



**HAL**  
open science

# Évaluation de l'évolution du terme de diagnostic de trisomie 21 avant et après la mise en place du dépistage combiné de la trisomie 21

Anne Demazeau

► **To cite this version:**

Anne Demazeau. Évaluation de l'évolution du terme de diagnostic de trisomie 21 avant et après la mise en place du dépistage combiné de la trisomie 21. Gynécologie et obstétrique. 2014. dumas-01025755

**HAL Id: dumas-01025755**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01025755>**

Submitted on 18 Jul 2014

**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.



**SICD1**  
Bibliothèques  
de l'UJF et de Grenoble INP

**Université  
Joseph Fourier**   
GRENoble  
**MEDECINE**

## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

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 une poursuite pénale.

Contact au SICD1 de Grenoble : **thesebum@ujf-grenoble.fr**

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

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

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITÉ JOSEPH FOURIER  
U.F.R DE MÉDECINE DE GRENOBLE  
**DÉPARTEMENT DE MAÏEUTIQUE**

ÉVALUATION DE L'ÉVOLUTION DU TERME DE  
DIAGNOSTIC DE TRISOMIE 21 AVANT ET APRÈS LA  
MISE EN PLACE DU DÉPISTAGE COMBINÉ DE LA  
TRISOMIE 21

Mémoire soutenu le 17 Juin 2014

Par Anne DEMAZEAU

Née le 25 Janvier 1991

En vue de l'obtention du Diplôme d'État de Sage Femme

2014

Je remercie les membres du Jury :

Pr Pascale HOFFMANN, PU-PH en Gynécologie Obstétrique au Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble, Présidente du jury ;

Dr Virginie GUIGUE, PH en Gynécologie Obstétrique au Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble ;

Mme Chantal SEGUIN, Directrice de l'Ecole de Sages-Femmes, Département de Maïeutique de l'UFR de Médecine de Grenoble ;

Mme Fabienne MENJOZ, Sage-Femme Cadre Supérieur au Centre Hospitalier de Chambéry ;

Mme Nadine VASSORT, Sage-Femme Enseignante à l'Ecole des-Femmes de Grenoble.

Je remercie plus particulièrement,

Dr Virginie GUIGUE, PH en Gynécologie Obstétrique au Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble, Directrice de ce mémoire,

*Pour son temps et son aide accordés à l'élaboration de ce mémoire, ainsi que son soutien au cours de ces deux dernières années ;*

Mme Nadine VASSORT, Sage-Femme Enseignante à l'Ecole de Sages-Femmes de Grenoble, Guidante de ce mémoire,

*Pour sa disponibilité, sa patience et ses nombreux conseils au cours de la conception de ce mémoire ;*

Mme Sophie JOURDAN, Sage-Femme Enseignante à l'Ecole de Sages-Femmes de Grenoble,

*Pour son soutien au cours de ces quatre années d'étude ;*

Mme Edith ANDRINI, Sage-Femme Echographiste et Conseillère en Génétique au Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic PréNatal au Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble,

*Pour ses conseils et son aide précieuse dans la construction de ce mémoire ;*

Mme Evelyne CASTELL, Sage-Femme Cadre de l'Unité Transversale d'Accompagnement Périnatal au Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble,

*Pour nos échanges et son intérêt porté à ce sujet ;*

L'ensemble du Département de Génétique et de Procréation, et de l'Unité Transversale d'Accompagnement Périnatal,

*Pour leur concours dans l'élaboration de cette étude.*

Je remercie ma famille et mes amis,

*Pour leur soutien, leur écoute et leur patience au cours de ces années d'étude ;*

Je remercie mes collègues de promotion,

*Pour leur soutien sans faille durant ces quatre années.*

# Table des matières

<b><u>Abréviations</u></b> .....	<b>1</b>
<b><u>I. Introduction</u></b> .....	<b>2</b>
<b><u>II. Matériel et Méthode</u></b> .....	<b>5</b>
<b>1. Type d'étude</b> .....	<b>5</b>
<b>2. Population</b> .....	<b>5</b>
<u>2.1 Critères d'inclusion</u> : .....	<b>5</b>
<u>2.2 Critères d'exclusion</u> : .....	<b>5</b>
<b>3. Recueil de données</b> .....	<b>5</b>
<b>4. Critères de jugement</b> .....	<b>6</b>
<b>5. Traitement des données</b> .....	<b>6</b>
<b><u>III. Résultats</u></b> .....	<b>7</b>
<b>1. Caractéristiques de la population</b> .....	<b>7</b>
<b>2. Diagnostic de trisomie 21</b> .....	<b>10</b>
<b>3. Prise en charge suite à la réception d'un résultat suspectant une trisomie 21</b> .....	<b>10</b>
<b>4. Analyse de l'échantillon des patientes ayant bénéficié d'un dépistage au premier trimestre</b>	<b>12</b>
<b><u>IV. Discussion</u></b> .....	<b>13</b>
<b>1. Biais</b> .....	<b>13</b>
<b>2. Analyse des résultats</b> .....	<b>13</b>
<u>2.1 Caractéristiques de la population</u> .....	<b>13</b>
<u>2.2 Objectif principal : Diagnostic de trisomie 21</u> .....	<b>15</b>
<u>2.3 Objectifs secondaires : Prise en charge suite à la réception d'un résultat suspectant une trisomie 21</u> .....	<b>15</b>
<b><u>V. Conclusion</u></b> .....	<b>17</b>
<b><u>VI. Bibliographie</u></b> .....	<b>18</b>
<b><u>VII. Résumé</u></b> .....	<b>22</b>

