



HAL
open science

Enquête épidémiologique sur le dépistage prénatal de la trisomie 21 dans les Alpes-Maritimes de 2012 à 2018

Audrey Flori-Secondi

► **To cite this version:**

Audrey Flori-Secondi. Enquête épidémiologique sur le dépistage prénatal de la trisomie 21 dans les Alpes-Maritimes de 2012 à 2018. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-01983677

HAL Id: dumas-01983677

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01983677>

Submitted on 16 Jan 2019

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.



Université de Nice Sophia-Antipolis
Faculté de Médecine de Nice

**Enquête épidémiologique sur le dépistage prénatal de la
trisomie 21 dans les Alpes Maritimes de 2012 à 2018.**

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue devant
LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE NICE SOPHIA-ANTIPOLIS

Le Vendredi 16 Novembre 2018

Par Madame Audrey FLORI-SECONDI

Née le 9 avril 1990 à Ajaccio

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine
D.E.S. de Gynécologie Médicale

Membres du Jury de la thèse :

Monsieur le Professeur André BONGAIN	Président
Monsieur le Professeur Bruno CARBONNE	Assesseur
Monsieur le Professeur Nicolas CHEVALIER	Assesseur
Madame le Professeur Véronique PAQUIS-FLUCKLINGER	Assesseur
Monsieur le Docteur Bernard BENOIT	Assesseur
Madame le Docteur Cynthia TRASTOUR	Assesseur
Madame le Docteur Caroline ADRADOS	Directrice



Université de Nice Sophia-Antipolis
Faculté de Médecine de Nice

**Enquête épidémiologique sur le dépistage prénatal de la
trisomie 21 dans les Alpes Maritimes de 2012 à 2018.**

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue devant
LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE NICE SOPHIA-ANTIPOLIS

Le Vendredi 16 Novembre 2018

Par Madame Audrey FLORI-SECONDI
Née le 9 avril 1990 à Ajaccio

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine
D.E.S. de Gynécologie Médicale

Membres du Jury de la thèse :

Monsieur le Professeur André BONGAIN	Président
Monsieur le Professeur Bruno CARBONNE	Assesseur
Monsieur le Professeur Nicolas CHEVALIER	Assesseur
Madame le Professeur Véronique PAQUIS-FLUCKLINGER	Assesseur
Monsieur le Docteur Bernard BENOIT	Assesseur
Madame le Docteur Cynthia TRASTOUR	Assesseur
Madame le Docteur Caroline ADRADOS	Directrice

Liste des enseignants au 1er septembre 2018 à la Faculté de Médecine de Nice

Doyen

Pr. BAQUÉ Patrick

Vice-doyens

Pédagogie

Pr. ALUNNI Véronique

Recherche

Pr DELLAMONICA jean

Etudiants

M. JOUAN Robin

Chargé de mission projet Campus

Pr. PAQUIS Philippe

Conservateur de la bibliothèque

Mme AMSELLE Danièle

Directrice administrative des services

Mme CALLEA Isabelle

Doyens Honoraires

M. AYRAUD Noël

M. RAMPAL Patrick

M. BENCHIMOL Daniel

Liste des enseignants au 1er septembre 2018 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

M.	AMIEL Jean	Urologie (52.04)
M.	BAQUÉ Patrick	Anatomie - Chirurgie Générale (42.01)
M.	BERNARDIN Gilles	Réanimation Médicale (48.02)
M.	BOILEAU Pascal	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M.	DARCOURT Jacques	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M.	ESNAULT Vincent	Néphrologie (52-03)
M.	FENICHEL Patrick	Biologie du Développement et de la Reproduction (54.05)
M.	FUZIBET Jean-Gabriel	Médecine Interne (53.01)
M.	GILSON Éric	Biologie Cellulaire (44.03)
M.	GUGENHEIM Jean	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	HASSEN KHODJA Reda	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M.	HÉBUTERNE Xavier	Nutrition (44.04)
M.	HOFMAN Paul	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
Mme	ICHAÏ Carole	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	LACOUR Jean-Philippe	Dermato-Vénérologie (50.03)
M.	LEFTHERIOTIS Geogres	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (51.04)
M.	MARQUETTE Charles-Hugo	Pneumologie (51.01)
M.	MARTY Pierre	Parasitologie et Mycologie (45.02)
M.	MICHIELS Jean-François	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	MOUROUX Jérôme	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)
Mme	PAQUIS Véronique	Génétique (47.04)
M.	PAQUIS Philippe	Neurochirurgie (49.02)
M.	QUATREHOMME Gérald	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	RAUCOULES-AIMÉ Marc	Anesthésie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	ROBERT Philippe	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	SANTINI Joseph	O.R.L. (55.01)
M.	THYSS Antoine	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	TRAN Albert	Hépatogastro-entérologie (52.01)

Liste des enseignants au 1er septembre 2018 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS PREMIERE CLASSE

Mme	ASKENAZY-GITTARD Florence	Pédopsychiatrie (49.04)
M.	BARRANGER Emmanuel	Gynécologie Obstétrique (54.03)
M.	BÉRARD Étienne	Pédiatrie (54.01)
Mme	BLANC-PEDEUTOUR Florence	Cancérologie – Génétique (47.02)
M.	BONGAIN André	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
Mme	BREUIL Véronique	Rhumatologie (50.01)
M.	CASTILLO Laurent	O.R.L. (55.01)
M.	CHEVALLIER Patrick	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	DE PERETTI Fernand	Anatomie-Chirurgie Orthopédique (42.01)
M.	DRICI Milou-Daniel	Pharmacologie Clinique (48.03)
M.	FERRARI Émile	Cardiologie (51.02)
M.	FERRERO Jean-Marc	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	FONTAINE Denys	Neurochirurgie (49.02)
M.	GIBELIN Pierre	Cardiologie (51.02)
M.	HANNOUN-LEVI Jean-Michel	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	LEVRAUT Jacques	Médecine d'urgence (48.05)
M.	LONJON Michel	Neurochirurgie (49.02)
M.	MOUNIER Nicolas	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	PADOVANI Bernard	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	PICHE Thierry	Gastro-entérologie (52.01)
M.	PRADIER Christian	Épidémiologie, Économie de la Santé et Prévention (46.01)
Mme	RAYNAUD Dominique	Hématologie (47.01)
M.	ROSENTHAL Éric	Médecine Interne (53.01)
M.	SCHNEIDER Stéphane	Nutrition (44.04)
M.	STACCINI Pascal	Biostatistiques et Informatique Médicale (46.04)
M.	THOMAS Pierre	Neurologie (49.01)
M.	TROJANI Christophe	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)

Liste des enseignants au 1er septembre 2018 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS DEUXIEME CLASSE

Mme	ALUNNI Véronique	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	ANTY Rodolphe	Gastro-entérologie (52.01)
M.	BAHADORAN Philippe	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	BAILLIF Stéphanie	Ophtalmologie (55.02)
Mme	BANNWARTH Sylvie	Génétique (47.04)
M.	BENIZRI Emmanuel	Chirurgie Générale (53.02)
M.	BENOIT Michel	Psychiatrie (49.03)
M.	BOZEC Alexandre	ORL- Cancérologie (47.02)
M.	BREAUD Jean	Chirurgie Infantile (54-02)
M.	CHEVALIER Nicolas	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)
Mme	CHINETTI Giulia	Biochimie-Biologie Moléculaire (44.01)
M.	CLUZEAU Thomas	Hématologie (47.01)
M.	DELLAMONICA Jean	réanimation médicale (48.02)
M.	DELOTTE Jérôme	Gynécologie-obstétrique (54.03)
M.	FOURNIER Jean-Paul	Thérapeutique (48-04)
Mlle	GIORDANENGO Valérie	Bactériologie-Virologie (45.01)
Mme	GIOVANNINI-CHAMI Lisa	Pédiatrie (54.01)
M.	GUÉRIN Olivier	Méd. In ; Gériatrie (53.01)
M.	IANNELLI Antonio	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	ILIE Marius	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M	JEAN BAPTISTE Elixène	Chirurgie vasculaire (51.04)
M.	PASSERON Thierry	Dermato-Vénérologie (50-03)
M.	ROGER Pierre-Marie	Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales (45.03)
M.	ROHRLICH Pierre	Pédiatrie (54.01)
M.	ROUX Christian	rhumatologie (50.01)
M.	RUIMY Raymond	Bactériologie-virologie (45.01)
Mme	SACCONI Sabrina	Neurologie (49.01)
M.	SADOUL Jean-Louis	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)

Liste des enseignants au 1er septembre 2018 à la Faculté de Médecine de Nice

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

M.	AMBROSETTI Damien	Cytologie et Histologie (42.02)
M.	BENOLIEL José	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme	BERNARD-POMIER Ghislaine	Immunologie (47.03)
M.	BRONSARD Nicolas	Anatomie Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (42.01)
Mme	BUREL-VANDENBOS Fanny	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	DOGLIO Alain	Bactériologie-Virologie (45.01)
M	DOYEN Jérôme	Radiothérapie (47.02)
M	FAVRE Guillaume	Néphrologie (52.03)
M.	FOSSE Thierry	Bactériologie-Virologie-Hygiène (45.01)
M.	GARRAFFO Rodolphe	Pharmacologie Fondamentale (48.03)
Mme	HINAULT Charlotte	Biochimie et biologie moléculaire (44.01)
M.	HUMBERT Olivier	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme	LAMY Brigitte	Bactériologie-virologie (45.01)
Mme	LONG-MIRA Elodie	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	MAGNIÉ Marie-Noëlle	Physiologie (44.02)
Mme	MOCERI Pamela	Cardiologie (51.02)
M.	MONTAUDIE Henri	Dermatologie (50.03)
Mme	MUSSO-LASSALLE Sandra	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	NAÏMI Mourad	Biochimie et Biologie moléculaire (44.01)
Mme	POMARES Christelle	Parasitologie et mycologie (45.02)
M.	SAVOLDELLI Charles	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie (55.03)
Mme	SEITZ-POLSKI barbara	Immunologie (47.03)
M.	TESTA Jean	Épidémiologie Économie de la Santé et Prévention (46.01)
M.	TOULON Pierre	Hématologie et Transfusion (47.01)

Liste des enseignants au 1er septembre 2018 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS

M. HOFLIGER Philippe Médecine Générale (53.03)

MAITRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS

M. DARMON David Médecine Générale (53.03)

PROFESSEURS AGRÉGÉS

Mme LANDI Rebecca Anglais

PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

M. DURAND Matthieu Urologie (52.04)

PROFESSEURS ASSOCIÉS

M. GARDON Gilles Médecine Générale (53.03)

Mme MONNIER Brigitte Médecine Générale (53.03)

MAITRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Mme CASTA Céline Médecine Générale (53.03)

