5 ans

CN : clarté nucale ; MS : marqueur sérique ; SA : semaine d'aménorrhée.

II.4. Performance du dépistage séquentiel conditionnel

II.4.1. Les études retenues

Quatre études (*tableau 9*), publiées entre 2004 et 2006, ont estimé la performance d'une stratégie de dépistage conditionnel de la trisomie 21.

— Schémas d'étude

Les 4 études retenues sont toutes construites autour d'une modélisation multivariée gaussienne, avec simulation de Monte-Carlo pour 3 d'entre elles (146-148).

— Hypothèses

Dans les 4 cas, la distribution des paramètres des marqueurs inclus dans le modèle était issue de l'étude SURUSS (36), détaillée dans le paragraphe suivant.

Seule l'étude de Wright *et al.* (146), publiée en 2004, a examiné la combinaison de la mesure de la clarté nucale et du dosage de la PAPP-A au 1^{er} trimestre et la réalisation d'un quadruple test au 2^e trimestre. Les 3 autres études (147-149) associaient un dépistage combiné au 1^{er} trimestre (mesure de la clarté nucale, de PAPP-A et fraction libre de la β -hCG) et un quadruple test au 2^e trimestre.

Les seuils de décision définis dans chaque étude étaient les suivants :

- dans l'étude de Wright *et al.* de 2004 (146), réalisation d'un examen invasif de diagnostic si la probabilité d'un dépistage positif au 1^{er} trimestre était supérieure ou égale à 0,5 ; arrêt de la procédure de dépistage si la probabilité d'un dépistage positif au 1^{er} trimestre était inférieure ou égale à 0,03 ;
- dans l'étude de Maymon *et al.* (149), pourcentage de détection au 1^{er} trimestre fixé à 30 % pour un taux d'arrêt de la procédure de dépistage au 1^{er} trimestre de 75 % (75 % des femmes n'avaient pas de quadruple test) ;
- dans l'étude de Benn *et al.* (147), deux stratégies ont été étudiées : la stratégie dite britannique reposant sur un seuil de décision de réalisation d'un diagnostic prénatal fixé à 1/20 au 1^{er} trimestre et un seuil d'arrêt de la procédure de dépistage au 1^{er} trimestre de 1/2 000 ; la stratégie dite américaine avec un seuil de décision de réalisation d'un diagnostic prénatal fixé à 1/30 au 1^{er} trimestre et un seuil d'arrêt de la procédure de dépistage au 1^{er} trimestre de 1/1 300 ;
- dans l'étude de Wright *et al.* de 2006 (148), réalisation d'un examen invasif de diagnostic après mesure de la clarté nucale au 1^{er} trimestre pour un seuil de 1/20 ; arrêt de la procédure de dépistage après mesure de la clarté nucale et dosage des marqueurs sériques au 1^{er} trimestre fixé à 1/2 000.

Par ailleurs, Benn *et al.* (147) et Wright *et al.* (146,148) ont fondé leur modélisation sur une hypothèse complémentaire, celle d'une indépendance entre le niveau des marqueurs de risque et le taux de pertes fœtales spontanées.

Enfin, dans l'étude de Benn *et al.* (147), un taux de pertes fœtales spontanées entre le 2^e trimestre et le terme de 23 % a été pris en compte.

II.4.2. Principaux résultats

Les caractéristiques et les résultats des 4 études retenues sont présentés dans le *tableau 9*. Un seuil de risque final de 1/250 à terme a été utilisé par Benn *et al.* pour la stratégie britannique (147) et par Wright *et al.* (148). Pour l'évaluation de la performance d'une stratégie de dépistage conditionnel dans le contexte américain, Benn *et al.* se sont fondés sur un seuil de risque de 1/270 au 2^e trimestre (147).

Le taux de détection était estimé entre 85 % (146) et 91,6 % (147) pour un taux de faux positifs compris entre 1,3 % (146) et 3,1 % (147).

Le pourcentage de femmes devant effectuer un dépistage au 2^e trimestre à l'issue du dépistage du 1^{er} trimestre variait entre 10 % (149) et 25 % (146).

Tableau 9. Synthèse des études évaluant la performance du dépistage séquentiel conditionnel de la trisomie 21.

Auteur Année Pays	Type d'étude	Recrutement	Population d'étude	Résultats			Commentaires
				Taux détection [IC 95 %]	Taux faux positifs	% femmes bénéficiant dépistage 2 ^e T	
Maymon <i>et al.</i> , 2005 Israël (149)	Modélisation Hypothèses : - si probabilité dépistage T1 positif \geq 50 %, DPN - si probabilité dépistage T1 positif \leq 3 %, arrêt - sinon, MS T2	1 centre	Même population source 24 cas T21 367 témoins	88	1,4	10	
Wright <i>et al.</i> , 2004 GB (146)	Modélisation Hypothèses : - seuil de détection précoce à T1 30 % - seuil d'arrêt précoce à T1 75 %	SURUSS	85 cas T21 et 39 898 grossesses non affectées pour mesure CN 98 cas T21 et 490 grossesses non affectées pour mesure MS	85 (fixé)	1,3	25	
Benn <i>et al.</i> , 2005 GB/États- Unis (147)	Modélisation Hypothèses : - stratégie GB seuil de décision de DPN à T1 1/20 et d'arrêt précoce à T1 1/2 000 - stratégie États-Unis seuil de décision de DPN à T1 1/30 et d'arrêt précoce à T1 1/1 300 Distribution âge maternel Angleterre et pays de Galles en 2001 et États- Unis en 2000. Taux de pertes fœtales spontanées T2 23 % Indépendance niveau marqueurs et taux de pertes fœtales	SURUSS	2 échantillons de 500 000 grossesses à partir de la distribution des marqueurs publiée dans SURUSS	Stratégie GB 91,6 Stratégie États- Unis 89,1	Stratégie GB 2,1 Stratégie États- Unis 3,1	19	Stratégie GB 1/250 à terme Stratégie États-Unis 1/270 au 2 ^e trimestre

Évaluation des stratégies de dépistage de la trisomie 21

spontanées

Tableau 9 (suite). Synthèse des études évaluant la performance du dépistage séquentiel conditionnel de la trisomie 21.

Auteur Année Pays	Type d'étude	Recrutement	Population d'étude	Résultats			Commentaires
				Taux détection [IC 95 %]	Taux faux positifs	% femmes bénéficiant dépistage 2 ^e T	
Wright <i>et al.</i> , 2006 GB (148)	Modélisation Hypothèses : - seuil de décision d'arrêt après MS T1 1/2 000 - seuil de décision de DPN après CN T1 1/20 - seuil de décision d'arrêt après CN 1/2 000 Indépendance niveau marqueurs et taux de pertes fœtales spontanées	SURUSS	1 cohorte de 500 000 grossesses à partir de la distribution des marqueurs publiée dans SURUSS	89,5	1,9	17	1/250 à terme Non prise en compte des pertes fœtales spontanées entre 1 ^{er} et 2 ^e trimestre

DPN : diagnostic prénatal ; MS : marqueur sérique ; CN : clarté nucale ; IC : intervalle de confiance ; T1 : 1^{er} trimestre ; T2 : 2^e trimestre.

II.5. Comparaison de différentes stratégies de dépistage

II.5.1. Les études retenues

En 2003 et 2005, deux études prospectives, portant sur de larges effectifs, les études SURUSS (36) et FASTER (108), ont été publiées, permettant pour la première fois de comparer la performance de différentes stratégies de dépistage de la trisomie 21 en minimisant les biais traditionnels. Les données issues de l'étude SURUSS ont également été utilisées, à des fins semblables pour d'autres stratégies de dépistage, dans le cadre de modélisations (150,151).

— Les études prospectives FASTER et SURUSS

Ces deux études (36,108) sont construites selon le même schéma : il s'agit d'études prospectives non interventionnelles au 1^{er} trimestre de grossesse. Dans toute la mesure du possible, un diagnostic prénatal n'a été réalisé, selon la volonté des femmes, qu'à l'issue du dosage des marqueurs sériques maternels du 2^e trimestre, ce qui a permis de minimiser les biais de viabilité. En revanche, dans l'étude FASTER (108), l'estimation des taux de détection a pu être affectée par des biais liés aux pertes fœtales spontanées survenant avant le 2^e trimestre et affectant les fœtus présentant un hygroma. Par ailleurs, dans l'étude SURUSS (36), l'évaluation des performances des stratégies de dépistage a été réalisée au moyen d'une étude cas-témoins nichée dans la cohorte : tous les cas ont été inclus ; 5 témoins ont été appariés à chaque cas en fonction du centre, de l'âge maternel, de la longueur crânio-caudale ou du diamètre bipariétal, de la durée de stockage des prélèvements biologiques. Enfin, dans ces deux études (36,108), les performances des stratégies de dépistage évaluées ont été modélisées à partir des paramètres des marqueurs mesurés, des risques de trisomie 21 fœtale en fonction de l'âge maternel et de la distribution de l'âge maternel dans la population générale (population standard américaine de 1999 pour FASTER et population des maternités anglaises et galloises sur la période 1996-1998 pour SURUSS).

Dans chacune des deux études (36,108), une méthodologie très aboutie a été mise en place, permettant de limiter la perte d'information sur les issues de grossesses. Le nombre de cas de trisomie 21 identifiés était ainsi très proche du nombre attendu.

Dans l'étude FASTER (108), la recherche d'information sur les issues de grossesses reposait sur :

- la revue des dossiers pédiatriques par un généticien dans tous les cas où un problème médical affectant le fœtus ou le nouveau-né était suspecté ;
- la revue de tous les cas pour lesquels le dépistage était positif mais un caryotype n'avait pas été réalisé ;
- la revue de 10 % de tous les autres cas ;
- les résultats de caryotypes par amniocentèse ;
- les résultats de caryotypes par prélèvement de sang fœtal en cas de refus de l'amniocentèse ;
- l'analyse des produits fœtaux en cas de perte fœtale spontanée, d'IMG ou de mort fœtale *in utero*.

Dans le cadre de l'étude SURUSS (36), 5 sources d'information ont été utilisées :

- les dossiers médicaux dans les hôpitaux locaux ;
- les dossiers des laboratoires de cytogénétique ;
- le registre national cytogénétique du syndrome de Down ;

- les entretiens avec les femmes ;
- les recherches individuelles.

L'issue de la grossesse a pu être obtenue pour 96 % des femmes dans l'étude SURUSS.

Ces études multicentriques (24 maternités en Grande-Bretagne et 1 en Autriche dans SURUSS et 15 centres aux États-Unis dans FASTER) portaient toutes les deux sur des grossesses uniques viables d'âge gestationnel à l'inclusion compris entre 9⁺⁰ dans SURUSS (36) ou 10⁺³ dans FASTER (108) et 13⁺⁶ SA. Sur les 47 507 femmes recrutées, 47 053 grossesses uniques ont été incluses dans SURUSS (dont 101 cas de trisomie 21). L'étude FASTER a porté sur 38 189 femmes et 117 cas de trisomie 21 (92 cas après exclusion des hygromas). L'âge maternel médian était de 29 ans dans l'étude SURUSS avec 16 % de femmes âgées de 35 ans et plus. Dans l'étude FASTER, les femmes étaient en moyenne âgées de 30,1 ± 5,8 ans et 21,6 % d'entre elles avaient 35 ans ou plus.

Six stratégies de dépistage ont été évaluées dans l'étude SURUSS tandis que la comparaison a porté sur huit stratégies dans l'étude FASTER :

- Dans SURUSS (36) :
 - double test (AFP et fraction libre de la β -hCG ou hCG) à 14⁺⁰-20⁺⁶ SA
 - triple test (AFP et œstriol et hCG) à 14⁺⁰-20⁺⁶ SA
 - quadruple test (AFP et œstriol et hCG et inhibine-A) à 14⁺⁰-20⁺⁶ SA
 - dépistage combiné (mesure de la clarté nucale et PAPP-A et fraction libre de la β -hCG) à 10⁺⁰-13⁺⁶ SA
 - dépistage intégré (mesure de la clarté nucale et PAPP-A au 1^{er} trimestre puis quadruple test au 2^e trimestre)
 - dépistage intégré sérique (PAPP-A au 1^{er} trimestre puis quadruple test au 2^e trimestre).
- Dans FASTER (108) :
 - mesure de la clarté nucale à 10⁺³-13⁺⁶ SA
 - mesure des marqueurs sériques (PAPP-A et fraction libre de la β -hCG) à 10⁺³-13⁺⁶ SA
 - dépistage combiné (mesure de la clarté nucale et PAPP-A et fraction libre de la β -hCG) à 10⁺³-13⁺⁶ SA
 - quadruple test (AFP et œstriol et hCG et inhibine-A) à 14⁺⁰-20⁺⁶ SA
 - dépistage séquentiel indépendant (test combiné au 1^{er} trimestre puis quadruple test au 2^e trimestre avec calcul de risque indépendant)
 - dépistage séquentiel en 2 temps (idem mais avec calcul de risque au 2^e trimestre intégrant les résultats du 1^{er} trimestre)
 - dépistage intégré sérique (PAPP-A au 1^{er} trimestre puis quadruple test au 2^e trimestre)
 - dépistage intégré (mesure de la clarté nucale et PAPP-A au 1^{er} trimestre puis quadruple test au 2^e trimestre).

Un même protocole standardisé a été utilisé pour la mesure de la clarté nucale. Cette dernière a été réalisée par des échographistes entraînés [260 dans SURUSS (36), 102 dans FASTER (108)], ayant bénéficié d'une formation et soumis à un système de contrôle de la qualité. La durée de l'examen était de 20 minutes. La moyenne de trois mesures était retenue.

Une mesure de la clarté nucale n'a pu être obtenue dans 9 % des cas dans l'étude SURUSS. Elle a été considérée comme non satisfaisante dans 9 % des cas. 9 691 femmes

ne sont pas revenues à l'issue du dépistage du 1^{er} trimestre (20,6 %). Au total, des déviations au protocole ont concerné 39,6 % des femmes.

Une mesure de la clarté nucale était adéquate dans 92,9 % des cas dans l'étude FASTER. Un dosage des marqueurs sériques au 2^e trimestre a été réalisé dans 92,6 % des cas. Au total, des données complètes de dépistage aux 1^{er} et 2^e trimestres étaient disponibles pour 82,2 % des grossesses.

— *Les modélisations*

Palomaki *et al.* (151) ont complété les résultats de l'étude SURUSS (36) en évaluant les performances de trois stratégies dont deux n'avaient pas été étudiées dans cette étude : le dépistage intégré (mesure de la clarté nucale et PAPP-A au 1^{er} trimestre puis quadruple test au 2^e trimestre), le dépistage séquentiel en 2 temps (test combiné au 1^{er} trimestre puis quadruple test au 2^e trimestre avec calcul de risque au 2^e trimestre tenant compte des résultats du 1^{er} trimestre) et le dépistage conditionnel (test combiné au 1^{er} trimestre puis quadruple test au 2^e trimestre avec deux seuils de décision). Pour ce faire, une cohorte hypothétique d'un million de grossesses avec fœtus porteurs de trisomie 21 et un million de grossesses non affectées, caractérisée par une distribution d'âge maternel identique à celle des États-Unis en 2000 (âge médian de 27 ans et 13 % de femmes de 35 ans ou plus), a été générée par simulation de Monte-Carlo. La distribution des paramètres des marqueurs de risque de trisomie 21 est issue des données de l'étude SURUSS. Une modélisation multivariée de type gaussien a été mise en œuvre, fondée sur les deux hypothèses supplémentaires suivantes :

- le risque de trisomie 21 ajusté sur l'âge reposait sur une équation publiée par Hecht et Hook en 1996 (152) ;
- des taux de pertes fœtales spontanées de 43 % entre le 1^{er} trimestre et le terme et de 23 % entre le 2^e trimestre et le terme ont été pris en compte.

L'étude publiée par Cuckle *et al.* en 2005 a comparé les performances de 17 stratégies de dépistage de la trisomie 21 (150). Les paramètres des marqueurs de risque étaient issus de différentes méta-analyses. En particulier, les données de l'étude SURUSS (36) ont été prises en compte. En revanche, l'étude FASTER (108) a été exclue car la non-inclusion des hygromas cystiques a été considérée comme affectant trop lourdement la validité des résultats.

Les paramètres ont été ajustés en fonction de l'existence de biais de viabilité dans les études d'intervention. Le modèle utilisé reposait sur l'hypothèse d'une distribution de l'âge maternel correspondant à une population d'âge moyen $27 \pm 5,5$ ans.

Les 17 stratégies évaluées se décomposaient ainsi :

- Trois stratégies de dépistage du 1^{er} trimestre :
 - mesure de la clarté nucale seule
 - mesure de la clarté nucale + PAPP-A + fraction libre de la β -hCG ou hCG
- Six stratégies de dépistage au 2^e trimestre :
 - double test (AFP + fraction libre de la β -hCG ou hCG)
 - triple test (AFP + œstriol + fraction libre de la β -hCG ou hCG)
 - quadruple test (AFP + œstriol + fraction libre de la β -hCG ou hCG + inhibine-A)
- Huit stratégies dites séquentielles :
 - intégrées (PAPP-A \pm mesure de la clarté nucale puis quadruple test)
 - en 2 temps (mesure de la clarté nucale + PAPP-A + fraction libre de la β -hCG ou hCG \pm quadruple test avec calcul de risque au 2^e trimestre intégrant les résultats du 1^{er} trimestre)

- conditionnelles (idem précédentes mais avec différents seuils de décision au 1^{er} trimestre)
- indépendantes (idem précédentes mais avec calcul de risque indépendant)

II.5.2. Principaux résultats

Le taux de détection du dépistage combiné était estimé entre 81,5 (hygromas exclus) et 85,5 % (hygromas inclus) pour un taux de faux positifs de 5,6 % dans l'étude FASTER (108). Dans l'étude SURUSS, il était de 85 % pour un taux de faux positifs de 4,2 % (36).

Pour cette même stratégie de dépistage, le modèle construit par Cuckle *et al.* (150) prédisait un taux de détection compris entre 80 et 87 % selon l'âge gestationnel de mesure des marqueurs et le dosage de la fraction libre de la β -hCG ou de l'hCG, pour un taux de faux positifs fixé à 5 %.

Dans le cas du dépistage séquentiel indépendant, le taux de détection était compris entre 86 % pour un taux de faux positifs fixé à 5 % (150) et 94 % pour un taux de faux positifs de 11 % (108).

Le taux de détection d'une stratégie de dépistage séquentiel en 2 temps a été estimé à 95 % pour un taux de faux positifs fixé à 5 % par l'étude FASTER (108). Les modélisations réalisées ont obtenu des taux de détection compris entre 90 et 95 % pour un taux de faux positifs de 5 % (150,151).

Les études SURUSS (36) et FASTER (108) ont estimé le taux de détection du dépistage intégré entre 91 % et 95 % pour des taux de faux positifs entre 2,6 et 5 %. Dans le cas du dépistage intégré sérique, ce taux était égal à 86 % pour un taux de faux positifs de 4,6 à 5 %. Les taux de détection modélisés étaient, quant à eux, compris entre 89,8 (151) et 93 % (150) pour des taux de faux positifs entre 3 et 5 %, dans le cas du dépistage intégré.

Enfin, le taux de détection d'une stratégie conditionnelle a été estimé par modélisation entre 88 et 94 % (150,151) selon les hypothèses de seuils de décision retenues, pour un taux de faux positifs fixé à 5 %.

II.6. Synthèse

La grande majorité des études analysées est confrontée à des biais méthodologiques plus ou moins importants.

Les études reposant sur des modèles théoriques ne prennent pas en compte les conditions d'efficacité réelle des stratégies de dépistage. Les résultats de performance sont difficilement transposables en population générale dans la mesure où les modélisations élaborées sont fondées sur des hypothèses d'adhésion complète des femmes au protocole de dépistage.

Les études prospectives interventionnelles évaluant la performance des tests de dépistage au 1^{er} trimestre ont, quant à elles, tendance à surestimer les taux de détection en raison de biais de vérification et de viabilité. Ainsi dans les études réalisées dans des populations à bas risque et incluant au moins 20 cas de trisomie 21, les taux de détection étaient compris entre 80,4 et 92,6 % pour un taux de faux positifs entre 2,8 et 5,2 %.

Les études prospectives sont rares à proposer des taux de détection corrigés. Grâce à une méthode permettant de calculer des taux de détection ajustés sur les pertes fœtales spontanées, une étude a estimé que le taux de détection d'un test de dépistage observé à 10 SA devrait être au minimum supérieur de 8,3 % à celui d'un test réalisé à 16 SA, afin de pouvoir considérer un dépistage au 1^{er} trimestre comme plus performant qu'un dépistage au 2^e trimestre.

Les deux études en population à bas risque proposant des taux de détection corrigés pour le dépistage combiné du 1^{er} trimestre ont estimé ces derniers à 79 à 80 % pour des taux de faux positifs de 2,7 à 5 %.

La comparaison des performances des stratégies de dépistage du 1^{er} et du 2^e trimestre ne peut être effectuée de façon valide qu'à partir des résultats des études ne comportant pas d'intervention à l'issue du 1^{er} trimestre et évaluant le risque de trisomie 21 au 2^e trimestre. Seules les études SURUSS et FASTER répondent à ces conditions.

Le *tableau 10* résume les principaux résultats de ces 2 études.

Pour un taux de faux positifs de 5 %, le dépistage combiné du 1^{er} trimestre a un taux de détection compris entre 80 et 85 %, légèrement supérieur à celui du quadruple test au 2^e trimestre. Ces résultats confirment ceux des nombreuses études ayant évalué les performances de cette stratégie de façon isolée.

Le dépistage intégré est la stratégie qui possède les performances les plus élevées. Des taux de détection dépassant 90 % pour un taux de faux positifs de 5 % suggérés par les premières modélisations réalisées ont été confirmés par les études SURUSS et FASTER. Une telle stratégie peut également être utilisée pour réduire le taux de faux positifs et donc d'examens invasifs à environ 1 %, tout en maintenant un taux de détection élevé autour de 85 %.

Le dépistage séquentiel indépendant est la stratégie qui produit le taux le plus élevé de faux positifs et donc de procédures invasives. Le dépistage séquentiel en 2 temps permet de réduire le taux de faux positifs mais sa performance dépend du pourcentage de femmes bénéficiant de l'ensemble des tests. Cependant, les études en population générale évaluant la performance d'un dépistage séquentiel associant une mesure de la clarté nucale au 1^{er} trimestre et le dosage des marqueurs sériques au 2^e trimestre sont peu nombreuses.

Le dépistage séquentiel conditionnel est la stratégie présentant les bénéfices potentiels les plus importants. Mais elle n'a jamais été évaluée en population générale et se révèle relativement complexe.

Évaluation des stratégies de dépistage de la trisomie 21

Tableau 10. Synthèse des résultats des études prospectives comparant les performances de différentes stratégies de dépistage de la trisomie 21.

	FASTER d'après Malone <i>et al.</i> , 2005 (108)					SURUSS d'après Wald <i>et al.</i> , 2003 (36)				
	Taux de FP pour un taux de détection de			Taux de détection pour un taux de FP de		Taux de FP pour un taux de détection de			Taux de détection pour un taux de FP de	
	75 %	85 %	95 %	1 %	5 %	75 %	85 %	95 %	1 %	5 %
1^{er} trimestre										
Mesure CN	8,1 [3,1-11]	20 [10-26]	55 [40-63]	54 [47-65]	70 [65-79]	12,9	25 [24-26,2]	55	33	60
Mesure MS (PAPP-A, fraction libre de la β -hCG)	7,1 [3,9-10]	16 [9,8-22]	42 [29-53]	50 [43-59]	70 [64-78]	5,5	12,1	33	52	74
Dépistage combiné	1,2 [0,6-2,3]	3,8 [1,8-7,0]	18 [9,4-28]	73 [66-81]	87 [82-92]	2,3	6,1 [5,6-6,5]	22	66	83
2^e trimestre										
Triple test (AFP, hCG, uE3)	7,0 [5,4-10]	14 [10-21]	32 [23-47]	45 [38-48]	69 [63-74]	5,2	10,9	28	51	74
Quadruple test (AFP, hCG, uE3, inhibine-A)	3,1 [2,0-7,1]	7,3 [4,6-16]	22 [14-40]	60 [48-66]	81 [70-86]	2,6	6,1 [5,8-6,6]	18	63	83
1^{er} et 2^e trimestres										
Dépistage intégré	0,2 [0,1-0,5]	0,6 [0,4-1,6]	4,0 [2,5-9,0]	88 [81-91]	96 [92-97]	0,4	1,3	7,4	83	93
Dépistage intégré sérique	1,2 [0,6-2,7]	3,6 [2,0-7,7]	15 [9,4-27]	73 [64-79]	88 [81-92]	1,0	3,0	13,2	75	89

Mesure des marqueurs du 1^{er} trimestre à 11 SA

Mesure des marqueurs du 2^e trimestre à 15-18 SA pour FASTER et 14-20 SA pour SURUSS

Dépistage intégré : mesure CN + PAPP-A au 1^{er} trimestre puis quadruple test

Dépistage intégré sérique : PAPP-A au 1^{er} trimestre puis quadruple test

FP : faux positif ; AFP : alpha-fœtoprotéine ; UE3 : œstriol non conjugué ; HCG : hormone choriogonadotrope ; CN : clarté nucale ; MS : marqueur sérique ; SA : semaine d'aménorrhée.

SÉCURITÉ DES STRATÉGIES DE DÉPISTAGE

L'évaluation de la sécurité des stratégies de dépistage a concerné les examens diagnostiques et l'interruption médicale de grossesse.

I. SÉCURITÉ DES EXAMENS DIAGNOSTIQUES

Étant donné l'existence d'une revue systématique de la littérature de très bonne qualité méthodologique publiée en 2003 sur l'efficacité et la sécurité des examens diagnostiques prénatals (153), l'analyse de la littérature s'est essentiellement basée pour ce chapitre sur cette revue, complétée par les recommandations internationales récentes sur le sujet et l'avis des experts des groupes de travail et de lecture.

Le diagnostic de la trisomie 21 repose sur les résultats du caryotype avec la mise en évidence d'un chromosome 21 surnuméraire. Le caryotype fœtal peut être obtenu soit par amniocentèse, soit par choriocentèse, soit encore à partir d'un échantillon du sang fœtal (cordocentèse) (44).

La question de l'efficacité des examens diagnostiques prénatals n'a pas fait l'objet d'une analyse détaillée. Pour l'amniocentèse comme pour la choriocentèse, les chances de réussite de prélèvement d'un échantillon seraient de l'ordre de 99 % (44).

L'amniocentèse réalisée au 2^e trimestre de la grossesse présente deux inconvénients liés au caractère tardif du prélèvement par rapport à la choriocentèse réalisée plus précocement et au délai d'obtention du résultat qui se situe entre 10 jours et 3 semaines. En revanche, en cas de choriocentèse, les mosaïques fœto-placentaires peuvent poser de réels problèmes d'interprétation et nécessiter parfois la réalisation d'une amniocentèse ou d'une cordocentèse : d'après la méta-analyse d'Alfirevic *et al.* (153), à partir de 14 essais randomisés, le risque de mosaïques confinées au placenta était plus élevé en cas de choriocentèse que d'amniocentèse (RR = 5,66 ; IC 95 % = [1,97-16,24]).

Les différentes techniques de prélèvement sont toutes associées à un risque de fausse couche. Ce risque doit donc être mis en balance avec les bénéfices attendus du dépistage prénatal.

I.1. Généralités

I.1.1. Les types de prélèvement

Les techniques de prélèvements proprement dites ont fait l'objet de recommandations par la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada (SOGC) (44) et par le *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists* (RCOG) du Royaume-Uni en 2005 (154).

Des recommandations spécifiques sur l'amniocentèse chez les femmes infectées par l'hépatite B, l'hépatite C ou le VIH ont également été élaborées par la SOGC (155). Ces recommandations ne sont pas détaillées ici.

— L'amniocentèse

L'amniocentèse est un procédé de diagnostic prénatal effractif, guidé par échographie, normalement pratiqué entre les 15^e et 17^e SA dans le but de déterminer le caryotype fœtal et/ou de détecter des anomalies moléculaires et biochimiques. Elle consiste à prélever du

liquide en introduisant une aiguille dans la cavité amniotique, à travers la paroi abdominale et l'utérus (156).

Selon le terme de la grossesse, 10 à 30 ml de liquide sont prélevés de façon stérile. Des cellules fœtales de la voie digestive haute et du système urinaire, de la peau et des membranes baignent dans ce liquide et sont récupérées par centrifugation du spécimen (157).

— *La choriocentèse*

La choriocentèse (ou prélèvement de villosités chorales ou biopsie de trophoblaste) est la technique la plus fréquemment utilisée au 1^{er} trimestre pour la détermination du caryotype fœtal. Contrairement à l'amniocentèse qui prélève du liquide amniotique, la choriocentèse prélève des tissus choriaux à partir du placenta en développement. Accompagnée d'une échographie, elle est normalement pratiquée entre 10⁺⁰ et 13⁺⁶ SA. Deux méthodes, l'une transcervicale et l'autre transabdominale, sont possibles. Les villosités chorales sont prélevées au moyen d'un cathéter ou de pinces à biopsie par voie transcervicale, ou par l'insertion transabdominale d'une aiguille. Elle n'est pas contre-indiquée en cas de grossesse gémellaire (44).

D'après la SOGC¹⁸, les avantages de la choriocentèse sont (44) :

- la réalisation à un âge gestationnel plus précoce ;
- la possibilité de diagnostics précis lorsque l'ADN est extrait directement des villosités, permettant des résultats plus précoces sans devoir faire de cultures cellulaires pour des anomalies génétiques ;
- la possibilité de faire une analyse chromosomique directe, dans certaines situations, permettant des résultats rapides en moins de 24 heures, soit par technique cytogénique, soit par FISH (hybridation *in situ* en fluorescence).

— *La cordocentèse*

Il s'agit d'un prélèvement de sang fœtal par ponction directe du cordon ombilical. Cette technique guidée par échographie est nécessairement tardive, à partir de la 20^e SA, mais elle est possible jusqu'au terme. Sous anesthésie locale, une aiguille est introduite dans le cordon ombilical généralement au niveau de la veine. Ce type de prélèvement est réservé à des cas particuliers où le risque d'anomalie chromosomique est très élevé (156).

Cette voie d'accès permet une analyse à court terme du complément chromosomique ou métabolique vers la fin du second trimestre lorsqu'il est urgent de préciser un diagnostic. L'analyse cytogénétique rapide, à partir des lymphocytes, permet la confirmation ou l'exclusion d'une anomalie chromosomique suspectée à l'étude des amniocytes. Cette approche peut également être utile pour préciser une mosaïque comme par exemple la trisomie 21 en mosaïque dont le pronostic est généralement favorable ou identifier un marqueur chromosomique qui serait confiné aux annexes (157).

— *Les cellules fœtales circulantes*

La présence de cellules fœtales ou la détection d'ADN fœtal extracellulaire, en circulation dans le sang maternel, pourraient permettre par une technique non invasive (simple prise de sang maternel) de faire le diagnostic de trisomie 21. Des recherches en ce sens sont en cours depuis plusieurs années mais ces techniques restent encore du domaine

¹⁸ Ce rapport correspond aux lignes directrices canadiennes élaborées en 2005 sur les techniques de diagnostic prénatal. Il n'est pas explicitement fait mention d'une analyse systématique de la littérature (70 références bibliographiques ont été citées) : « les directives cliniques font état des percées récentes et des progrès cliniques et scientifiques à la date de publication de celles-ci ». Elles ont été rédigées par le comité de génétique de la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada (SOGC) et approuvées par le conseil et le comité exécutif de la SOGC.

expérimental. Les freins à leur généralisation tiennent à la rareté des cellules fœtales nucléées circulantes, à leur isolement, à leur identification (les cellules fœtales doivent en particulier provenir de la grossesse en cours) et aux techniques d'identification chromosomique. Un point des recherches en cours est réalisé en fin de document dans le chapitre « Pistes de recherche et perspectives ».

I.1.2. Détermination du caryotype

Le caryotype fœtal est réalisé à partir des cellules fœtales, après culture des tissus (techniques cytologiques) ou grâce aux techniques directes d'hybridation par fluorescence *in situ* (FISH) ou *Polymerase Chain Reaction* (PCR) (techniques moléculaires). Des résultats peuvent généralement être obtenus avant la 20^e SA.

— *Techniques cytologiques*

Pour le diagnostic de la trisomie 21, la méthode de référence est l'obtention du caryotype sur culture de cellules amniotiques (158). Cette méthode prend normalement 1 à 3 semaines après l'amniocentèse, selon le laboratoire de cytogénétique. Les cellules du liquide amniotique sont mises en culture pour une période de 5 à 10 jours en présence de sérum fœtal et d'un milieu nutritif favorisant la croissance cellulaire (157).

— *Technique de cytogénétique moléculaire : l'hybridation in situ en fluorescence (FISH)*

L'hybridation *in situ* en fluorescence consiste en l'utilisation de sondes moléculaires marquées en fluorescence et correspondant à un gène ou une séquence d'ADN donnant un signal visible au microscope à la lampe UV à un endroit précis d'un chromosome (157).

En pratique, cette technique reste fastidieuse et peu automatisable. Les résultats ne sont pas interprétables en cas de prélèvement hémorragique ou contaminé par des cellules maternelles (159).

— *Technique de génétique moléculaire*

Ces techniques de génétique moléculaire reposent sur l'amplification par PCR de marqueurs polymorphes spécifiques des chromosomes 21,13,18, X et Y. Elles ont été développées et appliquées au diagnostic prénatal rapide des aneuploïdies (159). Elles restent encore du domaine de la recherche et ne sont pas applicables en routine.

Les performances des techniques moléculaires (par comparaison à la méthode de référence) ne sont pas détaillées dans ce document.

I.2. Sécurité des techniques de prélèvement

I.2.1. Quels sont les risques ?

D'après le rapport canadien de la SOGC de 2005 sur les techniques de diagnostic prénatal, le principal risque associé à ces examens est le risque de perte fœtale (44).

— *Risque de perte fœtale*

L'évaluation du risque de perte fœtale (fausse couche, mort fœtale *in utero*) liée à la réalisation d'un geste de prélèvement présente plusieurs difficultés (156) :

- la relation de cause à effet entre le geste invasif et la perte fœtale n'est pas toujours facile à mettre en évidence. En particulier les études fondées sur un suivi court et qui concluent à l'absence de complication imputable à un examen si aucun accident n'est survenu dans un délai d'1 à 2 semaines doivent être considérées avec prudence ;

- des pertes fœtales peuvent survenir en l'absence de geste invasif. Elles doivent être prises en compte dès lors que l'on compare le taux de pertes fœtales après prélèvement réalisé à des moments différents de la grossesse ;
- la pathologie ayant motivé la réalisation du geste invasif peut constituer en soi un facteur de risque de perte fœtale ;
- les données publiées proviennent souvent de centres où de nombreux examens sont réalisés par un nombre limité d'opérateurs expérimentés. Ces résultats ne sont donc pas nécessairement transposables en pratique courante.

L'amniocentèse présenterait un risque de perte fœtale estimé entre 0,5 et 1 % (44). Pour la choriocentèse, le risque de perte fœtale est estimé entre 1,0 et 1,5 % (38), voire 2 % selon certains auteurs (44).

Dans une étude française réalisée chez des femmes ayant eu un dosage des marqueurs sériques au 2^e trimestre de la grossesse entre 1997 et 2000 (n = 54 902), le taux de pertes fœtales survenues avant 24 SA et le taux de grande prématurité (entre 24 et 28 SA) ont été mesurés chez celles qui avaient eu une amniocentèse (n = 3 932 dont 245 perdues de vue) et celles qui n'avaient pas eu d'amniocentèse (n = 50 970 dont 3 794 perdues de vue) (160) :

- Taux de pertes fœtales :
 - 0,42 % (n = 197 ; IC 95 % = [0,41-0,43]) dans le groupe « pas d'amniocentèse » ;
 - 1,12 % (n = 39 dont 8 pertes fœtales spontanées avant amniocentèse ; IC 95 % = [1,08-1,15]) dans le groupe « amniocentèse » ;
- Taux de grande prématurité :
 - 0,24 % (n = 115 ; IC 95 % = [0,23-0,25]) dans le groupe « pas d'amniocentèse » ;
 - 0,40 % (n = 14 ; IC 95 % = [0,39-0,41]) dans le groupe « amniocentèse ».

Le groupe « pas d'amniocentèse » était constitué en majorité (n = 44 586) de femmes dont le risque estimé après dosage des marqueurs sériques au 2^e trimestre était < 1/250 mais aussi de femmes à risque élevé qui avaient choisi de ne pas avoir d'amniocentèse (n = 2 418). Le groupe « amniocentèse » était constitué en majorité de femmes à risque \geq 1/250 (n = 3 151) et de femmes ayant des signes échographiques ou ayant souhaité avoir une amniocentèse (n = 321).

La proportion de fœtus sans anomalie (chromosomique ou malformative) parmi les pertes fœtales ne peut être estimée avec précision, mais n'est pas proportionnelle à la fréquence de la trisomie 21 en population étant donné que ce sont les femmes les plus à risque d'enfants porteurs d'anomalies (chromosomiques ou autres) qui bénéficient de cet examen.

— *Risque infectieux*

D'après la SOGC, le risque d'infection au moment de l'amniocentèse est estimé entre 1 et 2 pour 3 000 interventions. Entre 10 et 50 % des pertes fœtales se produisant après l'amniocentèse seraient liées à des infections minimales, au moment de l'intervention, accompagnées d'une élévation des taux de cytokines dans le liquide amniotique (44).

Une infection peut être liée à une effraction accidentelle de l'intestin, à une contamination par des micro-organismes présents sur la peau ou sur la sonde ou le gel d'échographie (154). Le respect des règles d'hygiène est donc essentiel.

— *Risques pour le fœtus*

D'après la SOGC, des préjudices corporels graves seraient rarement infligés au fœtus au moment de l'amniocentèse, qu'elle soit, ou non, guidée par échographie, mais le risque de pied bot varus équin augmenterait avec la précocité du prélèvement. En revanche, le risque

de malformation d'un membre ou du visage, associé à la choriocentèse, pourrait s'élever à 1 sur 3 000 fœtus (44). Il diminuerait après 9 SA.

Il existe également un risque d'allo-immunisation fœto-maternelle, dont la prévention repose sur l'administration d'immunoglobulines au moment de la procédure chez les femmes Rh négatif (161).

Enfin, une étude danoise a rapporté une augmentation du risque de syndrome de détresse respiratoire du nouveau-né après amniocentèse (1,8 % contre 0,8 % dans le groupe contrôle) (162).

— *Complications mineures*

D'après la SOGC, sont considérés comme complications mineures de l'amniocentèse : la fuite de liquide amniotique, les saignements, les contractions utérines et les douleurs abdominales. Ces complications se produiraient à la suite d'1 à 5 % des interventions et seraient généralement spontanément résolutive (44).

I.2.2. Sécurité : amniocentèse ou choriocentèse ?

