



**HAL**  
open science

# Le dépistage du risque de trisomie 21 : comparaison des méthodes du premier et du deuxième trimestre de la grossesse

Sophie Brunel

► **To cite this version:**

Sophie Brunel. Le dépistage du risque de trisomie 21 : comparaison des méthodes du premier et du deuxième trimestre de la grossesse. Gynécologie et obstétrique. 2012. dumas-00717298

**HAL Id: dumas-00717298**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00717298>**

Submitted on 12 Jul 2012

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

## **AVERTISSEMENT**

Ce mémoire est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de sage-femme. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2-L 335.10

**Mémoire** pour obtenir le  
**Diplôme d'Etat de Sage-Femme**

Présenté et soutenu publiquement

le : **12 Avril 2012**

par

**Sophie BRUNEL**

Née le 17 Novembre 1988

**Le dépistage du risque de trisomie 21 :  
Comparaison des méthodes du premier et du deuxième  
trimestre de la grossesse**

**DIRECTEUR DU MEMOIRE :**

**Monsieur le Professeur DUPONT Jean-Michel**

Laboratoire de cytogénétique, Port-  
Royal-Saint-Vincent-de-Paul

**CODIRECTEUR DU MEMOIRE :**

**Monsieur le Professeur GUIBOURDENCHE Jean**

Biologie Hormonale, Port-Royal-  
Cochin-Saint-Vincent-de-Paul

**GUIDE DU MEMOIRE :**

**Madame NGUYEN Françoise**

Sage-femme, directrice de l'école  
de sages-femmes Baudelocque

**JURY**

**Monsieur le Professeur Cabrol**

**Madame le Docteur Patkai**

**Madame Caubit**

**Madame Nguyen**

**Madame Mesnil**

Directeur technique et d'enseignement

Pédiatre

Sage-femme

Sage-femme directrice

Représentante de la directrice de l'école de sages-  
femmes de Baudelocque

Mémoire n° 2012PA05MA06

## Remerciements

Je remercie,

Monsieur le Professeur Jean-Michel Dupont,

Monsieur le Professeur Jean Guibourdenche,

Madame Françoise Nguyen,

pour avoir dirigé et guidé ce mémoire, pour leur soutien, leur disponibilité, leur patience et leurs conseils avisés.

Monsieur le Professeur Cabrol ainsi que toute l'équipe enseignante de l'école de sages-femmes de Baudelocque pour l'enseignement dispensé durant ces études.

Je remercie également toutes les personnes qui m'ont aidée à réaliser ce mémoire,

Madame Goussot-Souchet pour tous ses conseils,

Madame Lucile Caubit pour le recueil des données.

Je remercie enfin mes proches et mes amis qui m'ont toujours soutenue depuis le début, de près comme de très loin.

# ERRATUM

Sophie Brunel  
Mémoire n° 2012PA05MA06

## Dépistage du risque de trisomie 21 : Comparaison des méthodes du premier et du deuxième trimestre de la grossesse

Pages 23, 24, il est nécessaire d'ajouter les tableaux suivants 5 bis et 6 bis pour argumenter le fait qu'il existe ou non des différences significatives entre les sensibilités et les spécificités des tests de dépistage du premier ou du deuxième trimestre de la grossesse.

On rappelle le calcul de la sensibilité :  $VP/VP+FN$  et de la spécificité :  $VN/VN+FP$

Tableau 5 bis : Enfants atteints de trisomie 21 parmi les tests de dépistages positifs ou négatifs selon la période considérée

	Période 1	Période 2
Enfants atteints de T21	n=10	n=12
Vrais positifs	n=7 (0.7%)	n=9 (0.75%)
Faux négatifs	n=3 (0.3%)	n=3 (0.25%)
Sensibilité	70%	75%

p=1

Il n'existe donc pas de différence significative en ce qui concerne les sensibilités des tests de dépistage de la trisomie 21 du premier et du deuxième trimestre.

Tableau 6 bis : Enfants non atteints de trisomie 21 parmi les tests de dépistages positifs ou négatifs selon la période considérée

	Période 1	Période 2
Enfants non atteints	n=1899	n=1405
Vrais négatifs	n=1641 (86.4%)	n=1322 (94%)
Faux positifs	n=258 (13.6%)	n=83 (6%)
Spécificité	86.4%	94%

p<0.01

Il existe donc une différence significative entre les deux périodes en ce qui concerne les spécificités des tests de dépistage de la trisomie 21 du premier et du deuxième trimestre.

# Table des matières

<b>Liste des tableaux</b> .....	I
<b>Liste des figures</b> .....	III
<b>Liste des annexes</b> .....	IV
<b>Introduction</b> .....	1
Première partie La trisomie 21 et son dépistage .....	3
Trisomie 21 ou Syndrome de Down .....	3
1.1 Epidémiologie .....	3
1.2 Mécanismes de survenue .....	3
1.2.1 Trisomie 21 libre et homogène .....	3
1.2.2 Trisomie 21 par translocation .....	4
1.2.3 Trisomie 21 en mosaïque .....	5
1.2.4 Trisomie 21 partielle .....	5
1.3 Historique de la découverte de la trisomie 21 .....	5
Le dépistage de la trisomie 21 .....	6
2.1 Particularités du dépistage de la trisomie 21 .....	6
2.2 Evolutions du dépistage de la trisomie 21 .....	7
2.3 Méthode de dépistage par les marqueurs sériques au second trimestre .....	8
2.3.1 Alpha-foetoprotéine .....	8
2.3.2 hCG totale et sous unité B libre (hCGB) .....	9
2.3.3 Oestriol non conjugué .....	9
2.3.4 Calcul du risque .....	9
2.3.5 Conséquences de la méthode de dépistage de la trisomie 21 du second trimestre ....	10
2.4 Méthode de dépistage de la trisomie 21 au premier trimestre .....	11
2.4.1 Enjeux de la méthode de dépistage au premier trimestre .....	11
2.4.1.1 Information délivrée aux patientes .....	12
2.4.1.2 Limitation des prélèvements diagnostiques .....	13
2.4.2 Principes du dépistage du premier trimestre .....	14
Deuxième partie Résultats de l'étude réalisée comparant les méthodes de dépistage de la trisomie 21 du premier et du deuxième trimestres .....	15
Problématique .....	15
Objectifs .....	15
Hypothèses .....	16
Methodologie .....	16
4.1 Cadre de l'étude .....	16

4.2 Population ciblée .....	17
4.3 Recueil des données.....	17
4.4 Outils d'analyses.....	18
Exploitation des résultats.....	19
5.1 Taux de réalisation du dépistage de la trisomie 21 .....	20
5.2 Sensibilité et spécificité .....	22
5.3 Sensibilité et spécificité en fonction de l'âge.....	24
5.4 Techniques diagnostiques et fausses couches .....	28
5.5 Interruptions Médicales de Grossesse.....	31
Troisième partie Discussion des résultats .....	32
Rappels et limites concernant le contexte, le cadre et la population d'étude.....	32
Discussion des résultats obtenus par rapport aux objectifs du dépistage de la trisomie 21 du premier trimestre.....	34
2.1 Evolution du taux de réalisation du dépistage au premier trimestre de la grossesse .....	34
2.2 Sensibilité et spécificité du dépistage de la trisomie 21 aux premier et deuxième trimestres de la grossesse .....	35
2.2.1 Sensibilité du dépistage de la trisomie 21 selon la méthode utilisée.....	35
2.2.2 Spécificité du dépistage de la trisomie 21 selon la méthode utilisée .....	37
2.3 Evolution des pratiques diagnostiques réalisées en relation avec la modification de stratégie de dépistage.....	39
2.3.1 Evolution du type de techniques diagnostiques réalisées .....	39
2.3.2 Diminution du nombre de prélèvements invasifs .....	40
2.3.3 Diminution du taux de fausses couches induites.....	40
2.4 Evolution du taux d'interruptions médicales de grossesse pour trisomie 21 entre les deux périodes .....	41
<b>Conclusion</b> .....	43
<b>Bibliographie</b> .....	46
Annexes .....	51

## Liste des tableaux

Tableau 1 : Dépistages de la trisomie 21 réalisés ou non au sein des patientes suivies à Port-Royal durant les deux périodes définies. ....	20
Tableau 2 : Taux de réalisation des dépistages du premier et du deuxième trimestres durant notre deuxième période d'étude et durant les huit mois suivants .....	21
Tableau 3 : Enfants atteints ou non de trisomie 21 au sein des patientes dépistées durant la première période.....	22
Tableau 4 : Enfants atteints ou non de trisomie 21 au sein des patientes dépistées durant la deuxième période. ....	22
Tableau 5 : Sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive et valeur prédictive négative des méthodes de dépistage de la première et de la deuxième période. ....	23
Tableau 6 : Enfants atteints de trisomie 21 ou non parmi les patientes dépistées et ne se situant pas dans un groupe à risque accru de trisomie 21. ....	23
Tableau 7 : Enfants atteints de trisomie 21 ou non au sein des patientes dépistées et se situant dans un groupe à risque accru de trisomie 21. ....	24
Tableau 8 : Enfants atteints de trisomie 21 ou non entre les deux périodes parmi les patientes à risque accru en fonction de l'âge. ....	25
Tableau 9 : Enfants atteints de trisomie 21 ou non entre les deux périodes parmi les patientes non à risque accru en fonction de l'âge. ....	25
Tableau 10 : Sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive et négative entre les deux périodes, en fonction de l'âge.....	26
Tableau 11 : Enfants atteints ou non de trisomie 21 parmi les patientes de moins de 38 ans dépistées et à risque accru de trisomie 21. ....	26
Tableau 12 : Enfants atteints de trisomie 21 ou non parmi les patientes de moins de 38 ans dépistées et non à risque accru. ....	27
Tableau 13 : Enfants atteints ou non de trisomie 21 parmi les patientes de 38 ans ou plus, dépistées et à risque accru de trisomie 21. ....	27
Tableau 14 : Enfants atteints ou non de trisomie 21 parmi les patientes de 38 ans et plus dépistées et non à risque accru. ....	28
Tableau 15 : Caryotypes réalisés ou non au sein de la population des patientes dépistées, à risque accru de trisomie 21 ou non, entre les deux périodes. ....	28
Tableau 16 : Caryotypes réalisés ou non au sein de la population des patientes à risque accru de trisomie 21 entre les deux périodes. ....	29



Tableau 17 : Amniocentèses et biopsies de trophoblaste réalisées entre les deux périodes parmi les patientes placées dans un groupe dit à risque accru de trisomie 21 et ayant souhaité un diagnostic de certitude. ....29

Tableau 18 : Interruption médicale de grossesse ou autres issues de grossesse au sein des trisomies 21 diagnostiquées entre les deux périodes.....31

## Liste des figures

Figure 1 : Effectifs des patientes dépistées au second trimestre (première période) .....	19
Figure 2 : Effectifs des patientes dépistées au premier trimestre (deuxième période) .....	20
Figure 3 : Evolution des nombres d'amniocentèses et biopsies de trophoblastes effectuées au cours de la deuxième période.....	30

## Liste des annexes

Annexe I : Conclusions de l'évaluation des stratégies de dépistage de la trisomie 21 par la Haute Autorité de Santé en juin 2007.....	52
Annexe II : Arrêté du 23 Juin 2009 relatif au dépistage de la trisomie 21.....	55
Annexe III : Critères de qualité de la mesure de la clarté nucale selon le score de Herman .....	64

# Introduction

Depuis près de 35 ans, les méthodes de dépistage de la trisomie 21 se sont considérablement développées. Il a tout d'abord été question de déceler, avant la naissance, par échographie, les malformations fœtales que le Syndrome de Down pouvait entraîner. Les connaissances se développant au sujet de cette affection, de nombreux paramètres tels que l'âge maternel ou la concentration de certaines protéines présentes dans le sang maternel ont été étudiés afin de permettre au personnel soignant d'être plus précis, en ce qui concerne le risque, plus ou moins accru, d'attendre un enfant atteint de trisomie 21, pour les femmes enceintes. Il est primordial d'insister sur la notion de risque plus ou moins accru. En effet, le risque nul n'existe pas et toutes les femmes sont à risque d'avoir un enfant trisomique 21, quel que soit leur âge ou le taux des marqueurs sériques. La différence vient uniquement du fait que selon certains facteurs, ce risque est plus ou moins important. Il serait d'ailleurs plus exact de parler d'un dépistage du risque accru ou non de trisomie 21.

Le diagnostic de certitude, lui, ne peut être posé qu'en effectuant un prélèvement tel que l'amniocentèse ou la biopsie de trophoblaste permettant l'établissement d'un caryotype ; cet examen permet en effet d'observer les chromosomes dans leur ensemble et ainsi de diagnostiquer la présence d'un chromosome surnuméraire comme dans le cas de la trisomie 21. Bien que le diagnostic ne puisse être posé qu'après la réalisation d'une amniocentèse ou d'une biopsie de trophoblaste, les prélèvements invasifs ne sont pas proposés en première intention car ils sont susceptibles de provoquer une fausse couche de l'ordre de 0,5% à 1%. Pour cette raison, afin de répondre à la demande des personnes concernées, il a été nécessaire d'améliorer les techniques de dépistage en ciblant mieux les indications de caryotype et en limitant ainsi au maximum les risques de fausses couches induites.

Les représentations sociales du handicap en général et peut-être de la trisomie 21 en particulier dans notre société actuelle, peuvent nous permettre de mieux comprendre le développement considérable d'une telle stratégie de dépistage en ce qui concerne cette affection. Pourtant, il reste primordial de respecter le choix de certains parents de ne pas souhaiter réaliser un tel dépistage et de rester vigilants en ce qui concerne les questions éthiques relatives à ce sujet.

En 2007, à la suite de nombreuses demandes des usagers représentés notamment par le Collectif Interassociatif Autour de la Naissance, la Haute Autorité de Santé édite, après études et avis de nombreux experts, des recommandations relatives au dépistage de la trisomie 21. La méthode alors proposée depuis 1997 permet d'obtenir un calcul de risque qui intègre l'âge maternel et la concentration des marqueurs sériques du second trimestre. Mais plusieurs années de pratique de cette méthode ont montré une importante augmentation du nombre de caryotypes en vue d'un diagnostic et donc du taux de fausses couches induites. Pour cette raison, suite à de nombreuses études, le dépistage du premier trimestre qui combine l'âge maternel, les marqueurs sériques du premier trimestre et la mesure de la clarté nucale fœtale obtenue lors de l'échographie du premier trimestre, est recommandé.

Ce travail comprend tout d'abord une partie relative à la trisomie 21 en général et à son dépistage. Nous avons ensuite détaillé l'étude rétrospective comparative réalisée à Port-Royal sur dossiers entre 2008 et 2011 qui nous a permis de comparer les méthodes de dépistage du risque de trisomie 21 du premier et du deuxième trimestre. Cette étude a pour but de faire le point sur une stratégie de dépistage appliquée depuis près de deux ans et demi à Port-Royal afin de voir si les objectifs posés par les recommandations de la Haute Autorité de Santé ont effectivement été atteints. Les résultats ainsi obtenus ont ensuite été discutés par rapport aux nombreuses données de la littérature relatives à ce sujet.

# **Première partie**

## **La trisomie 21 et son dépistage**

### ***Trisomie 21 ou Syndrome de Down***

#### **1.1 Epidémiologie**

La trisomie 21 est la première cause de retard mental d'origine génétique. Cette affection touche environ un fœtus sur 700 à 1000. On estime que près de 60 millions de personnes sont actuellement atteintes de trisomie 21 dans le monde, dont 50 000 en France [1], [2].

#### **1.2 Mécanismes de survenue**

La trisomie 21 résulte d'une anomalie chromosomique due à la présence d'un chromosome 21 surnuméraire [3]. En temps normal l'homme possède 46 chromosomes organisés en 23 paires. Dans le cas d'une trisomie 21 la personne atteinte possède donc 47 chromosomes. Il existe différents modes de survenue de cette anomalie.

##### **1.2.1 Trisomie 21 libre et homogène**

Elle représente 92% des cas de trisomie 21 [2]. Dans ce cas, le caryotype permet de visualiser trois chromosomes 21 indépendants au lieu de deux, dans toutes les cellules. Il s'agit d'une non-disjonction accidentelle, le plus souvent lors de la première division méiotique maternelle. Le principal facteur de risque de survenue est le vieillissement lié à l'âge maternel. En effet ce dernier entraîne une augmentation importante des non-disjonctions chromosomiques au sein des cellules ovocytaires par vieillissement de ces cellules. Avant la naissance, dès la 15<sup>ème</sup> semaine de développement, les cellules germinales subissent plusieurs cycles de mitoses ; elles deviennent des ovogonies. Ces dernières, estimées à environ 7

millions ne seront plus renouvelées par la suite. Elles entament alors leur première division de méiose durant laquelle se forment les ovocytes I. Ces derniers restent bloqués en prophase I, jusqu'à la puberté. A la naissance il ne restera plus que 700 000 ovocytes I et 400 000 à la puberté. Puis, de la puberté à la ménopause, des groupes d'ovocytes et de follicules sont activés mais un seul ovocyte par cycle est sélectionné, ne dégénère pas et est ovulé. Il évolue en continuant sa méiose mais est de nouveau bloqué au moment de l'ovulation. S'il y a fécondation avec un spermatozoïde, la deuxième division de méiose se termine et il y a formation d'une cellule œuf. A l'inverse s'il n'y a pas fécondation, l'ovule ne termine pas sa méiose et est expulsé avec les menstruations. Tout ceci explique le fait que tous les ovocytes ne restent pas bloqués en méiose I aussi longtemps. Ainsi, l'âge maternel avançant et les ovocytes vieillissant, il y a plus de risques de non-disjonctions au sein des ovocytes [2], [3].

#### 1.2.2 Trisomie 21 par translocation

Ce type de transmission est retrouvé dans 5% des cas [2]. Ici, le caryotype permet d'observer deux chromosomes 21 indépendants mais aussi la présence d'un troisième chromosome 21, en partie ou en totalité transloqué sur un autre chromosome, le plus souvent le chromosome 14. Bien que cette translocation puisse être *de novo*, il ne faut surtout pas sous-estimer le fait qu'elle puisse être portée par l'un des parents. Il est donc intéressant, dans ce cas, de réaliser le caryotype des parents afin d'affiner le conseil génétique [3]. Il convient d'expliquer qu'il est tout à fait possible que l'un des parents possède un seul chromosome 21 indépendant, un seul chromosome 14 indépendant et enfin un chromosome 21 transloqué à un chromosome 14. Il est alors aisé de comprendre que les noyaux de certaines cellules sexuelles de ce parent comprendront le chromosome 21 indépendant et le chromosome 21 transloqué au chromosome 14. Il y a donc dans ce cas précis présence de deux chromosomes 21 au sein d'une cellule censée être haploïde. La rencontre avec l'autre gamète parental formera donc un œuf avec trois chromosomes 21. Le risque de récurrence est donc plus important [4].

