



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

RECOMMANDATION EN SANTÉ PUBLIQUE

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

Date de validation par le collège : avril 2017

L'argumentaire scientifique et la synthèse de cette évaluation sont 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. Introduction	6
1.1 Contexte de l'évaluation	6
1.1.1 La procédure de dépistage standard de la trisomie 21 fœtale	6
1.1.2 Les tests ADN libre circulant dans le sang maternel de la trisomie 21 fœtale (tests ADNlcT21)	6
1.2 Rappel de la saisine	7
1.3 Objectifs de l'évaluation	7
1.4 Questions hors champ	8
1.4.1 Problématiques non traitées	8
1.4.2 Prise en compte des situations particulières	8
1.5 Professionnels cibles	9
2. Méthode de travail	10
2.1 Cadre général de l'évaluation	10
2.2 Précisions sur le vocabulaire utilisé dans le rapport	10
3. Actualisation synthétique du volet 1	15
3.1 Le dépistage de la trisomie 21 en France	15
3.1.1 La procédure de dépistage standard	15
3.1.2 Données épidémiologiques sur la trisomie 21 et son dépistage en France	16
3.1.3 Actualisation des données sur la performance du dépistage standard de la trisomie 21 et les mesures d'impact	21
3.2 Les tests ADNlcT21	23
3.2.1 Performance des tests ADNlcT21	23
3.2.2 Utilisation des tests ADNlcT21 en France et à l'étranger en 2016	27
4. Revue de la littérature médico-économique	32
4.1 Synthèse	32
4.2 Méthode	35
4.2.1 Stratégie de recherche	35
4.2.2 Critères d'exclusion	36
4.3 Résultats	36
4.3.1 Publications identifiées	36
4.3.2 Pays	37
4.3.3 Conflits d'intérêt et financement	38
4.3.4 Choix structurants	39
4.3.5 Paramètres des stratégies de dépistage de la T21 fœtale	50
4.3.6 Paramètres relatifs à la confirmation diagnostique après un examen invasif	55
4.3.7 Coûts	57
4.3.8 Résultats présentés par les auteurs	60
4.3.9 Analyses de sensibilité	63
4.3.10 Conclusions telles que rapportées par les auteurs	65
4.3.11 Discussions telles que rapportées par les auteurs	66
4.4 Discussion	67
4.4.1 Concernant les résultats de la revue de littérature	67
4.4.2 Transposabilité au contexte français	68
4.4.3 Biais potentiels	68
4.4.4 Points clés	69
4.4.5 Conclusion de la revue de littérature	70
5. Évaluation médico-économique	72
5.1 Objectif de l'étude médico-économique	72
5.2 Choix structurants concernant l'étude économique	73
5.2.1 Critères de résultat	74
5.2.2 Perspective	74

5.2.3	Horizon temporel.....	74
5.2.4	Population d'analyse.....	75
5.2.5	Stratégies comparées.....	75
5.3	Modélisation.....	77
5.3.1	La population simulée.....	80
5.3.2	La structure du modèle.....	80
5.4	Données intégrées dans le modèle.....	98
5.4.1	Sources de données.....	100
5.4.2	Estimation de la population d'analyse.....	101
5.4.3	Estimation des probabilités.....	101
5.4.4	Estimation des probabilités de pertes fœtales associées aux examens invasifs à visée diagnostique.....	109
5.4.5	Les limites et avantages des sources de données.....	109
5.5	Mesure et valorisation des coûts.....	112
5.5.1	Valorisation des coûts pris en compte.....	114
5.5.2	Mesure, valorisation et calcul des coûts.....	114
5.6	Valorisation des données transmises par le Comité qualité des données.....	121
5.7	Analyses en scénario.....	121
5.8	Présentation des résultats.....	123
5.8.1	Résultats des stratégies intégrant un dépistage combiné du 1 ^{er} trimestre et/ou un test ADNlcT21.....	126
5.8.2	Résultats de l'analyse coût-conséquences.....	134
5.8.3	Résultats de l'analyse de l'efficacité.....	145
5.8.4	Résultats des analyses complémentaires.....	149
5.8.5	Comparaison des résultats avec la littérature internationale.....	154
5.9	Discussion.....	156
6.	État des lieux sur les préférences concernant l'introduction des tests ADNlcT21 dans le dépistage de la T21 fœtale.....	160
6.1	Objectifs.....	160
6.2	Méthode.....	160
6.3	Études françaises.....	160
6.3.1	Anselem <i>et al.</i> , 2016.....	160
6.3.2	SAFE 21.....	162
6.4	Études étrangères.....	164
6.4.2	Études portant sur les préférences des « utilisateurs » potentiels des tests ADNlcT21.....	166
6.4.3	Études portant sur les préférences des professionnels de santé.....	181
6.4.4	Études comparant les préférences entre les femmes enceintes et les professionnels de santé.....	183
6.5	Conclusions de l'état des lieux sur les préférences.....	188
7.	Évaluation des aspects éthiques.....	190
7.1	Contexte de l'évaluation.....	190
7.1.1	Objectif et méthode.....	190
7.1.2	Principaux débats éthiques soulevés par le dépistage de la trisomie 21 en France.....	191
7.2	Identification des arguments éthiques.....	193
7.2.1	Revue de la littérature.....	193
7.2.2	Identification théorique des arguments éthiques.....	194
7.2.3	Consultation des experts.....	195
7.3	Arguments éthiques relatifs à l'introduction des tests ADNlcT21 dans le dépistage de la T21 fœtale.....	195
7.3.1	Cadre d'analyse.....	195
7.3.2	Arguments éthiques en référence à la bienfaisance et à la non-malfaisance.....	195
7.3.3	Arguments éthiques faisant référence au respect de l'autonomie.....	203
7.3.4	Arguments éthiques faisant référence à la justice.....	211
7.4	Identification des principaux désaccords raisonnables.....	214
7.4.1	Méthode.....	216
7.4.2	Confrontation des arguments identifiés.....	216

