



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

ÉVALUATION DES STRATÉGIES DE DÉPISTAGE DE LA TRISOMIE 21

Recommandation en santé publique

Juin 2007

Service Evaluation économique et Santé Publique

SYNTHÈSE

La trisomie 21 ou syndrome de Down est la plus fréquente des anomalies chromosomiques. Elle est due à la présence d'un chromosome 21 surnuméraire et peut se traduire par de multiples malformations anatomiques, un phénotype particulier et une déficience mentale plus ou moins sévère. La prévalence de la trisomie 21 augmente avec l'âge maternel (prévalence totale de 7/10 000 grossesses à 20-24 ans *versus* 59/10 000 grossesses à 35 ans et plus, selon les données des 23 registres européens Eurocat en 2002).

Pour identifier les fœtus atteints de trisomie 21, le diagnostic prénatal, fondé sur l'établissement du caryotype fœtal à partir du prélèvement de cellules fœtales, s'est développé il y a une trentaine d'années. Toutefois, en raison des risques associés aux techniques de prélèvement de cellules fœtales (perte fœtale essentiellement), du nombre limité de laboratoires de cytogénétique et du coût des examens, le diagnostic prénatal de la trisomie 21 n'a été proposé de façon systématique à toutes les femmes enceintes dans aucun pays et c'est le dépistage prénatal qui a alors été développé.

Le dépistage prénatal vise à fournir aux femmes et aux couples qui le souhaitent les éléments d'information les plus objectifs sur le niveau de risque de trisomie 21 fœtale de la grossesse en cours. Il comprend l'ensemble des techniques qui permettent de distinguer les femmes à risque élevé, à qui un geste à visée diagnostique sera proposé, des femmes à bas risque. Un résultat supérieur au seuil de risque choisi n'indique pas la présence d'un fœtus atteint mais ouvre la possibilité, dans le cadre de la prise en charge par l'Assurance maladie, de réaliser le diagnostic par l'étude du caryotype fœtal, à partir des cellules fœtales prélevées par amniocentèse, choriocentèse ou cordocentèse. La particularité de ce dépistage prénatal est liée au choix proposé en cas de diagnostic positif, l'interruption ou la poursuite de la grossesse. La nature même de cette alternative et les souffrances morales et difficultés déontologiques entourant la décision donnent une dimension éthique majeure au dépistage prénatal de la trisomie 21. Dans ces conditions, toutes les solutions de prise en charge et d'accueil des enfants atteints de trisomie 21 doivent être préservées et proposées systématiquement.

Depuis le milieu des années 1970, les pays développés ont mis en place différentes politiques d'accès au diagnostic prénatal de la trisomie 21. Initialement fondées sur l'âge maternel, ces politiques ont ensuite évolué à la suite de la découverte de différents marqueurs dans le sang maternel et de l'identification de signes échographiques permettant l'élaboration de nouvelles stratégies de dépistage plus performantes.

Depuis 1997, le dépistage prénatal de la trisomie 21 fait l'objet d'un encadrement réglementaire en France. Le dosage d'au moins deux marqueurs sériques (l'hCG ou la sous-unité libre β -hCG et l'AFP ou l'oestriol) doit être proposé systématiquement à toute femme enceinte. Il ne peut être réalisé qu'entre les 15^e et 18^e semaines d'aménorrhée et uniquement dans des laboratoires autorisés. Lorsque le risque estimé de trisomie fœtale est au-delà du seuil de risque fixé à 1/250 au moment du dépistage, une amniocentèse pour caryotype fœtal est proposée à la femme (prise en charge par l'Assurance maladie). Amniocentèse et caryotype fœtal sont également remboursés chez les femmes de 38 ans ou plus, et en cas d'anomalie échographique.

Les pratiques de dépistage de la trisomie 21 se sont progressivement diversifiées au-delà du cadre défini par la réglementation. En effet, parallèlement aux marqueurs sériques du 2^e trimestre, l'échographie du 1^{er} trimestre s'est imposée progressivement comme un test de dépistage des aneuploïdies, dont la trisomie 21, par la mesure de la clarté nucale. La coexistence de ces stratégies de dépistage conduit, en France, à un taux d'amniocentèses de l'ordre de 11 %. Or ces examens diagnostiques invasifs sont à l'origine de pertes fœtales (taux de pertes fœtales liées à

l'amniocentèse estimé entre 0,5 et 1 %) et génèrent une anxiété pour les femmes qui y ont recours.