M. GASPERINI Fabrice Médecine Générale (53.03)

M. HOGU Nicolas Médecine Générale (53.03)

Liste des enseignants au 1er septembre 2018 à la Faculté de Médecine de Nice

Constitution du jury en qualité de 4ème membre

Professeurs Honoraires

M ALBERTINI Marc	M. GÉRARD Jean-Pierre
M. BALAS Daniel	M. GILLET Jean-Yves
M. BATT Michel	M. GRELLIER Patrick
M. BLAIVE Bruno	M. GRIMAUD Dominique
M. BOQUET Patrice	M. HARTER Michel
M. BOURGEON André	M. JOURDAN Jacques
M. BOUTTÉ Patrick	M. LAMBERT Jean-Claude
M. BRUNETON Jean-Noël	M. LAZDUNSKI Michel
Mme BUSSIERE Françoise	M. LEFEBVRE Jean-Claude
M. CAMOUS Jean-Pierre	M. LE FICHOUX Yves
M. CANIVET Bertrand	Mme LEBRETON Elisabeth
M. CASSUTO Jill-patrice	M. LOUBIERE Robert
M. CHATEL Marcel	M. MARIANI Roger
M. COUSSEMENT Alain	M. MASSEYEFF René
Mme CRENESSE Dominique	M. MATTEI Mathieu
M. DARCOURT Guy	M. MOUIEL Jean
M. DELLAMONICA Pierre	Mme MYQUEL Martine
M. DELMONT Jean	M. ORTONNE Jean-Paul
M. DEMARD François	M. PRINGUEY Dominique
M. DESNUELLE Claude	M. SAUTRON Jean Baptiste
M. DOLISI Claude	M. SCHNEIDER Maurice
Mme EULLER-ZIEGLER Liana	M. TOUBOL Jacques
M. FRANCO Alain	M. TRAN Dinh Khiem
M. FREYCHET Pierre	M VAN OBBERGHEN Emmanuel
M. GASTAUD Pierre	M. ZIEGLER Gérard

M.C.U. Honoraires

M. ARNOLD Jacques	M. GIUDICELLI Jean
M. BASTERIS Bernard	M. MAGNÉ Jacques
Mlle CHICHMANIAN Rose-Marie	Mme MEMRAN Nadine
Mme DONZEAU Michèle	M. MENGUAL Raymond
M. EMILIOZZI Roméo	M. PHILIP Patrick
M. FRANKEN Philippe	M. POIRÉE Jean-Claude
M. GASTAUD Marcel	Mme ROURE Marie-Claire

Remerciements

A Monsieur le Professeur André BONGAIN,

Vous nous faites l'honneur de présider cette soutenance de thèse. Soyez assuré de toute ma gratitude et de mon profond respect pour votre implication dans la formation de vos internes et votre bienveillance à notre égard. J'ai eu beaucoup de plaisir à travailler et à apprendre au sein de votre service et je vous en remercie sincèrement.

A Monsieur le Professeur Bruno CARBONNE,

Je vous remercie de nous faire l'honneur de juger ce travail et de nous apporter votre précieuse expérience. Recevez l'expression de ma respectueuse reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Nicolas CHEVALIER,

Merci de nous faire l'honneur de siéger dans ce jury. Soyez assuré de ma profonde gratitude pour votre investissement dans le cursus de gynécologie médicale. Je vous remercie également pour ce semestre passé dans votre service au sein duquel j'ai eu accès à de précieux enseignements.

A Madame le Professeur Véronique PAQUIS,

Vous nous faites l'honneur de juger ce travail. Veuillez accepter mes respectueux remerciements et permettez-moi de vous témoigner le plaisir que j'ai eu à travailler au sein du CPDPN de Nice.

A Monsieur le Docteur Bernard BENOIT,

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail. C'est un très grand honneur que vous me faites. Soyez assuré de mon respect et de ma gratitude pour vos précieux conseils dans l'élaboration de cette thèse.

A Madame le Docteur Cynthia TRASTOUR,

C'est un honneur et une grande joie pour moi que tu aies accepté de faire partie de ce jury. Tes conseils m'ont été plus que précieux. Merci infiniment pour ton aide et pour tout ce que tu m'as apporté dans ma formation. Ton perfectionnisme et ton immense savoir, que tu nous transmets toujours avec douceur et gentillesse, sont un exemple pour moi. Vois en ces quelques lignes l'expression de mon admiration et de mon immense respect.

A Madame le Docteur Caroline ADRADOS,

Merci mille fois d'avoir accepté de diriger ce travail. Tes compétences, ta disponibilité et ta gentillesse m'ont été d'une aide capitale. Travailler avec toi dans l'élaboration de cette thèse, mais aussi et surtout dans le service, a été un grand bonheur pour moi. Tu es une femme brillante et forte et j'admire ta capacité à réussir avec enthousiasme et humour tout ce que tu entreprends. Retrouve ici le témoignage de ma sincère estime et de toute mon affection.

A mon père, avec tout l'amour et l'admiration que j'ai pour l'homme, le médecin et le père que tu es. Merci pour tout ce que tu m'as donné, notamment de pouvoir traverser ces années d'études dans les meilleures conditions possibles et avec le meilleur modèle qui soit. Vois en ce travail l'expression de toute ma reconnaissance et de toutes ces choses que je ne te dis pas à haute voix.

A ma mère, quelques lignes ne suffiront pas pour te remercier pour les milliers de choses que tu fais pour moi chaque jour depuis que je suis née. Tu es une maman parfaite ; entre force et tendresse, dévouement sans limite et soutien sans faille. Sans toi rien ne serait possible. Je t'aime infiniment.

A Jean Fran, pour ton amour, ta présence, ton soutien et surtout ta patience !
Merci de rendre ma vie plus belle.
Je dédie ce travail à l'amour qui nous unit et à l'avenir que nous allons construire ensemble. Je t'aime.

A mon frère, à notre enfance choyée et heureuse. Les souvenirs de cette époque et de ces moments partagés ensemble sont pour moi les meilleurs.

A ma grand-mère Thérèse, tu es le pilier de cette famille. Merci pour toutes les valeurs que tu m'as transmises et l'amour que tu nous donnes sans compter. Tu es une grand-mère extraordinaire par ta générosité, ta personnalité haute en couleur et ton courage face aux épreuves. Vois en ces quelques lignes l'expression de toute ma tendresse et mon amour pour toi.

A mes cousins Laure, Pierre François, Dominique et Emma, vous êtes mes autres frères et sœurs. Nous avons grandi ensemble et l'amour et la complicité qui nous lient sont inestimables et j'espère, ne s'estomperont jamais.

A mes oncles et tantes, votre présence à mes côtés depuis toujours compte beaucoup pour moi. Merci pour votre gentillesse et votre affection.

À mes beaux-parents, Lucie et Don Paul, soyez assurés de toute mon affection. Merci pour votre bienveillance et votre générosité à mon égard. Et avant tout merci d'avoir fait Jean Fran !

A Camille, qui est une belle-sœur adorable. **Et à toute ma belle-famille** qui m'a accueillie à bras ouverts.

A ma grand-mère Maguy et à mes grands-pères qui veillent sur moi là-haut et me manquent chaque jour. J'espère vous rendre fiers de moi.

A mes amis, j'ai eu la chance de croiser votre route pendant ces dix dernières années, vous avez permis de les rendre mémorables.

A Marie B, pour ton enthousiasme, ta générosité et ta sincérité. Tu rends la vie de ceux qui t'entourent plus légère par ta gentillesse immense et ta spontanéité. Merci d'être mon amie, ne change rien.

A Anne So et Francesca, parce qu'on aura beaucoup travaillé mais quand même bien rigolé... Je suis heureuse que nous soyons restées unies et complices pendant ces longues études. En attendant votre retour parmi nous avec impatience !

A Mathilde, tu es une amie précieuse et attentive.

A Pauline, Marie Pascale, Céline, Julie, Joanna, Marie L et Marie C parce qu'avec vous j'ai aimé la vie marseillaise et je n'en garde que de merveilleux souvenirs.

A Pascal, parce que tu es une personne en or et que tu n'es pas seulement l'ami de Jean Fran mais que tu es aussi devenu le mien. Je suis ravie que tu fasses aussi partie de ma famille maintenant, même si nous t'avions déjà adopté depuis longtemps...

A Fanny, Francesca et Antony, c'est toujours un plaisir de vous retrouver. Je vous souhaite tout le bonheur du monde pour les heureux événements à venir...

A Laurent, Francescu, Jean Jé, Jean Chri, Romain, Jean René, Laurent G, Jean Paul, et Nico ; pour toutes ces belles soirées passées avec vous et en espérant qu'il y en ait beaucoup d'autres ...

A Jérôme, Eve, PA, Marie et Antoine, en espérant approfondir encore d'avantage mes connaissances en œnologie avec vous...

A Mso, Alice, Clara et Barbara, et à tous nos souvenirs. Même si nous nous voyons moins souvent, les moments partagés sont toujours un bonheur. Je vous adore et mesure ma chance de vous avoir pour amies depuis tant d'années.

A l'équipe du service de Gynécologie Obstétrique de l'Archet, vous m'avez appris et fait aimé cette spécialité et ces différents domaines. A vos côtés je n'ai pas vu passer ces années d'internat et c'est avec nostalgie que je m'envole maintenant vers de nouvelles aventures.

Au Docteur Magali Hilmi, j'ai aimé travailler avec toi et ai beaucoup appris à tes côtés. J'ai une grande admiration pour la femme forte et sûre d'elle que tu es.

Aux Docteurs Mélanie Frigenza et Delphine Quaranta, c'est un honneur et une chance pour moi d'avoir fait mes premiers pas dans le service à vos côtés. Vous êtes géniales. Merci pour tout ce que vous m'avez transmis.

Au Docteur Marine Quinquin, tu es un exemple de précision et de perfectionnisme. Merci pour ta bienveillance et ton humour. J'ai adoré être ton interne durant ce semestre.

Au Docteur Samir Boukaidi, merci de m'avoir fait découvrir les bases du vaste monde de la PMA avec gentillesse et bienveillance.

Au Docteur Maxence Dorez. Pourtant ni chirurgienne ni obstétricienne j'ai sincèrement apprécié les gardes à tes côtés et j'espère avoir été un bon poussin. Piou.

Au Docteur Véronique Isnard, et à toute l'équipe du service de PMA où j'ai passé un dernier semestre tout en douceur.

A l'équipe du CPDPN, au sein duquel j'ai passé un excellent semestre.

Aux sages-femmes et aux infirmières du service avec qui j'ai pris plaisir à travailler.

Et bien sûr à mes co-internes et anciens co-internes qui sont, pour certains, devenus des amis :

A Mathilde, nous avons fait nos premiers pas au CHU ensemble et je regrette que nous n'ayons pas partagé mon dernier semestre. C'est un plaisir d'être à tes côtés à l'hôpital, mais pas que ... Tu es une amie généreuse et franche. Je te souhaite le meilleur pour la suite.

A Louise, merci d'avoir été une amie complice et un précieux soutien pendant ces semestres partagés.