## **Abréviations**

AFP : Alpha Foeto-Protéine

$\beta$ hCG : hormone Chorionique Gonadotrope

CCNE : Comité Consultatif National d'Éthique

CN : Clarté Nucale

CNGOF : Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français

CPDPN : Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal

DMO : Dossier Médical Obstétrique

DC : Dépistage Combiné

FCS : Fausse Couche Spontanée

HAS : Haute Autorité de Santé

HCE : Hôpital Couple Enfant

IMC : Indice de Masse Corporelle

IMG : Interruption Médicale de Grossesse

LCC : Longueur Crânio-Caudale

MFIU : Mort Fœtale In Utero

MSM : Marqueurs Sériques Maternels

PAPP-A : Pregnancy-Associated Plasma Protein A

PVC : Ponction de Villosités Choriales

SA : Semaines d'Aménorrhée

T2 : deuxième Trimestre

T21 : Trisomie 21

UTAP : Unité Transversale d'Accompagnement Périnatal



## **I. Introduction**

La trisomie 21 (T21) ou syndrome de Down est l'anomalie chromosomique la plus fréquente avec une prévalence de 1/700 [1]. Elle est due à la présence surnuméraire d'un chromosome 21. C'est une anomalie *de novo* dans la majorité des cas. Elle se traduit par un retard mental modéré à sévère, ainsi que des troubles morphologiques tels qu'un syndrome dysmorphique (malformations crânio-faciales et des extrémités), des malformations cardiaques, des malformations gastro-intestinales (atrésie duodénale), une fragilité immunitaire, une incidence de leucémie et d'Alzheimer précoce augmentée par rapport à la population générale [2]. Cette maladie est incurable et exige une prise en charge au long cours, aussi bien sur le plan médical que sur le plan psychologique et social. La naissance d'un enfant trisomique est souvent vécue négativement par les familles ; les difficultés d'intégration scolaire durant la petite enfance puis dans la société à l'âge adulte, ainsi que l'incertitude du pronostic des autres affections effrayent bien souvent les parents [2].

La fréquence de cette anomalie, ainsi que la possibilité d'effectuer un diagnostic certain en anténatal en réalisant un caryotype par amniocentèse ou ponction de villosités choriales (PVC), ont poussé la communauté scientifique à mettre en place, depuis une trentaine d'années, des stratégies de dépistage de plus en plus efficaces. Aujourd'hui, trois méthodes principales de dépistage coexistent en France :

- le dépistage combiné calculant un risque de T21 pour le fœtus par rapport à la population générale en associant plusieurs facteurs : la longueur crânio-caudale (LCC), la clarté nucale (CN), l'âge maternel, les marqueurs sériques maternels (MSM) du premier trimestre ( $\beta$ hCG, PAPP-A).

- le dépistage séquentiel intégré, fondé sur la mesure de la CN au premier trimestre et les MSM du deuxième trimestre ( $\beta$ hCG, AFP).

- les MSM du deuxième trimestre seuls.

Les différents tests ont été comparés dans de nombreuses études qui concluent pour la plupart que l'utilisation du dépistage combiné est préférable à celle des autres méthodes [3, 4, 5, 6, 7, 8]. Depuis Juin 2009, c'est ce test qui est obligatoirement proposé aux patientes en début de grossesse en France [9, 10, 11]. Le dépistage combiné a un taux de détection compris entre 80 et 90% pour un taux de faux positifs de 5% [3, 5]. Il permet le calcul d'un risque qui classe les patientes en deux groupes : celles à risque de T21 non augmenté par rapport à la population

générale (résultat  $< 1/250$ ), et celles à risque augmenté de T21 par rapport à la population générale (résultat  $\geq 1/250$ ).

À la suite du dépistage, il est proposé aux patientes classées dans une population à risque augmenté par rapport à la population générale d'effectuer un test diagnostic, c'est-à-dire un caryotype, en réalisant une amniocentèse ou une PVC. Ces deux techniques sont invasives. L'amniocentèse, effectuée à un terme plus tardif que la PVC (à partir de 15SA) [8, 12], est associée à un risque de perte fœtale compris entre 0,5 et 1% [5, 8, 13] ; la PVC peut, elle, être réalisée au cours du premier trimestre de la grossesse (entre 10SA et 13SA) [8, 12], et permet d'avoir un premier résultat en 24-48 heures, mais expose à un risque de perte fœtale classiquement plus élevé (peu retrouvé dans les équipes entraînées), et rarement à une amniocentèse de contrôle [14]. Les deux techniques sont actuellement utilisées. À un terme précoce, on préférera pratiquer une PVC plutôt qu'une amniocentèse [15].

Actuellement, d'autres stratégies de dépistage sont étudiées, voire déjà pratiquées dans certains pays, telles que le test fœtal sur sang maternel qui a une sensibilité de 99,9% et une spécificité de 99,8% [14, 16, 17] ou l'utilisation de l'analyse du flux sanguin du ductus veinosus et tricuspide [18].

L'introduction d'un dépistage de la T21 obligatoirement proposé à toutes les femmes enceintes ne s'est pas fait sans heurts et a soulevé de nombreuses questions éthiques, en particulier sur le risque de dérive eugénique d'une telle pratique [19]. Les différents partis ont également soulevé le fait que la recherche et l'intégration dans la société des personnes trisomiques ne devaient pas pâtir de ce dépistage, et mis en évidence le fait qu'il n'existe pas de réelle alternative à l'interruption médicale de grossesse (IMG) dans notre société [11, 20]. L'arrivée sur le marché international du nouveau test fœtal sur sang maternel relance le débat en France, car il se fait au premier trimestre et donne un résultat immédiat, à des termes de grossesse permettant encore une interruption volontaire de grossesse. De ce fait, il risque de ne plus y avoir de contrôle par le corps médical sur la décision d'interrompre la grossesse. C'est une des raisons qui font rester prudents le Comité Consultatif National d'Éthique (CCNE) et le Collège National des Gynécologues Obstétriciens Français (CNGOF) quant à la façon d'utiliser ce test [16, 21, 22].

À l'Hôpital Couple Enfant (HCE) de Grenoble, comme dans la plupart des centres, une fois le dépistage effectué ou le diagnostic posé, le dossier est présenté au Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal (CPDPN) dont dépend la patiente, celui de Grenoble dans notre étude. La patiente peut alors recourir à une IMG si elle le souhaite lorsque le diagnostic de T21 est posé. L'indication de cette IMG doit être attestée par deux médecins au sein du CPDPN à la suite d'une discussion collégiale autour du dossier [23]. À l'HCE, une consultation de génétique est programmée, et un accompagnement psychologique par l'unité transversale d'accompagnement périnatal (UTAP) est proposé aux couples dès l'annonce d'un dépistage entraînant la réalisation d'un caryotype.

Les sages-femmes sont des acteurs importants de cette stratégie de dépistage. En effet, elles ont l'obligation d'informer toutes les patientes de la possibilité d'effectuer le dépistage combiné de la T21 en début de grossesse, et sont autorisées à le prescrire [9]. Depuis la mise en place du dépistage combiné, de plus en plus de femmes désirent pratiquer ce test [24, 25], en souhaitant également dans la plupart des cas d'effectuer les démarches qui s'ensuivent si le résultat du test les classe dans un groupe à risque augmenté de T21 par rapport à la population générale : réalisation d'un caryotype, présentation du dossier au CPDPN, choix de la poursuite de la grossesse ou non.