En parallèle et alimentant l'évolution des pratiques, de nouvelles stratégies de dépistage de la trisomie 21 ont été envisagées, étudiées et proposées depuis le milieu des années 1990. L'objectif partagé par ces nouvelles approches était d'améliorer la performance du dépistage prénatal de la trisomie 21, c'est-à-dire d'obtenir des taux de détection plus élevés tout en limitant les taux de faux positifs, de façon à réduire le nombre d'actes invasifs nécessaires. Deux voies d'évolution ont fait l'objet d'un intérêt particulier :

- la réalisation d'un dépistage prénatal de la trisomie 21 plus précocement dès le 1^{er} trimestre de la grossesse grâce au dosage de deux nouveaux marqueurs sériques (PAPP-A et fraction libre de la β -hCG) et à la mesure échographique de la clarté nucale ;
- la combinaison des différents marqueurs mesurables au 1^{er} et au 2^e trimestre dans des stratégies intégrées permettant d'obtenir un seul niveau de risque à partir de l'ensemble de l'information disponible.

Ces avancées rendent plus complexe le choix offert aux femmes et aux couples. Il apparaît nécessaire de clarifier la situation actuelle afin que soient maintenues les conditions d'un consentement libre et éclairé au dépistage de la trisomie 21. À cette fin, la Direction générale de la santé, rejointe par le Collectif interassociatif autour de la naissance et le Collège national des gynécologues et obstétriciens français, a chargé la HAS d'évaluer la place des nouvelles stratégies de dépistage de la trisomie 21 débutant au 1^{er} trimestre de la grossesse.

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

I. MÉTHODE DE TRAVAIL

La méthode de travail de la HAS se fonde sur la revue systématique et critique de la littérature référencée dans les bases de données bibliographiques (Medline, Embase, Pascal, *Cochrane Library*, *National Guideline Clearinghouse*, Banque de données en santé publique) ou issue d'autres sources (Internet : moteurs de recherche, bibliographie des articles et documents sélectionnés). La recherche documentaire a concerné l'ensemble des thématiques relatives au dépistage de la trisomie 21 et à ses dimensions de santé publique (performance, efficacité, acceptabilité...). Ce document n'aborde pas les questions relatives au handicap et à la prise en charge de la trisomie 21. Il ne considère pas non plus le cas du dépistage de la trisomie 21 dans les grossesses multiples et les grossesses obtenues par assistance médicale à la procréation.

La recherche documentaire a été réalisée sur la période 1998-2006. 581 articles ont été analysés, 229 ont été cités dans le document.

Un groupe de travail pluridisciplinaire composé de 19 experts s'est réuni à quatre reprises pour discuter du document élaboré par la HAS à partir de la revue de la littérature et proposer des conclusions et des recommandations.

Une fois finalisé, le document de travail a été soumis à un groupe de lecture de 50 personnes, extérieur au groupe de travail, qui a apprécié la qualité du rapport sur le fond et dans la forme.

Au final, une recommandation en santé publique est proposée, comprenant :

- un état des lieux du dépistage de la trisomie 21 en France et au niveau international ;
- une analyse de la performance clinique et de la sécurité des stratégies de dépistage ;

- une réflexion sur l'acceptabilité du dépistage ;
- une analyse économique des stratégies de dépistage à partir d'une revue de la littérature et d'une modélisation ;
- une revue de la littérature sur les préférences des femmes ;
- une réflexion sur les questions éthiques et organisationnelles du dépistage ;
- un chapitre sur l'impact positif ou négatif d'un changement de stratégie de dépistage.

Dans cette synthèse, toutes les dimensions seront exposées pour chaque stratégie de dépistage évaluée.

II. CRITÈRES D'ÉVALUATION ET STRATÉGIES DE DÉPISTAGE ÉTUDIÉES

En cohérence avec la littérature, et en accord avec le groupe de travail, les stratégies de dépistage suivantes ont été évaluées :

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

L'échographie du 2^e trimestre de la grossesse a également une place importante dans l'ensemble des stratégies de dépistage de la trisomie 21. Elle n'a cependant pas fait l'objet d'une évaluation particulière dans le cadre de ce travail.

Ces stratégies de dépistage ont été évaluées à partir des critères suivants :

- L'efficacité du dépistage prénatal a été définie comme la capacité d'une stratégie à identifier les fœtus atteints de trisomie 21 chez les femmes qui le souhaitent. Elle a été évaluée à partir des taux de détection (pourcentage de femmes considérées à risque parmi les femmes porteuses d'un fœtus atteint de trisomie 21) et de faux positifs

(pourcentage de femmes considérées à risque lors du dépistage alors que le fœtus n'est pas trisomique).

- La sécurité d'une stratégie de dépistage de la trisomie 21 a été évaluée par le nombre de pertes fœtales engendrées par les actes invasifs de diagnostic. Ce nombre est lié au taux de faux positifs de la stratégie ainsi qu'au taux de pertes fœtales de chaque technique de prélèvement.
- L'efficacité a été évaluée en deux temps : une revue de la littérature internationale portant sur l'impact médico-économique des stratégies de dépistage a été complétée par une simulation des coûts associés aux stratégies de dépistage et du nombre de cas diagnostiqués par chacune d'entre elles, dans le contexte français. Les résultats ont été présentés sous forme de ratio coût par cas diagnostiqué.
- Les préférences des femmes ont été prises en compte dans le processus d'évaluation, concernant notamment le moment du dépistage, les paramètres cliniques des différentes stratégies et l'arbitrage entre le risque de perte fœtale lié à l'amniocentèse et la naissance d'un enfant trisomique.
- La disponibilité des ressources humaines et matérielles nécessaires au dépistage et au diagnostic pour chaque stratégie de dépistage a été appréciée.
- L'impact potentiel de chaque stratégie de dépistage a été envisagé.