Une revue de la *Cochrane Collaboration* de 2003, fondée sur une analyse systématique de la littérature entre 1966 et 2003, a identifié 14 essais randomisés permettant de comparer l'efficacité et la sécurité de l'amniocentèse au 2^e trimestre (après 15 SA), l'amniocentèse précoce (9⁺⁰-14⁺⁶ SA) et la choriocentèse par voie abdominale ou transcervicale (153). Ont été analysés :

- les résultats liés à des difficultés techniques dans l'échantillonnage ;
- les résultats liés à l'analyse cytogénétique (mosaïcisme placentaire confiné, contamination maternelle, faux positifs et faux négatifs, délais d'interprétation) ;
- les complications au cours de la grossesse (saignements, fuites de liquide amniotique, ruptures prématurées des membranes, accouchements prématurés) ;
- le devenir de la grossesse [pertes fœtales spontanées ou non, précoces et tardives, mort fœtale *in utero* (MFIU), décès périnataux] ;
- les complications néonatales (déformations du pied, hémangiome, détresse respiratoire, prématurité, autres malformations).

Les principales différences observées dans cette analyse (153) concernent le risque de perte fœtale associée aux procédures :

- il existe une augmentation du risque de perte fœtale précoce après la réalisation d'une amniocentèse : dans des populations à bas risque pour lesquelles le taux de pertes fœtales de base est estimé à 2 %, la réalisation d'une amniocentèse au 2^e trimestre de la grossesse augmenterait ce risque de 1 %. Cette différence n'est pas significative mais le taux de pertes fœtales spontanées précoces (avant 24 SA) est significativement plus élevé chez les cas (femmes ayant eu une amniocentèse) que chez les témoins (pas d'amniocentèse) : 2,1 % et 1,3 % respectivement (RR = 1,60 ; IC 95 % = [1,02-2,52]) ;
- l'amniocentèse précoce n'est pas une alternative acceptable à l'amniocentèse réalisée après 15 SA, en termes de sécurité : les taux de pertes fœtales sont estimés respectivement à 7,6 % et 5,9 % (RR = 1,29 ; IC 95 % = [1,03-1,61]) ; ce n'est pas non plus une alternative acceptable à la choriocentèse, en raison d'une incidence plus élevée de pieds bots : 1,8 % et 0,2 % respectivement (RR = 6,43 ; IC 95 % = [1,68-24,64]) ;

- le risque de pertes fœtales après choriocentèse par voie cervicale est plus élevé qu'après amniocentèse réalisée après 15 SA¹⁹ : 14,5 % et 11 % respectivement (RR = 1,40 ; IC 95 % = [1,09-1,81]) globalement et 12,9 % et 9,4 % (RR = 1,5 ; IC 95 % = [1,07-2,11]) pour les pertes fœtales spontanées précoces (avant 24 SA) ;
- d'après les résultats d'une seule étude identifiée sur ce point dans la revue de la *Cochrane Collaboration* (153), il n'y aurait pas de différence significative concernant le taux de pertes fœtales entre choriocentèse réalisée par voie cervicale et choriocentèse réalisée par voie abdominale (7 % et 6,3 % respectivement), mais la choriocentèse par voie cervicale serait plus difficile à réaliser avec un taux d'échec plus important.

Ainsi, d'après cette analyse (153) :

- en termes de sécurité, l'amniocentèse réalisée au 2^e trimestre serait plus sûre que la choriocentèse par voie cervicale ou l'amniocentèse précoce (avant 15 SA) ;
- si un diagnostic précoce est nécessaire, la choriocentèse par voie abdominale est préférable à la choriocentèse par voie cervicale ou à la réalisation d'une amniocentèse précoce ;
- dans les circonstances où la choriocentèse par voie abdominale est techniquement difficile, les options à privilégier sont la choriocentèse par voie cervicale ou l'amniocentèse au 2^e trimestre.

Depuis cette revue systématique (153), un essai contrôlé randomisé a confirmé les risques associés à l'amniocentèse précoce (163). Il avait pour objectif d'évaluer la sécurité et l'efficacité de l'amniocentèse et du prélèvement des villosités choriales (PVC) par voie transabdominale pratiqués entre la 11^e et la 14^e semaine de gestation. Deux groupes ont été constitués de manière aléatoire parmi 3 775 femmes souhaitant un diagnostic prénatal en raison d'un âge avancé, d'un antécédent de grossesse avec trisomie 21 ou d'un dépistage du 1^{er} trimestre positif (1 914 dans le groupe PVC et 1 861 dans le groupe amniocentèse). S'il n'existait pas de différence significative au niveau du critère de jugement principal (taux de pertes fœtales ou accouchement prématuré avant 28 semaines parmi les grossesses cytogénétiquement normales de 2,1 % dans le groupe PVC ; IC 95 % [1,5-2,8] et 2,3 % dans le groupe amniocentèse ; IC 95 % [1,7-3,1]), le risque relatif de pied bot varus équin était estimé à 4,65 (IC 95 % [1,01-21,5]) dans le groupe amniocentèse par rapport au groupe PVC à 13 semaines. Par ailleurs, une augmentation non significative du risque de pertes fœtales spontanées avant 20 semaines et d'interruptions de grossesse liées à la procédure était retrouvée en cas d'amniocentèse précoce (RR = 1,74 ; IC 95 % [0,94-3,22]).

Ces conclusions rejoignent les recommandations élaborées par la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada (44), le *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists* (154) et l'*American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG) (39) :

- l'amniocentèse précoce réalisée avant 14⁺⁰ SA n'est pas une alternative sûre à l'amniocentèse du 2^e trimestre ou au prélèvement des villosités choriales (grade A) ;
- la choriocentèse ne devrait pas être réalisée avant 10⁺⁰ SA (grade B).

I.2.3. Expérience des professionnels

D'après les travaux du RCOG au Royaume-Uni en 2005 (154), les études sur la survenue de complications (pertes fœtales en particulier) en fonction de l'expérience des professionnels après la réalisation d'une amniocentèse/choriocentèse posent un certain nombre de

¹⁹ Il s'agit ici de toutes les pertes fœtales survenant dans les suites du geste technique et pas seulement celles liées au geste.

problèmes d'interprétation en raison de biais (il s'agit essentiellement d'études descriptives) et étant donné l'évolution des techniques.

Ainsi, s'il est possible de dire que des opérateurs très entraînés auraient un meilleur taux de réussite avec un risque plus faible de pertes fœtales, il n'est pas possible de définir des seuils annuels de procédures à réaliser pour lesquels les compétences seraient acquises et/ou maintenues. Il faut cependant noter que le prélèvement des villosités choriales a une courbe d'apprentissage relativement prolongée (164).

Le RCOG (154) recommande donc une formation adaptée avant la réalisation d'amniocentèses ou de choriocentèses (grade B) et l'évaluation des compétences par le moyen d'audits de pratiques (accord professionnel).

II. SÉCURITÉ DE L'INTERRUPTION MÉDICALE DE GROSSESSE

Lorsque le fœtus est atteint d'une affection d'une particulière gravité reconnue comme étant incurable au moment du diagnostic, une interruption médicale de grossesse (IMG) peut être réalisée quel que soit l'âge gestationnel. L'IMG doit être demandée par la mère et l'indication doit être acceptée par deux médecins appartenant à un centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal. La loi du 4 juillet 2001 (63) laisse une large part à la décision individuelle et le terme de « particulière gravité » est interprétable. Cette liberté fait peser une lourde responsabilité sur les professionnels et sur les familles. Il est impératif dans ces conditions de délivrer une information de qualité aux populations concernées pour que leur acceptation corresponde à un consentement libre et éclairé (9).

Bien que l'interruption de grossesse soit une procédure très maîtrisée, elle comporte néanmoins certains risques physiques et psychologiques.

II.1. Techniques utilisées

« En matière d'IMG, l'information et le soutien psychologique du couple sont un pré-requis, qui repose sur la collaboration de l'ensemble de l'équipe soignante » (165). Une fois le diagnostic prénatal établi, plusieurs objectifs doivent guider le choix de la technique de l'IMG :

- « la technique de l'IMG doit respecter la physiologie utérine en vue des grossesses futures ;
- l'analgésie doit être assurée de façon satisfaisante ».

II.1.1. IMG du 1^{er} trimestre de la grossesse

Longtemps, la technique chirurgicale a été considérée comme la technique de choix pour la réalisation d'une IMG au 1^{er} trimestre de la grossesse. Cependant, les méthodes médicales d'interruption de grossesse n'ont cessé d'évoluer depuis l'utilisation de la mifépristone et du misoprostol (166). Actuellement, l'IMG au cours du 1^{er} trimestre peut être réalisée par aspiration utérine, réalisée après préparation cervicale par mifépristone et prostaglandines, souvent sous anesthésie générale (165) ou par voie médicamenteuse (mifépristone et misoprostol). Cependant, après 12 semaines, l'évacuation utérine devient un geste délicat qui nécessite de l'expérience. Les risques de rétention ovulaire et de perforation utérine peuvent être réduits grâce au guidage échographique.

II.1.2. IMG au cours des 2^e et 3^e trimestres de la grossesse

À ce terme, l'interruption de grossesse repose sur le déclenchement des contractions utérines afin de provoquer l'accouchement (165). La césarienne doit être évitée en raison de

la morbidité maternelle associée et du risque de cicatrice utérine exposant à la rupture de l'utérus lors des grossesses ultérieures.

Après une préparation du col utérin par des techniques comme l'administration orale de mifépristone puis la mise en place d'un dispositif de dilatation cervicale progressive, l'induction du travail est obtenue par administration de prostaglandines (misoprostol par voie vaginale le plus souvent). L'expulsion survient habituellement dans un délai de moins de 8 heures dans la majorité des cas.

L'analgésie est obtenue par la mise en place très précoce d'une anesthésie péridurale, avant l'administration de médicaments induisant des contractions utérines douloureuses.

Après 20-24 semaines, l'arrêt de la vie du fœtus *in utero* repose sur l'administration, par ponction guidée par échographie dans la veine ombilicale fœtale, d'analgésiques et d'antalgiques puis d'un produit entraînant un arrêt cardiaque.

II.2. Morbidité maternelle

La morbidité physique associée à l'IMG par aspiration au cours du 1^{er} trimestre est faible et proche de celle rencontrée dans l'interruption volontaire de grossesse (165). Des problèmes infectieux et hémorragiques surviendraient dans 2 à 3 % des procédures. Mais dans une série de 107 000 cas, seuls 0,07 % nécessitaient une hospitalisation et aucun décès n'était recensé (167). Néanmoins, au cours du 1^{er} trimestre, le risque de complications augmente avec le terme.

La morbidité semble un peu plus fréquente si l'IMG est pratiquée au cours des 2^e et 3^e trimestres de la grossesse (167). Cependant les effectifs inclus dans les études sont relativement faibles. Le placenta *prævia* constitue un facteur de risque d'hémorragie. La présence d'une cicatrice utérine multiplie par 10 le risque de rupture utérine (168).

Une revue systématique réalisée par Guillem *et al.* sur la période 1989-1999 a évalué la morbidité maternelle après interruption médicamenteuse de grossesse à partir de 12 SA (166). Vingt-trois études référencées dans *Medline* ont été incluses, représentant un total de 58 891 interruptions de grossesse par méthode médicamenteuse. Les rétentions placentaires ou ovulaires constituaient la complication la plus fréquente : le taux de rétentions placentaires précoces (≤ 24 h) était compris entre 8 et 62 % selon les études et les protocoles (révision utérine systématique ou non) ; le taux moyen était respectivement de 23,8 %, 25,6 % et 45 % dans les études rétrospectives, prospectives randomisées et prospectives non randomisées. Dans le cas des rétentions tardives, les résultats obtenus étaient plus homogènes selon le type d'étude, variant entre 1,4 et 3,4 % : le taux global moyen pondéré était estimé à 1,5 % (IC 95 % [1,1-1,9]).

Les complications infectieuses étaient représentées par les endométrites, les infections urinaires et plus rarement les septicémies (166). Les taux d'infections précoces (survenant dans les 7 jours après l'intervention) étaient compris entre 0,7 et 3,6 % selon le type d'étude. Dans le cas des infections tardives, les taux variaient entre 0,3 et 7,9 %.

Enfin, la rupture utérine a fait l'objet essentiellement de publications portant sur des cas isolés (166). Le taux moyen pondéré a été estimé à 1 pour 1 000 interruptions de grossesse (IC 95 % [0,7-1,7]). Dans les études de cas isolés, les ruptures étaient survenues dans 1/3 des cas sur utérus cicatriciel, alors que dans les autres études, un utérus cicatriciel était retrouvé dans plus de la moitié des cas.

Par ailleurs, la morbidité psychologique ne doit pas être sous-estimée. Selon Evers-Kiebooms, la plupart des études ayant évalué les conséquences psychologiques d'une interruption de grossesse après la détection d'une anomalie génétique sont rétrospectives (169). Elles confirment les résultats décrits par Blumberg et Golbus dès 1975 (170) :

sentiments de dépression dans la période de l'interruption, sentiments de culpabilité liés à la responsabilité dans la décision d'interrompre la grossesse et perte de l'estime de soi à cause de la conception d'un enfant handicapé. Les groupes particulièrement vulnérables semblent être les couples jeunes et immatures, les couples ayant des problèmes d'hypofertilité après l'interruption de la grossesse et les femmes avec des problèmes de personnalité ou manquant de soutien social.

Selon la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada, le déclenchement du travail ou la dilatation avec évacuation par voie basse comportent des risques physiques et émotionnels plus grands pour la femme qu'une dilatation avec curetage au cours du premier trimestre (44).

ACCEPTABILITÉ DES STRATÉGIES DE DÉPISTAGE

Le dépistage de la trisomie 21 comporte pour la femme une succession de décisions difficiles : participation à un dépistage dont les résultats impliquent l'appartenance à un sous-groupe à risque ou non, recours ou non au diagnostic prénatal, recours ou non à l'interruption de la grossesse. Dans ces conditions, les femmes qui prennent la décision de faire le dépistage de la trisomie 21 doivent se voir proposer une stratégie dite « acceptable », c'est-à-dire une stratégie qui leur permette de s'approprier la décision au travers de procédures adaptées (tests de dépistage, tests diagnostiques, période de dépistage, etc.)

La mesure de l'acceptabilité d'un programme peut se faire à l'aide de deux critères :

- le recours au dépistage. Contrairement à d'autres pathologies, l'objectif dans le dépistage de la trisomie 21 n'est pas d'avoir un taux de participation de 100 % mais d'apprécier, parmi les femmes qui souhaitent le dépistage, quelle stratégie remporte la plus grande adhésion ;
- le bien-être psychologique qui peut s'appréhender au travers de l'anxiété générée par les différentes étapes du programme et l'impact psychologique d'un résultat faux positif ou faux négatif.

I. L'ACCEPTABILITÉ MESURÉE PAR LE TAUX DE RECOURS AU DÉPISTAGE OU AU DIAGNOSTIC PRÉNATALS

I.1. Recours au dépistage et au diagnostic prénatals en France

Comme le précise le paragraphe II.4 « *Pratiques de dépistage de la trisomie 21 en France* » de la partie « *État des lieux* », on dispose de trois sources de données concernant le recours au dépistage puis au diagnostic prénatal : le bilan de l'ABA de 2003 (70), l'enquête périnatale de 2003 (67), et les données des centres de cytogénétique (66).

En 2003, la participation au dépistage de la trisomie 21 était de 76 % chez les femmes de moins de 38 ans et de 31 % chez les femmes de plus de 38 ans (70). Cette participation s'est fortement accrue depuis 1997, date de mise en place du dépistage, puisque ces taux étaient alors respectivement de 52 % et 10 %. Le taux de recours au dépistage prénatal des femmes de 38 ans et plus reste peu élevé malgré une augmentation, car elles peuvent accéder directement à un diagnostic prénatal, pris en charge par l'Assurance maladie (70).

Les données déclaratives de l'enquête nationale périnatale (67) ont révélé que parmi les femmes n'ayant pas participé au dépistage, 6,1 % l'avaient refusé en 2003 contre 8,6 % en 1998. Aucune information n'est fournie sur les raisons de ce refus, mais ces chiffres suggèrent une amélioration de l'acceptabilité du dépistage par les femmes au cours du temps, qui va probablement de pair avec une amélioration de l'adhésion des médecins prescripteurs : à cet égard, la même enquête indique que parmi les non-participantes, 4 % ne s'étaient pas vu proposer le dépistage par leur médecin en 2003 contre 16,2 % en 1998.

Concernant le diagnostic prénatal, 95 % des femmes dépistées à risque (seuil de 1/250) y ont recours en France (21). On ne dispose pas d'informations sur les motifs de refus d'une partie des femmes dépistées à risque.

En 2006, nous ne disposons donc que des données sur le dépistage par les marqueurs sériques du 2^e trimestre. Il n'existe pas de données concernant les autres stratégies de

dépistage sauf les données issues des essais cliniques. Les résultats de l'étude de Poissy en France ont révélé que moins de 40 % des femmes sollicitées ont accepté de participer à l'étude (94). Les motifs de non-participation n'étaient pas fournis par les auteurs : refus simple ? délai d'inclusion dépassé ? faible adhésion des prescripteurs à l'étude pilote ? problème d'information des prescripteurs ou des femmes concernant par exemple le remboursement du dépistage du 1^{er} trimestre ? Ce taux ne permet pas de se prononcer sur l'adhésion à la stratégie de dépistage combiné en France.

Aux États-Unis, une étude rétrospective de type avant-après a évalué en 2003 l'impact de la mise en place du dépistage au 1^{er} trimestre (en 2001) sur le recours direct à l'amniocentèse des femmes de plus de 38 ans (171). Elle a montré que l'introduction du dépistage combiné avait accru la participation des femmes au dépistage et réduit, de fait, le recours systématique au diagnostic. En 2003, seulement 19 % des femmes avaient choisi de recourir d'emblée au diagnostic contre 68 % en 2001 (alors que le dépistage par les marqueurs sériques du 2^e trimestre leur était proposé).

I.2. Les facteurs influençant les taux de participation

Parmi les raisons de non-participation au dépistage prénatal, on trouve les valeurs culturelles (culture de l'acceptation du handicap) et religieuses qui conduisent au refus de mettre un terme à la grossesse. Il n'est pas possible, ni même question, d'agir sur ces facteurs qui dépendent directement de l'histoire des individus et de leur environnement. Il existe toutefois d'autres facteurs qui interviennent dans la décision de participation au programme de dépistage, notamment : la compréhension de l'information délivrée et l'appréciation du risque qui en découle, et les variables socio-économiques qui influent directement sur l'appréciation du risque. La perception que les femmes ont des personnes atteintes de trisomie 21 pourrait également influencer leur recours au dépistage. Toutefois, il n'a été trouvé aucune étude évaluant l'impact de l'image ressentie de la maladie sur la participation au dépistage. Cette question, malgré son intérêt, n'a pas été traitée.

I.2.1. La compréhension de l'information délivrée et la perception du risque

L'objectif du dépistage est de donner aux femmes l'opportunité d'une décision éclairée. Pour cela, le rôle de l'information délivrée est majeur. En France, l'information des femmes au moment du dépistage par les marqueurs sériques est obligatoire et réglementée (article R. 2131-2 du CSP). Les professionnels de santé doivent signer un document attestant que l'information a été délivrée à la femme avant sa prise de décision.

L'apport d'une information claire et pertinente avant un dépistage permet d'accroître le niveau de connaissance des femmes sur la trisomie 21, la différence entre le dépistage et le diagnostic, sur le test de dépistage, ses objectifs et l'interprétation de ses résultats. Une absence de recours au dépistage après information peut résulter d'un choix très éclairé de la femme (qui en a compris les enjeux et qui ne désire pas connaître le statut de son enfant) ou au contraire d'une mauvaise perception de l'information délivrée.

Deux articles de Seror *et al.* (172,173) ont présenté les résultats d'une enquête menée en France auprès de l'ensemble des femmes enceintes ayant eu un dépistage par les marqueurs sériques maternels du 2^e trimestre, la première semaine d'octobre 1998. L'objectif de l'enquête était de connaître les opinions des femmes sur les explications reçues avant le dépistage et d'analyser leur décision de recours suite à cette information.

Les femmes ayant déjà une connaissance sur le dépistage de la trisomie 21 avant la consultation avec un professionnel étaient moins facilement influencées dans leur décision de recours par l'information délivrée. En revanche, 57,6 % des femmes répondantes ont indiqué que les informations fournies par le professionnel de santé les avaient aidées dans

leur prise de décision. Cette assertion était plus fréquente chez les femmes ayant considéré l'information claire, en quantité suffisante et rassurante.

Quatorze pour cent des femmes à risque ont refusé l'amniocentèse ou hésité à l'accepter : ces femmes ont exprimé plus fréquemment que les autres une insatisfaction quant à la clarté et à la quantité des informations reçues au moment des résultats du test, laissant suggérer qu'une information inadéquate puisse entraver le recours au diagnostic.

D'après Seror *et al.* (172,173), on ne peut pas directement lier connaissance et décision de recours. Connaissance n'est pas compréhension : certains biais cognitifs (sous-estimation individuelle du risque, incompréhension de la notion de probabilité, absence de distinction entre estimation du risque et détection) peuvent conduire à une mauvaise assimilation de l'information et entraver le recours au dépistage. Dans une enquête réalisée en France entre 1997 et 1998 par Gekas *et al.* (174), 200 femmes de moins de 38 ans et ayant eu un test de dépistage positif ont rempli un questionnaire concernant leur interprétation des résultats du test, leurs connaissances sur le dépistage prénatal et sur l'amniocentèse et leurs opinions concernant l'information reçue. Les résultats ont révélé de nombreuses incompréhensions concernant le dépistage :

- 58 % des répondantes pensaient que le dépistage par les marqueurs sériques était obligatoire ;
- 18,5 % pensaient que le dépistage permettait de prévenir tout risque de malformation à la naissance ;
- 67,5 % pensaient qu'il n'était pas possible d'avoir un résultat faux négatif ;
- 6,5 % des femmes considéraient qu'elles portaient un enfant trisomique.

Ces études ont été réalisées peu après l'introduction du dépistage par les marqueurs sériques du 2^e trimestre. Nous ne disposons pas de données récentes permettant de connaître l'évolution des opinions et connaissances des femmes plusieurs années après la mise en place du dépistage.

I.2.2. Les variables socio-économiques

Il existerait des inégalités sociales dans le recours au dépistage prénatal et les raisons ayant motivé la participation ou la non-participation.

Une équipe française de l'Inserm (175,176) a montré grâce à plusieurs études que les variables socio-économiques, notamment le niveau d'éducation de la mère et l'origine géographique, jouaient un rôle majeur dans l'accès au dépistage puis au diagnostic prénatal, principalement au travers de deux mécanismes : le défaut d'accès à l'information et le défaut d'accès aux soins (la surveillance prénatale diffère suivant la classe sociale, les femmes des milieux les plus défavorisés ayant moins recours aux examens médicaux pendant la grossesse (177)).

- À partir des données de l'enquête nationale périnatale de 1998, Khoshnood *et al.* (178) ont analysé, sur un échantillon de 12 869 femmes de moins de 38 ans, la probabilité que le dépistage ne soit pas proposé aux femmes ou que la femme refuse le dépistage selon le niveau d'éducation, la profession de la mère et du père, la nationalité, le statut marital, la couverture « maladie ». Il ressort de l'étude que toutes les variables socio-économiques étaient significativement associées à la participation au dépistage. Toutefois, les raisons de non-participation différaient selon la variable :
 - o un niveau d'éducation bas et un emploi des parents peu qualifié étaient associés à un niveau de participation plus faible. Cette moindre participation n'était pas due à un refus de la femme dans la majorité des cas mais plutôt à une non-proposition de

la part du médecin, à une consultation trop tardive dans la grossesse ou une non-connaissance de la réalisation du test de dépistage ;

- la nationalité, et donc le système de valeurs culturelles ou religieuses des femmes, était un facteur particulièrement associé au refus de participation : les femmes originaires d'Afrique du Nord, d'Afrique subsaharienne ou d'autres pays européens avaient des taux de participation moins élevés que les femmes françaises et étaient significativement plus enclines à refuser le test de dépistage, à considérer qu'il ne leur avait pas été proposé, ou à ne pas savoir si elles l'avaient eu.

Comme les données utilisées pour cette étude (178) proviennent de l'enquête de 1998, un an après la mise en place du dépistage par les marqueurs sériques, on aurait pu supposer que l'accès à l'information s'améliore pour toutes les femmes, avec l'utilisation en routine des tests de dépistage.

- Ainsi, en 1999, Khoshnood *et al.* (179) ont mené une enquête auprès de 734 femmes venant d'accoucher dans 15 maternités parisiennes. L'étude visait à évaluer l'impact des variables sociodémographiques sur la probabilité : 1) d'interpréter correctement les résultats issus des marqueurs sériques ou de la mesure de la clarté nucale, 2) de déclarer qu'elles ne savaient pas l'interpréter, 3) de considérer un résultat anormal (marqueurs sériques et/ou mesure de la clarté nucale) comme une certitude de trisomie 21 :
 - majoritairement, les femmes savaient qu'un résultat de dépistage anormal (clarté nucale élevée ou marqueurs sériques élevés) ne signifiait pas que le fœtus était atteint de trisomie 21 (pour la clarté nucale, 68,8 % des femmes ont répondu correctement à la question, pour les marqueurs sériques : 83,7 %).
 - La proportion de femmes déclarant ne pas savoir interpréter le résultat était trois fois plus importante pour la clarté nucale que pour le dosage des marqueurs sériques.
 - 7 à 8 % des femmes considéraient les résultats des tests de dépistage comme un diagnostic de certitude ce qui rejoint les chiffres de l'étude de Gekas *et al.* (174) citée ci-dessus.

La probabilité de répondre correctement à la question « à votre avis, lorsque les résultats des marqueurs sériques ou de la mesure de la clarté nucale sont anormaux, le fœtus est-il atteint de trisomie 21 ? » était significativement associée aux variables d'éducation de la mère et d'origine géographique. Elle était plus élevée ($p < 0,05$) chez les femmes nées en France, avec un niveau d'éducation supérieur (> 12 ans). Pour la mesure de la clarté nucale comme pour le dosage des marqueurs sériques, les femmes d'origine étrangère étaient significativement plus enclines à répondre qu'elles ne savaient pas interpréter ce résultat que les femmes nées en France ($p < 0,001$).

- Enfin, en 2002, une étude réalisée à partir du registre parisien des malformations (période 1983-2002) (180), et portant sur 1 433 cas de trisomie 21, a cherché à établir si la profession maternelle et l'origine géographique avaient une influence sur l'accès au diagnostic prénatal et sur la poursuite ou non de la grossesse après un diagnostic positif. Les résultats ont révélé qu'il existait un gradient socio-économique dans la probabilité d'obtenir un diagnostic prénatal de la trisomie 21 : les femmes des catégories socio-professionnelles les plus élevées étaient plus nombreuses à accéder au diagnostic prénatal (84 % contre 57 % des femmes sans emploi). Le recours au diagnostic était également significativement plus élevé chez les femmes nées en France que chez celles d'origine africaine. 5,5 % des femmes étudiées ont poursuivi leur grossesse après un diagnostic positif. Parmi les femmes sans emploi, ce taux passait à 11 % et à 15-20 % chez les femmes originaires d'Afrique.

Les difficultés d'accès au dépistage prénatal ont entraîné un nombre plus important de naissances d'enfants atteints de trisomie 21 dans les catégories socioprofessionnelles les plus basses, alors même que la prévalence globale de la trisomie 21 ne varie pas selon le statut socio-économique.

Les 3 études de Khoshnood *et al.* (178-180) leur ont permis de conclure que la moindre participation des femmes issues de milieux socio-économiques défavorisés serait attribuable à un défaut d'accès à l'information et à des barrières d'accès au dépistage, et non à des choix éclairés.

Les données françaises sont concordantes avec la littérature internationale : une étude prospective américaine récente (181) portant sur 475 femmes enceintes de moins de 35 ans et 344 femmes enceintes de plus de 35 ans, d'origines géographiques et sociales variées, a étudié l'impact des facteurs socio-économiques sur le recours au dépistage puis au diagnostic. Tout comme les études françaises, elle a montré que la variable « niveau d'éducation » était une variable associée à la participation au dépistage :

- chez les femmes de moins de 35 ans c'est le niveau de revenu et le niveau d'éducation de la mère qui influençaient le recours au dépistage. La perception du risque et la compréhension du test de dépistage étaient également des variables significatives, associées par ailleurs au niveau d'éducation de la mère ;
- chez les femmes de plus de 35 ans, en plus des variables socio-économiques et du niveau d'éducation, l'origine géographique et culturelle des femmes était une variable influente. Ainsi, les femmes afro-américaines étaient significativement moins enclines à participer au dépistage, tout comme les femmes à bas revenus.

II. L'IMPACT PSYCHOLOGIQUE DU PROGRAMME : UNE AUTRE MESURE DE L'ACCEPTABILITÉ

La succession des tests réalisés lors du dépistage, alors qu'aucun test n'est parfait, comporte des risques de faux positifs et de faux négatifs. Les conséquences psychologiques d'un résultat faussement positif sont celles d'un résultat vraiment positif, car la femme considère que son enfant est atteint de trisomie 21, à tort, durant le délai où le diagnostic n'est pas établi. L'anxiété et des symptômes dépressifs chez les mères, même s'ils s'estompent, peuvent se prolonger après le diagnostic prénatal et un certain doute quant à la fiabilité de la prise en charge médicale peut persister lors des grossesses ultérieures. En outre sur le long terme, il peut exister des difficultés d'investissement affectif envers l'enfant. Les résultats faux négatifs peuvent, quant à eux, entraîner une attitude négative envers l'enfant et des difficultés à assumer le rôle parental.

Si la littérature a analysé principalement les effets délétères du dépistage, il convient de préciser qu'il existe aussi des conséquences positives du dépistage : la réassurance des femmes sur la santé de leur enfant lorsque le dépistage est négatif, la possibilité de prendre des décisions éclairées sur l'issue de la grossesse et la préparation à l'issue de grossesse quelle qu'elle soit. Toutefois la recherche documentaire n'a pas permis d'identifier d'évaluations portant sur ces points précis.

II.1. État de la littérature

Une revue de la littérature publiée en 2003 par l'Aetmis (45) ainsi qu'une expertise collective de l'Inserm publiée en 2003 (15) ont présenté de façon non exhaustive les principales études

menées sur le thème de l'impact psychologique du dépistage prénatal de la trisomie 21²⁰. La plupart des études se sont intéressées au dépistage par les marqueurs sériques. Nous avons complété ces évaluations et avons recherché les articles postérieurs.

L'anxiété est un ressenti personnel des femmes qui a des origines multifactorielles (antécédents de la femme, vie et histoire personnelle, croyances, environnement socio-culturel, âge, etc.). Ce ressenti est différent d'une femme à l'autre d'où une difficulté à généraliser les résultats obtenus dans les études.

Les études recensées (182-185) ont mesuré l'anxiété générée par le dépistage à l'aide du *State-Trait Anxiety Inventory* (STAI), instrument spécifique composé de 40 items : 20 items décrivant l'état d'anxiété général au quotidien de la personne interrogée et 20 items décrivant l'état d'anxiété au moment de l'interview. Les scores s'échelonnent de 20 à 80, du plus bas niveau d'anxiété au plus élevé. Une étude (182) a complété son analyse à l'aide de la *Cambridge Worry Scale* (mesure de 0 à 5 sur 16 items).

Pour mesurer la dépression induite par le dépistage, les études ont également utilisé des échelles spécifiques : soit la *Edinburgh Postnatal Depression Scale* (10 items, réponse de 0 à 3 pour chaque item) (182), soit la *Center for Epidemiologic Studies Depression Scale* (184,185).

II.2. Impact des résultats faux positifs

On dispose de peu de données sur l'impact d'un résultat faux positif au dépistage de la trisomie 21 ; une seule étude (183) postérieure aux revues de l'Aetmis (45) et de l'Inserm (15) a été identifiée par la recherche documentaire. Les études sont peu explicites sur le niveau d'information qui a été donné aux femmes au moment du dépistage, de sorte qu'il est difficile de tirer des conclusions fermes.

- Concernant la dépression, la seule étude disponible (184) n'a pas mis en évidence de différence significative sur les scores de dépression entre les femmes ayant obtenu un résultat faux positif au dépistage et celles dont le résultat était vraiment négatif ou n'ayant pas eu de test de dépistage ou incertaines du résultat.
- Concernant l'anxiété, les études analysées montrent que le dépistage par les marqueurs sériques induit une anxiété après un résultat positif (20,45) mais qui, après un diagnostic prénatal normal, reviendrait au même niveau que celui des femmes n'ayant pas participé au dépistage. Ainsi dans l'étude prospective de Goel *et al.* (184), des différences dans les scores d'anxiété ont été observées entre les femmes ayant eu un résultat faux positif et les autres mais elles n'étaient pas significatives. Globalement, un tiers des femmes voyaient leur score d'anxiété augmenter de plus de 5 points en cours de grossesse, indépendamment des résultats du dépistage par les marqueurs sériques. Les auteurs concluaient qu'il n'y avait pas de preuve que le résultat du test de dépistage ait un impact psychologique majeur sur les femmes.
- Par ailleurs, il semblerait que les femmes plus âgées expriment moins d'anxiété que les femmes plus jeunes puisque le risque plus élevé de trisomie 21 du fait de l'âge est connu en population et que de ce fait la confrontation avec un résultat positif est beaucoup moins inattendue que chez les femmes jeunes (20).
- Concernant la participation ultérieure au dépistage systématique, Rausch *et al.* ont comparé deux groupes de femmes (186) : les femmes ayant un résultat faux positif et un groupe témoin de femmes ayant eu un résultat vrai négatif. L'étude a indiqué que les

²⁰ Nous n'avons pas repris dans notre rapport les travaux de Thérèse Marteau qui, au début des années 90, a publié sur les aspects psychologiques du dépistage de la trisomie 21. Ces travaux ont en effet été analysés dans la revue de la littérature de l'Inserm dont nous reportons ici les principales conclusions.

femmes ayant obtenu un résultat faux positif participaient significativement moins à un dépistage lors d'une grossesse ultérieure que les autres (57 % vs 79 %, $p = 0,001$).

II.3. Les répercussions d'un résultat faux négatif

Une étude a évalué les conséquences psychologiques d'un résultat faux négatif sur les parents. Hall *et al.* (185), cités dans la revue de l'Àetmis (45) ainsi que dans la revue de la littérature réalisée par Petticrew *et al.* (187) sur l'impact médical, psychologique et économique des faux négatifs dans les programmes de dépistage, ont procédé à une étude rétrospective comparant l'attitude de 179 familles d'enfants atteints de trisomie 21. Parmi elles : 86 avaient eu un résultat faux négatif lors du dépistage par les marqueurs sériques du 2^e trimestre, 59 ne s'étaient pas vu offrir le dépistage et 34 avaient refusé d'y participer.

Les résultats ont révélé un « stress » significativement plus important chez les mères ayant eu un résultat faux négatif et des attitudes plus négatives envers leurs enfants que les autres femmes dans les premiers mois de la naissance. Globalement, les parents ayant reçu un résultat faux négatif avaient plus de difficultés à s'adapter à leur situation lors de la naissance de l'enfant atteint. Toutefois 2 à 6 ans après la naissance de l'enfant, cet effet négatif était très modéré (45).

II.4. L'information délivrée, gage de la réduction des anxiétés

— *Le dépistage par les marqueurs sériques*

Une étude prospective asiatique (183) a évalué, à l'aide du STAI, le niveau d'anxiété des mères avant et après le dépistage par les marqueurs sériques. Les femmes sélectionnées au cours de la 15^e semaine de grossesse ont rempli le questionnaire 4 fois : une fois avant la consultation d'information sur le dépistage, une fois en sortant de cette consultation, pendant la 20^e semaine au moment de l'échographie du 2^e trimestre et 4 à 6 semaines après cette échographie. Elles ont été comparées à une population de référence de femmes âgées de 19 à 39 ans dont les niveaux d'anxiété étaient similaires en début d'étude. L'étude a révélé que le niveau d'anxiété des femmes enceintes augmentait fortement avant la consultation d'information puis baissait doucement jusqu'à la fin de l'étude si l'information était transparente, précise et claire, pour atteindre son niveau le plus bas après les résultats de la 2^e échographie [scores moyens à chaque étape : 36,73 puis 35,5 ($p = 0,34$) puis 30,61 ($p < 0,001$)]. Ces résultats ont permis de mettre en exergue l'importance de l'information donnée aux femmes au moment de la consultation, gage de la réduction de l'anxiété au moment du dépistage.

— *Le dépistage par échographie*

Aucune étude clinique mesurant l'impact de l'échographie en tant que telle comme outil de dépistage sur l'anxiété des femmes n'a été identifiée par la recherche documentaire. Un article a précisé les raisons qui pouvaient faire de la première échographie un moment anxiogène (188). La première échographie résulte en un décalage entre les attentes des parents et celles du médecin. L'attente principale des parents est de savoir si tout va bien, ils viennent chercher à cette occasion une garantie de normalité. Or, l'échographe resitue continuellement la grossesse dans une notion de risque et peut induire une atmosphère lourde et inquiétante pour les parents qui ne comprennent pas les images qu'ils voient (concentration extrême du médecin, silence, prolongation de l'examen, insistance sur certaines parties du corps du bébé, etc.). L'expertise de l'Inserm (20) a souligné l'importance de la communication non verbale (attitude générale, expression faciale). L'information délivrée par le médecin aux femmes est essentielle avant la première échographie et pendant pour réduire l'anxiété. L'explication de ce qu'on recherche au travers de ce premier

examen (que va-t-on mesurer ? Quelles sont les implications d'une telle mesure ? La notion de trisomie 21 doit apparaître clairement lors de ce premier examen) et le commentaire des images à l'écran permettent très probablement une réassurance des parents.

III. DISCUSSION

La littérature disponible à ce jour sur l'acceptabilité du dépistage de la trisomie 21 concerne principalement le dépistage par les marqueurs sériques du 2^e trimestre. Cette littérature révèle que depuis que le dépistage est proposé systématiquement en France au 2^e trimestre de la grossesse, la demande existe et la notion de dépistage semble bien acceptée. On ne dispose que de très peu d'informations concernant d'autres périodes de dépistage comme le 1^{er} trimestre ou d'autres outils comme la mesure de la clarté nucale. Deux retentissements psychologiques de la mise en place d'un dépistage au 1^{er} trimestre devraient être étudiés :

- l'impact psychologique de la décision d'une IMG qui pourrait être évitée grâce à un dépistage plus tardif du fait des pertes fœtales spontanées ;
- le retentissement psychologique d'une IMG réalisée au 1^{er} trimestre alors même que les mouvements fœtaux ne sont pas perceptibles et que l'intervention est moins traumatisante qu'au 2^e trimestre.