A Charlotte, merci pour tes précieux enseignements en gynécologie endocrinienne. C'est un plaisir de partager des moments avec toi, au travail et en dehors.

A Christopher, tu es une personne unique et attachante qui vaut la peine d'être connu. Et je suis ravie d'y être parvenu. Merci pour tous ces bons moments.

A Julie et Micka, vous allez être des parents géniaux ! Je vous attends en Corse pour d'autres belles soirées...

A Emilie, MT, Justine et Vincent, ma promo au top ! En souvenir de ce DIU d'écho et surtout ses soirées et parties de Time's up.

A Alexis, Jordanucci, tu es drôle et touchant et je te souhaite tout le bonheur que tu mérites.

A Sarah, Clélia et Solenne de qui j'ai beaucoup appris.

A Carole, PA, Pauline, Antoine, Fanny, Delphine et tous les autres pour ces semestres ensemble.

A toute l'équipe du service d'Endocrinologie de l'Archet, au sein de laquelle j'ai passé un semestre très enrichissant.

A mes endocrinologues de co-internes, Alex, Charlotte, Justine et Chloé, et à l'entente parfaite entre nous qui nous a permis de passer un semestre studieux mais tellement drôle.

A Madame le Professeur Bretelle et à toute l'équipe du service de Diagnostic anténatal de la Timone, pour le semestre passionnant que j'ai eu la chance de partager à leur côté. Et à Hortense, qui est au top !

Au service de Génétique de l'Archet et aux Docteurs Fabienne Giuliano et Houda Karmous pour leur aide précieuse dans le recueil de données de ce travail.

A Monsieur le Docteur Yannick Walrave, pour son aide dans l'élaboration de cette thèse. Merci infiniment.

SOMMAIRE

I. Introduction :	15
II. Matériels et méthodes :	16
III. Résultats	18
<i>a) Dépistage prénatal global :</i>	<i>20</i>
<i>b) Issues de grossesses :</i>	<i>22</i>
<i>c) Diagnostic prénatal positif :</i>	<i>23</i>
<i>d) Diagnostic post natal :</i>	<i>25</i>
IV. Discussion	29
V. Conclusion	34
VI. Bibliographie	35
VII. Abréviations	38
VIII. Annexe	39

I. Introduction :

La trisomie 21, ou syndrome de Down, est l'anomalie chromosomique la plus répandue (1). En France, sa prévalence est estimée à 1/2000 naissances vivantes (2).

Depuis 1999, des politiques de dépistage ont été mises en place en France et ont permis de modifier la prévalence de la maladie grâce à la possibilité de recours à une interruption médicale de grossesse (IMG) en cas de dépistage prénatal de trisomie 21 (3).

Parallèlement, l'augmentation de l'âge maternel a induit une augmentation de la prévalence sur les dernières décennies en Europe. Ces phénomènes ont donc conjointement conduit à une stabilisation du nombre de naissances vivantes (4).

Les données de la surveillance épidémiologique de cette pathologie sont fréquemment susceptibles d'évoluer sous l'effet des différentes politiques de dépistage mises en œuvre.

En France, le dépistage combiné du premier trimestre est recommandé depuis 2009. Il associe l'âge maternel, les marqueurs sériques maternels du premier trimestre et la mesure de la clarté nucale (CN) à l'échographie du premier trimestre. En cas de non réalisation, le dépistage est possible par les marqueurs sériques maternels du second trimestre. Si le risque calculé est supérieur à 1/250, un examen diagnostique invasif (biopsie de trophoblaste ou amniocentèse) était proposé pour réalisation d'un caryotype.

Depuis 2017, le dépistage prénatal non invasif (DPNI) a été intégré dans la stratégie de dépistage (5), et aujourd'hui il doit être proposé aux patientes dont le risque calculé serait compris entre 1/1000 et 1/51 ; lorsque le risque est supérieur ou égal à 1/50 un prélèvement invasif est indiqué.

L'évaluation des pratiques de dépistage constitue un enjeu de santé publique majeure ; c'est pourquoi nous avons voulu faire un état des lieux du dépistage prénatal de la trisomie 21 dans le département des Alpes Maritimes.

L'objectif principal de l'étude était donc d'établir les caractéristiques épidémiologiques du dépistage de la pathologie dans les deux centres de diagnostic prénatal (CPDPN) des Alpes Maritimes : le centre hospitalo-universitaire (CHU) de Nice et le Centre hospitalier de Monaco. L'objectif secondaire était d'analyser les causes d'échec du dépistage pour les cas de naissances vivantes.

II. Matériels et méthodes :

Schéma de l'étude :

Nous avons mené une étude descriptive, rétrospective, départementale et bicentrique, réalisée au CHU de Nice (CPDPN et service de génétique) et au centre hospitalier Princesse Grace de Monaco.

La période d'étude s'étendait du 1^{er} janvier 2012 au 30 juin 2018.

Les données ont été recueillies à partir des dossiers médicaux manuscrits et/ou informatisés des patientes de manière rétrospective par un seul opérateur.

Critères d'inclusion :

Tous les cas de trisomie 21 de diagnostic prénatal ou post natal suivis dans les 2 centres ont été inclus. Le diagnostic devait avoir été confirmé par un examen cytogénétique réalisé soit en anténatal sur prélèvement fœtal, soit en post natal. Ainsi, les fœtus dont le diagnostic de trisomie 21 avait été évoqué pendant la grossesse mais qui n'avaient pas eu de caryotype avant la naissance ont été considérés comme diagnostiqués en post natal.

Nous avons donc inclus les cas de trisomie 21 diagnostiqués en prénatal et présentés au CPDPN de Nice ou de Monaco ainsi que les cas suspectés en prénatal, présentés dans l'un des deux CPDPN et confirmés en post natal après naissance dans l'une des maternités du département. Les enfants nés vivants atteints de trisomie 21 dans les maternités du département et ayant consulté dans le service de génétique du CHU de Nice ont également été inclus.

Les grossesses gémellaires ont été exclues de l'étude car le dépistage par marqueurs sériques n'est pas fiable et non validé dans ce cas.

Données collectées :

Les données recueillies étaient : l'âge maternel, la mesure de la longueur cranio caudale et de la clarté nucale à l'échographie du premier trimestre, les marqueurs sériques maternels et l'estimation du risque combiné, la réalisation ou non des échographies du deuxième et troisième trimestre et les éventuels points d'appel échographiques, la réalisation éventuelle d'un DPNI, son résultat et son indication.

Pour les fœtus dont le diagnostic avait été suspecté en prénatal, les paramètres étudiés étaient : la réalisation ou non d'un prélèvement invasif, le refus éventuel de prélèvement, le terme de rendu de résultats, la réalisation ou non d'une IMG et son terme.

Pour les enfants diagnostiqués en post natal, la présence de malformations associées, découverte après la naissance, était étudiée.

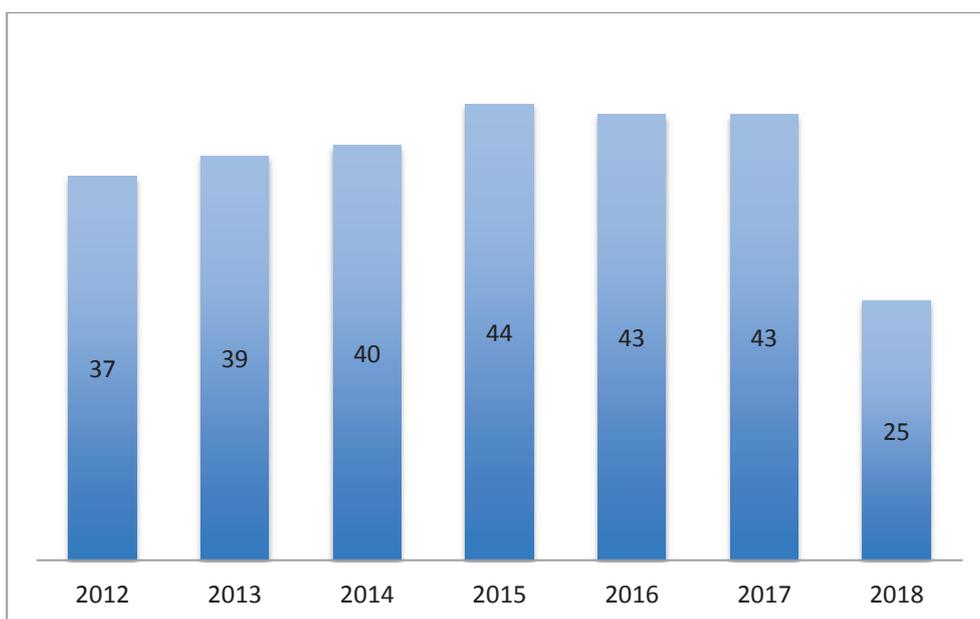
Analyses statistiques :

Les analyses statistiques ont été réalisées à partir des logiciels Excel (Version 2016, Microsoft, Redmond, Etats Unis) et XLSTAT (Version 18.0601, Addinsoft, Paris, France). Les données qualitatives sont exprimées en effectifs et pourcentages, les données quantitatives sont exprimées en médianes et intervalles interquartiles. L'analyse ANOVA a été utilisée pour analyser l'évolution de l'âge ou des termes. Le test du Chi² a été utilisé pour comparer les données qualitatives et la signification a été fixée à $p < 0,05$.

III. Résultats

Au total, 271 cas de trisomie 21 ont été recensés entre le 1^{er} janvier 2012 et le 30 juin 2018. La répartition des cas par année est décrite dans la figure 1. Il est à noter que les inclusions sur l'année 2018 se sont achevées le 30 juin ce qui explique que l'effectif soit moindre sur cette année.

Figure 1 : Nombre de cas de trisomie 21 par année



L'âge moyen des patientes était de 37 ans [33 ; 40].

La répartition par tranche d'âge est représentée dans la figure 2.

L'évolution de l'âge moyen des patientes par année est représentée par la figure 3. On retrouvait une tendance à la diminution sur la période étudiée cependant ce résultat n'était pas significatif ($p=0,559$).