Ces critères constituent la trame du rapport d'évaluation. Cependant seule une synthèse des avantages et des inconvénients de chaque stratégie de dépistage prise individuellement est présentée dans les chapitres suivants.

III. ÉVALUATION DES STRATÉGIES DE DÉPISTAGE

La synthèse des performances des différentes stratégies de dépistage analysées distingue les résultats des études comparant différentes stratégies de dépistage de celles évaluant une seule stratégie. En effet, en raison des biais de viabilité (pertes fœtales spontanées) et des variations de la structure d'âge maternel des populations étudiées, on ne peut comparer directement la performance d'un dépistage du 1^{er} trimestre estimée par une étude avec celle d'un dépistage du 2^e trimestre évaluée par une autre étude.

III.1. Dépistage combiné par mesure de la clarté nucale et des marqueurs sériques du 1^{er} trimestre

III.1.1. Avantages

Parmi les 25 études analysées évaluant uniquement la performance du dépistage combiné du 1^{er} trimestre, le taux de détection variait entre 73 et 100 % pour un taux de faux positifs compris entre 2,1 et 9,4 %, selon le seuil de risque choisi et la structure d'âge de la population d'étude. Les 3 études ayant comparé différentes stratégies de dépistage de la trisomie 21 retrouvaient pour le dépistage combiné du 1^{er} trimestre un taux de détection entre 80 et 87 % pour un taux de faux positifs de 5 %. Une méta-analyse actualisée en 2005 et incluant 11 études a estimé le taux de détection à 86 % pour un taux de faux positifs de 5 %. En tenant compte des incertitudes liées aux pertes fœtales spontanées survenant entre les 1^{er} et 2^e trimestres de la grossesse, la performance du dépistage combiné de la trisomie 21 au 1^{er} trimestre apparaît ainsi supérieure à celle reposant sur le dosage des marqueurs sériques au 2^e trimestre (double ou triple test).

Cette stratégie présente l'avantage de permettre éventuellement un diagnostic prénatal plus précoce dès le 1^{er} trimestre, grâce notamment au prélèvement des villosités choriales. En cas de décision d'une interruption de grossesse, celle-ci se révélerait moins traumatisante sur le plan physique comme sur le plan psychologique. Cette stratégie permet aussi d'aborder précocement la notion de risque de trisomie 21. Le processus de

dépistage est également peu complexe. Tous ces éléments expliquent que cette stratégie a le plus souvent la faveur des femmes lorsque celles-ci sont interrogées sur leurs préférences.

Quatre des 6 études médico-économiques ayant comparé les stratégies de dépistage de la trisomie 21 en termes de coût et d'efficacité ont conclu en faveur du dépistage combiné au 1^{er} trimestre, bien que cette stratégie n'ait jamais été à la fois plus efficace et moins coûteuse que la pratique courante (dosage des marqueurs sériques du 2^e trimestre ou absence de dépistage). Elle entraînait souvent peu de pertes fœtales liées à l'acte diagnostique, car générant moins de prélèvements, et permettait un meilleur rendement de ces prélèvements. Son ratio coût/efficacité était toutefois sensible au coût de la mesure de la clarté nucale et il ne restait « acceptable » que si cette mesure était intégrée à l'échographie du 1^{er} trimestre. Dans la modélisation des stratégies de dépistage réalisée dans ce rapport, la stratégie de dépistage combiné permettait de diagnostiquer 37 % de trisomies 21 de plus que le dépistage par les marqueurs sériques du 2^e trimestre et entraînait une augmentation du coût total du dépistage de l'ordre de 1 à 2 % selon que la totalité des prélèvements était réalisée par PVC ou à 50 % par l'amniocentèse et à 50 % par le PVC, en postulant un taux de participation à 100 % et un taux de faux positifs fixé à 5 %. Cette stratégie présentait un ratio coût/efficacité de 965 à 1 930 € par cas supplémentaire diagnostiqué par rapport au dosage des marqueurs sériques du 2^e trimestre mais elle se classait moins bien que d'autres stratégies en termes de nombre de pertes fœtales par cas diagnostiqué (rapport de 0,4). Cette stratégie a toujours présenté des résultats dominants quelles que soient les analyses de sensibilité effectuées (taux de participation, taux de prévalence).

Enfin, cette stratégie peut permettre de dépister précocement d'autres anomalies chromosomiques (trisomies 13, 18, syndrome de Turner), certaines malformations anatomiques, notamment cardiaques, et ouvre la voie au dépistage de certaines complications obstétricales.