La littérature révèle qu'il existe une discordance entre la perception qu'ont les femmes de l'information fournie et la réalité de cette information. Les études analysées ne permettent pas de connaître le temps imparti pour dialoguer avec la femme enceinte, ni d'identifier clairement ce qui relève d'une absence de compréhension d'une information claire de la part des femmes ou de la délivrance d'une information peu claire ou insuffisamment maîtrisée par les professionnels de santé. Toutefois, la compréhension de l'information fournie par les professionnels de santé est un élément déterminant de l'acceptabilité du programme de dépistage : le manque d'information et/ou de compréhension est à l'origine de confusion, notamment sur la différence entre l'évaluation d'un risque et un diagnostic certain, les enjeux du dépistage, et peut empêcher les femmes de prendre une décision libre et éclairée concernant le recours ou non au dépistage. D'après la littérature, cela est particulièrement vrai pour les populations issues de milieux socio-économiques défavorisés ou les populations qui ne sont pas nées en France.

Pour éviter toute difficulté d'accès à l'information et à sa compréhension, notamment par les femmes issues de milieux précaires ou d'origine étrangère, il apparaît nécessaire de fournir une information la plus simplifiée possible et d'engager un dialogue avec la mère permettant de clarifier au maximum les étapes constituant chaque stratégie. À cet égard, le groupe de travail de la HAS propose que soit réalisé un document facilitant la délivrance de l'information, que soit modifié l'arrêté précisant les modalités actuelles de recueil du consentement et insiste sur la nécessité de formation des professionnels.

LES PRÉFÉRENCES DES FEMMES POUR LE DÉPISTAGE

La décision de recours au dépistage de la trisomie 21 appartenant à la femme, l'introduction d'une nouvelle stratégie de dépistage ou la modification de la stratégie actuellement proposée en France doit tenir compte des préférences individuelles. Dans une perspective sociétale, l'agrégation de ces préférences permet d'obtenir un éclairage populationnel.

Une revue de la littérature publiée en 2003 par l'Aetmis (45) a présenté les études menées sur les préférences des femmes concernant le dépistage prénatal de la trisomie 21 mais cette revue n'était pas exhaustive. Une expertise de l'Inserm (15) a également traité ce thème des préférences. Nous avons complété ces évaluations et avons recherché les articles postérieurs à ces publications.

I. PREMIER OU DEUXIÈME TRIMESTRE DE LA GROSSESSE ?

Les études présentées dans le rapport de l'Aetmis (45) étaient peu nombreuses et probablement peu extrapolables du fait de leur caractère monocentrique. Ces études avaient pour objectif d'interroger les femmes enceintes sur le trimestre qu'elles préféraient pour réaliser le dépistage de la trisomie 21, indépendamment des performances cliniques des stratégies proposées. Elles ont toutes conclu en faveur du dépistage au 1^{er} trimestre de la grossesse, préféré en moyenne par les 3/4 des femmes enceintes interrogées.

- Kornman *et al.* (189) ont mené une enquête en face à face aux Pays-Bas auprès de 181 femmes enceintes qui se voyaient proposer un dépistage au 2^e trimestre par les marqueurs sériques et auprès de 96 femmes à qui un diagnostic prénatal était proposé d'emblée en raison de leur âge ou de leurs antécédents personnels. Au total 76 % des femmes auraient préféré un dépistage identique mais au 1^{er} trimestre de la grossesse pour les raisons suivantes : période d'incertitude plus courte, possibilité d'interrompre la grossesse avant que les mouvements fœtaux soient perceptibles, risque plus faible de complications associées à l'interruption précoce de la grossesse.
- Weinans *et al.* (190) ont adressé un questionnaire à 99 femmes enceintes de 36 ans et plus aux Pays-Bas qui avaient eu le dépistage par les marqueurs sériques du 2^e trimestre. 82 % d'entre elles auraient préféré avoir un dépistage au 1^{er} trimestre, pour les mêmes raisons que celles invoquées dans l'étude de Kornman *et al.* (189).
- Mulvey et Wallace (191) ont étudié l'opinion de 100 femmes enceintes en matière de dépistage prénatal (1^{er} trimestre : mesure de la clarté nucale, 2^e trimestre : marqueurs sériques) de la trisomie 21 à l'aide d'un questionnaire structuré. Le recueil des données a eu lieu à l'occasion de leur première consultation prénatale. En postulant un taux de détection identique au 1^{er} trimestre et au 2^e trimestre, 74 % des femmes ont déclaré préférer la mesure de clarté nucale au 1^{er} trimestre en invoquant la précocité du dépistage, la crainte de l'examen sanguin et la possibilité de détecter d'autres anomalies. Soixante-neuf pour cent des femmes auraient choisi la mesure de la clarté nucale même si toutes les grossesses de fœtus trisomiques s'interrompaient spontanément avant le 2^e trimestre (possibilité de connaître la cause de la fausse couche spontanée et désir de savoir si le fœtus était atteint de trisomie 21).

Depuis la revue de la littérature réalisée par l'Aetmis pour son rapport (45), 2 autres études, l'une américaine (192) et l'autre hollandaise (193), ont présenté des résultats similaires à partir d'autoquestionnaires. Parmi les 101 femmes enceintes ayant répondu au questionnaire dans l'étude de Sharma *et al.* (192), 70 préféraient avoir eu le dépistage combiné au 1^{er}

trimestre de la grossesse qu'un dépistage commençant au 1^{er} trimestre mais se poursuivant au 2^e (dépistage intégré). Dans l'étude de de Graaf *et al.* (193), 153 femmes considérées à risque élevé de trisomie 21 (âge maternel, antécédents familiaux) et 71 femmes à faible risque ont rempli un questionnaire leur demandant leurs préférences sur plusieurs stratégies de dépistage (marqueurs sériques 2^e trimestre, marqueurs sériques 1^{er} trimestre, mesure de la clarté nucale au 1^{er} trimestre, dépistage combiné, refus du dépistage) :

- 90 % des femmes à risque élevé ont choisi les stratégies de dépistage au 1^{er} trimestre avec une préférence pour le dépistage combiné (76 % des femmes) ;
- 56 % des femmes à faible risque ont choisi les stratégies de dépistage au 1^{er} trimestre (37 % ayant choisi le combiné) ;
- parmi les femmes à faible risque, 41 % ont précisé qu'elles refuseraient toute stratégie de dépistage.

Dans ces 2 études (192,193), les femmes justifiaient leurs préférences pour les stratégies au 1^{er} trimestre par : la possibilité d'être rassurées plus tôt, la possibilité d'interrompre la grossesse plus tôt et donc de mieux supporter psychologiquement cette interruption de grossesse.

L'analyse des études précédentes appelle deux commentaires :

- Quatre d'entre elles se sont fondées sur des populations qui avaient accepté le dépistage en place. On ne connaît pas l'avis des femmes qui ont décliné le dépistage. Toutefois, l'expertise de l'Inserm (194) a indiqué, en citant une étude de Kornman *et al.* (189), que la décision de recours au dépistage pour ces femmes ne semblait pas dépendre du moment du dépistage : parmi les 49 femmes enceintes ayant décliné la proposition de dépistage prénatal, seules 2 d'entre elles auraient modifié leur décision si le dépistage avait été proposé au 1^{er} trimestre.
- Dans les 5 études, les femmes enceintes ont simplement été incitées à révéler leurs préférences sur la période de dépistage sans tenir compte des paramètres cliniques de chacune des stratégies (*ie*, taux de détection de chaque stratégie, risques de pertes foétales, taux de faux positifs) ce qui peut limiter la portée des résultats. L'information des femmes concernant ces paramètres aurait probablement modifié l'expression de leurs préférences.

II. CHOIX DE LA STRATÉGIE DE DÉPISTAGE EN FONCTION DE LA PÉRIODE DE TEST ET DES PARAMÈTRES CLINIQUES

Une étude anglaise multicentrique (195) menée dans 6 cliniques de soins prénatals (3 en Écosse et 3 en Angleterre) a étudié les préférences des femmes concernant 4 stratégies de dépistage :

- option 1 : un dépistage au 1^{er} trimestre associant une échographie et un test sanguin à 11-12 SA de grossesse, avec les résultats disponibles en 1 heure. Le taux de détection de cette stratégie était supposé de 90 % ;
- option 2 : un dépistage au 1^{er} trimestre associant une échographie et un test sanguin à 11-12 SA de grossesse, avec les résultats disponibles en 2 à 3 jours. Le taux de détection de cette stratégie était supposé de 90 % ;
- option 3 : un dépistage au 1^{er} trimestre associant une échographie et un test sanguin à 11-12 SA de grossesse, et un second test sanguin à 16 SA avec les résultats disponibles 2 à 3 jours après le second test (dépistage intégré). Le taux de détection de cette stratégie était supposé de 93 % ;
- option 4 : un test sanguin à 16 SA, avec les résultats disponibles en 2 à 3 jours. Le taux de détection était supposé de 75 %.

À l'image des études cliniques, le taux de faux positifs du dépistage était fixé à 5 %. Les femmes devaient classer les 4 stratégies par ordre de préférence.

Tableau 11. Résultats de l'étude de Spencer et Aitken de 2004 sur les préférences des femmes (195).

Stratégies	1 ^{er} choix (% femmes répondantes)	2 ^e choix (% femmes répondantes)	3 ^e choix (% femmes répondantes)	4 ^e choix (% femmes répondantes)
Option 1	68,1 %	23,9 %	7,5 %	0,5 %
Option 2	6,8 %	47,4 %	44,0 %	1,8 %
Option 3	23,9 %	26,8 %	47,0 %	3,8 %
Option 4	1 %	1,8 %	3,3 %	93,9 %

Rq : les totaux (100 %) se lisent en ligne dans le tableau.

Les femmes optaient majoritairement pour un dépistage au 1^{er} trimestre (options 1 et 2), en privilégiant toutefois la rapidité des résultats (68 % ont choisi l'option 1 en premier choix). Le dépistage au 2^e trimestre fondé sur le dosage des marqueurs sériques était moins bien estimé puisque 94 % des femmes le plaçaient en 4^e choix. La stratégie de dépistage intégré était placée en 3^e choix par 47 % des femmes et 50,7 % la plaçaient en 1^{er} ou 2^e choix probablement du fait de son taux de détection plus élevé (gain de 3 % du taux de détection).

L'étude anglaise de Bishop *et al.* (196) a montré que l'ajout d'une dimension supplémentaire dans la description des stratégies de dépistage, telle que la perte fœtale liée à l'acte diagnostique, avait un impact sur les préférences des femmes. Elle révèle notamment que les femmes sont prêtes à différer la période de dépistage pour obtenir une diminution du risque iatrogène.

Ont été interrogés par le biais d'autoquestionnaires 253 femmes et 94 professionnels de santé sur des stratégies de dépistage fondées sur les 3 paramètres suivants :

- le moment du dépistage : 10, 12, 15, 17^e semaine de grossesse ;
- taux de détection : 80, 85, 90, 95 % ;
- taux de pertes fœtales suite à l'acte diagnostique : 0,5, 1, 2, 3 %.

La combinaison de ces paramètres a permis d'élaborer 20 stratégies de dépistage qui ont été proposées deux à deux aux femmes et aux professionnels pour connaître leurs préférences (*tableau 12*)²¹. Les tests de dépistage étaient supposés être réalisés sur une semaine de la grossesse (10^e, 12^e, 15^e ou 17^e), aucune stratégie s'étalant sur plusieurs semaines (type dépistage intégré) n'a été proposée aux femmes.

²¹ Exemple de question posée : « entre la stratégie 1 qui possède tels attributs et la stratégie 2 qui possède tels attributs, laquelle préféreriez-vous : la 1, la 2, aucune importance 1 ou 2, je ne veux pas avoir le dépistage dans l'hôpital qui propose ces stratégies ».

Tableau 12. Classement des stratégies de dépistage proposées aux femmes et aux professionnels de santé, d'après Bishop *et al.*, 2004 (196).

Rang	Classement des femmes en fonction des attributs (semaine de réalisation /taux de détection en %/risque de perte fœtale spontanée en %)	Classement des professionnels en fonction des attributs (semaine de réalisation /taux de détection en %/risque de perte fœtale spontanée en %)
1	10 / 95 / 1	10 / 95 / 1
2	10 / 85 / 0,5	10 / 85 / 0,5
3	12 / 90 / 1	12 / 90 / 1
4	15 / 90 / 0,5	15 / 90 / 0,5
5	15 / 90 / 1	12 / 90 / 2
6	12 / 90 / 2	15 / 90 / 1
7	15 / 95 / 2	10 / 90 / 3
8	17 / 90 / 1	15 / 95 / 2
9	10 / 90 / 3	12 / 85 / 2
10	15 / 85 / 1	10 / 80 / 2
11	12 / 85 / 2	17 / 90 / 1
12	15 / 90 / 2	15 / 85 / 1
13	10 / 80 / 2	15 / 90 / 2
14	15 / 80 / 1	15 / 80 / 1
15	17 / 80 / 0,5	15 / 85 / 2
16	17 / 95 / 3	17 / 80 / 0,5
17	15 / 85 / 2	17 / 95 / 3
18	17 / 85 / 2	12 / 80 / 3
19	12 / 80 / 3	17 / 85 / 2
20	15 / 85 / 3	15 / 85 / 3

Logiquement, les femmes comme les professionnels préféraient le test effectué le plus tôt dans la grossesse, avec un faible risque iatrogène lié au diagnostic et un bon taux de détection (le test classé en 1^{er} était celui fait à 10 semaines, avec 95 % de taux de détection et 1 % de pertes fœtales). Cependant, les auteurs ont constaté qu'en moyenne, les femmes étaient prêtes à attendre 3 semaines supplémentaires, c'est-à-dire un dépistage effectué entre 13 et 15 semaines, pour obtenir une augmentation du taux de détection de 5 %. Les professionnels eux étaient prêts à attendre 1,8 semaine de plus pour que la sensibilité du test augmente de 5 %.

Les stratégies de dépistage à la 17^e semaine se retrouvaient en bas du classement pour les femmes comme les professionnels.

Pour des taux de détection identiques (90 % puis 85 %, voir chiffres en gras dans le *tableau 12*), les professionnels préféraient un test effectué à 12 semaines mais avec un risque de pertes fœtales lié à l'acte diagnostique de 2 %, qu'un test effectué à 15 semaines mais avec plus de sécurité (1 % de pertes fœtales). Les femmes, à l'inverse, privilégiaient le taux plus faible de pertes fœtales (1 %) plutôt que la précocité (12 semaines) : peut-on en déduire que du point de vue des femmes, le taux de faux positifs est un paramètre à privilégier (moins il y a de faux positifs, moins il y a d'amniocentèses et donc de risque iatrogène) ?

Cette hypothèse a été étudiée dans une étude australienne de 2003 (197) fondée sur la question suivante : les femmes préfèrent-elles avoir un test de dépistage qui a un taux de détection élevé mais également un taux de faux positifs élevé ou consentir à une baisse du taux de détection pour avoir moins de faux positifs ?

Cent vingt femmes enceintes se sont vu proposer un questionnaire durant leur première visite prénatale. Il leur était demandé de choisir parmi 6 propositions un test de dépistage et d'expliquer les facteurs influençant leur choix.

Les propositions étaient les suivantes :

- test 1 : taux de détection 80 %, taux de faux positifs 1 % ;
- test 2 : taux de détection 85 %, taux de faux positifs 2 % ;
- test 3 : taux de détection 90 %, taux de faux positifs 3 % ;
- test 4 : taux de détection 95 %, taux de faux positifs 5 % ;
- test 5 : taux de détection 97 %, taux de faux positifs 7 % ;
- test 6 : taux de détection 99 %, taux de faux positifs 10 %.

Majoritairement (67 %), les femmes ont choisi un test ayant un taux de faux positifs bas (tests 1,2,3). Soixante femmes ont opté pour le test 1. Les raisons avancées pour ces préférences étaient le désir d'éviter toute perte fœtale spontanée d'un enfant normal suite au diagnostic et également le sentiment qu'un taux de détection de 80 à 90 % était acceptable.

La différence de choix était significative entre les femmes de 37 ans et plus et les femmes de moins de 37 ans. Les femmes plus âgées étaient plus enclines à choisir le test 6 (64 % d'entre elles ont choisi cette option) pour son taux de détection des trisomies 21. D'après elles, la naissance d'un enfant trisomique aurait de trop lourdes implications à long terme sur le reste de leur famille et notamment les autres enfants.

L'analyse de ces études indique que les femmes ont, certes, une préférence marquée pour un dépistage réalisé tôt dans la grossesse mais accordent une importance aux taux de détection des stratégies qu'on leur propose et surtout à la notion de risque iatrogène lié à l'acte diagnostique. À cet égard, nous avons recensé les études évaluant l'arbitrage que font les femmes entre le risque de perte fœtale et la naissance d'un enfant atteint de trisomie 21. Ce choix n'avait pas été proposé dans les études précédentes.

III. L'ARBITRAGE ENTRE RISQUE DE PERTE FŒTALE ET NAISSANCE D'UN ENFANT ATTEINT DE TRISOMIE 21

Des études ont analysé les préférences des femmes enceintes entre le risque de perte fœtale suite à une procédure diagnostique et le risque de mettre au monde un enfant trisomique (198-201). Ces études visaient à mettre en évidence la « valeur » accordée par les femmes à la perte fœtale due à l'amniocentèse en recourant à la méthode de révélation des préférences par équivalent probabiliste (*standard gamble*) issue de la théorie de la décision. Cette méthode se fonde sur la comparaison d'un choix risqué (ici, probabilité « p » de mettre au monde un enfant non atteint et probabilité (1-p) de mettre au monde un enfant trisomique 21) et d'une alternative certaine (ici perdre la grossesse du fait de l'amniocentèse). Elle permet d'estimer, du point de vue de la personne interrogée, l'utilité²² attribuée à la conséquence de l'alternative certaine (utilité comprise entre 0 et 1).

Tous les entretiens ont été menés en face à face. Ils ont concerné : 637 et 72 femmes dans les études de Kuppermann *et al.* (198,200,201) et 186 femmes dans l'article de Grobman *et al.* (199). Dans toutes les études, les femmes ont été interrogées lors d'un contact avec un service obstétrique mais avant tout acte de dépistage ou de diagnostic : en consultation prénatale ou après le conseil génétique dans les études de Kuppermann *et al.* ; au moment de l'échographie chez Grobman *et al.* Les caractéristiques des populations étudiées étaient différentes : tous les âges, situations socio-économiques et origines géographiques étaient représentés dans deux articles de Kuppermann *et al.* (198,201) ; dans le troisième article (200), la population était composée de femmes de plus de 35 ans, et dans l'étude de Grobman *et al.* (199) la population comprenait essentiellement des femmes mariées,

²² La notion d'utilité est employée dans cette théorie au sens de « valeur accordée » ou de « préférences ». Il ne s'agit pas de considérer la perte d'un enfant comme « utile ».

d'origine caucasienne avec un bon niveau d'éducation. Dans les études, aucune précision n'était apportée sur le niveau d'information des femmes sur la pathologie et la vie des personnes atteintes de trisomie 21 (espérance de vie, pathologies associées, intégration sociale, etc.)

Le *tableau 13* présente les résultats des 4 études. Les différences d'utilité observées entre les études provenaient, d'après les auteurs, des différences entre les populations recrutées. À cet égard, Kuppermann *et al.* (201) ont rappelé la nécessité d'étudier des populations très diversifiées afin d'obtenir un panel de préférences représentatif des populations générales.

En moyenne, quelle que soit la population, les femmes accordaient une utilité élevée à la perte fœtale due à l'amniocentèse (*tableau 13*). Dans les études de Kuppermann *et al.* (198,200,201), cette utilité variait selon les perspectives de grossesses à venir : si les femmes étaient assurées d'une grossesse ultérieure, l'utilité accordée à la perte fœtale était encore plus élevée.

Quelles que soient les études, la naissance d'un enfant atteint de trisomie 21 était toujours considérée, du point de vue des femmes, comme la pire conséquence possible. Dans l'étude de Grobman *et al.* (199), l'utilité accordée à la naissance d'un enfant atteint de trisomie variait avec la sévérité de la maladie. Dans une des études de Kuppermann *et al.* (200), il était demandé aux femmes de classer par ordre de préférence différents *scenarii*, de la meilleure conséquence à la pire. Sur l'ensemble des femmes étudiées, les résultats ont été les suivants : 1) grossesse sans problème donnant naissance à un enfant en bonne santé ; 2) perte fœtale liée à un acte diagnostique avec nouvelle conception dans les 2 ans qui suivent la perte ; 3) perte fœtale sans grossesse future ; 4) naissance d'un enfant atteint de trisomie 21. La naissance d'un enfant atteint était encore moins « préférée » que la perspective de ne jamais avoir d'enfant.

Une étude récente (202) a montré, en utilisant la même méthodologie sur un échantillon de 100 femmes, que les utilités entre la perte fœtale suite à un acte diagnostique et la naissance d'un enfant atteint de trisomie n'étaient pas significativement différentes (0,80 et 0,77 respectivement). Elles différaient toutefois des issues de grossesse donnant naissance à un enfant en bonne santé (les *scenarii* les mieux classés dans l'étude) : enfants « vrais négatifs » et « faux positifs ». Cette étude était toutefois moins rigoureuse que les précédentes car la population a été très sélectionnée : il s'agissait de femmes venant d'accoucher d'un enfant en bonne santé, les femmes ayant connu un résultat « faux positif » ayant été exclues de l'étude.

Tableau 13. Utilités moyennes issues des études de révélation des préférences.

Études	Utilité associée à la perte fœtale due à l'amniocentèse	Utilité associée à la naissance d'un enfant trisomique
Kuppermann <i>et al.</i> , 1999 (200) États-Unis	- 0,93 si certitude d'une future grossesse « normale » - 0,86 s'il n'y a plus de grossesse possible ensuite	- 0,71 s'il s'agit d'un enfant faux négatif - 0,69 s'il n'y a pas eu de diagnostic prénatal
Kuppermann <i>et al.</i> , 2000 (198) États-Unis	0,92	0,81
Grobman <i>et al.</i> , 2002 (199) États-Unis	0,76	0,73 - handicap léger : 0,78 - handicap modéré : 0,72 - handicap sévère : 0,65
Kuppermann <i>et al.</i> , 2004 (201) États-Unis	- 0,85 si future grossesse - 0,76 s'il n'y a pas de certitude de future grossesse - 0,72 sans grossesse future	0,68

Trois de ces études (198,199,201) ont conclu que les recommandations élaborées dans différents pays concernant l'accès direct au diagnostic prénatal sur critère d'âge (≥ 35 ans aux États-Unis et ≥ 38 ans en France) étaient injustifiées pour les raisons suivantes :

- ces recommandations supposent implicitement que les femmes accordent une utilité identique à la perte d'un enfant suite à une amniocentèse et à la naissance d'un enfant trisomique (l'âge retenu est celui qui égalise les risques pour la femme de perdre un enfant suite au diagnostic et de mettre au monde un enfant trisomique). Or, on constate qu'en moyenne, les utilités accordées aux deux conséquences ne sont que rarement égalisées²³;
- dans toutes les études, les préférences révélées n'étaient jamais corrélées à l'âge de la répondante. Les utilités étaient surtout dépendantes de l'attitude de la femmes vis-à-vis de l'interruption de grossesse et de la possibilité d'envisager une nouvelle grossesse ultérieure. Ainsi les femmes qui envisageaient le diagnostic prénatal, indépendamment de leur âge ou de leur risque de trisomie 21, accordaient toujours une utilité moins élevée à la naissance d'un enfant trisomique qu'à la perte fœtale suite à l'amniocentèse.

IV. DISCUSSION : QUE NOUS ENSEIGNENT LES ÉTUDES SUR LES PRÉFÉRENCES DES FEMMES EN MATIÈRE DE DÉPISTAGE PRÉNATAL ?

La décision d'introduction d'une nouvelle stratégie de dépistage ne peut s'affranchir des préférences individuelles des femmes dès lors que leur décision de recours au dépistage en conditionne les performances (194). La difficulté rencontrée lors de l'étude des préférences réside dans l'interprétation et la généralisation des résultats : la littérature disponible sur ce thème a en effet révélé une variabilité des préférences selon le contexte de l'étude, l'âge des

²³ Dans l'étude de Kuppermann *et al.* (198), 30 % de l'échantillon accordait des utilités identiques aux deux conséquences (perte fœtale ou naissance d'un enfant trisomique). Il s'agissait de femmes éligibles au diagnostic du fait de leur âge mais qui avaient l'intention de le refuser. Dans l'étude de Grobman *et al.* (199), la tendance était la même : les femmes qui n'avaient pas l'intention d'accepter le diagnostic ou qui n'envisageaient pas une interruption de grossesse obtenaient des utilités identiques (ou non significativement différentes) pour les deux conséquences.

femmes (197), leurs origines géographiques, leur niveau d'éducation (201) et leurs convictions vis-à-vis de l'interruption de grossesse ou du handicap (200). Les études étaient par ailleurs imprécises sur l'information fournie aux femmes et sur leur niveau de compréhension des différentes stratégies proposées de sorte qu'il n'était pas possible de juger si leurs choix étaient éclairés.

Malgré cela, les études convergeaient le plus souvent en faveur d'un dépistage réalisé précocement, notamment au 1^{er} trimestre de la grossesse. Lorsque les femmes enceintes étaient interrogées uniquement sur la période de dépistage préférée indépendamment des paramètres cliniques de chaque stratégie, on observait une tendance marquée pour un dépistage réalisé au 1^{er} trimestre. Les raisons invoquées par les femmes pour ces choix étaient : la possibilité d'une intervention sur le fœtus avant que les mouvements fœtaux soient perceptibles, et une réduction de la période d'incertitude. Dans ces conditions, le dépistage combiné au 1^{er} trimestre pourrait répondre à leurs attentes.

L'introduction de paramètres tels que la sensibilité des stratégies étudiées et le risque iatrogène lié à l'amniocentèse révèle que les femmes préfèrent toujours un dépistage précoce mais sont prêtes à différer légèrement ce dépistage pour être assurées du taux de détection qu'elles jugent acceptable mais également d'un faible taux de pertes fœtales. Si on privilégie le taux de détection élevé et le faible taux de pertes fœtales, le dépistage intégré peut être une stratégie de choix. Toutefois, il est difficile de conclure sur les préférences des femmes pour ce dépistage, qui présente la particularité d'être étalé sur deux trimestres, car seules 2 études l'ont proposé aux personnes interrogées : Sharma *et al.* (192) ont montré que 70 % des femmes préféreraient le dépistage combiné au dépistage intégré et 47 % des femmes de l'échantillon de Spencer et Aitken (195) l'ont classé derrière le dépistage combiné.

Malgré l'importance accordée au risque iatrogène, les études révèlent toutes que la perte d'un fœtus suite à un acte diagnostique est toujours « préférée » à la naissance d'un enfant atteint de trisomie 21.

La variabilité de ces préférences illustre la difficulté, dans une optique collective, d'arbitrer entre les différentes stratégies de dépistage, difficulté liée à la nécessité de trouver un compromis entre les paramètres des stratégies (performance, risque iatrogène, période de dépistage). En toute logique, ces études indiquent que le test de dépistage doit être effectué assez tôt dans la grossesse, posséder un taux de détection jugé convenable par les femmes (80 à 90 % dans l'étude de Mulvey *et al.* (197)) et avec un faible risque iatrogène.

Nous ne disposons pas de données françaises en 2006 et des études devraient être menées pour évaluer l'acceptabilité et la faisabilité en France des nouvelles stratégies.

ANALYSE ÉCONOMIQUE DES STRATÉGIES DE DÉPISTAGE DE LA TRISOMIE 21

L'efficacité constitue un des critères d'évaluation des stratégies de dépistage de la trisomie 21. Elle consiste à minimiser les ressources utilisées pour obtenir un résultat de santé ou au contraire à maximiser le résultat obtenu à partir des ressources disponibles. À partir d'une revue de la littérature internationale et d'une simulation appliquée au contexte français, ce chapitre vise à éclairer le décideur sur les conséquences, en termes d'allocation des ressources collectives et d'efficacité attendue, des nouvelles stratégies de dépistage de la trisomie 21.

I. LES APPORTS DE LA LITTÉRATURE INTERNATIONALE

I.1. Choix des stratégies étudiées et sélection des articles

Lors de la sélection initiale des articles économiques, certains articles ont été exclus d'emblée parce que leur problématique ne correspondait pas ou plus à la réalité française : opportunité de mettre en place une échographie au 1^{er} trimestre de la grossesse ou mise en place du dépistage par les marqueurs sériques du 2^e trimestre (articles anciens). La sélection finale des articles s'est faite en cohérence avec la partie sur la performance des stratégies de dépistage : seuls les articles étudiant des modalités de dépistage évaluées dans cette partie, ont été retenus. Ils concernaient (*tableau 14*) :

- les dépistages séquentiels : association de la mesure de la clarté nucale au 1^{er} trimestre et des marqueurs sériques du 2^e trimestre avec calcul d'un risque intégrant (dépistage séquentiel en deux temps) ou non (dépistage séquentiel indépendant) les résultats de chaque test, avec divulgation des résultats à la fin du 1^{er} trimestre ;
- les dépistages au 1^{er} trimestre : clarté nucale seule, marqueurs sériques seuls ou combinaison des deux ;
- les dépistage intégrés aux 1^{er} et 2^e trimestres : mesure de la CN + marqueurs sériques du 1^{er} et du 2^e trimestre ou dosage des marqueurs sériques au 1^{er} trimestre et au 2^e. Il n'y a pas de révélation des résultats à la fin du 1^{er} trimestre.

La stratégie de référence des études retenues était le dépistage par les marqueurs sériques au 2^e trimestre ou l'absence de dépistage.

— *La prise en compte des pertes fœtales spontanées*

La prévalence de la trisomie 21 fœtale varie avec l'âge gestationnel : cette prévalence est plus élevée au 1^{er} trimestre qu'au 2^e du fait de pertes fœtales spontanées. Pour comparer les performances de stratégies qui fournissent des estimations de risque au moment du dépistage et qui sont proposées soit au 1^{er}, soit au 2^e trimestre, il est nécessaire de tenir compte des pertes fœtales spontanées survenant au cours de la grossesse. Nous avons exclu les articles qui ne mentionnaient pas les pertes fœtales dans leurs calculs.

— *Comment concilier éthique et évaluation économique du dépistage prénatal ?*

L'analyse économique du dépistage prénatal, dès lors qu'elle touche les questions de reproduction dont les seules issues envisageables sont la poursuite de la grossesse et la naissance d'un enfant handicapé ou l'interruption de grossesse, soulève des questions éthiques (voir partie éthique). Une partie des études économiques raisonne en termes de trisomies 21 évitées par le dépistage et modélisent le coût sociétal évité par l'avortement d'un fœtus atteint de trisomie 21, ou le coût sociétal engendré par la naissance d'enfants

atteints de trisomie 21 non identifiés par le dépistage. Au-delà du fait que l'évaluation du coût de la vie d'un enfant atteint de trisomie 21 est une entreprise difficile et que les études ne précisent jamais leur mode de calcul, un tel raisonnement comporte des limites bien soulevées dans l'article de Moatti *et al.* (203) : « *Au travers des coûts évités, l'analyse économique assimile le bénéfice du dépistage au coût collectif de prise en charge d'un enfant handicapé que permet d'éviter le diagnostic positif suivi d'une interruption de grossesse. [...] Cette approche érige l'interruption de grossesse d'un fœtus atteint en norme sociale positive et adopte un point de vue étroitement « productiviste » qui considère que la vie d'un enfant trisomique ne présente aucune valeur pour lui-même, ses proches et la société en général.[...] enfin elle ne confère une valeur qu'aux diagnostics positifs en négligeant les gains de bien-être que peuvent apporter aux couples les examens qui se concluent par un résultat négatif.* » Par ailleurs, Moatti *et al.* (203) soulignent que le choix du cas évité comme indicateur d'efficacité du dépistage occulte la valeur négative (la désutilité) de la perte d'un fœtus « normal » à la suite de l'acte diagnostique.

On comprend donc qu'envisager l'analyse économique sous l'angle des coûts évités peut ternir l'image sociale de la trisomie 21 en laissant supposer que « l'évitement » de la naissance puisse devenir une norme. D'après la littérature théorique (203-205), le moyen de pallier cette approche serait de rechercher les préférences individuelles des femmes et des couples qui sont à la clé de la prise de décision ainsi que les préférences collectives à l'égard du dépistage : à une exception près (206), ces préférences ne sont jamais prises en compte dans les évaluations économiques identifiées dans la littérature.

Dans ce contexte, les études économiques qui raisonnaient en coûts évités ont été sélectionnées quand elles étaient de bonne qualité méthodologique mais, même si cela peut paraître un peu restrictif, seuls leurs résultats en termes de ratios coût/efficacité intermédiaires (*ie* le coût par cas de trisomie 21 diagnostiqué) ont été présentés.

I.2. Présentation quantitative et qualitative de la littérature sélectionnée

La littérature économique récente sur les stratégies de dépistage de la trisomie 21 est principalement anglo-saxonne. Deux études françaises ont été identifiées par la recherche documentaire (94,137). Au total, 15 études économiques ont été analysées, 7 ont été retenues [à partir de critères de sélection inspirés de la grille d'évaluation des articles économiques du Collège des économistes de la santé (207) et de celle de Michaël Drummond (208)] et 8 ont été rejetées (annexe 1). Parmi les 7 études retenues (*tableau 14*), 5 étaient de type coût/efficacité (36,137,209-211), 1 étude était de type coût/utilité (206) et 1 était une étude de coût (212). Deux études ont été analysées dans la partie sur la performance des stratégies de dépistage : SURUSS (36) et celle de Rozenberg *et al.* (137).

— Paramètres économiques

La majorité des études était fondée sur des modélisations, ce qui apparaît pertinent dans le cas d'une évaluation concomitante de plusieurs stratégies et compte tenu du fait que des données convergentes issues de nombreuses études réalisées sur des populations de grande taille sont disponibles. La stratégie de référence pour les comparaisons était en général la pratique courante, c'est-à-dire le dépistage par les marqueurs sériques au 2^e trimestre de la grossesse quand il existait, ou bien l'absence de dépistage.

Les données de coût utilisées pour les modèles étaient très variables d'une étude à l'autre en fonction de leur origine géographique mais également au sein du même pays, ce qui rend les comparaisons des résultats difficiles. Au-delà des différences intrinsèques du coût des soins d'un pays à l'autre, parfois, dans les études, le même vocable ne regroupait pas les mêmes coûts. Par exemple, ce qui est appelé « amniocentèse » concernait soit l'acte de

prélèvement du liquide amniotique, soit l'acte et le caryotype. Ces différences entravent la transposition des résultats des études anglo-saxonnes au contexte français.

— *Paramètres cliniques*

Les données sur les performances de l'échographie du 1^{er} trimestre, des stratégies de dépistage au 1^{er} et au 2^e trimestre, les taux de pertes fœtales spontanées, provenaient en général d'études citées dans la partie sur la performance des stratégies de dépistage (36,86,91,113,121,127-129,143). Dans l'étude de Rozenberg *et al.* (137) et l'étude SURUSS (36), les données provenaient d'études prospectives réalisées par les auteurs et également analysées dans la partie sur la performance des stratégies de dépistage (II.1, II.2 et II.5).

La hiérarchisation des stratégies en fonction de leurs performances était sensiblement la même selon les études :

1. dépistage intégré : sensibilité 85 à 94 % selon les études, spécificité 95 à 99 % ;
2. dépistage séquentiel indépendant : sensibilité 82 à 95 % selon les études, spécificité 90 % ;
3. dépistage combiné (1^{er} T) : sensibilité 80 à 90 % selon les études, spécificité 95 % ;
4. dépistage marqueurs sériques 2^e T : sensibilité 60 à 70 % selon les études, spécificité 95 % ;
5. Les données étaient plus hétérogènes en ce qui concerne la mesure de la clarté nucale seule, dont les performances sont, en partie, dépendantes de l'opérateur : sensibilité de 55 à 77 %, spécificité, environ 94 %.

Les études ont procédé à des analyses de sensibilité sur les paramètres cliniques afin de tester la robustesse des modèles. Les résultats de ces analyses montraient que la hiérarchie des stratégies n'était jamais remise en cause

— *Ratios calculés*

Le ratio retenu dans 7 études (*tableau 14*) était le coût/cas de trisomie 21 diagnostiqué²⁴. Une étude (212) a simplement comparé les coûts totaux des stratégies évaluées en fonction de leurs paramètres cliniques.

Seules 2 études (206,209) ont présenté des ratios coût/efficacité différentiels (différentiel de coût et d'efficacité entre deux stratégies), particulièrement adaptés à l'évaluation des stratégies de dépistage puisqu'ils permettent de répondre à la question : qu'apporte la nouvelle stratégie par rapport à la stratégie de référence ? Quel coût supplémentaire faut-il consentir pour le gain en efficacité ?

Les autres études ont raisonné en coûts moyens : excepté pour l'étude de Biggio *et al.* (211), nous n'avons pas pu reconstituer le ratio différentiel à partir des données disponibles dans les articles.

— *Rigueur des études*

Globalement, si les choix faits sur les paramètres cliniques et économiques semblaient rigoureux, la qualité méthodologique des études en termes de présentation des résultats était moyenne. Dans l'étude française (137), on ne disposait pas du coût total de chaque stratégie. Toutes les études n'ont pas présenté les résultats relatifs aux pertes fœtales liées à l'acte diagnostique, paramètre pourtant fondamental.

²⁴ Nous rappelons que certaines études ont raisonné également en coût par cas de trisomie 21 évité, ratio que nous avons décidé de ne pas retenir. Leurs résultats sur ce ratio ne seront donc pas présentés.

Tableau 14. Études économiques retenues sur le dépistage de la trisomie 21.

Auteurs, année, réf, pays	Stratégies comparées	Type d'étude	Caractéristiques méthodologiques
Rozenberg <i>et al.</i> , 2002 (137) France, 1994-1997	1^{er} et 2^e trimestre 1) CN seule entre 12 ^e et 14 ^e SA 2) MS (double test) entre 14 ^e et 17 ^e SA 3) Combinaison des deux	Étude coût/efficacité	- Perspective, coûts mesurés : système d'Assurance maladie français. Seuls les coûts directs médicaux ont été calculés : échographie réalisée à l'hôpital, dosage des marqueurs, conseil génétique, acte diagnostique (amniocentèse + caryotype), IMG - Sources de données : coûts : tarifs de remboursement des actes issus des bases de données AM et du PMSI (actes hospitaliers) – Données cliniques : prospectives à partir d'une étude observationnelle multicentrique
Wald <i>et al.</i> , 2003 (36) Étude SURUSS Royaume-Uni, 1996-2000	1^{er} et 2^e trimestre : 1) Dépistage intégré avec mesure CN ou non 2) Dépistage combiné 3) Marqueurs sériques du 2 ^e trimestre : 2, 3 ou 4 marqueurs 4) Mesure de la CN seule	Étude coût/efficacité Données prospectives (SURUSS)	- Perspective, coûts mesurés : NHS – mesure des coûts directs pour chaque stratégie (coût des services, consommables, consultations, tests de dépistage, diagnostic, coût de l'IMG) - Sources de données : précédente étude des auteurs + revue de la littérature - Pas d'analyse de sensibilité
Odibo <i>et al.</i> , 2005 (210) États-Unis, 2005	1^{er} et 2^e trimestre 1) Absence de dépistage 2) Mesure de la CN seule 3) 1 ^{er} T : CN + MS 4) 1 ^{er} T : marqueurs sériques seuls 5) 2 ^e T : quadruple test sérique 6) Intégré : CN + MS 1 ^{er} et 2 ^e T (4 MS) 7) Intégré sérique : MS 1 ^{er} et 2 ^e T (4 MS) 8) Séquentiel : CN + MS 1 ^{er} et 2 ^e T (4 MS) mais résultats à chaque trimestre 9) Âge maternel (diagnostic aux > 35 ans)	Étude coût/efficacité Modèle décisionnel	- Perspective, coûts mesurés : sociétale mais seuls les coûts directs des tests de dépistage, diagnostic, consultations, IMG ont été mesurés - Sources de données : pour les coûts et les données cliniques : revue de la littérature. Certains coûts étaient fondés sur les tarifs de remboursement Medicare - Hypothèses : 70 % des femmes avec un test positif acceptent la procédure diagnostique. 70 % des femmes optent pour une IMG. 13 % de la population ont plus de 35 ans. Taux d'actualisation des coûts : 3 % - Analyses de sensibilité : sensibilité et spécificité des stratégies, coûts

Tableau 14 (suite). Études économiques retenues sur le dépistage de la trisomie 21.