L'introduction du dépistage combiné de la T21, qui est un dépistage de masse, a nécessité la mise en place de nombreux moyens [3]. Il existe actuellement peu de retour sur le dépistage combiné de la T21 depuis sa mise en place. L'hypothèse de départ est que, depuis l'uniformisation des pratiques par la loi de 2009, la prise en charge des couples s'est améliorée aussi bien en terme de délai de diagnostic, qu'en terme d'accès à un soutien psychologique, à un test diagnostic et à une IMG plus précoces.

L'objectif principal de la présente étude est de comparer l'évolution du terme de diagnostic de T21 avant et après la mise en place du dépistage combiné de la T21 à l'HCE de Grenoble.

L'objectif secondaire est d'évaluer l'évolution de la prise en charge des couples lors des étapes suivant le diagnostic de T21 avant et après la mise en place du dépistage combiné à l'HCE de Grenoble.

## **II. Matériel et Méthode**

### **1. Type d'étude**

Il s'agit d'une étude évaluative, avant après, rétrospective, monocentrique.

L'étude a été réalisée à l'HCE de Grenoble, maternité de niveau 3, siège du CPDPN.

### **2. Population**

#### 2.1 Critères d'inclusion :

Ont été incluses dans l'étude, les femmes ayant eu un diagnostic de T21 posé en anténatal, suivies à l'HCE entre Janvier 2006 et Décembre 2008 (groupe contrôle), et entre Janvier 2010 et Décembre 2012 (groupe intervention).

#### 2.2 Critères d'exclusion :

Ont été exclues les femmes ayant eu un diagnostic de T21 posé en anténatal au cours de l'année 2009, ainsi que les grossesses multiples dans les deux groupes.

### **3. Recueil de données**

Les données à l'inclusion ont été recueillies de manière rétrospective à partir du logiciel Défgén pour retrouver les femmes ayant eu un caryotype montrant une T21 sur les périodes données ; puis sur le Dossier Médical Obstétrique (DMO) pour le recueil des caractéristiques et des critères de jugement.

Ont été recueillis : l'âge, la parité, l'indice de masse corporelle (IMC), le tabagisme, les antécédents de T21, les données échographiques (LCC, CN, présence d'anomalies morphologiques), le type de test de dépistage réalisé, le résultat du test, l'issue de la grossesse.

#### **4. Critères de jugement**

Le critère de jugement principal est la démarche diagnostique évaluée par deux indicateurs fortement liés : le terme de prélèvement et le terme de diagnostic de T21.

Les critères de jugement secondaires sont le type de prélèvement effectué pour réaliser le caryotype (PVC, amniocentèse), les termes de l'IMG, la naissance, la fausse couche spontanée (FCS) ou la mort fœtale in utero (MFIU), le nombre de consultations et l'accès aux consultations à l'UTAP, les modalités d'annonce du diagnostic et le terme de l'annonce.

#### **5. Traitement des données**

Les variables quantitatives ont été décrites par la moyenne et l'écart-type, les variables qualitatives par l'effectif et le pourcentage.

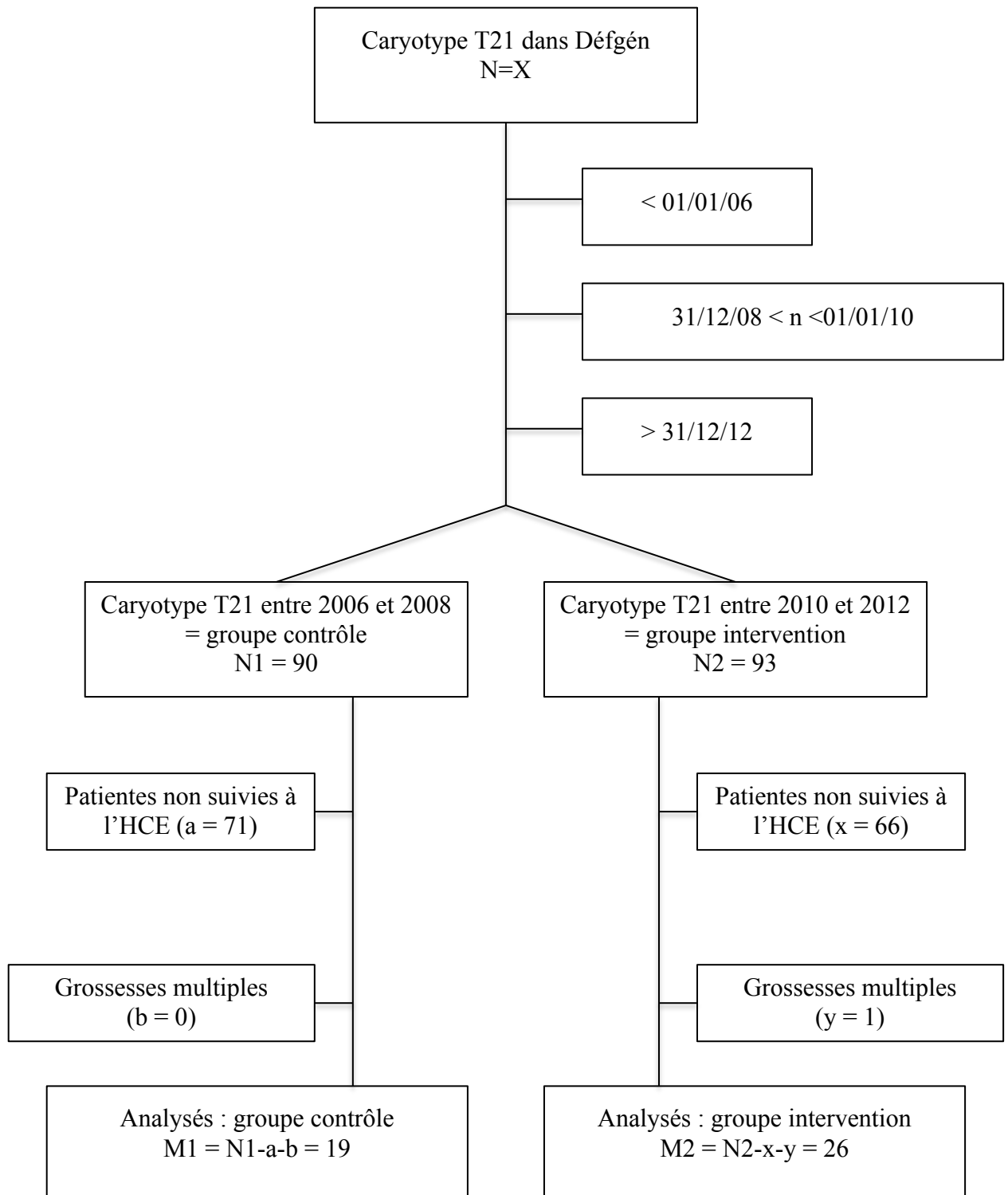
Le test t de Student a été utilisé pour comparer les variables quantitatives entre les deux groupes. Le test du Chi 2 a été utilisé, éventuellement remplacé par la probabilité exacte de Fischer en cas d'effectif attendu inférieur à 5, pour comparer les variables qualitatives entre les deux groupes. Le seuil de signification statistique retenu était de 0,05.