III.1.2. Inconvénients

La performance de la stratégie de dépistage combiné du 1^{er} trimestre peut cependant être amoindrie par le problème de reproductibilité auquel est confrontée la mesure échographique de la clarté nucale. Ceci impliquera donc la mise en œuvre d'une démarche d'assurance qualité. Cette démarche, initialement qualitative (vérification de la qualité des images échographiques produites au moyen de scores ou de grilles), puis également quantitative (suivi de la distribution des mesures de la clarté nucale pour chaque échographiste), ne pourra sans doute s'étendre que progressivement à l'ensemble du territoire national.

Par ailleurs, si le dépistage de la trisomie 21 au 1^{er} trimestre présente l'avantage d'offrir un accès précoce au diagnostic prénatal, sa performance est soumise à certaines contraintes temporelles. En raison des variations des concentrations des marqueurs sériques du 1^{er} trimestre et de la mesure de la clarté nucale en fonction de l'âge gestationnel, la fenêtre temporelle dans laquelle le dépistage combiné du 1^{er} trimestre peut être utilement réalisé est limitée entre 11⁺⁰ et 13⁺⁶ semaines d'aménorrhée. Cette fenêtre stricte impose d'une part des contraintes en termes d'organisation et d'autre part une prise en charge différente pour les femmes se présentant tardivement à la 1^{re} consultation prénatale.

Parmi les inconvénients opposés dans la littérature au dépistage combiné du 1^{er} trimestre, figure le fait que les grossesses de fœtus atteints de trisomie 21 ont un risque plus élevé de pertes fœtales spontanées. Leur identification précoce confronte les femmes à la décision de l'IMG alors qu'un certain nombre de ces grossesses se seraient

spontanément interrompues. Cependant la possibilité offerte potentiellement aux femmes de connaître l'étiologie de ces pertes fœtales, qui, après 12 semaines, peuvent être considérées comme tardives, peut également être considérée comme un bénéfice de cette stratégie.

Enfin, la mise en place de cette stratégie ferait perdre le bénéfice du dépistage des défauts de fermeture du tube neural grâce au dosage de l'AFP au 2^{ème} trimestre. Cependant, l'échographie du 2^e trimestre offre certaines perspectives en matière de dépistage de ces anomalies.

III.2. Dépistage intégré par mesure de la clarté nucale et des marqueurs sériques au 1^{er} trimestre et mesure des marqueurs sériques au 2^e trimestre sans révélation des résultats du dépistage du 1^{er} trimestre et avec calcul de risque intégrant les résultats de l'ensemble des marqueurs au 2^e trimestre

III.2.1. Avantages

Le dépistage intégré est la stratégie qui possède les performances les plus élevées. Dans les premières modélisations évaluant uniquement la performance du dépistage intégré, les taux de détection étaient compris entre 94 et 95 % pour un taux de faux positifs de 5 %. Ces résultats ont été confirmés dans 4 études comparant la performance de différentes stratégies de dépistage, qui retrouvaient des taux de détection entre 90 et 95 % pour des taux de faux positifs compris entre 2,6 et 5 %. Une telle stratégie peut également être utilisée pour réduire le taux de faux positifs et donc d'examen invasifs autour de 1 %, tout en maintenant un taux de détection élevé autour de 85 %.

L'estimation du risque de trisomie 21 à l'issue de la séquence des tests de dépistage au 2^e trimestre assure, par ailleurs, la prise en compte des pertes fœtales spontanées.

Cette stratégie a également le même impact potentiel sur le dépistage des autres anomalies chromosomiques, des malformations anatomiques et de certaines complications obstétricales. Enfin, elle permet le dépistage des défauts de fermeture du tube neural.

III.2.2. Inconvénients

La stratégie de dépistage intégré présente cependant un certain nombre d'inconvénients. Outre les difficultés communes avec le dépistage combiné du 1^{er} trimestre, elle fait perdre l'avantage de la précocité d'accès au diagnostic prénatal. C'est également une stratégie longue imposant la réalisation de deux séquences de tests de dépistage : dosage des marqueurs sériques et mesure de la clarté nucale au 1^{er} trimestre puis dosage des marqueurs sériques au 2^e trimestre. Elle peut donc susciter une moindre préférence de la part des femmes.

Au niveau économique, l'étude SURUSS a recommandé le dépistage intégré (complet ou sérique si la mesure de la clarté nucale n'était pas disponible), qui possédait à la fois le coût par cas diagnostiqué le plus bas et le nombre de pertes fœtales le moins élevé. En revanche, dans la modélisation des stratégies de dépistage réalisée dans ce rapport, la stratégie de dépistage intégré était certes la plus performante en termes cliniques (taux de détection le plus élevé, plus faible rapport pertes fœtales/cas diagnostiqué (0,22)) mais également la plus coûteuse : si elle permettait d'augmenter le nombre de trisomies 21 diagnostiquées de 54 % par rapport au dépistage par les marqueurs sériques du 2^e trimestre, elle entraînait également une augmentation du coût total de 55 %. Au final, le rapport coût/efficacité de cette stratégie n'était pas favorable puisqu'il fallait consentir plus de 40 000 € pour diagnostiquer un cas supplémentaire de trisomie 21 par rapport à la stratégie des marqueurs du 2^e trimestre.