Auteurs, année, réf, pays	Stratégies comparées	Type d'étude	Caractéristiques méthodologiques
Biggio <i>et al.</i> , 2004 (211) États-Unis, 2000	1^{er} et 2^e trimestre, femmes < 35 ans 1) Absence de dépistage 2) MS 2 ^e T (3 ou 4 marqueurs) 3) Combiné : CN + MS au 1 ^{er} T 4) Intégré : CN + MS 1 ^{er} et 2 ^e T (quadruple) 5) Séquentiel : CN + MS 1 ^{er} et 2 ^e T (quadruple) mais résultats à chaque trimestre	Étude coût/efficacité Modèle décisionnel	- Perspective, coûts mesurés : Financier (Medicare). Coûts directs mesurés (tests de dépistage, diagnostic, consultations, coûts hospitaliers, IMG) + coût de la vie d'un enfant trisomique (mais non retenu pour l'analyse) - Sources de données : pour les coûts et les données cliniques : revue de la littérature. Certains coûts étaient fondés sur les tarifs de remboursement Medicare - Hypothèses 70 % des femmes avec un test positif acceptent la procédure diagnostique. 90 % des femmes optent pour une IMG. - Analyses de sensibilité : paramètres cliniques + taux d'acceptation des procédures par les femmes (diagnostic + IMG)
Cusick <i>et al.</i> , 2003 (212) États-Unis, 2003	1^{er} et 2^e trimestre 1) 1 ^{er} T combiné : CN + MS 2) 2 ^e T : marqueurs sériques (triple test)	Étude de coût	- Perspective, coûts mesurés : Financier (Medicare). Coûts directs totaux pour chaque stratégie (tests de dépistage, diagnostic, consultations). Pas de prise en compte du coût de l'IMG, ni des coûts générés par la perte fœtale après amniocentèse - Sources de données : distribution de l'âge maternel en 1997 pour estimer les risques de trisomies 21 et le nombre attendu - Coûts : utilisation des tarifs de remboursement 2000 - Données cliniques : revue de la littérature. - Hypothèses : toutes les femmes ont fait l'échographie du 1 ^{er} trimestre, 80 % des femmes acceptent le test diagnostique après un dépistage positif ; tous les cas diagnostiqués donnent lieu à une IMG - Analyses de sensibilité : sensibilité des stratégies de dépistage, % de femmes ayant fait une échographie au 1 ^{er} trimestre dans la stratégie au 2 ^e
Caughey <i>et al.</i> , 2002, (206) États-Unis, 2002	1^{er} et 2^e trimestre 1) 1 ^{er} T : CN seule 2) 1 ^{er} T : marqueurs sériques seuls 3) 1 ^{er} T : combinaison des deux 4) marqueurs sériques 2 ^e T (triple test)	Étude coût/efficacité Étude coût/utilité Modèle décisionnel	- Perspective, coûts mesurés : non précisée – coûts directs des stratégies (tests, consultations, diagnostic, IMG) - Sources de données : revue de la littérature - données d'utilité : étude des mêmes auteurs sur les préférences des femmes (198) - Analyses de sensibilité : taux de faux positifs, sensibilité, coûts, participation et risques de complications

Tableau 14 (fin). Études économiques retenues sur le dépistage de la trisomie 21.

Auteurs, année, réf, pays	Stratégies comparées	Type d'étude	Caractéristiques méthodologiques
Harris, 2004 (209) Australie, 2004	1^{er} et 2^e trimestre 1) marqueurs sériques du 2 ^e T (triple test) ; 2) CN seule au 1 ^{er} T ; 3) CN + MS 1 ^{er} T ; 4) CN + MS 1 ^{er} T pour les femmes à haut risque de grossesse trisomique (risque fondé sur l'âge) ; MS 2 ^e T pour les autres.	Étude coût/efficacité Modèle décisionnel	- Perspective, coûts mesurés : système d'assurance maladie australien. Seuls les coûts directs médicaux ont été calculés : échographie, dosage des marqueurs, conseil génétique, procédure diagnostique, IMG et pertes fœtales Sources de données : coûts : tarifs de remboursement des actes – Données cliniques : revue de la littérature - Hypothèses : 85 % des femmes avec un dépistage positif acceptent le diagnostic et 90 % demandent une IMG à la suite d'un diagnostic positif - Analyses de sensibilité : taux de participation, taux de détection, coûts

CN = clarté nucale ; MS = marqueur sérique ; IMG : interruption médicale de grossesse ; PMSI = programme de médicalisation des systèmes d'information ; AM : Assurance maladie ; NHS : *UK National Health Services*

I.3. Comparaison des stratégies de dépistage du 1^{er} trimestre et du 2^e trimestre

Le *tableau 15* présente les résultats des études. Ces résultats diffèrent du fait des choix méthodologiques faits sur les paramètres cliniques, les taux de participation [% de femmes acceptant le test diagnostique : 80 % chez Cusick *et al.* (212), 85 % chez Harris (209), 70 % chez Odibo *et al.* (210) et Biggio *et al.* (211)] et des différences de coûts des examens de dépistage et diagnostiques. Ils ne sont pas comparables entre eux.

— Les résultats des études internationales

On retiendra qu'il n'existe aucune stratégie dominante d'un point de vue économique (stratégie plus efficace et moins coûteuse) quelle que soit l'étude. De fait, les critères de décision sur la base des coûts par cas diagnostiqué dépendent de :

- la propension à payer du financeur pour le dépistage (quel ratio juge-t-il acceptable ? Combien est-il prêt à dépenser pour gagner en efficacité ?) ;
- l'importance accordée à chaque paramètre clinique : privilégie-t-on le taux de détection ? le nombre de pertes fœtales ? Ici, la difficulté est de connaître le « nombre seuil » de pertes fœtales que la collectivité est prête à accepter. Ce nombre n'est pas défini en France ;
- l'acceptabilité de chaque stratégie eu égard aux préférences des femmes.

Dans ces conditions, les conclusions des auteurs s'orientaient toujours vers les stratégies de dépistage débutant au 1^{er} trimestre²⁵.

Quatre études (206,209,210,212) ont conclu à la pertinence du dépistage combiné en termes de coût et d'efficacité :

- dans l'étude d'Harris (209), les auteurs ont pondéré le ratio coût/efficacité élevé de cette stratégie par la réduction du nombre de pertes fœtales obtenue. Le ratio coût/efficacité de cette stratégie était sensible au tarif de l'échographie : il ne restait « acceptable » que si la mesure de la clarté nucale était intégrée à l'échographie du 1^{er} trimestre, comme c'est le cas en France ;
- pour Caughey *et al.* (206), cette stratégie était également celle qui entraînait le moins de pertes fœtales et présentait le meilleur ratio coût/utilité (coût/Qaly). À cet égard, la prise en compte des préférences des femmes a permis de réduire considérablement le ratio coût/efficacité du dépistage au 1^{er} trimestre (*tableau 15*), le rendant encore plus « acceptable » ;
- pour Cusick *et al.* (212), cette stratégie était plus performante : il fallait procéder à 57 amniocentèses pour diagnostiquer un cas dans la stratégie de dépistage au 2^e trimestre et 26 amniocentèses dans la stratégie de dépistage combiné. La baisse du nombre d'amniocentèses permettait également de baisser le coût total du dépistage.

Le dépistage intégré (complet ou sérique si la mesure de la clarté nucale n'est pas disponible) a été recommandé dans l'étude SURUSS (36) puisqu'il permettait d'obtenir

²⁵ Dans les études qui ont raisonné en termes de trisomies 21 évitées par le dépistage, le poste principal de coût pour la collectivité était celui lié à la naissance et à la vie des enfants atteints de trisomie 21 (non détectés par le dépistage ou choisis par les parents informés de leur grossesse trisomique). Dans ce cas, les stratégies présentant le ratio coût/efficacité le plus avantageux étaient celles « évitant » le plus grand nombre d'enfants trisomiques, il s'agissait dans toutes les études des stratégies de dépistage au 1^{er} trimestre de la grossesse et du dépistage séquentiel dans l'étude de Biggio *et al.* (211).

à la fois les coûts par cas diagnostiqué les plus bas mais également les pertes fœtales liées à l'acte diagnostique les moins nombreuses.

Enfin, les résultats de Biggio *et al.* (211) en coût/cas diagnostiqué ne permettaient pas de conclure de manière tranchée. Le dépistage séquentiel indépendant (1^{er} + 2^e trimestre) permettait, chez des femmes de moins de 35 ans, de diagnostiquer le plus grand nombre de cas de trisomie 21 mais à un coût total plus élevé que les autres stratégies et avec le plus grand nombre de pertes fœtales. C'est la stratégie de dépistage intégré qui possédait le taux de pertes fœtales le plus bas mais elle avait le ratio différentiel le plus élevé par rapport à la stratégie de référence. La conclusion dépendait donc de la valeur accordée à chaque paramètre.

Tableau 15. Ratios coût/efficacité des études économiques*.

Stratégies	Nb T21 dépistées/ T21 total	Coût total (en millions)	Coût/cas dépisté	Ratio C/E différentiel	Nb pertes fœtales ou ratio nb pertes fœtales par cas de T21 identifié
Caughey et al., 2002**(206)					
-CN seule	3 413	1 183 \$ ₂₀₀₂	Non calculé	98 381 \$ ₂₀₀₂ 128 338 \$₂₀₀₂	0,33
-MS 1 ^{er} T	2 993	1 176 \$ ₂₀₀₂		160 266 \$ ₂₀₀₂	0,58
-Combiné 1 ^{er} T	3 833	1 532 \$ ₂₀₀₂		319 934 \$ ₂₀₀₂ 100 437 \$₂₀₀₂	0,22
-MS 2 ^e T (triple test)	2 446	1 088 \$ ₂₀₀₂		–	
Harris, 2004 (209)					
-MS 2 ^e T (triple test)	346	21,3 \$	61 700 \$	–	Non présenté
-CN seule 1 ^{er} T	534	33,8 \$	63 300 \$	66 300 \$	114
-Combiné 1 ^{er} T	599	48,1 \$	80 200 \$	105 500 \$	155 de moins que le dépistage au 2 ^e T
Biggio et al., 2004 (211)					
-MS 2 ^e T, triple test	529 / 971	86,3 \$	163 077 \$	–	311
-MS 2 ^e T, quadruple test					
-Combiné 1 ^{er} T	618 / 971	102,5 \$	165 828 \$	182 179 \$	311
-Intégré					
-Séquentiel indépendant	706 / 971	159,8 \$	226 411 \$	415 699 \$	559
	750 / 971	214,3 \$	285 761 \$	579 426 \$	62
	910 / 971	255,9 \$	281 183 \$	445 168 \$	859
Wald et al., 2003***(36) – Étude SURUSS					
Dépistage intégré complet	Non précisé	2,4 à 3 £	15 300 –16 300 £	Non calculé	2 à 19
Dépistage intégré sérique		2,1 à 3,2 £	13 700 –17 500 £		6 à 38
Combiné 1 ^{er} T		2,2 à 4,6 £	14 500 –25 200 £		17 à 78
MS 2 ^e T (double test)		2,7 à 5,8 £	17 500 –31 900 £		47 à 140
CN seule		4,5 à 11,3 £	29 800 –61 500 £		93 à 263
Rozenberg et al., 2002 (137)					
CN seule	13 / 21	Non précisé	50 £ ₂₀₀₁ (74 €)		
MS 2 ^e T (double test)	11 / 21	Non précisé	80 £ ₂₀₀₁ (119 €)	Non calculé	–
Combinaison des deux	17 / 21	Non précisé	61 £ ₂₀₀₁ (91 €)		

CN : clarté nucale ; C/E : coût/efficacité ; MS : marqueur sérique

*Les résultats de l'étude de Cusick *et al.* (212) ne sont pas présentés dans la mesure où il n'y a pas de calcul de ratio coût/efficacité. Les résultats de l'étude d'Odibo *et al.* (210) ne sont pas présentés car nous n'avons pas pu transformer les ratios coût/cas évité en coût/cas diagnostiqué à partir des données de l'article.

**Les chiffres en gras dans l'étude de Caughey *et al.* (206) correspondent aux ratios coût/Qualys différentiels.

***L'étude SURUSS (36) a raisonné en taux de détection fixé à 75, 80, 85 et 90 %. C'est pour cette raison que les résultats sont présentés sous forme d'intervalles.

Au 01/12/2006, 1 € = 0,6729 £

— *La particularité du contexte français*

L'étude de Rozenberg *et al.* de 2002 (137) a révélé que le coût par cas diagnostiqué était plus faible lorsqu'on associait **mesure de la clarté nucale et marqueurs sériques du 2^e trimestre** par rapport au dosage des marqueurs sériques seuls chez les femmes de moins de 38 ans (61 £ vs 80 £). Elle concluait que la mesure de la clarté nucale seule n'était pas un outil suffisamment performant pour dépister la trisomie 21, mais qu'associée au dépistage actuel, dans le cadre d'une stratégie de dépistage séquentiel en deux temps, elle permettait d'améliorer son taux de détection et de contenir le nombre de procédures diagnostiques invasives. Ce résultat est directement corrélé aux particularités françaises : dans les pays où une seule échographie (celle du 2^e trimestre) est recommandée pour le suivi de la grossesse et prise en charge par le système de soins national (la majorité des pays), l'introduction de la mesure de la clarté nucale au 1^{er} trimestre induit un surcoût puisqu'elle nécessite la mise en place d'une échographie (cela a été montré par les analyses de sensibilité de l'étude de Harris (209)). En France, trois échographies sont prises en charge au cours de la grossesse et la mesure de la clarté nucale fait partie de l'examen échographique du 3^e mois. Le coût marginal en France de la systématisation de cette mesure serait donc nul sauf en cas de revalorisation de l'acte échographique.

La variabilité des résultats des études internationales et l'absence d'étude française évaluant l'ensemble des techniques disponibles nous ont conduits à proposer une simulation de l'impact économique des stratégies de dépistage de la trisomie 21 tenant compte des particularités françaises.

II. MODÉLISATION DES STRATÉGIES DE DÉPISTAGE DE LA TRISOMIE 21 DANS LE CONTEXTE FRANÇAIS

Pour mesurer concomitamment les coûts et l'efficacité de plusieurs stratégies, le recours à la modélisation est particulièrement justifié. La modélisation est une représentation de la réalité du (ou des) phénomène(s) observé(s) qui possède l'avantage d'intégrer les résultats d'études épidémiologiques et cliniques sur la faisabilité et l'acceptabilité du dépistage, sur la performance des tests utilisés, mais aussi sur ses conséquences économiques. Elle permet notamment de clarifier les conditions et hypothèses minimales à remplir pour justifier l'expérimentation à grande échelle d'une stratégie de dépistage, notamment lorsque subsistent des incertitudes quant à l'efficacité du dépistage et à ses modalités les plus appropriées.

Dans un souci d'aide à la décision, ce chapitre propose une simulation de 5 stratégies de dépistage de la trisomie 21.

II.1. Caractéristiques du modèle

Le modèle est fondé sur un arbre de décision. Son objectif est de comparer les coûts et l'efficacité de cinq stratégies de dépistage de la trisomie 21 en France jusqu'à la phase de diagnostic (amniocentèse ou prélèvement des villosités chorionales et établissement du caryotype).

Le critère final d'efficacité du modèle n'est pas le nombre d'enfants porteurs de trisomie 21 à la naissance car le choix de ce critère implique de formuler des hypothèses sur l'attitude des femmes en matière d'interruption de grossesse et ne permet pas de rester cohérent avec l'objectif du dépistage de la trisomie 21 : fournir aux femmes l'information la plus fiable concernant la santé de leur enfant afin qu'elles fassent des choix éclairés sur l'issue de la grossesse.

— *Stratégies comparées*

Quatre stratégies de dépistage ont été comparées à la stratégie de référence en France décrite par l'arrêté du 27 mai 1997 (58), le dépistage par les marqueurs sériques du second trimestre (α -FP et hCG +/- œstriol) :

- dépistage séquentiel indépendant : mesure de la clarté nucale au 1^{er} trimestre + dosage des marqueurs sériques du 2^e trimestre (α -FP et hCG) mais le calcul du risque au 2^e trimestre ne combine pas le résultat des deux tests ;
- dépistage séquentiel en deux temps : mesure de la clarté nucale au 1^{er} trimestre + dosage des marqueurs sériques du 2^e trimestre (AFP et hCG) et calcul d'un risque unique au 2^e trimestre combinant les résultats des deux tests ;
- dépistage combiné au 1^{er} trimestre associant la mesure de la clarté nucale et les marqueurs sériques du 1^{er} trimestre (PAPP-A et β hCG) ;
- dépistage intégré associant les marqueurs sériques du 1^{er} et du 2^e trimestre + mesure de la clarté nucale. Les résultats sont fournis à la femme à l'issue des examens du 2^e trimestre. Le risque annoncé intègre alors les résultats des 3 tests.

— *Perspective de l'étude*

Le modèle présenté est placé dans la perspective de l'Assurance maladie, financeur du dépistage.

— *Coûts valorisés*

Le fait de retenir le point de vue de l'Assurance maladie implique de ne mesurer que les coûts supportés par cet acteur. Il s'agit des coûts directs du dépistage (tests notamment) et ceux liés à la phase de confirmation diagnostique (amniocentèse, choriocentèse, établissement du caryotype). Les autres coûts pouvant être liés au dépistage mais non supportés par l'Assurance maladie sont exclus par ce choix : prise en charge des enfants atteints de trisomie 21, coût réel de réalisation des analyses biologiques ou cytogénétiques pour les laboratoires, indemnités versées par les assureurs pour des plaintes pour pertes fœtales ou naissance d'un enfant atteint de trisomie 21 après un résultat faux négatif, coût pour les familles.

Par ailleurs, les coûts liés à l'IMG n'ont pas été valorisés puisqu'ils interviennent après le diagnostic et sont exclus de notre modèle.

— *Critères d'efficacité*

L'efficacité des stratégies de dépistage est mesurée par le nombre de cas diagnostiqués avec une trisomie 21 (indicateur d'efficacité principal). Le modèle fournit également des informations sur le nombre de pertes fœtales induites par la procédure diagnostique (indicateurs d'efficacité secondaires).

— *Ratios coût/efficacité*

Le modèle compare le coût total généré par la mise en place des cinq stratégies de dépistage (coût direct total) à leur efficacité médicale (nombre de cas diagnostiqués avec une trisomie 21). Cette information est synthétisée sous la forme d'un ratio coût/efficacité, dans notre modèle : le coût par cas diagnostiqué. Le modèle raisonne en coût et en efficacité différentiels par rapport à la stratégie de dépistage par les marqueurs sériques du 2^e trimestre (stratégie encadrée en France).

II.2. L'arbre de décision

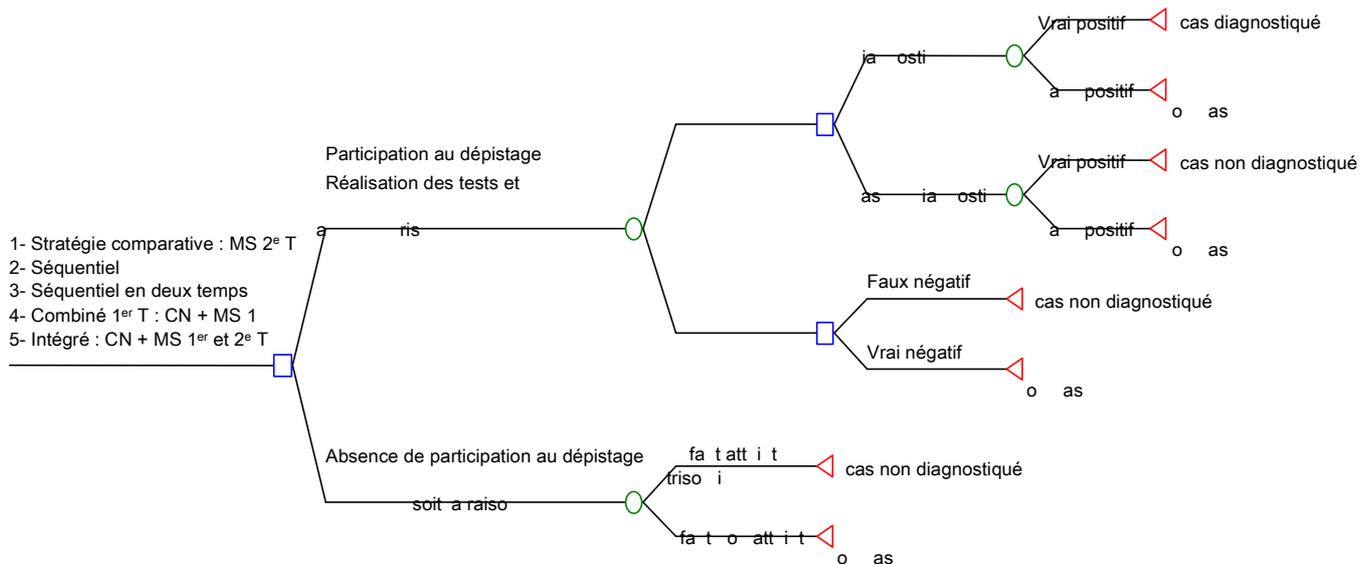
Le modèle est fondé sur un arbre de décision (*figure 1*) qui reprend les 5 stratégies décrites en II.1. Comme le cheminement des femmes est exactement le même pour chaque stratégie, l'arbre présenté ici est volontairement simplifié pour des raisons de présentation : l'ensemble des femmes de la population étudiée se voit proposer la même stratégie de dépistage. Elles sont libres d'accepter ou de refuser de participer. Si elles refusent, elles « sortent » de la stratégie de dépistage. Celles qui participent bénéficient de l'ensemble des tests de dépistage associés à la stratégie évaluée. Lorsque le risque d'avoir un enfant atteint de trisomie 21 est supérieur à 1/250 au moment du dépistage, un diagnostic à partir d'un prélèvement des villosités choriales ou d'une amniocentèse est proposé. Elles peuvent refuser ou accepter ce diagnostic. Si elles refusent, deux cas de figure peuvent se présenter :

- elles font partie des « vraies positives » du dépistage et dans ce cas, leur enfant est atteint de trisomie 21, non diagnostiquée ;
- elles font partie des « fausses positives » du dépistage et dans ce cas, leur enfant n'est pas atteint de trisomie et est donc un « non-cas ».

Lorsque les femmes acceptent le diagnostic, leur enfant peut être atteint de trisomie 21 (il s'agit alors d'un cas diagnostiqué) ou non (il s'agit alors d'un test « faux positif » du dépistage). La décision finale appartenant à la femme (IMG ou naissance d'un enfant atteint de trisomie 21) n'a pas été modélisée.

Les simulations ont été réalisées avec les logiciels DATA Professional (TreeAge Software Inc, Williamstown, Mass, États-Unis) et Microsoft Excel 2000.

Figure 1. Arbre de décision des stratégies de dépistage de la trisomie 21.



II.3. Hypothèses

La population incluse dans le modèle est celle des femmes enceintes sur 1 an (grossesses uniques, les grossesses gémellaires ayant été exclues). Toutefois, devant la difficulté d'estimer le nombre exact de femmes enceintes chaque année, nous avons retenu, en accord avec le groupe de travail, le nombre de naissances annuelles.

Afin de comparer au mieux les stratégies de dépistage entre elles, nous avons considéré que le taux de recours des femmes au dépistage était de 100 %. Une réflexion avec des taux de participation variables selon les stratégies a été menée dans le paragraphe II.6.

Afin de refléter les pratiques des laboratoires français (70) il a été considéré, lorsque cela était possible²⁶, que le dépistage par les marqueurs sériques était fondé sur le dosage de 2 marqueurs (AFP et hCG totale/ou fraction bêta de l'hCG).

Le modèle raisonne à taux de faux positifs fixé à 5 %, excepté pour la stratégie de dépistage séquentiel indépendant pour laquelle il n'existe pas de données à taux fixé. Dans ce contexte, le taux de faux positifs est obtenu avec un seuil de risque de 1/250.

La comparaison des stratégies de dépistage est fondée, dans un premier temps, sur une prévalence de la trisomie 21 identique pour chaque stratégie. Par la suite, afin de tenir compte des pertes fœtales spontanées, nous avons différencié les taux de prévalence des stratégies intervenant au 1^{er} ou 2^e trimestre de la grossesse (paragraphe II.6).

A priori, le prélèvement proposé à l'issue d'un dépistage au 1^{er} trimestre est un prélèvement des villosités chorales (PVC). Cependant, pour tenir compte de la possibilité pour les femmes de faire une amniocentèse même après un dépistage combiné au 1^{er} trimestre, nous avons valorisé la stratégie de dépistage combinée à partir de deux hypothèses :

1. toutes les femmes acceptent de faire un PVC ;
2. 50 % des femmes optent pour le PVC et 50 % des femmes optent pour l'amniocentèse.

Dans la stratégie de dépistage séquentiel indépendant ou en deux temps, il est probable qu'une partie des femmes dont le fœtus a une clarté nucale très augmentée se voit proposer un diagnostic prénatal d'emblée à l'issue de l'échographie. Nous ne disposons pas de données sur le nombre de femmes concernées et il n'existe pas de consensus sur le seuil de décision à retenir. Nous n'avons pas retenu cette hypothèse.

La performance du diagnostic (établissement du caryotype) à partir de l'amniocentèse comme du prélèvement des villosités chorales est maximale, c'est-à-dire que le taux de détection est de 100 % sans faux positifs.

La mesure de la clarté nucale fait partie de l'examen échographique du 1^{er} trimestre de la grossesse. Dans ce contexte, son coût n'a pas été valorisé dans l'analyse principale puisqu'il ne constitue pas un surcoût pour l'Assurance maladie. Une réflexion a été menée dans la partie II.7 pour tenir compte d'une potentielle revalorisation du tarif de cet acte dans le cas d'une intégration systématique au dépistage de la trisomie 21.

Le nombre de consultations a été supposé identique pour toutes les stratégies, leur coût n'a donc pas été inclus dans le modèle d'autant que ces consultations font partie du suivi de la grossesse et ne représentent donc pas un surcoût par rapport à la situation actuelle.

²⁶ Dans certaines études, notamment américaines, le dépistage se fonde sur le dosage de 3 ou 4 marqueurs sériques. En l'absence d'autres données disponibles, nous avons été parfois obligés de retenir ces études.

II.4. Paramètres du modèle

— Estimation des valeurs des variables principales

Les valeurs des variables principales sont issues de la littérature. Les données françaises ont été privilégiées lorsqu'elles étaient disponibles. Elles ont été complétées par des valeurs issues de publications internationales (*tableaux 16 et 17*).

L'analyse est fondée sur l'ensemble des grossesses uniques sur une année (France entière) : le chiffre retenu pour le modèle est celui de 800 000²⁷ (213).

Tableau 16. Probabilités communes à toutes les stratégies de dépistage.

Paramètre	Valeur de base [Intervalle de variation]	Commentaires et sources de données
Prévalence totale de la trisomie 21	19/10 000 ou 1/530	Cette prévalence a été calculée à partir de la répartition des naissances en France selon l'âge de la mère et du risque de trisomie 21 en fonction de l'âge maternel (213-215). Elle conduit à un nombre de cas attendu de 1 520 trisomies 21 pour 800 000 grossesses.
Taux de participation au dépistage	100%	
Taux de recours au diagnostic prénatal	95 % [85-100]	% des femmes appartenant au groupe à risque de 1/250 en France, données ABA (21).
Pertes fœtales liées à l'amniocentèse	0,75 % [0,5-1 %]	Évaluation technologique américaine de 2002 et lignes directrices canadiennes de 2005 (38,44)
Pertes fœtales liées au PVC	1,25 % [1-1,5 %]	Évaluation technologique américaine de 2002 et lignes directrices canadiennes de 2005 (38,44)

Tableau 17. Probabilités spécifiques aux différentes stratégies de dépistage.

Paramètre	Valeur de base	Source
Stratégie encadrée en France : MS 2^e T		
Probabilité que le dépistage soit positif (> 1/250)	0,05	
Sensibilité	0,6	Rozenberg <i>et al.</i> , 2002 et Wald <i>et al.</i> , 2003 (36,137)
Probabilité que le caryotype soit anormal quand le risque est > 1/250 (VPP dépistage)	0,0223	Calculé à partir des données de sensibilité, de spécificité et de prévalence
VPN	0,9992	Rozenberg <i>et al.</i> , 2002 et Wald <i>et al.</i> , 2003 (36,137)
Dépistage séquentiel indépendant		
Probabilité que le dépistage soit positif (> 1/250)	0,085	Rozenberg <i>et al.</i> , 2002 (137)
Sensibilité	0,81	Rozenberg <i>et al.</i> , 2002 (137)
Probabilité que le caryotype soit anormal quand le risque est > 1/250 (VPP dépistage)	0,0178	Calculé à partir des données de sensibilité, de spécificité et de prévalence
VPN	0,9996	Rozenberg <i>et al.</i> , 2002 (137)
Dépistage séquentiel en deux temps		
Probabilité que le dépistage soit positif (> 1/250)	0,05	Rozenberg <i>et al.</i> , 2002 (137)
Sensibilité	0,80	Rozenberg <i>et al.</i> , 2002 (137)

²⁷ Valeur Insee, arrondie pour simplifier le modèle

Tableau 17 (suite). Probabilités spécifiques aux différentes stratégies de dépistage.

Probabilité que le caryotype soit anormal quand le risque est > 1/250 (VPP dépistage)	0,0296	Calculé à partir des données de sensibilité, de spécificité et de prévalence
VPN	0,9996	Rozenberg <i>et al.</i> , 2002 (137)
1^{er} trimestre combiné : CN + MS		
Probabilité que le dépistage soit positif (> 1/250)	0,05	Rozenberg <i>et al.</i> , 2006, Wald <i>et al.</i> , 2003, Malone <i>et al.</i> , 2005 et Wapner <i>et al.</i> , 2003 (36,94,108,127)
Sensibilité	0,83	Rozenberg <i>et al.</i> , 2006, Wald <i>et al.</i> , 2003, Malone <i>et al.</i> , 2005 et Wapner <i>et al.</i> , 2003 (36,94,108,127)
Probabilité que le caryotype soit anormal quand le risque est > 1/250 = VPP	0,0306	Calculé à partir des données de sensibilité, de spécificité et de prévalence
VPN	0,9997	Rozenberg <i>et al.</i> , 2006, Wald <i>et al.</i> , 2003, Malone <i>et al.</i> , 2005 et Wapner <i>et al.</i> , 2003 (36,94,108,127)
Dépistage intégré 1^{er} et 2^e trimestre : CN + MS 1^{er} T + MS 2^e T		
Probabilité que le dépistage soit positif (> 1/250)	0,05	Wald <i>et al.</i> , 2003 et Malone <i>et al.</i> , 2005 (36,108)
Sensibilité	0,94	Rozenberg <i>et al.</i> , 2006, Wald <i>et al.</i> , 2003, Malone <i>et al.</i> , 2005 et Wapner <i>et al.</i> , 2003 (36,94,108,127)
Probabilité que le caryotype soit anormal quand le risque est > 1/250 = VPP	0,0346	Wald <i>et al.</i> , 2003 et Malone <i>et al.</i> , 2005 (36,108)
VPN	0,9999	Wald <i>et al.</i> , 2003 et Malone <i>et al.</i> , 2005 (36,108)

CN : clarté nucale ; MS : marqueur sérique ; VPP : valeur prédictive positive ; VPN : valeur prédictive négative.

— Données de coût

Dès lors que notre analyse se place sous l'angle de l'Assurance maladie, il est possible d'utiliser les tarifs issus de la CCAM et de la NABM pour mesurer les coûts (57,216).

Coût du dosage des marqueurs sériques : il n'existe qu'un acte concernant ce dosage. Il s'agit de l'acte 4004, intitulé : « *Dpn : dosage marqueurs risque trisomie 21 foetale (sang maternel)* ». Il est coté 145 B (B = 0,27 euro) soit 39,15 €. Il est pris en charge à 60 % par l'Assurance maladie, soit 23,5 €.

L'intitulé de l'acte ne précise pas la période de réalisation du dosage des marqueurs sériques, nous avons donc considéré que cette cotation serait identique pour un dosage au 1^{er} trimestre de la grossesse.

Coût de la phase de confirmation diagnostique : la phase de confirmation diagnostique comporte la réalisation d'un caryotype à partir de deux types de prélèvements :

- au 1^{er} trimestre : prélèvement des villosités choriales (codes JPHB001 et JPHB002, « *Choriocentèse ou placentocentèse* » et « *Biopsie du trophoblaste* »). Le tarif est le même quel que soit l'examen, soit 84,58 € ;
- au 2^e trimestre : amniocentèse (code : JPHJ002, « *Amniocentèse sur un sac amniotique unique, avec guidage échographique* »). Son tarif est de 68,58 €.

À ces coûts de prélèvement il faut ajouter le coût de l'établissement du caryotype dont le libellé figure dans la CCAM : code 0041, « *Caryotype constitutionnel prénatal avec culture* » au tarif de 1 300 B, soit 351 €.

Au total, le coût de la confirmation diagnostique est de 436 € pour un dépistage au 1^{er} trimestre et de 420 € pour un dépistage au 2^e trimestre. Ces actes sont pris en charge à 100 % par l'Assurance maladie puisqu'ils sont pratiqués sur des femmes présentant un risque particulier.

II.5. Résultats

Les *tableaux 18* et *19* présentent les résultats de l'analyse principale et la *figure 2* les résultats coût/efficacité des stratégies par rapport au dosage des marqueurs sériques du 2^e trimestre.

— Efficacité des stratégies de dépistage

En postulant un taux de participation au dépistage de 100 % et un taux de faux positifs fixé à 5 %, toutes les stratégies de dépistage se révèlent plus performantes que la stratégie de dépistage par les marqueurs sériques du 2^e trimestre, notamment en termes de taux de détection (*tableau 18*).

La stratégie de dépistage intégré s'impose comme la meilleure stratégie puisqu'elle possède à la fois le meilleur taux de détection (86,5 %) et le plus faible rapport pertes fœtales/nombre de cas diagnostiqués. Elle entraîne un nombre de faux négatifs de 91.

Le dépistage combiné présente un des meilleurs taux de détection (77 %) mais, du fait des hypothèses faites sur le taux de pertes fœtales lié au PVC (1,5 %), il se positionne parmi les plus mauvaises stratégies en termes de nombre de pertes fœtales/nombre de cas de trisomies diagnostiqués (0,4). Lorsqu'on suppose que la moitié des femmes optent pour un PVC et l'autre moitié pour une amniocentèse, ce rapport pertes fœtales/cas diagnostiqués est ramené à 0,32.

— Coût/ efficacité des stratégies

À l'image de la littérature internationale, les résultats de l'analyse coût/efficacité révèlent qu'il n'existe pas de stratégie à la fois plus efficace et moins coûteuse que le dépistage par les marqueurs sériques du 2^e trimestre. En revanche, deux stratégies dominent la stratégie de dépistage par les marqueurs sériques du 2^e trimestre : le dépistage combiné au 1^{er} trimestre et le dépistage séquentiel en deux temps.

Le dépistage séquentiel en deux temps permet de détecter plus de cas de trisomie 21 que le dépistage par les marqueurs sériques du 2^e trimestre mais à un coût total identique (voir *figure 2*, carré positionné sur l'axe des ordonnées). En outre, cette stratégie possède le plus faible rapport pertes fœtales/cas diagnostiqués (0,25).

Le dépistage combiné au 1^{er} trimestre présente également un rapport coût/efficacité favorable puisque le *tableau 19* indique que le diagnostic d'un cas de trisomie 21 supplémentaire, par rapport au dosage des marqueurs sériques du 2^e trimestre, implique de payer 1 930 € quand toutes les femmes ont recours au PVC et 965 € quand la moitié des femmes optent pour un PVC et l'autre pour une amniocentèse. Ce dépistage permet de diagnostiquer plus de cas de trisomie 21 que le dépistage séquentiel en deux temps et induit une augmentation de nombre de cas détectés de 37 % par rapport au dépistage par les marqueurs sériques du 2^e trimestre avec une augmentation du coût de 1 à 2 % selon les hypothèses (*figure 2*).

Sur la *figure 2*, on constate que si la stratégie de dépistage intégré est la plus performante au niveau clinique, c'est également la plus coûteuse. Ce dépistage (symbolisé par un triangle) se trouve en haut à droite du graphique : il permet de détecter 54 % de cas de trisomie 21 en plus que la stratégie de dépistage par les marqueurs sériques du 2^e trimestre mais entraîne également une augmentation du coût du dépistage de 55 %. Le *tableau 19* indique que par rapport à la stratégie de dosage des marqueurs sériques du 2^e trimestre, il faut

consentir plus de 40 000 euros pour diagnostiquer un cas supplémentaire de trisomie 21 avec le dépistage intégré.

Enfin, la simulation indique que la stratégie de dépistage réalisée couramment en France, à savoir le dépistage séquentiel indépendant, se compare moins favorablement aux autres stratégies en termes médico-économiques. En effet, elle présente un rapport coût/efficacité différentiel de 36 993 € par rapport à la stratégie de dépistage par les marqueurs sériques du 2^e trimestre et également un rapport pertes fœtales/cas diagnostiqués élevé.

Tableau 18. Résultats cliniques du dépistage (taux de faux positifs fixé à 5 %).

Stratégie	Nb de T21 diagnostiquées	Sensibilité de la stratégie**	Rapport pertes fœtales/cas diagnostiqués	Faux négatifs
Marqueurs sériques du 2 ^e T	849	56 %	0,34	609
Dépistage séquentiel en 2 temps	1 123	74 %	0,25	304
Dépistage séquentiel indépendant	1 151	76 %	0,42	289
Dépistage combiné avec toutes les femmes acceptant le PVC	1 164	77 %	0,4	259
Dépistage combiné avec 50 % des femmes acceptant le PVC et 50 % l'amniocentèse	1 164	77 %	0,32	259
Dépistage intégré	1 313	86,5 %	0,22	91

** Le calcul de la sensibilité a été fait par rapport au nombre de trisomies 21 attendues en France soit 1 520 ; PVC : prélèvement des villosités chorales.