Figure 2 : Nombre de cas de trisomie 21 par tranche d'âge

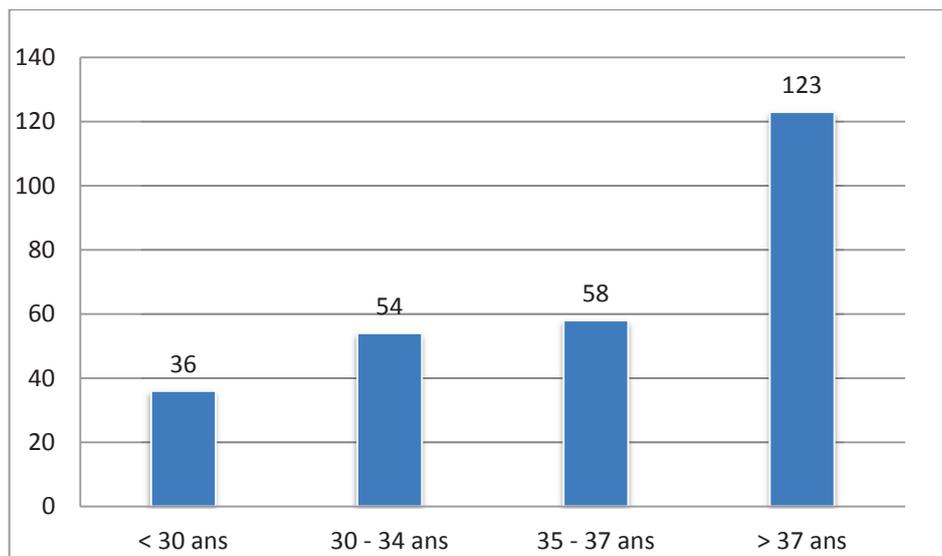
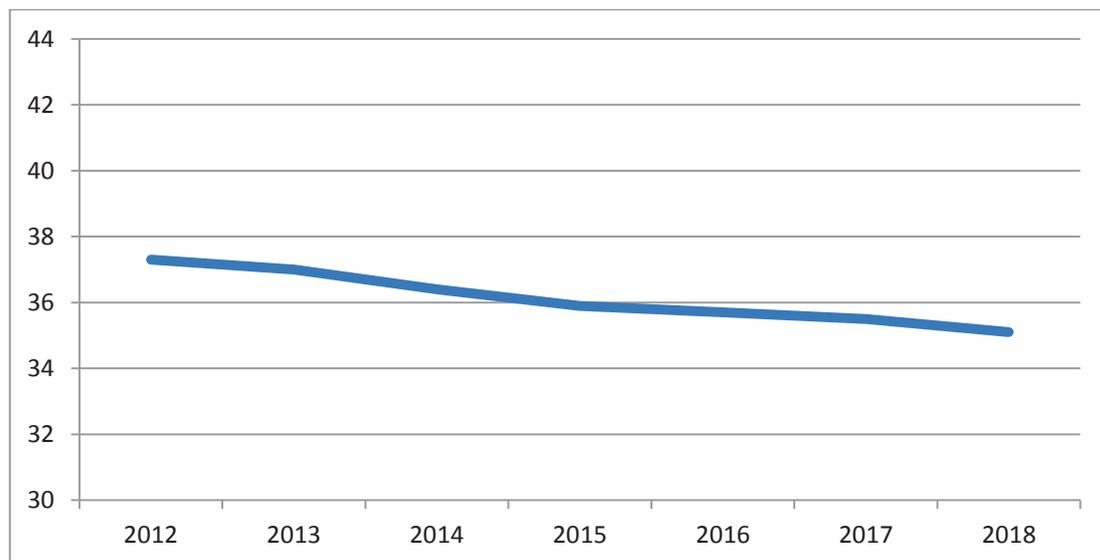


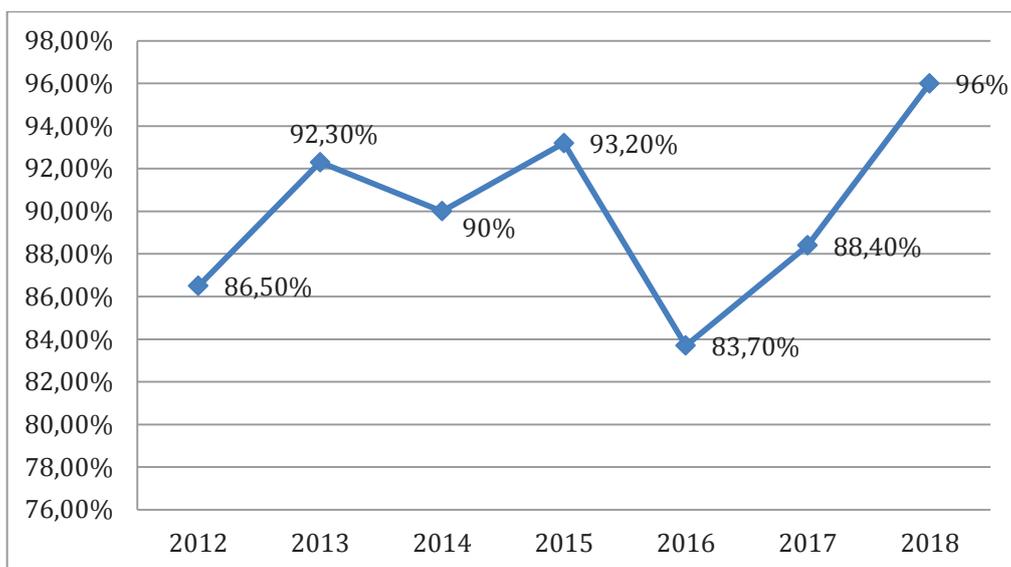
Figure 3 : Age moyen des patientes dont le fœtus est atteint de trisomie 21



Dans les antécédents notables des patientes on retrouvait : 2 translocations robertsoniennes impliquant le chromosome 21 et 3 antécédents d'interruption médicale de grossesse (IMG) pour trisomie 21.

Il y a eu 243 cas de trisomie 21 diagnostiqués en pré natal et 28 en post natal, soit un taux de dépistage prénatal de 89,7%. L'évolution du taux de dépistage par année sur la période étudiée est rapportée dans la figure 4. Cette évolution n'est pas significative ($p=0,664$).

Figure 4 : Evolution du taux de dépistage prénatal de la trisomie 21



a) Dépistage prénatal global :

Echographie du premier trimestre :

Sur les 271 cas de trisomie 21, 252 patientes ont eu une échographie du premier trimestre (93%). Parmi elles, 132 présentaient une clarté nucale supérieure ou égale au 95^e percentile, soit 52,4%. Il y avait 108 CN supérieures ou égales à 3mm (42,8%) et 83 étaient supérieures ou égales à 3,5mm (32,9%).

La mesure de la nuque n'était pas connue pour une patiente.

Par ailleurs, 30 patientes ont présenté des signes d'appel échographiques à l'échographie du premier trimestre soit 23,6%. Ces signes échographiques étaient :

- absence ou hypoplasie des os propres du nez (OPN) (n=14),
- suspicion de malformation cardiaque (n=6 dont 5 canaux atrio ventriculaires et 1 communication inter ventriculaire),
- fuite tricuspide (n=6),
- anasarque (n=4),
- Dans 1 cas le doppler du canal d'Arantius était pathologique et associé à une ascite.

Ces signes échographiques ont été repérés dans 10 cas par un échographiste de dépistage et dans 17 cas par un échographiste de référence (pour 3 patientes l'échographiste n'était pas connu).

Marqueurs sériques :

- 161 patientes ont eu un dépistage par marqueurs sériques du premier trimestre (MST1) soit 59,4%.
- 23 ont fait les marqueurs sériques du deuxième trimestre (MST2) soit 8,5%.
- 64 patientes n'ont pas eu de dosage des marqueurs sériques car la mesure de la CN était supérieure au 95^e percentile à l'échographie du premier trimestre, un prélèvement ovulaire a donc été proposé d'emblée.
- 23 patientes n'ont pas bénéficié du dépistage par marqueurs sériques alors qu'il était indiqué, soit 8,5% de la totalité des patientes étudiées.

Les résultats du calcul de risque combiné sont présentés dans le tableau 1 et la figure 5.

Figure 5 : Répartition du risque combiné au dépistage du 1er et du 2ème trimestre (n= 184)

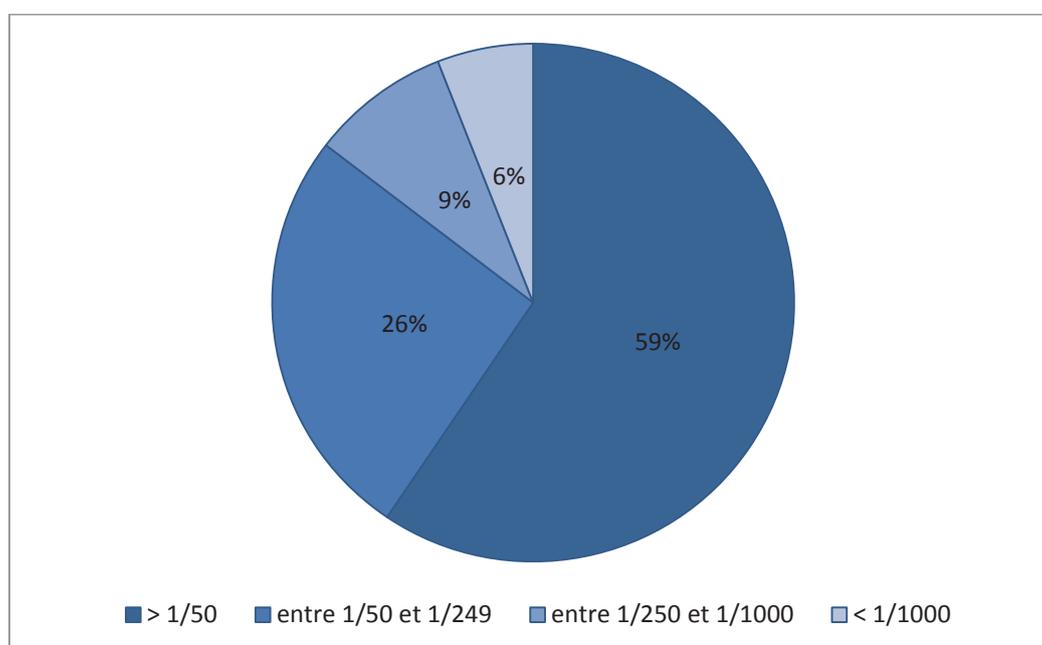


Tableau 1 : Résultats du calcul de risque combiné au premier et deuxième trimestre :

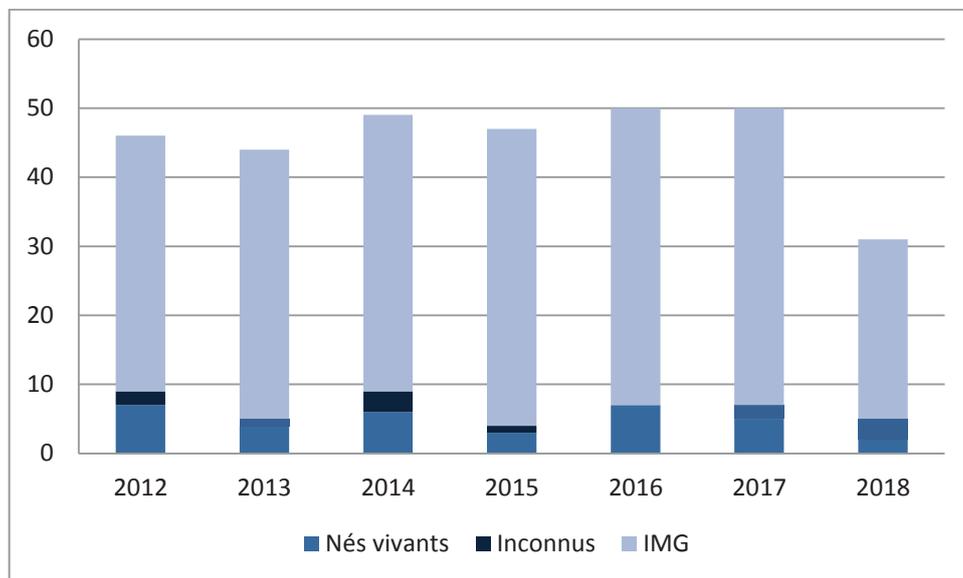
	MST1 (n= 161)	MST2 (n=23)
> 1/50	98 (60,9%)	12 (52,2%)
1/50 - 1/249	41 (25,5%)	7 (30,4%)
1/250 – 1/1000	12 (7,4%)	3 (13,0%)
< 1/1000	10 (6,2%)	1 (4,4%)

A partir de 2014, 40 DPNI ont été réalisés. Dans 16 cas, la réalisation était indiquée selon les recommandations de l'Haute Autorité de Santé (HAS) émise en 2017, les autres ont été réalisés sans facteur de risque.

b) Issues de grossesses :

Parmi les 271 cas de trisomie 21 de notre étude, 34 sont nés vivants (12,6%). La figure 6 résume les issues de grossesse par années pour l'ensemble des cas de trisomie 21 recensés.