### 1.2.3 Trisomie 21 en mosaïque

Il est important de décrire ce type de trisomie bien qu'il soit le moins fréquent, environ 3% [2]. Dans ce cas, il existe au sein du même individu et dans des proportions variables selon les tissus, plusieurs populations cellulaires. Certaines seront dites « normales » et d'autres trisomiques. Cette mosaïque est due à un accident mitotique survenant au cours des premières divisions cellulaires du zygote initial. Il en résulte un phénotype en mosaïque totalement imprévisible. En effet la répartition des différentes populations cellulaires selon les tissus est aléatoire [2], [3].

### 1.2.4 Trisomie 21 partielle

Les différents symptômes à l'origine du Syndrome dit de Down ne nécessitent pas la présence du chromosome 21 entier. En effet, c'est une partie du chromosome, la région 21q22.3, qui en est responsable. Certains patients atteints du Syndrome de Down ne présentent que ce segment chromosomique en trois exemplaires. Dans ce cas, assez rare, il s'agit d'une trisomie 21 partielle [2].

## **1.3 Historique de la découverte de la trisomie 21**

La première description clinique par Langdon Down de ce que l'on appellera ensuite Syndrome de Down date de 1866. Ce médecin britannique du XIX<sup>ème</sup> siècle livre une description clinique de ce qu'il a observé chez plusieurs personnes : des yeux bridés, un petit nez aplati, des mains courtes, une faible tonicité musculaire, une stature trapue et corpulente associés à des retards dans le développement physique et intellectuel [5]. Finalement, bien que la découverte des chromosomes par le biologiste allemand Walther Flemming, un des fondateurs de la cytogénétique, date de 1882, c'est en 1958 que l'équipe du professeur Turpin découvre une anomalie caryotypique commune à ces personnes atteintes du Syndrome de Down : la trisomie 21 [6], [7]. Il s'agit d'une importante découverte car pour la première fois un lien est établi entre un retard mental et une anomalie chromosomique.



## ***Le dépistage de la trisomie 21***

### **2.1 Particularités du dépistage de la trisomie 21**

Rappelons tout d'abord la définition même du dépistage. Selon l'Organisation mondiale de la Santé : « il s'agit de procédures réalisées sur des groupes de personnes dans le but de détecter certaines maladies. » L'intérêt d'un dépistage est donc principalement de se préparer à une pathologie, d'être capable d'y répondre par un traitement de façon précoce. On peut ainsi prendre l'exemple des dépistages néonataux, réalisés à trois jours de vie chez tous les enfants ; même si l'on ne peut pas toujours traiter la cause même de la pathologie il est possible d'atténuer ses effets de façon très significative. Pourtant, dans le cas du dépistage de la trisomie 21 étudié dans ce travail, il n'existe pas de traitement. Ce point est bien souvent au cœur des arguments avancés par les personnes s'opposant à un tel dépistage. En effet, selon elles, pourquoi ne pas utiliser les dépenses nécessaires au dépistage pour développer la recherche et tenter de trouver un possible traitement ? De plus, rappelons l'avis, en 2007, d'un ancien président du Comité Consultatif National d'Éthique qui avait dénoncé : « une politique de santé qui flirte avec l'eugénisme. La vérité centrale est que l'essentiel de l'activité de dépistage vise à la suppression et non au traitement » [8], [9]. Ces paroles quoique très fortes doivent nous obliger à rester très vigilants et respectueux du choix des patients quant à ce type de dépistage.

Enfin, si l'on s'intéresse aux nombreuses associations d'aide aux personnes atteintes et à leur famille, on s'aperçoit très vite que la trisomie 21 n'est pas définie comme une maladie stricto sensu : ainsi, d'après le président de la société québécoise de la trisomie 21 « la trisomie 21 n'est pas une maladie à proprement parler mais plutôt un état caractérisé par la présence d'un chromosome supplémentaire ».

Cet aparté semble important car il n'est pas possible de s'intéresser au dépistage de la trisomie 21 tel qu'il est réalisé dans notre société actuelle sans tenter de comprendre le point de vue des personnes préférant refuser un tel dépistage. En effet l'étude de nombreux témoignages de personnes atteintes ou de leurs proches montre un réel désir de développer la recherche afin d'aider les personnes handicapées dans leur vie de tous les jours plutôt que de développer de nouvelles

stratégies de dépistage. Evidemment, en ce qui concerne un tel sujet, les avis ne peuvent être que très divergents et il n'est absolument pas question de prendre parti pour telle ou telle opinion. Pourtant, il nous faut comprendre les différents points de vue existants afin de mieux nous adapter, en tant que professionnels de santé, aux différentes situations et personnes rencontrées.

## **2.2 Evolutions du dépistage de la trisomie 21**

Au fil des années, le souci de proposer un dépistage toujours plus spécifique et performant s'explique par le fait que le seul moyen de diagnostiquer l'ensemble des trisomies 21 serait de réaliser un caryotype pour chaque grossesse. Ceci est évidemment inenvisageable et pour cette raison, le dépistage de la trisomie 21 s'est extrêmement développé.

La lecture des rencontres de la Haute Autorité de Santé de 2007 [10], précédant les recommandations qui ont été proposées cette même année [annexe I], permet de revenir sur les origines et l'« histoire » du dépistage de la trisomie 21. A partir de 1975, l'important développement des caryotypes fœtaux a entraîné une évolution du débat concernant leur remboursement, mais aussi leur indication. Ainsi, il a tout d'abord été décidé de poser l'âge maternel, à cause de son influence sur l'augmentation du risque de trisomie 21, comme indication pour la réalisation d'un caryotype par amniocentèse. L'âge de 40 ans a d'abord été retenu comme seuil possible de remboursement de l'acte par la Sécurité Sociale puis finalement le remboursement a été effectif à partir de 38 ans.

Une autre date importante pour suivre le développement du dépistage de la trisomie 21 jusqu'à aujourd'hui, est l'essor considérable de l'échographie obstétricale depuis 1985. La technique de cette dernière a fait l'objet d'une conférence de consensus en 1987. Elle est finalement reconnue officiellement, par les pouvoirs publics, comme instrument de surveillance de la grossesse en juillet 1990. Grâce à l'échographie, une nouvelle indication de réalisation d'un caryotype voit le jour : les signes d'appels échographiques. Ceux-ci sont assez nombreux mais non spécifiques et la présence de plusieurs d'entre eux doit alerter le médecin. On retient principalement aux deuxième et troisième trimestres les signes majeurs suivants : une nuque épaisse, une ventriculomégalie, un canal atrio-ventriculaire, une atrésie

dudodénale. Les signes dits mineurs sont un intestin hyperéchogène, un humérus court, des fémurs courts, une clinodactylie... [10].

Enfin, en 1995, à la suite d'études anglaises, le Docteur Françoise Müller, biochimiste à l'hôpital Ambroise Paré, montre la corrélation positive entre l'augmentation de l'hCG maternelle, et le risque de trisomie 21 fœtale [11]. C'est finalement en 1997 que l'utilisation des marqueurs sériques du deuxième trimestre à des fins de dépistage sera autorisée officiellement.

## **2.3 Méthode de dépistage par les marqueurs sériques au second trimestre**

Cette méthode, proposée à partir de 1997 aux femmes enceintes, comporte un calcul de risque lié à l'âge maternel ainsi que le dosage des marqueurs sériques maternels. C'est tout d'abord l'hormone chorionique gonadotrope (hCG totale) seule, qui a ensuite été combinée à l'alpha-foetoprotéine (AFP) et enfin à l'oestriol non conjugué (uE3) qui sont dosés. [12], [13], [14]. Enfin, l'utilisation de la sous-unité  $\beta$  libre de l'hCC (hCG $\beta$  libre) s'est révélée au moins égale à celle de l'hCG totale sur une prise de sang effectuée entre 14 semaines d'aménorrhée (SA) et 17+6SA [13].

### **2.3.1 Alpha-foetoprotéine**

Il s'agit d'une protéine produite par les cellules du foie fœtal, excrétée dans l'urine fœtale. Elle est donc présente dans le liquide amniotique puis diffuse dans le sang maternel à travers le placenta et les membranes. Elle peut alors être dosée par une prise de sang. Dès les années 70 un lien avait été mis en évidence entre l'augmentation du taux de cette protéine et le risque de spina-bifida [15]. Pour la trisomie 21 c'est une étude rétrospective de 1994 qui établit la corrélation négative entre alpha-foetoprotéine et risque de trisomie 21 [15]. En effet dans cette étude de Merkatz, pour un quart des grossesses avec fœtus trisomiques 21 testées, on observait une concentration d'alpha-foetoprotéine abaissée de 20%.

### 2.3.2 hCG totale et sous unité $\beta$ libre (hCG $\beta$ )

L'hormone choriogonadotrope est une glycoprotéine décelable dès le 10<sup>ème</sup> jour suivant la fécondation, qui augmente sensiblement jusqu'à la 10<sup>ème</sup> semaine de gestation puis chute et se stabilise à partir de la 20<sup>ème</sup> semaine. Elle est sécrétée essentiellement par le syncytiotrophoblaste, ou tissu endocrine placentaire, dans le sang maternel. Des études rétrospectives de 1987 et 1988 montrent que dans le cas de fœtus atteints de trisomie 21 la concentration d'hCG est multiplié par deux. [11] [16]. Il convient de noter que certaines études telles que celles de Macri en 1990 [17] montrent que l'utilisation du taux de  $\beta$ -hCG libre permet une meilleure détection du risque de trisomie 21.

### 2.3.3 Oestriol non conjugué

L'oestriol est une hormone stéroïde synthétisée par l'unité foeto-placentaire, nécessitant la coopération entre surrénales maternelles, placenta, surrénales et foie fœtaux. Sa concentration sérique maternelle augmente au cours de la grossesse et ce dès la 12<sup>ème</sup> semaine. Dans le cas d'un enfant atteint de trisomie 21, elle est diminuée d'environ 20%. [18], [19]

### 2.3.4 Calcul du risque

Les différents paramètres permettent finalement aux biologistes d'établir un seuil de risque plus ou moins accru pour la patiente d'avoir un enfant atteint de trisomie 21 ou non. Le seuil de 1/250 est fixé pour permettre de dépister 60% des trisomies 21 en réalisant théoriquement 5% de caryotypes [20]. En effet l'un des objectifs de santé publique relatif au dépistage de la trisomie 21 est de permettre une diminution significative du nombre de caryotypes réalisés donc du coût et du risque de fausse couche. Enfin, une amniocentèse, seul examen permettant le diagnostic de la trisomie 21, était proposée et remboursée aux femmes situées dans un groupe à risque accru.

### 2.3.5 Conséquences de la méthode de dépistage de la trisomie 21 du second trimestre

Bien que cette stratégie ait permis de répondre de façon satisfaisante à la demande des patientes et des professionnels de santé en permettant un dépistage précis, elle a tout de même entraîné une augmentation considérable du nombre d'amniocentèses effectuées afin d'obtenir un diagnostic de certitude [21]. En effet, comme nous l'avons déjà dit, les patientes de 38 ans et plus pouvaient bénéficier d'emblée d'une amniocentèse remboursée. Pourtant, ce seuil, selon la Haute Autorité de Santé, ne permet de détecter que 30% des trisomies 21. Il est donc aisé de comprendre pourquoi la remise en question de cette méthode de dépistage était nécessaire. Il est intéressant de noter que finalement, aujourd'hui, l'âge maternel seul ne peut plus permettre de poser une indication ou non d'amniocentèse remboursée par la Sécurité Sociale.

Pour ce qui est de la mesure de la clarté nucale, rappelons qu'une mesure de clarté nucale élevée est un signe évocateur d'une possible aneuploïdie. Etant donné que le dosage des marqueurs sériques était réalisé, lors de la méthode du second trimestre entre 14SA et 17+6SA, il existait toute une période de doutes et d'inquiétudes, entre la première échographie, vers 12SA, et le résultat des marqueurs sériques, en particulier pour les femmes dont le fœtus présentait une clarté nucale dite élevée. C'est pourquoi dans certains cas de mesures de clarté nucale élevées, il pouvait être possible de réaliser un caryotype par ponction de liquide amniotique ou biopsie de trophoblaste dans les plus brefs délais. Ceci entraînait donc également une augmentation considérable du nombre d'amniocentèses effectuées.

La notion même de clarté nucale élevée comportait une incertitude ; en effet, les différentes recherches effectuées plaçaient un seuil dit pathologique à 3 mm [22], mais ce dernier correspond à un âge gestationnel bien précis : 12SA. Or, l'échographie du premier trimestre est, en pratique, réalisée entre 11 et 14 SA, et, à cette période, l'évolution de la taille de la clarté nucale est considérable ! Dans ce but, une étude taïwanaise de 2001 [23] s'est intéressée à la mesure de la clarté nucale sur 1249 fœtus. Les résultats étaient ensuite évalués par rapport à une mesure fixe de 2.5mm et une courbe dépendant de la longueur crânio-caudale.

Finalement, d'après cette étude, en ce qui concerne le dépistage de la trisomie 21, le deuxième type de mesure a montré une meilleure spécificité et a permis de placer le seuil du 95<sup>ème</sup> percentile de taille de clarté nucale par rapport à l'âge gestationnel comme limite.

## **2.4 Méthode de dépistage de la trisomie 21 au premier trimestre**

### 2.4.1 Enjeux de la méthode de dépistage au premier trimestre

Comme nous l'avons expliqué, la méthode de dépistage au second trimestre a finalement entraîné une inflation du nombre de caryotypes réalisés car on ajoutait souvent les indications de clarté nucale élevée, à celles de marqueurs sériques ou à celles de l'âge maternel sans les combiner entre elles. Il est en tout cas possible de comprendre à présent l'importance et l'intérêt de la demande de la Direction Générale de la Santé, du Collège National des Gynécologues et Obstétriciens de France, et du Collectif Interassociatif Autour de la Naissance à l'origine d'une évaluation et de l'énoncé de recommandations par la Haute Autorité de Santé en 2007 [10]. Par la suite, l'arrêté ministériel du 23 Juin 2009 fixe les règles de bonnes pratiques relatives au dépistage de la trisomie 21 avec utilisation des marqueurs sériques maternels [annexe II].

La Haute Autorité de Santé recommande « de proposer aux femmes enceintes un dépistage combiné du 1er trimestre de la grossesse, réalisé entre 11+ 0 et 13 + 6 semaines d'aménorrhée, associant la mesure de la clarté nucale, le dosage des marqueurs sériques du 1er trimestre et l'âge maternel. » Il convient tout de même de ne pas supprimer le dépistage du deuxième trimestre au cas où certaines patientes ne seraient pas en mesure de le réaliser au premier trimestre et le souhaiteraient quand même. Tout ceci permet finalement de proposer plusieurs types de dépistage de la trisomie 21 adaptés aux souhaits mais surtout aux différents aléas organisationnels que l'on peut rencontrer en pratique dans le suivi des femmes enceintes. Ainsi, le dépistage séquentiel intégré associant la mesure de la clarté nucale du premier trimestre aux marqueurs sériques du second trimestre peut être une autre alternative.

#### *2.4.1.1 Information délivrée aux patientes*

La Haute Autorité de Santé rappelle l'importance d'une information claire, complète, adaptée à toutes les patientes, permettant un consentement totalement libre et éclairé ; elle 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'interruption médicale de grossesse. Le dépistage prénatal, comme l'interruption médicale de grossesse, 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 interruption médicale de grossesse. »

Il convient de rappeler qu'il ne s'agit que d'un dépistage et non d'un diagnostic, et que le risque de trisomie 21, pour n'importe quelle grossesse n'est pas nul. Ainsi, le discours du personnel soignant doit être précis et exact, ce qui implique une formation continue détaillée à ce sujet. En effet une erreur de langage, déjà remarquée, serait de dire à une patiente qu'il « n'y a pas de risque de trisomie 21. » Ceci est faux et ne veut pas dire la même chose que « ne pas être dans un groupe à risque accru de trisomie 21. »

Selon une étude de 2005 menée par le département de gynécologie-obstétrique de l'hôpital Poissy-Saint-Germain dans les Yvelines et l'unité Inserm 192, « le dépistage de la trisomie 21 au cours de la grossesse ne serait pas bien compris par les femmes. » [24], [25], [26]. Ainsi, sur 391 femmes ayant accouché dans une maternité des Yvelines, 88,3% d'entre elles avaient suivi le dépistage : échographie et test sanguin, mais 40% n'avaient pas compris qu'elles auraient théoriquement pu être confrontées à une proposition d'interruption médicale de grossesse [25]. Comment expliquer une proportion aussi importante de femmes peu ou mal informées ? Il semble alors important de s'intéresser à la formation même des professionnels de santé. Ainsi, en 2003 une étude effectuée en Australie à ce sujet montre que d'une façon générale les professionnels de santé ont besoin de plus

d'informations et formations. De plus, les personnes chargées de conseiller de façon très régulière des femmes enceintes semblent avoir des connaissances plus avancées que les autres [27]. Une autre étude suédoise de 2004, s'intéressant à l'attitude et aux connaissances des sages-femmes au sujet du dépistage de la trisomie 21 incluant les résultats échographiques, montre que ces dernières considèrent cet aspect de leur travail comme l'un des plus délicats puisqu'il inclut des questions éthiques fondamentales. En conclusion cette étude préconise donc de développer massivement la formation continue, et de poursuivre les débats éthiques à ce sujet [28]. Les nombreux changements en ce qui concerne les politiques de dépistage de la trisomie 21 ces dernières années ont certainement un impact. Ceci permet de rappeler l'importance de l'actualisation des connaissances pour tout professionnel de santé.

Enfin, au sujet de l'information des femmes enceintes il semble intéressant de citer l'exemple du « centre pilote de gestion des risques maternels et fœtaux » appelé Prima Facie rattaché à l'hôpital Necker créé en 2009. Ce dernier préconise en effet une meilleure information des patientes par une sage-femme ou un médecin à propos de la nouvelle procédure de dépistage de la trisomie 21 au premier trimestre, ainsi que la réalisation d'une échographie et d'un test sanguin, le même jour, dont les résultats seraient donnés le jour-même. Il serait ainsi possible d'accéder à une technique de diagnostic dans les plus brefs délais. Le médecin instigateur explique ainsi que « la femme peut décider en dehors de toute pression sociale » mais ceci dans un temps de réflexion extrêmement court.