Cette stratégie complexe présente des risques d'abandon en cours de dépistage et de pertes de vue entre les deux séquences. Reposant sur la rétention d'information sur le risque de trisomie 21 à l'issue des tests de dépistage du 1^{er} trimestre, elle pose également des problèmes éthiques. Elle ne permet pas, en particulier, de garantir le respect du principe fondamental d'autonomie de la personne.

III.3. Dépistage séquentiel en deux étapes par mesure de la clarté nucale ± mesure des marqueurs sériques au 1^{er} trimestre suivies de la mesure des marqueurs sériques au 2^e trimestre avec révélation des résultats du dépistage du 1^{er} trimestre et calcul de risque intégrant les résultats de l'ensemble des marqueurs au 2^e trimestre

En raison de l'indisponibilité des marqueurs sériques du 1^{er} trimestre, la variante actuellement utilisée en France est fondée sur la mesure de la clarté nucale au 1^{er} trimestre avec proposition de caryotype en cas de risque élevé, suivie du dosage des marqueurs sériques au 2^e trimestre dont les résultats sont corrigés par le risque relatif lié à la clarté nucale.

III.3.1. Avantages

Seules 2 études ont évalué la performance du dépistage séquentiel en deux temps avec au 1^{er} trimestre la mesure de la clarté nucale seule : le taux de détection était compris entre 80,6 et 88 % pour un taux de faux positifs de 4,8 à 5,3 %. Dans les 3 études ayant comparé cette stratégie aux autres stratégies de dépistage de la trisomie 21, les taux de détection variaient entre 90 et 95 % pour un taux de faux positifs de 5 %. Mais dans ce cas, le dépistage séquentiel reposait sur une mesure de la clarté nucale et des marqueurs sériques au 1^{er} trimestre.

En comparaison, les taux de détection du dépistage séquentiel indépendant avec mesure de la clarté nucale seule au 1^{er} trimestre étaient compris entre 81 et 91,4 % mais avec des taux de faux positifs compris entre 7,2 et 8,6 %.

Le dépistage séquentiel en deux temps présente ainsi l'avantage de générer un taux de faux positifs plus faible que le dépistage séquentiel indépendant et permet de prendre partiellement en compte les pertes fœtales spontanées survenant entre les 1^{er} et 2^e trimestres de la grossesse.

Enfin cette stratégie offre les mêmes bénéfices complémentaires en termes de dépistage prénatal que la stratégie de dépistage combiné.

Au niveau médico-économique, le dépistage séquentiel en deux temps est apparu, dans notre simulation, comme une stratégie dominante par rapport au dépistage par les marqueurs sériques du 2^e trimestre : il permettait en effet d'augmenter le nombre de trisomies 21 diagnostiquées de 32 % à coût total identique. Il possédait également un rapport taux de pertes fœtales/trisomies diagnostiquées faible (0,25). Cette stratégie a toujours présenté des résultats dominants quelles que soient les analyses de sensibilité effectuées (taux de participation, taux de prévalence).

III.3.2. Inconvénients

Reposant sur la mesure de la clarté nucale au 1^{er} trimestre, cette stratégie est confrontée aux mêmes difficultés que le dépistage combiné du 1^{er} trimestre. Elle implique ainsi la mise en place d'un système d'assurance qualité et suppose le respect de la même fenêtre temporelle.

Le dépistage séquentiel en deux temps n'assure l'avantage d'une plus grande précocité du diagnostic prénatal que pour une partie des femmes, celles qui ont été considérées comme à haut risque à l'issue de la mesure de la clarté nucale et/ou du dosage des

marqueurs sériques du 1^{er} trimestre. De plus, sa performance n'est optimale que si l'ensemble des femmes réalise les tests de dépistage aux 1^{er} et 2^e trimestres. Dans ce cas, cette stratégie, se déroulant sur deux trimestres, est confrontée à un même problème d'acceptabilité que le dépistage intégré.

Enfin cette stratégie plus complexe que le dépistage combiné du 1^{er} trimestre expose les femmes à des difficultés de compréhension du processus et de l'information sur le risque de trisomie 21 foétale calculé.

III.4. Dépistage séquentiel conditionnel

III.4.1. Avantages

Le dépistage séquentiel conditionnel est la stratégie de dépistage qui présente les bénéfices théoriques les plus importants. Ses performances modélisées sont élevées (taux de détection compris entre 85 et 90 % pour un taux de faux positifs entre 1 et 3 %) et elle permet de limiter à un faible pourcentage de femmes la nécessité de réaliser le dosage des marqueurs sériques au 2^e trimestre.

