



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

NOTE DE CADRAGE

**Place des tests d'ADN libre circulant dans le sang maternel
dans la stratégie de dépistage de la trisomie foétale 21**

Date de validation par le collège : janvier 2016

L'argumentaire scientifique de cette évaluation est téléchargeable sur
www.has-sante.fr

Haute Autorité de santé
Service communication – information
5, avenue du Stade de France – F 93218 Saint-Denis La Plaine Cedex
Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00 – Fax : +33 (0)1 55 93 74 00

Sommaire

1. Saisine	5
1.1 Demandeur et intitulé de la demande	5
1.2 Origine de la demande	5
1.3 Objectif du demandeur	5
1.4 Enjeux de la demande	5
1.5 Impact attendu de la demande	7
2. Analyse globale de la demande	8
2.1 Volet 1	8
2.2 Volet 2	8
3. Contexte	10
3.1 La trisomie 21	10
3.2 Le dépistage de la trisomie 21	10
3.2.1 Les tests de dépistage prénatal	10
3.2.1 Les tests de diagnostic prénatal	11
3.3 Le dépistage de la trisomie 21 en France	12
3.3.1 Contexte politique et législatif	12
3.3.2 La stratégie de dépistage prénatal	12
3.3.3 Etat des pratiques du dépistage prénatal de la trisomie 21 en France et performance de la stratégie proposée en 2015	13
3.3.4 L'utilisation des tests d'ADNcT21 en France	14
3.4 Le dépistage de la trisomie 21 à l'étranger	14
3.5 Attentes concernant la mise en place d'un nouvel algorithme de dépistage en France	15
3.6 Conclusion	15
4. Analyse du volet 2	17
4.1 Pertinence de l'évaluation	17
4.2 Faisabilité de l'évaluation	17
4.2.1 Données de performances des tests d'ADNcT21 issues de la littérature	17
4.2.2 Recherche documentaire	18
4.2.2.1 Stratégies de la recherche documentaire	18
4.2.2.2 Résultats de la recherche documentaire	19
4.2.3 Résultats d'études en attente	20
5. Périmètre de l'évaluation	23
5.1 Questions d'évaluation	23
5.1.1 Quelles sont les stratégies les plus performantes et lesquelles sont les plus efficaces ?	23
5.1.2 Quels sont les enjeux éthiques à prendre en compte ?	23
5.1.3 Quels sont les aspects sociaux et organisationnels à prendre en compte ?	24
5.2 Questions hors champ	24
6. Plan de réalisation proposé	26
6.1 Méthodologie envisagée	26
6.1.1 Modalités de réalisation de l'évaluation de l'efficacité	26
6.1.2 Méthode d'évaluation des aspects éthiques	29
6.1.3 Modalités d'identification des aspects sociaux et organisationnels	30
6.1.4 Consultation des experts	30
6.2 Calendrier prévisionnel de réalisation	31

Listes des tableaux et figures	32
Abréviations	33
Bibliographie	34
Participants	36
Annexe 1. Participants à la réunion de cadrage	37
Annexe 2. Compte rendu de la réunion de cadrage	38

1. Saisine

1.1 Demandeur et intitulé de la demande

La Direction Générale de la Santé (DGS) a demandé à la HAS de réévaluer les modalités de dépistage de la trisomie 21 fœtale en tenant compte de la mise à disposition des tests prénataux non invasifs afin d'actualiser les recommandations publiées par la HAS en 2007¹.

1.2 Origine de la demande

Dans le rapport HAS 2007 (1), il avait été souligné que l'analyse de l'ADN circulant dans le sang maternel (ou test de dépistage prénatal non invasif, DPNI) de la trisomie 21 était une perspective de recherche prometteuse susceptible de modifier la stratégie de dépistage de la trisomie 21 fœtale.

Des tests DPNI visant à dépister la trisomie 21 et utilisant une technologie fondée sur l'analyse de l'ADN libre circulant dans le sang maternel sont disponibles. Ces tests bénéficient des avancées technologiques que sont le séquençage haut débit et les pipelines bio-informatiques.

La demande fait suite aux résultats mis en avant dans des publications internationales soulignant les performances de ces tests (sensibilité et spécificité) et aux recommandations internationales sur la place des tests d'ADN circulant dans le sang maternel dans la stratégie de dépistage de la T21 ou des avis sur les performances de ces tests. Il apparaît dès lors nécessaire de se poser la question de la pertinence de réviser les modalités de dépistage de la T21 en cours en 2015 et de permettre un accès aux femmes qui le souhaitent à ces tests.

Les publications internationales suggèrent que l'introduction de ces tests dans la stratégie de dépistage pourrait permettre de diminuer le nombre d'amniocentèses ou de choriocentèses, examens invasifs associés à une augmentation du risque de perte fœtale.

En 2013, 700 842 femmes ont recouru au dépistage prénatal de la trisomie 21 et 4 % de ces femmes avaient un risque de T21 \geq 1/250. Parmi ces femmes, 42 731 ont réalisé un caryotype fœtal aboutissant au diagnostic de trisomie 21 chez 1 976 fœtus (2).

1.3 Objectif du demandeur

L'objectif du demandeur est, au-delà de l'évaluation des performances des tests, de prendre en compte les impacts (en termes d'efficacité et médico-économiques) de l'introduction de ces tests selon leur place dans le dispositif de dépistage et, le cas échéant, de disposer de nouvelles recommandations concernant le dépistage de la trisomie 21 fœtale en France.

1.4 Enjeux de la demande

Les enjeux de la demande sont multiples et comprennent :

► Des enjeux de santé publique

Le dépistage de trisomie 21 fœtale concerne près de 700 000 femmes chaque année. Améliorer la stratégie de dépistage doit permettre de garantir à ces femmes ou aux couples² une

¹ Cette saisine a été précédée de plusieurs réunions avec les parties prenantes, organisées par la DGS entre 2012 et 2014

² Les décisions concernant le dépistage prénatal sont prises par les femmes enceintes avec, le plus souvent, leur partenaire. De même, dans la plupart des cas, les résultats ne concernent pas seulement la femme enceinte, mais également son partenaire. Cependant, le consentement au dépistage prénatal est fondé sur la décision

information fiable sur le niveau de risque de T21 de leur enfant à naître. Améliorer l'information se traduit par une diminution du nombre de faux positifs et donc une réduction du nombre de caryotypes ou d'analyses chromosomiques sur puce à ADN (ACPA) après amniocentèse ou choriocentèse (associée à un risque de perte fœtale) et une diminution du nombre de faux négatifs.

► Des enjeux financiers

Les enjeux financiers sont liés au coût des tests d'ADN libre circulant dans le sang maternel de la trisomie 21, au coût des caryotypes qui feront suite à un dépistage positif. La place du test modifiera nécessairement l'impact financier de la prise en charge de ces tests par la collectivité.

► Des enjeux éthiques

Des débats éthiques sont d'ores et déjà suscités par l'éventuelle mise à disposition de ces tests. Des arguments évoquant le risque accru d'eugénisme avec ces tests sont notamment avancés pour s'opposer à leur mise à disposition. Inversement, des arguments en termes d'équité sont mobilisés pour promouvoir leur mise à disposition et leur prise en charge le plus rapidement possible : certaines femmes enceintes sont aujourd'hui informées de la possibilité de recourir à ces nouveaux tests de dépistage, et seule une partie d'entre elles peuvent financer leur réalisation.

► Des enjeux sociaux

Les enjeux sociaux sont liés aux facteurs culturels, à la perception de la trisomie 21 fœtale et de son dépistage, à la place du handicap dans la société. Ils sont également liés aux attitudes et aux préférences à l'égard des modalités de dépistage, et de l'introduction de ces nouveaux tests.

► Des enjeux pour les patients ou les usagers du système de santé

Ces enjeux concernent notamment l'amélioration de l'information donnée aux femmes enceintes ou aux couples sur ces tests, la prise en compte de leurs attentes et de leurs préférences, ainsi que la capacité à garantir un accès à la stratégie de dépistage la plus efficiente.

► Des enjeux en termes de pratiques professionnelles

Selon la place de ces tests dans la stratégie de dépistage et les préférences des femmes (ou des couples), une variation du nombre de caryotypes fœtaux et du recours à la biologie moléculaire pourrait être observée. L'augmentation du recours à la biologie moléculaire, qui ne peut être réalisée que dans des laboratoires spécialisés, pourrait nécessiter d'augmenter le nombre de professionnels formés à ces techniques ou d'identifier des laboratoires de références spécialisés dans la pratique de ces techniques. La place des différents professionnels de santé intervenant dans le dépistage de la trisomie 21 pourrait également être modifiée.

Par ailleurs, la nécessité du maintien d'un haut niveau de qualité de l'échographie fœtale pour le suivi au cours de la grossesse et le dépistage d'anomalies congénitales est soulignée face au risque de réduction de l'importance accordée à la mesure de la clarté nucale si ces tests étaient proposés en première intention.

► Des enjeux en termes d'organisation des soins et du système de soins

- La place accordée à ces tests pourrait conduire à une réorganisation du suivi de la femme enceinte.

libre et informée de la femme enceinte. Légalement, le dépistage prénatal est donc offert aux femmes enceintes seulement. L'expression « femmes enceintes ou aux couples », utilisée également dans l'étude de Dondorp *et al.* en 2015, a été choisie pour rendre compte de cette double réalité : une décision qui appartient légalement à la femme, mais qui résulte le plus souvent de choix partagés au sein d'un couple (3).

-
- L'adéquation de l'offre et de la demande, notamment en ce qui concerne la variation du nombre de tests de dépistage invasifs est à apprécier selon la place du test et les préférences des femmes (ou des couples).
 - L'impact organisationnel en termes de nombre et de durée des consultations de conseil génétique doit également être pris en compte (le système de santé est-il en capacité de faire face à la nécessité d'offrir un conseil génétique à un nombre croissant de femmes susceptibles d'avoir recours à un test d'ADN libre circulant dans le sang maternel de la trisomie 21 ?).

Par ailleurs, sont également à prendre en considération des enjeux liés à l'implication des laboratoires spécialisés en biologie moléculaire et de l'ensemble des professionnels de santé dans la transmission de l'information sur le dépistage et ses résultats.

► **Autres enjeux**

Des enjeux politiques sont également à souligner, notamment en termes de cohérence entre les progrès techniques et les recommandations. Cette évaluation doit répondre aux demandes de garantir que la stratégie de dépistage mise en œuvre n'implique pas une perte de chance pour les femmes par rapport aux nouvelles techniques pouvant être mises à leur disposition.

De nombreux partenaires sont intéressés par cette problématique (notamment, l'ABM, l'ANSM, la DGS, la DSS, la Cnamts, ainsi que des associations de patients et les sociétés savantes, CNGOF, CFEF, FFCPPDN, ABA, ACLF, ANPGM).

L'évaluation pourrait par ailleurs conduire à identifier des limites dans la robustesse des informations disponibles. Le cas échéant, l'évaluation pourrait faire émerger des enjeux en termes de recherche concernant les données probantes à développer en appui aux décisions.

1.5 Impact attendu de la demande

L'impact attendu de cette évaluation est une évolution possible des modalités de la stratégie de dépistage de la trisomie 21 fœtale en France laquelle induirait :

- une modification des pratiques professionnelles ;
- une modification de l'offre de soin ;
- la prise en charge d'une technologie de santé avec des conséquences pour l'Assurance maladie ;
- une amélioration de la qualité du dépistage (diminution des taux d'amniocentèse et de choriocentèse et du nombre de pertes fœtales induites par ces examens), tout en maintenant ou en améliorant la sensibilité de la stratégie de dépistage en cours en 2015 ;
- des évolutions réglementaires, juridiques et budgétaires ;
- etc.

Ces impacts pourront être mesurés par des indicateurs de changement de comportements des prescripteurs et/ou exécutants en matière de dépistage et de diagnostic réalisés :

- nombre de cas de trisomie 21 diagnostiqués ;
- nombre de pertes fœtales induites évitées ;
- taux de choriocentèses ou amniocentèses réalisées ;
- taux de tests d'ADN libre circulant dans le sang maternel de la trisomie 21 réalisés.

2. Analyse globale de la demande

L'évaluation sera conduite au sein du service Évaluation économique et de santé publique (SEESP) et sera coordonnée par une équipe de chefs de projet. Compte tenu des enjeux entourant questions abordées dans le cadre de cette saisine et des différentes problématiques qui la compose, la HAS a opté pour une évaluation en deux volets : l'analyse de la performance des tests génétiques réalisés à partir du sang maternel (volet 1) et l'évaluation de la place de ces tests dans la stratégie de dépistage (volet 2).

Cette évaluation en deux volets est justifiée car l'analyse des performances est une étape préalable déterminante dans la sélection des stratégies à tester.

2.1 Volet 1

Le premier volet a permis de :

- rappeler le contexte social, économique et législatif du dépistage de la T21 en France ;
- présenter des données épidémiologiques françaises récentes sur le dépistage de la T21 ;
- décrire de manière détaillée les techniques d'analyse de l'ADN libre circulant dans le sang maternel de la trisomie 21, leurs contraintes et limites ;
- évaluer la performance de ces tests à partir des données de la littérature ;
- rendre compte de la place donnée à ces tests dans les recommandations internationales et les avis.

Bien que l'introduction des tests d'ADN libre circulant dans le sang maternel de la trisomie 21 dans la stratégie de dépistage ne soit pas validée en 2015, un développement de leur utilisation a pu être observé en France depuis novembre 2013, sans qu'on puisse chiffrer le nombre exact de tests réalisés annuellement. Ce développement s'accompagne d'une forte pression commerciale concernant ces tests.