Les analyses statistiques ont été réalisées par le logiciel Statview.

### III. Résultats

#### 1. Caractéristiques de la population

Figure 1 : Diagramme de population



Nous avons inclus 19 patientes entre Janvier 2006 et Décembre 2008, et 27 patientes entre Janvier 2010 et Décembre 2012, une patiente a été exclue du deuxième groupe car elle présentait une grossesse multiple (*Diagramme de population*).

L'âge moyen des patientes est de 34 ans, la primiparité est équivalente dans les deux groupes (entre 30 et 40%), l'IMC moyen est de 22 kg/m<sup>2</sup>, le nombre de fumeuses est plus élevé dans le deuxième groupe (15% vs 30%), une seule patiente présentait un antécédent de T21 dans le premier groupe (*Tableau 1*).

Concernant les données échographiques, la LCC moyenne est de 55 mm dans le premier groupe et 63 mm dans le deuxième, il y a plus de CN > 95<sup>e</sup> percentile dans le deuxième groupe (37% vs 60%). Nous retrouvons plus d'anomalies morphologiques repérées par échographie aux premier et deuxième trimestres dans le premier groupe (50% et 33% vs 22% et 9%). En revanche, nous retrouvons des anomalies morphologiques repérées par échographie au troisième trimestre uniquement dans le deuxième groupe (13%) (*Tableau 1*).

Le pourcentage de patientes ayant pratiqué le dépistage combiné diffère significativement entre le groupe 2006-2008 (10%) et le groupe 2010-2012 (65%) ( $p = <0,001$ ). Nous notons que 2 patientes ont eu un dépistage combiné revenu négatif dans le deuxième groupe. L'autre test ayant été utilisé est le dépistage par MSM du deuxième trimestre, nous constatons que le pourcentage de patientes ayant pratiqué ce test diffère significativement entre le groupe 2006-2008 (31%) et le groupe 2010-2012 (3%) ( $p = 0,03$ ). Nous remarquons qu'une patiente a fait un dépistage par MSM T2 revenu négatif dans le premier groupe. Aucun autre test de dépistage (séquentiel intégré ou autre) n'a été pratiqué par les patientes. Le pourcentage de patientes n'ayant effectué aucun dépistage a diminué sans que cela ne soit significatif (57% vs 30%) (*Tableau 1*).

Dans la majorité des cas, la grossesse s'est terminée par une IMG (94% vs 88%), il y a eu une FCS dans chaque groupe, et deux naissances vivantes dans le deuxième groupe (*Tableau 1*).

Tableau 1 : Caractéristiques générales de la population

	2006-2008 (n=19)	2010-2012 (n=26)	<i>p value</i>
Age (m, e.t.)	34,2 (± 4,4)	34,0 (± 6,3)	0,89
Primipare (n, %)	6,0 (31,6)	10,0 (38,5)	0,63
IMC* (m, e.t.)	22,2 (± 2,6)	22,5 (± 4,2)	0,81
Tabac (n, %)	3,0 (15,8)	8,0 (30,8)	0,31
Antécédent T21 (n, %)	1,0 (5,3)	0 (-)	0,42
<u>Données échographiques*</u>			
LCC (m, e.t.)	55,0 (± 9,0)	63,8 (± 9,8)	0,08
CN > 95 <sup>e</sup> p (n, %)	3,0 (37,5)	11,0 (61,1)	0,40
Anomalie à T1 (n, %)	9,0 (50,0)	5,0 (22,7)	0,07
Anomalie à T2 (n, %)	6,0 (33,3)	2,0 (9,1)	0,11
Anomalie à T3 (n, %)	0 (-)	3,0 (13,6)	0,24
<u>Dépistage</u>			
Dépistage combiné (n, %)	2,0 (10,5)	17,0 (65,4)	<0,001
<i>DC positif*</i> (n, %)	2,0 (10,5)	14,0 (56,0)	0,0019
Séquentiel intégré (n, %)	0 (-)	0 (-)	Non réalisable
MSM 2 <sup>ème</sup> trimestre (n, %)	6,0 (31,6)	1,0 (3,9)	0,03
<i>MSM T2 positif*</i> (n, %)	4,0 (22,2)	1,0 (3,9)	0,14
Autre (n, %)	0 (-)	0 (-)	Non réalisable
Aucun (n, %)	11,0 (57,9)	8,0 (30,8)	0,07
<u>Issue de la grossesse</u>			
IMG (n, %)	18,0 (94,7)	23,0 (88,5)	0,63
FCS / MFIU (n, %)	1,0 (5,3)	1,0 (3,9)	> 0,9999
Evolution (n, %)	0 (-)	2,0 (7,7)	0,50

*m = moyenne, e.t. = écart-type, n = effectif, % =pourcentage*

*\*Les valeurs n'étaient pas renseignées pour l'IMC (n=5), la LCC (n=20), la CN (n=16), les anomalies morphologiques à T1, T2 et T3 (n=5), le DC positif (n=1), les MSM T2 positif (n=1).*



## 2. Diagnostic de trisomie 21

Le terme moyen de diagnostic (environ 19SA dans les deux groupes) et le terme moyen de prélèvement (environ 18SA dans les deux groupes) ne sont pas différents de façon statistiquement significative (*Tableau 2*).