Cette stratégie permet donc de conserver l'avantage de la précocité du diagnostic prénatal et de la rapidité du processus pour la très grande majorité des femmes.

III.4.2. Inconvénients

Cependant cette stratégie est la plus complexe à organiser et la plus difficile à comprendre. De plus, l'absence d'études en population générale ne permet pas actuellement de conclure avec assurance.

IV. CONDITIONS NÉCESSAIRES À L'ÉVOLUTION DE LA STRATÉGIE DE DÉPISTAGE DE LA TRISOMIE 21

IV.1. L'acceptabilité des stratégies de dépistage

La littérature sur les taux de participation des femmes au dépistage concerne principalement le dépistage par les marqueurs sériques du 2^e trimestre. En France, les études révèlent une amélioration de l'acceptabilité du dépistage par les femmes au cours du temps, qui va probablement de pair avec une amélioration de l'adhésion des médecins prescripteurs : 76 % des femmes de moins de 38 ans et 31 % des femmes de 38 ans et plus ont participé au dépistage en 2003 contre respectivement 52 % et 10 % en 1997. Concernant le diagnostic prénatal, 95 % des femmes dépistées à risque par le dépistage y ont recours en France.

Nous ne disposons pas, en 2006, de données concernant les autres stratégies de dépistage évaluées dans ce rapport. La littérature montre que dans le dépistage prénatal de la trisomie 21, la compréhension de l'information fournie par les professionnels de santé est un élément déterminant de l'acceptabilité du programme de dépistage : le manque d'information et/ou de compréhension est à l'origine de confusion, notamment sur la différence entre l'évaluation d'un risque et un diagnostic certain, les enjeux du dépistage, et peut empêcher les femmes de prendre une décision libre et éclairée concernant le recours ou non au dépistage. D'après la littérature, cela est particulièrement vrai pour les populations issues de milieux socio-économiques défavorisés ou les populations qui ne sont pas nées en France.

Pour éviter toute difficulté d'accès à l'information et à sa compréhension, notamment par les femmes issues de milieux précaires ou de nationalité étrangère, il apparaît nécessaire

de fournir une information la plus simplifiée possible et d'engager un dialogue avec la mère permettant de clarifier au maximum les étapes constituant chaque stratégie. À cet égard, le groupe de travail de la HAS propose que soit réalisé un document facilitant la délivrance de l'information, que soit modifié l'arrêté précisant les modalités actuelles de recueil du consentement et insiste sur la nécessité de formation des professionnels.

IV.2. Considérations organisationnelles

L'amélioration du dépistage actuellement proposé ou son évolution vers un dépistage débutant au 1^{er} trimestre de la grossesse nécessitent que la qualité des tests réalisés et du calcul de risque soit assurée :

- Qualité des tests biologiques : au niveau des marqueurs sériques, le contrôle de qualité, organisé par les biologistes, existe déjà pour les marqueurs du 2^e trimestre et les modèles existants pourraient être transposés facilement à la mesure des marqueurs sériques du 1^{er} trimestre. La faisabilité du contrôle de qualité au 1^{er} trimestre a déjà été étudiée dans 12 laboratoires pendant un an.
- Qualité de la mesure de la clarté nucale : l'offre d'un dépistage combiné au 1^{er} trimestre devrait être conditionnée à celle d'un programme d'assurance qualité de la mesure de la clarté nucale. Sa mise en place devra donc être progressive et probablement régionale. Les programmes d'assurance qualité sont la condition essentielle d'une bonne reproductibilité de la mesure de la clarté nucale et d'un encadrement de son interprétation (utilisation de multiples de médianes validées). Ils sont fondés sur la formation des professionnels et la mise en place d'un contrôle de qualité, qualitatif et quantitatif (vérification de la qualité des images échographiques et suivi de la distribution des mesures de la clarté nucale). Les centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal pourraient avoir un rôle d'évaluation de la mise en œuvre du contrôle quantitatif de la qualité de la mesure de la clarté nucale au niveau de leur zone géographique.
- Qualité du calcul du risque : cette exigence de qualité doit s'appliquer également aux logiciels de calcul du risque combiné. Il est nécessaire de les évaluer pour étudier leur validité.

L'adhésion des professionnels de santé au contrôle de la qualité de la mesure de la clarté nucale pourrait être favorisée par la mise en œuvre d'incitations positives. Une revalorisation tarifaire de l'échographie du 1^{er} trimestre ou l'instauration d'une cotation distincte pourrait permettre de prendre en compte les contraintes liées au temps de formation et à l'allongement de la durée de l'examen.