Figure 6 : Issues de grossesses par années



Sur les 243 grossesses au cours desquelles le diagnostic de trisomie 21 avait été posé, 231 se sont terminées par une IMG, soit 95,1% ; 6 grossesses (2,5%) ont été menées à terme et 6 issues de grossesse ne sont pas connues.

Le terme moyen d'IMG était de 18SA+2 jours.

c) Diagnostic prénatal positif :

Le terme moyen de diagnostic prénatal était de 16SA+3 jours [14SA+2] ; 18SA]. Il n'a pas été mis en évidence d'évolution significative du terme de diagnostic pré natal sur la période étudiée ($p=0,380$).

Parmi les 243 patientes diagnostiquées en pré natal :

- 158 avaient un risque combiné de trisomie 21 élevé ($>1/250$) soit 65%.
- 130 patientes avaient une CN augmentée (supérieure ou égale au 95^e percentile) soit 53,5% ; parmi lesquelles 64 n'ont pas fait de dosage des marqueurs sériques, et 66 autres avaient un calcul de risque combiné pathologique.
- 39 DPNI étaient positifs pour la trisomie 21 dont 6 ont été réalisés alors que les marqueurs sériques et la mesure de la nuque étaient normaux.
- 15 patientes ont présenté des signes d'appel échographiques alors que le calcul de risque combiné était à bas risque et que la nuque à l'échographie du premier trimestre n'était pas augmentée.

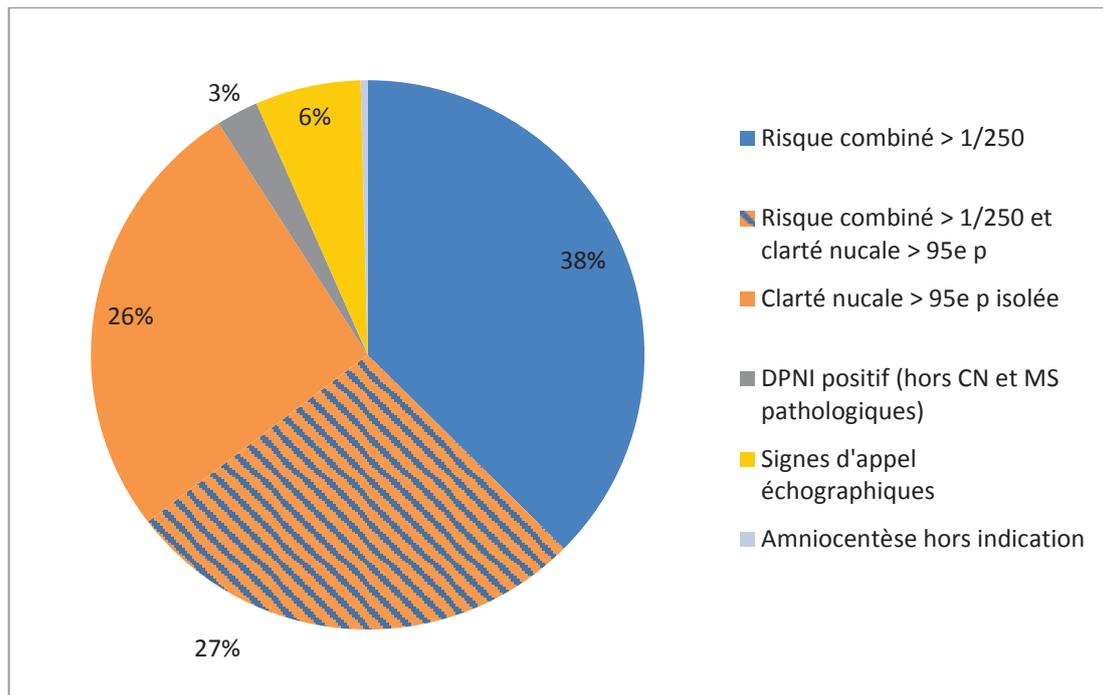
Ces signes d'appel échographiques étaient :

- 8 malformations cardiaques dont six canaux atrio ventriculaires (CAV) ;
- 6 cas d'anomalies de la quantité de liquide amniotique (2 excès de liquide amniotique, 1 hydramnios, 2 oligoamnios et 1 anamnios) ;
- 4 fœtus présentaient une hypoplasie des os propres du nez ;
- 4 pyélectasies bilatérales (dans un cas la pyélectasie était isolée);
- 1 fœtus présentait un retard de croissance intra utérin (RCIU)
- 1 fémur court isolé ;
- 1 agénésie vermiennne (associée à un CAV, une pyélectasie bilatérale et une hypoplasie des OPN).
- Enfin un fœtus présentait un ensemble polymalformatif associant : des pieds varus bilatéraux, une méga grande citerne, une brachycéphalie et une interposition linguale.

Enfin, un cas de trisomie 21 a été diagnostiqué sur une amniocentèse réalisée pour âge maternel (49ans) en l'absence d'autre point d'appel ; le suivi échographique a ensuite mis en évidence la présence d'un CAV.

La figure 7 résume les points d'appel qui ont permis de poser le diagnostic de trisomie 21 en prénatal.

Figure 7 : Points d'appel du diagnostic prénatal de trisomie 21



Six cas de trisomie 21 ont été diagnostiqués en pré natal mais les couples ont souhaité poursuivre la grossesse. Pour ces six enfants, les points d'appel étaient : risque combiné au premier trimestre supérieur à 1/250 dans deux cas, clarté nucale supérieure au 95^e percentile isolée dans 1 cas et signes échographiques à l'échographie du deuxième trimestre pour les trois autres (un CAV, un excès de liquide amniotique associé à une brachycéphalie, et un excès de liquide amniotique associé à une hypoplasie des OPN).

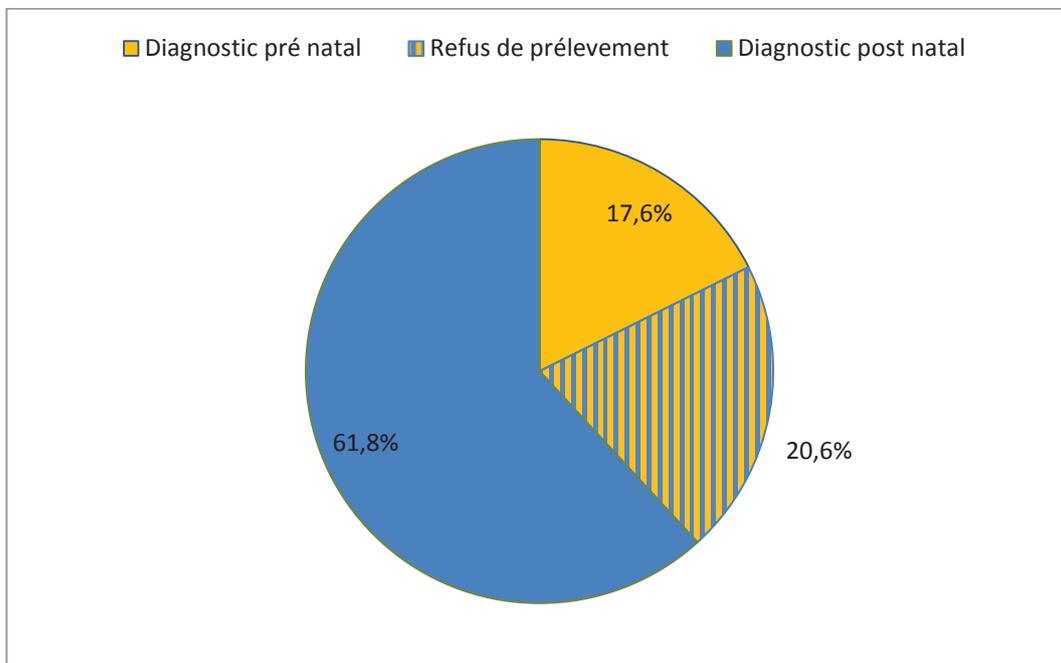
d) Diagnostic post natal :

Parmi les 34 enfants nés vivants, 28 n'ont pas été diagnostiqués en prénatal (82,4%), alors que pour les six autres, le diagnostic de trisomie 21 était connu avant la naissance (17,6%).

L'âge moyen des patientes non diagnostiquées en pré natal était de 36,3 ans.

Dans 7 cas sur les 28 enfants dépistés en post natal, un prélèvement ovulaire dans le but de réaliser un caryotype avait été proposé mais refusé pendant la grossesse (20,6%). Ces données sont représentées dans la figure 8.

Figure 8 : Statut du diagnostic prénatal parmi les naissances vivantes atteintes de trisomie 21



Pour les 7 patientes qui ont refusé le prélèvement qui leur était proposé, les points d'appel ayant conduit à poser l'indication d'amniocentèse étaient : un risque combiné du premier trimestre supérieur à 1/250 sans clarté nucale augmentée, deux mesures de clarté nucale augmentées associées à un risque combiné du premier trimestre pathologique (>1/250), et pour les quatre autres l'indication a été posé par l'échographie (un CAV au deuxième trimestre, un RCIU associé à une hypoplasie des OPN au troisième trimestre, un fémur court au troisième trimestre, et une hypoplasie des OPN au troisième trimestre chez une patiente de 42ans ayant eu un suivi incomplet sans dépistage prénatal par marqueurs).

Au total, 13 naissances vivantes font suite à un choix parental de ne pas réaliser de diagnostic prénatal ou d'accueillir un enfant atteint de trisomie 21 (38,2%).