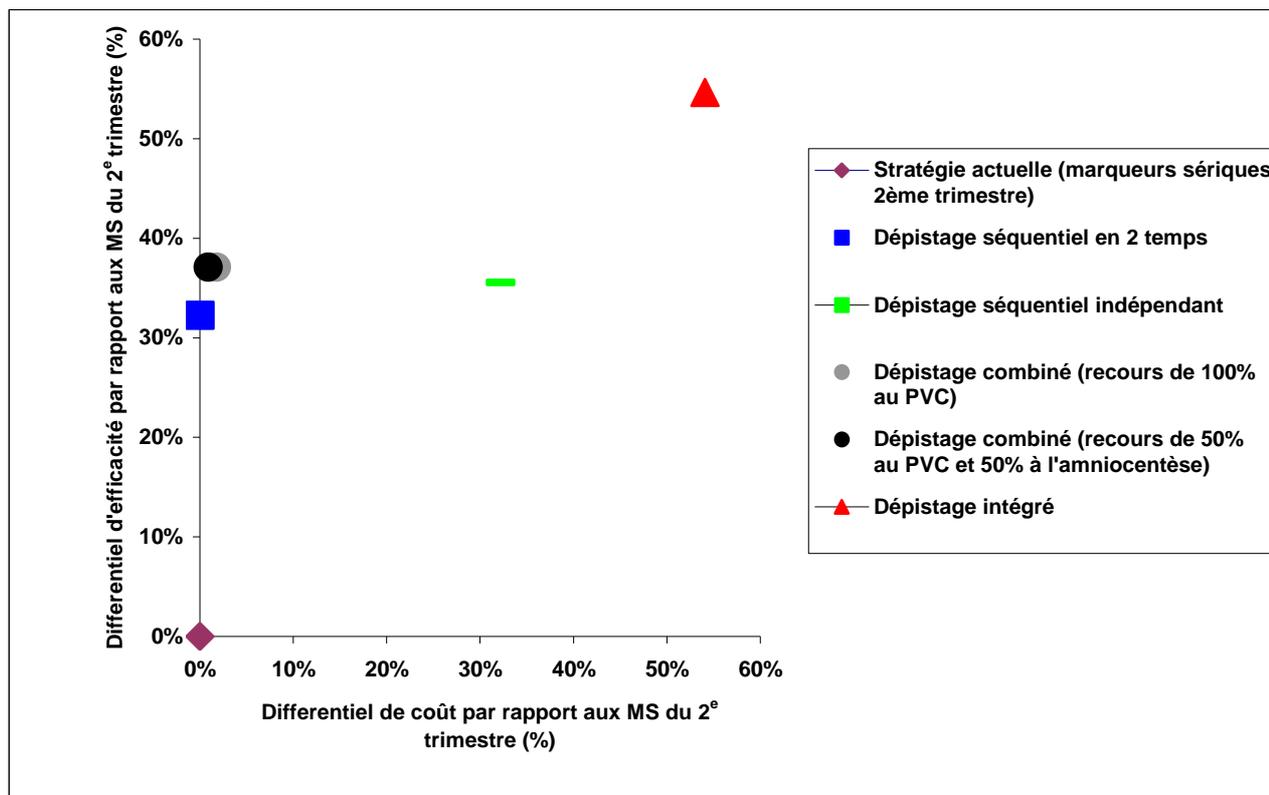
La sensibilité observée des stratégies est inférieure aux sensibilités théoriques utilisées pour le modèle puisque 5 % des femmes, dans notre modèle, décident de ne pas recourir au diagnostic prénatal.

Tableau 19. Analyse coût/efficacité différentielle pour une cohorte de 800 000 grossesses (FP = 5 %).

Stratégie	Efficacité du dépistage : nb de T21 diagnostiquées	Coût total (K€)	C/E différentiel (€)*	C/E différentiel (€)**
Marqueurs sériques du 2 ^e trimestre	849	34 760	–	–
Dépistage séquentiel en 2 temps	1 123	34 760	0	0
Dépistage séquentiel indépendant	1 151	45 932	36 993	401 713
Dépistage combiné avec toutes les femmes acceptant le PVC	1 164	35 368	1 930	- 811 461
Dépistage intégré avec taux de participation	1 313	53 560	40 521	124 186

* Par rapport à la stratégie de référence : le dépistage par les marqueurs sériques du 2^e trimestre ; ** par rapport à la stratégie précédente dans le tableau ; FP : faux positif ; C/E : coût/efficacité ; PVC : prélèvement des villosités chorales.

Figure 2. Représentation graphique de la différence de coût et d'efficacité des stratégies de dépistage par rapport au dépistage par les marqueurs sériques du 2^e trimestre.



Lecture du graphique : chaque stratégie de dépistage est représentée par un symbole. L'axe des ordonnées indique en % le nombre de trisomies 21 supplémentaires détectées par la stratégie en question par rapport au dépistage par les marqueurs sériques du 2^e trimestre (losange (0,0)). L'axe des abscisses indique en % le coût total supplémentaire induit par la stratégie par rapport au dépistage par les marqueurs sériques du 2^e trimestre (losange (0,0)). Ainsi, le dépistage séquentiel indépendant (trait vert) permet de diagnostiquer 36 % de trisomies 21 de plus que le dosage des marqueurs sériques du 2^e trimestre, mais avec un coût augmenté de 32 %.

II.6. Sensibilité du modèle aux taux de prévalence, participation et coût des actes

— Taux de prévalence

Notre modèle suppose que la prévalence de la trisomie 21 est stable au cours du temps alors qu'en réalité, elle baisse avec l'âge gestationnel du fait de pertes fœtales spontanées intervenant à chaque trimestre. À partir des données de Dunstan et Nix (107) et de Spencer (103), nous avons corrigé les taux de prévalence en retenant un taux moyen de pertes fœtales de 8 % entre le 1^{er} et le 2^e trimestre. Cela conduit à une prévalence au 2^e trimestre de la grossesse de 17,5/10 000 qui concerne toutes les stratégies de dépistage excepté le dépistage combiné réalisé uniquement au 1^{er} trimestre.

Si la variation des taux de prévalence a modifié le nombre de cas de trisomie 21 diagnostiqués, et donc les ratios coût/efficacité différentiels par rapport au dépistage par les marqueurs sériques du 2^e trimestre, la hiérarchie des stratégies n'a pas été remise en cause :

- marqueurs sériques du 2^e trimestre (stratégie de référence) : 783 cas diagnostiqués ;
- dépistage séquentiel en deux temps : 1 037 cas diagnostiqués, différentiel de coût et d'efficacité par rapport à la stratégie de référence : 0 ;
- dépistage combiné : 1 164 cas diagnostiqués, différentiel de coût et d'efficacité : 798 à 1 596 € selon les hypothèses faites sur la technique de diagnostic utilisée ;

- dépistage séquentiel indépendant : 1 061 cas diagnostiqués, différentiel de coût et d'efficacité par rapport à la stratégie de référence : 40 121 € ;
- dépistage intégré : 1 212 cas diagnostiqués, différentiel de coût et d'efficacité par rapport à la stratégie de référence : 43 779 €.

— *Taux de participation*

Notre modèle suppose que les taux de participation aux stratégies de dépistage sont de 100 %. Si ce taux est justifié pour envisager une comparaison rigoureuse des stratégies, il n'est pas représentatif de la réalité : certaines femmes décideront de ne pas recourir au dépistage, d'autres ne pourront pas bénéficier du dépistage au 1^{er} trimestre en raison des délais de consultation. Enfin, on peut supposer, au regard des études sur les préférences des femmes, que les taux de participation aux stratégies de dépistage différeront, certaines stratégies étant privilégiées par les mères. Nous avons fait varier les taux de participation pour tenir compte :

- de la situation française de recours au dépistage par les marqueurs sériques du 2^e trimestre : un taux de participation de 75 % a donc été appliqué à la stratégie de référence (21,67,137) ;
- du fait qu'en France, toutes les femmes ne déclarent pas leur grossesse avant la fin de 1^{er} trimestre (5 % d'entre elles d'après l'enquête périnatale de 2003 (67)) : un taux de participation de 70 % a été appliqué aux stratégies débutant au 1^{er} trimestre de la grossesse (dépistages séquentiels, combiné et intégré) ;
- du fait que les femmes auraient une moindre préférence pour les stratégies de dépistage s'étalant sur deux trimestres (voir chapitre « Préférences des femmes »), et que ces stratégies peuvent entraîner des pertes de vue entre les deux trimestres (20 % dans l'étude SURUSS (36)) : les taux de participation des stratégies réalisées sur deux trimestres ont été variés, de 50 à 70 %.

La variation du nombre de femmes participant au dépistage a logiquement fait varier les coûts totaux de chaque stratégie pour l'Assurance maladie et le nombre de trisomies 21 diagnostiquées (résultats non présentés).

En termes de rapport coût/efficacité, les stratégies de dépistage combiné et séquentiel en deux temps devenaient dominantes, c'est-à-dire à la fois plus efficaces et moins coûteuses que le dépistage par les marqueurs sériques du 2^e trimestre. Elles permettaient d'économiser respectivement 7 332 euros et 11 587 euros par cas supplémentaire diagnostiqué. Lorsqu'on considérait que les femmes ne se présentant pas au 1^{er} trimestre (5 %) avaient recours à un dépistage par les marqueurs sériques du 2^e trimestre, les stratégies combinée et séquentielle en deux temps n'étaient plus des stratégies dominantes mais conservaient des ratios coût/efficacité différentiels acceptables.

La variation des taux de participation n'a jamais remis en cause la hiérarchie des stratégies établie à la suite de l'analyse principale : la stratégie de dépistage intégrée, quel que soit son taux de participation (50, 70 ou 100 %), restait la stratégie la plus performante mais également la plus coûteuse : il fallait consentir entre 35 et 40 K€ par cas diagnostiqué supplémentaire par rapport à la stratégie de dépistage par les marqueurs sériques du 2^e trimestre. La stratégie de dépistage séquentiel indépendant était, comme dans l'analyse principale, une stratégie peu intéressante en termes médico-économiques (différentiel coût/efficacité : 35 000 euros).

II.7. Limites du modèle

— *Performance clinique des stratégies*

Certaines études cliniques ayant servi à ce modèle se fondent sur un dosage de 3 ou 4 marqueurs sériques au 2^e trimestre, ce qui accroît le taux de détection des stratégies de dépistage les utilisant. Or, en France, la majorité des laboratoires réalise le dosage de 2 marqueurs. Les performances des stratégies de dépistage sont donc surestimées dans le modèle, notamment pour la stratégie de dépistage intégré qui a utilisé les données d'études fondées sur 3 ou 4 marqueurs.

— *Coût de la mesure de la clarté nucale*

Nous n'avons pas valorisé la mesure de la clarté nucale qui est déjà intégrée dans l'échographie du 1^{er} trimestre prise en charge par l'Assurance maladie. La systématisation de cette mesure soulève la question de la formation de l'ensemble des professionnels impliqués ainsi que la mise en place de contrôles qualité systématiques (voir la partie « Considérations organisationnelles »). Ces procédures ont un coût mais qui sera absorbé dans le temps par le nombre important de mesures de la CN faites (si toutes les femmes enceintes en bénéficient, le coût de ces procédures par femme enceinte au cours du temps sera probablement minime). Toutefois, on peut imaginer que le temps d'examen sera allongé par la nécessaire assurance qualité accompagnant la mesure de la clarté nucale. L'allongement de la durée de l'acte devrait entraîner sa revalorisation et donc un coût supplémentaire pour l'Assurance maladie.

Dans notre modèle, dès lors que toutes les stratégies incluent la mesure de la clarté nucale (sauf la stratégie de référence), la hiérarchie des stratégies en termes de coût/efficacité différentiel ne serait pas modifiée. Toutefois, une augmentation du tarif de l'acte induirait une augmentation du coût total de chaque stratégie.

— *Autres coûts induits par le dépistage*

Notre simulation s'est placée dans la perspective de l'Assurance maladie, ce qui n'autorisait pas la valorisation de tous les coûts liés au dépistage. L'introduction d'une nouvelle stratégie se trouvera probablement confrontée à la nécessité de moyens humains supplémentaires, du fait d'une augmentation des analyses sur trophoblastes par exemple (techniciennes de laboratoire), ou la systématisation de la mesure de la clarté nucale (augmentation du temps de l'examen échographique). Ces coûts viendront majorer le coût total des stratégies proposées.

— *Les productions jointes du dépistage*

Le dépistage par échographie *via* la mesure de la clarté nucale ou même le dosage par les marqueurs sériques du 1^{er} et du 2^e trimestre permettent de détecter d'autres anomalies que la trisomie 21 (voir partie sur l'impact potentiel des stratégies) à coût total identique. Il s'agit notamment des problèmes cardiaques, des autres anomalies chromosomiques et du dépistage des RCIU, des pathologies toxémiques et des complications prénatales. Ces productions jointes du programme public devraient être prises en compte dans l'évaluation des stratégies de dépistage, ce qui n'a jamais été fait par les études économiques ni dans notre modèle.

III. CONCLUSION SUR L'APPROCHE ÉCONOMIQUE DU DÉPISTAGE DE LA TRISOMIE 21

La revue de la littérature a montré que les études économiques étaient globalement en faveur des stratégies de dépistage débutant au 1^{er} trimestre de la grossesse. Une seule étude française a été identifiée : elle a comparé l'association de la mesure de la clarté nucale

et la stratégie de dépistage par les marqueurs sériques du 2^e trimestre et a conclu que cette stratégie présentait un ratio coût/efficacité favorable.

Le modèle présenté permet d'établir une hiérarchie des stratégies nouvellement disponibles pour le dépistage de la trisomie 21 en termes de coût et d'efficacité en France. Ses résultats sont assez concordants avec ceux issus de la littérature économique. Ils révèlent notamment que toutes les stratégies de dépistage sont plus performantes en termes cliniques (taux de détection, rapport pertes fœtales/cas de trisomie diagnostiqués) que la stratégie de référence en France, à savoir le dosage des marqueurs sériques du 2^e trimestre.

À l'image de la littérature internationale, le modèle révèle également qu'aucune stratégie ne s'avère à la fois plus efficace et moins coûteuse que le dosage des marqueurs sériques du 2^e trimestre (sauf lorsqu'on fait varier les taux de participation). En revanche, deux stratégies dominent la stratégie de dépistage par les marqueurs sériques du 2^e trimestre : le dépistage combiné au 1^{er} trimestre et le dépistage séquentiel en deux temps.

La décision d'introduire une stratégie plutôt qu'une autre sur la base des coûts par cas diagnostiqué dépend de : 1) la propension à payer de l'Assurance maladie pour le dépistage (c'est-à-dire, combien est-elle prête à dépenser pour gagner en efficacité) ; 2) l'importance accordée à chaque paramètre clinique : privilégie-t-on le taux de détection ? le nombre de pertes fœtales ? ; 3) les préférences des femmes.

Si on privilégie le critère de propension à payer du financeur, les résultats de notre modèle penchent en faveur du dépistage séquentiel en deux temps (intégrant clarté nucale au 1^{er} trimestre et marqueurs sériques du 2^e trimestre) qui domine la stratégie de dépistage par les marqueurs sériques du 2^e trimestre puisqu'il permet de diagnostiquer 32 % de trisomies 21 en plus que le dépistage par les marqueurs sériques du 2^e trimestre mais au même coût. Toutefois, deux remarques doivent être faites à l'encontre de ce dépistage :

- ses performances cliniques sont mal connues puisque seules 2 études ont été recensées dans la littérature et qu'elles présentaient des limites méthodologiques (137,139) ;
- elle s'étale sur 2 trimestres et peut remporter une moindre adhésion des femmes qui, d'après les études sur les préférences, préfèrent les stratégies réalisées le plus tôt possible dans la grossesse.

La stratégie de dépistage intégré est la stratégie de choix si on privilégie les paramètres cliniques de détection et de nombre de pertes fœtales. Toutefois, elle s'avère extrêmement coûteuse et ne présente pas un ratio coût/efficacité favorable par rapport aux autres stratégies. De même que pour le dépistage séquentiel en deux temps, sa réalisation sur 2 trimestres pourrait entraîner une moindre adhésion des femmes.

Le dépistage combiné au 1^{er} trimestre de la grossesse peut être également considéré comme une stratégie dominante (plus efficace que le dépistage par les marqueurs sériques du 2^e trimestre et présentant un ratio coût/efficacité acceptable de 965 à 1 930 € par cas diagnostiqué supplémentaire selon les hypothèses retenues). Son rapport pertes fœtales/cas de trisomie diagnostiqués est moins bon que les autres stratégies, du fait des pertes fœtales liées au PVC. Il s'améliore sensiblement lorsqu'une partie des femmes opte pour une amniocentèse. D'après les études sur les préférences individuelles, cette stratégie est en général bien classée par les femmes.

CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES

I. INTRODUCTION

Selon un groupe de travail de l'Union nationale des associations de parents et amis de personnes handicapées mentales (UNAPEI), cité dans l'expertise collective de l'Inserm (24), « *Il y a problème éthique quand une décision ne dépend pas des seules données objectives de la situation ou de son coût financier mais quand on se trouve retenu : soit par des considérations juridiques, morales, idéologiques ou même des répugnances personnelles, [...], soit parce que dans la situation, on se trouve confronté à des obligations ou des demandes difficiles à concilier, [...]* ».

Le dépistage et le diagnostic prénatals de la trisomie 21 relèvent de cette définition dans la mesure où ils peuvent entraîner une décision d'interruption de grossesse. En la matière, des divergences de point de vue et de principes peuvent exister entre les femmes, les professionnels de santé, des groupes sociaux, philosophiques, ou religieux.

La réflexion sur la place de nouvelles stratégies de dépistage de la trisomie 21 est l'occasion de rappeler quelques principes éthiques qui sous-tendent le déroulement de ce dépistage et les questions qui peuvent être soulevées par la modification de la stratégie en vigueur.

II. LA MISE EN ŒUVRE DES PRINCIPES ÉTHIQUES DE BASE

Les principes éthiques de base de la médecine adaptés au dépistage prénatal interviennent quelle que soit la stratégie de dépistage adoptée. Il s'agit de : l'autonomie de la personne, la « non-malfaisance » (traduction du terme anglais « *non-maleficence* »), la « bienfaisance » (traduction du terme « *beneficence* ») et la justice (24,26,217).

II.1. Le respect de l'autonomie de la personne : information et consentement

C'est le principe éthique majeur du dépistage et du diagnostic prénatal. L'avis du Comité consultatif national d'éthique de 1985 sur le diagnostic prénatal et périnatal (218) en fait état à plusieurs reprises :

- 1- « La décision de poursuivre ou d'interrompre la grossesse appartient en dernier ressort aux couples en vertu de la loi. »
- 2- « La décision d'interruption de grossesse appartient aux parents dûment informés sur le résultat des examens. »
- 3- « Il convient de prendre garde que l'information ne puisse être prise comme une pression exercée sur eux. »
- 4- « Il ne saurait être fait grief aux parents de s'opposer au diagnostic prénatal ou à l'interruption de grossesse. »

Le principe d'autonomie signifie que toutes les décisions de participation au dépistage, d'acceptation du diagnostic ou d'interruption de grossesse, appartiennent à la femme et relèvent de sa vie privée. Grâce à ce principe, la démarche de dépistage est une décision individuelle indépendante de toute contrainte ou pression dont les femmes restent maîtresses à toutes les étapes. Le respect de cette autonomie exige :

- que la femme ait une compréhension complète des implications de ses décisions et qu'elle consigne son accord dans un consentement écrit. Cette compréhension

implique une information simple, intelligible et adaptée (30) sur la nature de l'examen, la signification des résultats, l'existence éventuelle d'une prévention ainsi que ses contraintes, les implications d'un recours ou d'un non-recours au dépistage, mais également sur la trisomie 21 elle-même, l'espérance de vie des personnes atteintes et les possibilités de développement et d'intégration sociale²⁸. L'information doit éviter qu'il y ait une confusion dans l'esprit des femmes entre la découverte de l'appartenance à un groupe à risque et la certitude d'une trisomie chez le fœtus (30). Cette information doit être directe mais non directive, orale, et faire l'objet d'un support écrit (27). Le consentement doit être recueilli pour le dépistage puis pour le diagnostic : le modèle de consentement est fixé par arrêté du ministre chargé de la santé (54,55) ;

- que l'information délivrée par les professionnels de santé soit la plus objective possible. Au cours de la séance d'information, c'est le point de vue de la femme, ses valeurs et ses attentes qui sont discutés, les valeurs du professionnel de santé en sont exclues (217). De même, le professionnel de santé ne devrait pas formuler de recommandations sur la conduite à tenir (217). Certaines femmes peuvent arriver en consultation avec des convictions affirmées sur le dépistage/diagnostic prénatal. Elles sont en droit de refuser l'information et de rester « ignorantes » sur les stratégies prénatales et leurs implications. La préservation du principe d'autonomie suppose de respecter ce choix : en effet, en leur fournissant une information qu'elles ne désirent pas, on risque de les mettre face à des préoccupations qu'elles n'avaient pas souhaitées (219) ;
- que le dépistage ne soit pas présenté comme une obligation sociale. La femme doit pouvoir faire ses choix en dehors de toute influence. Même si elle se voit proposer une stratégie de dépistage, collectivement admise et organisée, la non-obligation de participation devrait lui être rappelée. De même, la décision préalable de pratiquer une IMG en cas d'anomalie du fœtus ne doit pas être une condition pour entrer dans le dépistage.

II.2. Bienfaisance et non-malfaisance : un rôle revenant au professionnel de santé

L'application de ces deux principes relève de la compétence du professionnel de santé. Celui-ci se doit de fournir les informations précises et appropriées nécessaires à l'exercice d'autonomie de la femme, il doit accepter le refus d'une femme de s'engager dans la démarche ou de la poursuivre (en France le consentement peut être retiré à tout moment), mais également apporter un soutien pour améliorer le bien-être de la mère et de son entourage familial et prévenir les éventuelles conséquences psychologiques de la situation à laquelle elle est confrontée (anxiété, dépression, etc.) (220,221). Ce soutien doit intervenir à toutes les étapes de la stratégie de dépistage puis de diagnostic prénatal : participation au dépistage, remise des résultats, décision d'IMG. L'information doit se poursuivre après les examens pour pallier les éventuelles répercussions psychologiques des résultats (27).

II.3. Le principe de justice

Il concerne principalement l'égalité de traitement dans l'accès au dépistage en dehors de toute considération d'ethnie, de religion, de nationalité (217). C'est le principe qui a prévalu dans l'extension du dépistage de la trisomie 21 à l'ensemble des femmes enceintes et non plus à celles uniquement âgées de 38 ans et plus. Le respect de ce principe implique également une prise en charge de qualité égale pour les femmes, qu'elles acceptent ou refusent la naissance d'un enfant trisomique.

Une modification de la stratégie actuelle et/ou l'introduction de nouvelles stratégies de dépistage devraient respecter ce principe fondamental : l'organisation du dépistage et

²⁸ Au sujet de l'information, voir discussion du chapitre sur *l'acceptabilité des stratégies de dépistage*.

son niveau de qualité devraient être homogènes sur le territoire national afin d'éviter toute perte de chance parmi les femmes enceintes. *A contrario*, il n'est pas envisageable de priver des femmes enceintes d'une technique de dépistage si elle est disponible et de qualité dans une zone géographique et pas dans une autre.

Une modification de la stratégie de dépistage implique également que la qualité de l'information délivrée soit la même pour toutes les femmes, ce qui impose une homogénéisation des connaissances des professionnels de santé qui ne peut être obtenue que par le biais de la formation.

III. NOUVELLES STRATÉGIES DE DÉPISTAGE : NOUVELLES QUESTIONS ÉTHIQUES ?

Ce chapitre a pour objectifs de formuler les questions éthiques qui peuvent être soulevées par les nouvelles techniques/stratégies de dépistage. Elles sont issues de la littérature ou de la réflexion menée tout au long de ce rapport. La HAS, en accord avec son groupe de travail, a proposé des éléments de réponse à ces questions. Toutefois, n'ayant aucune légitimité officielle en matière d'éthique, la HAS encourage le CCNE à se prononcer par un avis sur les nouvelles possibilités de dépistage de la trisomie 21.

— *La situation actuelle*

On observe une coexistence de pratiques hétérogènes en matière de dépistage et notamment une utilisation systématique à certains endroits du territoire de la mesure de la clarté nucale comme test de dépistage : cette situation est-elle éthiquement acceptable ?

Au moins trois principes éthiques de base ne seraient pas respectés par le contexte actuel de dépistage :

- le principe de justice : il n'existe pas d'égalité d'accès à des soins de qualité en France, car la qualité de la mesure de la clarté nucale n'est pas homogène sur le territoire ;
- le respect de l'autonomie : devant l'absence de combinaison des risques obtenus par des tests de dépistage différents (l'âge, la clarté nucale, les marqueurs sériques du 2^e trimestre), les femmes sont tributaires de la valeur accordée par chaque professionnel aux tests de dépistage [ex. :une femme enceinte de 38 ans ayant bénéficié d'une échographie de qualité au 1^{er} trimestre peut se voir annoncer un risque de trisomie 21 de 1 % par un professionnel estimant que l'âge maternel est une indication d'amniocentèse et qu'il ne convient pas de tenir compte des autres éléments disponibles pour recalculer ce risque (échographie, marqueurs sériques). Un autre professionnel, estimant que l'ensemble des paramètres disponibles doit être pris en compte pour le calcul, pourrait fournir un risque différent];
- le principe de bienfaisance ne serait pas respecté si on considère l'anxiété engendrée par des dépistages successifs (âge maternel, puis clarté nucale, puis marqueurs du 2^e trimestre, puis échographie à 22 SA) pouvant indiquer à chaque fois des risques différents.

— *Le dépistage au premier trimestre de la grossesse*

La mise en œuvre du dépistage au 1^{er} trimestre de la grossesse peut-elle répondre au principe de justice ?

Toute la population française ne bénéficiera pas en même temps de l'assurance qualité de la mesure de la clarté nucale du 1^{er} trimestre (dans la mesure où certaines régions ont commencé à la développer en 2006 et d'autres non), ni même d'une disponibilité de l'offre de soins (étant donné les perspectives démographiques de

l'échographie obstétricale dans certaines régions). En ce sens, le principe de justice peut ne pas être respecté momentanément.

Ces programmes locaux doivent être assortis d'un contrôle de qualité, dont l'absence serait considérée par la HAS comme non éthique.

L'interruption de grossesse d'un fœtus trisomique vers 13 semaines d'aménorrhée est-elle contraire au principe de non-malfaisance, dans la mesure où dans un certain nombre de cas, la grossesse aurait pu s'interrompre spontanément ?

D'après le groupe de travail, les pertes fœtales spontanées, lorsqu'elles interviennent à 12 ou 13 SA, sont déjà considérées comme tardives. Or, les professionnels de santé préfèrent, autant que possible, éviter les interruptions de grossesse tardives et enfin, les femmes enceintes tendent également à privilégier un diagnostic prénatal précoce.

La mise en place d'un dépistage combiné au 1^{er} trimestre de la grossesse ne serait donc pas contraire au principe de non-malfaisance, d'autant plus qu'il offre la possibilité aux femmes de connaître l'étiologie de ces pertes fœtales.

— *Le dépistage intégré*

Est-il éthique de mettre en place une stratégie de dépistage imposant à la femme d'attendre plusieurs semaines avant d'obtenir ses résultats et prendre toute décision ?

La HAS, en accord avec son groupe de travail, considère que les stratégies de dépistage intégré au 1^{er} et au 2^e trimestre ne respectent pas le principe d'autonomie de la personne, même lorsqu'elles sont correctement expliquées à la femme et comprises, notamment parce que l'information concernant les résultats des tests au 1^{er} trimestre n'est pas transmise aux femmes enceintes jusqu'à l'obtention des résultats du 2^e trimestre (222).

— *La combinaison de plusieurs tests de dépistage pose-t-elle des problèmes éthiques ?*

A priori non, si les risques mesurés à partir de plusieurs tests de dépistage sont intégrés dans le calcul d'un seul et même risque qui sera expliqué à la femme et que la stratégie de dépistage ne fait pas l'objet d'une rétention d'information. Dans cette situation, on se trouve plus confronté à une question technique de qualité de l'information fournie plutôt que devant un problème éthique fondamental. Cela impose des exigences en matière d'information délivrée par les professionnels afin d'éviter de complexifier les choix des femmes et des couples.

CONSIDÉRATIONS ORGANISATIONNELLES

Dans le cas de la trisomie 21, les considérations organisationnelles ont une importance particulière. Au-delà de la performance, de l'acceptabilité, de la sécurité ou de l'efficacité, les stratégies de dépistage se doivent d'être simples, reproductibles et accessibles. Le développement de nouveaux tests de dépistage, en particulier la mesure échographique de la clarté nucale, soulève des interrogations particulières en matière de qualité de réalisation. La complexification des processus de dépistage doit également faire envisager le problème spécifique de l'accès au dépistage et au diagnostic prénatal. L'objectif de ce chapitre n'est pas de répondre à l'ensemble des questions pratiques soulevées par l'évolution éventuelle des stratégies de dépistage de la trisomie 21, mais de distinguer les éléments les plus importants qui devront faire l'objet de réflexions complémentaires. Les aspects médico-légaux et les implications assurantielles du dépistage prénatal de la trisomie 21 n'ont, en particulier, pas été abordés.

I. LA NÉCESSAIRE ASSURANCE QUALITÉ DU DÉPISTAGE

I.1. Le modèle du contrôle de la qualité de la mesure des marqueurs sériques dans le sang maternel

I.1.1. Principes du contrôle de la qualité en biologie médicale

La notion de contrôle qualité est une exigence depuis longtemps reconnue en matière de biologie médicale. Ainsi tout laboratoire autorisé à réaliser des analyses de biologie médicale doit satisfaire au Guide de bonne exécution des analyses médicales (GBEA), qui figure en annexe de l'arrêté du 26 novembre 1999 (223), modifié par l'arrêté du 26 avril 2002 (224).

Cette notion recouvre deux éléments complémentaires (225) :

- « le contrôle de qualité interne dont l'objectif est de valider un dosage en étudiant la variabilité des résultats obtenus en analysant un même échantillon « test » dosé de la même manière que les échantillons des patients. La plupart des fournisseurs de réactifs proposent des contrôles adaptés aux paramètres et aux automates ;
- le contrôle de qualité externe qui permet d'étudier la variabilité inter-laboratoire, inter-technique et intra-technique grâce à l'analyse d'un même échantillon dans plusieurs laboratoires utilisant ou non les mêmes procédures techniques ».

I.1.2. Contrôle de qualité des marqueurs sériques maternels

Dans le cas du dosage des marqueurs sériques maternels au 2^e trimestre de la grossesse, ces deux types de contrôle qualité ont été mis en place.

— Contrôle de qualité interne

La plupart des fournisseurs proposent des échantillons de contrôle pour chacun des paramètres disponibles.

« La qualité des résultats ne dépend pas seulement de l'exactitude analytique des dosages puisque le calcul de risque repose sur la conversion des valeurs brutes de chaque marqueur en multiple de la médiane pour l'âge gestationnel (MoM). Ainsi, la médiane utilisée en référence par un laboratoire et un couple logiciel-réactif doit coïncider avec la médiane réellement observée dans la population du laboratoire. Une façon de surveiller la reproductibilité de l'ensemble du processus consiste à suivre au

cours du temps le taux de faux positifs par tranche d'âge maternel qui doit rester constant » (225).

— *Contrôle de qualité externe*

Plusieurs organismes nationaux et internationaux fournissent des contrôles permettant de réaliser de manière volontaire une évaluation externe de la qualité (225) :

- le contrôle Chambéry²⁹ : deux échantillons de sérums à doser quatre fois par an et dosage de chaque paramètre une fois par semaine ;
- le contrôle NEQAS³⁰ : trois sérums différents à doser chaque mois ;
- le contrôle CAP Survey³¹ : cinq sérums différents à doser trois fois par an.

Les marqueurs sériques maternels du 2^e trimestre font également partie des analyses vérifiées par le contrôle national de qualité de l'Afssaps.

Ce modèle pourrait être transposé facilement à la mesure des marqueurs sériques au 1^{er} trimestre. Le NEQAS propose d'ailleurs d'ores et déjà un contrôle de qualité pour le dosage de ces marqueurs sériques.

I.2. La question du contrôle qualité de la mesure de la clarté nucale

Une question plus complexe concerne la mise en œuvre d'une démarche d'assurance qualité pour la mesure échographique de la clarté nucale. Celle-ci est rendue nécessaire par les caractéristiques particulières de ce test de dépistage.

I.2.1. La nécessité d'une assurance qualité pour la mesure de la clarté nucale

— *Un problème de reproductibilité*

Toute stratégie de dépistage intégrant une mesure échographique de la clarté nucale au 1^{er} trimestre est confrontée à un problème de reproductibilité des résultats obtenus. Depuis la première grande étude réalisée par Snijders *et al.* en 1998 pour la FMF (91), les performances rapportées de la mesure échographique de la clarté nucale ont été caractérisées par une grande variabilité (226). Une revue de la littérature effectuée entre 1990 et 1999 et concernant la performance de la mesure de la clarté nucale au 1^{er} trimestre dans le dépistage de la trisomie 21 notait que le taux de détection variait entre 29 et 100 % pour un taux de faux positifs de 5 % (227).

Cette variabilité a affecté également les taux de succès dans l'obtention d'une mesure de la clarté nucale. De nombreuses études ne fournissent aucune information sur ces taux d'obtention d'une mesure de la clarté nucale. Certaines suggèrent un taux de succès de 100 % mais la plupart ne précisent pas l'adéquation des images obtenues. Ainsi, si Nicolaidis affirme, à l'issue d'une revue de la littérature évaluant la mise en œuvre d'un dépistage par la mesure de la clarté nucale en pratique courante (85), que la clarté nucale a pu être mesurée avec succès dans plus de 99 % des cas, ce taux de succès n'est pas toujours atteint (86). Dans une étude multicentrique écossaise portant sur le dépistage de la trisomie 21 au 1^{er} trimestre (121), malgré la mise en œuvre d'une formation et d'un contrôle de la qualité sous l'égide de la FMF, une mesure acceptable de la clarté nucale n'a pu être obtenue que dans 73 % des cas (et 3 mesures acceptables dans 52 % des cas).

Plusieurs facteurs peuvent expliquer la variabilité importante des performances de la mesure de la clarté nucale, particulièrement marquée entre les premières études réalisées sur ce sujet. De nombreuses limites méthodologiques ont affecté un certain nombre de ces études : biais de vérification, choix du seuil de clarté nucale, etc. Outre

²⁹ Cf. centre hospitalier de Chambéry, service de biochimie - <http://www.ch-chambery.fr/chambery3.html>

³⁰ Cf. *United Kingdom National External Quality Assessment Service* - <http://www.ukneqas.org.uk/>

³¹ Cf. *American College of Pathologists* - <http://www.cap.org/apps/cap.portal>

les caractéristiques de la population d'étude, Nicolaidis (85) a montré que le schéma d'étude retenu pouvait influencer les performances comme les taux de succès de la mesure de la clarté nucale. Ainsi une mesure de la clarté nucale a pu être obtenue dans plus de 99 % des cas dans les études interventionnelles alors que le taux de succès n'était que de 75 % dans les études observationnelles. Plusieurs éléments pouvant affecter la réalisation des échographies intervenaient dans les études observationnelles : la pratique de l'échographie à un âge gestationnel inapproprié, l'absence de temps dédié à la mesure de la clarté nucale, et surtout l'absence de formation spécifique et d'une motivation suffisante à la mesure de la clarté nucale.

L'importance d'une formation à la mesure de la clarté nucale et d'un système de contrôle de la qualité est soulignée par la plupart des auteurs. Pandya *et al.* (228) ont ainsi montré, dans une étude prospective portant sur 200 femmes enceintes suivies dans un centre spécialisé en médecine fœtale en Grande-Bretagne, que la mesure de la clarté nucale était hautement reproductible dès lors qu'elle était réalisée par des échographistes expérimentés : dans 95 % des cas, la différence intra-observateur ne dépassait pas 0,54 mm et la différence interobservateur était inférieure à 0,62 mm.

— *La nécessité d'une standardisation de la technique de mesure de la clarté nucale*

L'application d'une technique standardisée de mesure est une condition essentielle à l'obtention d'une bonne reproductibilité de la mesure de la clarté nucale.

Onze standards de qualité ont été définis par la FMF et sont largement acceptés (229) :

- tous les échographistes réalisant des échographies obstétricales devraient être formés de façon appropriée et leurs résultats être soumis à un audit rigoureux ;
- l'appareil d'échographie doit être de bonne qualité ;
- la clarté nucale peut être mesurée avec succès par voie transabdominale dans environ 95 % des cas ; une échographie par voie endovaginale peut être pratiquée dans les autres cas ;
- la capacité à mesurer la clarté nucale et à obtenir des résultats reproductibles s'améliore avec la formation ; de bons résultats peuvent être obtenus après la réalisation de 80 et 100 échographies pour les voies transabdominale et endovaginale respectivement ;
- la longueur crânio-caudale devrait être comprise entre 45 et 84 mm ; l'âge gestationnel optimal pour la mesure de la clarté nucale est compris entre 11⁺⁰ et 13⁺⁶ semaines ;
- la clarté nucale augmente en fonction de la longueur crânio-caudale ; il est donc essentiel de prendre en compte l'âge gestationnel afin de déterminer si la clarté nucale est augmentée ;
- une bonne coupe sagittale du fœtus devrait être obtenue et la clarté nucale devrait être mesurée sur un fœtus en position neutre ;
- l'agrandissement doit être aussi important que possible, de sorte que le plus petit déplacement d'un curseur ne modifie la mesure que de 0,1 mm ;
- il convient de bien distinguer la peau fœtale de l'amnios ;
- l'épaisseur maximale de la clarté subcutanée entre la peau et le tissu mou recouvrant le rachis cervical devrait être mesurée ; plus d'une mesure devrait être effectuée et la plus élevée retenue ;
- le cordon ombilical peut entourer le cou du fœtus dans 5 à 10 % des cas, ce qui peut conduire à une mesure de la clarté nucale faussement augmentée.

Dans le cadre de l'étude FASTER, des critères de qualité proches ont été utilisés (230) :

- la mesure échographique de la clarté nucale ne devrait être réalisée que par des échographistes formés et expérimentés ;
- le choix de la voie transabdominale ou endovaginale est laissé à la discrétion de l'échographiste, en fonction de ses habitudes, de l'âge gestationnel et de la position du fœtus ;
- l'âge gestationnel doit être compris entre 10⁺³ et 13⁺⁶ semaines (longueur crânio-caudale approximative 36-80 mm) ;
- le fœtus devrait être examiné dans un plan sagittal ;
- la nuque du fœtus doit être en position neutre ;
- l'image du fœtus doit occuper au moins 75 % de l'image ;
- il faut attendre les mouvements fœtaux afin de distinguer la peau du fœtus de l'amnios ;
- les curseurs devraient être positionnés perpendiculairement au grand axe du fœtus ;
- au moins 3 mesures de la clarté nucale devraient être effectuées et la moyenne de ces mesures devrait être utilisée dans le cadre de l'évaluation du risque de trisomie 21 ;
- une durée d'au moins 20 minutes devrait être consacrée à la mesure de la clarté nucale.