La mise en place d'un système d'assurance qualité facilitera la collaboration entre échographistes et biologistes, rendue indispensable dans le cadre d'une stratégie de dépistage combinant les résultats de la mesure de la clarté nucale et des marqueurs sériques (du 1^{er} ou du 2^e trimestre). Le calcul du risque combiné pourrait être confié aux biologistes qui ont acquis depuis 1997 l'expérience nécessaire pour l'intégration des données de l'échographie en manipulant des couples réactifs-logiciels depuis la mise en place du dosage des marqueurs sériques du 2^e trimestre.

En revanche, la mise en place d'une stratégie de dépistage intégré s'étalant sur deux trimestres se heurterait à des difficultés de coordination.

Les contraintes temporelles inhérentes à chaque stratégie doivent également être prises en compte. La fenêtre temporelle dans laquelle peut être réalisé le dépistage combiné au 1^{er} trimestre est limitée en raison de l'influence de l'âge gestationnel sur la performance des stratégies de dépistage intégrant les marqueurs du 1^{er} trimestre. Il faut donc prévoir, pour les femmes se présentant tardivement à la 1^{re} consultation prénatale, la possibilité de réaliser un dépistage au 2^e trimestre de la grossesse.

Les perspectives démographiques concernant les professionnels de l'échographie fœtale et le délai nécessaire à la généralisation d'une assurance qualité à l'ensemble du territoire vont limiter dans un 1^{er} temps l'accès aux stratégies de dépistage du 1^{er} trimestre aux centres ayant déjà organisé ce contrôle de qualité. Ce qui pourrait être considéré comme inéquitable. Il serait cependant peu réaliste d'attendre la généralisation de l'organisation à l'échelle nationale, alors que certaines régions sont déjà structurées.

En revanche, la disponibilité des ressources humaines en matière de prélèvement des villosités chorales est un obstacle moins important à la mise en œuvre d'un dépistage au 1^{er} trimestre. En effet, le choix de la technique de prélèvement fœtal, prélèvement des villosités chorales à partir de 11 SA ou amniocentèse à partir de 15 SA, appartient à chaque femme, après information et conseils fournis par son gynécologue. Ce choix pourra être influencé par la disponibilité de cytogénéticiens expérimentés sur le lieu de résidence des femmes, les difficultés techniques particulières du prélèvement des villosités chorales, la sécurité de chaque technique de prélèvement et la rapidité d'obtention du diagnostic.

Enfin, dans tous les cas de figure, la stratégie de dépistage prénatal de la trisomie 21 doit pouvoir s'intégrer dans l'organisation actuelle de la périnatalité. Afin que la cohérence du suivi de la grossesse soit maintenue, les médecins généralistes et les sages-femmes doivent avoir la possibilité de gérer la procédure de dépistage dans la continuité et accompagner les femmes tout au long du parcours.

CONCLUSIONS

La revue de la littérature sur les différentes dimensions du dépistage de la trisomie 21 en lien avec l'objectif du dépistage (c'est-à-dire donner une information fiable aux femmes qui le souhaitent afin qu'elles puissent faire un choix éclairé) ainsi que les résultats de la simulation de l'impact économique des stratégies de dépistage dans le contexte français permettent, en accord avec les groupes de travail et de lecture, de formuler les conclusions suivantes :

1. Sur la base des arguments cliniques d'efficacité et de sécurité, d'arguments économiques, d'acceptabilité et de préférences des femmes, il est recommandé de proposer un dépistage combiné du 1^{er} trimestre de la grossesse, réalisé entre 11⁺⁰ et 13⁺⁶ SA, associant mesure de la clarté nucale (en fonction de la longueur crânio-caudale) et dosage des marqueurs sériques (PAPP-A et fraction libre de la β -hCG). Le développement de cette stratégie de dépistage en France implique la modification du cadre réglementaire (arrêtés du 27 mai 1997 et du 30 septembre 1997) du dépistage prénatal de la trisomie 21.

La mise en œuvre de ce dépistage doit être assortie d'un programme d'assurance qualité dans le domaine de la mesure de la clarté nucale. Ce système d'assurance qualité pourrait s'appuyer sur deux piliers :

- une formation des professionnels répondant à un cahier des charges précis et pour laquelle existe d'ores et déjà une offre homogène ;
- un contrôle de qualité au minimum qualitatif (vérification de la qualité des images échographiques au moyen d'un score ou d'une grille) et progressivement également quantitatif (suivi de la distribution des mesures de la clarté nucale), au niveau régional ou national. Ce contrôle quantitatif pourrait être organisé par chacun des 48 CPDPN, ce qui pourrait impliquer sans doute l'attribution de nouveaux moyens.

Une revalorisation tarifaire de l'échographie du 1^{er} trimestre devrait être conditionnée à la participation des échographistes à un système d'assurance qualité.

La question de la disponibilité de l'offre doit également faire l'objet d'une attention particulière. Sur ce point, la HAS insiste sur la nécessité que soit évaluée la validité des logiciels de calcul du risque combiné. L'estimation du risque à partir de la mesure de la clarté nucale et du dosage des marqueurs sériques pourrait être réalisée par les biologistes, les échographistes ou les cliniciens et le contrôle de qualité des images par les échographistes ou les prescripteurs.