*Tableau 2 : Diagnostic de trisomie 21*

	2006-2008 (n=19)	2010-2012 (n=26)	<i>p value</i>
Terme de diagnostic (m, e.t.)	19SA+1j ( $\pm$ 5SA+7j)	19SA+2j ( $\pm$ 6SA+2j)	0,98
Terme de prélèvement* (m, e.t.)	18SA+2j ( $\pm$ 5SA+4j)	18SA+1j ( $\pm$ 6SA+3j)	0,97

*m = moyenne, e.t. = écart-type, SA = semaine d'aménorrhée, j = jour*

*\*Les valeurs n'étaient pas renseignées pour le terme de prélèvement (n=1).*

## 3. Prise en charge suite à la réception d'un résultat suspectant une trisomie 21

Concernant l'issue de la grossesse, le terme moyen d'IMG n'est pas différent de façon statistiquement significative entre les deux groupes (19SA+4j vs 19SA+6j). Le terme moyen de FCS ou MFIU est équivalent entre les deux groupes (18SA+2j vs 16SA+3j). Les naissances vivantes ont eu lieu à terme (*Tableau 3*).

Nous notons que le pourcentage de prélèvements pour réaliser le caryotype ne diffère pas significativement : 42% vs 39% pour la PVC, 57% vs 60% pour l'amniocentèse. Nous constatons par ailleurs qu'il a été nécessaire de réaliser plus de deuxième prélèvements dans le deuxième groupe (0% vs 11%), sans que cette différence ne soit statistiquement significative (*Tableau 3*) : un cas où le prélèvement était de trop petite taille pour permettre un examen direct et sans certitude d'obtenir des résultats à la culture, un cas de discordance entre le résultat de l'examen direct et de la culture, un cas où aucune raison n'a été retrouvée.

Le nombre moyen de consultations de suivi de ces grossesses ne diffère pas significativement (2,9 vs 3,4). Le pourcentage de patientes ayant bénéficié de consultations à l'UTAP diffère significativement entre le groupe 2006-2008 (57%) et le groupe 2010-2012 (88%) ( $p = 0,03$ ) (*Tableau 3*).

Les modalités d'annonce ne diffèrent pas entre les deux groupes en ce qui concerne l'annonce par téléphone (12% vs 19%) et par courrier (6% vs 4%), en revanche, nous constatons une diminution des annonces en consultation d'obstétrique (75% vs 57%) et une augmentation des annonces en consultation de génétique (6% vs 19%) dans le groupe 2010-2012 sans que cela ne soit significatif. Le terme moyen d'annonce est légèrement plus tardif non significativement dans le groupe 2010-2012 (18SA+2j vs 19SA+2j) (Tableau 3).

Tableau 3 : Prise en charge suite à la réception d'un résultat suspectant une trisomie 21

	2006-2008 (n=19)	2010-2012 (n=26)	p value
<u>Evolution de la grossesse</u>			
Terme IMG (m, e.t.)	19SA+4j ( $\pm$ 5SA+6j)	19SA+6j ( $\pm$ 6SA+6j)	0,84
Terme FCS / MFIU (m, e.t.)	18SA+2j	16SA+3j	Non réalisable
Terme naissance (m, e.t.)		39SA+2j	Non réalisable
<u>Type de prélèvement</u>			
PVC (n, %)	8,0 (42,1)	9,0 (39,1)	0,85
Amniocentèse (n, %)	11,0 (57,9)	14,0 (60,9)	0,85
PVC + Amniocentèse (n, %)	0 (-)	3,0 (11,5)	0,25
<u>Consultations</u>			
Nombre de consultations (m, e.t.)	2,9 ( $\pm$ 1,2)	3,4 ( $\pm$ 1,1)	0,25
Consultation à l'UTAP (n, %)	11,0 (57,9)	23,0 (88,5)	0,03
<u>Modalités d'annonce*</u>			
Téléphone (n, %)	2,0 (12,5)	4,0 (19,1)	0,68
Courrier (n, %)	1,0 (6,3)	1,0 (4,8)	>0,9999
Consultation obstétrique (n, %)	12,0 (75,0)	12,0 (57,1)	0,26
Consultation génétique (n, %)	1,0 (6,3)	4,0 (19,1)	0,36
Terme de l'annonce* (m, e.t.)	18SA+2j ( $\pm$ 5SA+4j)	19SA+2j ( $\pm$ 6SA+6j)	0,52

*m = moyenne, e.t. = écart-type, n = effectif, % = pourcentage, SA = semaine d'aménorrhée, j = jour*  
*\*Les valeurs n'étaient pas renseignées pour les modalités d'annonce (n=8), le terme d'annonce (n=8).*

#### 4. Analyse de l'échantillon des patientes ayant bénéficié d'un dépistage au premier trimestre

Le terme moyen de diagnostic (16SA+6j vs 18SA+3j) et le terme moyen de prélèvement (15SA+6j vs 16SA+6j) sont plus précoces dans le groupe 2006-2008, sans que cela ne soit significatif (*Tableau 4*).

Le terme moyen d'IMG est plus précoce dans le premier groupe (16SA+3j) que dans le deuxième (18SA+3j) de façon non significative (*Tableau 4*).

Le pourcentage de PVC est équivalent dans les deux groupes (58% vs 52%). Le pourcentage d'amniocentèse est plus élevé dans le deuxième groupe (41% vs 60%) sans que cela ne soit significatif. Des deuxièmes prélèvements ont du être effectués uniquement dans le deuxième groupe (13%) (*Tableau 4*).

*Tableau 4 : Échantillon des patientes ayant bénéficié d'un dépistage au premier trimestre*

	2006-2008 (n=12)	2010-2012 (n=23)	<i>p value</i>
Terme de diagnostic (m, e.t.)	16SA+6j ( $\pm$ 3SA+6j)	18SA+3j ( $\pm$ 5SA+1j)	0,56
Terme de prélèvement* (m, e.t.)	15SA+6j ( $\pm$ 3SA+2j)	16SA+6j ( $\pm$ 4SA+5j)	0,37
Terme IMG* (m, e.t.)	16SA+3j ( $\pm$ 3SA+1j)	18SA+3j ( $\pm$ 5SA)	0,24
<u>Type de prélèvement</u>			
PVC (n, %)	7,0 (58,3)	9,0 (52,2)	0,73
Amniocentèse (n, %)	5,0 (41,7)	11,0 (60,9)	0,28
PVC + Amniocentèse (n, %)	0 (-)	3,0 (13,0)	0,54

*m = moyenne, e.t. = écart-type, n = effectif, % = pourcentage, SA = semaine d'aménorrhée, j = jour*

*\*Les valeurs n'étaient pas renseignées pour le terme de prélèvement (n=1), le terme de l'IMG (n=3).*

## **IV. Discussion**

L'intérêt de cette étude est d'évaluer non seulement l'évolution du délai de diagnostic de T21 depuis la mise en place du dépistage combiné de la T21, mais aussi la prise en charge des couples suite à un diagnostic prénatal de T21. La loi introduisant la proposition obligatoire du dépistage combiné de la T21 est entrée en vigueur en Juillet 2009 [9], c'est pourquoi l'année 2009, année charnière où ont cohabité deux stratégies de dépistage, n'a pas été prise en compte.