#### *2.4.1.2 Limitation des prélèvements diagnostiques*

En théorie, la combinaison des différents paramètres à l'origine du dépistage de la trisomie 21 permet d'optimiser son efficacité et ainsi d'éviter les prélèvements diagnostiques abusifs. Il n'est donc plus recommandé de proposer une amniocentèse aux patientes de plus de 38 ans. En effet, ce seuil d'âge, bien qu'il garde toujours la même pertinence scientifique, n'est plus retenu comme seul seuil décisionnel dans la politique de santé actuelle car il n'est pas assez performant en lui-même. De plus, en ce qui concerne la mesure de la clarté nucale, elle est comprise dans le calcul de risque et ne constitue plus en elle-même une indication de prélèvement diagnostique, sauf si elle est supérieure à 3,5mm [22].



Rappelons que la Haute Autorité de Santé souhaite également une formation des professionnels bien précise, l'obligation de contrôles de qualité, notamment en ce qui concerne les clichés échographiques nécessaires à la mesure de la clarté nucale [10]. Ces derniers doivent être réalisés par un échographe agréé du réseau, entre 11 et 14SA soit lorsque la longueur crânio-caudale est comprise entre 45 et 84mm ; la mesure de la clarté nucale doit être donnée au dixième de millimètre près et doit suivre les recommandations du score d'Herman [annexe III]. Celui-ci permet d'attribuer une note, de 0 à 9, au cliché d'échographie. En dessous de 4 l'image est insuffisante, voire inacceptable. Concrètement, être agréé signifie posséder un numéro d'identifiant à un Réseau de Santé en Périnatalité. Le médecin ou la sage-femme possédant un tel numéro possède un diplôme d'échographie, a réalisé une évaluation des pratiques professionnelles et a souscrit une lettre d'engagement de qualité et de suivi des mesures.

#### 2.4.2 Principes du dépistage du premier trimestre

Parmi les différentes molécules citées plus haut : l'alpha-foetoprotéine, l'hCG totale et l'oestriol ne sont pas plus ou pas suffisamment discriminantes au premier trimestre. Dans la technique du premier trimestre, le logiciel utilisé intègre l'âge maternel, la concentration des marqueurs sériques du premier trimestre : la PregnancyAssociated Plasma Protein-A (PAPP-A) et  $\beta$ -hCG libre, et la mesure de la clarté nucale lors de l'échographie du premier trimestre où l'âge gestationnel est établi par la mesure de la longueur crânio-caudale. La PAPP-A est une glycoprotéine macromoléculaire produite par le trophoblaste. Sa concentration augmente régulièrement au cours de la grossesse. Dans le cas d'un fœtus atteint de trisomie 21, la concentration sérique maternelle de PAPP-A au cours du premier trimestre est diminuée de l'ordre de 40% [29].

Le travail réalisé ici s'intéresse donc à ces deux méthodes de dépistage de la trisomie 21 : la méthode associant les marqueurs sériques du second trimestre à l'âge maternel et la méthode combinant l'âge maternel, les marqueurs sériques du premier trimestre et la mesure de la clarté nucale. La comparaison de ces deux types de tests a pour but d'évaluer l'avancée par rapport aux objectifs posés, à l'origine, lors de la mise en place de la nouvelle stratégie de dépistage à partir de 2009.

## **Deuxième partie**

# **Résultats de l'étude réalisée comparant les méthodes de dépistage de la trisomie 21 du premier et du deuxième trimestres**

### ***Problématique***

Comme nous l'avons déjà exprimé, les recommandations de la Haute Autorité de Santé de 2007 [10] préconisent « de proposer aux femmes enceintes un dépistage combiné du 1er trimestre de la grossesse, réalisé entre 11+ 0 et 13 + 6 semaines d'aménorrhée, associant la mesure de la clarté nucale, le dosage des marqueurs sériques du 1er trimestre et l'âge maternel. »

*Les objectifs de diminution du nombre de prélèvements invasifs et donc du taux de fausses couches induites par ces prélèvements en améliorant la spécificité du test sans diminuer sa sensibilité à l'origine de la mise en place de la méthode de dépistage de la trisomie 21 du premier trimestre en comparaison à la méthode du deuxième trimestre ont-ils été atteints ?*

### ***Objectifs***

L'intérêt de cette étude est de nous permettre, en tant que professionnels de santé, une meilleure compréhension et remise en question de nos pratiques en ce qui concerne le dépistage de la trisomie 21 afin d'améliorer la prise en charge des femmes enceintes dans le respect de leurs choix et des règles de l'éthique.

## **Hypothèses**

Afin de répondre à notre problématique, nous avons posé quatre hypothèses :

- La méthode de dépistage de la trisomie 21 du premier trimestre possède une meilleure sensibilité que celle du second trimestre.
- La méthode de dépistage de la trisomie 21 du premier trimestre possède une meilleure spécificité que celle du second trimestre.
- La méthode de dépistage de la trisomie 21 du premier trimestre a permis une diminution du nombre de prélèvements invasifs permettant un diagnostic de certitude, à l'origine d'une diminution du nombre de fausses couches induites par ces méthodes.
- Le nombre d'interruptions médicales de grossesse pour trisomie 21 est plus important depuis la mise en place de la méthode du premier trimestre.

## **Méthodologie**

### **4.1 Cadre de l'étude**

Il s'agit d'une étude rétrospective uni centrique, réalisée à la maternité de Port-Royal, située dans le 14<sup>ème</sup> arrondissement de Paris. Cette dernière appartient à l'Assistance publique des hôpitaux de Paris, est de niveau III et réalisait près de 3200 accouchements par an jusqu'en 2011.

L'étude a été réalisée entre le 1<sup>er</sup> janvier 2008 et le 31 décembre 2011. Ces quatre années ont ensuite été divisées en deux périodes, marquées par le changement de stratégie de dépistage effectif à partir de septembre 2009. Ainsi, nous avons étudié deux périodes de vingt mois chacune de façon distincte, du 1<sup>er</sup> janvier 2008 au 31 août 2009 puis du 1<sup>er</sup> septembre 2009 au 31 avril 2011. Durant la première période les dépistages de la trisomie 21 étaient réalisés au second trimestre tandis que les deux méthodes, premier et deuxième trimestres, étaient réalisées durant la deuxième période. Nous considérons donc la première période comme représentative de la méthode du deuxième trimestre et la deuxième période comme représentative de la méthode du premier trimestre.

## **4.2 Population ciblée**

Dans un premier temps, notre étude s'intéresse à toutes les patientes suivies à Port-Royal durant les quatre années étudiées puis dans un deuxième temps aux femmes enceintes suivies et ayant accouché à Port-Royal, dont le calcul de risque a été réalisé par le laboratoire de biologie hormonale de Cochin.

Pour la plupart des recherches effectuées il n'a pas été possible de réaliser notre étude sur l'ensemble des patientes de la maternité de Port-Royal ayant réalisé ce dépistage. En effet, les données des différents laboratoires concernés ne pouvaient pas toutes être récupérées. Il est tout de même important de signaler que le laboratoire d'Endocrinologie de Cochin réalise environ la moitié des tests de dépistage de la trisomie 21 pour les patientes suivies à Port-Royal.

## **4.3 Recueil des données**

Nous avons tout d'abord exploité les données du laboratoire d'endocrinologie de Cochin entre janvier 2008 et avril 2011 ainsi que les bilans d'activité de ce même laboratoire destinés à l'Agence de la Biomédecine. Nous avons exclu les patientes qui n'étaient pas suivies à Port-Royal puis nous sommes intéressés à différents items : le nom, le prénom, la date de naissance des différentes femmes enceintes, le terme de la grossesse auquel la prise de sang permettant l'étude des marqueurs sériques a été réalisée, les taux de risque biochimique et combiné calculés et enfin les trisomies 21 diagnostiquées en anténatal et post-natal.

Il est important de noter que pour ce premier recueil de données nous avons exclues les patientes dépistées après avril 2011 afin que les deux périodes étudiées durent toutes les deux vingt mois.

Dans un deuxième temps, nous avons mis ces données en relation avec le logiciel de recueil des données de Port-Royal. Ceci nous a permis de savoir si les patientes avaient souhaité un prélèvement diagnostique ou non, de connaître la nature de ce prélèvement, ainsi que son terme de réalisation au cours de la grossesse. Enfin nous avons recueilli le résultat du caryotype fœtal, puis l'issue de grossesse ainsi que son terme et le numéro d'accouchement. Pour cette raison, les patientes n'ayant pas accouché à Port-Royal, et dont l'issue de grossesse ne pouvait être retrouvée ont été exclues.

Dans un troisième temps, nous avons recueilli les données du laboratoire de cytogénétique de Port-Royal permettant de retrouver les enfants nés entre 2008 et 2011, diagnostiqués comme trisomiques 21 à leur naissance ou au plus tard un an après.

Enfin dans un dernier temps il nous a été nécessaire de consulter 154 dossiers aux archives de Port-Royal pour compléter notre recueil de données initial. Il est important de noter que toutes les grossesses multiples ont été exclues de notre recueil de données.

#### **4.4 Outils d'analyses**

Une fois le recueil de données réalisé nous avons effectué une analyse descriptive quantitative grâce au logiciel Excel, puis utilisé les outils statistiques tels que le test de Chi 2, le test de Chi 2 corrigé de Yates et le test exact de Fisher. Le seuil de significativité qui a été retenu est de 0.05.

Le calcul de la sensibilité des tests a été réalisé en divisant le nombre d'enfants effectivement atteints de trisomie 21 et dont le dépistage avait été positif (vrais positifs) par le nombre d'enfants effectivement atteints de trisomie 21 dont le dépistage avait été positif ou négatif (vrais positifs et faux négatifs).

Le calcul de la spécificité des tests a été réalisé en divisant le nombre d'enfants effectivement non atteints de trisomie 21 et dont le dépistage avait été négatif (vrais négatifs) par le nombre d'enfants non atteints dont le dépistage avait été positif ou négatif (vrais négatifs et faux positifs).

La valeur prédictive positive des tests a été calculée en divisant le nombre d'enfants effectivement atteints de trisomie 21 dont le dépistage avait été positif (vrais positifs) par le nombre d'enfants dont le dépistage avait été positif, qu'ils soient effectivement atteints ou non (vrais et faux positifs).

La valeur prédictive négative des tests a été calculée en divisant le nombre d'enfants effectivement non atteints de trisomie 21 dont le dépistage avait été négatif (vrais négatifs) par le nombre d'enfants dont le dépistage avait été négatif qu'ils soient finalement atteints ou non de trisomie 21 (vrais et faux négatifs).

## Exploitation des résultats

L'ensemble de notre population d'étude, en ce qui concerne les patientes dépistées, comprend 4034 patientes, 1930 dépistées par la méthode du deuxième trimestre durant notre première période dont 21 exclues et durant notre deuxième période : 1474 dépistées par la méthode du premier trimestre, dont 57 exclues et 630 dépistées au deuxième trimestre. Nous avons donc étudié 1909 patientes durant la première période et 1417 durant la deuxième période. Les moyennes d'âge des patientes sont de 34,7 ans pour la première période et de 35,3 pour la deuxième période. Il est intéressant de noter que la moyenne d'âge des patientes à risque accru de trisomie 21 est de 38,1 ans pour les deux périodes et de 32 ans pour les patientes ne se situant pas dans un groupe à risque accru, pour les deux périodes.

Nous avons tout d'abord récapitulé l'ensemble des effectifs recueillis.

Figure 1 : Effectifs des patientes dépistées au second trimestre (première période)

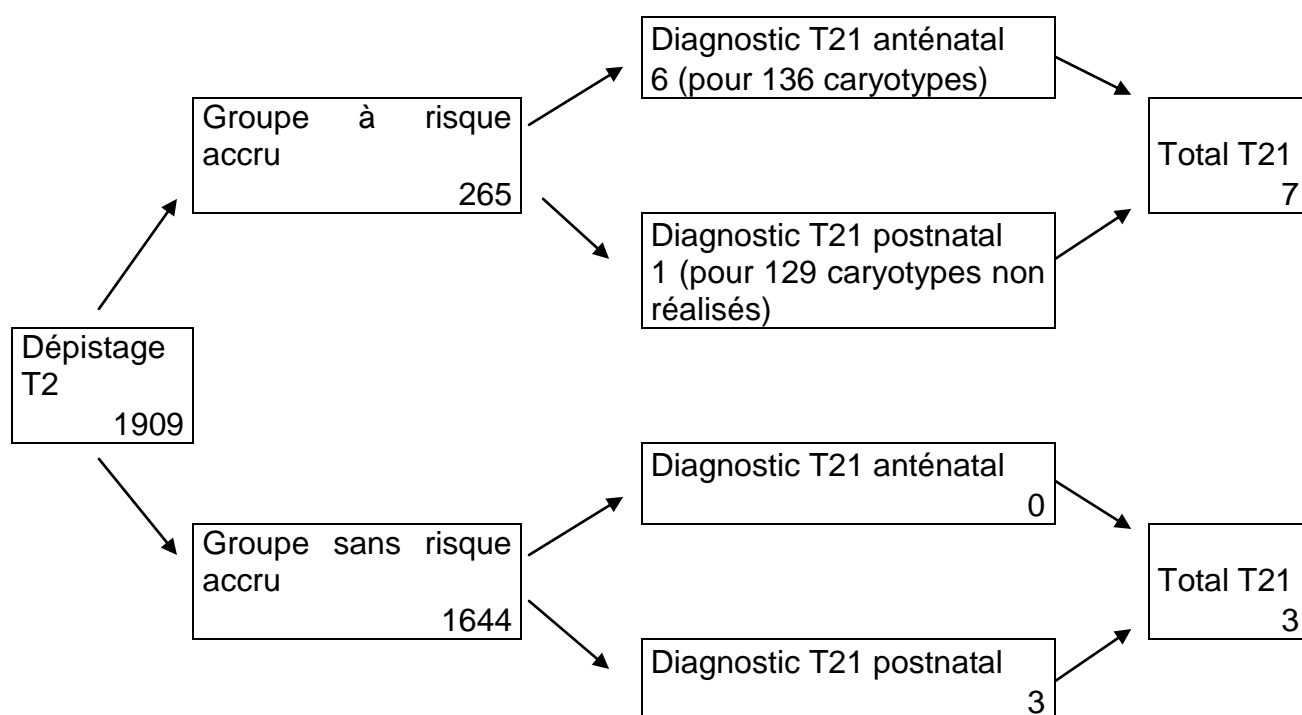
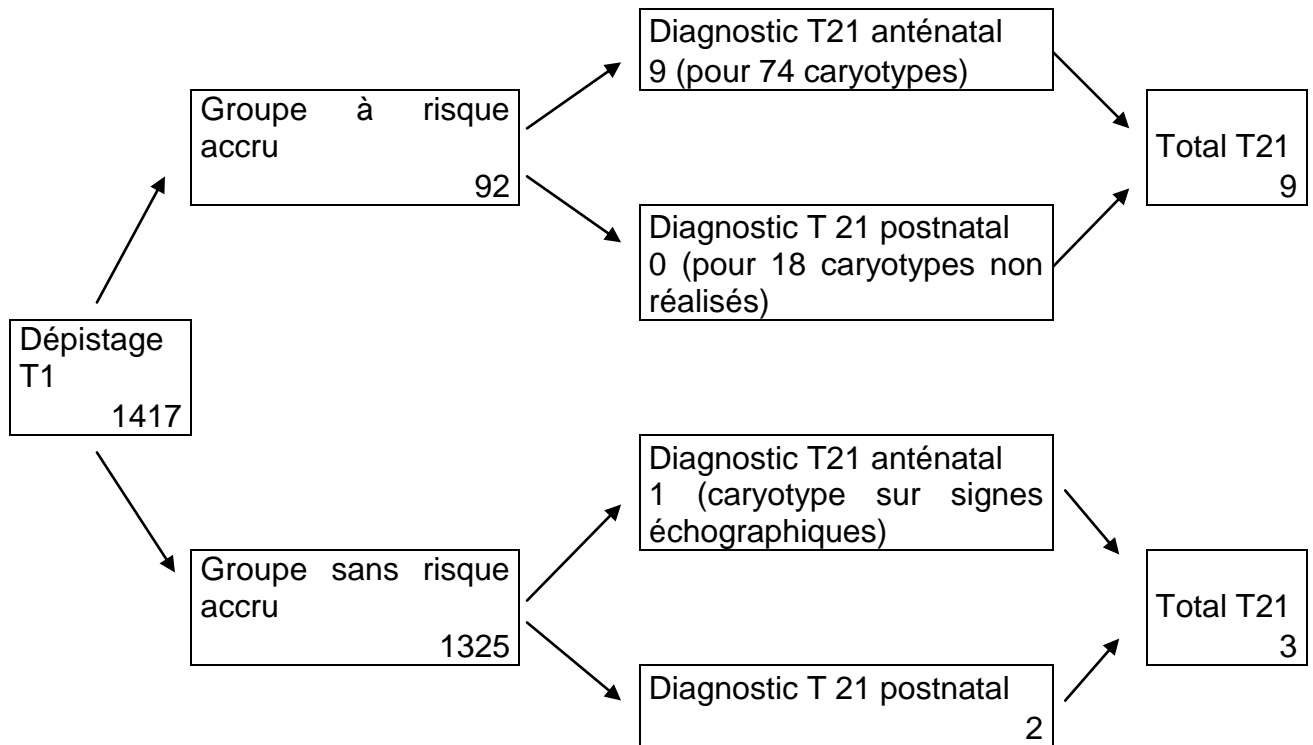


Figure 2 : Effectifs des patientes dépistées au premier trimestre (deuxième période)



### 5.1 Taux de réalisation du dépistage de la trisomie 21

Nous avons tout d'abord voulu nous rendre compte de la proportion de patientes ayant réalisé le dépistage de la trisomie 21, quelle qu'ait été la méthode utilisée, durant les deux périodes définies sur l'ensemble des patientes suivies à Port-Royal.

Tableau 1 : Dépistages de la trisomie 21 réalisés ou non au sein des patientes suivies à Port-Royal durant les deux périodes définies.

	Période 1 n=5467	Période 2 n=5154	p (seuil de significativité)
Dépistage réalisé	n=3911 (71.5%)	n=3782 (74.4%)	0.14
Pas de dépistage réalisé	n=1312 (24.0%)	n=1185 (23.0%)	
Pas d'information	n=244 (4.5%)	n=187 (2.6%)	

Il n'existe donc pas de différence significative entre les deux périodes en ce qui concerne le nombre de patientes ayant réalisé le test de dépistage de la trisomie 21 ; le taux de couverture est donc stable.