— *La question du choix du seuil*

Si la technique de mesure de la clarté nucale doit bénéficier d'une standardisation, l'interprétation de cette mesure doit également être encadrée.

En effet, la clarté nucale augmente avec la longueur crânio-caudale (d'environ 17 % chaque semaine de grossesse). Il est donc indispensable de prendre en compte l'âge gestationnel afin de déterminer si la clarté nucale est anormalement élevée (85).

Dans ces conditions, l'utilisation d'un seuil absolu en mm (2,5 ou 3 mm) se révèle inappropriée. L'interprétation de la mesure de la clarté nucale doit reposer sur l'emploi de seuils spécifiques en fonction de l'âge gestationnel.

Trois méthodes ont été proposées (231) :

- le 95^e percentile ;
- les multiples de la médiane (MoM) : cette méthode implique la conversion de la clarté nucale mesurée chez une femme en un multiple de la médiane observée parmi des grossesses non affectées de même âge gestationnel. Elle repose sur la distribution modélisée de mesures de la clarté nucale (232) ;
- la valeur Delta : à partir des résultats obtenus sur 20 804 grossesses, la distribution de la mesure de la clarté nucale en fonction de l'âge gestationnel a été déterminée dans les grossesses euploïdes et dans les grossesses avec fœtus atteints de trisomie 21 (228). Une valeur Delta a été calculée en soustrayant à la mesure observée de la clarté nucale la mesure attendue à un âge gestationnel donné. Le rapport de vraisemblance est alors obtenu en divisant le pourcentage de fœtus atteints de trisomie 21 présentant une valeur Delta donnée par le pourcentage de fœtus euploïdes ayant la même valeur Delta.

Ces deux dernières méthodes sont les plus couramment employées.

La méthode des MoM présente l'avantage d'être déjà mise en œuvre pour les marqueurs sériques maternels et donc familière pour la plupart des professionnels. Elle peut également être appliquée à une variété de populations sans que sa validité en soit affectée (233). Plusieurs critiques ont néanmoins été émises à son encontre (234) :

- les distributions des MoM de la clarté nucale et des Log MoM dans les populations non affectées ne sont pas toujours gaussiennes ;
- les écarts-types des MoM peuvent varier en fonction de l'âge gestationnel ;
- la valeur médiane des MoM dans les grossesses avec fœtus porteurs d'une trisomie 21 peut ne pas être une proportion constante de la médiane dans les grossesses non affectées.

Plusieurs de ces critiques ont été rejetées par Malone (233) :

- les valeurs Log MoM seraient gaussiennes sur l'essentiel de leur distribution ;
- l'existence d'une variation des écarts-types et des MoM dans les grossesses affectées selon l'âge gestationnel pourrait être prise en compte dans les algorithmes de calcul du risque.

La méthode des valeurs Delta a été présentée par certains comme la plus intéressante car elle fournirait l'évaluation de risque individuel la plus précise (234). Cependant, elle est confrontée à une limite : les valeurs Delta sont fondées sur des distributions non paramétriques, ce qui peut affecter leur performance dès lors qu'elles sont utilisées dans différentes populations (233).

Si Spencer *et al.* (234) concluaient, à l'issue de l'analyse des mesures de clarté nucale recueillies parmi 128 030 grossesses non affectées et 421 grossesses avec fœtus atteints de trisomie 21, que l'approche fondée sur les valeurs Delta était la plus valide, une étude publiée en 2006 par Gyselaers *et al.* (235) à partir de 16 096 grossesses montrait que les résultats obtenus par les deux méthodes étaient sensiblement équivalents.

Quelle que soit la méthode retenue, elle devra être intégrée dans les logiciels de calcul de risque.

I.2.2. Les solutions envisageables

Face au défi que constitue le problème de reproductibilité de la mesure de la clarté nucale, la mise en œuvre d'un processus d'assurance qualité apparaît comme une condition indispensable à l'utilisation de ce marqueur de risque de trisomie 21 dans le cadre d'une stratégie de dépistage.

Cette assurance de la qualité repose sur deux éléments : la formation et un contrôle de qualité.

— *La formation*

Les trois principaux groupes de recherche qui se sont intéressés à l'assurance qualité dans le cadre de la mesure de la clarté nucale (la FMF en Grande-Bretagne, les investigateurs de l'étude BUN et de l'étude FASTER) ont développé, à partir des travaux de Nicolaidis *et al.*, des approches similaires en matière de formation (230).

Une formation didactique est proposée, présentant les aspects théoriques de la mesure échographique de la clarté nucale et expliquant les standards de réalisation de la technique de mesure. Dans certains cas, une mise en application pratique est assurée lors de cette première phase.

À l'issue de cette formation, chaque participant transmet à une équipe d'experts des échantillons d'images réalisées en pratique quotidienne. Un retour d'information est organisé afin de permettre une amélioration continue de la technique.

— *Le contrôle de qualité*

La persistance d'une variabilité de la qualité des mesures de clarté nucale entre praticiens formés de façon appropriée justifie la nécessité d'un système de contrôle de la qualité. Ce contrôle peut être qualitatif ou quantitatif (230).

Contrôle qualitatif

Le contrôle qualitatif de qualité consiste en une vérification par l'échographiste lui-même ou un groupe d'experts de la qualité des images échographiques produites. Ce système repose sur l'utilisation de scores ou de grilles.

- Herman *et al.* (236) ont proposé un score fondé sur 6 critères (section, positionnement du curseur, ligne cutanée, taille de l'image, amnios, position de la tête) : chaque image peut être classée dans l'un des quatre groupes selon le score obtenu (excellent entre 8 et 9, raisonnable entre 4 et 7, intermédiaire entre 2 et 3, inacceptable entre 0 et 1). Ce score a été validé à partir d'un échantillon de 105 images échographiques, revues par trois examinateurs : 11,4 % étaient considérées comme excellentes, 51,7 % comme de qualité raisonnable, 25,7 % de qualité intermédiaire et 5,7 % de qualité inacceptable.
- Une grille a été développée récemment par le Collège français d'échographie fœtale (CFEF), reposant sur 8 critères (cotés de 1 à 4) : plan sagittal, position des curseurs, différenciation plan cutané/amnios, position de la tête, agrandissement de l'image, abord orthogonal, focale et gain, mesure de la longueur crânio-caudale (237). La fiabilité de cette méthode a été évaluée par Fries *et al.* (238) : le coefficient de corrélation intra-classe était fort (entre 0,51 et 0,75) ou très fort (entre 0,76 et 0,99) pour le score total avant et après formation des examinateurs participants ; les valeurs du Kappa étaient supérieures à 0,6 pour tous les critères.

Contrôle quantitatif

Le contrôle quantitatif de qualité repose sur le suivi de la distribution des mesures de clarté nucale. La distribution des mesures de chaque échographiste ou de chaque centre est comparée à une norme attendue. Toute déviation par rapport à cette norme peut déclencher des mesures de correction en direction de l'échographiste identifié.

- Cette norme peut être établie à partir d'une large étude multicentrique comme celle coordonnée par Snijders *et al.* pour la FMF (91).
- Elle peut également être développée au niveau de chaque centre. Logghe *et al.* (239) ont, en effet, montré qu'il existait des différences de médianes importantes entre 13 centres participant au dépistage de la trisomie 21 par mesure de la clarté nucale bien qu'ils utilisent le même modèle dérivé de la FMF et après ajustement sur la distribution des âges gestationnels. Après mise en œuvre d'une modélisation permettant d'obtenir les médianes spécifiques à chaque centre, la variance était diminuée de 15 %.

La mise en place d'un système national centralisé de contrôle qualitatif de la qualité de la mesure de la clarté nucale apparaît, à bien des égards, difficile à envisager. En effet, un nombre considérable d'images échographiques devra être analysé. Il pourrait néanmoins être développé dans un cadre régional.

La solution du contrôle quantitatif de qualité semble plus raisonnable, au niveau national ou régional. Ce système a été comparé à un contrôle qualitatif fondé sur un score par Wøjdemann *et al.* (240). Les auteurs ont mis en évidence une grande variabilité interobservateur en termes de revue individuelle des images. *A contrario*, la mise en œuvre d'un suivi épidémiologique des MoM de la clarté nucale s'est accompagnée d'une stabilisation de ces mesures. Wøjdemann *et al.* concluent que l'évaluation continue de la distribution des MoM de la clarté nucale est une méthode

utile pour contrôler la qualité de chaque centre et permet d'identifier les échographistes dont les mesures s'écartent de la performance moyenne. En revanche, ils considèrent que les méthodes qualitatives ne sauraient être recommandées en raison de la faible concordance interindividuelle.

— *Quelques exemples de contrôle de la qualité de la mesure de la clarté nucale*

À l'étranger, la FMF ainsi que deux équipes de recherche (études BUN et FASTER) ont décrit de façon détaillée les processus d'assurance de la qualité qu'elles ont développés et mis en œuvre. En France, un tel contrôle de qualité a été élaboré dans le cadre de l'étude Echo-PAPP-A. Le CFEF a par ailleurs développé un système de contrôle qualitatif de la qualité des images échographiques de clarté nucale.

Étude BUN (241)

Sept échographistes issus de cinq centres participants ont bénéficié d'une formation spécifique à la mesure de la clarté nucale. Ces échographistes ont réalisé l'ensemble des échographies pratiquées au cours de l'étude.

Pendant 18 mois, la performance des échographistes a été évaluée selon des méthodes qualitative et quantitative. Dans le 1^{er} cas, les images échographiques étaient analysées de façon indépendante et en aveugle par trois experts et confrontées à des critères de qualité initialement non clairement définis puis standardisés. Dans le 2^d cas, une comparaison de la distribution des mesures de clarté nucale réalisées par cinq des sept échographistes était effectuée par rapport à des valeurs de référence dérivées de la FMF. Après 12 mois, un retour d'information à destination des échographistes était organisé.

Les auteurs concluaient que l'organisation d'un contrôle qualitatif de la qualité était très coûteuse en temps et probablement difficile à envisager à une large échelle. L'analyse quantitative se révélait plus simple et pouvait éventuellement être combinée avec un contrôle qualitatif ciblé sur les échographistes pour lesquels les déviations les plus importantes étaient constatées.

Par ailleurs, les auteurs constataient que le retour d'information personnel, plutôt qu'un rapport écrit, était la méthode la plus efficace pour améliorer les pratiques.

Étude FASTER (242)

Dans le cadre de l'étude FASTER, cinq niveaux différents de contrôle de la qualité ont été mis en place :

- vérification initiale par l'échographiste ;
- vérification au niveau local par un 2^d échographiste formé ;
- contrôle qualitatif par établissement d'un score en 9 points pour toutes les images par un médecin avec retour périodique d'information en direction des échographistes ;
- revue centralisée d'un échantillon aléatoire de 10 % d'images échographiques par deux experts indépendants ;
- contrôle quantitatif des médianes de mesures de clarté nucale.

Le suivi épidémiologique des données de clarté nucale de chaque centre était réalisé sur une base mensuelle, avec détermination des médianes et écarts-types des mesures de clarté nucale. En cas de déviation significative par rapport aux valeurs normales, une revue qualitative des images était effectuée. Chacun des 102 échographistes participants bénéficiait d'un retour d'information et d'une éventuelle formation complémentaire en cas de besoin.

Par ailleurs, un contrôle de la qualité des échographes était organisé.

Les auteurs considéraient que la revue des images par des experts de même que le contrôle qualitatif de qualité ne pouvaient être recommandés en raison de difficultés pratiques. En revanche, le suivi épidémiologique des données de clarté nucale était un élément essentiel du processus d'assurance qualité, permettant de maximiser la performance des stratégies de dépistage reposant sur la mesure de la clarté nucale.

Fetal Medicine Foundation

La FMF offre un programme d'assurance de la qualité comprenant (229) :

- une formation médicale continue avec processus de certification ;
- un contrôle quantitatif de qualité reposant sur une évaluation de la distribution des mesures de clarté nucale, en association avec un examen d'un échantillon d'images échographiques pour chaque échographiste participant.

Étude Echo-PAPP-A

Six mois avant le début de l'étude, tous les échographistes du département des Yvelines avaient été invités à participer à l'étude (246). Une formation selon les standards de la FMF leur était alors délivrée pour la mesure de la clarté nucale entre 11⁺⁰ et 13⁺⁶ SA. Sur 3 mesures réalisées, la plus élevée devait être retenue pour le calcul de risque de trisomie 21.

La qualité des échographies du 1^{er} trimestre était évaluée par le score de Herman. Un calcul de risque pour la trisomie 21 n'était réalisé que si le score était ≥ 4 .

Par ailleurs, pour chaque échographiste, un suivi de la médiane des mesures de la clarté nucale était organisé.

Le système du Collège français d'échographie fœtale

Le CFEF propose depuis le 1^{er} janvier 2007 un programme d'évaluation/amélioration de la technique de mesure de la clarté nucale. Cette société savante s'est, en effet, vu reconnaître par la Haute Autorité de santé le statut d'organisme agréé pour l'évaluation des pratiques professionnelles (EPP) en matière d'échographie prénatale. Le programme d'EPP, ouvert à l'ensemble des professionnels de santé réalisant des échographies fœtales, concerne dans un premier temps la mesure de la clarté nucale au 1^{er} trimestre de la grossesse. Il repose sur l'envoi de 30 examens échographiques consécutifs du 1^{er} trimestre (entre 11⁺⁰ et 13⁺⁶ SA), chaque examen devant comporter un cliché de la mesure de la clarté de la nuque et un cliché de la longueur crânio-caudale. Chaque professionnel participant reçoit ensuite un rapport détaillé lui permettant de comparer sa pratique à un référentiel (grille du CFEF en 8 critères présentée plus haut).

Dans tous les cas, quel que soit le système d'assurance qualité retenu, il apparaît essentiel qu'existe un socle commun consensuel pour la mesure de la clarté nucale, pouvant servir de référence à toute instance assurant l'enseignement, le contrôle de qualité ou l'évaluation des pratiques professionnelles.

— *Quelles incitations à la mise en place d'un système d'assurance qualité ?*

L'adhésion des professionnels de santé au contrôle de la qualité de la mesure de la clarté nucale pourrait être favorisée par la mise en œuvre d'incitations positives. En effet, la mise en place d'un système d'assurance qualité peut être coûteuse en temps de formation et pourrait conduire à l'allongement de la durée de l'examen. La revalorisation tarifaire de l'échographie du 1^{er} trimestre pourrait permettre de prendre en compte ces contraintes. Toutefois, elle devrait être conditionnée à la participation des échographistes à un système d'assurance qualité.

II. L'ACCÈS AU DÉPISTAGE ET AU DIAGNOSTIC PRÉNATAL

L'évolution des stratégies de dépistage de la trisomie 21 doit être confrontée au critère d'accessibilité. Celle-ci doit être évaluée aussi bien au regard du dépistage que du diagnostic prénatal.

Le rapport du GTNDO a fixé en effet comme objectif général dans le domaine des affections d'origine anténatale « *l'amélioration de l'accès à un dépistage et à un diagnostic anténatal respectueux des personnes* » (9).

II.1. L'accès au dépistage

L'accès au dépistage de la trisomie 21 peut être affecté par des difficultés liées aux délais nécessités par chaque stratégie, à la disponibilité de l'offre de soins et à la complexité de l'information à fournir aux femmes.

II.1.1. Les contraintes temporelles

Si le dépistage de la trisomie 21 au 1^{er} trimestre présente l'avantage d'offrir un accès précoce au diagnostic prénatal aux femmes, sa performance est soumise à certaines contraintes temporelles.

En effet, aussi bien les marqueurs sériques du 1^{er} trimestre (PAPP-A, fraction libre de la β -hCG) que la mesure de la clarté nucale varient en fonction de l'âge gestationnel. Mais cette variation se fait en sens inverse. Ainsi au cours du 1^{er} trimestre, le taux de PAPP-A diminue progressivement alors que celui de la fraction libre de la β -hCG augmente. L'âge gestationnel optimal pour le dosage de la PAPP-A est compris entre 7 et 12 SA. En ce qui concerne la mesure de la fraction libre de la β -hCG, il se situe entre 10 et 14 SA (243).

La mesure de la clarté nucale augmente avec l'âge gestationnel. Selon les standards de qualité édictés par la FMF, la clarté nucale doit être mesurée entre 11⁺⁰ et 13⁺⁶ SA, ce qui correspond à une longueur crânio-caudale comprise entre 45 et 84 mm (229).

L'étude SURUSS a montré l'influence de l'âge gestationnel sur la performance des stratégies de dépistage intégrant les marqueurs du 1^{er} trimestre (36). Ainsi pour un taux de détection de 85 %, le taux de faux positifs variait entre 10 et 13 SA :

- pour la mesure de la clarté nucale seule entre 5,1 et 20 % ;
- pour le dépistage combiné du 1^{er} trimestre entre 6,1 et 5,8 % ;
- pour le dépistage intégré entre 1,2 et 1,7 % ;
- pour le dépistage intégré sérique entre 2,7 et 5,6 %.

Dans ces conditions, la fenêtre temporelle dans laquelle peut être réalisé le dépistage combiné du 1^{er} trimestre est limitée. Certains auteurs ont d'ailleurs proposé d'utiliser la possibilité offerte d'analyser le sérum maternel en 30 minutes pour mettre en place des « *one-stop clinics* » permettant de réaliser le dépistage combiné de la trisomie 21 au cours d'une seule visite (113,244). Cependant, les taux d'abandon en cours de visite seraient particulièrement élevés.

La question principale concerne cependant les femmes se présentant tardivement à la 1^{re} consultation prénatale. En France, l'enquête nationale périnatale a montré qu'en 2003, 4,9 % des déclarations de grossesse avaient été réalisées tardivement, après le 1^{er} trimestre (67). Dans ces conditions, la possibilité de réaliser un dosage des marqueurs sériques dans le sang maternel au 2^e trimestre doit être préservée.

II.1.2. La disponibilité de l'offre de soins

— *Disponibilité des marqueurs sériques du 1^{er} trimestre*

La mise en place d'une stratégie de dépistage de la trisomie 21 au 1^{er} trimestre nécessite que soient disponibles les réactifs utilisés pour le dosage de la PAPP-A et de la fraction libre de la β -hCG. Selon le recensement non exhaustif effectué par l'Afssaps en avril 2006 (données non publiées), 3 des 6 industriels interrogés et qui ont répondu commercialisaient des réactifs pour le dosage des marqueurs sériques du 1^{er} trimestre. Deux de ces industriels disposaient de logiciels dont deux prenaient en compte la mesure de la clarté nucale.

— *Disponibilité d'une offre logicielle validée*

L'utilisation de nouveaux marqueurs de risque au 1^{er} trimestre implique de réfléchir à la validation des formules de calcul de risque intégrées dans les logiciels. En effet, il importe de vérifier que ces derniers fournissent, à partir de jeux de données de mesures de la clarté nucale et des marqueurs sériques du 1^{er} trimestre, des valeurs de risque de trisomie 21 fœtale sensiblement identiques. La validation des formules de calcul de risque devra concerner de la même façon clarté nucale et marqueurs sériques du 2^e trimestre.

Depuis décembre 2003, pour les dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*, les logiciels spécifiquement destinés à l'évaluation du risque de trisomie 21 font partie de l'annexe II, liste B de la directive 98/79/CE, tout comme les réactifs. Cela impose au fabricant de procéder au marquage CE avec l'intervention d'un organisme tiers appelé organisme notifié selon les procédures décrites dans la directive (83,84).

— *Disponibilité de l'offre échographique*

La mise en place d'un dépistage de la trisomie 21 reposant en tout ou partie sur la mesure de la clarté nucale dépend par ailleurs de l'offre échographique disponible sur le plan qualitatif comme quantitatif. En effet, si la mesure de la clarté nucale semble actuellement quasi systématiquement proposée dans le cadre de l'échographie du 1^{er} trimestre, il n'existe pas à l'échelle nationale de système d'assurance qualité mis en œuvre par l'ensemble des échographistes.

Deux questions spécifiques doivent donc être examinées sur le plan de l'offre de soins :

- les perspectives démographiques dans le domaine de l'échographie obstétricale dessinent un avenir plutôt préoccupant (52). Dès à présent les délais d'obtention de rendez-vous tendent à s'allonger. Et certaines zones géographiques sont confrontées à une carence de l'offre de soins en matière d'échographie fœtale ;
- la mise sur pied d'un système national de contrôle de la qualité selon les modalités définies plus haut ne pourra sans doute s'envisager que de façon progressive. Ceci va limiter dans un 1^{er} temps l'accès aux stratégies de dépistage du 1^{er} trimestre aux centres ayant déjà organisé ce contrôle de qualité, ce qui pourrait être considéré comme une inéquité (voir chapitre « Considérations éthiques »). Il serait cependant peu réaliste d'attendre la généralisation de l'organisation à l'échelle nationale, alors que certaines régions sont déjà structurées.

— *Coordination des acteurs*

Par ailleurs, les stratégies associant la mesure de la clarté nucale et le dosage des marqueurs sériques au 1^{er} ou au 2^e trimestre nécessitent une coordination des différents partenaires impliqués (échographistes et biologistes notamment) afin que toute l'information recueillie puisse être intégrée dans le calcul du risque individuel de trisomie 21.

Le calcul du risque combiné pourrait être confié aux biologistes qui ont acquis l'expérience nécessaire pour l'intégration des données de l'échographie (datation de la grossesse) en manipulant des couples réactifs-logiciels depuis la mise en place du dosage des marqueurs sériques du 2^e trimestre. Dans ce cas, la question de la responsabilité du biologiste dans le calcul réalisé à partir de données échographiques non maîtrisées par lui devra être abordée. L'estimation du risque de trisomie 21 dans le cadre du dépistage combiné du 1^{er} trimestre pourrait également être réalisée par les centres d'échographie qui recevraient les résultats des marqueurs sériques, en fonction des organisations locales.

En revanche, la mise en place d'une stratégie de dépistage intégré s'étalant sur 2 trimestres se heurterait à des difficultés de coordination. Elle générerait des contraintes importantes, en particulier pour les biologistes, qui devraient assurer la centralisation de l'ensemble des données de risque issues des différents tests de dépistage réalisés à des moments différents de la grossesse.

Les 48 centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal pourraient avoir un rôle d'évaluation de la mise en œuvre du contrôle quantitatif de la qualité de la mesure de la clarté nucale au niveau de leur zone géographique. Ils pourraient ainsi s'assurer que les communautés d'échographistes adhèrent toutes à un système d'assurance qualité en matière d'échographie fœtale. Cette nouvelle mission pourrait impliquer l'attribution de nouveaux moyens aux CPDPN.

Dans tous les cas de figure, la stratégie de dépistage prénatal de la trisomie 21 doit pouvoir s'intégrer dans l'organisation actuelle de la périnatalité. Le suivi des grossesses est actuellement assuré par des médecins généralistes, des sages-femmes, des gynécologues médicaux et des gynécologues-obstétriciens. Afin que la cohérence de ce suivi soit maintenue, les médecins généralistes et les sages-femmes doivent avoir la possibilité de gérer la procédure de dépistage dans la continuité et accompagner les femmes tout au long du parcours : information des futurs parents, détermination avec eux des procédures auxquelles ils souhaitent recourir, prescription des tests de dépistage, rendu et analyse des résultats, et éventuellement décision concernant un examen complémentaire invasif.

II.1.3. La complexité de l'information à fournir

Enfin, l'accès au dépistage peut être limité par la complexité de l'information à fournir aux femmes.

— *Complexité du choix*

La multiplication des stratégies de dépistage risque de rendre toujours plus complexe le choix offert aux femmes et aux couples. La distinction entre dépistage séquentiel indépendant, conditionnel ou intégré et le calcul d'un ou plusieurs niveaux de risque sont des sources importantes de confusion et d'anxiété pour les femmes (245). Le choix entre les différentes stratégies de dépistage ne doit donc pas négliger le critère de simplicité, essentiel dans l'approche populationnelle comme individuelle du dépistage.

— *Complexité du processus de dépistage*

Le degré de complexité du processus de dépistage doit également être pris en compte. Les stratégies de dépistage en deux temps (mesure de la clarté nucale ± dosage des marqueurs sériques au 1^{er} trimestre puis mesure des marqueurs sériques au 2^e trimestre) sont exposées en particulier au risque de pertes de vue entre les deux séquences de dépistage, ce qui limiterait leur performance.

Ainsi dans le cadre de l'étude SURUSS (36), parmi les 47 053 femmes incluses, 9 691 (soit 20,6 %) ne sont pas revenues pour bénéficier du dépistage du 2^e trimestre, et les déviations au protocole ont concerné au total 18 619 femmes (soit 39,6 %).

Les stratégies de dépistage fondées sur la mise en œuvre de différents seuils de décision à l'issue du 1^{er} trimestre (dépistage conditionnel), si elles offrent la perspective de performances élevées, sont sans doute trop complexes pour être envisagées, pour l'heure, en dehors d'un cadre de recherche.

Comme soulevé dans la partie éthique, le dépistage intégré est souvent critiqué car il ne permet pas de respecter le principe d'autonomie de la personne. En effet, la rétention d'information entre le 1^{er} et le 2^e trimestre soulève de délicats problèmes y compris juridiques. De plus, une proportion importante des femmes soumises à la 2^{de} séquence de dépistage n'en bénéficieront pas (231). En effet, les femmes pour lesquelles le risque de trisomie 21 calculé à l'issue du dépistage du 1^{er} trimestre est très élevé resteront dans le groupe à risque augmenté à l'issue du dépistage du 2^e trimestre. Inversement, les femmes pour lesquelles le risque de trisomie 21 calculé à l'issue du dépistage du 1^{er} trimestre est très faible resteront dans le groupe à risque bas à l'issue du dépistage du 2^e trimestre.

II.2. L'accès au diagnostic prénatal

L'un des intérêts principaux des stratégies de dépistage du 1^{er} trimestre consiste en la possibilité offerte d'un diagnostic prénatal plus précoce dans la grossesse, et donc éventuellement d'une intervention moins traumatisante sur le plan physique comme sur le plan psychique (86).

Cependant, un tel bénéfice implique que soient disponibles les ressources nécessaires en matière de diagnostic prénatal au 1^{er} trimestre, et principalement le prélèvement des villosités choriales. En effet, si les femmes classées dans le groupe à risque à l'issue du dépistage du 1^{er} trimestre n'ont pas accès facilement et rapidement à cette technique de diagnostic prénatal, elles risquent d'être confrontées à une anxiété majeure dans l'attente de la réalisation d'une amniocentèse possible à partir de 15 SA (86,233).

Or actuellement la choriocentèse reste une technique peu répandue en France. D'après les données des laboratoires de cytogénétique, sur la période 2001-2003, 5 % des caryotypes fœtaux étaient réalisés à partir des villosités choriales (68). Si la réglementation actuelle en matière de dépistage prénatal de la trisomie 21 peut expliquer ce résultat, il demeure que le prélèvement de trophoblaste est plus délicat à mettre en œuvre et nécessite un apprentissage plus long que l'amniocentèse (156). La diffusion de cette technique devra donc être accompagnée sur l'ensemble du territoire national. Les difficultés propres à l'analyse du caryotype fœtal sur trophoblaste ne doivent pas non plus être négligées. La capacité des laboratoires de cytogénétique prénatale à faire évoluer leur activité afin de prendre en compte l'augmentation de la demande de caryotypes fœtaux sur villosités choriales devra faire l'objet d'une évaluation précise (en termes de moyens matériels et humains).

Cette limite doit cependant être nuancée. Ainsi dans l'étude Echo-PAPP-A, 55 % des caryotypes fœtaux ont été réalisés sur trophoblaste et 45 % sur liquide amniotique (246). En effet, le choix de la technique de prélèvement fœtal, prélèvement des villosités choriales à partir de 11 SA ou amniocentèse à partir de 15 SA, appartient à chaque femme, après information et conseils fournis par son gynécologue. Ce choix pourra être influencé par la disponibilité des cytogénéticiens sur la région de résidence de la femme, les difficultés techniques particulières du prélèvement des villosités choriales et de l'analyse du caryotype fœtal sur trophoblaste, la sécurité de chaque technique de prélèvement et la rapidité d'obtention du diagnostic.

IMPACT POTENTIEL DES STRATÉGIES DE DÉPISTAGE

Chaque stratégie de dépistage de la trisomie 21 peut avoir des effets autres que ceux recherchés. Cet impact potentiel doit être évalué *a priori* dans le cadre plus général du dépistage et du diagnostic prénatal.

Deux éléments doivent être notamment pris en compte :

- les autres bénéfices potentiels du dépistage du 1^{er} trimestre, en particulier de la mesure échographique de la clarté nucale ;
- la question du dépistage des défauts de fermeture du tube neural.

I. LES AUTRES BÉNÉFICES POTENTIELS DU DÉPISTAGE DE LA TRISOMIE 21 AU 1^{ER} TRIMESTRE

Bien que l'objectif principal des stratégies de dépistage du 1^{er} trimestre soit de fournir aux femmes une évaluation du risque individuel de trisomie 21, le dépistage combiné du 1^{er} trimestre peut également apporter des éléments importants d'information sur le fœtus et le déroulement de la grossesse (247). Outre une datation précise de la grossesse et le diagnostic précoce des grossesses multiples, qui constituent des apports essentiels de l'échographie du 1^{er} trimestre, trois autres bénéfices potentiels de la mesure de la clarté nucale et du dosage de la PAPP-A et de la fraction libre de la β -hCG peuvent être envisagés.

I.1. Le dépistage des autres anomalies chromosomiques

Différentes anomalies chromosomiques sont associées à des perturbations des concentrations des deux marqueurs sériques maternels dosés au 1^{er} trimestre de la grossesse, la PAPP-A et la fraction libre de la β -hCG (248).

Ainsi ces deux marqueurs sont abaissés dans les trisomies 13 et 18. Dans le cas des anomalies chromosomiques sexuelles, la fraction libre de la β -hCG a une concentration normale tandis que le taux de PAPP-A est bas.

De même, une élévation anormale de la mesure de la clarté nucale a été retrouvée dans d'autres anomalies chromosomiques que la trisomie 21 : la trisomie 13, la trisomie 18 et le syndrome de Turner (248).

Dans l'étude multicentrique menée pour la FMF (91), Snijders *et al.* ont recensé 325 fœtus présentant d'autres anomalies chromosomiques que la trisomie 21. Dans 71 % des cas, la clarté nucale était au-delà du 95^e percentile (74,8 % des cas de trisomie 18, 71,7 % des cas de trisomie 13 et 87,0 % des cas de syndrome de Turner).

Plus récemment, Kagan *et al.* (249) ont estimé la prévalence et la distribution des anomalies chromosomiques chez les fœtus présentant une clarté nucale augmentée. Cette étude rétrospective a porté sur toutes les grossesses uniques pour lesquelles un caryotype fœtal avait été réalisé entre janvier 1992 et avril 2005 et la clarté nucale mesurée était supérieure au 95^e percentile. Parmi les 11 315 grossesses identifiées, le caryotype était anormal dans 19,2 % des cas ($n = 2\ 168$ dont 1 170 cas de trisomie 21). La majorité des fœtus porteurs d'une trisomie 13 ou 18 avait une clarté nucale comprise entre 4,5 et 8,4 mm. En cas de syndrome de Turner, cette dernière était supérieure ou égale à 8,5 mm. La prévalence observée des trisomies 13 et 18, du syndrome de Turner, des autres aneuploïdies chromosomiques sexuelles et de la triploïdie était plus élevée que la prévalence attendue sur la base de la distribution de l'âge maternel et de l'âge gestationnel dans la population d'étude.

Sur la base de ces constats, selon Nicolaidis *et al.* (248), un dépistage reposant sur la combinaison de la mesure de la clarté nucale et du dosage de la PAPP-A et de la

fraction libre de la β -hCG au 1^{er} trimestre permettrait d'identifier environ 90 % de ces anomalies chromosomiques pour un taux de faux positifs de 1 %.

I.2. Le dépistage des malformations anatomiques

De nombreuses études ont mis en évidence une association entre une augmentation de la clarté nucale chez des fœtus à caryotype normal et la présence d'anomalies structurales ou génétiques (250). Cependant, une clarté nucale anormalement élevée n'est pas en soi une anomalie fœtale. En effet, après exclusion d'une anomalie chromosomique, plus de 85 % des grossesses avec une clarté nucale fœtale supérieure à 3,5 mm mais inférieure à 4,5 mm aboutissent à une naissance vivante saine ; pour des clartés nucales comprises entre 4,5 et 6,4 mm et supérieures ou égales à 6,5 mm, ces taux atteignent 75 et 45 % respectivement (251,252).

I.2.1. Malformations cardiaques

Parmi les nombreuses malformations anatomiques pouvant affecter le fœtus, les malformations touchant le cœur et les gros vaisseaux font partie des plus fréquentes. Une association entre une clarté nucale augmentée et la survenue de ces malformations cardiaques chez des fœtus à caryotype normal a été retrouvée dans la littérature.

Une étude rétrospective portant sur 29 153 grossesses uniques sans anomalie chromosomique a identifié 50 cas de malformations du cœur et des gros vaisseaux (253). La prévalence de ces anomalies augmentait avec la clarté nucale, passant de 0,8 pour 1 000 pour une clarté nucale inférieure au 95^e percentile à 63,5 pour 1 000 au-delà du 99^e percentile.

Deux études prospectives plus récentes ont confirmé cette association. À partir des données portant sur 8 167 grossesses sans anomalie chromosomique issues de l'étude BUN, Bahado-Singh *et al.* (254) ont montré que le risque de malformations congénitales majeures (définies comme nécessitant une intervention chirurgicale, une thérapie médicale intensive ou un suivi prolongé) augmentait avec la clarté nucale. Ainsi le taux de grossesses avec anomalie cardiaque passait de 1,9 pour 1 000 (IC 95 % [1,0-3,3]) pour une clarté nucale inférieure à 2 mm à 23,3 pour 1 000 (IC 95 % [0,6-122,9]) pour une clarté nucale supérieure à 3,5 mm.

La même analyse a été réalisée à partir des données de l'étude FASTER (255) afin de déterminer si la mesure de la clarté nucale pouvait être un outil utile de dépistage des malformations cardiaques majeures en l'absence d'anomalie chromosomique. Selon le seuil de clarté nucale retenu, la sensibilité du test était estimée entre 11,6 et 18,6 % pour une spécificité comprise entre 98,4 et 99,7 %. Les auteurs concluaient que si une augmentation de la clarté nucale au-delà de 2 MoM était un marqueur de risque de malformations congénitales majeures et pouvait justifier le recours à une échocardiographie, la mesure de la clarté nucale ne pouvait être considérée comme un bon test de dépistage.

Une augmentation de la clarté nucale constituerait, selon certains auteurs, une indication à la réalisation d'explorations cardiaques complémentaires (256). Une échocardiographie précoce pourrait être proposée dès le 1^{er} trimestre de la grossesse, ce qui permettrait de rassurer la majorité des parents. L'utilisation de la mesure de la clarté nucale pour identifier les fœtus à risque de malformations cardiaques pourrait dans ces conditions avoir un impact sur la demande d'échographies fœtales spécialisées.

I.2.2. Autres anomalies

Une association entre une clarté nucale augmentée et un certain nombre d'autres anomalies chez des fœtus sans anomalie chromosomique a été évoquée par Snijders *et al.* (250) :

- hernie diaphragmatique ;
- syndrome de Noonan ;
- ostéogénèse imparfaite ;
- syndrome de Zellweger ;
- anémie de Fanconi ;
- lymphœdème congénital ;
- syndrome néphrotique congénital ;
- hypoplasie congénitale des surrénales.

La plupart des études citées par Snijders *et al.* ne portaient que sur quelques cas.

I.3. Le dépistage des complications obstétricales

Un autre bénéfice potentiel du dépistage combiné du 1^{er} trimestre concerne le dépistage des complications obstétricales. Une association entre une clarté nucale augmentée et une issue défavorable de la grossesse a été évoquée, de même qu'entre des taux anormaux des marqueurs sériques du 1^{er} trimestre et la survenue de complications obstétricales (247).

Dugoff *et al.* (257) ont évalué la survenue de complications de la grossesse en fonction des résultats du dépistage combiné du 1^{er} trimestre à partir des données issues de l'étude FASTER. Après exclusion des grossesses pour lesquelles une anomalie chromosomique, structurale ou un diabète avaient été détectés, et ajustement sur un certain nombre de facteurs de confusion dans le cadre d'une analyse multivariée, les auteurs ont mis en évidence une association significative entre :

- des taux bas de PAPP-A ($\leq 5^{\text{e}}$ percentile) et la survenue d'une perte fœtale spontanée avant 24 SA (RR = 2,5 ; IC 95 % [1,76-3,56]) et une mort *in utero* après 24 SA (RR = 2,15 ; IC 95 % [1,11-4,15]) ;
- des taux bas de fraction libre de la β -hCG ($\leq 1^{\text{er}}$ percentile) et la survenue d'une perte fœtale spontanée avant 24 SA (RR = 3,64 ; IC 95 % [1,96-6,76]) ;
- des taux bas de fraction libre de la β -hCG ($\leq 5^{\text{e}}$ percentile) et un petit poids de naissance (RR = 1,55 ; IC 95 % [1,33-1,80]) ;
- une clarté nucale augmentée ($\geq 99^{\text{e}}$ percentile) et la survenue d'une perte fœtale spontanée avant 24 SA (RR = 3,9 ; $p < 0,001$).

Maymon *et al.* (258) se sont intéressés aux complications obstétricales ou pédiatriques à long terme chez 78 fœtus (dont 42 euploïdes) ayant une clarté nucale augmentée ($\geq 95^{\text{e}}$ percentile) au 1^{er} trimestre. Restreignant leur analyse aux fœtus sans anomalie chromosomique, l'issue de la grossesse était normale chez 100 % des femmes âgées de moins de 30 ans et pour lesquelles la clarté nucale fœtale était comprise entre le 95^e percentile et 5 mm. Le risque d'une complication atteignait 50 % au-delà de 30 ans et pour une clarté nucale supérieure ou égale à 5 mm.

Ces éléments ont incité certains auteurs à conseiller de suivre avec attention les grossesses pour lesquelles les résultats du dépistage combiné du 1^{er} trimestre se révéleraient anormaux (247).

II. LA QUESTION DU DÉPISTAGE DES DÉFAUTS DE FERMETURE DU TUBE NEURAL

Dès le début des années 1970, une association entre des anomalies de fermeture du tube neural (anencéphalie et *spina bifida*) et des taux élevés d'AFP dans le liquide amniotique puis dans le sérum maternel a été mise en évidence (259). Cette observation a conduit à la mise en place de programmes de dépistage systématique des anomalies de fermeture du tube neural, notamment en Grande-Bretagne, reposant sur un dosage de l'AFP dans le sang maternel à partir de la 15^e SA. Si une telle politique systématique n'a pas été instituée en France en raison de la faible incidence des défauts de fermeture du tube neural, l'AFP est dosée dans le cadre du dépistage de la trisomie 21 par les marqueurs sériques maternels au 2^e trimestre de la grossesse. La stratégie actuelle de dépistage de la trisomie 21 permet donc d'assurer le dépistage des anomalies de fermeture du tube neural.