### **1. Biais**

Le premier biais est qu'il y a une erreur de classement non différentielle liée aux données manquantes, dues à une absence de remplissage complet des dossiers.

Le deuxième biais de cette étude est le défaut de puissance lié à la courte durée sur laquelle elle a pu être menée. En effet, le recul depuis la mise en place du dépistage combiné de la T21 n'est que de trois ans et la fréquence de cette pathologie est de 1/700 [1]. Dans un centre comme l'HCE, en se fondant sur le nombre d'accouchements par an (environ 3000), nous pouvons estimer qu'une douzaine de femmes sur chaque période sont concernées par l'étude. Hors, le nombre de sujets nécessaires pour réaliser cette étude est de 74 (37 par groupe) ; notre effectif réel de 45 en est donc encore assez éloigné.

### **2. Analyse des résultats**

#### **2.1 Caractéristiques de la population**

Dans notre étude, il semble que l'accès à une forme de dépistage de la T21 proposé systématiquement fait que plus de femmes profitent de ce dépistage. C'est un phénomène que nous retrouvons dans différentes études : selon *Canguilhem G* [26], trois quarts des grossesses sont concernées par un dépistage en 2007, ce qui se retrouve également chez *Bussières L et al* [25] où 80% des femmes acceptent une forme de dépistage, ou chez *Salomon LJ* [17] où 85% des femmes ont recours au dépistage en 2013. Nous retrouvons aussi le fait que le nombre de dépistage est en augmentation chez *Tringham G M* [24]. La HAS avait déjà mis en évidence

dans son rapport de 2007 que 95% des femmes à risque avaient recours à un dépistage prénatal [3].

Nous constatons parmi nos résultats que depuis la mise en place du dépistage combiné de la T21, il y a moins de recours à des moyens de dépistage plus tardifs tels que les MSM du deuxième trimestre, ce qui est en cohérence avec un des buts de cette stratégie de dépistage comme le rappelle *Bernard M et al* [1].

Notre étude met en évidence que le dépistage combiné de la T21 ne détecte pas tous les fœtus porteurs de T21 ; nous recensons en effet deux cas de dépistage combiné revenus négatifs sur deux fœtus porteurs d'une T21. Donnée bien connue de la littérature, ce test ayant une sensibilité comprise entre 80 et 90% selon les études [3, 4, 5, 25, 26, 27, 28, 29].

Notre étude met aussi en avant le fait qu'il reste très important d'effectuer un dépistage échographique trimestriel qui continuera à rechercher les signes mineurs de T21, afin de repérer les fœtus porteurs de T21 n'ayant pas été classés dans le groupe à risque augmenté de T21 par rapport à la population générale par le dépistage combiné ; un élément rappelé par *Canguilhem G* dans son étude faisant un état des lieux du dépistage combiné de la T21 [26].

Les résultats de notre étude mettent en évidence une meilleure classification des CN avec plus de CN de fœtus porteur de T21 classées dans le groupe supérieur au 95<sup>ème</sup> percentile, ce qui peut s'expliquer par l'uniformisation des pratiques échographiques par la loi de 2009. Dans l'étude de *Ivorra-Deleuze D et al*, il est également constaté qu'une majorité de fœtus porteurs d'une T21 ont une CN supérieure au 95<sup>ème</sup> percentile [27].

Nous observons ensuite que le taux d'IMG n'a pas augmenté depuis l'introduction de ce dépistage de masse comme nous aurions pu le craindre, et qui peut s'expliquer par le fait que ce chiffre était déjà élevé, les couples hésitants à se confronter aux difficultés d'intégration des personnes handicapées que peut présenter notre société [11]. En effet, nous constatons que nos résultats restent conformes à ceux de la littérature qui retrouvent un taux de 96% d'IMG suite à un diagnostic de T21 [26].

## 2.2 Objectif principal : Diagnostic de trisomie 21

La possibilité d'effectuer un test de dépistage de la T21 au premier trimestre, suivi de la possibilité de réaliser un test diagnostique (amniocentèse ou PVC) nous laissait supposer que les patientes pouvaient avoir accès à un diagnostic plus précoce, ce qui n'est pas le cas dans notre étude. Ce résultat peut s'expliquer par le manque de puissance de notre étude, ou par la présence dans le groupe 2010-2012 de trois patientes ayant été diagnostiquées au troisième trimestre. Afin de vérifier cette dernière possibilité, nous avons effectué une comparaison entre les femmes ayant été dépistées au premier trimestre uniquement (*Tableau 4*), cependant, aucune différence n'a été mise en évidence. Nous pouvons alors supposer que cette absence de différence s'explique par le fait que le délai pour effectuer les prélèvements en vue d'obtenir un caryotype suite à la réception du résultat du dépistage est peut être trop long (deux semaines environ).

## 2.3 Objectifs secondaires : Prise en charge suite à la réception d'un résultat suspectant une trisomie 21

Le terme auquel a lieu une IMG est important et elle semble mieux vécue à un terme précoce selon l'HAS [3], comme le soulignent *Ivorra-Deleuze D et al* dans leur étude [13]. Nous observons dans notre étude que le terme d'IMG n'est pas plus précoce après l'introduction du dépistage combiné de la T21 que ce soit dans toute notre population (environ 19SA) ou dans notre échantillon de femmes dépistées au premier trimestre (entre 16 et 18SA) (*Tableau 4*). Nous retrouvons dans la littérature un terme moyen d'IMG à 15SA+4j [30], ce qui est bien plus tôt que ce que nous avons retrouvé dans notre étude et qui peut supposer un problème dans notre prise en charge de ces patientes, par le fait que les délais entre la découverte de l'anomalie, la première consultation, le prélèvement, et plus loin la décision et l'intervention sont peut être trop longs. Le problème du temps nécessaire entre les examens est retrouvé dans l'étude de *Garel M et al* [30]. Bien sûr, le cheminement des couples doit être respecté, et le délai sur lequel nous pouvons sûrement agir est celui entre la réalisation du dépistage et l'annonce du diagnostic qui constitue un temps d'incertitude pour les parents. De même, le délai de réflexion des parents est difficilement modifiable, par contre, dans la plupart des cas, une fois les parents décidés, il y a, pour eux, peu de raisons d'attendre pour réaliser l'IMG outre le délai légal de réflexion [30].