De plus, durant la deuxième période nous avons remarqué que les patientes choisissaient préférentiellement le test de dépistage au premier trimestre. Ainsi, sur 2047 patientes dépistées durant notre deuxième période par le laboratoire d'hormonologie de Cochin, 1417 ont réalisé le dépistage du premier trimestre contre 630 celui du deuxième trimestre ce qui correspond, respectivement à 69,2% et 30,8%. Cette information, bien qu'elle puisse paraître assez évidente, est importante car elle nous permet de nous assurer simplement du fait que cette stratégie de dépistage est bien réalisable, en pratique, au premier trimestre. De plus, nous avons choisi d'étendre notre période d'étude, uniquement pour ce paramètre, afin de nous rendre compte si au fur et à mesure de la mise en place de la méthode de dépistage du premier trimestre, le nombre de patientes réalisant le dépistage au second trimestre était diminué. Notre étude s'arrête en avril 2011. Nous avons alors étendu nos résultats jusqu'en décembre 2011.

Tableau 2 : Taux de réalisation des dépistages du premier et du deuxième trimestres durant notre deuxième période d'étude et durant les huit mois suivants

	Période 2 n= 2104	Mai-Décembre 2011 n= 881	p (seuil de significativité)
Patientes dépistées T1	n=1474 (69,2%)	n= 685 (77,8%)	0,00002
Patientes dépistées T2	n=630 (30,8%)	n= 196 (22,2%)	

Le nombre de femmes ayant réalisé le dépistage de la trisomie 21 au premier trimestre a donc encore augmenté de façon significative après notre étude.



## 5.2 Sensibilité et spécificité

Les résultats obtenus à présent ne concernent plus que les patientes suivies à Port-Royal et dépistées par le laboratoire de biologie hormonale de Cochin.

Durant la première période de notre étude, 1930 femmes ont réalisé le dépistage de la trisomie 21. Parmi celles-ci, 21 ont été exclues car toutes les informations nécessaires n'ont pas été recueillies. Nous avons donc étudié 1909 patientes sur cette période.

Tableau 3 : Enfants atteints ou non de trisomie 21 au sein des patientes dépistées durant la première période.

	Patientes dépistées à risque accru n=265	Patientes dépistées non à risque accru n=1644
Enfants atteints (T21)	n=7 (2.6%)	n=3 (0.2%)
Enfants non atteints	n=258 (97.4%)	n=1641 (99.8%)

Durant la deuxième période 1474 patientes ont été dépistées, dont 57 exclues soit 1417 étudiées.

Tableau 4 : Enfants atteints ou non de trisomie 21 au sein des patientes dépistées durant la deuxième période.

	Patientes dépistées à risque accru n=92	Patientes dépistées non à risque accru n= 1325
Enfants atteints (T21)	n=9 (9.8%)	n=3 (0.2%)
Enfants non atteints	n=83 (90.2%)	n=1322 (99.8%)

A partir de ces effectifs, nous avons réalisé le calcul des sensibilités et spécificité de chaque test.

Tableau 5 : Sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive et valeur prédictive négative des méthodes de dépistage de la première et de la deuxième période.

	Période 1	Période 2
Sensibilité	70.0%	75.0%
Spécificité	86.4%	94.0%
VPP	2.6%	9.8%
VPN	99.8%	99.8%
Faux positifs	13.5%	5.9%
Faux négatifs	0.17%	0.2%

Afin d'objectiver les résultats obtenus nous avons recherché s'il existait une différence significative ou non entre les deux périodes pour le nombre de trisomies 21 non dépistées par le test.

Tableau 6 : Enfants atteints de trisomie 21 ou non parmi les patientes dépistées et ne se situant pas dans un groupe à risque accru de trisomie 21.

	Période 1	Période 2	p (seuil de significativité)
Dépistages négatifs	n=1644	n=1325	
Enfants atteints	n=3 (0.2%)	n=3 (0.2%)	0.88
Enfants non atteints	n=1641 (99.8%)	n=1322 (99.8%)	

Il n'existe pas de différence significative entre les deux périodes étudiées en ce qui concerne le nombre de trisomies 21 non dépistées. L'efficacité du dépistage est donc stable. Le test du premier trimestre ne paraît donc pas plus sensible que celui du deuxième trimestre. En effet, la probabilité de ne pas avoir la maladie quand le test est négatif ou valeur prédictive négative est la même pour les deux tests : 99,8%.

Nous avons également recherché s'il y avait une différence significative entre les deux périodes pour le nombre de trisomies 21 effectivement dépistées par le test.

Tableau 7 : Enfants atteints de trisomie 21 ou non au sein des patientes dépistées et se situant dans un groupe à risque accru de trisomie 21.

	Période 1	Période 2	p (seuil de significativité)
Dépistages positifs	n=265	n=92	
Enfants atteints	n=7 (2.6%)	n=9 (9.8%)	0.004
Enfants non atteints	n=258 (97.4%)	n=83 (90.2%)	

Il existe donc une différence significative en ce qui concerne la proportion de trisomies 21 effectivement dépistées parmi les dépistages réalisés. Le test du premier trimestre paraît donc plus spécifique que celui du second trimestre ; la probabilité d'avoir la maladie quand le test est positif ou valeur prédictive positive est donc effectivement meilleure : 2,6% au deuxième trimestre contre 9,8% au premier trimestre.

### **5.3 Sensibilité et spécificité en fonction de l'âge.**

Il nous a également paru intéressant d'étudier les sensibilités et spécificités des deux méthodes de dépistage en fonction de l'âge maternel. Nous avons ainsi défini un premier groupe de femmes enceintes de strictement moins de 38 ans et un autre groupe de femmes enceintes de 38 ans et plus. Nous avons tout d'abord calculé les sensibilités et spécificités de chaque test pour chaque tranche d'âge.

Rappelons les effectifs de patientes concernées parmi les tests de dépistage positifs ou négatifs.

Tableau 8 : Enfants atteints de trisomie 21 ou non entre les deux périodes parmi les patientes à risque accru en fonction de l'âge.

Parmi les dépistages positifs	Période 1		Période 2	
	<38 ans n=102	>=38 ans n=163	<38 ans n=38	>=38 ans n=54
Enfants atteints	n=3 (2.9%)	n=4 (2.5%)	n=3 (7.9%)	n=6 (11%)
Enfants non atteints	n=99 (97.1%)	n=159 (97.5%)	n=35(92.1%)	n=48 (89%)

Tableau 9 : Enfants atteints de trisomie 21 ou non entre les deux périodes parmi les patientes non à risque accru en fonction de l'âge.

Parmi les dépistages négatifs	Période 1		Période 2	
	<38 ans n=1495	>=38 ans n=149	<38 ans n=1123	>=38 ans n=202
Enfants atteints	n=2 (0.1%)	n=1 (0.7%)	n=3 (0.3%)	n=0 (0%)
Enfants non atteints	n=1493(99.9%)	n=148(99.3%)	n=1120(99.7%)	n=202 (100%)

Nous avons ensuite calculé les sensibilités, spécificités, valeurs prédictives positives et négatives de chaque test.

Tableau 10 : Sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive et négative entre les deux périodes, en fonction de l'âge.

	Période1		Période 2	
	<38 ans	>=38 ans	<38 ans	>=38 ans
Sensibilité	60.0%	80.0%	50.0%	100.0%
Spécificité	93.8%	48.2%	97.0%	80.8%
VPP	2.9%	2.5%	7.9%	11.1%
VPN	99.9%	99.3%	99.7%	100.0%
Faux positifs	6.9%	50.0%	3.0%	19.0%
Faux négatifs	0.1%	0.3%	0.3%	0.0%

Il convient à présent de voir si les différences observées sont significatives ou non.

Tableau 11 : Enfants atteints ou non de trisomie 21 parmi les patientes de moins de 38 ans dépistées et à risque accru de trisomie 21.

Parmi les dépistages positifs	<38 ans		
	Période 1 n=102	Période 2 n=38	p (seuil de significativité)
Enfants atteints	n=3 (2.9%)	n=3 (7.9%)	0.34
Enfants non atteints	n=99 (97.1%)	n=35 (92.1%)	

Il n'y a pas donc de différence significative entre les deux périodes en ce qui concerne la spécificité des deux tests pour les femmes de moins de 38 ans. La valeur prédictive positive n'est pas significativement différente entre les deux périodes pour cette tranche d'âge

Tableau 12 : Enfants atteints de trisomie 21 ou non parmi les patientes de moins de 38 ans dépistées et non à risque accru.

Parmi les dépistages négatifs	<38 ans		
	Période 1 n=1495	Période 2 n=1123	p (seuil de significativité)
Enfants atteints	n=2 (0.1%)	n=3 (0.3%)	0.66
Enfants non atteints	n=1493 (99.9%)	n=1120(99.7%)	

Il n'y a donc pas de différence significative entre les deux périodes en ce qui concerne la sensibilité des deux tests pour les femmes de moins de 38 ans. Il en est de même pour la valeur prédictive négative.

Tableau 13 : Enfants atteints ou non de trisomie 21 parmi les patientes de 38 ans ou plus, dépistées et à risque accru de trisomie 21.

Parmi les dépistages positifs	≥38 ans		
	Période 1 n=163	Période 2 n=58	p (seuil de significativité)
Enfants atteints	n=4 (2.5%)	n=6 (10.3%)	0.02
Enfants non atteints	n=159 (97.5%)	n=52 (89.7%)	

Il existe donc une différence significative de spécificité entre les deux tests chez les femmes de 38 ans et plus. Le dépistage du premier trimestre paraît donc plus spécifique en ce qui concerne les femmes enceintes de plus de 38 ans. La valeur prédictive positive est donc particulièrement meilleure en ce qui concerne cette tranche d'âge : 2,5% au deuxième trimestre contre 11,1% au premier trimestre.

Tableau 14 : Enfants atteints ou non de trisomie 21 parmi les patientes de 38 ans et plus dépistées et non à risque accru.

Parmi les dépistages négatifs	>=38ans		
	Période 1 n=149	Période 2 n=202	p (seuil de significativité)
Enfants atteints	n=1 (0.7%)	n=0 (0%)	p=0.42
Enfants non atteints	n=148 (99.3%)	n=202(100%)	

Il n'existe donc pas de différence significative entre les deux périodes en ce qui concerne la sensibilité des tests chez les patientes de 38 ans et plus. Il en est de même pour la valeur prédictive négative.

#### **5.4 Techniques diagnostiques et fausses couches**

Nous avons tout d'abord étudié les différences entre les deux périodes concernant le nombre de caryotypes réalisés ainsi que les méthodes utilisées au sein de l'ensemble de la population de patientes dépistées.

Tableau 15 : Caryotypes réalisés ou non au sein de la population des patientes dépistées, à risque accru de trisomie 21 ou non, entre les deux périodes.

	Période 1	Période 2	p (seuil de significativité)
Patientes testées	n=1909	n=1417	
Caryotype	n=136 (7.1%)	n=74 (5.2%)	0.02
Pas de caryotype	n=1773 (92.9)	n=1343 (94.8)	

On remarque ainsi qu'il existe une différence significative ; dans le groupe correspondant à la deuxième période, soit un test de dépistage effectué au premier trimestre, le nombre de caryotypes réalisés est plus faible au sein de la population des patientes dépistées. La pratique de la méthode du premier trimestre a donc

permis de diminuer le nombre de prélèvements invasifs permettant l'établissement de caryotypes.

Nous nous sommes également intéressés aux patientes placées dans un groupe dit à risque accru de trisomie 21.

Tableau 16 : Caryotypes réalisés ou non au sein de la population des patientes à risque accru de trisomie 21 entre les deux périodes.

	Période 1	Période 2	p (seuil de significativité)
Patientes à risque accru	n=265	n=92	
Caryotype	n=136 (51.3%)	n=74 (80.4%)	0.000001
Pas de caryotype	n=129 (48.7%)	n=18 (19.6%)	

Il existe donc une différence significative entre le nombre de caryotypes réalisés au sein de la population à risque accru de trisomie 21 entre les deux périodes. En effet, lorsque la méthode du premier trimestre a été réalisée, il semblerait que les patientes aient davantage recours à une technique de prélèvement invasif permettant un diagnostic de certitude.

Enfin, nous avons observé le nombre d'amniocentèses et de biopsies de trophoblastes réalisées durant les deux périodes.

Tableau 17 : Amniocentèses et biopsies de trophoblaste réalisées entre les deux périodes parmi les patientes placées dans un groupe dit à risque accru de trisomie 21 et ayant souhaité un diagnostic de certitude.

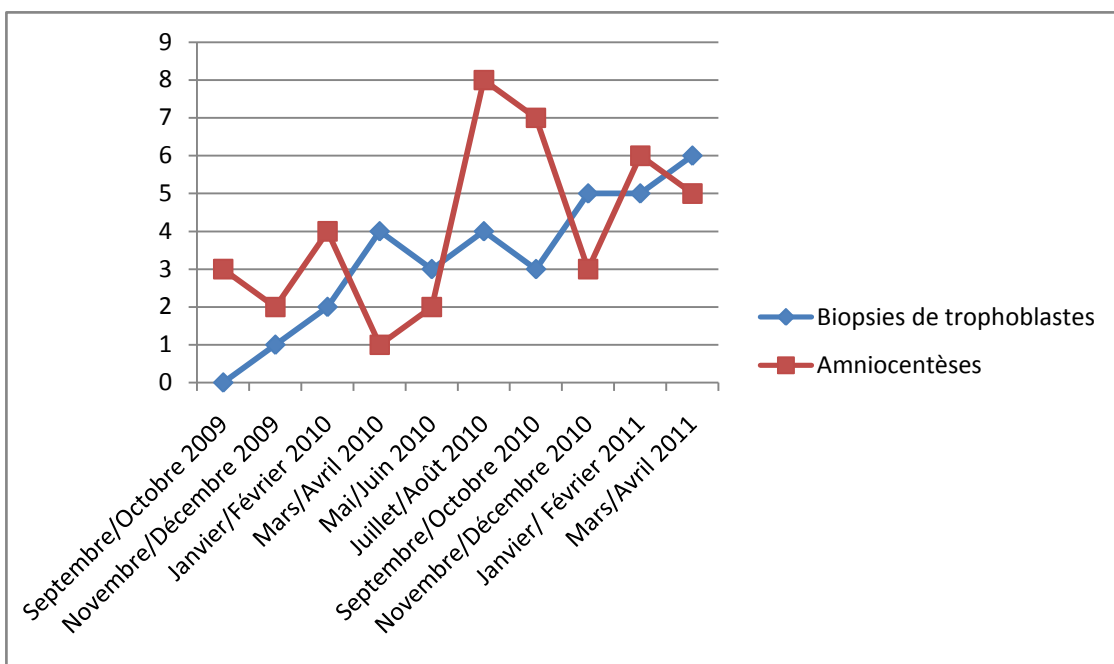
	Patientes à risque accru+diagnostic souhaité Période 1 n=136	Patientes à risque accru+diagnostic souhaité Période 2 n=74
Amniocentèse	n=136 (100%)	n=41 (44.6%)
Biopsie de Trophoblaste	n=0 (0%)	n=33 (35.9%)



Il y a donc eu une nette augmentation du nombre de biopsies de trophoblastes réalisées entre les deux périodes.

Nous nous sommes également intéressés à l'évolution du nombre de biopsies de trophoblastes et d'amniocentèses réalisées au fil des mois, au cours de la deuxième période.

Figure 3 : Evolution des nombres d'amniocentèses et biopsies de trophoblastes effectuées au cours de la deuxième période



Il existe donc une augmentation croissante du nombre de biopsies de trophoblastes réalisées au fur et à mesure du temps tandis que le nombre d'amniocentèses est très variable d'un mois à l'autre.

Enfin, il est essentiel de dire que d'après nos résultats, durant les deux périodes considérées, il n'y a pas eu, à Port-Royal de fausse couche induite par les méthodes de prélèvements diagnostiques.

## 5.5 Interruptions Médicales de Grossesse

Nous souhaitons enfin connaître les différentes tendances en ce qui concerne la réalisation d'une interruption médicale de grossesse ou non selon la période. Nous nous sommes donc intéressés au taux d'interruption médicale de grossesse réalisé au sein de la population des patientes pour lesquelles un diagnostic de trisomie 21 a été posé.

Tableau 18 : Interruption médicale de grossesse ou autres issues de grossesse au sein des trisomies 21 diagnostiquées entre les deux périodes.

	Période 1	Période 2	p (seuil de significativité)
T21 diagnostiquée en anténatal	n=6	n=8	
IMG pour T21	n=5 (83.3%)	n=6 (75%)	1
Autres issues	n=1 (16.7%)	n=2 (25%)	

Il n'y a donc pas plus ou moins d'interruptions médicales de grossesse réalisées au sein des patientes pour lesquelles un diagnostic de trisomie 21 a été posé.

L'ensemble de ces résultats a ensuite été mis en relation avec les données de la littérature relatives à ce sujet.

## **Troisième partie**

### **Discussion des résultats**

#### ***Rappels et limites concernant le contexte, le cadre et la population d'étude.***

La méthode de dépistage de la trisomie 21 pratiquée entre 1997 et 2007 a permis de répondre à une demande croissante des personnes concernées à propos de cette affection. Pourtant, sa pratique au fil des années a entraîné une augmentation considérable du nombre de prélèvements invasifs diagnostiques pratiqués. Ceux-ci étant à risque de provoquer des fausses couches, de nouvelles stratégies de dépistage théoriquement plus spécifiques ont été développées afin de trouver une nouvelle alternative à la pratique du deuxième trimestre et permettre de diminuer le nombre de caryotypes et le taux de fausses couches induites [30]. Ainsi, la méthode du premier trimestre, après de nombreuses études, a été recommandée par la Haute Autorité de Santé en 2007 [10]. C'est à partir de septembre 2009 que cette nouvelle stratégie de dépistage est mise en place à Port-Royal. Nous avons étudié la sensibilité et la spécificité des deux méthodes du premier et deuxième trimestres à Port-Royal en réalisant une étude rétrospective comparative. Nous nous sommes également intéressés aux évolutions concernant les méthodes de prélèvements diagnostiques entre les deux périodes afin de voir si les objectifs de la Haute Autorité de Santé sont effectivement atteints.