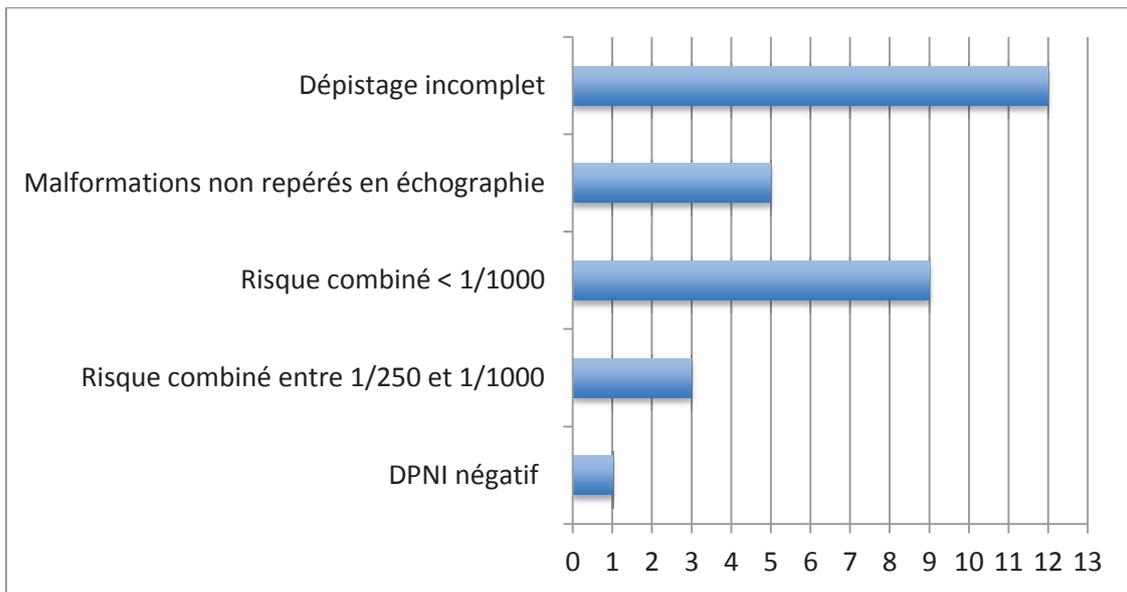
Par ailleurs, le diagnostic de trisomie 21 n'a pas du tout été évoqué en pré natal chez 21 patientes. Parmi ces 21 patientes, 12 patientes ont bénéficié du dépistage par marqueurs sériques du premier trimestre (57,1%), il n'y avait aucun dépistage par marqueurs du deuxième trimestre. Il y a 16 patientes qui ont eu une échographie du premier trimestre (soit 76,1%), 16 ont eu une échographie du deuxième trimestre et 16 ont eu une échographie du troisième trimestre. Seules 11 patientes ont eu les trois échographies (52,4%). Toutes les patientes ont eu au moins une échographie. Les échographies réalisées ne retrouvaient pas d'anomalie morphologique. Un bilan malformatif a été réalisé à la naissance pour tous les enfants diagnostiqués en post natal à permis de mettre en évidence des malformations qui n'avaient pas été décrites lors des échographies de dépistage dans 5 cas sur 21. Il s'agissait exclusivement de malformations cardiaques à type de communications interventriculaires ou canaux atrio ventriculaires (CIA).

Les causes de l'échec du dépistage prénatal sont résumées dans la figure 9. Un dépistage incomplet, était en cause dans 12 cas (57,1%). Le dépistage incomplet comprend les dossiers pour lesquels la totalité du dépistage prénatal tel qu'il est actuellement recommandé en France n'a pas été réalisé, à savoir : une échographie du premier trimestre avec mesure de la clarté nucale, calcul du risque combiné avec marqueurs sériques maternels du premier trimestre, à défaut marqueurs sériques du deuxième trimestre, et une échographie morphologique au deuxième et au troisième trimestre de grossesse. Les données du dépistage prénatal n'étaient pas connues pour 2 dossiers.

Chez 9 patientes, le calcul de risque combiné par marqueurs sériques était inférieur à 1/1000 et ne les classait donc pas dans une population à risque (32%), il n'y a donc pas eu d'autre examen proposé (amniocentèse ou DPNI). Pour trois patientes, le risque combiné était intermédiaire (compris entre 1/250 et 1/1000).

Enfin, il y avait un faux négatif du DPNI. Dans ce cas, il s'agissait d'une patiente de 38ans, la mesure de la clarté nucale à l'échographie du premier trimestre était au 94^e percentile (CN = 2,6mm pour une longueur craniale caudale à 65mm), il n'a pas été réalisé de marqueur sérique et le DPNI a été prescrit d'emblée. Par la suite, le suivi échographique retrouvait un léger excès de liquide amniotique à l'échographie du deuxième trimestre et un hydramnios à l'échographie du troisième trimestre. Devant le résultat négatif du DPNI il n'a pas été décidé de réaliser un prélèvement invasif.

Figure 9 : Causes d'échec du dépistage prénatal de la trisomie 21



Concernant les neuf patientes pour qui le risque combiné était faible (<1/1000), nous avons voulu analyser le profil des marqueurs sériques. Ces patientes avaient un âge moyen de 36ans. Les données du dépistage du premier trimestre pour ces patientes sont présentées dans le tableau 2.

Tableau 2 : Éléments du dépistage du premier trimestre pour les patientes ayant eu un risque faible de trisomie 21

Age	LCC* (mm)	CN (mm)	CN (percentile)	Risque combiné	PAPP-A (MoM)	β hcg (MoM)
37	63.5	1.4	30	1/3353	NC	NC
32	60.6	1.1	17	1/3000	0.78	1.89
37	68	2	65	1/1746	NC	NC
31	NC	1.2	NC	1/10000	NC	NC
25	67.1	1.4	26	1/6500	NC	NC
37	57	1.4	39	1/1100	NC	NC
38	NC	NC	NC	1/2182	NC	NC
35	NC	NC	NC	1/10000		
36	53.4	0.9	15	1/1413	0.48	1.18

*LCC : Longueur cranio caudale

IV. Discussion

Au total, l'incidence de la trisomie 21 dans le département entre 2012 et juin 2018 est de 34 nés vivants. Les facteurs du dépistage prénatal influençant ce résultat ont été étudiés.

Dans notre étude, le taux de dépistage prénatal était élevé, proche de 90%. Ce taux est comparable à celui retrouvé dans l'étude de Rozenberg *et al* qui évaluait le taux de dépistage en associant une échographie morphologique du deuxième trimestre aux marqueurs sériques du premier trimestre (6). Les études parisiennes de De Vigan *et al* et Khoshnood *et al* ont décrit des taux de dépistage aux alentours de 85% au début des années 2000 ce qui tendrait à supposer une légère amélioration des performances du dépistage depuis, notamment avec la modification des politiques de dépistage en France en 2009 et l'introduction récente du DPNI dans l'arsenal de dépistage (7,8).

L'âge maternel moyen dans cette étude était de 37 ans. Il est comparable aux données de la littérature (9). L'impact de l'âge maternel sur la prévalence de la trisomie 21 a été décrit (3,10) et est actuellement connu comme le principal facteur de risque de trisomie 21. On peut cependant noter que 36 patientes dans cette étude avaient moins de 30 ans. Une tendance à la diminution de l'âge moyen des patientes sur la période étudiée a été constatée bien qu'elle ne soit pas significative.

La prévalence des anomalies chromosomiques, et en particulier de la trisomie 21, augmente avec l'épaisseur de la clarté nucale à l'échographie du premier trimestre (11). Cependant dans notre étude, seule la moitié des cas présentait une clarté nucale supérieure au 95^e percentile au premier trimestre. Ce résultat semble inférieur à celui attendu. En effet, on retrouve dans la littérature une association beaucoup plus forte entre nuque épaissie au premier trimestre et trisomie 21 (12). On peut donc s'interroger sur la qualité de la mesure de la nuque dans le département. Une évaluation objective de la mesure de la CN n'a pas pu être réalisée dans notre étude car les clichés n'ont pu être vus et de ce fait le score de Hermann n'a pas pu être calculé. En France depuis l'arrêté du 23 juin 2009, les échographistes sont tenus de réaliser une démarche qualité en participant à une évaluation des pratiques professionnelles concernant la mesure de la clarté nucale au premier trimestre. Cette mesure doit, de plus, être faite en respectant les critères du score de Hermann. Le réseau périnatalité supervise cette démarche qualité. D'autres mesures pourraient être proposées afin d'évaluer les échographistes et d'améliorer leur compétence.

D'autres signes échographiques peuvent alerter sur le risque de trisomie 21 dès l'échographie du premier trimestre. Les anomalies du flux doppler du Ductus Venosus et les fuites tricuspides sont des

signes échographiques précoces qui ont déjà été décrits dans la littérature. Cependant ils ne sont pas spécifiques, ils peuvent être longs à rechercher et nécessitent une bonne expérience de l'opérateur (13).

La mesure des os propres du nez (OPN) au premier trimestre peut également être un bon marqueur échographique. En effet, l'étude de Weingertner *et al* rapporte que, bien que la faisabilité de la mesure ne soit pas totale (62% de faisabilité à l'échographie du premier trimestre), le risque relatif de trisomie 21 est multiplié par 4,4 en cas d'hypoplasie ou d'absence des OPN (9).

Dans notre étude, peu de cas présentaient ces signes, probablement du fait qu'ils ne soient pas systématiquement recherchés en pratique de routine bien qu'ils puissent avoir un intérêt certain dans le diagnostic précoce de la pathologie.

D'autre part, on peut souligner le fait que cinq CAV ont été dépistés dès l'échographie du premier trimestre ce qui a pu permettre d'orienter l'analyse génétique et poser le diagnostic de trisomie 21. En effet les CAV sont fréquemment associés à la trisomie 21 et constituent d'ailleurs l'un des trois signes d'appel échographiques majeurs de la pathologie (14). Des études ont montré qu'une analyse du cœur fœtal est possible dès l'échographie du premier trimestre permettant ainsi le diagnostic ou la suspicion de 90% des cardiopathies majeures et 42% des cardiopathies mineures (15,16). Or les recommandations actuelles pour l'échographie du premier trimestre en France ne requièrent pas d'analyse du cœur ce qui est regrettable car les six cas de CAV diagnostiqués lors des échographies du deuxième et troisième trimestre dans notre étude auraient possiblement pu être dépistés plus précocement. Une analyse systématique du cœur fœtal dès l'échographie du premier trimestre devrait donc être pratiquée en routine et des programmes de formation sur ce thème pourrait être proposés aux échographistes de dépistage puisque dans notre étude, seul un CAV sur cinq a été repéré par un échographiste de dépistage dès l'échographie du premier trimestre.

Concernant les causes d'échec du dépistage prénatal, la majorité des dossiers pour lesquels le diagnostic n'a pas été posé en prénatal étaient incomplets. Parmi ces dossiers nous ne connaissons pas la proportion de dossiers pour lesquels le dépistage avait été refusé.