Les performances des tests telles qu'objectivées par le volet 1 de l'évaluation justifient de mettre à jour les modalités de dépistage de la trisomie 21 (4).

- Les tests d'ADN libre circulant dans le sang maternel de la trisomie 21 ont une sensibilité et une spécificité élevées, supérieures au dépistage standard.
- Le taux de détection de trisomie 21 par ces tests est supérieur à 99 % et le taux de faux positifs inférieur à 1 % dans la population des femmes identifiées comme à risque à l'issue du dépistage combiné du 1^{er} trimestre.

Dans le cadre de ce premier volet, la HAS a rappelé qu'en cas de résultat positif, le diagnostic de confirmation repose toujours sur l'établissement du caryotype fœtal après amniocentèse ou choriocentèse, et que ces tests ne se substituent pas aux techniques de surveillance de la grossesse, notamment échographiques.

2.2 Volet 2

Le volet 1 a mis en évidence les performances cliniques de ces tests, le volet 2 porte sur les performances des stratégies intégrant ces tests par rapport à la stratégie actuelle de dépistage. Ainsi, le volet 2 est consacré à l'évaluation de la place des tests d'ADN libre circulant dans le sang maternel de la trisomie 21 dans la stratégie de dépistage de la trisomie 21 fœtale au regard des enjeux de santé publique, économiques, éthiques, sociaux et organisationnels.

L'inscription au programme de travail de la HAS était initialement conditionnée par la disponibilité des résultats d'études françaises en cours de réalisation. Notamment, la HAS est en attente d'une étude française multicentrique en population à haut risque de trisomie 21

(étude SAFE 21 prévoyant d'inclure 2 450 femmes dans 69 centres) ayant pour objectif principal de montrer la diminution du pourcentage de pertes fœtales avec les tests d'ADN libre circulant dans le sang maternel de la trisomie 21 et, pour objectif secondaire, l'évaluation des préférences des femmes (ou des couples) et des coûts. Les inclusions ont débuté en 2014 et une fin d'inclusions est attendue au début du deuxième trimestre 2016. Considérant les risques d'inégalités d'accès et le risque éventuel d'une dérive des pratiques sur l'usage de ces tests, il a toutefois été considéré comme préférable de ne pas attendre les résultats finaux pour réévaluer les recommandations de 2007.

3. Contexte

3.1 La trisomie 21

La trisomie 21 ou syndrome de Down est la plus fréquente des anomalies chromosomiques et est liée à la présence d'un chromosome 21 surnuméraire. Le tableau clinique de la trisomie 21 n'est pas uniforme. Il peut associer de façon variable un phénotype particulier, un retard mental plus ou moins sévère et des malformations anatomiques diverses (5).

En 2011-2012, la prévalence à la naissance de la T21 (hors pertes fœtales spontanées) était estimée à 27,3 pour 10 000 grossesses et à 6,6 pour 10 000 naissances³ :

- 2 270 grossesses concernaient un fœtus porteur d'une T21 (nouveau-nés, vivants ou mort-nés et IMG)⁴ soit 1 cas pour 370 naissances ;
- 570 nouveau-nés vivants étaient porteurs d'une T21 en 2012 soit 1 cas pour 1 510 nouveau-nés vivants.

Les facteurs de risque de survenue de la T21 sont bien établis :

- l'âge maternel au moment de la fécondation est le principal facteur de risque de la trisomie 21. La fréquence des non-disjonctions chromosomiques croît exponentiellement avec l'âge maternel et cette augmentation est très rapide après 35 ans (6). La fréquence de survenue de la trisomie 21 est de 1/1 500 à 20 ans puis 1/900 à 30 ans, elle devient supérieure à 1/250 à partir de 38 ans et se situe à 1/100 à 40 ans.
- le fait que l'un des parents soit porteur d'un remaniement de la structure chromosomique (7).
- la naissance antérieure d'un enfant atteint de trisomie 21 (8).

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

3.2 Le dépistage de la trisomie 21

Le principal objectif du dépistage est d'apporter aux femmes enceintes ou aux couples une information sur l'état de santé de l'enfant à naître ; le diagnostic prénatal de la trisomie 21 ne constitue pas une prévention au sens médical du terme. Il n'y a pas de prévention possible de la maladie, le choix qui est laissé à la femme enceinte ou au couple est de poursuivre ou non la grossesse.

3.2.1 Les tests de dépistage prénatal

Le dépistage a pour but d'identifier les femmes ayant un haut risque de trisomie 21 fœtale afin de leur proposer un test diagnostique. Ainsi, le dépistage prénatal de la trisomie 21 comprend l'ensemble des techniques pouvant être offertes aux femmes enceintes pour repérer celles présentant un risque augmenté de donner naissance à un enfant atteint de trisomie 21. Un résultat supérieur au seuil de risque choisi n'indique pas la présence d'un fœtus atteint mais suggère la nécessité de confirmer le diagnostic par d'autres examens.

³ Les estimations ont été calculées sur le nombre total de naissances en France publié par l'Insee pour 2011 et 2012, soit 1 665 279 naissances. <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Malformations-congenitales-et-anomalies-chromosomiques/Donnees>.

⁴ Ce chiffre ne prend pas en compte le nombre de pertes fœtales spontanées, relativement important en cas de trisomie 21 fœtale.

Les stratégies de dépistage peuvent associer un ou plusieurs tests selon des algorithmes différents, tant en termes de séquences de tests que de seuils utilisés. Les tests suivants peuvent être utilisés et associés dans le cadre du dépistage de la trisomie 21 fœtale :

- Les marqueurs sériques maternels

Au premier trimestre, le dosage de β -hCG (human chorionic gonadotrophine) et PAPP-A (pregnancy associated placental protein-A) dans le sérum maternel. Au deuxième trimestre de la grossesse, le dosage de α -FP (alpha foeto-proteïne) et hCG.

- La mesure échographique de la clarté nucale fœtale

Mesure au 1^{er} trimestre de grossesse de l'œdème sous-cutané au niveau de la nuque du fœtus entre la 11^{ème} et la 13^{ème} +6 jours semaine d'aménorrhée (SA) (lorsque la longueur crânio-caudale est comprise entre 45 et 84 mm).

- Les tests d'ADN libre circulant dans le sang maternel de la trisomie 21

Les tests d'ADN libre circulant dans le sang maternel de la trisomie 21 (ADNIcT21) ont pour objectif de rechercher une surreprésentation éventuelle du nombre de copies du chromosome 21, sans différenciation des fractions fœtales et maternelles. L'ADN fœtal libre est détectable dès la 5^{ème}- 6^{ème} semaine d'aménorrhée et il représente environ 10 % de l'ADN total en libre circulation dans le sang maternel vers la 10^{ème} semaine d'aménorrhée. Sa quantité augmente au fur et à mesure de l'avancée de la grossesse. Cependant, la part de la fraction fœtale circulant dans le sang maternel est moindre lorsque la mère est en surpoids.

La technique utilisée recourt à des méthodes de séquençage à très haut débit et un pipeline bioinformatique complexe qui analyse les données de séquençage à l'aide de logiciels d'algorithmes de calcul.

L'objectif n'est pas d'analyser le génome du fœtus mais seulement d'évaluer la proportion relative des chromosomes afin de mettre en évidence un excès de matériel chromosomique (volet 1). Ces tests peuvent être effectués tout au long de la grossesse, mais ne doivent pas être réalisés avant la 10^{ème} semaine d'aménorrhée.

3.2.1 Les tests de diagnostic prénatal

Quelle que soit la séquence de tests de dépistage, le résultat doit toujours être confirmé. Ainsi le diagnostic prénatal vise à déterminer si le fœtus est atteint ou non de trisomie 21 chez les femmes considérées comme à risque élevé à l'issue du dépistage prénatal.

Le test de confirmation repose sur l'étude du caryotype fœtal réalisé à partir des cellules fœtales ou d'une analyse chromosomique sur puce à ADN (ACPA). Il existe différentes techniques de prélèvement permettant d'obtenir des cellules fœtales : amniocentèse (réalisée à partir de la 15^{ème} semaine d'aménorrhée), prélèvement de villosités chorales (réalisé aux alentours de la 12^{ème} semaine d'aménorrhée). Les performances diagnostiques du caryotype fœtal sont élevées (sensibilité et spécificité de 100 %), mais les techniques de prélèvement fœtal que sa réalisation nécessite sont toutes associées à un risque de complication iatrogène, principalement un risque de perte fœtale :

Une méta-analyse publiée en 2015 (9) a estimé le sur-risque de perte fœtale à :

- 0,11 % (IC₉₅ % : -0,04 % - 0,26 %) en ce qui concernait l'amniocentèse (méta-analyse des données issues de 4 études publiées entre 2002 et 2012 et totalisant 42 716 femmes enceintes) ;
- 0,22 % (IC₉₅ % : -0,71 % - 1,16 %) en ce qui concernait le prélèvement de villosités chorales (méta-analyse des données issues de 7 études publiées entre 2002 et 2011 totalisant 8 899 femmes enceintes).

3.3 Le dépistage de la trisomie 21 en France

3.3.1 Contexte politique et législatif

La France a mis en place depuis 1997 un système de dépistage pris en charge par la collectivité et dans lequel, depuis 2009, il est prévu que toutes les femmes enceintes, quel que soit leur âge, soient informées de la possibilité de recourir au dépistage de la T21 (articles L. 2131-1 et R. 2131-2 du CSP).

La démarche de dépistage et de diagnostic de la trisomie 21 est fixée par voie réglementaire et rigoureusement encadrée par un arrêté ministériel (volet 1)(4).

3.3.2 La stratégie de dépistage prénatal

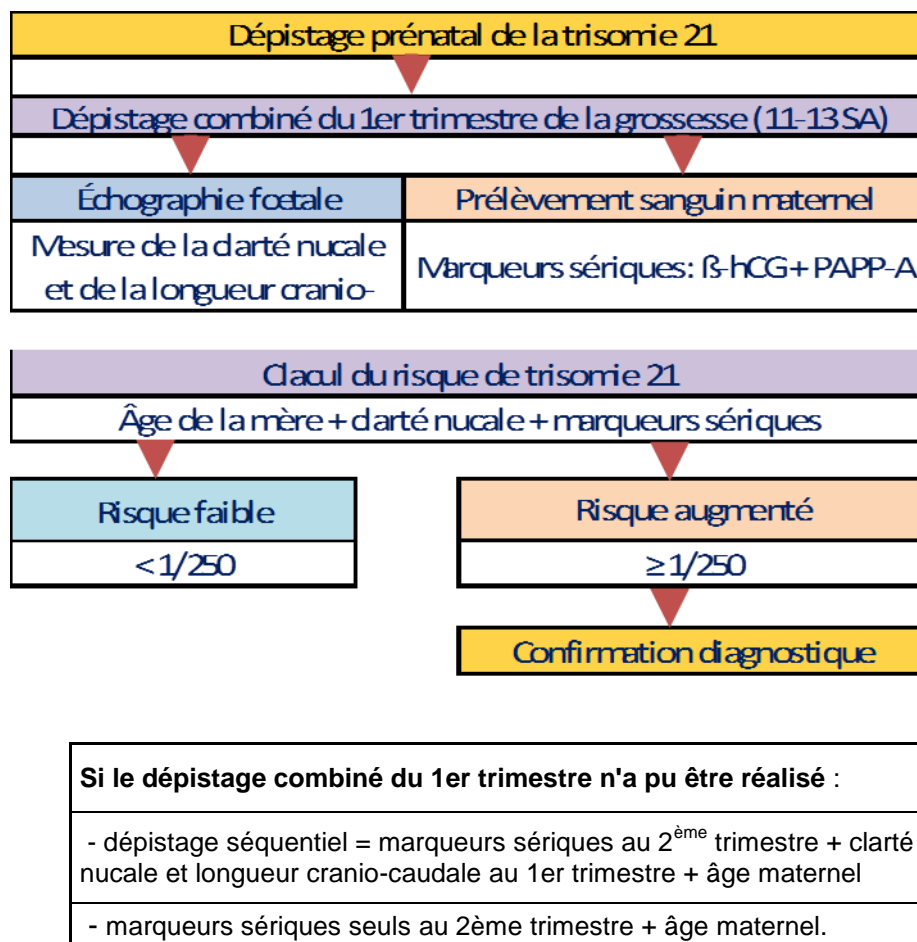
Un dépistage au 1^{er} trimestre de la grossesse (de 11 SA + 0 jour à 13 SA + 6 jours⁵) par un test combinant un examen échographique et une analyse des marqueurs sériques maternels (figure 1) est proposé à toutes les femmes enceintes dans le cadre de leur suivi. Au 2^{ème} trimestre, si l'analyse des marqueurs sériques n'a pas pu être faite au premier trimestre, un dépistage séquentiel peut également être proposé dont le mode de calcul prend notamment en compte l'âge maternel, la clarté nucale et le résultat des marqueurs sériques du 2^{ème} trimestre.

Les résultats du dépistage prénatal sont déterminés par une estimation de la probabilité de T21 fondée sur un algorithme mathématique qui utilise les résultats des marqueurs sériques, la mesure de la clarté nucale à l'échographie et l'âge de la mère et, éventuellement, d'autres facteurs correctifs (voir volet 1). Les résultats de l'ensemble des tests sont définis positifs si la probabilité d'une T21 dépasse un certain seuil.

La valeur seuil utilisée en France est de 1/250. C'est donc en cas de risque estimé supérieur ou égal à 1/250, qu'un diagnostic prénatal invasif est proposé à la femme enceinte (il s'agit généralement d'un caryotype réalisé après amniocentèse ou choriocentèse). Le choix du seuil de positivité a un impact sur la sensibilité et la spécificité du dépistage. Pour un seuil de risque de 1/250, la sensibilité du test de dépistage combiné au 1^{er} trimestre a été estimée comprise entre 89 % et 91 % et la spécificité entre 93,7 % et 95,4 % (cf. volet 1).