L'étude a été réalisée à la maternité de Port-Royal entre janvier 2008 et avril 2011. Au cours de ces quatre années, 10 621 grossesses singletons ont été suivies à Port-Royal, 5467 au cours de la première période d'étude de janvier 2008 à août 2009 dont 3911 (71,5%) ont eu un dépistage du deuxième trimestre et 5154 au cours de la deuxième période d'étude de septembre 2009 à avril 2011 dont 3782 (73,4%) ont eu accès au dépistage du premier ou du deuxième trimestre. Les deux périodes considérées durent chacune vingt mois. Elles sont donc équilibrées en temps et en proportion de patientes.

En ce qui concerne la majorité de nos résultats nous nous sommes focalisés sur la population des femmes enceintes suivies à Port-Royal et dépistées, pour la trisomie 21, par le laboratoire de biologie hormonale de Cochin. En effet, pour les patientes dépistées dans d'autres laboratoires, il n'était pas possible de récupérer toutes les données nécessaires.

Finalement, après exclusion des cas perdus de vue ou des cas pour lesquels des informations étaient manquantes, nous comptons 1909 femmes enceintes pour la première période et 1417 pour la deuxième période. Notons que durant cette deuxième période, 630 dépistages ont été effectués au second trimestre mais n'ont pas été pris en compte dans notre étude.

Durant la première période, sur 3911 dépistages réalisés dans la population générale des femmes suivies à Port-Royal, 1909 l'ont donc été par le laboratoire de Cochin, soit 49,4%. De même, durant la seconde période, sur 3782 dépistages réalisés en tout au sein des patientes suivies à Port-Royal, 2047, premier (1417 femmes) et deuxième trimestres (630 femmes) confondus, l'ont été par le laboratoire de Cochin soit 54,1%. Comme nous l'avons dit plus haut, les deux périodes étudiées sont équilibrées en temps et caractéristiques des patientes. Notons que pour la première période la moyenne d'âge des patientes ayant choisi de réaliser le dépistage de la trisomie 21 est de 34,7 ans puis 35,3 ans pour la deuxième période. Il n'existe pas de différence significative entre nos populations étant donné que la seule exclusion faite concerne les grossesses multiples dont le cas est bien particulier pour le dépistage de la trisomie 21.

En ce qui concerne ces dernières, le calcul du risque est possible mais non représentatif ; le risque calculé est un risque global pour la grossesse en cours mais il ne correspond pas au risque propre à chaque enfant. Nous ne l'avons donc pas analysé à proprement parler. Selon plusieurs études, il n'est pas possible d'utiliser les références utilisées pour les grossesses singletons au profit des grossesses gémellaires. Ainsi, une étude danoise de 2010 [31] ayant inclus 4890 grossesses gémellaires dont 47 pour lesquelles l'un des fœtus était atteint de trisomie 21 démontre que l'utilisation de valeurs de référence adaptées aux grossesses gémellaires en ce qui concerne le taux des marqueurs sériques du premier trimestre permettrait d'améliorer la performance du dépistage de la trisomie 21 du premier

trimestre pour ces grossesses. Cette performance, d'après cette étude toujours, pourrait même être d'un niveau comparable à celle obtenue pour les grossesses singletons. Ce point reste encore très controversé selon de nombreuses autres études [32]. Il semblerait également qu'il y ait davantage de fausses couches induites par les méthodes de prélèvements diagnostiques comme l'amniocentèse dans le cas des grossesses multiples. Ainsi, en 2009, une étude publiée dans *l'American Journal of Obstetrics and Gynecology*[33] s'intéresse au taux de fausses couches induites par amniocentèse chez les grossesses gémellaires. Sur 1934 grossesses gémellaires, 311 ont subi une amniocentèse. Le taux de fausses couches a ensuite été comparé dans les deux populations : celle où les patientes ont eu une amniocentèse versus celle où les femmes n'en avaient pas subi. Les résultats montrent une différence significative ( $p < 0.05$ ) des pertes fœtales entre les deux groupes de 3,2% après amniocentèse contre 1,4% sans amniocentèse. Enfin, notons qu'il n'existe apparemment pas de différence significative en ce qui concerne les pertes fœtales suite à une amniocentèse ou une biopsie de trophoblaste chez les grossesses gémellaires [34], [35].

## ***Discussion des résultats obtenus par rapport aux objectifs du dépistage de la trisomie 21 du premier trimestre***

### **2.1 Evolution du taux de réalisation du dépistage au premier trimestre de la grossesse**

Nos résultats montrent une augmentation significative du nombre de dépistages réalisés au premier trimestre de la grossesse à partir de la mise en place de cette stratégie de dépistage. Ceci peut sembler évident mais il est important de s'assurer de la faisabilité d'un test, en pratique, pour pouvoir effectivement le proposer. Ainsi, d'une manière générale, le nombre de dépistages réalisés à Port-Royal premier ou deuxième trimestres confondus, n'est pas différent entre les deux périodes étudiées ( $p=0.14$ ). Sachant que durant la deuxième période, 69,2% des dépistages ont été réalisés au premier trimestre et 30,8% au second trimestre, on peut donc conclure par le fait que la mise en place du dépistage du premier trimestre a effectivement été possible en pratique et son taux de réalisation a rapidement dépassé celui du dépistage du second trimestre. De plus, le fait d'avoir étendu notre

étude, uniquement pour ce paramètre, aux huit mois qui suivent notre deuxième période, nous montre que cette évolution de la pratique en faveur du dépistage du premier trimestre s'accroît encore de façon significative ( $p < 0,05$ ) ; ainsi, le pourcentage de patientes dépistées au premier trimestre passe de 69,2% à 77,8% et celui des femmes dépistées au second trimestre passe de 30,8% à 22,2%. Ces résultats sont comparables aux données de la littérature [36].

## **2.2 Sensibilité et spécificité du dépistage de la trisomie 21 aux premier et deuxième trimestres de la grossesse**

### 2.2.1 Sensibilité du dépistage de la trisomie 21 selon la méthode utilisée

D'après nos données, durant la première période, sur les 1909 patientes dépistées, 265 étaient à risque accru dont, parmi elles, 7 vrais positifs ; à l'opposé 1644 parmi les 1909 testées n'étaient pas à risque accru dont 3 faux négatifs. Nous avons donc calculé, pour ce dépistage du deuxième trimestre, une sensibilité de 70%. En ce qui concerne le dépistage du premier trimestre, soit réalisé au cours de la deuxième période, sur 1417 patientes testées par cette méthode, 92 étaient à risque accru, dont 9 vrais positifs et 1325 n'étaient pas à risque accru, dont 3 faux négatifs. La sensibilité de ce dépistage du premier trimestre est donc de 75%.

L'utilisation de tests statistiques montre que la différence observée n'est pas significative ( $p = 0,88$ ). D'après nos résultats, donc, les tests du premier et du deuxième trimestre ont une sensibilité et une valeur prédictive négative du même ordre. Notons tout d'abord que les études relatives à ce sujet retrouvent en général une sensibilité, pour la méthode du premier trimestre, de l'ordre de 75% à 80% qui semble donc correspondre à nos résultats [37]. En revanche, on observe, dans la littérature, que la sensibilité du test du premier trimestre est en général meilleure que celle du deuxième trimestre, ce qui n'est pas en accord avec nos résultats.

Néanmoins, les sensibilités calculées dépendent énormément des populations étudiées, en particulier en ce qui concerne l'âge des femmes enceintes. Ainsi, une étude américaine publiée en 2000 dans la revue *Obstetrics and Gynecology* retrouve une sensibilité de 76,7% lorsque l'on associe les marqueurs

sériques du second trimestre à l'âge maternel [38], ce qui correspond à la méthode normalement utilisée dans notre première période. Une étude française publiée en 2001 dans la revue *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* et réalisée à l'hôpital Antoine Béchère retrouve une sensibilité de 60% en ce qui concerne la méthode du second trimestre à nouveau [39]. Or, la première étude citée s'intéresse à l'ensemble des patientes américaines, de tout âge, concernées par ce dépistage durant 23 ans [38], tandis que la seconde étude regroupe 4130 patientes de moins de 38 ans suivies au sein du même hôpital [39]. Enfin, une troisième étude de 2002 réalisée à l'hôpital de Poissy, publiée dans la revue *Human reproduction* [40], dont la population semble être la plus proche de la nôtre, retrouve une sensibilité de 68,8% lorsque l'on associe les marqueurs sériques du deuxième trimestre à l'âge maternel seulement. Dans cette étude toujours, lorsque l'on associe la mesure de la clarté nucale du premier trimestre aux deux paramètres précédents, la sensibilité passe alors à 80%. Nous pouvons donc avancer quelques hypothèses pour expliquer les différences observées.

Premièrement, notre étude s'étend sur un nombre de patientes moins important que les études citées ici. Un trop petit échantillon pour des variations faibles entraîne un manque de puissance statistique et peut donc expliquer que la différence ne soit pas statistiquement significative entre les deux périodes.

Deuxièmement, plus on augmente l'âge de la population, comme dans notre étude qui considère toutes les patientes quel que soit leur âge, plus il est difficile d'observer des différences de sensibilité puisque d'emblée le risque moyen est augmenté du fait de l'âge maternel plus élevé. N'oublions pas, en plus, que l'âge maternel dans la population parisienne est en moyenne plus élevé que celui de la population générale [41].

Enfin, bien que durant notre première période nous ayons défini la méthode du deuxième trimestre comme associant uniquement l'âge maternel aux marqueurs sériques du second trimestre, il se trouve que l'étude des dossiers que nous avons effectuée, montre que durant la première période considérée, des dépistages s'apparentant fortement aux dépistages dits séquentiels étaient en fait déjà réalisés. Le fait donc d'avoir déjà combiné la mesure de la clarté nucale du premier trimestre aux marqueurs sériques du second trimestre et à l'âge maternel durant notre première période d'étude, tout comme dans la deuxième partie de

l'étude réalisée à Poissy [40], explique que la sensibilité retrouvée soit presque aussi bonne que celle du premier trimestre.

En conclusion, d'après nos résultats, nous pouvons dire qu'à Port-Royal, l'amélioration de la sensibilité du dépistage de la trisomie 21 n'est pas significativement observable avec la méthode du premier trimestre. Ceci peut s'expliquer par le fait que le risque moyen de la population est déjà augmenté par sa moyenne d'âge plus élevée mais aussi parce que des dépistages de type séquentiels, d'une meilleure sensibilité que le dépistage du second trimestre n'associant pas la mesure de la clarté nucale, étaient déjà réalisés à Port-Royal avant 2010. La première hypothèse que nous avons posée stipulant que le dépistage du premier trimestre était plus sensible que celui du second trimestre est donc partiellement validée : à Port-Royal, en raison de la population suivie et de l'utilisation non exceptionnelle de dépistages séquentiels au lieu de dépistages du deuxième trimestre simples, la mise en place du dépistage du premier trimestre a abouti à une légère amélioration de la sensibilité du dépistage, cependant non statistiquement significative sur la période considérée.

#### 2.2.2 Spécificité du dépistage de la trisomie 21 selon la méthode utilisée

D'après nos données, durant la première période, sur les 1909 patientes dépistées, 1644 n'étaient pas à risque accru de trisomie 21 dont 1641 vrais négatifs ; à l'opposé, 265 patientes étaient à risque accru dont 258 faux positifs. Nous avons donc retrouvé, pour ce dépistage du deuxième trimestre, une spécificité de 86,4%. En ce qui concerne la méthode du premier trimestre, sur 1417 patientes dépistées, 1325 n'étaient pas à risque accru et comptaient 1322 vrais négatifs tandis que 92 femmes parmi les 1417 étaient à risque accru avec 83 faux positifs. Ces données nous ont permis de calculer une spécificité de 94% pour la méthode du premier trimestre. Nous avons également pu trouver un taux de faux positifs à 13,5% durant la première période contre 5,9% durant la seconde période.



L'utilisation des tests statistiques montre que la différence observée est significative ( $p < 0,05$ ). Ceci signifie donc que la probabilité d'être atteint de trisomie 21 au sein de la population des femmes dites à risque accru, ou valeur prédictive positive est plus élevée pour la méthode du premier trimestre : 9,8% contre 2,6% pour la méthode du deuxième trimestre. Ces résultats sont effectivement concordants avec les données retrouvées dans la plupart des études [38], [39], [40].

Lorsque nous avons étudié les sensibilités et spécificités des tests de dépistage selon l'âge des patientes, nous avons observé que le dépistage du premier trimestre était particulièrement plus spécifique en ce qui concerne les patientes de 38 ans ou plus que celui du deuxième trimestre ( $p < 0,05$ ). Dans cette tranche d'âge, on retrouve un taux de faux positifs de 50% avec la méthode du deuxième trimestre contre 19% avec la méthode du premier trimestre. Ce résultat peut s'expliquer par le fait qu'au deuxième trimestre les femmes de plus de 38 ans sont effectivement souvent placées d'emblée dans un groupe à risque accru, puisque le seul paramètre pouvant tempérer le risque dû à l'âge est la concentration des marqueurs sériques. Au premier trimestre, l'âge maternel est combiné à deux autres paramètres et non plus un seul. Ces résultats sont en accord avec la plupart des études [42], [43]. Ainsi, une étude allemande de 2001 publiée dans la revue *Archives of Gynecology and Obstetrics* [42] montre que le test du premier trimestre serait plus satisfaisant chez les femmes de plus de 40 ans. Il est tout de même important de modérer ces résultats par rapport aux nôtres car il ne s'agit pas exactement de la même tranche d'âge considérée et la population étudiée est bien plus importante que la nôtre (6 508 grossesses.)

En conclusion, nous pouvons donc dire que le dépistage de la trisomie 21 au premier trimestre, dans notre étude, est plus spécifique que celui du deuxième trimestre, en accord avec les données de la littérature à ce sujet. La deuxième hypothèse que nous avons posée qui prêtait une meilleure spécificité au test du premier trimestre est donc validée.

Les tests du premier trimestre et du deuxième trimestre possèdent donc une sensibilité du même ordre, tandis que la spécificité du test du premier trimestre a nettement été améliorée. Ces résultats sont effectivement en accord avec l'étude réalisée à Poissy : « La réduction importante du taux de faux positifs du dépistage est [...] une avancée bien plus remarquable que l'amélioration de sa sensibilité. »

## **2.3 Evolution des pratiques diagnostiques réalisées en relation avec la modification de stratégie de dépistage**

### 2.3.1 Evolution du type de techniques diagnostiques réalisées

La précocité du résultat du dépistage permise par la méthode du premier trimestre a notamment pour but de permettre un diagnostic plus précoce, par l'intermédiaire, notamment, de la biopsie de trophoblaste. Cet examen permet en effet d'établir un caryotype plus tôt dans la grossesse qu'une amniocentèse. D'après nos résultats, le nombre de biopsies de trophoblaste a nettement augmenté entre la première et la deuxième période puisqu'aucune n'a été relevée avec la méthode du deuxième trimestre contre 33 sur 74 prélèvements invasifs (35,9%) avec la méthode du premier trimestre. De plus, cette évolution observée est croissante au fil des mois. Ceci est compréhensible pour des raisons organisationnelles ; la mise en place du dépistage du premier trimestre au fil des mois a permis de proposer de plus en plus de diagnostics précoces, à l'origine d'une augmentation croissante des biopsies de trophoblaste réalisées. Ces résultats sont en accord avec l'étude réalisée au sujet du dépistage de la trisomie 21 par l'Agence de la Biomédecine [44]. Cette dernière montre en effet que le taux de biopsies de trophoblaste a été doublé, au niveau national, entre le début et la fin de l'étude de 2006 à 2010 et que cette évolution est progressive.

### 2.3.2 Diminution du nombre de prélèvements invasifs

D'après nos résultats, le nombre de prélèvements effectués dans l'ensemble de la population des patientes dépistées a été diminué de près d'un tiers ( $p < 0.05$ ). Ce résultat est en accord avec les données de la littérature étudiée [43], [45] notamment avec les résultats de l'étude menée au niveau national, au sujet des méthodes de dépistage du premier et du deuxième trimestres en 2010, par l'Agence de Biomédecine [44]. D'après cette dernière, le taux de prélèvements diagnostiques seraient en effet passé de 79 000 à 53 000 entre 2006 et 2010.

Nous pouvons donc dire que l'objectif de diminuer le nombre de prélèvements invasifs effectués après la réalisation du dépistage du premier trimestre a effectivement été atteint.

Pourtant, nous avons également observé que le nombre de prélèvements diagnostiques effectués après la réalisation du test dépistage du premier trimestre est plus important qu'au deuxième trimestre, dans la population des patientes situées dans un groupe à risque accru ( $p < 0.05$ ). Ce résultat peut toutefois être expliqué par la précocité du résultat du dépistage. En effet, il est souvent admis que l'investissement des femmes en ce qui concerne leur grossesse est plus important à partir du deuxième trimestre [46]. Ceci pourrait donc peut-être expliquer le fait qu'un plus grand nombre de femmes à risque accru de trisomie 21 au premier trimestre fassent le choix d'un diagnostic de certitude.

### 2.3.3 Diminution du taux de fausses couches induites

Le fait de diminuer le nombre de prélèvements diagnostiques a pour but de permettre une diminution du taux de fausses couches induites par les méthodes invasives de diagnostic [47], [48]. D'après nos résultats, sur les deux périodes de vingt mois considérées, aucune fausse couche induite par ces méthodes n'a été retrouvée à Port-Royal. Ce constat peut probablement être expliqué par le faible taux de caryotypes réalisés après un dépistage positif sur les quatre années considérées : 136 durant la première période et 74 durant la seconde. De plus, une étude réalisée entre 2006 et 2010 à Port-Royal et Saint-Vincent-de-Paul, montre un taux de fausses couches induites de l'ordre de 0,7% [49]. Comme notre population était en grande partie incluse dans ce travail, il semble donc logique que sur 136 caryotypes réalisés

pour la première période et 74 pour la seconde période nous n'avons pas retrouvé de fausse couche.

Nous ne pouvons donc pas conclure, du fait de nos seuls résultats, à une diminution du nombre de fausses couches induites par les méthodes invasives de diagnostic. Pourtant, en théorie, la diminution du nombre de prélèvements invasifs permet la diminution du nombre de pertes fœtales induites par ces méthodes. Nous ne pouvons donc valider notre troisième hypothèse que partiellement : la pratique de la méthode du premier trimestre a effectivement permis une diminution du nombre de prélèvements invasifs mais nous ne pouvons pas définitivement conclure en ce qui concerne la diminution ou non du nombre de fausses couches induites.