L'étude de Dupont *et al* a également étudié le parcours prénatal des enfants nés atteints de trisomie 21 en France (17). 30% d'entre eux n'avaient pas eu de dépistage prénatal. Le nombre important de patientes n'ayant pas eu de dépistage complet doit nous amener à nous interroger sur la qualité de l'accès aux soins et la qualité de l'information délivrée aux futurs parents.

Dans notre étude, 32% des cas non dépistés en pré natal avaient un calcul du risque de trisomie 21 inférieur à 1/1000. L'étude de Dupont *et al* retrouvait 43% de risque combiné inférieur à 1/1000 chez les enfants trisomiques 21 nés vivants. Marx-Deseur *et al* dans la région Nord Pas de Calais décrivaient un taux de faux négatif des marqueurs sériques de 72% dont 6% avaient pu être rattrapés

par la présence de signes d'appel échographiques (18). Les valeurs des marqueurs sériques pour ces patientes ont pu être retrouvées dans les dossiers que pour deux d'entre elles. Il aurait pu être intéressant d'analyser le profil de ces marqueurs.

La mise en place du DPNI pourrait permettre d'améliorer le taux d'échec de dépistage prénatal de la trisomie 21. En effet, plusieurs études ont démontré la supériorité en terme de performance de dépistage du DPNI comparé au dépistage combiné avec une sensibilité et une spécificité aux alentours de 99% et des taux de faux positifs et faux négatifs inférieurs à 1% pour le DPNI. Ces études soulignent également la diminution du nombre de prélèvements invasifs grâce au DPNI (19–22). D'autre part le DPNI offre des perspectives intéressantes dans le dépistage d'autres anomalies telles que les trisomies 13 et 18 (23) et dans les grossesses gémellaires (24).

Cependant, il ne faut pas oublier que le DPNI n'est pas un test de diagnostic mais un test de dépistage. Il est donc nécessaire de bien informer les patientes que ce test ne remplace pas le caryotype qui devra être ensuite réalisé grâce à un prélèvement invasif pour confirmer le résultat du DPNI (25).

Il existe également des causes d'erreur du DPNI (jumeau évanescent, cancer maternel, aneuploïdies confinée au placenta, obésité etc.) et un risque de méconnaître certaines anomalies chromosomiques atypiques (26,27).

Dans notre étude, soulignons qu'un cas de faux négatif du DPNI a été retrouvé chez une patiente de 38 ans qui n'avait pas eu de marqueur sérique car le DPNI a été prescrit d'emblée. Or le suivi échographique de cette patiente mettait en évidence un hydramnios qui aurait dû indiquer la réalisation d'une amniocentèse. Le DPNI ne peut se substituer à l'échographie et la réalisation d'un caryotype reste indiquée en présence de signes échographiques quel que soit le résultat du DPNI. Le DPNI ne doit pas non plus se substituer au dépistage par marqueurs sériques et ne doit se placer dans l'arbre décisionnel qu'après réalisation de ces derniers, en cas de résultats intermédiaires (entre 1/51 et 1/1000).

Sur la même période, précisons qu'un cas de faux positif a également été décrit dans le département, le diagnostic de trisomie 21 avait alors été infirmé par la réalisation d'une amniocentèse.

D'autre part, l'aspect économique est également à prendre en compte. En effet, le coût du DPNI avoisine actuellement 400 euros en France et n'est pas remboursé hormis dans certaines structures de soins telles que le CHU de Nice dans le cadre des dotations au titre des MERRI (Missions d'enseignement, de recherche, de référence et d'innovation) et uniquement dans certaines indications. Neyt et al se sont intéressés aux conséquences économiques en cas de remboursement du DPNI en Belgique (28). En effet, l'utilisation du DPNI en deuxième ligne du dépistage (après le

dépistage combiné ou sur indication spécifique) permet de diminuer le nombre d'amniocentèses et de pertes fœtales iatrogènes associées ce qui n'entraîne pas de modification dans le coût du dépistage. Par contre son utilisation en tant que dépistage universel de première ligne nécessiterait une diminution de son coût afin de ne pas engendrer de surcoût pour le système de santé.

Il est donc indispensable de trouver la combinaison idéale entre test combiné, échographies et DPNI. En France les recommandations de la Haute Autorité de santé (HAS) concernant le DPNI en définissent les indications médicales. Dans notre étude, 24 DPNI sur 40 ont été réalisés hors indication, ce qui peut constituer un risque au vu des arguments précédemment cités. L'association entre dépistage combiné et DPNI pour les patientes à haut risque semble être une bonne alternative avec des performances de dépistage satisfaisantes (taux de détection 95%, faux positif 3%) (29). Nous proposons ainsi un arbre décisionnel reprenant les recommandations de l'HAS de 2017 (Annexe 1).

Cependant dans les conditions actuelles des recommandations de la HAS, le DPNI devrait permettre de rattraper les cas de trisomie 21 ayant un risque combiné compris entre 1/1000 et 1/51 mais pas ceux dont le risque est inférieur à 1/1000. Or dans notre étude 9 patientes non dépistées en prénatal avait un risque combiné inférieur à 1/1000.

Le taux d'IMG retrouvé dans notre étude est élevé, proche de 95%. L'étude parisienne de De Vigan *et al* retrouvait également un taux d'IMG similaire (7).

Par ailleurs, 41% des naissances d'enfants atteints de trisomie 21 dans notre étude font suite à un choix parental (on note huit refus de prélèvements et six couples ont souhaité poursuivre la grossesse après que le diagnostic de trisomie 21 ait été posé en prénatal). Des études françaises retrouvaient des taux de refus de diagnostic similaires (17,18).

Les éléments influençant la décision parentale de refuser un prélèvement ou de poursuivre la grossesse dans ce contexte ont été étudiés dans plusieurs études (30,31). Il apparaît que le niveau d'éducation, le manque d'information délivrée par le médecin mais aussi l'âge gestationnel sont des éléments décisionnels importants d'où l'importance d'une information claire et de la précocité du rendu de diagnostic. De plus, les caractéristiques socio-culturelles et religieuses des parents jouent également un rôle important.

Ainsi, on peut penser que malgré les améliorations dans les performances de dépistage qu'offre le DPNI, le nombre de naissances vivantes devrait atteindre un plateau dans les années à venir. Le taux de naissances vivantes a d'ailleurs déjà tendance à se stabiliser sur les dernières décennies (4). Une méta-analyse a d'ailleurs montré que le taux d'IMG pour trisomie 21 était inchangé suite à l'introduction du DPNI en Europe, aux Etats Unis et en Asie (32). Le taux incompressible de naissances vivantes est certainement lié à la volonté de certains parents de refuser le dépistage, le

diagnostic ou de poursuivre la grossesse une fois le diagnostic posé. Dans ces cas, l'intérêt du dépistage sera de prendre en charge au mieux à la naissance ces enfants, notamment dans la prise en charge dès la naissance d'éventuelles pathologies associées (en particulier les malformations cardiaques) et dans l'accompagnement des parents.

Notre étude comporte des biais tels que le caractère rétrospectif de l'étude et la difficulté à recueillir des informations notamment sur le choix des parents quant au dépistage. Il y a peu de DPNI réalisés et peu de recul depuis sa mise en place dans la région rendant impossible l'évaluation de son impact sur le dépistage. L'évaluation des clichés échographiques et en particulier la mesure de la clarté nucale n'a pas pu être faite. Par ailleurs les enfants nés vivants atteints de trisomie 21 mais n'ayant pas consulté dans le service de génétique du CHU de Nice n'ont pas pu être recensés mais leur nombre est supposé faible.

V. Conclusion

Au total, de nos jours très peu de cas de trisomie 21 ne sont pas diagnostiqués en anténatal dans le département. Cependant on note tout de même 21 cas d'échec du dépistage prénatal dans notre étude. Ce dépistage reste donc encore perfectible et des perspectives d'amélioration peuvent être proposées.

L'amélioration du dépistage de la trisomie 21 en anténatal n'a pas pour finalité de faire diminuer la prévalence voire de conduire à la disparition de cette pathologie, mais de pouvoir proposer un diagnostic anténatal et d'informer de manière éclairée les futurs parents.

L'évaluation des pratiques de dépistage de la trisomie 21 est importante bien qu'elles ne soient pas seules responsables de l'évolution des caractéristiques épidémiologiques de la pathologie. En effet, la distribution de l'âge maternel et le choix des couples de participer ou non au dépistage ou au diagnostic prénatal, ainsi que de demander une IMG, sont également des éléments déterminants.

Nous ne sommes pas parvenus à mettre en évidence de tendance significative dans les différents paramètres du dépistage de la trisomie 21 ce qui peut être attribué notamment à un manque de puissance de cette étude. Il serait donc intéressant de suivre l'évolution de ces paramètres dans les années à venir avec d'avantage de recul sur le DPNI.

VI. Bibliographie

1. Wellesley D, Dolk H, Boyd P *et al.* Rare chromosome abnormalities, prevalence and prenatal diagnosis rates from population-based congenital anomaly registers in Europe. *Eur J Hum Genet* 2012;20:521–6.
2. Orphanet: Trisomie 21 [Internet]. https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=870. Consulté le 1 octobre 2018.
3. Rousseau T, Ferdynus C, Thauvin-Robinet C *et al.* Impact des variations de distribution de l'âge maternel sur la prévalence attendue à la naissance de la trisomie 21 en France métropolitaine entre 1965 et 2008. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* 2010;39:284–9.
4. Loane M, Morris JK, Addor MC *et al.* Twenty-year trends in the prevalence of Down syndrome and other trisomies in Europe: impact of maternal age and prenatal screening. *Eur J Hum Genet EJHG.* 2013;21:27–33.
5. Haute Autorité de Santé - Trisomie 21 : la HAS actualise ses recommandations concernant le dépistage prénatal de la trisomie 21 [Internet]. https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2768535/fr/trisomie-21-la-has-actualise-ses-recommandations-concernant-le-depistage-prenatal-de-la-trisomie-21. Consulté le 1 octobre 2018.
6. Rozenberg P, Bussièrès L, Chevret S *et al.* Dépistage de la trisomie 21 par le test combiné du premier trimestre suivi par l'échographie du second trimestre en population générale. *Gynécologie Obstétrique Fertil.* 2007;35:303–11.
7. De Vigan C, Khoshnood B, Cadio E, *et al.* Diagnostic prénatal et prévalence de la trisomie 21 en population parisienne, 2001–2005. *Gynécologie Obstétrique Fertil.* 2008;36:146–50.
8. Khoshnood B, De Vigan C, Vodovar V *et al.* A population-based evaluation of the impact of antenatal screening for Down's syndrome in France, 1981-2000. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 2004;111:485–90.
9. Weingertner AS, Trieu NT, Kohler M *et al.* Dépistage combiné de la trisomie 21 au premier trimestre : à propos de cinq ans d'expérience prospective multicentrique. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod* 2010;39:353–61.
10. Rousseau T, Amar E, Ferdynus C *et al.* Variations de prévalence de la trisomie 21 en population française entre 1978 et 2005. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod* 2010;39:290–6.
11. Snijders RJ, Noble P, Sebire N *et al.* UK multicentre project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal-translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. *Fetal Medicine Foundation First Trimester Screening Group. Lancet Lond Engl.* 1998;352:343–6.
12. Wagner P, Sonek J, Klein J *et al.* First trimester ultrasound screening for trisomy 21 based on maternal age, fetal nuchal translucency and different methods of ductus venosus assessment. *Prenat Diagn* 2017;37: 680-5