Nous constatons ensuite la nécessité d'effectuer un deuxième prélèvement dans le groupe 2010-2012 dans plusieurs cas ; il semble donc nécessaire de garder à l'esprit qu'effectuer des prélèvements précoces expose à un risque d'échec plus important, ce qui se passe dans 3% des cas selon *Canguilhem G* [26]. L'introduction d'un dépistage précoce et fiable visait aussi à réduire le nombre de prélèvement [15, 20] en les limitant à une population à risque [31], et à favoriser la réalisation de prélèvements précoces par PVC. Dans certaines études telles que celle de *Weingertner AS et al* [28], nous notons que plus de PVC que d'amniocentèse sont pratiquées, ce qui n'est pas le cas dans notre étude.

Nous mettons en évidence dans notre étude une prise en charge plus importante du versant psychologique de l'ensemble de cette démarche avec un accès facilité à l'UTAP. Ce phénomène a été confirmé verbalement par l'équipe de l'UTAP, qui a eu l'impression d'avoir été plus sollicitée ces dernières années dans les cas de prise en charge de ces couples confrontés à une décision d'IMG. Cette prise en charge psychologique semble appréciée par les couples, comme le montre *Garel M* dans son étude [30].

Concernant les modalités d'annonce, nous observons une meilleure répartition entre les consultations d'obstétrique et de génétique, ce qui peut être bénéfique pour les patientes, les généticiens étant plus à même d'expliquer les implications et le développement de la maladie aux parents. En revanche, nous notons qu'encore un cinquième des annonces se fait par téléphone ou par courrier. Un tel résultat pouvant être éprouvant sur le plan psychologique, il devrait être annoncé lors d'une consultation réservée à cet effet [32, 33, 34].

## **V. Conclusion**

Cette étude ne permet pas de mettre en évidence à l'HCE de Grenoble une réduction du délai de diagnostic depuis la mise en place du dépistage combiné de la T21, mais montre que le dépistage combiné, proposé systématiquement, est utilisé par la population, et que la prise en charge de ces couples s'est améliorée sur certains points, comme la prise en charge du versant psychologique lors de cette démarche d'accompagnement des couples ayant reçu un diagnostic de T21.

Nous pouvons identifier dans cette étude certains axes d'amélioration pour le service tels que :

- repenser les étapes entre la réception du résultat du test et la réalisation du caryotype (donc l'organisation des prélèvements) afin de réduire le délai de diagnostic, et donc le temps d'incertitude auquel sont confrontés les parents, et ainsi de pratiquer des IMG plus précoces.
- tenter de favoriser la PVC autant que possible, avec des praticiens expérimentés afin d'obtenir des résultats rapides sans augmenter le nombre de deuxième prélèvement.
- essayer autant que possible d'annoncer dans un cadre de consultation personnalisée d'obstétrique ou de génétique, le résultat du caryotype afin de répondre directement aux questions du couple et leur expliquer les démarches qui vont suivre.

Il pourrait être intéressant de mener à nouveau cette étude dans quelques années afin d'avoir un recul plus important depuis la mise en place du dépistage combiné de la T21, et ainsi une population plus importante, ce qui permettrait d'avoir des résultats qui pourraient alors se révéler significatifs selon notre hypothèse de départ.



## VI. Bibliographie

- [1] *Bernard M, Muller F*, « Dépistage prénatal de la trisomie 21 : les nouvelles recommandations », Immuno-analyse et biologie spécialisée, 2009, 24, 235-239
- [2] *Shojai R, Boubli L, d'Ercole C*, « Les fondements du pronostic en médecine prénatale : exemple de la trisomie 21 », Gynecol Obstet Fertil, 2005, 33, 514-51
- [3] *Haute Autorité de Santé*, « Rapport d'évaluation des stratégies de dépistage de la trisomie 21 », Juin 2007
- [4] *Spencer K*, « Aneuploidy screening in the first trimester », Am J Med Genet C Semin Med Genet, 2007, 145C, 18-32
- [5] *Benn P A*, « Advances in prénatal screening for Down syndrome : II first trimester testing, integrated testing, and future directions », Clin Chim Acta, 2002, 324, 1-11
- [6] *Wald J N, Bestwick J P, George L M, Huttly WJ*, « Antenatal screening for down syndrome using serum placental growth factor with the combined, quadruple, serum integrated and integrated tests », [www.plosone.org](http://www.plosone.org) 2012, 7, 10
- [7] *Berkthold L, v Kaisenberg C, Hillemanns P, Vaske B, Schmidt P*, « Analysis of the impact of PAPP-A, free  $\beta$ -hCG and nuchal translucency thickness on the advanced first trimester screening », Arch Gynecol Obstet, 2012
- [8] *Allred SK, Deeks JJ, Neilson JP, Alfirevic Z*, « Antenatal screening for Down syndrome : generic protocol (Protocol) », <http://www.thecochranelibrary.com>, 2010
- [9] *Bachelot-Narquin R (ministre de la santé et des sports)*, « Arrêté du 23 juin 2009 relatif à l'information, à la demande et au consentement de la femme enceinte à la réalisation d'une analyse portant sur les marqueurs sériques maternels et à la réalisation du prélèvement et des analyses en vue d'un diagnostic prénatal in utero prévues à l'article R. 2131-1 du code de la santé publique », <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do;j>

- [10] *Dibie-Krajcman D*, « Trisomie 21 : les nouvelles règles instituées par les arrêtés du 23 Juin 2009 », La Revue Sage-femme, 2009, 8, 347-356
- [11] *Azria E*, « Clause de conscience et dépistage de la trisomie 21 ou comment substituer un jugement moral à une volonté d'accroître la liberté décisionnelle des femmes enceintes », Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2010, 39, 592-594
- [12] *Colmant C, Senat MV*, « Techniques de prélèvements fœtaux », EMC-Obstétrique, 2012, 7, 3, 1-6 (art 5-021-A-15)
- [13] *Levy R, Arfi JS, Daffos F*, « Techniques de prélèvements fœtaux », Gynecol Obstet Fertil, 2003, 31, 550-555
- [14] *Dupont JM*, « Le diagnostic prénatal rapide des anomalies chromosomiques : stratégies pour aujourd'hui et pour demain », La Revue Sage-femme, 2005, 4, 98-102
- [15] *Alfirevic Z, Mujezinovic F, Sundberg K*, « Amniocentesis and chorionic villus sampling for prenatal diagnosis (Review) », <http://www.thecochranelibrary.com>, 2009
- [16] *Comité Consultatif National d'Éthique*, « Questions éthiques associées au développement des tests génétiques fœtaux sur sang maternel », Avis n°120, 25 Avril 2013
- [17] *Salomon LJ*, « Diagnostic de la trisomie 21 : aussi simple qu'une prise de sang ? », Gynecol Obstet Fertil, 2013, 41, 77-79
- [18] *Ekelund CK, Petersen OB, Sundberg K, Pedersen FH, Vogel I, Tabor A*, « Screening performance for trisomy 21 comparing first trimester combined screening and a first trimester contingent screening protocol including ductus venosus and tricuspid flow », Prenat Diagn, 2012, 32, 783-788
- [19] *Comité Consultatif National d'Éthique*, « Avis sur le dépistage du risque de la trisomie 21 fœtale à l'aide de tests sanguins chez les femmes enceintes », n°37, 22 Juin 1993