## **2.4 Evolution du taux d'interruptions médicales de grossesse pour trisomie 21 entre les deux périodes**

Nos résultats ne montrent pas de différence significative entre les deux périodes concernant le taux d'interruptions médicales de grossesse réalisées à la suite de l'annonce d'un diagnostic de trisomie 21 ( $p=1$ ). Pourtant, nous pourrions nous attendre à une augmentation du taux d'interruptions médicales de grossesse après un diagnostic plus précoce. Cette hypothèse se fonde sur le principe selon lequel une décision d'interrompre une grossesse serait moins douloureuse lorsqu'elle est plus précoce. Les études relatives à ce sujet sont peu nombreuses et les effectifs étudiés étant souvent restreints il est important de nuancer leurs résultats. Pourtant, ces études tendent en général à confirmer le fait qu'une interruption médicale de grossesse est moins difficilement vécue au premier trimestre qu'au deuxième trimestre de la grossesse [50], [51].

Si nous retenons cette hypothèse, étant donné que toutes ces stratégies de dépistage ont pour but, au final, de mieux répondre à une demande des femmes concernées, et d'améliorer leur prise en charge, nous sommes en droit de nous demander si la précocité du diagnostic et donc de l'interruption médicale de grossesse si elle est souhaitée ne contribue pas à améliorer la santé des femmes en améliorant leur vécu, si l'on considère la définition de la santé par l'Organisation Mondiale de la Santé : « la santé est un état de complet bien-être physique, mental

et social et ne consiste pas seulement en une absence de maladie ou d'infirmité. » Pour expliquer cette absence d'augmentation du taux d'interruptions médicales de grossesse, nous pouvons penser que dans le cas de la trisomie 21, les représentations sociales de cette affection sont telles qu'elles font pencher la décision en faveur d'une interruption médicale de grossesse quel que soit le terme du diagnostic, limitant ainsi le choix individuel des femmes.

D'un autre côté, il est également possible de se demander si le fait de proposer le dépistage de la trisomie dès la première consultation prénatale et donc d'entamer le suivi des femmes en évoquant précocement un handicap probable ou une interruption médicale de grossesse envisageable dans certains cas, n'est pas excessivement délétère pour les patientes. Ces différents aspects n'ont pas été traités dans ce mémoire et nécessiteraient une enquête auprès des femmes concernées afin de s'interroger sur leur vécu aux différentes étapes de cette stratégie de dépistage.

Pour conclure, nous pouvons dire que la dernière hypothèse que nous avons émise concernant le nombre d'interruptions de grossesse réalisées à chaque période est invalidée : il n'y a pas plus d'interruptions médicales de grossesse réalisées pour trisomie 21 après un dépistage au premier trimestre.

# Conclusion

L'étude que nous avons réalisée nous a permis de répondre aux hypothèses qui avaient été posées au début de ce travail en regard des objectifs de la Haute Autorité de Santé.

Nos résultats montrent une même sensibilité entre le dépistage du premier trimestre et celui du deuxième trimestre. En ce qui concerne la spécificité des tests étudiés, elle est meilleure pour le dépistage du premier trimestre. Ceci signifie donc que la probabilité d'être atteint de trisomie 21 lorsque le résultat du dépistage est positif, ou valeur prédictive positive, est effectivement plus élevée avec la méthode du premier trimestre.

La confrontation de nos résultats aux différentes études déjà parues à ce sujet nous permet d'observer que le test du premier trimestre associait plus souvent meilleure sensibilité et meilleure spécificité. La légère discordance observée peut s'expliquer par le fait que notre population d'étude présente des caractéristiques particulières qui ne sont pas forcément les mêmes que celles des autres études. Il s'agit dans ce travail de femmes enceintes suivies dans la région parisienne dont la particularité est essentiellement une moyenne d'âge maternel plus élevée. Le risque moyen de base, en ce qui concerne la trisomie 21, est donc plus élevé, ce qui peut expliquer que les sensibilités calculées entre les deux types de dépistage ne sont pas significativement différentes.

Il se trouve que le dépistage de la trisomie 21 tel qu'il était déjà réalisé au deuxième trimestre à Port-Royal s'apparentait souvent à un dépistage séquentiel en intégrant la mesure de la clarté nucale du premier trimestre. Ceci explique donc la meilleure sensibilité retrouvée dans notre travail pour la méthode dite du deuxième trimestre par rapport aux résultats d'autres études n'intégrant dans le calcul que le taux des marqueurs sériques et l'âge maternel. En marge de ces principaux résultats, nous avons également observé que selon l'âge des femmes concernées, le test du premier trimestre semble plus spécifique lorsqu'il est réalisé chez les patientes de 38 ans ou plus.

Ces résultats de sensibilité et spécificité permettent de répondre à l'objectif posé par les recommandations de la Haute Autorité de Santé de restreindre le nombre de femmes enceintes dites à risque accru de trisomie 21 sans pour autant diminuer la capacité du test à dépister ces femmes effectivement à risque accru. Les méthodes de prélèvements diagnostiques étant proposées aux femmes enceintes dites à risque accru de trisomie 21, une diminution considérable du taux de prélèvements a pu être observée. Implicitement, nous pourrions penser que le taux de fausses couches induites par ces méthodes invasives aurait également été diminué, mais étant donné le fait que durant les deux périodes étudiées, aucune fausse couche induite par amniocentèse ou biopsie de trophoblaste n'a été retrouvée, il ne nous a pas été possible de conclure à ce sujet.

Nous nous demandons si les femmes concernées auraient davantage recours à une interruption médicale de grossesse, étant donné que ce dépistage est réalisé de façon plus précoce. Nos résultats n'ont montré aucune différence significative entre les deux périodes à ce sujet ; dans le cas de la trisomie 21, le taux global de décision d'interruptions médicales de grossesse reste élevé.

Nous avons également observé que le nombre de femmes enceintes ayant recours au dépistage de la trisomie 21 n'était pas différent entre les deux périodes. Le test du premier trimestre est le plus souvent réalisé bien que 20 à 25% des patientes réalisent toujours ce dépistage au second trimestre. Ceci peut s'expliquer par le fait que toutes ces femmes n'ont pas eu l'occasion ou l'information nécessaire pour le réaliser plus tôt. Ceci rejoint donc une autre recommandation de la Haute Autorité de Santé qui préconise de proposer aux patientes l'un ou l'autre test en accord avec l'âge gestationnel de la grossesse. De plus, si une échographie a été effectuée au premier trimestre et a permis de mesurer la clarté nucale, il est recommandé de réaliser un test dit séquentiel intégré avec l'âge maternel, les marqueurs sériques du deuxième trimestre et la mesure de la clarté nucale du premier trimestre.

Enfin, nos résultats nous ont permis d'observer une nette augmentation du taux de biopsies de trophoblaste effectuées due à la précocité du résultat de dépistage dispensé.

D'après notre étude, la plupart des objectifs des recommandations de la Haute Autorité ont été atteints ; la pratique du dépistage du premier trimestre permet effectivement une diminution du nombre de prélèvements diagnostiques, grâce une meilleure spécificité sans que la sensibilité ne soit altérée. Il serait à présent intéressant de voir si l'autre objectif de la Haute Autorité de Santé concernant l'information délivrée aux patientes a également été atteint. Cet aspect n'a pas été étudié dans ce travail et nécessiterait une enquête auprès des femmes enceintes concernées.

Ce travail nous permet, en tant que professionnels de santé, de remettre en question une de nos pratiques courantes : la proposition aux femmes enceintes puis la réalisation du dépistage de la trisomie 21. Ceci est primordial ; en effet les médecins et les sages-femmes sont les premiers interlocuteurs que les femmes enceintes rencontrent pour le suivi de leur grossesse. Nous devons disposer de la connaissance la plus approfondie possible, afin de dispenser une information claire et exhaustive aux femmes et aux couples, ce qui leur permettra de tendre vers le choix le plus adapté pour chacun d'entre eux, dans le respect des règles de l'éthique.



# Bibliographie

1. Goujard J. La Trisomie 21: Approche épidémiologique INSERM U 149, Juin 1997.  
<http://www.gyneweb.fr/sources/congres/nice/97/t21epid.htm>[référence du 15 novembre 2011]
2. Flori E, Doray B, Carelle N, Trisomie 21: de la conception à la naissance, Faculté de Médecine de Strasbourg, Février 2007.  
[http://www.wulpmc.ustrasbg.fr/medecine/cours\\_en\\_ligne/e\\_cours/gynecologie/trisomie\\_21\\_D1.pdf](http://www.wulpmc.ustrasbg.fr/medecine/cours_en_ligne/e_cours/gynecologie/trisomie_21_D1.pdf)[référence du 11 novembre 2011]
3. Down syndrome - PubMedHealth  
<https://frodon.univparis5.fr/http/www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0001992/>[référence du 28 novembre 2011]
4. Bornstein E, Lenchner E, Donnenfeld A, Jodicke C, Keeler SM, Kapp S, et al. Complete trisomy 21 vs translocation Down syndrome: a comparison of modes of ascertainment. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2010 oct;203(4):391.e1–5.
5. Mégarbané A, Ravel A, Mircher C, Sturtz F, Grattau Y, Rethoré M-O, et al. The 50th anniversary of the discovery of trisomy 21: the past, present, and future of research and treatment of Down syndrome. *Genet. Med.* 2009 sept;11(9):611–6.
6. Gautier M. Fiftieth anniversary of the trisomy 21: return on a discovery. *Med Sci.* 2009 mars;25(3):311–5.
7. Neri G, Opitz JM. Down syndrome: comments and reflections on the 50th anniversary of Lejeune's discovery. *Am. J. Med. Genet. A.* 2009 déc;149A(12):2647–54.
8. Toth A, Szabo J. Ethical aspects of prenatal screening for Down's syndrome. *Orv Hetil.* 2000 oct 15;141(42):2293–8.
9. Flori M, Gofette J, Réflexions éthiques sur le dépistage de risque de la trisomie 21 par les marqueurs sériques. *Exercer.* 2005 Novembre/Décembre (75): 126-129  
<http://www.campus-umvf.cnge.fr/materiel/trisomie21.pdf> [référence du 13 octobre 2011]
10. HAS, Rapport d'évaluation des stratégies de dépistage de la trisomie 21, juin 2007.  
[http://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/rapport\\_evaluation\\_des\\_strategies\\_de\\_depistage\\_de\\_la\\_trisomie\\_21.pdf](http://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/rapport_evaluation_des_strategies_de_depistage_de_la_trisomie_21.pdf)[référence du 03 octobre 2011]

11. Muller F, Dreux S, Oury J-F, Luton D, Uzan S, Uzan M, et al. Down syndrome maternal serum marker screening after 18 weeks' gestation. *Prenatal Diagnosis*. 2002 nov;22(11):1001–4.
12. Bogart MH, Pandian MR, Jones OW. Abnormal maternal serum chorionic gonadotropin levels in pregnancies with fetal chromosome abnormalities. *Prenatal Diagnosis* 1987 novembre;7(9):623–30.
13. Bogart MH, Golbus MS, Sorg ND, Jones OW. Human chorionic gonadotropin levels in pregnancies with aneuploid fetuses. *Prenatal Diagnosis*. 1989 juin 1;9(6):379–84.
14. Merkatz I, Martin KA, Beal JM. Gastric secretion during pregnancy and lactation: Clinical and experimental studies. *Obstet Gynecol*. 1964 oct;24:587–93.
15. Stone S, Henley R, Reynolds T, John R. A comparison of total and free  $\beta$ -HCG assays in Down syndrome screening. *Prenatal Diagnosis*. 1993 juin, 1;13(6):535–7.
16. Wald N, Cuckle H, Royston P. Antenatal screening for Down syndrome. *Lancet*. 1988 décembre 10;2(8624):1362.
17. Macri JN, Kasturi RV, Krantz DA, Cook EJ, Moore ND, Young JA, et al. Maternal serum Down syndrome screening: free beta-protein is a more effective marker than human chorionic gonadotropin. *Am. J. Obstet. Gynecol*. 1990 oct;163(4 Pt 1):1248–53.
18. Canick JA, Knight GJ, Palomaki GE, Haddow JE, Cuckle HS, Wald NJ. Low second trimester maternal serum unconjugated oestriol in pregnancies with Down's syndrome. *Br J Obstet Gynaecol*. 1988 avr;95(4):330–3.
19. Wald NJ, Cuckle HS, Densem JW, Nanchahal K, Canick JA, Haddow JE, et al. Maternal serum unconjugated oestriol as an antenatal screening test for Down's syndrome. *Br J Obstet Gynaecol*. 1988 avr;95(4):334–41.
20. T. Faraut, C. Cans, M. Althuser, P. S. Jouk. Utilisation conjointe de la clarté nucale, de l'âge gestationnel et de l'âge maternel pour l'estimation du risque de trisomie 21. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*. 1999 ; 28 : 439-445
21. Liu Y, Li L, Wu Y. Analysis of Down syndrome screening by maternal serum detection in mid-pregnancy. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 2010 mars;30(3):532–4, 537.
22. Nicolaides KH. Nuchal translucency and other first-trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities. *Am. J. Obstet. Gynecol*. 2004 juill;191(1):45–67.

23. Jou HJ, Shih JC, Wu SC, Li TC, Tzeng CY, Hsieh FJ. First-trimester Down's syndrome screening by fetal nuchal translucency measurement in Taiwan. *J. Formos. Med. Assoc.* 2001 avr;100(4):257–61.
24. Susanne GO, Sissel S, Ulla W, Charlotta G, Sonja O-L. Pregnant women's responses to information about an increased risk of carrying a baby with Down syndrome. *Birth.* 2006 mars;33(1):64–73.
25. Seror V, Ville Y. Women's attitudes to the successive decisions possibly involved in prenatal screening for Down syndrome: how consistent with their actual decisions? *Prenat. Diagn.* 2010 nov;30(11):1086–93.
26. Seror V, Ville Y. Prenatal screening for Down syndrome: women's involvement in decision-making and their attitudes to screening. *Prenat. Diagn.* 2009 févr;29(2):120–8.
27. Tyzack K, Wallace EM. Down syndrome screening: what do health professionals know? *Aust N Z J ObstetGynaecol.* 2003 juin;43(3):217–21.
28. Ekelin M, Crang-Svalenius E. Midwives' attitudes to and knowledge about a newly introduced foetal screening method. *Scand J Caring Sci.* 2004 sept;18(3):287–93.
29. Koster MPH, Wortelboer EJ, Stoutenbeek P, Visser GHA, Schielen PCJL. Modeling Down syndrome screening performance using first-trimester serum markers. *Ultrasound ObstetGynecol.* 2011 août;38(2):134–9.
30. Ville Y. How to improve the screening and diagnosis of fetal aneuploidy? *Bull. Acad. Natl. Med.* 2005 nov;189(8):1773–1784; discussion 1784–1787.
31. Vestergaard CHF, Lidegaard Ø, Tabor A. Invasive prenatal diagnostic practice in Denmark 1996 to 2006. *Acta ObstetGynecol Scand.* 2009;88(3):362–5.
32. Madsen HN, Ball S, Wright D, Tørring N, Petersen OB, Nicolaidis KH, et al. A reassessment of biochemical marker distributions in trisomy 21-affected and unaffected twin pregnancies in the first trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011 janv;37(1):38–47.
33. Garchet-Beaudron A, Dreux S, Leporrier N, Oury J-F, Muller F. Second-trimester Down syndrome maternal serum marker screening: a prospective study of 11 040 twin pregnancies. *Prenat. Diagn.* 2008 déc;28(12):1105–9.
34. Cahill AG, Macones GA, Stamilio DM, Dicke JM, Crane JP, Odibo AO. Pregnancy loss rate after mid-trimester amniocentesis in twin pregnancies. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 2009 mars;200(3):257.e1–257.e6.

35. Simonazzi G, Curti A, Farina A, Pilu G, Bovicelli L, Rizzo N. Amniocentesis and chorionic villus sampling in twin gestations: which is the best sampling technique? *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2010 avr;202(4):365.e1–365.e5.
36. Bahado-Singh RO, Oz AU, Gomez K, Hunter D, Copel J, Baumgarten A, et al. Combined ultrasound biometry, serum markers and age for Down syndrome risk estimation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2000 mars;15(3):199–204.
37. Rozenberg P, Bussièrès L, Senat M-V. Down syndrome screening in France: the worst consensus. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*. 2007 avr;36(2):95–103.
38. Egan JF, Benn P, Borgida AF, Rodis JF, Campbell WA, Vintzileos AM. Efficacy of screening for fetal Down syndrome in the United States from 1974 to 1997. *Obstet Gynecol*. 2000 déc;96(6):979–85.
39. Audibert F, Dommergues M, Benattar C, Taieb J, Thalabard JC, Frydman R. Screening for Down syndrome using first-trimester ultrasound and second-trimester maternal serum markers in a low-risk population: a prospective longitudinal study. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2001 juill;18(1):26–31.
40. 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 avr;17(4):1093–8.
41. de Vigan C, Khoshnood B, Cadio E, Vodovar V, Goffinet F. Prenatal diagnosis and prevalence of Down syndrome in the Parisian population, 2001-2005. *Gynecol Obstet Fertil*. 2008 févr;36(2):146–50.
42. Hörmansdörfer C, Golatta M, Scharf A, Hillemanns P, Schmidt P. Age-independent first trimester screening for Down syndrome: analysis of three modified software programs with 6,508 pregnancies. *Arch. Gynecol. Obstet*. 2011 avr;283(4):749–54.
43. Wasden SW, Adams BN, Chasen ST. Are age cutoffs still used to identify candidates for invasive testing for chromosomal abnormalities? *J Reprod Med*. 2011 avr;56(3-4):113–6.
44. Rapport de l'Agence de la Biomédecine de 2011 concernant le dépistage de la trisomie 21
45. Muller PR, Cocciolone R, Haan EA, Wilkinson C, Scott H, Sage L, et al. Trends in state/population-based Down syndrome screening and invasive prenatal testing with the introduction of first-trimester combined Down syndrome screening, South Australia, 1995-2005. *Am. J. Obstet. Gynecol*. 2007 avr;196(4):315.e1–7; discussion 285–286.