13. Ekelund CK, Petersen OB, Sundberg K *et al.* 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;32:783–8.
14. Grangé G, Tantau J, Acuna N *et al.* Fréquence des malformations associées à la trisomie 21. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2006;35:477-82.
15. Quarello E, Lafouge A, Fries N, Salomon LJ; CFEF. Basic heart examination: feasibility study of first-trimester systematic simplified fetal echocardiography. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017;49:224-30.
16. Orlandi E, Rossi C, Perino A, *et al.* Simplified first-trimester fetal cardiac screening (four chamber view and ventricular outflow tracts) in a low-risk population. *Prenat Diagn* 2014;34:558-63.
17. Dupont JM, Simon-Bouy B, Zebina A, *et al.* Analyse du parcours de dépistage prénatal des femmes ayant donné naissance en France à un enfant atteint de trisomie 21. *Gynécologie Obstétrique Fertil Sénologie.* 2017;45:152–7.
18. Marx-Deseure A, Carpentier S, Thomas D *et al.* Birth of a child with Down syndrome: parental choice or failure of screening policy? *Gynecol Obstet Fertil* 2015;43:284-9.
19. Norton ME, Jacobsson B, Swamy GK, *et al.* Cell-free DNA analysis for noninvasive examination of trisomy. *N Engl J Med.* 2015;372:1589–97.
20. Belloin C, Jacquemard F, Bernabé-Dupont C *et al.* Le dépistage prénatal non invasif de la trisomie 21. Etude rétrospective à propos de 8821 patientes. *J Gynecol Obstet Biol Reprod.* 2017;45:1127–32.
21. Costa JM, Letourneau A, Favre R *et al.* Cell-free fetal DNA versus maternal serum screening for trisomy 21 in pregnant women with and without assisted reproduction technology: a prospective interventional study. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet.* 2018. Internet.
22. Langlois S, Johnson J, Audibert F *et al.* Comparison of first-tier cell-free DNA screening for common aneuploidies with conventional publically funded screening. *Prenat Diagn.* 2017;37:1238–44.
23. Gil MM, Accurti V, Santacruz B *et al.* Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for aneuploidies: updated meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;50:302–14.
24. Le Conte G, Letourneau A, Jani J *et al.* [Cell-free fetal DNA analysis in maternal plasma as a screening test for trisomy 21 in twin pregnancies]. *Gynecol Obstet Fertil Senol.* 2018;46:580–6.
25. Gil MM, Quezada MS, Bregant B, *et al.* Implementation of maternal blood cell-free DNA testing in early screening for aneuploidies. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;42:34–40.
26. Gray KJ, Wilkins-Haug LE. Have we done our last amniocentesis? Updates on cell-free DNA for Down syndrome screening. *Pediatr Radiol.* 2018;48:461–70.

27. Lindquist A, Poulton A, Halliday J, Hui L. Prenatal diagnostic testing and atypical chromosome abnormalities following combined first-trimester screening: implications for contingent models of non-invasive prenatal testing. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018;51:487–92.
28. Neyt M, Hulstaert F, Gyselaers W. Introducing the non-invasive prenatal test for trisomy 21 in Belgium: a cost-consequences analysis. *BMJ Open*. 2014;4:e005922.
29. Kagan KO, Sonek J, Wagner P, Hoopmann M. Principles of first trimester screening in the age of non-invasive prenatal diagnosis: screening for chromosomal abnormalities. *Arch Gynecol Obstet*. 2017;296:645–51.
30. Favre R, Duchange N, Vayssière C *et al*. How important is consent in maternal serum screening for Down syndrome in France? Information and consent evaluation in maternal serum screening for Down syndrome: a French study. *Prenat Diagn*. 2007;27:197–205.
31. Sharma G, Gold HT, Chervenak FA *et al*. Patient preference regarding first-trimester aneuploidy risk assessment. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;193:1429–36.
32. Hill M, Barrett A, Choolani M, *et al*. Has noninvasive prenatal testing impacted termination of pregnancy and live birth rates of infants with Down syndrome? *Prenat Diagn*. 2017;37:1281–90.

VII. Abréviations

CAV : Canal atrio ventriculaire

CN : Clarté nucale

CHU : Centre hospitalo-universitaire

CPDPN : Centre pluridisciplinaire de diagnostic pré natal

DPNI : Diagnostic prénatal non invasif

HAS : Haute autorité de santé

IMG : Interruption médicale de grossesse

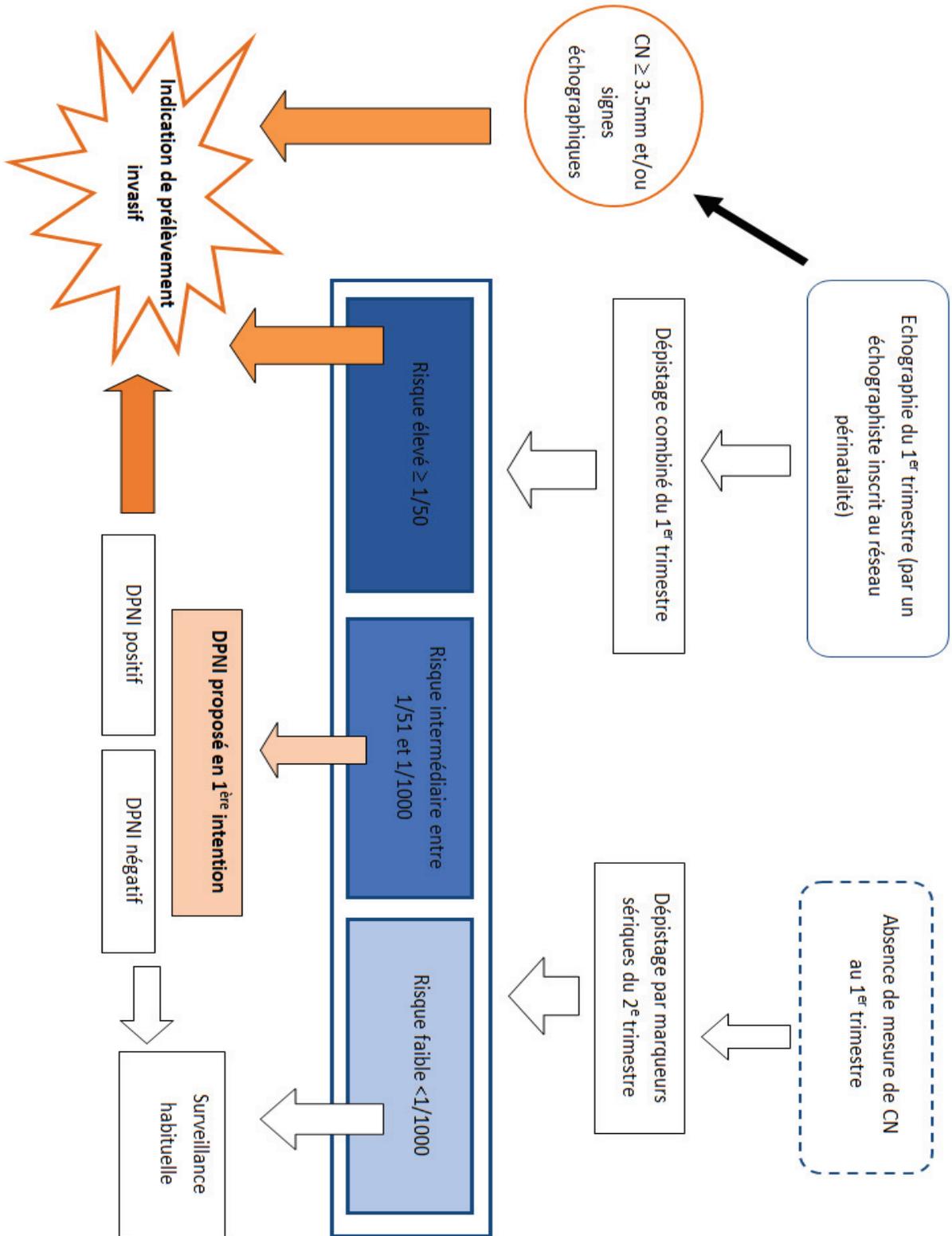
LCC : Longueur cranio caudale

OPN : os propres du nez

RCIU : Retard de croissance intra utérin

VIII. Annexe

Annexe 1 : Proposition d'arbre décisionnel à partir des recommandations de la HAS 2017.



SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Je n'admettrai aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai

pour l'usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de

leurs conséquences ; je n'abandonnerai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité

de leur confiance. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je

ne révélerai l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des

malades. Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les

exercerai dans la limite de mes compétences. J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes serments ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.



Enquête épidémiologique sur le dépistage prénatal de la trisomie 21 dans les Alpes Maritimes de 2012 à 2018.

Résumé :

Introduction :

La trisomie 21 est l'anomalie chromosomique la plus répandue, l'objectif principal de l'étude était donc d'établir les caractéristiques épidémiologiques de son dépistage prénatal dans les Alpes Maritimes.

Matériels et méthodes :

Il s'agit d'une étude descriptive rétrospective et bicentrique, entre le 1^{er} janvier 2012 et le 30 juin 2018, au sein du département des Alpes Maritimes.

Nous avons inclus tous les cas de trisomie 21 de diagnostic pré ou post natal ayant été présentés dans les CPDPN du centre hospitalo-universitaire (CHU) de Nice ou du centre hospitalier Princesse Grace de Monaco, et les enfants nés vivants dans le département, atteints de trisomie 21 ayant consulté dans le service de génétique du CHU de Nice.

Résultats :

Au total, 271 cas de trisomie 21 ont été inclus, parmi lesquels 34 enfants sont nés vivants. Le taux de dépistage prénatal était de 89,7%. 95,1% des grossesses au cours desquelles le diagnostic a été posé se sont terminées par une interruption médicale de grossesse. Treize naissances font suite à un souhait parental d'accueillir un enfant atteint de trisomie 21. Le dépistage prénatal a échoué dans 21 cas. Les causes d'échec de ce dépistage ont été analysées.

Conclusion :

Actuellement, très peu de cas de trisomie 21 ne sont pas diagnostiqués en anténatal mais le dépistage est encore perfectible. Des perspectives d'amélioration peuvent être envisagées. Néanmoins, le dépistage prénatal n'est pas le seul facteur responsable de la prévalence de la pathologie puisqu'entre également en jeu le souhait des parents et les paramètres socio-culturels.