[20] *Grangé G*, « Les dommages collatéraux des arrêtés de Juillet 2009 sur le dépistage de la trisomie 21 », *Gynecol Obstet Fertil*, 2010, 38, 4-5

[21] *Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français*, « Le Diagnostic Prénatal Non Invasif (DPNI) : actualité sur les tests prénataux de dépistage et de diagnostic », Communiqué de presse, 29 Janvier 2013

[22] *Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français*, « Diagnostic Prénatal Non Invasif : le CNGOF réagit à l'avis du CCNE », Communiqué de presse, 26 Avril 2013

[23] « Article L 2213-1 Loi n° 2001-588 du 4 juillet 2001 relative à l'interruption volontaire de grossesse et à la contraception », <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000222631&fastPos=1&fastReqId=1260197047&categorieLien=id&oldAction=rechTexte>

[24] *Tringham G M, Nawaz T S, Holding S, Mcfarlane J, Lindow S W*, « Introduction of first trimester combined test increases uptake of Down's syndrome screening », *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2011, 159, 95-98

[25] *Bussièrès L, Rozenberg P, Bault JP, Ville Y*, « Programme de dépistage de la trisomie 21 dans les Yvelines par mesure échographique de la clarté nucale et mesure des marqueurs sériques maternels au 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse », *Eur J Obstet Gynecol Reprod Bio*, 2004, 33 (suppl au n°1), 1S61- 1S66

[26] *Canguilhem G*, « Dépistage de la trisomie 21 : de la critique médicale à la crise de conscience », *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2010, 39, 509-513

[27] *Ivorra-Deleuze D, Bretelle F, Heinemann M, Lévy A, Toga C, Philip N, et al.*, « Mise en place du dépistage combiné de la trisomie 21 au sein des centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal marseillais », *Gynecol Obstet Fertil*, 2010, 38, 768-788

- [28] *Weingertner AS, Trieu NT, Kohler M, Viville B, Levy G, Montaya Y, et al*, « Dépistage combiné de la trisomie 21 au premier trimestre : à propos de cinq ans d'expérience prospective multicentrique », *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2010, 39, 353-361
- [29] *Kagan KO, Wright D, Baker A, Sahota D, Nicolaidis KH*, « Screening for trisomy 21 by maternal age, fetal nuchal translucency thickness, free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy associated plasma protein-A », *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2008, 31, 618-624
- [30] *Garel M, Cahen F, Gaudebout P, Dommergues M, Goujard J, Dumez Y*, « Opinions des couples sur la prise en charge lors d'une interruption médicale de grossesse », *Gynecol Obstet Fertil*, 2001, 29, 358-370
- [31] *Harvey T*, « Intérêt et organisation du dépistage combiné au premier trimestre. Bilan à deux ans d'application de la nouvelle stratégie de dépistage », [www.lesjta.com/html2fpdf/article\\_pdf.php?ar\\_id=1499](http://www.lesjta.com/html2fpdf/article_pdf.php?ar_id=1499)
- [32] *Haute Autorité de Santé service évaluation des pratiques*, « Annoncer une mauvaise nouvelle », Février 2008
- [33] *Institut National du Cancer*, « Le dispositif d'annonce du cancer (Mesure 40 du Plan Cancer) », Avril 2006
- [34] *Bettevy F, Dufranc C, Hofmann G*, « Critères de qualité de l'annonce du diagnostic : point de vue des malades et de la Ligue nationale contre le cancer », *Risques & Qualité*, 2006, 3, n°2

## VII. Résumé

**Objectifs :** Comparer l'évolution du terme de diagnostic de la trisomie 21 (T21) avant et après la mise en place du dépistage combiné (DC) de la T21, et évaluer l'évolution de la prise en charge des couples.

**Méthode :** Étude évaluative, avant après, rétrospective, monocentrique, réalisée à l'Hôpital Couple Enfant de Grenoble, menée sur la population de femmes ayant eu un diagnostic de T21 posé en anténatal entre Janvier 2006 et Décembre 2008, et entre Janvier 2010 et Décembre 2012, à l'exclusion des grossesses multiples. Le critère de jugement principal est la démarche diagnostique, évaluée par deux indicateurs fortement liés : les termes de prélèvement et de diagnostic. Les critères de jugement secondaires sont le type de prélèvement effectué, le terme de l'interruption médicale de grossesse (IMG), le nombre de consultations, l'accès à l'unité transversale d'accompagnement périnatal (UTAP), les modalités et le terme d'annonce du diagnostic.

**Résultats :** 46 patientes ont été incluses (19 dans le premier groupe, 27 dans le deuxième), 1 patiente a été exclue du deuxième groupe. L'étude n'a pas mis en évidence de différence statistiquement significative entre les deux groupes concernant la démarche diagnostique ( $p > 0,05$ ). Depuis sa mise en place, **le DC est utilisé ( $p < 0,001$ )**, le nombre de trophocentèse est identique ( $p = 0,85$ ), les IMG ne sont pas plus précoces ( $p = 0,84$ ), **l'accès à l'UTAP est facilité ( $p = 0,03$ )**, le terme de l'annonce est équivalent ( $p = 0,52$ ), l'annonce n'est pas toujours faite lors d'une consultation personnalisée (76,1%).

**Conclusion :** Cette étude ne met pas en évidence une évolution du terme de diagnostic de T21 depuis la mise en place du DC, mais montre une amélioration de la prise en charge dans certains domaines, en particulier l'accompagnement psychologique des parents, d'autres restent cependant à améliorer.

*Mots clés : trisomie 21, dépistage combiné, diagnostic, prise en charge.*