46. Davies V, Gledhill J, McFadyen A, Whitlow B, Economides D. Psychological outcome in women undergoing termination of pregnancy for ultrasound-detected fetal anomaly in the first and second trimesters: a pilot study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005 avr;25(4):389–92.
47. Muller F, Thibaud D, Poloce F, Gelineau M-C, 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 nov;22(11):1036–9.
48. Gaudry P, Grangé G, Lebbar A, Choiset A, Girard S, Goffinet F, et al. Fetal loss after amniocentesis in a series of 5,780 procedures. *Fetal. Diagn. Ther.* 2008;23(3):217–21.
49. Dufeu M, Thèse pour le doctorat en médecine, Dépistage de la trisomie 21 par le test combiné du premier trimestre : enjeux et bénéfices, 2011.
50. Learman LA, Drey EA, Gates EA, Kang M-S, Washington AE, Kuppermann M. Abortion attitudes of pregnant women in prenatal care. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2005 juin;192(6):1939–1945; discussion 1945–1947
51. Korenromp MJ, Christiaens GCML, van den Bout J, Mulder EJH, Hunfeld JAM, Bilardo CM, et al. Long-term psychological consequences of pregnancy termination for fetal abnormality: a cross-sectional study. *Prenat. Diagn.* 2005 mars;25(3):253–60.

# **Annexes**

## **Annexe I : Conclusions de l'évaluation des stratégies de dépistage de la trisomie 21 par la Haute Autorité de Santé en juin 2007**

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<sup>er</sup> trimestre de la grossesse, réalisé entre 11+0 et 13+6 SA, associant mesure de la clarté nucale (en fonction de la longueur crâniocaudale) et dosage des marqueurs sériques (PAPP-A et fraction libre de la b-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. Ce contrôle quantitatif pourrait être organisé par chacun des 48 CPDPN, ce qui pourrait impliquer sans doute l'attribution de nouveaux moyens.

Une revalorisation tarifaire de l'échographie du 1<sup>er</sup> 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 chorales 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 chorales, 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<sup>e</sup> trimestre. La HAS juge nécessaire de conserver

cette stratégie car les femmes qui n'auraient pu bénéficier du dépistage combiné du 1<sup>er</sup> 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<sup>er</sup> trimestre, notamment la disponibilité des marqueurs sériques du 1<sup>er</sup> trimestre, ne peuvent être garanties, une stratégie de dépistage séquentiel en deux temps, reposant sur la mesure de la clarté nucale au 1<sup>er</sup> trimestre et le dosage des marqueurs sériques du 2<sup>e</sup> trimestre, peut être proposée aux femmes, dès lors que le calcul du risque de trisomie 21 au 2<sup>e</sup> 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<sup>er</sup> trimestre (mesure de la clarté nucale et dosage des marqueurs sériques au 1<sup>er</sup> trimestre et dosage des marqueurs sériques du 2<sup>e</sup> 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<sup>e</sup> trimestre et un calcul de risque au 2<sup>e</sup> 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'amniocentèse 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 foetaux.

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 qu'en raison de leurs performances potentielles, les stratégies de dépistage intégrées étalant sur deux trimestres (mesure de la clarté nucale et des marqueurs sériques au 1<sup>er</sup> trimestre et dosage des marqueurs sériques du 2<sup>e</sup> trimestre) puissent faire l'objet d'une mise en œuvre dans le cadre de filières de soins.

## **Annexe II : Arrêté du 23 Juin 2009 relatif au dépistage de la trisomie 21**

D'après le journal officiel de la République française

### **Arrêté du 23 juin 2009 fixant les règles de bonnes pratiques en matière de dépistage et de diagnostic prénatals avec utilisation des marqueurs sériques maternels de la trisomie 21**

NOR : SASP0907157A

La ministre de la santé et des sports,

Vu le code de la santé publique, et notamment ses articles R. 2131-1-1 et R. 2131-2 ;

Sur proposition du directeur général de l'Agence de la biomédecine ;

Vu l'avis du directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé en date du

20 février 2009,

Arrête :

**Art. 1er.** – Lors de la consultation médicale prévue à l'article R. 2131-2 du code de la santé publique, toute femme enceinte, quel que soit son âge, est informée de la possibilité de recourir à un dépistage combiné permettant d'évaluer le risque de trisomie 21 pour l'enfant à naître. Ce dépistage associe le dosage des marqueurs sériques du premier trimestre, réalisé à partir d'un prélèvement sanguin, et les mesures échographiques de la clarté nucale et de la longueur crânio-caudale.

**Art. 2.** – Si le dépistage combiné du premier trimestre, mentionné à l'article 1er, n'a pu être réalisé, la femme enceinte est informée de la possibilité de recourir à un dépistage séquentiel intégré du deuxième trimestre. Ce dépistage associe le dosage des marqueurs sériques du deuxième trimestre, réalisé à partir d'un prélèvement sanguin, et les mesures échographiques de la clarté nucale et de la longueur crânio-caudale qui ont été effectuées au premier trimestre.

**Art. 3.** – Si le dépistage combiné du premier trimestre, mentionné à l'article 1er, ou le dépistage séquentiel intégré du deuxième trimestre, mentionné à l'article 2, n'ont pu être réalisés, la femme enceinte est informée de la possibilité de recourir à un dépistage par les seuls marqueurs sériques du deuxième trimestre.

**Art. 4.** – Les analyses de biochimie portant sur les marqueurs sériques du premier trimestre sont effectuées avec des réactifs et produits réactifs marqués CE, y compris les matériaux associés d'étalonnage et de contrôle, spécifiquement destinés à l'évaluation du risque de trisomie 21. Ces réactifs permettent au moins le dosage de la protéine plasmatique placentaire de type A (PAPP-A) et de la fraction libre de la chaîne bêta de l'hormone chorionique gonadotrope (sous-unité  $\beta$  libre de l'hCG).

**Art. 5.** – Les analyses de biochimie portant sur les marqueurs sériques du deuxième trimestre sont effectuées avec des réactifs et produits réactifs marqués CE, y compris les matériaux associés d'étalonnage et de contrôle, spécifiquement destinés à

l'évaluation du risque de trisomie 21. Ces réactifs permettent au moins le dosage de la gonadotrophine chorionique humaine (hCG totale) ou de l'unité  $\beta$  libre de l'hCG et de l'alpha-foeto-protéine (AFP) ou de l'oestriol non conjugué.

**Art. 6.** – Dans le cadre du dépistage combiné du premier trimestre, les mesures de la clarté nucale et de la longueur crânio-caudale sont effectuées préalablement aux analyses de biochimie portant sur les marqueurs sériques.

Ce dépistage combiné du premier trimestre repose sur un calcul de risque effectué par un logiciel d'évaluation du risque marqué CE spécifiquement adapté aux réactifs utilisés. Le calcul de risque est réalisé par un praticien agréé pour effectuer les analyses mentionnées au 6<sup>o</sup> de l'article R. 2131-1.

**Art. 7.** – Dans le cadre du dépistage combiné du premier trimestre, par dérogation aux dispositions des premier et troisième alinéas de l'article 6 et sans préjudice de son deuxième alinéa :

– les mesures de la clarté nucale et de la longueur crânio-caudale peuvent être effectuées postérieurement aux analyses de biochimie portant sur les marqueurs sériques ;

– le calcul de risque peut être effectué par les praticiens mesurant la clarté nucale.

Ces dérogations sont subordonnées à la conclusion d'une convention, au sein du ou des réseaux de périnatalité concernés, entre les praticiens agréés pour effectuer les analyses mentionnées au 6<sup>o</sup> de l'article R. 2131-1, ceux mesurant la clarté nucale et le ou les coordinateurs du ou des centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal associés.

**Art. 8.** – Le dépistage par les seuls marqueurs sériques du deuxième trimestre, mentionné à l'article 3, repose sur un calcul de risque effectué par un logiciel d'évaluation du risque marqué CE spécifiquement adapté aux réactifs utilisés ou un logiciel d'évaluation du risque mis sur le marché avant le 8 décembre 2003 et mis en service avant le 8 décembre 2005, spécifiquement adapté aux réactifs utilisés.

Le calcul de risque est réalisé par un praticien agréé pour effectuer les analyses mentionnées au 6<sup>o</sup> de l'article R. 2131-1.

**Art. 9.** – Le dépistage séquentiel intégré du deuxième trimestre repose sur un calcul de risque effectué par un logiciel d'évaluation du risque marqué CE, spécifiquement adapté aux réactifs utilisés. Ce calcul de risque est réalisé par un praticien agréé pour effectuer les analyses mentionnées au 6<sup>o</sup> de l'article R. 2131-1. Le calcul de risque global peut également être réalisé en multipliant le rapport de vraisemblance de la clarté nucale, établi à partir d'une publication scientifique référencée, et le risque établi à partir des marqueurs sériques mentionnés à l'article 8. Dans ce cas, il peut être également réalisé par le praticien mesurant la clarté nucale ou un praticien membre d'un centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal.

**Art. 10.** – Lorsque le dépistage de la trisomie 21 conduit à la réalisation d'un prélèvement à visée diagnostique, la femme enceinte est associée au choix de la technique de ce prélèvement.

**Art. 11.** – Les professionnels concourant au dépistage et au diagnostic prénatal avec utilisation des marqueurs sériques maternels de la trisomie 21 adhèrent à un

réseau de périnatalité associé à un ou plusieurs centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal.

**Art. 12.** – Les règles de bonnes pratiques en matière de dépistage et de diagnostic prénatals avec utilisation des marqueurs sériques maternels de la trisomie 21 sont fixées en annexe du présent arrêté. Les professionnels concourant à ce dépistage ou à ce diagnostic sont soumis à l'ensemble de ces règles.

**Art. 13.** – L'arrêté du 27 mai 1997 fixant des conditions particulières d'évaluation et d'utilisation des réactifs de dosage des marqueurs sériques prédictifs de la trisomie 21 est abrogé.

**Art. 14.** – Le directeur général de la santé est chargé de l'exécution du présent arrêté, qui sera publié au *Journal officiel* de la République française.

Fait à Paris, le 23 juin 2009.

ROSELYNE BACHELOT-NARQUIN

## A N N E X E

### RÈGLES DE BONNES PRATIQUES EN MATIÈRE DE DÉPISTAGE ET DE DIAGNOSTIC PRÉNATAL AVEC UTILISATION DES MARQUEURS SÉRIQUES MATERNELS DE LA TRISOMIE 21

#### ***Principes généraux :***

La femme enceinte reçoit une information adaptée lui permettant de choisir librement de recourir ou non au dépistage et/ou au diagnostic prénatal. Elle peut révoquer à tout moment son consentement à la réalisation de ces examens.

On entend par :

- dépistage combiné du premier trimestre le dépistage prenant en compte les mesures de la clarté nucale et de la longueur crânio-caudale ainsi que le dosage des marqueurs sériques du 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse ;
- dépistage séquentiel intégré du deuxième trimestre le dépistage prenant en compte les mesures de la clarté nucale et de la longueur crânio-caudale effectuées au premier trimestre ainsi que le dosage des marqueurs sériques du deuxième trimestre de la grossesse.

La qualité de ces dépistages est conditionnée par la prise en compte de critères précis de mise en œuvre notamment en matière de mesures échographiques. A défaut, un calcul de risque prenant en compte les seuls marqueurs sériques du deuxième trimestre est proposé.

#### **1. Information, demande et consentement de la femme enceinte en vue d'un dépistage prénatal avec utilisation des marqueurs sériques maternels de la trisomie 21**

Au cours d'une consultation médicale individuelle, la notion de dépistage est expliquée à la femme enceinte par comparaison avec celle de diagnostic. Une information claire est donnée sur la mesure de la clarté nucale. Des entretiens ultérieurs peuvent être proposés avec, le cas échéant, désignation d'une personne ressource (sages-femmes, traducteurs...).

Toute prescription d'une analyse portant sur les marqueurs sériques maternels est précédée d'une information qui porte sur :

- le risque pour l'enfant à naître d'être atteint d'une maladie d'une particulière gravité, notamment la trisomie 21 ;
- l'analyse des marqueurs sériques maternels en précisant :
- qu'un calcul de risque est effectué. Il prend notamment en compte les résultats de l'échographie prénatale du premier trimestre, lorsque ces résultats sont disponibles et que les critères de mise en œuvre en matière de mesures échographiques sont satisfaits ;
- que le résultat est exprimé en risque pour l'enfant à naître d'être atteint de la maladie. Ce risque ne permet pas à lui seul d'établir le diagnostic de cette maladie ;
- que le risque sera rendu et expliqué par le médecin prescripteur ou un autre praticien ayant l'expérience du dépistage prénatal, notamment de la trisomie 21 :
- si le risque est faible, il n'écarte pas complètement la possibilité pour le fœtus d'être atteint de l'affection ;
- si le risque est élevé, un prélèvement à visée diagnostique sera proposé à la femme enceinte. Seul le résultat du caryotype fœtal permettra de confirmer ou non l'existence de l'affection. Les risques, les contraintes et les éventuelles conséquences de chaque technique de prélèvement seront expliqués ;
- que la réalisation d'un prélèvement sanguin au second trimestre peut s'avérer nécessaire (en cas d'impossibilité de réaliser le calcul de risque combiné du premier trimestre).

Après avoir demandé la réalisation de l'analyse portant sur les marqueurs sériques maternels, la femme enceinte exprime son consentement par écrit.

## **2. Examen échographique : mesures de la clarté nucale et de la longueur crânio-caudale**

Les mesures de la clarté nucale et de la longueur crânio-caudale sont effectuées préalablement au dosage biochimique, sauf en cas de conclusion d'une convention mentionnée à l'article 7 du présent arrêté.

La fenêtre dans laquelle ces mesures doivent être effectuées se situe entre 11 semaines d'aménorrhée (SA) +0 jour et 13 SA + 6 jours (soit de 45 mm à 84 mm de longueur crânio-caudale).

Les mesures de la clarté nucale et de la longueur crânio-caudale doivent :

- être rendues en millimètre et en dixième de millimètre ;
- faire l'objet d'un compte rendu :
- indiquant le nom de l'échographe ;
- précisant le réseau de périnatalité auquel l'échographe adhère et son identification au sein de ce réseau ;
- daté et mentionnant la date de réalisation de l'échographie ;
- signé par l'échographe ;
- effectué en autant d'exemplaires que nécessaire (pour éviter toute erreur de recopiage).

Le cas échéant, ces mesures et la date de l'échographie pourront être directement portées dans un système informatisé de recueil commun.

S'il n'est pas possible d'obtenir une image satisfaisante, la mesure de la clarté nucale n'est pas rendue par l'échographe.

Dans un but d'amélioration des pratiques, le contrôle de qualité des mesures de la clarté nucale et de la longueur crânio-caudale, prises en compte dans le calcul de risque, repose sur :

- l’adhésion des échographistes à un programme d’assurance qualité portant sur la mesure de la clarté nucale et de la longueur crânio-caudale, dans le cadre de l’évaluation des pratiques professionnelles ;
- la production d’images documentant la qualité des mesures ; deux clichés explicites figurent dans le dossier médical et permettent de juger :
  - de la qualité du plan sagittal, de la position des curseurs, de l’agrandissement pour le cliché de la clarté nucale ;
  - de la qualité du cliché de la longueur crânio-caudale.

Le respect de ces critères relève de la responsabilité de l’échographiste ;

- un suivi des médianes et de la distribution des mesures de la clarté nucale ;
- l’adhésion des échographistes à un réseau de périnatalité associé à un ou plusieurs CPDPN.

Les appareils échographiques doivent satisfaire aux conditions suivantes :

- existence d’un registre de maintenance tenu à jour. Ce registre consigne toutes les opérations de maintenance réalisées sur l’appareil échographique ; maintenance que l’exploitant assure lui-même ou qu’il fait assurer ;
- présence d’un ciné-loop d’au moins 200 images ;
- deux sondes, dont une sonde endo-vaginale ;
- présence d’un zoom non dégradant ;
- possibilité de mesures au dixième de millimètre.

Les médecins spécialistes en gynécologie-obstétrique ou en imagerie médicale et les sages-femmes, ayant débuté l’exercice de l’échographie obstétricale à partir des années 1994-1995, doivent être titulaires du diplôme interuniversitaire d’échographie en gynécologie-obstétrique ou de l’attestation en échographie obstétricale pour les sages-femmes. Les médecins généralistes et les autres médecins spécialistes doivent avoir validé le DIU d’échographie générale ainsi que son module optionnel de gynécologie-obstétrique.

### **3. Prélèvement sanguin et dosages biochimiques (marqueurs sériques maternels au premier trimestre ou par défaut au second trimestre)**

#### *3.1. Phase préanalytique*

Le prélèvement sanguin doit être fait :

- pour le premier trimestre, entre 11 SA + 0 jours et 13 SA + 6 jours ;
- pour le deuxième trimestre, entre 14 SA + 0 jours et 17 SA + 6 jours.

Les documents nécessaires à la réalisation du prélèvement sont :

- une prescription médicale qui doit comporter :
  - l’identification et la signature du prescripteur ;
  - le nom et le prénom de la femme ;
  - sa date de naissance ;
  - les autres éléments indispensables au calcul de risque (poids, tabagisme, gémellité en particulier) ;
  - le formulaire type signé attestant de l’information délivrée à la femme enceinte et de son consentement ;
  - la date de l’échographie et le compte rendu des mesures de la clarté nucale et de la longueur crânio-caudale, sauf en cas de conclusion d’une convention mentionnée à l’article 7 du présent arrêté.

L'identification de l'échographiste au sein d'un réseau de périnatalité figure sur ce compte rendu.

### 3.2. Phase analytique

Sont déterminées par des réactifs marqués CE dédiés au dépistage de la trisomie 21 et suivant le trimestre de dépistage :

- les concentrations d'au moins deux marqueurs sériques dont la PAPP-A et la sous-unité  $\beta$  libre de l'hCG pour le premier trimestre ;
- les concentrations d'au moins deux marqueurs dont l'hCG totale ou sa sous-unité  $\beta$  libre et l'AFP ou l'oestriol non conjugué pour le deuxième trimestre.

L'expression du dosage de chacun des marqueurs est réalisée, en multiple de la médiane ou en degré d'extrême, par un logiciel marqué CE, spécifiquement adapté aux réactifs utilisés.

## 4. Calcul de risque et rendu du résultat

### 4.1. Calcul de risque

Dans le cadre du dépistage combiné du premier trimestre :

- le calcul de risque est réalisé en un seul temps et nécessite un dossier complet détaillant les paramètres pris en compte (âge maternel, données échographiques et données biochimiques au minimum) ;
- les mesures de la clarté nucale et de la longueur craniocaudale sont effectuées préalablement aux analyses de biochimie portant sur les marqueurs sériques ;
- le calcul de risque est effectué par un logiciel d'évaluation du risque marqué CE, spécifiquement adapté aux réactifs utilisés ;
- le calcul de risque est réalisé par un praticien agréé pour effectuer les analyses mentionnées au 6<sup>o</sup> de l'article R. 2131-1.