⁵ La datation précise de la grossesse (date de début de la grossesse ou date de fécondation) est estimée par la mesure de la longueur cranio-caudale du fœtus sur l'échographie du 1^{er} trimestre.

Figure 1. Stratégie de dépistage en France



3.3.3 État des pratiques du dépistage prénatal de la trisomie 21 en France et performance de la stratégie proposée en 2015

Le volet 1 a permis de recenser les données relatives à l'état des pratiques et aux résultats du dépistage en France.

Le dépistage de la trisomie 21 est largement pratiqué, 87 % des femmes enceintes y ont recours, dont 74 % des femmes ont recours au dépistage combiné du 1^{er} semestre (2).

La comparaison en 2013 des trois stratégies de dépistage (dépistage combiné au 1^{er} trimestre, dépistage au 2^{ème} trimestre [séquentiel intégré et dépistage avec les seuls marqueurs sériques]) a montré que le dépistage combiné aboutissait à un plus grand nombre de diagnostics de trisomies 21 avec une meilleure valeur prédictive positive (nombre de diagnostics de T21 parmi les caryotypes réalisés pour cette indication).

- La valeur prédictive positive (VPP) de la stratégie de dépistage était en 2013 de 4,0 % et le taux de tests positifs de 4,1 %.
- La valeur prédictive positive du dépistage combiné du 1^{er} trimestre était plus élevée que celle du dépistage par les marqueurs sériques seuls au 2^{ème} trimestre (5,7 % versus 1,5 % en 2013).

Le volet 1 a rappelé que la mise en place de cette stratégie de dépistage, comparativement à la stratégie antérieure fondée uniquement sur des tests biologiques (marqueurs sériques maternels du 2^{ème} trimestre), avait permis une réduction significative du nombre de caryotypes de 46 % entre 2009 et 2013, et donc potentiellement du nombre de pertes fœtales induites. Cette diminution est liée conjointement à la montée en charge de l'utilisation du dé-

pistage combiné de la T21 à la place des tests de dépistage du 2^{ème} trimestre (notamment, chez les femmes enceintes âgées de plus de 38 ans) et à l'amélioration de la performance du dépistage (diminution significative de la proportion de femmes considérées à risque élevé de T21 (risque $\geq 1/250$)). Le nombre de cas de T21 diagnostiqués en prénatal était de 1 976 en 2013.

3.3.4 L'utilisation des tests d'ADNcT21 en France

En France métropolitaine en 2015, les tests d'ADNcT21 ne sont pas intégrés dans la stratégie de dépistage de la trisomie 21. Leur utilisation en dépistage prénatal de la T21 n'est à ce jour pas validée et n'est pas prise en charge par l'Assurance maladie (ni l'éventuel caryotype qui pourrait faire suite à un test ADNcT21 positif). Certains laboratoires proposent néanmoins aux femmes enceintes ces tests en parallèle du dépistage combiné, ils utilisent des tests non nécessairement marqués CE et ont fixé les indications (données non publiées de l'ANSM).

La Polynésie française a inscrit en 2015 les tests d'ADNcT21 à la nomenclature des actes de biologie médicale et spécifié son utilisation ainsi que la population cible.

Les tests d'ADNcT21 ne pourront être mis à la disposition de l'ensemble des femmes que si les trois conditions suivantes sont satisfaites : la production de recommandations par la HAS, l'inscription de l'acte à la nomenclature des actes de biologie médicale (NABM) et le marquage CE (ou la validation ANSM) des tests.

3.4 Le dépistage de la trisomie 21 à l'étranger

La plupart des pays développés proposent le dépistage de la trisomie 21 à toutes les femmes enceintes⁶. Le test combiné au 1^{er} trimestre de grossesse et le dosage de marqueurs sériques au 2^{ème} trimestre sont les deux principales méthodes utilisées. Les pratiques de dépistage de la T21 varient cependant d'un pays à l'autre (cf. Volet 1) (4).

Le volet 1 a analysé les recommandations et avis des sociétés savantes internationales concernant la place du dépistage par les tests d'ADNcT21. Pour l'ensemble des pays dans lesquels des recommandations ou des opinions sur ces tests ont été émises, les conclusions mettent en avant leurs performances élevées. Cependant, la majorité des pays ne recommande pas d'utiliser ces tests en 1^{ère} intention (à l'exception de l'Italie), mais plutôt de le proposer aux femmes après un dépistage standard en cas de résultat positif (volet 1).

- Les pays ou les institutions suivants recommandent de proposer aux femmes présentant un haut risque de T21 ou en cas de résultat positif du dépistage standard la réalisation d'un test d'ADNcT21, et donc de ne pas remplacer le dépistage actuel de la T21 :
 - le Canada (Société des obstétriciens et gynécologues canadiens) ;
 - l'Australie-Nouvelle-Zélande (Royal Australian and New Zealand college of obstetricians and gynaecologists) ;
 - les États-Unis (California Technology Assessment Forum) ;
 - Israël (Israel Society of Medical Geneticists) ;
 - les groupements internationaux (Europe ESHG, États-Unis ASHG et FIGO) ;
 - le Royaume-Uni (Royal college of obstetricians and gynaecologists) ;
 - les Pays-Bas (Health council of the Netherlands).
- La Belgique (Conseil supérieur de la santé) et l'Australie (Health policy advisory committee on technology) ne se prononcent pas sur la place de ces tests dans la stratégie de dépistage de la T21, estimant ne pas disposer de suffisamment de données (des critères économiques, sociaux, organisationnels, ou éthiques devant être intégrés pour examiner l'utilité de l'introduction de ces tests dans la stratégie de dépistage).

⁶ Le dépistage prénatal est autorisé dans toute l'Europe, à l'exception de l'Irlande.

-
- La Suisse a préconisé le dépistage de la T21 par un test d'ADNcT21 en 2^{nde} ligne (Office fédéral de la santé publique) et propose, depuis le 15 juillet 2015, une prise en charge par l'assurance obligatoire des soins (AOS, assurance de base) pour les femmes ayant un test combiné du 1^{er} trimestre en première intention, dont le résultat met en évidence un risque de T21 > 1/1000.
 - L'Italie (Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale) préconise de réaliser en première intention un test d'ADNcT21 dans la stratégie de dépistage de la T21.
 - Le groupement européen ISUOG recommande que le test combiné au 1^{er} trimestre reste le dépistage de 1^{ère} intention de la T21, et le groupement international FIGO recommande que ces tests soient proposés aux femmes ayant un risque intermédiaire de T21 \geq 1/2500.

3.5 Attentes concernant la mise en place d'un nouvel algorithme de dépistage en France

L'introduction des tests d'ADNcT21 dans la stratégie de dépistage de la trisomie 21 fœtale suscite beaucoup d'attentes. Ces tests représentent une innovation technologique indéniable et peuvent sans doute participer à améliorer la qualité du dépistage et à répondre en partie aux attentes qui ont pu être exprimées telles que :

- l'amélioration des performances de détection du dépistage ;
- la diminution du nombre de pertes fœtales induites par les amniocentèses ou choriocentèses ;
- la limitation du non recours des femmes au dépistage associé à la peur d'une perte fœtale non justifiée en raison des tests diagnostiques ultérieurs ;
- l'amélioration de l'équité d'accès et de la prise en compte des préférences des femmes ;
- la réduction des délais permettant de poser un diagnostic afin de limiter les interruptions médicales de grossesses tardives, avec des conséquences psychologiques plus lourdes.

Le volet 1 a permis de confirmer que les performances de ces tests sont élevées au regard des données disponibles. Cependant, il doit être souligné que ces tests ne peuvent pas se substituer complètement aux examens proposés dans le cadre du dépistage combiné actuel. L'échographie avec la mesure de la clarté nucale permet de déceler de nombreuses autres anomalies (y compris des anomalies non génétiques). Les femmes pour lesquelles l'échographie révèle une clarté nucale > 3,5 mm continueront d'être orientées vers un caryotype ou une ACPA. Par ailleurs, ces tests ne peuvent pas se substituer aux tests diagnostiques car même si leurs performances sont très élevées, ils ne donnent pas un résultat certain. Un résultat dit négatif n'exclut pas à 100% le risque de trisomie et, inversement, un résultat positif doit être confirmé par la réalisation d'un caryotype fœtal après prélèvement invasif (choriocentèse ou amniocentèse) pour que le statut du fœtus pour la T21 soit établi avec certitude. Pour certains tests, le résultat donné aux femmes enceintes peut être un résultat dit « incertain » ou « limite ». Enfin, ces tests peuvent, dans certains cas, ne pas permettre d'obtenir un résultat interprétable. Le résultat peut être non-interprétable du fait de problèmes techniques tels qu'un échec d'extraction de l'ADN, de préparation des bibliothèques ou de séquençage.

3.6 Conclusion

En définitive, la place de ces tests dans la stratégie de dépistage doit être évaluée en tenant compte du fait que ces tests ne sont pas des stratégies alternatives au dépistage combiné du 1^{er} trimestre et au caryotype fœtal, mais permettent de disposer de tests complémentaires

pouvant permettre d'améliorer la performance globale du dépistage de la trisomie 21 ou limiter les risques associés à la confirmation diagnostique.

Par ailleurs, considérant que l'appellation tests DPNI ou « dépistage prénatal non invasif » participe à la confusion selon laquelle ces tests pourraient se substituer aux tests invasifs, alors qu'ils se positionnent en amont des tests diagnostiques, dans la stratégie de dépistage, la HAS a choisi de préférer l'appellation suivante : tests d'ADN libre circulant dans le sang maternel concernant la trisomie 21.

4. Analyse du volet 2

4.1 Pertinence de l'évaluation

La disponibilité des tests d'ADNIcT21 dans les pays voisins de la France, les performances élevées de ces tests et la diffusion d'informations sur ces tests suscitent des inquiétudes quant aux éventuelles pertes de chances pour les couples français en l'absence d'accès à ces tests. Une évaluation des avantages et des limites de l'introduction de ces tests dans la stratégie de dépistage, selon leur place, est toutefois nécessaire.

Idéalement, la procédure devrait améliorer la capacité de détection des trisomies 21 fœtales du dépistage prénatal et le rendre plus sûr en diminuant le nombre de tests invasifs pratiqués. Les bénéfices attendus de l'introduction de ces tests n'ont cependant pas été évalués pour la France. La présente évaluation a pour objectif d'apporter des éléments d'information sur les conséquences de l'introduction de ces tests dans la stratégie de dépistage compte tenu des données disponibles et de formuler des recommandations sur la place de ces tests.

4.2 Faisabilité de l'évaluation

4.2.1 Données de performances des tests d'ADNIcT21 issues de la littérature

Le volet 1 a permis de recenser les données de performances associées aux tests d'ADNIcT21 (4). A partir des données disponibles, une méta-analyse a été réalisée dans le cadre du volet 1. Cette méta-analyse se fonde sur la méta-analyse de Gil actualisée en 2015 (10, 11).

Tableau 1. Efficacité des tests d'ADNIcT21

Population	Sensibilité	Spécificité	sources
Tous risques confondus	98,0 % IC _{95 %} : 97,1 %-98,6 %	99,9 % IC _{95 %} : 99,8 %-99,9 %	Méta-analyse HAS
Femmes à haut risque	98,4 % IC _{95 %} : 97,06 %-98,9 %	99,8 % IC _{95 %} : 99,6 %-99,9 %	Méta-analyse HAS
Femmes sans sur-risque	96,9 % IC _{95 %} : 94,1 %-98,4 %	99,9 % IC _{95 %} : 99,9 %-100 %	Méta-analyse HAS

Au total, 33 études étaient disponibles pour renseigner les performances des tests, 20 chez les femmes à haut-risque de T21 et 13 en population générale. La qualité méthodologique de ces études étaient limitée du fait d'une part de risques de biais concernant notamment la sélection des patientes et d'autre part de doutes sur le caractère généralisable des résultats à la pratique en France compte tenu du peu d'informations disponibles sur les aspects techniques des tests d'ADNIcT21 évalués et les conditions de leur utilisation. Les analyses en sous-population (femmes enceintes à haut risque de T21 et femmes enceintes sans sur-risque de T21) ont montré que les sensibilité et spécificité étaient également élevées.

Des données sur les paramètres liées aux performances et à leur variation à prendre en considération dans l'évaluation de l'efficacité ont pu être identifiées. Il est à noter toutefois que si la recherche documentaire a porté sur tous types d'études, aucune étude randomisée n'a été identifiée ; les analyses ont donc été restreintes aux études observationnelles prospectives et rétrospectives et aux études cas-témoin.

Aucune étude identifiée par la recherche documentaire n'a évalué la performance clinique des tests d'ADNIcT21 en termes de réduction du nombre d'examen invasifs ou du risque de perte fœtale liés à ces derniers.

4.2.2 Recherche documentaire

4.2.2.1. Stratégies de la recherche documentaire

La recherche documentaire a concerné :

- les aspects économiques sur la période 2013-2015.