Actuellement, pour les biologistes, un taux d'AFP sérique maternel $\geq 2,5$ MoM dosé entre les 14^e et 17^e SA est considéré comme un marqueur de risque de défaut de fermeture du tube neural (259).

Entre 1998 et 2000, 1 501 049 dosages de l'AFP ont été réalisés par les laboratoires français agréés pour le dosage des marqueurs sériques de trisomie 21 : 6 329 (0,42 %) étaient $\geq 2,5$ MoM et 241 défauts de fermeture du tube neural ont été mis en évidence (VPP = 1/26) (21). En 2003, ce sont 123 cas de *spina bifida* qui ont été détectés à partir des résultats de ce dosage (VPP = 1/37) (70).

La mise en place d'un dépistage de la trisomie 21 au 1^{er} trimestre ferait perdre le bénéfice de ce dépistage des anomalies de fermeture du tube neural. En effet, le dosage de l'AFP dans le sang maternel avant 15 SA ne permet pas de dépister efficacement ces anomalies (259). Cela impliquerait donc de réaliser un autre prélèvement pour doser spécifiquement ce marqueur sérique au 2^e trimestre de la grossesse.

Une solution a été proposée, reposant sur l'échographie du 2^e trimestre. Dans le cadre d'une étude rétrospective portant sur 219 000 grossesses consécutives sur une période de 7 ans enregistrées dans 40 centres de l'organisme « *Kaiser Permanente* » en Californie du Nord, Norem *et al.* (260) ont comparé la performance du dosage de l'AFP et de l'échographie du 2^e trimestre pour le dépistage des défauts de fermeture du tube neural. Cent quatre-vingt-neuf cas ont été identifiés, dont 102 avaient bénéficié d'un dosage de l'AFP. Les résultats de ce dosage étaient positifs dans 77 cas sur 102 (soit 75 %). Des 186 cas de défaut de fermeture du tube neural diagnostiqués en période prénatale, 115 (soit 62 %) avaient été détectés par l'échographie de routine du 2^e trimestre, sans connaissance des résultats de l'AFP ; 69 (soit 37 %) avaient été diagnostiqués par une échographie ciblée réalisée devant un résultat anormal de l'AFP. En limitant l'analyse aux échographies de routine pratiquées sans connaissance des résultats de l'AFP, le taux de détection était estimé à 96 % (125/130).

Si les limites de cette étude ne permettent pas de conclure avec assurance, ces résultats ouvrent néanmoins certaines perspectives en matière de dépistage des défauts de fermeture du tube neural au moyen de l'échographie du 2^e trimestre. Ils mériteraient d'être confirmés par une étude prospective réalisée sur une large échelle en population générale.

PISTES DE RECHERCHE ET PERSPECTIVES

Quelle que soit la stratégie de dépistage de la trisomie 21 retenue, l'apparition de nouveaux marqueurs de risque doit être considérée avec attention car elle peut introduire dans un futur plus ou moins proche des modifications majeures dans le dépistage prénatal de la trisomie 21.

Parmi les méthodes de dépistage qui font actuellement l'objet d'une recherche plus ou moins avancée, trois se révèlent potentiellement intéressantes.

I. LES CELLULES FŒTALES CIRCULANTES

La mise en évidence de cellules fœtales dans le sang maternel est certainement la voie de recherche la plus prometteuse dès lors qu'elle pourrait permettre la mise au point de méthodes de dépistage et de diagnostic plus fiables et moins effractives.

Plusieurs types de cellules d'origine fœtale (cellules du trophoblaste, lymphocytes, granulocytes et érythroblastes) seraient présents dans le sang maternel durant la grossesse. Cependant leur rareté et leur fragilité compliquent la recherche de ces cellules. Leur présence dans le sang maternel serait plus importante en cas d'aneuploïdie fœtale et de prééclampsie future (45). Parmi les cellules fœtales, les plus prometteuses pourraient être les érythroblastes. En effet, leur nombre serait multiplié par 6 dans les grossesses avec fœtus porteurs d'une trisomie 21. De plus, leur apparition dans le sang maternel vers la 10^e semaine de grossesse permettrait d'envisager un diagnostic prénatal au 1^{er} trimestre.

Plusieurs méthodes de détection ont été explorées :

- la technique FISH réalisée sur du sang maternel enrichi permettrait d'isoler les cellules fœtales par centrifugation et MACS (*Magnetic-Activated Cell Sorting*) (261) ;
- une autre approche repose sur la détection de l'ADN fœtal extra-cellulaire circulant dans le sang maternel, au moyen d'une PCR (262). En effet, la quantité d'ADN circulant serait près de deux fois plus élevée dans les grossesses avec fœtus porteurs d'une trisomie 21. Cependant, la principale limite actuelle de cette technique est qu'elle est fondée sur la quantification de séquences d'ADN spécifiques au chromosome Y et donc ne peut être appliquée qu'aux grossesses de fœtus mâles.

Toutes ces techniques demeurent en 2006 au stade de l'expérimentation. Mais elles pourraient à terme révolutionner le dépistage prénatal de la trisomie 21.

II. LES AUTRES MARQUEURS ÉCHOGRAPHIQUES DU 1^{ER} TRIMESTRE

En dehors de la mesure de la clarté nucale, l'échographie du 1^{er} trimestre pourrait fournir d'autres éléments d'information utiles pour l'évaluation du risque de trisomie 21 fœtale.

Plusieurs signes échographiques seraient plus souvent retrouvés chez les fœtus atteints de trisomie 21 (229) : les os propres du nez ne sont pas visualisés chez 60 à 70 % de ceux-ci ; des anomalies du flux dans le *ductus venosus* sont retrouvées dans 80 % des cas ; 25 % présentent une hypoplasie maxillaire. Les deux premiers signes ont fait l'objet d'une littérature plus abondante.

L'absence de visualisation des os propres du nez au cours du 1^{er} trimestre de la grossesse (idéalement pour une longueur crânio-caudale comprise entre 65 et 74 mm)

permettrait de détecter entre 35 et 72 % des cas de trisomie 21 pour des taux de faux positifs compris entre 0,5 et 2,5 % (263). Cependant l'intérêt de ce marqueur est jusqu'à présent limité par des problèmes de reproductibilité de la mesure. Il n'est donc pas considéré comme un instrument adapté dans le cadre d'une stratégie de dépistage universelle (242). En revanche, il pourrait avoir un rôle intéressant à l'issue de la première étape d'un dépistage séquentiel conditionnel (263). Son utilisation pourrait être proposée chez des femmes considérées comme à risque intermédiaire de trisomie 21 après un dépistage combiné du 1^{er} trimestre. Elle ne saurait cependant être envisagée qu'au sein de centres spécialisés.

Le *ductus venosus* (ou canal d'Arantius) est un shunt vasculaire permettant d'éviter les résistances du parenchyme hépatique et d'apporter le sang oxygéné de la veine ombilicale vers la veine cave inférieure puis l'oreillette droite où il est en partie dévié vers l'oreillette gauche grâce au *foramen ovale*. Des anomalies du flux sanguin dans le *ductus venosus* peuvent être repérées par Doppler au 1^{er} trimestre de grossesse. Cependant la recherche de ce marqueur est très consommatrice de temps, ce qui rend là encore son intégration dans une stratégie de dépistage délicate (229). De plus, ce marqueur détecterait préférentiellement les fœtus les plus à risque de perte fœtale spontanée (264).

La place de ces nouveaux marqueurs échographiques du 1^{er} trimestre reste donc débattue. Leur utilisation ne pourrait sans doute être envisagée que dans un cadre très spécialisé, après confirmation de leur intérêt réel.

III. LES NOUVEAUX MARQUEURS SÉRIQUES DU 1^{ER} TRIMESTRE

Un nouveau marqueur sérique a récemment été découvert : ADAM 12 (*A Desintegrin And Metalloprotease 12*). Il s'agit d'une protéase IGFBP-3 et -5 (*Insuline-like Growth Factor Binding Protein*), produite par les trophoblastes. Elle est apparue comme un marqueur prometteur de la trisomie 21 (265). Sa concentration dans le sérum maternel est diminuée au 1^{er} trimestre dans les grossesses de fœtus atteints de trisomie 21 (266). La combinaison de la mesure de PAPP-A et ADAM 12 à 8-9 SA pourrait identifier 91 % des fœtus porteurs d'une trisomie 21 pour un taux de faux positifs de 5 % (266).

Ces premières estimations modélisées à partir de données issues d'une étude cas-témoins devront être confirmées.

CONCLUSIONS

La revue de la littérature sur les différentes dimensions du dépistage de la trisomie 21 en lien avec l'objectif du dépistage (c'est-à-dire donner une information fiable aux femmes qui le souhaitent afin qu'elles puissent faire un choix éclairé) ainsi que les résultats de la simulation de l'impact économique des stratégies de dépistage dans le contexte français permettent, en accord avec les groupes de travail et de lecture, de formuler les conclusions suivantes :

1. Sur la base des arguments cliniques d'efficacité et de sécurité, d'arguments économiques, d'acceptabilité et de préférences des femmes, il est recommandé de proposer un dépistage combiné du 1^{er} trimestre de la grossesse, réalisé entre 11⁺⁰ et 13⁺⁶ SA, associant mesure de la clarté nucale (en fonction de la longueur crânio-caudale) et dosage des marqueurs sériques (PAPP-A et fraction libre de la β -hCG). Le développement de cette stratégie de dépistage en France implique la modification du cadre réglementaire (arrêtés du 27 mai 1997 et du 30 septembre 1997) du dépistage prénatal de la trisomie 21.

La mise en œuvre de ce dépistage doit être assortie d'un programme d'assurance qualité dans le domaine de la mesure de la clarté nucale. Ce système d'assurance qualité pourrait s'appuyer sur deux piliers :

- une formation des professionnels répondant à un cahier des charges précis et pour laquelle existe d'ores et déjà une offre homogène ;
- un contrôle de qualité au minimum qualitatif (vérification de la qualité des images échographiques au moyen d'un score ou d'une grille) et progressivement également quantitatif (suivi de la distribution des mesures de la clarté nucale), au niveau régional ou national. Le contrôle quantitatif pourrait être organisé par chacun des 48 CPDPN, ce qui pourrait impliquer l'attribution de nouveaux moyens.

Une revalorisation tarifaire de l'échographie du 1^{er} trimestre devrait être conditionnée à la participation des échographistes à un système d'assurance qualité.

La question de la disponibilité de l'offre doit également faire l'objet d'une attention particulière. Sur ce point, la HAS insiste sur la nécessité que soit évaluée la validité des logiciels de calcul du risque combiné. L'estimation du risque à partir de la mesure de la clarté nucale et du dosage des marqueurs sériques pourrait être réalisée par les biologistes, les échographistes ou les cliniciens et le contrôle de qualité des images par les échographistes ou les prescripteurs.

La HAS considère également que les femmes doivent être en mesure de choisir, sur les conseils du praticien, la technique de prélèvement fœtal dans le cadre d'un éventuel diagnostic prénatal : prélèvement des villosités choriales à partir de 11 SA ou amniocentèse à partir de 15 SA. Ce choix pourra être utilement éclairé, éventuellement dans le cadre d'un conseil génétique, par les difficultés techniques particulières du prélèvement des villosités choriales, la sécurité de chaque technique de prélèvement et la rapidité d'obtention du diagnostic.

2. La mise en œuvre de cette stratégie n'entraîne pas la suppression du dépistage par les marqueurs sériques du 2^e trimestre. La HAS juge nécessaire de conserver cette stratégie car les femmes qui n'auraient pu bénéficier du dépistage combiné du 1^{er} trimestre pour des raisons de délais ou parce qu'une mesure adéquate de la clarté nucale n'aurait pu être réalisée doivent pouvoir avoir accès à une offre de dépistage.
3. La HAS considère que lorsque les conditions de l'organisation d'un dépistage combiné au 1^{er} trimestre, notamment la disponibilité des marqueurs sériques du 1^{er} trimestre, ne peuvent être garanties, une stratégie de dépistage séquentiel en deux temps, reposant sur la mesure de la clarté nucale au 1^{er} trimestre et le dosage des marqueurs sériques

du 2^e trimestre, peut être proposée aux femmes, dès lors que le calcul du risque de trisomie 21 au 2^e trimestre intègre l'information issue de la mesure de la clarté nucale. La HAS insiste sur la nécessité que soit évaluée la validité des logiciels de calcul du risque dans ce cas.

4. En l'état actuel des connaissances et compte tenu de la complexité de ces stratégies, des préférences des femmes et du respect du principe d'autonomie de la personne, les stratégies de dépistage intégré s'étalant sur deux trimestres sans révélation des résultats des marqueurs du 1^{er} trimestre (mesure de la clarté nucale et des marqueurs sériques au 1^{er} trimestre et dosage des marqueurs sériques du 2^e trimestre) ne sont pas recommandées.
5. Le dépistage séquentiel indépendant, reposant sur une mesure interprétable de la clarté nucale et le dosage des marqueurs sériques du 2^e trimestre et un calcul de risque au 2^e trimestre n'intégrant pas les résultats de l'ensemble des tests réalisés préalablement, n'est pas recommandé. En effet, même si elle aboutit à des taux de détection élevés, cette stratégie conduit à des taux d'amniocentèses importants.
6. La HAS considère que la proposition de réalisation d'un diagnostic prénatal d'emblée pour les femmes de 38 ans et plus, sans offre de recours préalable au dépistage, n'est plus justifiée. Les stratégies de dépistage permettent, en effet, d'obtenir, dans ces tranches d'âge, des taux de détection très élevés tout en assurant une diminution majeure des taux de prélèvements fœtaux.
7. Quelle que soit la stratégie envisagée, le groupe de travail insiste sur la nécessité de proposer des supports d'information adaptés sur les stratégies proposées pour les femmes. Les éléments contenus dans ces supports (dans différentes langues) doivent permettre à toutes les femmes de comprendre ce qu'est la trisomie 21, les stratégies de dépistage existantes, les avantages et inconvénients des tests proposés, la notion de risque et la distinction entre risque et diagnostic de certitude, les possibilités qui s'offrent à elles en matière de prélèvement pour le diagnostic prénatal et en matière d'IMG. Le dépistage prénatal, comme l'IMG, ne doivent en aucun cas être présentés comme une obligation. Cette information devra permettre d'éclairer les choix des femmes aux trois temps de la décision (dépistage, diagnostic et IMG).
La modification des stratégies de dépistage implique également un effort d'information et de formation en direction des professionnels de santé impliqués dans le suivi des grossesses.
8. Il convient d'évaluer en population l'impact des changements de stratégie de dépistage.
9. Enfin, concernant les perspectives futures d'évolution des stratégies de dépistage de la trisomie 21, la HAS propose que :
 - en raison de leurs performances potentielles, les stratégies de dépistage intégré s'étalant sur deux trimestres (mesure de la clarté nucale et des marqueurs sériques au 1^{er} trimestre et dosage des marqueurs sériques du 2^e trimestre) puissent faire l'objet d'une mise en œuvre dans le cadre de filières de soins organisées et encadrées (programmes de recherche) et après une information complète et adaptée des femmes ;
 - la place future des nouveaux marqueurs échographiques et sériques du 1^{er} trimestre dans le dépistage prénatal de la trisomie 21 fasse l'objet de recherches complémentaires.

La traduction réglementaire de la modification de la stratégie de dépistage devrait pouvoir tenir compte de l'évolution future des connaissances dans le domaine du dépistage et du diagnostic prénatal de la trisomie 21.

ANNEXE 1. ÉTUDES ÉCONOMIQUES NON RETENUES

Auteurs, année d'étude, réf.	Stratégies comparées	Commentaires
Rozenberg <i>et al.</i> , 2006 (94) France, 2001-2002 Étude coût/efficacité	1^{er} et 2^e trimestre 1) dépistage combiné au 1 ^{er} trimestre 2) dépistage combiné associé à une échographie du 2 ^e trimestre	Il ne s'agit pas d'une étude comparative : le dépistage combiné a été proposé à toutes les femmes et l'échographie du 2 ^e trimestre également (indépendamment du risque calculé au 1 ^{er} trimestre). La possibilité d'un dépistage par les marqueurs sériques du 2 ^e trimestre était également offerte. L'étude ne permettait aucune comparaison en termes de coût/cas diagnostiqué puisque seul le coût de la stratégie complète (combiné + échographie du 2 ^e trimestre) était présenté.
Kott et Dubinsky, 2004 (267) États-Unis, 2004 Étude coût/efficacité Modèle décisionnel	1^{er} et 2^e trimestre 1) 1 ^{er} T combiné : CN + MS 2) 2 ^e T : MS + échographie 2 ^e T 3) combinaison du 1 ^{er} et 2 ^e T si résultats négatifs au 1 ^{er} T (les résultats positifs se voient proposer dès la fin du premier trimestre)	Qualité méthodologique moyenne et non-prise en compte des différences dans les taux de prévalence entre le 1 ^{er} et le 2 ^e trimestre de la grossesse.
Harris <i>et al.</i> , 2004 (268) États-Unis, 2004 Étude coût/utilité	Diagnostic prénatal (par amniocentèse ou prélèvement des villosités choriales) proposé d'emblée aux femmes sans considération de l'âge ou du risque estimé par le dépistage	Étude non adaptée à la problématique française actuelle
Christiansen et Larsen, 2002 (269) Danemark, 2002 Étude coût/efficacité	1^{er} trimestre 1) MS 1 ^{er} T 2) CN seule 3) MS + CN 4) CN uniquement si MS élevés	Qualité méthodologique moyenne : choix des sources de coûts non justifié (données hollandaises), perspective non mentionnée et non identifiée, pas d'analyse de sensibilité sur les données de coûts alors qu'elles sont étrangères. Le critère d'efficacité est le cas évité, pas de prise en compte des pertes fœtales spontanées ou celles liées à l'acte diagnostique. Pas de comparaison à la stratégie du 2 ^e trimestre.
Gilbert <i>et al.</i> , 2001 (270) Royaume-Uni, 2001 Étude coût/efficacité Modèle décisionnel	1^{er} et 2^e trimestre 1) absence de dépistage 2) âge maternel 3) mesure CN 4) MS 1 ^{er} T 5) MS 2 ^e T (3 ou 4 marqueurs) 6) dépistage combiné 1 ^{er} T 7) dépistage intégré	Qualité méthodologique moyenne : perspective non précisée (système Assurance maladie ?), sources de coûts imprécises, valorisation des conséquences négatives du dépistage (perte fœtale + naissance d'un enfant trisomique) sans préciser les calculs.
Hartnett <i>et al.</i> , 2003 (271) États-Unis, 2000 Étude coût/efficacité Modèle décisionnel	2^e trimestre (femmes 35-49 ans) 1) âge maternel seul 2) âge maternel + MS 3) âge maternel + MS + échographie 2 ^e T	Qualité méthodologique moyenne : sources de coûts imprécises, perspective non mentionnée et non identifiée, pas d'analyse de sensibilité sur les données de coûts alors qu'elles sont locales, valorisation des coûts liés à la naissance d'un enfant trisomique sans mention des bénéfices potentiels et imputation de coût au coût direct du dépistage.
Cusick et Vintzileos, 1999 (272) Étude coût/efficacité États-Unis	2^e trimestre 1) F < 35 ans : pas de dépistage ; F > 35 : amniocentèse 2) F < 35 ans : MS ; F > 35 : amniocentèse 3) Toutes les femmes : MS 4) F < 35 ans : MS + échographie ; F > 35 : MS 5) Toutes les femmes : MS + échographie	Étude non adaptée à la problématique française actuelle
Fletcher <i>et al.</i> , 1995 (273) Étude coût/efficacité Grande-Bretagne	2^e trimestre, MS, 6 stratégies évaluées, différenciées selon : 1) le seuil : 1/270, 1/250, 1/100 2) l'âge (< 35 et > 35 OU < 30 ans et > 30 ans)	Étude non adaptée à la problématique française actuelle

CN = clarté nucale ; MS = marqueurs sériques ; F = femmes.

RÉFÉRENCES

1. Conseil d'évaluation des technologies de la santé du Québec. Les enjeux du dépistage et du diagnostic prénatal du syndrome de Down. Québec: CETS; 1999.
2. Roizen NJ, Patterson D. Down's syndrome. *Lancet* 2003;361(9365):1281-9.
3. Aymé S. Apport des registres à la décision en santé publique : l'exemple de la trisomie 21. *Rev Épidémiol Santé Publique* 1996;44:S82-9.
4. European Surveillance of Congenital Anomalies. Surveillance of congenital anomalies in Europe 1980-1999. Report 8. Ulster: University of Ulster; 2002.
5. Johnson Z, Lillis D, Delany V, Hayes C, Dack P. The epidemiology of Down syndrome in four counties in Ireland 1981-1990. *J Public Health Med* 1996;18(1):78-86.
6. Morris JK, de Vigan C, Mutton DE, Alberman E. Risk of a Down syndrome live birth in women 45 years of age and older. *Prenat Diagn* 2005;25(4):275-8.
7. Vekemans M. Âge maternel et autres facteurs de risque de la trisomie 21. *Ann Biol Clin* 2003;61(4):497-9.
8. Dick P. Dépistage et diagnostic prénatals pour la prévention de trisomie 21. In: Groupe d'étude canadien sur l'examen médical périodique, ed. Guide canadien de médecine clinique préventive. Ottawa: Santé Canada; 1994. p. 96-112.
9. Groupe technique national de définition des objectifs, Direction générale de la santé, Institut national de la santé et de la recherche médicale, Abenhaim L, Le Gales C. Affections d'origine anténatale. In: Élaboration de la loi relative à la politique de santé publique. Rapport du Groupe technique national de définition des objectifs (analyse des connaissances disponibles sur des problèmes de santé sélectionnés, leurs déterminants, et les stratégies de santé publique. Définition des objectifs). Paris: ministère de la Santé, de la Famille et des Personnes handicapées; 2003. p. 1-12.
10. Wald NJ, Kennard A, Hackshaw A, McGuire A. Antenatal screening for Down's syndrome. *Health Technol Assess* 1998;2(1).
11. Aymé S. Dépistage des anomalies chromosomiques. Introduction. In: Institut national de la santé et de la recherche médicale, Dommergues M, Aymé S, Janiaud P, Seror V, ed. Diagnostic prénatal. Pratiques et enjeux. Paris: Inserm; 2003. p. 162-3.
12. Benn PA. Advances in prenatal screening for Down syndrome: I. General principles and second trimester testing. *Clin Chim Acta* 2002;323(1-2):1-16.
13. Arrêté du 29 octobre 1991 modifiant la nomenclature des actes de biologie médicale. *Journal officiel* 1991;16 novembre:14952.
14. Haddow JE. Antenatal screening for Down's syndrome: where are we and where next? [commentary]. *Lancet* 1998;352(9125):336-7.
15. Institut national de la santé et de la recherche médicale, Dommergues M, Aymé S, Janiaud P, Seror V. Diagnostic prénatal. Pratiques et enjeux. Paris: Inserm; 2003.
16. Muller F, Lacroix I, Dommergues M. Dépistage des anomalies chromosomiques fondé sur le dosage des marqueurs sériques maternels. In: Institut national de la santé et de la recherche médicale, Dommergues M, Aymé S, Janiaud P, Seror V, ed. Diagnostic prénatal. Pratiques et enjeux. Paris: Inserm; 2003. p. 210-29.
17. Boog G. Dépistage des anomalies chromosomiques par échographie. In: Institut national de la santé et de la recherche médicale, Dommergues M, Aymé S, Janiaud P, Seror V, ed. Diagnostic prénatal. Pratiques et enjeux. Paris: Inserm; 2003. p. 168-209.
18. Szabó J, Gellén J. Nuchal fluid accumulation in trisomy-21 detected by vaginosonography in first trimester [letter]. *Lancet* 1990;336(8723):1133.

19. National Screening Committee. First report of the National Screening Committee. London: NSC; 1998.
20. Evers-Kiebooms G. Conséquences psychologiques du dépistage prénatal. In: Institut national de la santé et de la recherche médicale, Dommergues M, Aymé S, Janiaud P, Seror V, ed. Diagnostic prénatal. Pratiques et enjeux. Paris: Inserm; 2003. p. 320-4.
21. Muller F. Dépistage de la trisomie 21 par les marqueurs sériques. Résultats français 2002. <http://www.medical78.com/nat_pro_depistage_t21.htm> [consulté le 22-8-2005].
22. Arrêté du 23 janvier 1997 modifiant l'arrêté du 3 avril 1985 fixant la nomenclature des actes de biologie médicale. Journal officiel 1997;26 janvier:1365.
23. Arrêté du 25 novembre 2004 modifiant l'arrêté du 3 avril 1985 fixant la nomenclature des actes de biologie médicale. Journal officiel 2004;30 novembre:20339.
24. Terrenoire G. Dimension éthique du diagnostic prénatal. In: Institut national de la santé et de la recherche médicale, Dommergues M, Aymé S, Janiaud P, Seror V, ed. Diagnostic prénatal. Pratiques et enjeux. Paris: Inserm; 2003. p. 519-40.
25. Mahowald MB. Aren't we all eugenicists? Commentary on Paul Lombardo's "Taking eugenics seriously". Florida State University Law Rev 2003;30(2):219-35.
26. Alderson P. Prenatal screening, ethics and Down's syndrome: a literature review. Nursing Ethics 2001;8(4):360-74.
27. Comité consultatif national d'éthique. Avis et recommandations n°46 du 30 octobre 1995 sur "Génétique et Médecine : de la prédiction à la prévention". Rapport 1995. <<http://www.ccne-ethique.fr/francais/pdf/avis046.pdf>> [consulté le 5-10-2006].
28. Bassett K, Lee PM, Green CJ, Mitchell L, Kazanjian A. Improving population health or the population itself? Health technology assessment and our genetic future. Int J Technol Assess Health Care 2004;20(2):106-14.
29. Académie nationale de médecine, Bourel M. Recommandations sur le dépistage de la trisomie 21. Bull Acad Natle Méd 1998;182(6):1295-6.
30. Comité consultatif national d'éthique. Avis n°37 du 22 juin 1993 sur le dépistage du risque de la trisomie 21 fœtale à l'aide de tests sanguins chez les femmes enceintes. Rapport 1993. <<http://www.ccne-ethique.fr/francais/pdf/avis037.pdf>> [consulté le 5-10-2006].
31. Comité consultatif national d'éthique. Avis n°68 du 29 mai 2001 relatif aux handicaps congénitaux et préjudice. 2001. <<http://www.ccne-ethique.fr/francais/start.htm>> [consulté le 20-10-2006].
32. Aymé S. Diagnostic prénatal. Position du problème. In: Institut national de la santé et de la recherche médicale, Dommergues M, Aymé S, Janiaud P, Seror V, ed. Diagnostic prénatal. Pratiques et enjeux. Paris: Inserm; 2003. p. 5-11.
33. Mattéi JF, ministère du Travail et des Affaires sociales, Secrétariat d'État à la santé et à la sécurité sociale. Le dépistage de la trisomie 21 à l'aide des marqueurs sériques maternels. Rapport d'étape de la mission confiée par le ministre du travail et des affaires sociales et le secrétaire d'État à la santé et à la sécurité sociale. Paris: La documentation française; 1996.
34. National Screening Committee. Antenatal screening for Down's syndrome. Policy and quality issues. London: NSC; 2003.
35. National Screening Committee. Antenatal screening service for Down syndrome in England: 2001. London: NSC; 2002.
36. Wald NJ, Rodeck C, Hackshaw AK, Walters J, Chitty L, Mackinson AM. First and second trimester antenatal screening for Down's syndrome: the results of the Serum, Urine and Ultrasound Screening Study (SURUSS). Health Technol Assess 2003;7(11).

37. National Screening Committee. Antenatal screening. Working standards. National Down's Syndrome Screening Programme for England. London: NSC; 2004.
38. Institute for Clinical Systems Improvement. First trimester prenatal testing for Down syndrome using nuchal translucency. Bloomington: ICSI; 2002.
39. American College of Obstetricians and Gynecologists, Wenstrom KD. ACOG Practice Bulletin n°27. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Prenatal diagnosis of fetal chromosomal abnormalities. *Obstet Gynecol* 2001;97(5 Pt 1):S1-12.
40. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Committee Opinion n°296. First-trimester screening for fetal aneuploidy. *Obstet Gynecol* 2004;104(1):215-7.
41. Reddy UM, Mennuti MT. Incorporating first-trimester Down syndrome studies into prenatal screening. Executive summary of the National Institute of Child Health and Human Development workshop. *Obstet Gynecol* 2006;107(1):167-73.
42. American College of Obstetricians and Gynecologists, Society for Maternal-Fetal Medicine, Bahado-Singh R, Driscoll D. ACOG Practice Bulletin n°77. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Screening for fetal chromosomal abnormalities. *Obstet Gynecol* 2007;109(1):217-27.
43. Société des obstétriciens et gynécologues du Canada, Collège canadien des généticiens médicaux, Chodirker BN, Cadrin C, Davies GAL, Summers AM, *et al.* Lignes directrices canadiennes sur le diagnostic prénatal. Indications génétiques pour un diagnostic prénatal 2001. <<http://www.sogc.org/guidelines/public/105F-CPG1-Juin2001.pdf>> [consulté le 31-5-2006].
44. Société des obstétriciens et gynécologues du Canada, Wilson RD. Lignes directrices canadiennes modifiées sur le diagnostic prénatal (2005). Techniques de diagnostic prénatal. *J Obstet Gynaecol Can* 2005;27(11):1055-62.
45. Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé, Framarin A. Le dépistage prénatal du syndrome de Down et d'autres aneuploïdies au premier trimestre de la grossesse. Montréal: Aetmis; 2003.
46. Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists, Human Genetics Society of Australasia. Antenatal screening for Down syndrome (DS) and other fetal aneuploidy 2001. <http://www.hgsa.com.au/policy/Antenatal_Screening.html> [consulté le 30-6-2006].
47. Human Genetics Society of Australasia, Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists. Joint HGSA/RANZCOG recommended "best practice" guidelines on antenatal screening for Down syndrome and other fetal aneuploidy 2004. <<http://www.ranzcog.edu.au/publications/state/ments/C-obs4.pdf>> [consulté le 10-10-2006].
48. International Down Syndrome Screening Group. Down syndrome screening: a position statement from the scientific committee of the International Down Syndrome Screening Group 2004. <<http://www.leeds.ac.uk/idssg/position%20statement.htm>> [consulté le 17-10-2006].
49. European Surveillance of Congenital Anomalies. Prenatal screening policies in Europe. Special report. Ulster: University of Ulster; 2005.
50. European Surveillance of Congenital Anomalies. EUROCAT Prevalence Data Tables (1980-2004) 2005. <http://www.eurocat.ulster.ac.uk/pubdata/table_s.html> [consulté le 6-9-2005].
51. Décret n°2006-909 du 21 juillet 2006 relatif à l'accréditation de la qualité de la pratique professionnelle des médecins et des équipes médicales exerçant en établissements de santé. *Journal officiel* 2006;23 juillet:11029.
52. Comité national technique de l'échographie de dépistage prénatal, Sureau C, Henrion R. Rapport du comité national technique de l'échographie de dépistage prénatal. Paris:

Comité national technique de l'échographie de dépistage prénatal; 2005.

53. Décret n°2004-802 du 29 juillet 2004 relatif aux parties IV et V (dispositions réglementaires) du Code de la santé publique et modifiant certaines dispositions de ce code. Journal officiel 2004;8 août:37087.

54. Arrêté du 30 septembre 1997 relatif au consentement de la femme enceinte à la réalisation des analyses mentionnées à l'article R. 162-16-1 du Code de la santé publique. Journal officiel 1997;31 octobre:15820.

55. Arrêté du 12 novembre 1997 portant modification de l'arrêté du 30 septembre 1997 relatif au consentement de la femme enceinte à la réalisation des analyses mentionnées à l'article R. 162-16-1 du Code de la santé publique. Journal officiel 1997; 21 novembre:16856.

56. Arrêté du 11 février 1999 modifiant l'arrêté du 3 avril 1985 fixant la nomenclature des actes de biologie médicale. Journal officiel 1999;16 février:2425.

57. Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés. Codage des actes biologiques NABM 2005. <<http://www.ameli.fr/professionnels-de-sante/directeurs-de-laboratoires-d-analyses-medicales/>> [consulté le 28-3-2007].

58. Arrêté du 27 mai 1997 fixant des conditions particulières d'évaluation et d'utilisation des réactifs de dosage des marqueurs sériques prénatals de la trisomie 21. Journal officiel 1997;30 mai:8293.

59. Arrêté du 28 avril 1999 modifiant l'arrêté du 27 mai 1997 fixant des conditions particulières d'évaluation et d'utilisation des réactifs de dosage des marqueurs sériques prénatals de la trisomie 21. Journal officiel 1999; 6 mai:6794.

60. Arrêté du 1^{er} juillet 2005 modifiant l'arrêté du 27 mai 1997 fixant des conditions particulières d'évaluation et d'utilisation des réactifs de dosage des marqueurs sériques prénatals de la trisomie 21. Journal officiel 2005;13 juillet:11454.

61. Arrêté du 25 août 2006 modifiant l'arrêté du 27 mai 1997 fixant des conditions particulières d'évaluation et d'utilisation des réactifs de dosage des marqueurs sériques prénatals de la trisomie 21. Journal officiel 2006;6 septembre.

62. Loi n°75-17 du 17 janvier 1975 relative à l'interruption volontaire de la grossesse. Journal officiel 1975;18 janvier:739.

63. Loi n°2001-588 du 4 juillet 2001 relative à l'interruption volontaire de grossesse et à la contraception. Journal officiel 2001; 7 juillet:10823.

64. Loi n°94-654 du 29 juillet 1994 relative au don et à l'utilisation des éléments et produits du corps humain, à l'assistance médicale à la procréation et au diagnostic prénatal. Journal officiel 1994;30 juillet 1994:11059.

65. Décret n°97-578 du 28 mai 1997 relatif aux centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal et modifiant le Code de la santé publique (deuxième partie : Décrets en Conseil d'État). Journal officiel 1997;31 mai:8465.

66. Agence de la biomédecine. Bilan des activités de procréation et génétique humaines en France 2002-2003-2004. In: Agence de la biomédecine, ed. Rapport annuel. Bilan des activités 2005. Saint-Denis La Plaine: Agence de la biomédecine; 2006. p. 157-92.

67. Ministère des Solidarités, de la Santé et de la Famille, Institut national de la santé et de la recherche médicale, Blondel B, Supernant K, du Mazaubrun C, Bréart G. Enquête nationale périnatale 2003. Situation en 2003 et évolution depuis 1998. Paris: Inserm; 2005.

68. Simon-Bouy B. Quelles indications pour les caryotypes fœtaux ? [abstract] 10^{es} journées de médecine fœtale du jeudi 24 au dimanche 27 mars 2005. <http://www.medecine-foetale.com/index.php?rq=morzone2005_programme> [consulté le 21-12-2005].

69. Simon-Bouy B, Carles E, Dupont JM. Caryotypes fœtaux. Bilan de l'activité des laboratoires de cytogénétique prénatale 1998-2003. Méd Fœtale Écho Gynécologie 2005;(63):16-9.

70. Dreux S, Bernard M, Muller F. Dépistage prénatal de la trisomie 21 par les marqueurs sériques maternels. Bilan ABA 2003. Méd Fœtale Écho Gynécol 2005;(63):14-5.
71. Bernard M. Dépistage de la trisomie 21. Marqueurs sériques maternels. Bilan ABA des laboratoires [abstract]. 10^{es} journées de médecine fœtale du jeudi 24 au dimanche 27 mars 2005. <http://www.medecine-foetale.com/index.php?rq=morzine2005_programme> [consulté le 21-12-2005].
72. Wellesley D, Boyle T, Barber J, Howe DT. Retrospective audit of different antenatal screening policies for Down's syndrome in eight district general hospitals in one health region. BMJ 2002;325(7354):15.
73. Khoshnood B, Blondel B, Bréart G, Lee KS, Pryde P, Schoendorf K. Comparison of the use of amniocentesis in two countries with different policies for prenatal testing: the case of France and the United States. Prenat Diagn 2005;25(1):14-9.
74. de Vigan C, Lemaire I, Vodovar V, Khoshnood B, Goujard J, Goffinet F. Surveillance épidémiologique et diagnostic prénatal des malformations : évolution sur vingt ans, 1981-2000. Villejuif: Registre des malformations congénitales de Paris; 2003.
75. de Vigan C, Khoshnood B, Lhomme A, Vodovar V, Goujard J, Goffinet F. Prévalence et diagnostic prénatal des malformations en population parisienne. Vingt ans de surveillance par le Registre des malformations congénitales de Paris. J Gynecol Obstet Biol Reprod 2005;34(1 Pt 1):8-16.
76. Khoshnood B, de Vigan C, Vodovar V, Goujard J, Goffinet F. A population-based evaluation of the impact of antenatal screening for Down's syndrome in France, 1981-2000. BJOG 2004;111(5):485-90.
77. Institut européen des génomutations, Registre Centre-Est de malformations congénitales. Données 2003. Dysplasie 2004;(28).
78. Institut européen des génomutations, Registre Centre-Est de malformations congénitales. Données 2004. Dysplasie 2005;(29).
79. Organisation mondiale de la santé, Wilson JMG, Jungner G. Principes et pratique du dépistage des maladies. Genève: OMS; 1970.
80. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Guide méthodologique : comment évaluer *a priori* un programme de dépistage ? Saint-Denis La Plaine: Anaes; 2004.
81. Décret n°96-351 du 19 avril 1996 relatif aux réactifs mentionnés à l'article L. 761-14-1 du Code de la santé publique. Journal officiel 1996;26 avril:6386.
82. Décret n°2004-108 du 4 février 2004 relatif aux dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* et modifiant le Code de la santé publique (deuxième partie : Décrets en Conseil d'État). Journal officiel 2004;6 février:2577-86.
83. Directive 98/79/CE du Parlement européen et du conseil du 27 octobre 1998 relative aux dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*. Journal officiel des Communautés européennes 1998;7 décembre:L 331/1-L331/37.
84. Ordonnance n°2001-198 du 1^{er} mars 2001 relative à la transposition de la directive 98/79/CE du Parlement européen et du Conseil du 27 octobre 1998 relative aux dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*. Journal officiel 2001;3 mars:3392.
85. Nicolaidis KH. Nuchal translucency and other first-trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities. Am J Obstet Gynecol 2004;191(1):45-67.
86. Society for Maternal-Fetal Medicine, Malone FD, d'Alton ME. First-trimester sonographic screening for Down syndrome. Obstet Gynecol 2003;102(5 Pt 1):1066-79.
87. Matias A, Montenegro N, Blickstein I. Down syndrome screening in multiple pregnancies. Obstet Gynecol Clin N Am 2005;32(1):81-96.
88. Maymon R, Jauniaux E. Down's syndrome screening in pregnancies after assisted reproductive techniques: an update. Reprod Biomed Online 2002;4(3):285-93.