La HAS considère également que les femmes doivent être en mesure de choisir, sur les conseils du praticien, la technique de prélèvement fœtal dans le cadre d'un éventuel diagnostic prénatal : prélèvement des villosités choriales à partir de 11 SA ou amniocentèse à partir de 15 SA. Ce choix pourra être utilement éclairé, éventuellement dans le cadre d'un conseil génétique, par les difficultés techniques particulières du prélèvement des villosités choriales, la sécurité de chaque technique de prélèvement et la rapidité d'obtention du diagnostic.

2. La mise en œuvre de cette stratégie n'entraîne pas la suppression du dépistage par les marqueurs sériques du 2^e trimestre. La HAS juge nécessaire de conserver cette stratégie car les femmes qui n'auraient pu bénéficier du dépistage combiné du 1^{er} trimestre pour des raisons de délais ou parce qu'une mesure adéquate de la clarté nucale n'aurait pu être réalisée doivent pouvoir avoir accès à une offre de dépistage.

3. La HAS considère que lorsque les conditions de l'organisation d'un dépistage combiné au 1^{er} trimestre, notamment la disponibilité des marqueurs sériques du 1^{er} trimestre, ne peuvent être garanties, une stratégie de dépistage séquentiel en deux temps, reposant sur la mesure de la clarté nucale au 1^{er} trimestre et le dosage des marqueurs sériques du 2^e trimestre, peut être proposée aux femmes, dès lors que le calcul du risque de trisomie 21 au 2^e trimestre intègre l'information issue de la mesure de la clarté nucale. La HAS insiste sur la nécessité que soit évaluée la validité des logiciels de calcul du risque dans ce cas.
4. En l'état actuel des connaissances et compte tenu de la complexité de ces stratégies, des préférences des femmes et du respect du principe d'autonomie de la personne, les stratégies de dépistage intégré s'étalant sur deux trimestres sans révélation des résultats des marqueurs du 1^{er} trimestre (mesure de la clarté nucale et des marqueurs sériques au 1^{er} trimestre et dosage des marqueurs sériques du 2^e trimestre) ne sont pas recommandées.
5. Le dépistage séquentiel indépendant, reposant sur une mesure interprétable de la clarté nucale et le dosage des marqueurs sériques du 2^e trimestre et un calcul de risque au 2^e trimestre n'intégrant pas les résultats de l'ensemble des tests réalisés préalablement, n'est pas recommandé. En effet, même si elle aboutit à des taux de détection élevés, cette stratégie conduit à des taux d'amniocentèse importants.
6. La HAS considère que la proposition de réalisation d'un diagnostic prénatal d'emblée pour les femmes de 38 ans et plus, sans offre de recours préalable au dépistage, n'est plus justifiée. Les stratégies de dépistage permettent, en effet, d'obtenir, dans ces tranches d'âge, des taux de détection très élevés tout en assurant une diminution majeure des taux de prélèvements fœtaux.
7. Quelle que soit la stratégie envisagée, le groupe de travail insiste sur la nécessité de proposer des supports d'information adaptés sur les stratégies proposées pour les femmes. Les éléments contenus dans ces supports (dans différentes langues) doivent permettre à toutes les femmes de comprendre ce qu'est la trisomie 21, les stratégies de dépistage existantes, les avantages et inconvénients des tests proposés, la notion de risque et la distinction entre risque et diagnostic de certitude, les possibilités qui s'offrent à elles en matière de prélèvement pour le diagnostic prénatal et en matière d'IMG. Le dépistage prénatal, comme l'IMG, ne doivent en aucun cas être présentés comme une obligation. Cette information devra permettre d'éclairer les choix des femmes aux trois temps de la décision (dépistage, diagnostic et IMG).
La modification des stratégies de dépistage implique également un effort d'information et de formation en direction des professionnels de santé impliqués dans le suivi des grossesses.
8. Il convient d'évaluer en population l'impact des changements de stratégie de dépistage.
9. Enfin, concernant les perspectives futures d'évolution des stratégies de dépistage de la trisomie 21, la HAS propose que :
 - en raison de leurs performances potentielles, les stratégies de dépistage intégré s'étalant sur deux trimestres (mesure de la clarté nucale et des marqueurs sériques au 1^{er} trimestre et dosage des marqueurs sériques du 2^e trimestre) puissent faire l'objet d'une mise en œuvre dans le cadre de filières de soins

organisées et encadrées (programmes de recherche) et après une information complète et adaptée des femmes ;

- la place future des nouveaux marqueurs échographiques et sériques du 1^{er} trimestre dans le dépistage prénatal de la trisomie 21 fasse l'objet de recherches complémentaires.

La traduction réglementaire de la modification de la stratégie de dépistage devrait pouvoir tenir compte de l'évolution future des connaissances dans le domaine du dépistage et du diagnostic prénatal de la trisomie 21.