La recherche MEDLINE et EMBASE ont été effectuées fin avril 2015 avec les mots clés (MESH.EXACT("Trisomy") OR MESH.EXACT("Down Syndrome") OR EMB.EXACT("Down syndrome") OR EMB.EXACT.EXPLODE("trisomy") OR TI,AB(Down NEAR syndrome) OR TI,AB(mongolism) OR TI,AB(trisomy)) AND (MESH.EXACT.EXPLODE("DNA : D.13.444.308 -- blood") OR MESH.EXACT("DNA Copy Number Variations") OR MESH.EXACT.EXPLODE("Sequence Analysis, DNA") OR MESH.EXACT("High-Throughput Nucleotide Sequencing") OR MESH.EXACT.EXPLODE("Genetic Techniques") OR MESH.EXACT.EXPLODE("RNA, Messenger : D.13.444.735.544 -- blood") OR EMB.EXACT.EXPLODE("DNA -- diagnosis") OR EMB.EXACT("copy number variation") OR EMB.EXACT("DNA sequence") OR EMB.EXACT("high throughput sequencing") OR EMB.EXACT.EXPLODE("genetic procedures") OR EMB.EXACT.EXPLODE("messenger RNA -- diagnosis") OR TI,AB(NIPT) OR TI,AB(NIPD) OR TI,AB(noninvasive*) OR TI,AB(non NEAR invasive) OR TI,AB(cell PRE/0 free PRE/0 fetal PRE/0 DNA) OR TI,AB(cell PRE/0 free PRE/0 DNA) OR TI,AB(massively PRE/0 parallel PRE/0 sequencing) OR TI,AB(MPS) OR ((TI(maternal PRE/0 blood) OR TI(maternal PRE/0 plasma)) AND TI(DNA))) AND (MESH.EXACT("Cost-Benefit Analysis") OR MESH.EXACT("Cost Savings") OR MESH.EXACT.EXPLODE("Economics") OR MESH.EXACT("Cost Allocation") OR MESH.EXACT.EXPLODE("Health Expenditures") OR MESH.EXACT.EXPLODE("Health Care Costs") OR MESH.EXACT.EXPLODE("Costs and Cost Analysis") OR MESH.EXACT("Cost of Illness") OR MESH.EXACT.EXPLODE("Cost Sharing") OR MESH.EXACT.EXPLODE("Cost Control") OR MESH.EXACT.EXPLODE("Economics, Hospital") OR MESH.EXACT.EXPLODE("Fees and Charges") OR MESH.EXACT("Economics, Nursing") OR MESH.EXACT("Economics, Pharmaceutical") OR MESH.EXACT("Social Security") OR MESH.EXACT.EXPLODE("Insurance, Health") OR MESH.EXACT.EXPLODE("Economics, Medical") OR MESH.EXACT.EXPLODE("Budgets") OR MESH.EXACT("Length of Stay") OR MESH.EXACT.EXPLODE("Resource Allocation") OR MESH.EXACT("Health Care Rationing") OR QU(economics) OR EMB.EXACT("medicaid") OR EMB.EXACT("medical leave") OR EMB.EXACT("reimbursement") OR EMB.EXACT("hospital running cost") OR EMB.EXACT("workman compensation") OR EMB.EXACT("comparable worth") OR EMB.EXACT("blue cross blue shield") OR EMB.EXACT("educational status") OR EMB.EXACT("hospital billing") OR EMB.EXACT("social insurance") OR EMB.EXACT("drug cost") OR EMB.EXACT("device economics") OR EMB.EXACT("hospital purchasing") OR EMB.EXACT("cost of illness") OR EMB.EXACT.EXPLODE("socioeconomics") OR EMB.EXACT("utilization review") OR EMB.EXACT("investment") OR EMB.EXACT("energy cost") OR EMB.EXACT("leasing") OR EMB.EXACT("family leave") OR EMB.EXACT("contract") OR EMB.EXACT("hospital charge") OR EMB.EXACT("dual eligibility (health insurance)") OR EMB.EXACT.EXPLODE("health insurance") OR EMB.EXACT("medical fee") OR EMB.EXACT.EXPLODE("salary and fringe benefit") OR EMB.EXACT("hospitalization cost") OR EMB.EXACT("drug utilization") OR EMB.EXACT("capitation fee") OR EMB.EXACT("capital") OR EMB.EXACT.EXPLODE("health care cost") OR EMB.EXACT("behavioral economics") OR EMB.EXACT.EXPLODE("pharmacoeconomics") OR EMB.EXACT.EXPLODE("economic evaluation") OR EMB.EXACT("hospital finance") OR EMB.EXACT("profit") OR EMB.EXACT("funding") OR EMB.EXACT("sabbatical") OR EMB.EXACT("remuneration") OR EMB.EXACT.EXPLODE("cost") OR EMB.EXACT.EXPLODE("health economics") OR EMB.EXACT("resource allocation") OR EMB.EXACT("budget") OR EMB.EXACT("billing and claims") OR EMB.EXACT("medicare") OR EMB.EXACT("public health insurance") OR EMB.EXACT("health care financing") OR EMB.EXACT("money") OR EMB.EXACT("nursing cost") OR EMB.EXACT.EXPLODE("fee") OR EMB.EXACT("finance") OR EMB.EXACT.EXPLODE("hospital cost") OR EMB.EXACT.EXPLODE("financial management") OR EMB.EXACT("cost of living") OR EMB.EXACT.EXPLODE("health insurance eligibility") OR EMB.EXACT("tax") OR EMB.EXACT("drug approval") OR EMB.EXACT.EXPLODE("insurance") OR EMB.EXACT("prospective payment") OR EMB.EXACT("clinical pathway") OR EMB.EXACT("cost control") OR EMB.EXACT("economic recession") OR EMB.EXACT.EXPLODE("economics") OR EMB.EXACT("physician income") OR EMB.EXACT("health plan employer data and information set") OR EMB.EXACT.EXPLODE("economic development") OR EMB.EXACT("compensation") OR EMB.EXACT("cost benefit analysis") OR EMB.EXACT("private health insurance") OR

EMB.EXACT("unemployment insurance") OR EMB.EXACT("research utilization group") OR EMB.EXACT("cost minimization analysis") OR EMB.EXACT.EXPLODE("resource management") OR EMB.EXACT("gross national product") OR EMB.EXACT("national health insurance") OR EMB.EXACT("cost utility analysis") OR EMB.EXACT("external debt") OR EMB.EXACT.EXPLODE("accounting") OR EMB.EXACT.EXPLODE("financial deficit") OR EMB.EXACT.EXPLODE("health insurance") OR EMB.EXACT("lowest income group") OR EMB.EXACT("social security") OR EMB.EXACT("salary") OR EMB.EXACT("poverty") OR EMB.EXACT("sustainable development") OR EMB.EXACT("drug formulary") OR EMB.EXACT("cost effectiveness analysis") OR EMB.EXACT.EXPLODE("purchasing") OR EMB.EXACT("pension") OR EMB.EXACT("prospective pricing") OR EMB.EXACT.EXPLODE("income") OR EMB.EXACT.EXPLODE("economic aspect") OR EMB.EXACT("length of stay") OR EMB.EXACT("health care organization") OR TI,AB(resource PRE/0 allocation*) OR TI,AB(allocation NEAR resource*) OR TI,AB(resource PRE/0 use) OR TI,AB(cost NEAR illness) OR TI,AB(burden NEAR disease) OR TI,AB(value NEAR money) OR TI(budget*) OR TI(economic*) OR TI(cost*) OR TI(price*) OR TI(pricing) OR TI(pharmacoeconomic*) OR TI(pharmaco PRE/0 economic*) OR TI(fiscal) OR TI(funding) OR TI(financial) OR TI(finance) OR TI(expenditure*) NOT (TI(energy) OR TI,AB(energy PRE/0 cost) OR TI(oxygen*) OR TI(metabolic PRE/0 cost) OR TI,AB(energy PRE/0 expenditure) OR TI,AB(oxygen PRE/0 expenditure))

Une recherche plus large portant sur les autres stratégies de dépistage a également été faite en complément.

La limite de temps a été définie en relation avec la revue de littérature réalisée dans le cadre du rapport du KCE (12).

- les aspects éthiques sur la période 2006-2015 ;

La recherche MEDLINE a été effectuée le 27/04/2015 avec les mots clés ("Down Syndrome"[Mesh] OR down syndrome*[TIAB] OR down's syndrome*[TIAB] OR downs syndrome*[TIAB] OR mongolism[TIAB] OR trisomy 21[TIAB]) AND ("DNA/blood"[Mesh] OR "DNA Copy Number Variations"[Mesh] OR "Sequence Analysis, DNA"[Mesh] OR "High-Throughput Nucleotide Sequencing"[Mesh] OR "Genetic Techniques"[Mesh] OR "RNA, Messenger/blood"[Mesh] OR NIPT[TIAB] OR NIPD[TIAB] OR noninvasive*[TIAB] OR non-invasive*[TIAB] OR cell-free fetal DNA*[TIAB] OR massively parallel sequencing*[TIAB] OR MPS[TIAB] OR cell-free DNA*[TIAB] OR ((maternal blood[TI] OR maternal plasma[TI]) AND DNA[TI])) AND ("Ethics"[Mesh] OR ethic*[TIAB] OR "Ethics" [Subheading] OR bioethics [subset]).

Cette recherche a été actualisée en août 2015.

Une recherche plus large portant sur les autres stratégies de dépistage a également été faite en complément sur Medline et sur la Banque de données en santé publique (BSDP).

La limite de temps est cohérente avec la mise à disposition des nouveaux tests, objets de l'évaluation, et de la mise en application en France des recommandations de 2007. Les études antérieures ont été considérées comme susceptibles de révéler des enjeux non transposables à la situation actuelle.

Cette recherche a été complétée par une recherche de la littérature dite grise et par une consultation des sites internet institutionnels.

4.2.2.2. Résultats de la recherche documentaire

Sur la base d'une analyse des résumés, les études disponibles sur les tests d'ADNIcT21 incluent :

- En termes de données économiques sur le dépistage, 33 études ont été incluses :
 - 20 études coût-efficacité ; dont l'étude coût-efficacité du KCE et 6 des 7 études coût-efficacités préalablement incluses dans la revue de la littérature proposée par le KCE.
 - 12 abstracts de conférences.

-
- 1 autre revue systématique de la littérature que celle du KCE, qui sera également utilisée pour croiser les références.

Au total, la recherche documentaire a permis d'identifier 33 études apportant des données économiques sur les tests d'ADNlcT21.

- Concernant les aspects éthiques :
 - 1 avis du Conseil Consultatif National d'Ethique (CCNE).
 - 22 études intégrant une prise en compte des aspects éthiques ou exprimant un point de vue sur les tests d'ADNlcT21.

Ainsi, 23 études peuvent être mobilisées pour documenter les aspects éthiques sur la base des listings. Par ailleurs, 9 autres documents ont pu être identifiés dans le cadre du volet 1 comme pouvant apporter un éclairage éthique. Les bibliographies des articles sélectionnés ont d'ores et déjà permis d'identifier 31 études supplémentaires susceptibles d'enrichir l'évaluation des aspects éthiques. Enfin, d'autres arguments éthiques et études pourront être identifiés à partir des sites internet consultés.

Au total, 63 études susceptibles d'apporter un éclairage sur les aspects éthiques associés à l'introduction des tests d'ADNlcT21 ont pu être identifiées.

- Concernant les aspects sociaux :

Une recherche documentaire spécifique n'a pas encore été mise en œuvre, mais les articles identifiés dans les listings économiques et éthiques portant sur l'attitude et les préférences des personnes concernées par le dépistage de la trisomie 21 ont été retenues afin d'alimenter la réflexion sur cette dimension.

Au total, une quinzaine d'études permettant d'éclairer les aspects sociaux associés à l'introduction des tests d'ADNlcT21 ont pu être identifiées. Par ailleurs, deux études françaises en cours (SAFE et DEPOSA) décrites ci-dessous intègrent ont pour objectif de documenter les préférences des femmes.

Une recherche très spécifique sur la base de données CAIRN pourra être envisagée au cours de l'évaluation pour compléter ce panorama.

4.2.3 Résultats d'études en attente

► Etude SAFE

Le projet STIC (Soutien aux Techniques Innovantes et Coûteuses) SAFE 21, coordonné par l'équipe du Pr Salomon à l'hôpital Necker-Enfants Malades, est une étude nationale multi-centrique (69 centres en France) randomisée qui a pour objectif d'évaluer l'utilisation des tests d'ADNlcT21 chez les femmes enceintes à haut risque de T21 (défini par un seuil de risque au dépistage combiné du 1^{er} trimestre > 1/250). Parmi le groupe randomisé dans le bras test d'ADNlcT21, ce test est réalisé et seules les femmes pour lesquelles ce test est positif sont orientées vers un test de confirmation diagnostique. L'étude prévoit néanmoins de proposer un prélèvement invasif en cas d'échec technique ou en cas d'anomalie échographique fœtale découverte en cours de suivi, ou aux femmes non éligibles d'emblée du fait de particularités de la mesure de la clarté nucale ou des marqueurs sanguins. Par ailleurs, il est prévu de permettre aux femmes ayant un test d'ADNlcT21 négatif mais non rassurées d'accéder à un caryotype fœtal.

L'objectif principal de l'étude est d'évaluer l'impact de ces tests sur le nombre de prélèvements invasifs et leurs complications.

Le projet prévoit également :

- 1) d'analyser, par l'intermédiaire de questionnaires médico-psycho-sociaux dédiés, les préférences des femmes, entre un prélèvement invasif apportant une certitude au prix d'un très faible risque de perte fœtale et un test d'ADNlcT21 ;

-
- 2) d'évaluer l'effet de l'absence d'information sur le caryotype fœtal (donc des autres anomalies chromosomiques fœtales) ;
 - 3) d'évaluer l'impact économique de l'intégration de ces tests dans la stratégie de dépistage de la T21 ;
 - 4) d'évaluer l'impact de l'introduction de ces tests sur les pratiques médicales prénatales.