Par dérogation à l'alinéa précédent et sous réserve de la conclusion d'une convention mentionnée à l'article 7 et de l'utilisation d'un logiciel d'évaluation du risque marqué CE, spécifiquement adapté aux réactifs utilisés :

- les mesures de la clarté nucale et de la longueur craniocaudale peuvent être effectuées postérieurement aux analyses de biochimie portant sur les marqueurs sériques ;
- le calcul de risque peut être effectué par les praticiens mesurant la clarté nucale.

Le calcul de risque combiné du 1<sup>er</sup> trimestre n'est pas réalisé dans les cas suivants :

- une, *a fortiori* plusieurs données sont manquantes ;
- doute sur la qualité d'au moins une des données ;
- impossibilité technique d'obtenir une mesure adéquate de la clarté nucale ou de la longueur craniocaudale ;
- absence d'identification de l'échographiste au sein d'un réseau de périnatalité.

Le médecin prescripteur est alors informé de l'impossibilité d'effectuer le calcul de risque combiné du premier trimestre. Dans ce cas, il propose à la femme enceinte :

- un dépistage séquentiel intégré du deuxième trimestre lorsque les mesures de la clarté nucale et de la longueur craniocaudale sont disponibles ;
- le calcul de risque est réalisé en un seul temps et nécessite un dossier complet détaillant les paramètres pris en compte (âge maternel, données échographiques et données biochimiques au minimum) ;

- lorsque le calcul de risque est effectué par le biologiste, il utilise un logiciel d'évaluation du risque marqué CE, spécifiquement adapté aux réactifs utilisés ;
- lorsque le calcul de risque global est effectué par le praticien mesurant la clarté nucale ou par le praticien membre d'un centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal, il résulte de la multiplication du rapport de vraisemblance de la clarté nucale, établi à partir d'une publication scientifique référencée, et du risque effectué à partir des seuls marqueurs sériques du deuxième trimestre ;
- un dépistage avec les seuls marqueurs du deuxième trimestre lorsque les mesures de la clarté nucale et de la longueur crânio-caudale ne sont pas disponibles ou qu'elles ne peuvent être prises en compte (notamment absence d'identification de l'échographe au sein d'un réseau de périnatalité) :
- ce dépistage repose sur un calcul de risque effectué par un logiciel d'évaluation du risque marqué CE, spécifiquement adapté aux réactifs utilisés ou un logiciel d'évaluation du risque mis sur le marché avant le 8 décembre 2003 et mis en service avant le 8 décembre 2005, spécifiquement adapté aux réactifs utilisés.
- le calcul de risque est réalisé par un praticien agréé pour effectuer les analyses mentionnées au 6° de l'article R. 2131-1.

Il est proposé à la femme enceinte de faire une démarche diagnostique dès lors que son risque d'avoir un enfant atteint de trisomie 21 s'avère, après calcul, supérieur à 1/250 au moment du prélèvement.

#### 4.2. Rendu des résultats

Le résultat du calcul de risque, rendu à la femme enceinte, doit être clairement formalisé et séparé des éléments de calcul. Il doit spécifier les éléments pris en compte et comporter un commentaire des résultats.

Le compte rendu du résultat est adressé au médecin prescripteur et à celui ayant mesuré la clarté nucale ; il précise :

- les renseignements cliniques et, le cas échéant, échographiques utilisés pour le calcul de risque ;
- les résultats des dosages des marqueurs sériques effectués (en concentration et en multiple de la médiane ou en degré d'extrême) ainsi que le nom commercial des réactifs et logiciels utilisés ;
- le calcul de risque ainsi que le nom commercial du logiciel de calcul de risque ou la référence de la publication scientifique utilisés.

Le commentaire du calcul de risque et les limites à ce calcul sont clairement explicités notamment si les valeurs des marqueurs sont au-delà des bornages du logiciel utilisé.

#### 4.3 Suivi

Les praticiens agréés pour effectuer les analyses mentionnées au 6° de l'article R. 2131-1 doivent être en mesure de fournir :

- le pourcentage de femmes considérées à risque (risque supérieur à 1/250) au sein de l'ensemble des femmes pour lesquelles le calcul a été réalisé ;
- la structure d'âge de la population testée ;
- la valeur prédictive positive du test pour la trisomie 21 (proportion de femmes porteuses d'un fœtus atteint de trisomie 21 parmi l'ensemble des femmes considérées comme à risque) ;
- les médianes et la distribution de chacun des marqueurs biochimiques ;



- les médianes et la distribution de la clarté nucale, par opérateur (désigné par son identifiant) ;
  - le suivi des issues de grossesse y compris le taux de « perdues de vue ».
- A cet effet, une procédure de transmission des données entre l'ensemble des professionnels concernés est établie par le ou les réseaux de périnatalité.

#### 4.4. Conservation des échantillons et documents

L'attestation d'information et le consentement de la femme enceinte, la prescription et les données ayant permis le calcul de risque sont conservés pendant cinq ans par le laboratoire.

Les sérums sont conservés congelés à – 20°C pendant un an après la date du prélèvement.

### 5. Information, demande, consentement de la femme enceinte et conditions de réalisation des analyses en vue d'établir un diagnostic prénatal *in utero*

Toute prescription d'une ou plusieurs analyses en vue d'établir un diagnostic prénatal *in utero* est précédée d'une information qui porte sur :

- le risque pour l'enfant à naître d'être atteint d'une affection d'une particulière gravité ;
- les caractéristiques de cette affection ;
- les moyens d'en faire le diagnostic ;
- les possibilités thérapeutiques ;
- les analyses biologiques proposées en vue d'établir un diagnostic prénatal *in utero*
- le recours à un prélèvement *in utero* est nécessaire pour réaliser ces analyses ;
- les risques, les contraintes et les éventuelles conséquences de chaque technique de prélèvement sont expliqués ;
- en cas de mise en culture de cellules foetales et d'échec de celle-ci, un deuxième prélèvement peut être effectué ;
- l'analyse peut révéler d'autres affections que celle recherchée ;
- le résultat de l'examen sera rendu et expliqué par le médecin prescripteur.

Après avoir demandé la réalisation du prélèvement et des analyses en vue d'établir un diagnostic prénatal *in utero*, la femme enceinte exprime son consentement par écrit.

Le laboratoire de cytogénétique est tenu :

- de mettre en œuvre une technique diagnostique dont il a la maîtrise et pour laquelle il peut rendre compte d'une démarche qualité ;
- d'organiser un contrôle de qualité interne et de participer à un contrôle externe le cas échéant ;
- de mettre à la disposition des différents acteurs du dépistage (biochimistes, échographistes, prescripteurs) les résultats du caryotype foetal ;
- d'assurer le recueil des issues de grossesse.

Le résultat est rendu selon les critères de bonnes pratiques professionnelles de cytogénétique (guide de bonnes pratiques en cytogénétique prénatale proposé par l'Association des cytogénéticiens de langue française).

## 6. Organisation et accès aux soins

Les professionnels concourant au dépistage et au diagnostic prénatals avec utilisation des marqueurs sériques maternels de la trisomie 21 adhèrent à un réseau de périnatalité associé à un ou plusieurs centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal.

Conformément à la circulaire du 30 mars 2006 relative au cahier des charges national des réseaux de santé en périnatalité, ces derniers organisent la coordination et les relais nécessaires entre tous les acteurs à tous les stades de suivi et de prise en charge de la femme enceinte. Leur champ d'intervention couvre l'amont et l'aval de la prise en charge à la naissance incluant le suivi de toute grossesse normale ou pathologique.

Les réseaux de périnatalité ont naturellement vocation à coordonner l'ensemble des professionnels concourant au dépistage prénatal, et notamment les échographistes effectuant des mesures de clarté nucale et les biologistes agréés pour effectuer les analyses mentionnées au 6° de l'article R. 2131-1.

Les centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal ont notamment pour mission de constituer un pôle de compétences cliniques et biologiques au service des patients et des praticiens (article R. 2131-10-1). A ce titre, ils s'associent à un ou plusieurs réseaux de périnatalité dont ils constituent la référence en matière d'expertise.

L'adhésion des échographistes mentionnés au troisième alinéa à un réseau de périnatalité est conditionnée à leur engagement à respecter les critères de qualité mentionnés au point 2 de la présente annexe. Le réseau de périnatalité délivre alors un identifiant unique à chaque échographiste adhérant au réseau. Cet identifiant permet notamment au biologiste de prendre en compte les mesures échographiques dans le calcul de risque.

## Annexe III : Critères de qualité de la mesure de la clarté nucale selon le score de Herman

D'après Dépistage échographique des anomalies du caryotype, Grangé G. Extrait de : Dominique Cabrol, Jean-Claude Pons, François Goffinet. *Traité d'obstétrique*. Médecine-Sciences Flammarion 2003 : 294.

La mesure de clarté nucale doit être réalisée entre 11SA+0 et 13SA+6 soit une longueur crânio-caudale comprise entre 45 et 84mm.

Critères majeurs		Critères mineurs	
2 points	0 point	1 point	0 point
Coupe sagittale stricte	Coupe oblique	Image fœtale occupant au moins les 3/4 de l'image échographique	Taille de l'image non satisfaisante
Calipers correctement placés: aux interfaces entre clarté nucale/peau et clarté nucale/dos, à l'exclusion de l'épaisseur du plan cutané	Calipers mal placés	Amnios visible	Amnios non visible
Continuité de la ligne hyperéchogène de la peau bien visible jusqu'au dos	Plan cutané visible au niveau de la nuque uniquement	Tête fœtale en position neutre (droite)	Tête fœtale en position fléchie ou défléchie

Résultats du calcul :

Cliché excellent : score à 8-9

Cliché acceptable : score à 4-7

Cliché intermédiaire : score à 1-3

Cliché inacceptable : score à 0-1

# Screening of the Down's syndrome risk

## Comparison of the methods of the first and the second trimester of pregnancy

**Background:** The screening of Down's syndrome had undergone major breakthroughs, in particular since 1997, when the use of serum markers of the second trimester was officially allowed for screening purpose. Through the years, the major increase in the number of invasive sampling with a diagnostic aim such as amniocentesis, realized for women who present a greater risk of Down's syndrome or whose screening was positive, worry the medical profession and the users because they induced a significant increase in fetal losses. The Haute Autorité de Santé publishes, in 2007, recommendations regarding Down's syndrome screening. The recommendation was to use the screening method associating serum markers of first trimester, maternal age, and the measure of nuchal translucency whereas the method used until then only comprised serum marker of 2<sup>nd</sup> semester and maternal age. We chose to compare sensitivities and specificities of those 2 tests and to study the consequences of this change, in particular regarding the objective of reducing the number of invasive sampling and therefore the rate of induced miscarriage.

**Material and method:** The survey, retrospective comparative unicentric, was realized within the maternity hospital of Port-Royal in Paris, between January 2008 and April 2011. Two periods were defined and then compared: before the introduction of the first trimester method, or before September 2009, and after. Pregnant women were all screened by the same laboratory of hormonal biology of Cochin: 1909 women screened during their second trimester and 1417 during their first trimester.

**Results:** There is no statistically significant difference regarding the sensitivity of both screening tests: 70% for the second trimester and 75% for the first trimester ( $p=0.88$ ). However, the specificity of the first trimester test is better 94% versus 86.4% for the second trimester ( $p<0.05$ ). This better specificity, without reducing the test's sensitivity, allowed for a reduced number of "at risk" pregnancies, and therefore to decrease significantly the number of diagnostic sampling: 7.1% for the 1<sup>st</sup> period v. 5.2% for the 2<sup>nd</sup> period ( $p<0.05$ ). Despite this result, given that no miscarriage occurred in Port-Royal during our survey, we cannot draw a definitive conclusion regarding the decrease in the rate of induced miscarriage. Eventually, the rate of abortion realized because of Down's syndrome is not significantly different between the 2 periods ( $p=1$ ).

**Conclusion:** The practice of the Down's syndrome screening method during first trimester in Port-Royal led to a decrease of invasive samplings through a better specificity without a decrease in the sensibility of the test.

**Keywords:** Mass screening, Down syndrome, sensitivity and specificity, amniocentesis, chorionic villi sampling, abortion, spontaneous, abortion, therapeutic

# **Dépistage du risque de trisomie 21 : Comparaison des méthodes du premier et du deuxième trimestre de la grossesse**

**Contexte et objectifs :** A partir de 1997, l'utilisation des marqueurs sériques du deuxième trimestre associés à l'âge maternel est officiellement autorisée afin de dépister la trisomie 21. L'augmentation du nombre de prélèvements invasifs à visée diagnostique tels que l'amniocentèse, réalisés chez les femmes dites à risque accru de trisomie 21, c'est-à-dire dont le dépistage est positif, alerte les personnes concernées puisqu'ils sont à l'origine de pertes fœtales induites. En 2007, la Haute Autorité de Santé préconise alors de pratiquer la méthode de dépistage associant les marqueurs sériques du premier trimestre, l'âge maternel et la mesure de la clarté nucale. Notre étude compare les sensibilités et spécificités de ces deux types de tests et recherche si l'objectif de diminuer le nombre de prélèvements invasifs et donc le taux de fausses couches induites a été atteint.

**Matériel et méthode :** Notre étude, rétrospective comparative unicentrique, a été réalisée au sein de la maternité de Port-Royal à Paris, entre janvier 2008 et avril 2011. Nous avons comparé les données obtenues avant la mise en place de la méthode du premier trimestre, soit avant septembre 2009 et après. Les femmes enceintes incluses ont toutes été dépistées par le même laboratoire de biologie hormonale de Cochin, ce qui représente 1909 femmes dépistées au deuxième trimestre et 1417 au premier trimestre

**Résultats :** Il n'existe pas de différence statistiquement significative en ce qui concerne la sensibilité des deux tests de dépistage : 70% au deuxième trimestre, 75% au premier trimestre ( $p=0.88$ ). En revanche, la spécificité du test du premier trimestre est meilleure : 86,4% au deuxième trimestre et 94% au premier trimestre ( $p<0.05$ ). Cette meilleure spécificité a permis de placer un nombre plus restreint de femmes dans le groupe dit à risque accru de trisomie 21 et ainsi de diminuer de façon significative le nombre de prélèvements diagnostiques effectués : 7,1% lors de la première période contre 5,2% durant la deuxième période ( $p<0.05$ ). Malgré ce résultat, étant donné qu'aucune fausse couche n'est survenue à Port-Royal durant nos périodes d'étude, nous ne pouvons pas définitivement conclure que le nombre de fausses couches induites a diminué. Enfin, le nombre d'interruptions médicales de grossesse réalisées pour trisomie 21 n'est pas significativement différent entre les deux périodes ( $p=1$ ).

**Conclusion :** La pratique de la méthode de dépistage de la trisomie 21 au premier trimestre, à Port-Royal, a permis de diminuer le nombre de prélèvements invasifs par une meilleure spécificité sans pour autant diminuer la sensibilité du test.

**Mots-clés :** Dépistage systématique, syndrome de Down, sensibilité et spécificité, amniocentèse, Choriocentèse, avortement spontané, avortement thérapeutique

## **Dépistage du risque de trisomie 21 : Comparaison des méthodes du premier et du deuxième trimestre de la grossesse**

**Matériel et méthode :** Notre étude, rétrospective comparative unicentrique, a été réalisée au sein de la maternité de Port-Royal à Paris, entre janvier 2008 et avril 2011. Nous avons comparé les données obtenues avant la mise en place de la méthode du premier trimestre, soit avant septembre 2009 et après. Les femmes enceintes incluses ont toutes été dépistées par le même laboratoire de biologie hormonale de Cochin, ce qui représente 1909 femmes dépistées au deuxième trimestre et 1417 au premier trimestre.

**Résultats :** Il n'existe pas de différence statistiquement significative en ce qui concerne la sensibilité des deux tests de dépistage : 70% au deuxième trimestre, 75% au premier trimestre ( $p=0.88$ ). En revanche, la spécificité du test du premier trimestre est meilleure : 86,4% au deuxième trimestre et 94% au premier trimestre ( $p<0.05$ ). Cette meilleure spécificité a permis de placer un nombre plus restreint de femmes dans le groupe dit à risque accru de trisomie 21 et ainsi de diminuer de façon significative le nombre de prélèvements diagnostiques effectués : 7,1% lors de la première période contre 5,2% durant la deuxième période ( $p<0.05$ ). Malgré ce résultat, étant donné qu'aucune fausse couche n'est survenue à Port-Royal durant nos périodes d'étude, nous ne pouvons pas définitivement conclure que le nombre de fausses couches induites a diminué. Enfin, le nombre d'interruptions médicales de grossesse réalisées pour trisomie 21 n'est pas significativement différent entre les deux périodes ( $p=1$ ).

**Conclusion :** La pratique de la méthode de dépistage de la trisomie 21 au premier trimestre, à Port-Royal, a permis de diminuer le nombre de prélèvements invasifs par une meilleure spécificité sans pour autant diminuer la sensibilité du test.

**Mots-clés :** Dépistage, trisomie 21, sensibilité, spécificité, amniocentèse, biopsies de trophoblaste, fausse couche, interruption médicale de grossesse

## **Screening of the Down's syndrome risk Comparison of the methods of the first and the second trimester of pregnancy**

**Material and method:** The survey, retrospective comparative unicentric, was realized within the maternity hospital of Port-Royal in Paris, between January 2008 and April 2011. Two periods were defined and then compared: before the introduction of the first trimester method, or before September 2009, and after. Pregnant women were all screened by the same laboratory of hormonal biology of Cochin: 1909 women screened during their second trimester and 1417 during their first trimester.

**Results:** There is no statistically significant difference regarding the sensitivity of both screening tests: 70% for the second trimester and 75% for the first trimester ( $p=0.88$ ). However, the specificity of the first trimester test is better 94% versus 86.4% for the second trimester ( $p<0.05$ ). This better specificity, without reducing the test's sensitivity, allowed for a reduced number of "at risk" pregnancies, and therefore to decrease significantly the number of diagnostic sampling: 7.1% for the 1<sup>st</sup> period v. 5.2% for the 2<sup>nd</sup> period ( $p<0.05$ ). Despite this result, given that no miscarriage occurred in Port-Royal during our survey, we cannot draw a definitive conclusion regarding the decrease in the rate of induced miscarriage. Eventually, the rate of abortion realized because of Down's syndrome is not significantly different between the 2 periods ( $p=1$ ).

**Conclusion:** The practice of the Down's syndrome screening method during first trimester in Port-Royal led to a decrease of invasive samplings through a better specificity without a decrease in the sensibility of the test.

**Keywords:** Mass screening, Down Syndrome, sensitivity, specificity, amniocentesis, chorionic villi sampling, miscarriage, therapeutic abortion