89. Cuckle H. Integrating antenatal Down's syndrome screening. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2001;13(2):175-81.
90. Cuckle H, Aitken D, Goodburn S, Senior B, Spencer K, Standing S. Age-standardisation when target setting and auditing performance of Down syndrome screening programmes. *Prenat Diagn* 2004;24(11):851-6.
91. Snijders RJM, Noble P, Sebire N, Souka A, Nicolaides KH. UK multicentre project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal-translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. *Lancet* 1998;352(9125):343-6.
92. Mol BWJ, Lijmer JG, van der Meulen J, Pajkrt E, Bilardo CM, Bossuyt PMM. Effect of study design on the association between nuchal translucency measurement and Down syndrome. *Obstet Gynecol* 1999;94(5 Pt 2):864-9.
93. Senat MV. Le dépistage de la trisomie 21 et ses conséquences [thèse]. Le Kremlin-Bicêtre: université de Paris Sud; 2006.
94. Rozenberg P, Bussièrès L, Chevret S, Bernard JP, Malagrida L, Cuckle H, *et al.* Screening for Down syndrome using first-trimester combined screening followed by second-trimester ultrasound examination in an unselected population. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195(5):1379-87.
95. Snijders RJM, Holzgreve W, Cuckle H, Nicolaides KH. Maternal age-specific risks for trisomies at 9-14 weeks' gestation. *Prenat Diagn* 1994;14(7):543-52.
96. Halliday JL, Watson LF, Lumley J, Danks DM, Sheffield LJ. New estimates of Down syndrome risks at chorionic villus sampling, amniocentesis, and livebirth in women of advanced maternal age from a uniquely defined population. *Prenat Diagn* 1995;15(5):455-65.
97. Macintosh MCM, Wald NJ, Chard T, Hansen J, Mikkelsen M, Therkelsen AJ, *et al.* Selective miscarriage of Down's syndrome fetuses in women aged 35 years and older. *Br J Obstet Gynaecol* 1995;102(10):798-801.
98. Snijders RJM, Sundberg K, Holzgreve W, Henry G, Nicolaides KH. Maternal age- and gestation-specific risk for trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999;13(3):167-70.
99. Savva GM, Morris JK, Mutton DE, Alberman E. Maternal age-specific fetal loss rates in Down syndrome pregnancies. *Prenat Diagn* 2006;26:499-504.
100. Bray IC, Wright DE. Estimating the spontaneous loss of Down syndrome fetuses between the times of chorionic villus sampling, amniocentesis and livebirth. *Prenat Diagn* 1998;18(10):1045-54.
101. Hook EB, Mutton DE, Ide R, Alberman E, Bobrow M. The natural history of Down syndrome conceptuses diagnosed prenatally that are not electively terminated. *Am J Hum Genet* 1995;57(4):875-81.
102. Morris JK, Wald NJ, Watt HC. Fetal loss in Down syndrome pregnancies. *Prenat Diagn* 1999;19(2):142-5.
103. Spencer K. What is the true fetal loss rate in pregnancies affected by trisomy 21 and how does this influence whether first trimester detection rates are superior to those in the second trimester? [letter]. *Prenat Diagn* 2001;21(9):788-9.
104. Holding S. Current state of screening for Down's syndrome. *Ann Clin Biochem* 2002;39(Pt 1):1-11.
105. Leporrier N, Herrou M, Morello R, Leymarie P. Fetuses with Down's syndrome detected by prenatal screening are more likely to abort spontaneously than fetuses with Down's syndrome not detected by prenatal screening. *BJOG* 2003;110(1):18-21.
106. Hyett JA, Sebire NJ, Snijders RJM, Nicolaides KH. Intrauterine lethality of trisomy 21 fetuses with increased nuchal translucency thickness. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996;7(2):101-3.
107. Dunstan FDJ, Nix ABJ. Screening for Down's syndrome: the effect of test date on the detection rate. *Ann Clin Biochem* 1998;35(Pt 1):57-61.

108. Malone FD, Canick JA, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, Bukowski R, *et al.* First-trimester or second-trimester screening, or both, for Down's syndrome. *N Engl J Med* 2005;353(19):2001-11.
109. Hecht CA, Hook EB. The imprecision in rates of Down syndrome by 1-year maternal age intervals: a critical analysis of rates used in biochemical screening. *Prenat Diagn* 1994;14(8):729-38.
110. Cuckle HS. Effect of maternal age curve on the predicted detection rate in maternal serum screening for Down syndrome. *Prenat Diagn* 1998;18(11):1127-30.
111. Muller F, Benattar C, Audibert F, Roussel N, Dreux S, Cuckle H. First-trimester screening for Down syndrome in France combining fetal nuchal translucency measurement and biochemical markers. *Prenat Diagn* 2003;23(10):833-6.
112. Biagiotti R, Brizzi L, Periti E, d'Agata A, Vanzi E, Cariati E. First trimester screening for Down's syndrome using maternal serum PAPP-A and free β -hCG in combination with fetal nuchal translucency thickness. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105(8):917-20.
113. 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 β -human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999;13(4):231-7.
114. Cicero S, Bindra R, Rembouskos G, Spencer K, Nicolaides KH. Integrated ultrasound and biochemical screening for trisomy 21 using fetal nuchal translucency, absent fetal nasal bone, free β -hCG and PAPP- A at 11 to 14 weeks. *Prenat Diagn* 2003;23(4):306-10.
115. Marsk A, Grunewald C, Saltvedt S, Valentin L, Almström H. If nuchal translucency screening is combined with first-trimester serum screening the need for fetal karyotyping decreases. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006;85(5):534-8.
116. Hadlow NC, Hewitt BG, Dickinson JE, Jacoby P, Bower C. Community-based screening for Down's Syndrome in the first trimester using ultrasound and maternal serum biochemistry. *BJOG* 2005;112(11):1561-4.
117. O'Leary P, Breheny N, Dickinson JE, Bower C, Goldblatt J, Hewitt B, *et al.* First-trimester combined screening for Down syndrome and other fetal anomalies. *Obstet Gynecol* 2006;107(4):869-76.
118. Scott F, Peters H, Bonifacio M, McLennan A, Boogert A, Kesby G, *et al.* Prospective evaluation of a first trimester screening program for Down syndrome and other chromosomal abnormalities using maternal age, nuchal translucency and biochemistry in an Australian population. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2004;44(3):205-9.
119. Nicolaides KH, Spencer K, Avgidou 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;25(3):221-6.
120. Niemimaa M, Suonpää M, Perheentupa A, Seppälä M, Heinonen S, Laitinen P, *et al.* Evaluation of first trimester maternal serum and ultrasound screening for Down's syndrome in Eastern and Northern Finland. *Eur J Hum Genet* 2001;9(6):404-8.
121. Crossley JA, Aitken DA, Cameron AD, McBride E, Connor JM. Combined ultrasound and biochemical screening for Down's syndrome in the first trimester: a Scottish multicentre study. *BJOG* 2002;109(6):667-76.
122. Wøjdemann KR, Shalmi AC, Christiansen M, Larsen SO, Sundberg K, Brocks V, *et al.* Improved first-trimester Down syndrome screening performance by lowering the false-positive rate: a prospective study of 9941 low-risk women. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;25(3):227-33.
123. Borrell A, Casals E, Fortuny A, Farre MT, Gonce A, Sanchez A, *et al.* First-trimester screening for trisomy 21 combining biochemistry and ultrasound at individually

- optimal gestational ages. An interventional study. *Prenat Diagn* 2004;24(7):541-5.
124. Spencer K, Spencer CE, Power M, Dawson C, Nicolaides KH. Screening for chromosomal abnormalities in the first trimester using ultrasound and maternal serum biochemistry in a one-stop clinic: a review of three years prospective experience. *BJOG* 2003;110(3):281-6.
125. Schuchter K, Hafner E, Stangl G, Metzenbauer M, Höfinger D, Philipp K. The first trimester 'combined test' for the detection of Down syndrome pregnancies in 4939 unselected pregnancies. *Prenat Diagn* 2002;22(3):211-5.
126. Stenhouse EJ, Crossley JA, Aitken DA, Brogan K, Cameron AD, Connor JM. First-trimester combined ultrasound and biochemical screening for Down syndrome in routine clinical practice. *Prenat Diagn* 2004;24(10):774-80.
127. Wapner R, Thom E, Simpson JL, Pergament E, Silver R, Filkins K, *et al.* First-trimester screening for trisomies 21 and 18. *N Engl J Med* 2003;349(15):1405-13.
128. Krantz DA, Hallahan TW, Orlandi F, Buchanan P, Larsen JW, Macri JN. First-trimester Down syndrome screening using dried blood biochemistry and nuchal translucency. *Obstet Gynecol* 2000;96(2):207-13.
129. De Biasio P, Siccardi M, Volpe G, Famularo L, Santi F, Canini S. First-trimester screening for Down syndrome using nuchal translucency measurement with free β -hCG and PAPP-A between 10 and 13 weeks of pregnancy. The combined test. *Prenat Diagn* 1999;19(4):360-3.
130. von Kaisenberg CS, Gasiorek-Wiens A, Bielicki M, Bahlmann F, Meyberg H, Kossakiewicz A, *et al.* Screening for trisomy 21 by maternal age, fetal nuchal translucency and maternal serum biochemistry at 11-14 weeks: a German multicenter study. *J Matern-Fetal Neonat Med* 2002;12(2):89-94.
131. Perni SC, Predanic M, Kalish RB, Chervenak FA, Chasen ST. Clinical use of first-trimester aneuploidy screening in a United States population can replicate data from clinical trials. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194(1):127-30.
132. Gyselaers WJA, Vereecken AJ, van Herck EJM, Straetmans DPL, de Jonge ETM, Ombelet WUAM, *et al.* Population screening for fetal trisomy 21: easy access to screening should be balanced against a uniform ultrasound protocol. *Prenat Diagn* 2005;25(11):984-90.
133. Rosen T, d'Alton ME. Down syndrome screening in the first and second trimesters: what do the data show? *Semin Perinatol* 2005;29(6):367-75.
134. Bindra R, Heath V, Liao A, Spencer K, Nicolaides KH. One-stop clinic for assessment of risk for trisomy 21 at 11-14 weeks: a prospective study of 15 030 pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;20(3):219-25.
135. Avgidou K, Papageorghiou A, Bindra R, Spencer K, Nicolaides KH. Prospective first-trimester screening for trisomy 21 in 30,564 pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192(6):1761-7.
136. Audibert F, Dommergues M, Benattar C, Taieb J, Champagne C, Frydman R. Dépistage de la trisomie 21 : clarté nucale et/ou marqueurs sériques ? *Gynécol Obstét Fertil* 2001;29(9):599-604.
137. Rozenberg P, Malagrida L, Cuckle H, Durand-Zaleski I, Nisand I, Audibert F, *et al.* Down's syndrome screening with nuchal translucency at 12⁽⁺⁰⁾-14⁽⁺⁰⁾ weeks and maternal serum markers at 14⁽⁺¹⁾-17⁽⁺⁰⁾ weeks: a prospective study. *Hum Reprod* 2002;17(4):1093-8.
138. Platt LD, Greene N, Johnson A, Zachary J, Thom E, Krantz D, *et al.* Sequential pathways of testing after first-trimester screening for trisomy 21. *Obstet Gynecol* 2004;104(4):661-6.
139. Babbur V, Lees CC, Goodburn SF, Morris N, Breeze ACG, Hackett GA. Prospective audit of a one-centre combined nuchal translucency and triple test programme for the detection of trisomy 21. *Prenat Diagn* 2005;25(6):465-9.

140. Herman A, Dreazen E, Tovbin J, Weinraub Z, Bukovsky Y, Maymon R. Comparison between disclosure and non-disclosure approaches for trisomy 21 screening tests. *Hum Reprod* 2002;17(5):1358-62.
141. Schuchter K, Hafner E, Stangl G, Ogris E, Philipp K. Sequential screening for trisomy 21 by nuchal translucency measurement in the first trimester and maternal serum biochemistry in the second trimester in a low-risk population. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18(1):23-5.
142. Hackshaw AK, Wald NJ. Inaccurate estimation of risk in second trimester serum screening for Down syndrome among women who have already had first trimester screening. *Prenat Diagn* 2001;21(9):741-6.
143. Wald NJ, Watt HC, Hackshaw AK. Integrated screening for Down's syndrome based on tests performed during the first and second trimesters. *N Engl J Med* 1999;341(7):461-7.
144. Hackshaw AK, Wald NJ. Assessment of the value of reporting partial screening results in prenatal screening for Down syndrome. *Prenat Diagn* 2001;21(9):737-40.
145. Maymon R, Sharony R, Grinshpun-Cohen J, Itzhaky D, Herman A, Reish O. The best marker combination using the integrated screening test approach for detecting various chromosomal aneuploidies. *J Perinat Med* 2005;33(5):392-8.
146. Wright D, Bradbury I, Benn P, Cuckle H, Ritchie K. Contingent screening for Down syndrome is an efficient alternative to non-disclosure sequential screening. *Prenat Diagn* 2004;24(10):762-6.
147. Benn P, Wright D, Cuckle H. Practical strategies in contingent sequential screening for Down syndrome. *Prenat Diagn* 2005;25(8):645-52.
148. Wright D, Bradbury I, Cuckle H, Gardosi J, Tonks A, Standing S, *et al.* Three-stage contingent screening for Down syndrome. *Prenat Diagn* 2006;26(6):528-34.
149. Maymon R, Cuckle H, Jones R, Reish O, Sharony R, Herman A. Predicting the result of additional second-trimester markers from a woman's first-trimester marker profile: a new concept in Down syndrome screening. *Prenat Diagn* 2005;25(12):1102-6.
150. Cuckle H, Benn P, Wright D. Down syndrome screening in the first and/or second trimester: model predicted performance using meta-analysis parameters. *Semin Perinatol* 2005;29(4):252-7.
151. Palomaki GE, Steinort K, Knight GJ, Haddow JE. Comparing three screening strategies for combining first- and second-trimester Down syndrome markers. *Obstet Gynecol* 2006;107(2 Pt 1):367-75.
152. Hecht CA, Hook EB. Rates of Down syndrome at livebirth by one-year maternal age intervals in studies with apparent close to complete ascertainment in populations of European origin: a proposed revised rate schedule for use in genetic and prenatal screening. *Am J Med Genet* 1996;62(4):376-85.
153. Alfirevic Z, Sundberg K, Brigham S. Amniocentesis and chorionic villus sampling for prenatal diagnosis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003;Issue 3.
154. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Amniocentesis and chorionic villus sampling 2005. <http://www.rcog.org.uk/resources/Public/pdf/aminocentesis_chorionicjan2005.pdf> [consulté le 31-5-2006].
155. Société des obstétriciens et gynécologues du Canada, Davies G, Wilson RD. L'amniocentèse chez les femmes infectées par l'hépatite B, l'hépatite C ou le virus de l'immunodéficience humaine. *J Obstet Gynaecol Can* 2003;25(2):149-52.
156. Dommergues M, Dumez Y. Prélèvements de tissus fœtaux. In: Institut national de la santé et de la recherche médicale, Dommergues M, Aymé S, Janiaud P, Seror V, ed. *Diagnostic prénatal. Pratiques et enjeux*. Paris: Inserm; 2003. p. 32-45.

157. Dallaire L. Diagnostic prénatal 2002. <<http://atlasgeneticsoncology.org/Educ/Prenat/D30055FS.html>> [consulté le 28-3-2007].
158. Vekemans M, Morichon-Delvallez N, Romana SP. Cytogénétique prénatale. In: Institut national de la santé et de la recherche médicale, Dommergues M, Aymé S, Janiaud P, Seror V, ed. Diagnostic prénatal. Pratiques et enjeux. Paris: Inserm; 2003. p. 58-71.
159. Bazin A. Diagnostic rapide des anomalies chromosomiques [abstract]. 10^{es} journées de médecine fœtale du jeudi 24 au dimanche 27 mars 2005. <http://www.medecine-foetale.com/index.php?rq=morzine2005_programme> [consulté le 21-12-2005].
160. Muller F, Thibaud D, Poloce F, Gelineau MC, Bernard M, Brochet C, *et al.* Risk of amniocentesis in women screened positive for Down syndrome with second trimester maternal serum markers. *Prenat Diagn* 2002;22(11):1036-9.
161. American Academy of Pediatrics, Cunniff C. Prenatal screening and diagnosis for pediatricians. *Pediatrics* 2004;114(3):889-94.
162. Tabor A, Philip J, Madsen M, Bang J, Obel EB, Nørgaard-Pedersen B. Randomised controlled trial of genetic amniocentesis in 4606 low-risk women. *Lancet* 1986;1(8493):1287-93.
163. Philip J, Silver RK, Wilson RD, Thom EA, Zachary JM, Mohide P, *et al.* Late first-trimester invasive prenatal diagnosis: results of an international randomized trial. *Obstet Gynecol* 2004;103(6):1164-73.
164. Wapner RJ. Invasive prenatal diagnostic techniques. *Semin Perinatol* 2005;29(6):401-4.
165. Dommergues M. Interruption médicale de grossesse. In: Institut national de la santé et de la recherche médicale, Dommergues M, Aymé S, Janiaud P, Seror V, ed. Diagnostic prénatal. Pratiques et enjeux. Paris: Inserm; 2003. p. 385-9.
166. Guillem P, Racinet C, Leynaud A, Benbassa A, Cans C. Évaluation de la morbidité maternelle après interruption médicamenteuse de grossesse à partir de 12 semaines d'aménorrhée. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2003;32(3 Pt 1):227-38.
167. US Preventive Services Task Force. Screening for Down syndrome. 2nd edition. In: Guide to clinical preventive services. Baltimore: Williams & Wilkins; 1996. p. 449-65.
168. Dommergues M, Benachi A, Benifla JL, des Noëttes R, Dumez Y. The reasons for termination of pregnancy in the third trimester. *Br J Obstet Gynaecol* 1999;106(4):297-303.
169. Evers-Kiebooms G. Aspects psychologiques du diagnostic prénatal. Processus de décision et prise en charge des couples. In: Institut national de la santé et de la recherche médicale, Dommergues M, Aymé S, Janiaud P, Seror V, ed. Diagnostic prénatal. Pratiques et enjeux. Paris: Inserm; 2003. p. 397-402.
170. Blumberg BD, Golbus MS. Psychological sequelae of elective abortion. *West J Med* 1975;123(3):188-93.
171. Wray AM, Ghidini A, Alvis C, Hodor J, Landy HJ, Poggi SH. The impact of first-trimester screening on AMA patients' uptake of invasive testing. *Prenat Diagn* 2005;25(5):350-3.
172. Seror V, Aymé S. Information délivrée lors du dépistage de la trisomie 21 : une aide à la décision des femmes enceintes ? *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2001;30(1 Suppl.):80-4.
173. Seror V, Costet N, Aymé S. Participation in maternal marker screening for Down syndrome: contribution of the information delivered to the decision-making process. *Community Genet* 2001;4(3):158-72.
174. Gekas J, Gondry J, Mazur S, Cesbron P, Thepot F. Informed consent to serum screening for Down syndrome: are women given adequate information? *Prenat Diagn* 1999;19(1):1-7.
175. Khoshnood B, Blondel B, de Vigan C, Bréart G. Effects of maternal age and education on the pattern of prenatal testing: implications for the use of antenatal screening as a solution to the growing number of

amniocenteses. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189(5):1336-42.

176. Khoshnood B, Pryde P, Blondel B, Lee KS. Socioeconomic and state-level differences in prenatal diagnosis and live birth prevalence of Down's syndrome in the United States. *Rev Épidémiol Santé Publique* 2003;51(6):617-27.

177. Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques, Scheidegger S, Vilain A. Disparités sociales et surveillance de grossesse. *Études et Résultats* 2007;(552).

178. Khoshnood B, Blondel B, de Vigan C, Bréart G. Socioeconomic barriers to informed decision making regarding maternal serum screening for Down syndrome: results of the French National Perinatal Survey of 1998. *Am J Public Health* 2004;94(3):484-91.

179. Khoshnood B, de Vigan C, Blondel B, Lhomme A, Vodovar V, Garel M, *et al.* Women's interpretation of an abnormal result on measurement of nuchal translucency and maternal serum screening for prenatal testing of Down syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006;28(3):242-8.

180. Khoshnood B, de Vigan C, Vodovar V, Bréart G, Goffinet F, Blondel B. Advances in medical technology and creation of disparities: the case of Down syndrome. *Am J Public Health* 2006;96(12):1-6.

181. Kuppermann M, Learman LA, Gates E, Gregorich SE, Nease RF, Lewis J, *et al.* Beyond race or ethnicity and socioeconomic status. Predictors of prenatal testing for Down syndrome. *Obstet Gynecol* 2006;107(5):1087-97.

182. Georgsson Öhman S, Saltvedt S, Grunewald C, Waldenström U. Does fetal screening affect women's worries about the health of their baby? A randomized controlled trial of ultrasound screening for Down's syndrome versus routine ultrasound screening. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004;83(7):634-40.

183. Lai FM, Ng CCM, Yeo GSH. Does maternal serum screening for Down syndrome induce anxiety in younger mothers? *Singapore Med J* 2004;45(8):375-8.

184. Goel V, Glazier R, Summers A, Holzapfel S. Psychological outcomes following maternal serum screening: a cohort study. *CMAJ* 1998;159(6):651-6.

185. Hall S, Bobrow M, Marteau TM. Psychological consequences for parents of false negative results on prenatal screening for Down's syndrome: retrospective interview study. *BMJ* 2000;320(7232):407-12.

186. Rausch DN, Lambert-Messerlian GM, Canick JA. Participation in maternal serum screening for Down syndrome, neural tube defects, and trisomy 18 following screen-positive results in a previous pregnancy. *West J Med* 2000;173(3):180-3.

187. Petticrew MP, Sowden AJ, Lister-Sharp D, Wright K. False-negative results in screening programmes: systematic review of impact and implications. *Health Technol Assess* 2000;4(5).

188. Teissiere E. Dépistage de la trisomie 21 : aspects psychologiques. *Gyn Obs* 2003;(472):20-3.

189. Kornman LH, Wortelboer MJM, Beekhuis JR, Morssink LP, Mantingh A. Women's opinions and the implications of first- versus second-trimester screening for fetal Down's syndrome. *Prenat Diagn* 1997;17(11):1011-8.

190. Weinans MJN, Huijssoon AMG, Tymstra T, Gerrits MCF, Beekhuis JR, Mantingh A. How women deal with the results of serum screening for Down syndrome in the second trimester of pregnancy. *Prenat Diagn* 2000;20(9):705-8.

191. Mulvey S, Wallace EM. Women's knowledge of and attitudes to first and second trimester screening for Down's syndrome. *BJOG* 2000;107(10):1302-5.

192. Sharma G, Gold HT, Chervenak FA, McCullough L, Alt AK, Chasen ST. Patient preference regarding first-trimester aneuploidy risk assessment. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193(4):1429-36.

193. de Graaf IM, Tijmstra T, Bleker OP, van Lith JMM. Womens' preference in Down syndrome screening. *Prenat Diagn* 2002;22(7):624-9.
194. Seror V. Analyse économique du dépistage et du diagnostic prénatal. In: Institut national de la santé et de la recherche médicale, Dommergues M, Aymé S, Janiaud P, Seror V, ed. *Diagnostic prénatal. Pratiques et enjeux*. Paris: Inserm; 2003. p. 283-319.
195. Spencer K, Aitken D. Factors affecting women's preference for type of prenatal screening test for chromosomal anomalies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;24(7):735-9.
196. Bishop AJ, Marteau TM, Armstrong D, Chitty LS, Longworth L, Buxton MJ, *et al*. Women and health care professionals' preferences for Down's syndrome screening tests: a conjoint analysis study. *BJOG* 2004;111(8):775-9.
197. Mulvey S, Zachariah R, McIlwaine K, Wallace EM. Do women prefer to have screening tests for Down syndrome that have the lowest screen-positive rate or the highest detection rate? *Prenat Diagn* 2003;23(10):828-32.
198. Kuppermann M, Nease RF, Learman LA, Gates E, Blumberg B, Washington AE. Procedure-related miscarriages and Down syndrome-affected births: implications for prenatal testing based on women's preferences. *Obstet Gynecol* 2000;96(4):511-6.
199. Grobman WA, Dooley SL, Welshman EE, Pergament E, Calhoun EA. Preference assessment of prenatal diagnosis for Down syndrome: is 35 years a rational cutoff? *Prenat Diagn* 2002;22(13):1195-200.
200. Kuppermann M, Feeny D, Gates E, Posner SF, Blumberg B, Washington AE. Preferences of women facing a prenatal diagnostic choice: long-term outcomes matter most. *Prenat Diagn* 1999;19(8):711-6.
201. Kuppermann M, Nease RF, Gates E, Learman LA, Blumberg B, Gildengorin V, *et al*. How do women of diverse backgrounds value prenatal testing outcomes? *Prenat Diagn* 2004;24(6):424-9.
202. Deverill M, Robson S. Women's preferences in screening for Down syndrome. *Prenat Diagn* 2006;26(9):837-41.
203. Moatti JP, Seror V, Le Galès C. L'évaluation du dépistage prénatal des anomalies chromosomiques : l'économie au secours de l'éthique ? *Revue Prévenir* 1992;(22):137-48.
204. Caughey AB. Cost-effectiveness analysis of prenatal diagnosis: methodological issues and concerns. *Gynecol Obstet Invest* 2005;60(1):11-8.
205. Ganiats TG. Justifying prenatal screening and genetic amniocentesis programs by cost-effectiveness analyses: a re-evaluation. *Med Decis Making* 1996;16(1):45-50.
206. Caughey AB, Kuppermann M, Norton ME, Washington AE. Nuchal translucency and first trimester biochemical markers for Down syndrome screening: a cost-effectiveness analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187(5):1239-45.
207. Collège des économistes de la santé, Lévy E, de Pourville G. Guide méthodologique pour l'évaluation économique des stratégies de santé 2003. <http://www.ces-asso.org/docs/Guide_Methodologique_CES_2003.pdf> [consulté le 24-1-2007].
208. Drummond MF, O'Brien BJ, Stoddart GL, Torrance GW. *Méthodes d'évaluation économique des programmes de santé*. 2^e éd. Paris: Economica; 1998.
209. Harris AH. The cost effectiveness of prenatal ultrasound screening for trisomy 21. *Int J Technol Assess Health Care* 2004;20(4):464-8.
210. Odibo AO, Stamilio DM, Nelson DB, Sehdev HM, Macones GA. A cost-effectiveness analysis of prenatal screening strategies for Down syndrome. *Obstet Gynecol* 2005;106(3):562-8.
211. Biggio JR, Morris TC, Owen J, Stringer JSA. An outcomes analysis of five prenatal screening strategies for trisomy 21 in women

- younger than 35 years. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190(3):721-9.
212. Cusick W, Buchanan P, Hallahan TW, Krantz DA, Larsen JW, Macri JN. Combined first-trimester versus second-trimester serum screening for Down syndrome: a cost analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188(3):745-51.
213. Institut national de la statistique et des études économiques. La France en faits et en chiffres. Population 2006. <http://www.insee.fr/fr/ffc/accueil_ffc.asp?theme=2> [consulté le 4-4-2007].
214. National Health Service, National Screening Committee. Down's Syndrome Screening Programme 2006. <<http://www.screening.nhs.uk/downs/procedures.htm>> [consulté le 4-4-2007].
215. Institut national d'études démographiques. Population en chiffres 2006. <http://www.ined.fr/fr/pop_chiffres/> [consulté le 4-4-2007].
216. Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés. Classification Commune des Actes Médicaux 2005. <<http://www.ccam.sante.fr/>> [consulté le 28-3-2007].
217. Zindler L. Ethical decision making in first trimester pregnancy screening. *J Perinat Neonat Nurs* 2005;19(2):122-31.
218. Comité consultatif national d'éthique. Avis n°5 du 13 mai 1985 sur les problèmes posés par le diagnostic prénatal et périnatal. Rapport. 1985. <<http://www.ccne-ethique.fr/francais/pdf/avis005.pdf>> [consulté le 5-10-2006].
219. Boyle RJ, de Crespigny L, Savulescu J. An ethical approach to giving couples information about their fetus. *Hum Reprod* 2003;18(11):2253-6.
220. Strong C. Fetal anomalies: ethical and legal considerations in screening, detection, and management. *Clin Perinatol* 2003;30(1):113-26.
221. Chervenak FA, McCullough LB. Implementation of first-trimester risk assessment for trisomy 21: ethical considerations. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192(6):1777-81.
222. Chervenak FA, McCullough LB, Chasen ST. Clinical implications of the ethics of informed consent for first-trimester risk assessment for trisomy 21. *Semin Perinatol* 2005;29(4):277-9.
223. Arrêté du 26 novembre 1999 relatif à la bonne exécution des analyses de biologie médicale. *Journal officiel* 1999; 11 décembre:18441-52.
224. Arrêté du 26 avril 2002 modifiant l'arrêté du 26 novembre 1999 relatif à la bonne exécution des analyses de biologie médicale. *Journal officiel* 2002;4 mai:8375.
225. Lacroix I. Contrôle de qualité en biologie médicale. In: Institut national de la santé et de la recherche médicale, Dommergues M, Aymé S, Janiaud P, Seror V, ed. Diagnostic prénatal. Pratiques et enjeux. Paris: Inserm; 2003. p. 503-4.
226. Bahado-Singh RO, Choi SJ, Cheng CC. First- and midtrimester Down syndrome screening and detection. *Clin Perinatol* 2004;31(4):677-94.
227. Senat MV, Rozenberg P, Bernard JP, Ville Y. Dépistage de la trisomie 21 : valeur de l'échographie et des marqueurs sériques, approche combinée. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2001;30(1):11-27.
228. Pandya PP, Altman DG, Brizot ML, Pettersen H, Nicolaidis KH. Repeatability of measurement of fetal nuchal translucency thickness. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995;5(5):334-7.
229. Nicolaidis KH. The 11-13⁺⁶ weeks scan. London: Fetal Medicine Foundation; 2004.
230. d'Alton ME, Cleary-Goldman J. Education and quality review for nuchal translucency ultrasound. *Semin Perinatol* 2005;29(6):380-5.
231. Wenstrom KD. Evaluation of Down syndrome screening strategies. *Semin Perinatol* 2005;29(4):219-24.
232. Wald NJ, Hackshaw AK. Combining ultrasound and biochemistry in first-trimester

- screening for Down's syndrome. *Prenat Diagn* 1997;17(9):821-9.
233. Malone FD. Nuchal translucency-based Down syndrome screening: barriers to implementation. *Semin Perinatol* 2005;29(4):272-6.
234. Spencer K, Bindra R, Nix ABJ, Heath V, Nicolaides KH. Delta-NT or NT MoM: which is the most appropriate method for calculating accurate patient-specific risks for trisomy 21 in the first trimester? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;22(2):142-8.
235. Gyselaers WJA, Vereecken AJ, van Herck EJH, Straetmans DPL, Ombelet WUAM, Nijhuis JG. Nuchal translucency thickness measurements for fetal aneuploidy screening: Log NT-MoM or Delta-NT, performer-specific medians and ultrasound training. *J Med Screen* 2006;13(1):4-7.
236. Herman A, Maymon R, Dreazen E, Caspi E, Bukovsky I, Weinraub Z. Nuchal translucency audit: a novel image-scoring method. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;12(6):398-403.
237. Collège français d'échographie fœtale. Grille CFEF/CNRS. Paris: CFEF; 2006.
238. Fries N, Althuser M, Fontanges M, Talmant C, Jouk PS, Tindel M, *et al.* Quality control of an image-scoring method for nuchal translucency ultrasonography. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196(3):272.e1-5.
239. Logghe H, Cuckle H, Sehmi I. Centre-specific ultrasound nuchal translucency medians needed for Down syndrome screening. *Prenat Diagn* 2003;23(5):389-92.
240. Wøjdemann KR, Larsen SO, Shalmi A, Sundberg K, Christiansen M, Tabor A. First trimester screening for Down syndrome and assisted reproduction: no basis for concern. *Prenat Diagn* 2001;21(7):563-5.
241. Snijders RJM, Thom EA, Zachary JM, Platt LD, Greene N, Jackson LG, *et al.* First-trimester trisomy screening: nuchal translucency measurement training and quality assurance to correct and unify technique. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;19(4):353-9.
242. d'Alton M, Cleary-Goldman J. First and second trimester evaluation of risk for fetal aneuploidy: the secondary outcomes of the FASTER Trial. *Semin Perinatol* 2005;29(4):240-6.
243. Bahado-Singh RO, Sutton-Riley J. Biochemical screening for congenital defects. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2004;31(4):857-72.
244. Nicolaides KH, Cicero S, Liao AW. One-stop clinic for assessment of risk of chromosomal defects at 12 weeks of gestation. *Prenat Neonat Med* 2000;5:145-54.
245. Rose NC. On the current dilemma of Down syndrome screening. *Obstet Gynecol* 2006;107(1):2-3.
246. Bussièrès L, Rozenberg P, Bault JP, Ville Y. Programme de dépistage de la trisomie 21 dans les Yvelines par mesure échographique de la clarté nucale et mesure des marqueurs sériques maternels au 1^{er} trimestre de la grossesse. Étude Echo PAPP-A.78. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2004;33(Suppl. 1):1S61-6.
247. d'Alton ME, Cleary-Goldman J. Additional benefits of first trimester screening. *Semin Perinatol* 2005;29(6):405-11.
248. Nicolaides KH, Bindra R, Heath V, Cicero S. One-stop clinic for assessment of risk of chromosomal defects at 12 weeks of gestation. *J Matern-fetal Neonat Med* 2002;12(1):9-18.
249. Kagan KO, Avgidou K, Molina FS, Gajewska K, Nicolaides KH. Relation between increased fetal nuchal translucency thickness and chromosomal defects. *Obstet Gynecol* 2006;107(1):6-10.
250. Snijders R, Smith E. The role of fetal nuchal translucency in prenatal screening. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2002;14(6):577-85.
251. Souka AP, Krampfl E, Bakalis S, Heath V, Nicolaides KH. Outcome of pregnancy in chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency in the first trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18(1):9-17.
252. Senat MV, de Keersmaecker B, Audibert F, Montchamont G, Frydman R, Ville Y. Pregnancy outcome in fetuses with increased

- nuchal translucency and normal karyotype. *Prenat Diagn* 2002;22(5):345-9.
253. Hyett J, Perdu M, Sharland G, Snijders R, Nicolaides KH. Using fetal nuchal translucency to screen for major congenital cardiac defects at 10-14 weeks of gestation: population based cohort study. *BMJ* 1999;318(7176):81-5.
254. Bahado-Singh RO, Wapner R, Thom E, Zachary J, Platt L, Mahoney MJ, *et al.* Elevated first-trimester nuchal translucency increases the risk of congenital heart defects. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192(5):1357-61.
255. Simpson LL, Malone F, Bianchi D, Ball R, Nyberg D, Comstock CH, *et al.* Nuchal translucency and the risk of congenital heart disease: a population-based screening study (the Faster trial) [abstract]. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:S3-4.
256. Nicolaides KH, Heath V, Cicero S. Increased fetal nuchal translucency at 11-14 weeks. *Prenat Diagn* 2002;22(4):308-15.
257. Dugoff L, Hobbins JC, Malone FD, Porter TF, Luthy D, Comstock CH, *et al.* First-trimester maternal serum PAPP-A and free-beta subunit human chorionic gonadotropin concentrations and nuchal translucency are associated with obstetric complications: a population-based screening study (the FASTER Trial). *Am J Obstet Gynecol* 2004;191(4):1446-51.
258. Maymon R, Jauniaux E, Cohen O, Dreazen E, Weinraub Z, Herman A. Pregnancy outcome and infant follow-up of fetuses with abnormally increased first trimester nuchal translucency. *Hum Reprod* 2000;15(9):2023-7.
259. Lacroix I. Dépistage des malformations par les marqueurs sériques. In: Institut national de la santé et de la recherche médicale, Dommergues M, Aymé S, Janiaud P, Seror V, ed. *Diagnostic prénatal. Pratiques et enjeux*. Paris: Inserm; 2003. p. 159-61.
260. Norem CT, Schoen EJ, Walton DL, Krieger RC, O'Keefe J, To TT, *et al.* Routine ultrasonography compared with maternal serum alpha-fetoprotein for neural tube defect screening. *Obstet Gynecol* 2005;106(4):747-52.
261. Al-Mufti R, Hambley H, Farzaneh F, Nicolaides KH. Investigation of maternal blood enriched for fetal cells: role in screening and diagnosis of fetal trisomies. *Am J Med Genet* 1999;85(1):66-75.
262. Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada, Wilson RD. Cell-free fetal DNA in the maternal circulation and its future uses in obstetrics. *J Obstet Gynaecol Can* 2005;27(1):54-7.
263. Ville Y. What is the role of fetal nasal bone examination in the assessment of risk for trisomy 21 in clinical practice? [editorial]. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195(1):1-3.
264. Welch KK, Malone FD. Nuchal translucency-based screening. *Clin Obstet Gynecol* 2003;46(4):909-22.
265. Laigaard J, Sørensen T, Fröhlich C, Pedersen BN, Christiansen M, Schiøtt K, *et al.* ADAM12: a novel first-trimester maternal serum marker for Down syndrome. *Prenat Diagn* 2003;23(13):1086-91.
266. Laigaard J, Spencer K, Christiansen M, Cowans NJ, Larsen SO, Pedersen BN, *et al.* ADAM 12 as a first-trimester maternal serum marker in screening for Down syndrome. *Prenat Diagn* 2006;26(10):973-9.
267. Kott B, Dubinsky TJ. Cost-effectiveness model for first-trimester versus second-trimester ultrasound screening for Down syndrome. *J Am Coll Radiol* 2004;1(6):415-21.
268. Harris RA, Washington AE, Nease RF, Kuppermann M. Cost utility of prenatal diagnosis and the risk-based threshold. *Lancet* 2004;363(9405):276-82.
269. Christiansen M, Larsen SO. An increase in cost-effectiveness of first trimester maternal screening programmes for fetal chromosome anomalies is obtained by contingent testing. *Prenat Diagn* 2002;22(6):482-6.
270. Gilbert RE, Augood C, Gupta R, Ades AE, Logan S, Sculpher M, *et al.* Screening for Down's syndrome: effects, safety, and cost effectiveness of first and second trimester strategies. *BMJ* 2001;323(7310):423-5.

271. Hartnett J, Borgida AF, Benn PA, Feldman DM, DeRoche ME, Egan JFX. Cost analysis of Down syndrome screening in advanced maternal age. *J Matern-Fetal Neonat Med* 2003;13(2):80-4.

272. Cusick W, Vintzileos AM. Fetal Down syndrome screening: a cost effectiveness analysis of alternative screening programs. *J Matern-Fetal Med* 1999;8(6):243-8.

273. Fletcher J, Hicks NR, Kay JDS, Boyd PA. Using decision analysis to compare policies for antenatal screening for Down's syndrome. *BMJ* 1995;311(7001):351-6.