Il est à noter que dans l'étude SAFE 21, le test d'ADNlcT21 est considéré positif avec un seuil de 1,645. Ce seuil a été choisi pour limiter les faux négatifs en sachant que cela va augmenter le taux de faux positif. Le seuil dans les publications est généralement compris entre 2,5 et 3. Il n'y a pas de consensus sur cette valeur seuil.

► Etude DEPOSA

Le projet DEPOSA, étude française, coordonné par le Pr A Benachi à l'hôpital Antoine Béchère, (promoteur AP-HP dans le cadre d'un partenariat de recherche AP-HP/CERBA) est une étude prospective interventionnelle multicentrique qui a pour objet d'évaluer l'utilisation d'un test d'ADNlcT21 réalisé en même temps que la procédure de dépistage de routine par les marqueurs sériques. Deux populations à bas risque seront étudiées dont une population de femmes ayant bénéficié d'une procédure d'assistance médicalisée à la procréation. Ce projet a pour objectifs :

- 1) l'évaluation des performances du test dans ces populations ;
- 2) l'analyse du choix des femmes enceintes en fonction des résultats des deux tests et de leur contexte procréatif ;
- 3) l'évaluation de l'acceptation de la non-réalisation d'un caryotype et du risque de non information sur une anomalie chromosomique autre que T21, 18 et 13 ;
- 4) l'estimation le nombre de prélèvements invasifs évités par l'utilisation du test d'ADNlcT21 et le nombre d'échographies supplémentaires (> 3) générées par cette nouvelle modalité de prise en charge ;
- 5) l'élaboration d'une conduite à tenir en cas de valeurs extrêmes du dépistage par les marqueurs sériques.

► Etude PEGASE

PEGASE (Personnalisation par la Génomique du dépistage des Aneuploïdies dans le Sang maternel) est une étude canadienne multicentrique sur l'intégration des tests d'ADNlcT21 dans le dépistage de la T21 chez les femmes enceintes (entre 10 et 23 semaines de grossesse) considérées à haut risque sur l'un des critères suivants: âge ≥ 40 ans à l'accouchement, dépistage standard positif, anomalie fœtale à l'échographie, antécédent de grossesse avec un fœtus T21, mère ou père porteur d'une translocation sur le chromosome 21.

Les objectifs de cette étude sont les suivants :

- 1) comparer en situation de dépistage réel les différentes méthodes de tests d'ADNlcT21 ;
- 2) évaluer le rapport coût-efficacité des algorithmes des tests d'ADNlcT21;
- 3) analyser les problématiques éthiques, juridiques et sociales liées à l'introduction de ces tests ;
- 4) développer des outils d'aide à la décision destinés aux couples et des outils de formation pour les médecins.

► Etude du NHS

Une étude du NHS (National Health Service) dont le protocole a été publié en 2014 a pour objet d'évaluer l'intégration des tests d'ADNlcT21 dans le programme de dépistage de la trisomie 21 au Royaume-Uni (13). Ces tests seront proposés aux femmes enceintes ayant un niveau de risque de T21 intermédiaire (compris entre 1/1000 et 1/151) ainsi qu'aux femmes ayant un risque élevé (risque $>1/150$). Dans le cadre de cette étude, il est prévu de

faire une évaluation économique de la stratégie de dépistage, de l'acceptation et des préférences des femmes.

En fonction des disponibilités des données au moment de la réalisation de l'évaluation, les résultats de ces études pourront être pris en compte.

5. Périmètre de l'évaluation

5.1 Questions d'évaluation

L'objectif de l'évaluation est de permettre d'actualiser les recommandations de la HAS de 2007 sur les modalités de dépistage de la trisomie 21 compte tenu de la disponibilité d'une nouvelle technique de dépistage. Pour répondre à ces objectifs, les aspects à documenter sont les suivants :

- la performance des stratégies de dépistage intégrant le recours à un test ADNlcT21 ;
- l'efficacité de l'introduction des tests qui permettra de renseigner les conséquences en termes d'efficacité attendue et de coût pour la collectivité ;
- les aspects éthiques qui permettent de porter à la connaissance du décideur les éventuels désaccords soulevés par une modification de la stratégie de dépistage et de favoriser l'acceptabilité sociale des stratégies envisagées ;
- les aspects sociaux et organisationnels qui permettent de rendre compte de l'attitude et des préférences des différentes parties prenantes autour de l'introduction de ces tests, d'identifier les difficultés potentielles dans la transmission d'une information complète sur le dépistage aux femmes enceintes et enfin de mettre en évidence les problématiques organisationnelles soulevées par l'introduction de cette innovation dans la stratégie de dépistage.

5.1.1 Quelles sont les stratégies les plus performantes et lesquelles sont les plus efficaces ?

Selon la place des tests ADNlcT21, différentes stratégies de dépistage peuvent être envisagées. L'objectif de l'évaluation est de permettre de comparer ces stratégies. L'objectif du dépistage est de permettre aux femmes enceintes ou aux couples, s'ils le souhaitent, d'avoir une information sur le statut du fœtus. Les choix faits après obtention de cette information appartiennent aux seules femmes enceintes (ou couples). Compte tenu de l'objectif du dépistage et dans le prolongement de l'évaluation réalisée par la HAS en 2007 (1), le nombre d'enfants porteurs de trisomie 21 à la naissance n'est pas retenu comme critère dans l'évaluation.

Afin d'évaluer les performances et l'efficacité des différentes stratégies intégrant un test ADNlcT21, les critères suivants seront pris en compte : nombre de vrai-positifs, nombre de faux-négatifs, nombre de faux-positifs, nombre de vrai-négatifs, nombre de tests invasifs réalisés, nombre de pertes fœtales induites par la procédure diagnostique et, en fonction des données disponibles, nombre de résultat non rendu dans le cadre du dépistage. Le critère principal retenu pour évaluer l'efficacité est le coût par cas de T21 diagnostiqué.

5.1.2 Quels sont les enjeux éthiques à prendre en compte ?

Le dépistage de la trisomie 21 fœtale soulève des questionnements éthiques dont Cette évaluation ne peut faire abstraction. Dans ce cadre, il s'agit d'évaluer si l'introduction des tests d'ADNlcT21 dans la stratégie de dépistage est- de nature à modifier les questionnements éthiques.

Conformément au guide méthodologique sur l'évaluation des aspects éthiques (14), l'objectif de la prise en compte des aspects éthiques est de mettre en évidence les désaccords raisonnables et enjeux éthiques liés à la problématique à partir d'une analyse des arguments éthiques énoncés en faveur ou en défaveur de l'introduction de ces tests.

Les « désaccords raisonnables » sont les conflits éthiques qui constituent des nœuds de décision. En présence de tels désaccords, aucune conclusion permettant de les dépasser ne

peut être proposée sans porter un jugement de valeur. L'évaluation des aspects éthiques a pour objet de mettre en exergue l'existence de ces désaccords raisonnables sans pour autant décider lequel de ces points de vue doit être privilégié. En l'absence de désaccords raisonnables, l'évaluation des aspects éthiques peut permettre de conclure en faveur d'une décision. Cependant, l'absence de désaccord ne signifie pas qu'il n'y ait pas d'enjeux éthiques. Même si les enjeux éthiques ne soulèvent pas de conflits, ils doivent également être portés à la connaissance du décideur, dans la mesure où ils permettent de déterminer les défis à relever pour favoriser le respect des exigences éthiques.

Il est à noter que les arguments éthiques en faveur ou en défaveur de l'introduction de ces tests dans la stratégie peuvent varier selon la place de ces tests anticipée par les acteurs dans la stratégie de dépistage.

5.1.3 Quels sont les aspects sociaux et organisationnels à prendre en compte ?

Mettre en évidence les attitudes et les préférences des femmes ou des couples à l'égard de ces tests en tenant compte de la présentation des tests qui leur a été proposée peut participer à améliorer la qualité de l'information transmise en tenant compte des éventuelles sources d'incompréhension. Cela permettra également de favoriser l'acceptabilité sociale de la mise en place des recommandations.

Par ailleurs, selon la place accordée à ces tests, des questions organisationnelles peuvent se poser. Introduire une innovation peut avoir des impacts en termes de pratiques professionnelles et sur le plan industriel. En outre, un modèle médico-économique ne peut rendre compte de l'ensemble des conditions organisationnelles nécessaires à la mise en œuvre d'une stratégie pour qu'elle soit efficiente. Faire un état des lieux des questions organisationnelles identifiées dans le cadre de l'évaluation et de leurs éventuels impacts sur l'efficacité participe à informer les décideurs, et plus largement les différents acteurs de l'ensemble des enjeux relatifs à une modification de la stratégie de dépistage en France. Par exemple, différents laboratoires commercialisent les tests et différentes techniques peuvent être mises en œuvre pour réaliser ces tests lesquels peuvent impliquer des compétences spécifiques et des investissements lourds en matériel ce qui soulève des enjeux en termes de pratiques professionnelles et de politique industrielle. Il est à souligner que les enjeux organisationnels seront seulement identifiés afin d'alerter le décideur et les autorités compétentes sur les conditions permettant de garantir la qualité et la sécurité du dépistage, mais aucune solution ne pourra être avancée dans le cadre de cette évaluation.

5.2 Questions hors champ

Seules les questions directement en lien avec la problématique de l'introduction des tests d'ANDIcT21 dans le dépistage de la trisomie 21 fœtale seront abordées dans le cadre de cette évaluation. L'ensemble des enjeux soulevés par la question du dépistage de la trisomie 21 ou par l'utilisation des tests d'ADNIc pour un autre usage que le dépistage de la trisomie 21 fœtale ne seront pas traités dans le cadre de cette évaluation.

- Les enjeux liés au bien-fondé du dépistage de la trisomie 21 ne seront pas abordés lorsqu'il n'est pas attendu qu'ils soient différents avec ou sans tests d'ADNIcT21.
 - Les débats autour du bien-fondé éthique de la mise en place d'un dépistage ou soulevés par le dépistage proposé en 2015 seront seulement examinés afin de questionner en quoi la mise en place d'une nouvelle stratégie pourrait les modifier.
 - De même, les enjeux sociaux liés au dépistage prénatal en lui-même ne seront pas abordés. Seules les attitudes et les préférences à l'égard de l'introduction de ces tests seront présentées.
- Les questions relatives au handicap (et à son acceptation dans la société) ainsi qu'à la prise en charge de la trisomie 21 ne seront pas abordées. La question posée traite de

l'opportunité de modifier la stratégie de dépistage pour améliorer l'information transmise aux femmes ou aux couples. Les recommandations relatives à l'importance de garantir un soutien et une prise en charge adaptée aux personnes ayant une trisomie 21 et à leur famille sont réaffirmées, et en aucun cas modifiées.

- Les tests d'ADNlc disponibles en 2015 peuvent également inclure le dépistage d'autres anomalies chromosomiques comme la trisomie 18 ou 13 (pour lequel ces tests sont moins performant) mais également de dysgonosomies (45X ; 47,XXX ; 47,XXY ; 47,XYY). L'évaluation concernant ces autres anomalies est hors du champ de ce travail.
- La possibilité de délocaliser le stockage des données issues des séquenceurs (cloud) pose des questions éthiques et organisationnelles importantes. La numérisation de l'information médicale et la conservation des données sont des problématiques transversales à la plupart des évaluations de santé. Ces questions ne sont donc pas considérées comme spécifiques au dépistage de la trisomie 21, elles ne seront pas traitées dans cette évaluation.

L'évaluation porte sur une modification éventuelle de la stratégie de dépistage de la trisomie 21 fœtale telle qu'elle est proposée aujourd'hui aux femmes enceintes d'un fœtus unique. Ce travail ne prend pas en compte les spécificités associées à certaines sous populations de femmes enceintes.

- L'évaluation ne considère pas le cas du dépistage de la trisomie 21 dans le cadre de grossesses multiples. Le dépistage combiné n'est pas validé chez les femmes ayant une grossesse multiple. Les tests d'ADNlcT21 peuvent être utilisés en cas de grossesse multiple à la condition que la mesure de la fraction fœtale soit intégrée au test pour en faire une interprétation correcte. Cependant, les performances des tests en cas de grossesse multiple n'ont pas été évaluées dans le volet 1⁷. Le cas des grossesses multiples est une problématique spécifique dans la mesure où le dépistage actuel n'est pas performant dans cette situation. Par ailleurs, l'évaluation d'une stratégie de dépistage pour ces grossesses pose une réelle difficulté en termes de données de performance de ces tests. L'impossibilité de traiter cette question ne doit cependant pas masquer l'importance de proposer à ces femmes des solutions adaptées.
- Les grossesses issues d'une assistance médicale à la procréation soulèvent des questions éthiques et organisationnelles spécifiques qui ont pu être abordées dans la littérature, mais qui ne seront pas analysées dans le cadre de cette évaluation. Les grossesses issues de la procréation médicalement assistée, avec un seul fœtus, sont toutefois prises en compte dans l'évaluation. Elles sont représentées dans les données nationales qui seront utilisées et, dans la mesure de leur inclusion, dans les données issues des études évaluant la performance des tests d'ADNlcT21 dont l'étude DEPOSA par exemple. Mais une évaluation économique spécifique pour ces situations ne sera pas réalisée.

⁷ Parmi les études retenues dans la méta-analyse HAS, seules 3 études n'ont pas exclu les grossesses gémellaires, dont l'étude de Zhang 2015 qui a fait une analyse de la performance pour les grossesses gémellaires : Se100%, Spe 99,8%.

6. Plan de réalisation proposé

Le titre retenu est : « Evaluation de la place des tests d'ADN libre circulant dans le sang maternel dans la stratégie de dépistage de la trisomie foétale 21. »

L'appellation dépistage non invasif (DPNI) n'est pas reprise car elle porte à confusion. Les tests de dépistage proposés à l'heure actuelle ne sont pas plus invasifs que la prise de sang visant à analyser l'ADN libre circulant dans le sang maternel. Cette appellation peut suggérer à tort que ces tests remplacent l'amniocentèse ou la choriocentèse dans une perspective diagnostique.

6.1 Méthodologie envisagée

6.1.1 Modalités de réalisation de l'évaluation de l'efficience

► Synthèse de la littérature

Une synthèse des évaluations médico-économiques portant sur l'introduction des tests d'ADNlcT21 dans la stratégie de dépistage sera proposée. La méthode proposée est une actualisation des données présentées par la revue systématique de la littérature du KCE (2013), en incluant les études de coûts publiées après novembre 2013 (12).

► Evaluation économique

Une modélisation adaptée au contexte français sera réalisée. Une réunion de cadrage a été organisée avec les experts afin notamment de définir en partie le plan d'analyse du modèle et d'identifier les stratégies les plus pertinentes à simuler (Annexe 2).

Type de modèle et critère de résultat

Les choix méthodologiques réalisés dans le cadre de l'évaluation économique seront, autant que possible, conformes au guide méthodologique de la HAS (15).

Compte-tenu des problématiques particulières soulevées par le dépistage de la T21, une analyse coût-efficacité sera conduite sur la base d'un coût par cas de T21 diagnostiqué. Les autres critères de résultats attendus sont : nombre de vrai-positifs, nombre de faux-négatifs, nombre de faux-positifs, nombre de caryotypes foetaux réalisés et nombre de pertes foetales induites par la procédure diagnostique. A partir des données disponibles, la possibilité de documenter le nombre de non rendu de résultat selon les stratégies sera étudiée.

L'horizon temporel retenu dans l'évaluation médico-économique est défini sur la phase de dépistage. L'horizon temporel est court, la durée de simulation concerne la période allant du début de la grossesse jusqu'au dernier test réalisé dans le cadre de la séquence de dépistage, en intégrant la réalisation du caryotype si besoin. Cependant, afin de pouvoir renseigner les différents critères définis en objectif secondaire, la durée de simulation du modèle devra être prolongée jusqu'à la date de fin de la grossesse.

La population simulée est constituée des femmes françaises enceintes.

Les hypothèses du modèle

Lors de la réunion de cadrage, certaines des hypothèses du modèle ont également été discutées. Trois hypothèses ont fait l'objet d'un consensus parmi les experts présents à la réunion de cadrage. La liste de ces hypothèses sera complétée au cours de l'évaluation, en fonction des difficultés éventuelles rencontrées pour alimenter le modèle.

- Dans toutes les stratégies, un caryotype (ou ACPA) est directement proposé en cas de signes d'appel échographiques (clarté nucale > 3,5 mm) ou autres signes d'appel. De même, des résultats de marqueurs sériques extrêmement bas devront conduire à propo-

ser un caryotype directement car ils peuvent indiquer la présence d'une trisomie 18. Si ces situations ne sont pas les seules dans lesquelles l'opportunité d'un caryotype (ou une ACPA) est envisagée, sont les seules qui seront modélisées dans les stratégies en tant que facteurs amenant à proposer systématiquement et directement un caryotype (ou une ACPA). Les autres situations sont discutées au cas par cas en tenant compte d'un ensemble de facteurs.

- Lorsque la réalisation du test d'ADNlcT21 échoue, il est proposé à la femme enceinte d'essayer de réaliser un second test. En cas d'un deuxième échec, un caryotype est proposé à la femme enceinte.
- Aucune stratégie dans laquelle les tests d'ADNlcT21 remplaceraient l'échographie du premier trimestre ne sera envisagée. La réalisation d'une échographie de bonne qualité doit être encouragée par tous les moyens dans la mesure où cet examen permet la détection d'autres anomalies éventuelles, chromosomiques ou non. Dans la stratégie S4, l'hypothèse est faite que toutes les femmes ont eu une échographie du premier trimestre.

Les stratégies

Les stratégies de dépistage envisagées seront modélisées par un arbre de décision. Une stratégie est définie comme un ensemble cohérent de parcours possibles pour les femmes enceintes dans un même cadre de dépistage. Une stratégie peut en effet se décomposer en plusieurs parcours en fonction de l'âge gestationnel au moment de la prise en charge et des tests qui ont pu être réalisés. Les différentes stratégies testées visent à estimer l'efficacité de l'introduction des tests d'ADNlcT21 selon leur place dans la stratégie par rapport à la stratégie de dépistage actuelle.

Les stratégies simulées correspondent à :

- La stratégie de dépistage proposée en 2015 (S1) ;
- L'introduction d'une étape intermédiaire, un test d'ADNlcT21, entre le dépistage actuel et le diagnostic pour les femmes à haut risque (S2) ;
- L'introduction d'un test d'ADNlcT21 dans le dépistage pour les femmes à risque intermédiaire. Cette stratégie implique une modification de la définition des seuils de positivité avec introduction de la notion de risque intermédiaire (S3). Il est à noter que différents seuils de positivité des tests du dépistage combiné et séquentiel seront testés dans cette stratégie.
- L'introduction d'un test d'ADNlcT21 dans le dépistage pour toutes les femmes, indépendamment du niveau de risque (en première intention) (S4).

Dans l'ensemble des stratégies, une seconde étape dans le dépistage est proposé lorsque le résultat de la première étape est positif : par exemple si le test d'ADNlcT21 réalisé est positif, alors un caryotype est proposé. Lorsque la femme est considérée comme présentant un bas risque selon le seuil considéré et les tests réalisés dans chacune des stratégies envisagées, alors le dépistage s'arrête. Considérant les données disponibles :

- l'échographie du premier trimestre est maintenue dans toutes les stratégies ;
- un caryotype est proposé directement dans les situations suivantes (et cela dans toutes les stratégies) en cas de signes d'appel échographique dont une clarté nucale > 3,5 mm ou si les marqueurs sériques sont très bas ce qui peut suggérer la présence d'une trisomie 18.
- un test de confirmation diagnostique est proposé si la stratégie de dépistage conduit à un résultat positif compte tenu des seuils retenus.

➤ Stratégie actuelle (S1).

Dans les trois parcours, le dépistage s'arrête pour les femmes à bas risque.

- Parcours S1a : Dépistage combiné du 1^{er} trimestre avec identification des femmes à haut risque (>1/250) puis caryotype (si haut risque).

-
- Parcours S1b : Dépistage séquentiel intégré (écho 1^{er} trimestre + marqueurs sériques du second) avec identification des femmes à haut risque (>1/250) puis caryotype (si haut risque).
 - Parcours S1c : Dépistage au 2^{ième} trimestre par les marqueurs sériques seuls avec identification des femmes à haut risque (>1/250) puis caryotype (si haut risque).

Dans tous les parcours, si pertinent, en cas de présence de signes d'appels échographiques ou de marqueurs sériques très bas, le caryotype est proposé directement.

➤ **Stratégie 2 (S2) : introduction du test d'ADNlct21 chez les femmes à haut risque.**

Dans les trois parcours, le dépistage s'arrête pour les femmes à bas risque.

- Parcours S2a : Dépistage combiné du 1er trimestre avec identification des femmes à haut risque (>1/250), test d'ADNlct21 puis caryotype si test d'ADNlct21 positif.
- Parcours S2b : Dépistage séquentiel avec identification des femmes à haut risque (>1/250), test d'ADNlct21 puis caryotype si test d'ADNlct21;
- Parcours S2c : Marqueurs sériques du second trimestre avec identification des femmes à haut risque (>1/250), test d'ADNlct21 puis caryotype si test d'ADNlct21 positif.

Dans tous les parcours, si pertinent, en cas de présence de signes d'appels échographiques ou de marqueurs sériques très bas, le caryotype est proposé directement.

➤ **Stratégie 3 (S3) : introduction du test d'ADNlct21 chez les femmes à risque intermédiaire**

Dans les trois stratégies S3 (S3', S3'' et S3'''), un caryotype est proposé aux femmes à haut risque, un test d'ADNlct21 est proposé aux femmes à risque intermédiaires tandis que le dépistage d'arrête pour les femmes à bas risque. Dans tous les parcours et pour ces trois stratégies, si pertinent, en cas de présence de signes d'appels échographiques ou de marqueurs sériques très bas, le caryotype est proposé directement.

S3' Risque intermédiaire avec un seuil compris entre 1/1000 et 1/50

- Parcours S3a : Dépistage combiné du 1er trimestre avec identification des femmes à haut risque (seuil > 1/50), à risque intermédiaire (seuil compris entre 1/50 et 1/1000) et à bas risque (inférieur à 1/1000). Si risque élevé, caryotype directement. Si risque intermédiaire, test d'ADNlct21 puis caryotype si test d'ADNlct21 positif.
- Parcours S3b : Dépistage séquentiel avec identification des femmes à haut risque (seuil > 1/50), à risque intermédiaire (seuil compris entre 1/50 et 1/1000) et à bas risque (inférieur à 1/1000). Si risque élevé, caryotype directement. Si risque intermédiaire, test d'ADNlct21 puis caryotype si test d'ADNlct21 positif.
- Parcours S3c : Marqueurs sériques du second trimestre avec identification des femmes à haut risque défini (seuil > 1/50), à risque intermédiaire (seuil compris entre 1/50 et 1/1000) et à bas risque (inférieur à 1/1000). Si risque élevé, caryotype directement. Si risque intermédiaire, test d'ADNlct21 puis caryotype si test d'ADNlct21 positif.

S3'' Risque intermédiaire avec un seuil compris entre 1/1000 et 1/100

- Parcours S3a : Dépistage combiné du 1er trimestre avec identification des femmes à haut risque (seuil > 1/100), à risque intermédiaire (seuil compris entre 1/100 et 1/1000) et à bas risque (inférieur à 1/1000). Si risque élevé, caryotype directement. Si risque intermédiaire, test d'ADNlct21 puis caryotype si test d'ADNlct21 positif.
- Parcours S3b : Dépistage séquentiel avec identification des femmes à haut risque (seuil > 1/100), à risque intermédiaire (seuil compris entre 1/100 et 1/1000) et à bas risque (inférieur à 1/1000). Si risque élevé, caryotype directement. Si risque intermédiaire, test d'ADNlct21 puis caryotype si test d'ADNlct21 positif.
- Parcours S3c : Marqueurs sériques du second trimestre avec identification des femmes à haut risque défini (seuil > 1/100), à risque intermédiaire (seuil compris entre 1/100 et 1/1000)

et à bas risque (inférieur à 1/1000). Si risque élevé, caryotype directement. Si risque intermédiaire, test d'ADNlcT21 puis caryotype si test d'ADNlcT21 positif.

S3''' Risque intermédiaire avec un seuil compris entre 1/1000 et 1/250

- Parcours S3a : Dépistage combiné du 1er trimestre avec identification des femmes à haut risque (seuil > 1/250), à risque intermédiaire (seuil compris entre 1/250 et 1/1000) et à bas risque (inférieur à 1/1000). Si risque élevé, caryotype directement. Si risque intermédiaire, test d'ADNlcT21 puis caryotype si test d'ADNlcT21 positif.
- Parcours S3b : Dépistage séquentiel avec identification des femmes à haut risque (seuil > 1/250), à risque intermédiaire (seuil compris entre 1/250 et 1/1000) et à bas risque (inférieur à 1/1000). Si risque élevé, caryotype directement. Si risque intermédiaire, test d'ADNlcT21 puis caryotype si test d'ADNlcT21 positif.
- Parcours S3c : Marqueurs sériques du second trimestre avec identification des femmes à haut risque défini (seuil > 1/250), à risque intermédiaire (seuil compris entre 1/250 et 1/1000) et à bas risque (inférieur à 1/1000). Si risque élevé, caryotype directement. Si risque intermédiaire, test d'ADNlcT21 puis caryotype si test d'ADNlcT21 positif.

➤ Stratégie 4 (S4) : Introduction du test d'ADNlcT21 chez toutes les femmes

- Parcours 4a : Echographie, test d'ADNlcT21 puis caryotype si test d'analyse de l'ADN fœtal positif. En cas de présence de signes d'appels échographiques, le caryotype est proposé directement.

Analyses de sensibilité envisagées

Les analyses de sensibilités permettent de documenter l'influence des différents paramètres intégrés dans le modèle sur les résultats du modèle et d'explorer l'incertitude.

Des analyses de sensibilité probabilistes et déterministes seront réalisées. Ces analyses permettront, entre autre, de tester l'impact de la variation de différents paramètres tels que le recours au dépistage, les performances des tests de dépistage (tests d'ADNlcT21 et tests actuels), le taux de femmes souhaitant un diagnostic après un test d'ADNlcT21 négatif, le taux de pertes fœtales induites par la réalisation d'un caryotype ou le coût des tests d'ADNlcT21. Par ailleurs, d'autres seuils pour qualifier le risque intermédiaire pourront être testés.

Concernant les données qui seront introduites dans le modèle, en analyse de référence, les données les plus représentatives de la population française dans son ensemble seront privilégiées. En analyse de sensibilité, si d'autres jeux de données sont disponibles, ils seront utilisés. Pour les données de coûts, le coût de la stratégie sera estimé dans une perspective collective conformément aux recommandations méthodologiques (15). Les coûts pris en compte intégreront l'ensemble des coûts relatifs à la réalisation du dépistage et du diagnostic ainsi que les coûts relatifs à leurs complications éventuelles. Aucun coût au-delà du test diagnostique ne sera intégré.

6.1.2 Méthode d'évaluation des aspects éthiques

Une analyse des enjeux éthiques soulevés par les différentes stratégies de dépistage sera réalisée en s'appuyant sur la méthode proposée dans le guide de la HAS sur « L'évaluation des aspects éthiques » publié en 2013 (14). Cette méthode préconise une évaluation reposant sur les trois étapes successives d'analyse :

- l'identification des arguments éthiques ;
- la présentation des arguments ;
- la mise en exergue des principaux désaccords.

La principale source utilisée pour identifier les arguments éthiques énoncés en faveur ou en défaveur de l'introduction des tests d'ADNlcT21 en fonction de leur place dans la stratégie

est une revue de la littérature des aspects éthiques. L'avis des experts sera également pris en compte pour documenter les aspects éthiques.

Conformément au guide de la HAS, l'évaluation éthique n'a pas pour finalité de dépasser et trancher les conflits éthiques identifiés, mais seulement d'en rendre compte.

6.1.3 Modalités d'identification des aspects sociaux et organisationnels

L'objectif est de mettre en exergue l'attitude et les préférences des parties prenantes concernant l'intégration de ces tests à la stratégie de dépistage. Les principales études françaises sur la question seront analysées. Par ailleurs, l'analyse de la littérature sur les aspects éthiques et économiques ont permis d'apporter des compléments d'informations. Une recherche ciblée pourra également être envisagée.

Concernant la mise en évidence des principales difficultés organisationnelles susceptibles d'être soulevées par l'intégration de ces tests dans la stratégie de dépistage. Le volet 1 a d'ores et déjà permis de mettre en exergue une partie de ces questions organisationnelles. D'autres difficultés pourront également être mises en exergue dans le cadre de l'évaluation et seront reportées.

Une synthèse des aspects sociaux et organisationnels identifiés sera proposée à partir de la littérature analysée dans le cadre des deux volets de l'évaluation et de l'avis des experts consultés dans le cadre de cette évaluation.

6.1.4 Consultation des experts

► Modalités

La consultation des experts se fera dans le cadre d'un groupe de travail. Deux réunions du groupe de travail sont envisagées. La première sera notamment consacrée à la présentation du modèle et des revues de littérature économique et éthique. Lors de la seconde réunion, les aspects organisationnels seront également présentés ainsi que les principales conclusions de l'évaluation. Dans le cadre de ce groupe de travail, l'ensemble des experts dont les compétences sont listées ci-dessous seront consultés.

Considérant les délais de réalisation, il n'est pas prévu d'organiser de groupe de lecture.

► Experts consultés

Professionnels de santé

- Biologistes (notamment ceux agréés pour le dépistage de la trisomie 21)
- Professionnels impliqués dans le diagnostic prénatal
- Cytogénéticiens
- Echographistes
- Médecins généralistes
- Généticiens
- Gynécologues et obstétriciens
- Sages-femmes
- Médecins spécialisés en médecine fœtale
- Formateurs des praticiens de l'obstétrique
- Pédiatres néonatalogistes
- Radiologues
- Médecins intervenant dans le cadre de CPEF

Institutions et autres agences

- Agence de la biomédecine
- Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

-
- Comité consultatif national d'éthique

Associations de patients

- Trisomie 21 France
- Association des familles d'enfants handicapés
- Association d'aide aux victimes d'accidents médicaux et à leur famille
- Collectif interassociatif autour de la naissance

Méthodologistes

- Médecins de Santé Publique
- Epidémiologistes
- Economistes de la santé
- Ethiciens
- Sociologues

6.2 Calendrier prévisionnel de réalisation

janvier 2016 : validation de la note de cadrage.

Avril-juillet 2016 : consultation des experts

Septembre 2016 : validation et publication du rapport final.

Listes des tableaux et figures

Tableau 1. Efficacité des tests d'ADNiCt21	17
Figure 1. Stratégie de dépistage en France	13

Abréviations

α-FP	Alpha foetoprotéine
β-hcG	Human chorionic gonadotrophine
ABM	Agence de la biomédecine
ABA	Association des biologistes agréés
ACLF	Association des techniciens(nes) en cytogénétique
ACPA	Analyse chromosomique sur puce à ADN
ADN	Acide désoxyribonucléique
ADNIcT21 ...	test d'ADN libre circulant dans le sang maternel de la trisomie 21
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
ANPGM	Association nationale des praticiens de génétique
CE	conforme aux exigences
CFEF	Club français d'échographie fœtale
CN	Clarté nucale
Cnamts	Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs sociaux
CNGOF	Collège national des gynécologues et obstétriciens français
CPEF	Centre de planification ou d'éducation familiale
CSP	Code de la santé publique
DSS	Direction de la sécurité sociale
DPNI	Dépistage prénatal non invasif
FFCPDPN ...	Fédération Française des Centres Pluridisciplinaires de Diagnostic Prénatal
NABM	Nomenclature des actes de biologie médicale
Papp-A	Pregnancy-Associated Plasma Protein-A
T21	Trisomie 21

Bibliographie

1. Haute Autorité de Santé. Évaluation des stratégies de dépistage de la trisomie 21. Recommandation en santé publique. Saint Denis La Plaine: HAS; 2007.
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/rapport_evaluation_des_strategies_de_depistage_de_la_trisomie_21.pdf
2. Agence de la biomédecine. Diagnostic prénatal 2013. Rapport médical et scientifique de l'assistance médicale à la procréation et de la génétique humaines en France. Saint-Denis La Plaine: ABM; 2014.
http://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2014/donnees/diag-prenat/01-diag_prenat/pdf/dpn.pdf
3. Dondorp W, de Wert G, Bombard Y, Bianchi DW, Bergmann C, Borry P, *et al.* Non-invasive prenatal testing for aneuploidy and beyond: challenges of responsible innovation in prenatal screening. *Eur J Hum Genet* 2015;23(11):1592.
4. Haute Autorité de Santé. Les performances des tests de dépistage de la trisomie 21 fœtale par analyse de l'ADN libre circulant. Volet 1. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2015.
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-11/recommandation_trisomie_21.pdf
5. Roizen NJ, Patterson D. Down's syndrome. *Lancet* 2003;361(9365):1281-9.
6. Aymé S. Apport des registres à la décision en Santé Publique : l'exemple de la trisomie 21. *Rev Epidemiol Santé Publique* 1996;44 (Suppl 1):S82-9.
7. Vekemans M. Age maternel et autres facteurs de risque de la trisomie 21. *Ann Biol Clin (Paris)* 2003;61(4):497-9.
8. Dick P. Dépistage et diagnostic prénatals pour la prévention de trisomie
9. Akolekar R, Beta J, Picciarelli G, Ogilvie C, d'Antonio F. Procedure-related risk of miscarriage following amniocentesis and chorionic villus sampling: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015;45(1):16-26.
10. Gil MM, Akolekar R, Quezada MS, Bregant B, Nicolaidis KH. Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for aneuploidies: meta-analysis. *Fetal Diagn Ther* 2014;35(3):156-73.
11. Gil MM, Quezada MS, Revello R, Akolekar R, Nicolaidis KH. Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for fetal aneuploidies: updated meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015;45(3):249-66.
12. Belgium Health Care Knowledge Center (KCE). The non-invasive prenatal test (NIPT) for trisomy 21. - Health economic aspects. KCE reports 222B. Brussels: KCE; 2013.
https://kce.fgov.be/sites/default/files/page/documents/KCE_222_Non_invasive_prenatal_%20test_Report.pdf
13. Hill M, Wright D, Daley R, Lewis C, McKay F, Mason S, *et al.* Evaluation of non-invasive prenatal testing (NIPT) for aneuploidy in an NHS setting: a reliable accurate prenatal non-invasive diagnosis (RAPID) protocol. *BMC Pregnancy Childbirth* 2014;14:229.
14. Haute Autorité de Santé. L'évaluation des aspects éthiques à la HAS. Guide méthodologique. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2013.
<http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013->
21. Dans: Groupe d'étude canadien sur l'examen médical périodique, ed. Guide canadien de médecine clinique préventive. Ottawa: Santé Canada; 1994. p. 156-74.

[05/evaluation_des_aspects_ethiques_a_la_has.pdf](#)

15. Haute Autorité de Santé. Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS. Guide

méthodologique. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2011.

http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-11/guide_methodo_vf.pdf

Participants

► L'équipe

La note de cadrage a été rédigée par Annick Cohen-Akenine, Roselyne Delaveyne et Cléa Sambuc, chefs de projet au service évaluation économique et santé publique, sous la responsabilité de Mme Catherine Rumeau-Pichon, adjoint au directeur de l'évaluation médicale, économique.

La recherche documentaire a été effectuée par Mme Sophie Despeyroux, documentaliste, avec l'aide de Mme Maud Lefèvre et Sylvie Lascols, sous la responsabilité de Mme Christine Devaud, adjointe au chef de service, et de Mme Frédérique Pagès, chef de service.

L'organisation logistique et le travail de secrétariat ont été réalisés par Mme Aurore Hernie-Vitic.

► Réunion de cadrage

Une réunion a été organisée avec les demandeurs afin de discuter le champ et la méthode de l'évaluation. Le compte-rendu est annexé à la note de cadrage.

Annexe 1. Participants à la réunion de cadrage

- BENACHI Alexandra, gynécologie obstétrique, Paris.
 - BUSSIERES Laurence, gynécologie obstétrique, Paris.
 - COHEN-BACRIE Martine, Biologie, Paris
 - CORNU François, Biologie, Paris.
 - COSTA Jean-Marc, Cerba, Saint-Ouen l'Aumone.
 - EGEA Gregory, Biomnis, Ivry sur Seine.
 - FONTANGES Marianne, Echographie, Bruges.
 - FRIES Nicolas, Gynécologie Obstétrique, Montpellier.
 - GERBAUD Laurent, Economie de la santé, Clermont Ferrand.
 - JACQUEMARD François, Gynécologie obstétrique, Paris.
 - Le BRUN Gaëlle, Agence Nationale de Sécurité du Médicament, Saint Denis.
 - LEGRAND Anne, Economie de la santé, Clermont Ferrand.
 - LEVY Pascale, Agence de la Biomédecine, Saint Denis.
 - MALAN Valérie, Cytogénétique, Paris.
 - MULLER Françoise, Biochimie, Paris.
 - ROYERE Dominique, Agence de la Biomédecine, Saint-Denis.
 - SANLAVILLE Damien, Génétique clinique, Lyon.
 - SALOMON Laurent, Gynécologie obstétrique, Paris.
 - VIALARD François, Génétique médicale, Poissy.
- ▶ Participants HAS :
- COHEN-AKENINE Annick
 - DELAVEYNE Roselyne
 - RUMEAU-PICHON Catherine
 - SAMBUC Cléa

Annexe 2. Compte rendu de la réunion de cadrage

Compte-rendu

Réunion du : Vendredi 27 novembre 2015

Réunion de cadrage sur l'évaluation de la place des tests d'ADN fœtal libre circulant dans le sang maternel

Participants HAS :

- COHEN-AKENINE Annick
- DELAVEYNE Roselyne
- RUMEAU-PICHON Catherine
- SAMBUC Cléa

Excusée :

- MIDY Fabienne
-

Participants :

- | | |
|------------------------|---------------------|
| • BENACHI Alexandra | • Le BRUN Gaëlle |
| • BUSSIERES Laurence | • LEGRAND Anne |
| • COHEN-BACRIE Martine | • LEVY Pascale |
| • CORNU François | • MALAN Valérie |
| • COSTA Jean-Marc | • MULLER Françoise |
| • EGEA Gregory | • ROYERE Dominique |
| • FONTANGES Marianne | • SANLAVILLE Damien |
| • FRIES Nicolas | • SALOMON Laurent |
| • GERBAUD Laurent | • VIALARD François |
| • JACQUEMARD François | |

Excusés :

- BLANQUET Marie
 - DESCHENES Marianne
 - LEMERY Didier
 - MOURGES Charline
 - ROMANA Serge
 - VILLE Yves
 - VENDITELLI Françoise
 - WOLER Charles
-

1. Contexte de l'évaluation

▸ Présentation :

- La demande
 - La saisine
 - L'origine de la demande
 - Les objectifs
 - Les enjeux de la demande
 - Les impacts attendus

➔ **Objectif:** actualiser les recommandations selon les performances et l'efficience de l'introduction des tests d'ADN foetal libre circulant dans le sang maternel dans la stratégie de dépistage de la trisomie 21.

2. Objectif de la demande

▸ Présentation :

- Rappels : une évaluation en deux volets :
 - Volet 1 : les performances des tests d'ADN foetal libre circulant dans le sang maternel
 - Volet 2 : Evaluation de la place de ces tests dans la stratégie de dépistage
- Concernant le volet 2 : Pertinence d'évaluer la place de ces tests dans la stratégie :
 - Des tests avec des performances élevées, mais dont les performances et l'efficience selon leur place dans la stratégie de dépistage par rapport à la stratégie actuelle n'ont pas été évaluées.
- Questions d'évaluation
 - Quelle(s) est(sont) la(les) stratégie(s) efficiente(s) ?
 - En vue d'une modification de la stratégie de dépistage de la T21 foetale : quels sont les enjeux éthiques et sociaux et les difficultés organisationnelles à prendre en compte ?
- Questions qui ne seront pas traitées
 - le dépistage de la T18/13 ou de dysgonosomies (45X ; 47,XXX ; 47,XXY ; 47,XYY) possible avec les tests ADN ;
 - le dépistage de la T21 pour les grossesses multiples compte tenu des données disponibles ;
 - les questions éthiques et organisationnelles spécifiques posées par le dépistage dans le cadre d'une AMP ;
 - les aspects sociaux et éthiques liés au dépistage de la T21 en lui-même ;
 - la prise en charge de la T21 et du handicap (reco réaffirmées, non modifiées) ;
 - la numérisation de l'information médicale et la conservation des données ;
 - les questions en relation avec une extension de la technique utilisée à l'analyse du génome en général.

▸ Points abordés dans la discussion :

-
- la non prise en compte des grossesses multiples. Choix justifié eu égard à la demande, mais qui reste problématique pour ces populations systématiquement en marge des recommandations et des études alors qu'il y a un réel besoin. L'importante de noter qu'une exclusion du champ de l'arrêté ne devrait pas les exclure du champ de remboursement de l'ADN foetal par la sécurité sociale a été soulignée.
 - les grossesses entrant dans le cadre d'une AMP (assistance médicale à la procréation) sont importantes à prendre à compte car cette population, souvent plus âgée, peut être plus à risque.
 - la restriction à l'usage des tests d'ADN foetal pour la T21 sans prise en compte des T13/18. Le focus sur la T21 plutôt que sur l'ensemble des anomalies chromosomiques pose des difficultés pour évaluer globalement l'efficacité des stratégies de prise en charge.

► **Conclusion :**

Compte tenu de la demande, du cadre réglementaire (seul le dépistage de la T21 est régi par un arrêté) et des données, le champ d'évaluation ne sera pas élargi à la prise en compte des T13 et T18. De même, compte tenu des données disponibles afin de comparer des stratégies intégrant un test d'ADN foetal libre circulant dans le sang maternel et la stratégie actuelle, il n'est pas possible d'intégrer dans l'évaluation les grossesses multiples et celles entrant dans le cadre de la AMP. Il semble toutefois important de mentionner clairement les limites de l'évaluation considérant l'exclusion de ces questions. Il est également important de rappeler l'importance d'engager une réflexion sur la prise en charge des grossesses multiples (performance du test et échec) et de celles issues d'AMP (avec une forte propension de femmes à risque) qui représentent respectivement environ 2% et 3% des grossesses en France.

3. Mise en œuvre

► **Présentation :**

- Intitulé proposé « Evaluation de la place des tests d'ADN foetal libre circulant dans le sang maternel dans la stratégie de dépistage de la T21 foetale ».
- Faisabilité en termes de littérature et données disponibles
- Modalités de réalisation et méthode
 - Médico-économie : synthèse de la littérature + modélisation
 - Ethique : mise en œuvre du guide HAS (2013)
 - Sociaux : état des lieux des principales croyances et attitudes
 - Aspects organisationnels : état des lieux des principales difficultés

► **Conclusion :**

Le terme communément utilisé « dépistage prénatal non invasif (DPNI) » pour identifier les tests d'ADN foetal libre circulant dans le sang maternel ne sera pas repris dans l'évaluation de la HAS. Cette dénomination porte à confusion dans la mesure où elle peut laisser entendre que ces tests pourraient remplacer les tests invasifs de diagnostic alors qu'un diagnostic de confirmation reste nécessaire en cas de résultat positif et qu'un résultat négatif n'exclut pas avec certitude que le foetus soit atteint de trisomie 21.

4. Modélisation médico-économique

► **Choix structurants :**

- Evaluation coût-efficacité
 - Critère d'efficacité principal : coût par cas de T21 diagnostiqué en prénatal
 - Autres critères : nombre de vrai-positifs, nombre de faux-négatifs, nombre de faux-positifs, nombre de caryotypes fœtaux réalisés et nombre de pertes fœtales induites par la procédure diagnostique.
- Type de modèle : arbre de décision
- Population simulée : femmes françaises enceintes
- Horizon temporel :
 - Pour l'analyse de référence : phase de dépistage qui s'étend du début de la grossesse jusqu'au dernier test réalisé dans le cadre du dépistage en intégrant la réalisation du caryotype et ses complications éventuelles, donc jusqu'au diagnostic de confirmation.
 - Pour renseigner les différents critères secondaires : durée de simulation prolongée jusqu'à la date de fin de la grossesse, mais sans prise en compte des coûts au-delà des complications directes des tests invasifs réalisés à l'issue du dépistage.

► **Points discutés :**

- La signification du critère principal
- L'opportunité de prendre en compte d'autres critères : le nombre de non rendu possible (qui dépend du moment où les tests sont faits), nombre d'enfant porteur de la T21.
- Les expériences montrent que les tests d'ADN fœtal sont généralement réalisés entre les 15 et 17^{ème} semaines d'aménorrhée; cela retarde la date de réalisation d'un caryotype et donc d'un diagnostic certain.
- Les délais peuvent avoir un impact sur les choix : réaliser un test d'ADN fœtal implique, si ce dernier est positif, de réaliser un caryotype un peu plus tardivement. Selon l'aversion aux risques des femmes, celles-ci pourraient souhaiter avoir une confirmation plus rapidement.
- Précision sur le type de modèle : modèle de cohorte.

► **Conclusion :**

En cohérence avec les choix faits par la HAS en 2007 pour des raisons éthiques, le modèle ne documentera pas ce qui se passe au-delà de l'information transmise au couple concernant les résultats des tests. Le choix de poursuivre ou non la grossesse leur appartient. L'objectif du dépistage est d'apporter la meilleure information possible au couple.

A partir des données disponibles, la possibilité de documenter le nombre de non rendu de résultat selon les stratégies sera étudiée.

Le modèle ne permet pas une prise en compte explicite du temps. La question des délais d'examens et de leurs conséquences sur le moment où intervient le diagnostic sera abordée dans les autres parties de l'évaluation (aspects éthiques et organisationnels) et ce point sera présenté comme une des limites dans l'interprétation des résultats du modèle.

► **Choix des stratégies comparées :**

- Quatre stratégies principales

S1- La stratégie de dépistage actuelle.

S2- L'introduction du test d'ADN fœtal pour les femmes à haut risque.

S3- L'introduction du test ADN fœtal pour les femmes à risque intermédiaire.

S4- L'introduction du test ADN fœtal pour toutes les femmes indépendamment du niveau de risque.

► **Points discutés :**

- La place de l'ACPA (Analyse Chromosomique sur Puce à ADN) dans les stratégies testées.
- Les conditions dans lesquelles un caryotype (ou une ACPA) est directement proposé, mêmes si toutes les étapes du dépistage n'ont pas été mises en œuvre et cela dans toutes les stratégies.
- La définition des indications remboursables ont un impact sur les pratiques et les choix des femmes enceintes.
- La possibilité de proposer la réalisation d'un test d'ADN fœtal libre lorsque les examens du dépistage combiné n'ont pas été réalisés.
- L'hypothèse à retenir en cas d'échec de réalisation du test d'ADN fœtal libre circulant dans le sang maternel.
- La définition d'un seuil de risque intermédiaire pour la stratégie S3.
- Les options concernant le rendu des résultats (format, contenu des informations, délais et avec ou sans résultat intermédiaire).
- La place du test d'ADN fœtal libre circulant dans le sang maternel lorsque celui-ci est proposé à toutes les femmes (S4).

► **Conclusion :**

Le recours à l'ACPA plutôt qu'à un caryotype semble de plus en plus fréquent. Son introduction dans les stratégies testées doit être envisagée selon sa fréquence d'utilisation en France et les données de performance associées qui sont disponibles.

Un modèle étant une représentation simplifiée de la réalité, toutes les situations particulières ne peuvent y être représentées. Les stratégies représentent les étapes qui sont proposées à

la femme enceinte. Elle a le choix à tout moment de refuser les tests qui lui sont proposés. Les taux de participation permettent de simuler les choix faits par les femmes aux différentes étapes.

Les stratégies n'ont pas vocation à représenter toutes les situations, mais le parcours standard d'une femme enceinte. Dans toutes les stratégies, un caryotype (ou ACPA) est directement proposé sur les signes d'appels échographiques (clarté nucale > 3,5 mm) ou autres signes d'appels. De même, des résultats de marqueurs sériques extrêmement bas devront conduire à proposer un caryotype directement car ils peuvent indiquer la présence d'une trisomie 18. Il est rappelé que d'autres situations peuvent conduire à une orientation plus rapide vers un caryotype. Cependant, en dehors des signes échographiques et un résultat de marqueur sérique extrêmement bas, un ensemble de facteurs est pris en compte dans les options proposées à la femme enceinte et chaque situation est évaluée au cas par cas par les professionnels de santé (ex. si l'un des parents est porteurs d'une translocation robertsonienne). Les conditions pour lesquelles un caryotype (ou une ACPA) devrait être proposé sans attendre les résultats de l'ensemble des tests de dépistage prévus dans la stratégie ont suscité des débats et, à l'exception des signes d'appel échographiques dont la clarté nucale aucune situation ne semble amener directement, sans prise en compte d'un ensemble de facteurs, à proposer un caryotype systématiquement sans attendre les résultats de l'ensemble des tests de dépistage prévus dans la stratégie. Si les signes échographiques et la clarté nucale ne sont pas les seules situations dans lesquelles l'opportunité d'un caryotype est envisagée, ils sont les seuls qui seront modélisés dans les stratégies en tant que facteurs amenant à proposer systématiquement et directement un caryotype (ou une ACPA).

Lorsque la réalisation du test d'ADN fœtal échoue, il est proposé à la femme enceinte d'essayer de réaliser un second test ou de réaliser un caryotype. En cas d'un deuxième échec, un caryotype est proposé à la femme enceinte.

Concernant la définition d'un seuil de risque intermédiaire, deux stratégies S3 et S3' seront évaluées en fonction de la définition des seuils de risque. Les seuils pour un risque intermédiaire sont compris entre 1/50 et 1/1000 pour S3, entre 1/100 et 1/1000 pour S3' et entre 1/250 et 1/1000 pour S3''. Concernant notamment cette stratégie, les différentes options envisageables pour rendre les résultats des tests aux femmes et l'impact de ces options sur le choix des femmes et leur anxiété devront être discutés en termes organisationnels et éthiques.

Le test d'ADN fœtal libre circulant dans le sang maternel est proposé selon la place qui lui est attribuée en fonction du seuil de risque dans les différentes stratégies. Dans ces stratégies, les différents parcours selon les examens disponibles dans le cadre du dépistage en usage à l'heure actuelle sont maintenus, excepté dans la stratégie 4. Dans cette stratégie S4, le test d'ADN fœtal libre circulant dans le sang maternel se substitue au test sur les marqueurs sériques. Aucune stratégie dans laquelle les tests d'ADN fœtal libre sur sang maternel remplaceraient l'échographie du premier trimestre ne sera envisagée. La réalisation d'une échographie de bonne qualité doit être encouragée par tous les moyens dans la mesure où cet examen permet la détection d'autres anomalies éventuelles, quelle que soit leur origine.

► **Analyses de sensibilité à prévoir :**

- Probabilistes

-
- Déterministes
 - En scénario, notamment pour tester :
 - La participation au dépistage
 - Les performances des tests de dépistages (tests d'ADN et tests actuels)
 - Le taux de femmes souhaitant un diagnostic après un test d'ADN foetal négatif
 - Le taux de pertes foetales induites par la réalisation d'un caryotype
 - Le coût des tests d'ADN foetal libre circulant dans le sang maternel.

► **Points discutés :**

- La possibilité que des caryotypes liés à une volonté de réassurance soient demandés après un test d'ADN foetal négatif ne peut être exclue.
- La possibilité de transposer ce qui a été observé lors de la mise en place des recommandations du dépistage combiné concernant les femmes de plus de 38 ans.
- Le fait que la disponibilité des données concernant l'indication de caryotype ne soit pas complète.
- La possibilité de tester l'impact d'une baisse de la qualité de l'échographie du premier trimestre à partir de la médiane des MoM.
- La proposition d'un caryotype directement pour des signes d'appel échographiques dont une clarté nucale > 3 mm.
- Une autre alternative en termes de seuil intermédiaire : proposition de caryotype (ou ACPA) directement pour les femmes lorsque le risque est > 1/250 et proposition de test d'ADN en dessous jusqu'à 1/1000.

► **Conclusion :**

Selon les données disponibles, la possibilité de construire des scénarios pertinents, et d'en tester l'impact sur les résultats du modèle, sera évaluée. L'assurance qualité et la nécessité d'y veiller est également un élément important des résultats attendus de la mise en œuvre des différentes stratégies. Ce point devra également être souligné dans l'interprétation des résultats du modèle.

Conclusion de la réunion :

► Objectif :

L'objectif de cette étude est d'évaluer la place des tests d'ADN foetal libre circulant dans le sang maternel dans la stratégie de dépistage de la trisomie 21 foetale.

► Méthode :

La méthodologie sur laquelle se fonde la mise en œuvre de cette évaluation économique est la suivante :

- 1) Une évaluation médico-économique
 - a. Une revue de la littérature médico-économique
 - b. Une modélisation
- 2) Une évaluation des aspects éthiques
 - a. Une revue de la littérature
 - b. Une analyse des enjeux fondée sur le guide HAS 2013
- 3) Un état des lieux des principaux aspects sociaux relatifs aux tests d'ADN foetal circulant dans le sang maternel
- 4) Un état des lieux des difficultés organisationnelles à prendre en compte dans le cadre d'une modification de la stratégie de dépistage de la trisomie 21 foetale.

► Consultation des experts

- Deux réunions à prévoir :
 - Une première réunion avec un groupe méthodologique sur le modèle
 - Une réunion de travail avec un groupe plus large sur l'ensemble des aspects pris en compte dans l'évaluation

► Résultats attendus de l'étude

- Une évaluation médico-économique des stratégies de dépistage de la T21 en fonction de la place des tests d'ADN foetal libre circulant dans le sang maternel par rapport à la stratégie actuelle de dépistage

Une évaluation des principaux enjeux à prendre en compte dans la perspective d'une modification de la stratégie de dépistage de la trisomie 21.

~



Toutes les publications de la HAS sont téléchargeables sur :
www.has-sante.fr