7.4.3	Mise en perspective des désaccords raisonnables et enjeux éthiques avec les autres aspects pris en compte dans l'évaluation	222
8.	Problématiques organisationnelles soulevées par l'intégration des tests ADNlcT21 dans la procédure de dépistage de la T21	225
8.1	Méthodologie	225
8.2	Questions organisationnelles concernant l'information donnée à la femme enceinte et le respect de son libre arbitre	226
8.2.1	Les enjeux organisationnels de l'information	226
8.2.2	Les problèmes organisationnels selon le moment de la délivrance de l'information	227
8.3	Questions organisationnelles concernant la qualité technique des examens de la procédure de dépistage.....	228
8.3.1	Qualité de l'échographie foetale	228
8.3.2	Qualité des dosages des marqueurs sériques.....	229
8.3.3	Qualité des tests ADNlcT21	229
8.3.4	Qualité des examens invasifs et caryotypes	230
8.4	Questions organisationnelles concernant la prescription et le rendu des résultats.....	231
8.4.1	Modalités de prescription des examens	231
8.4.2	Modalités de rendu des examens	231
8.5	Questions organisationnelles liées aux contraintes en personnel ou en matériel.....	232
8.6	Questions organisationnelles liées à la prise en charge des examens.....	232
8.7	Questions organisationnelles liées au volume des données des tests ADNlcT21 et à leur stockage	233
9.	Avis du groupe de travail.....	235
9.1	Place du test dans le dépistage	235
9.2	Conditions de mise en œuvre	236
10.	Synthèse des résultats de l'évaluation.....	238
10.1	Résultats des différentes dimensions de l'évaluation	238
10.1.1	Performance des tests ADNlcT21	238
10.1.2	Évaluation médico-économique et performance du dépistage selon la place des tests ADNlcT21 dans la procédure	238
10.1.3	État des lieux sur les préférences	240
10.1.4	Évaluation des aspects éthiques.....	241
10.2	Analyse croisée des différentes dimensions de l'évaluation.....	243
11.	Recommandations de la HAS.....	249
	Listes des tableaux, graphiques, organigrammes et schémas	252
	Bibliographie :	258
	Annexe 1. Participants	270
	Annexe 2. Recherche documentaire	276
	Annexe 3. Annexe de l'actualisation du volet-1	288
	Annexe 4. Annexe de la revue de la littérature médico-économique	302
	Annexe 5. Annexe de la partie modélisation médico-économique.....	323
	Annexe 6. Compte rendu des auditions	331
	Annexe 7. Fiche descriptive.....	340

1. Introduction

1.1 Contexte de l'évaluation

1.1.1 La procédure de dépistage standard de la trisomie 21 foétale

La trisomie 21 (T21) est une aneuploïdie autosomique observée en moyenne lors de 27,3 sur 10 000 grossesses et dont la fréquence augmente avec l'âge maternel.

Les facteurs de risque de survenue de la T21 sont bien établis¹ :

- l'âge maternel au moment de la fécondation est le principal facteur de risque de la trisomie 21. Comme la fréquence des non-disjonctions chromosomiques, la prévalence de la T21 croît exponentiellement avec l'âge maternel et cette augmentation est très rapide après 35 ans (3) : 1/1 500 à 20 ans, 1/900 à 30 ans, supérieure à 1/250 à partir de 38 ans, 1/100 à 40 ans ;
- le fait que l'un des parents soit porteur d'un remaniement de la structure chromosomique (4) ;
- une grossesse antérieure avec un fœtus porteur d'une trisomie 21 (2).

Faisant suite à la publication en 2007 par la Haute Autorité de Santé (HAS) de la recommandation en santé publique, l'arrêté du 23 juin 2009 a modifié et encadré l'organisation du dépistage de la trisomie 21 (en cours d'application à la date de rédaction de ce rapport) : 1) dépistage combiné du 1^{er} trimestre ; 2) dépistage séquentiel intégré ; 3) dépistage par les marqueurs sériques seuls du 2^e trimestre. Le diagnostic de confirmation nécessitant un prélèvement invasif (amniocentèse, biopsie de villosités chorales) n'est proposé qu'aux femmes à risque élevé à l'issue de ce dépistage (pour un risque de T21 \geq 1/250 au moment du prélèvement²) ; cet examen invasif présente un risque faible, mais non nul, de perte foétale.

Ces procédures standard de dépistage de la T21 ont été décrites de manière détaillée dans le volet 1 de ce rapport d'évaluation (5).

1.1.2 Les tests ADN libre circulant dans le sang maternel de la trisomie 21 foétale (tests ADNlcT21)

Les tests ADN libre circulant de la T21 (ADNlcT21) développés depuis 2008, sont fondés sur la recherche d'une surreprésentation de séquences d'ADN foetal provenant du chromosome 21 au sein de l'ADN foetal libre circulant dans le sang maternel³ (une présentation technique détaillée a été faite dans le volet 1 de ce rapport d'évaluation (5)). En cas de résultat positif du test ADNlcT21, le diagnostic doit être confirmé par l'établissement d'un caryotype foetal.

En France, des femmes enceintes ont déjà accès à ces tests ADNlcT21 (le nombre exact de tests effectués à la date de rédaction de ce rapport est méconnu), alors que l'évaluation de leur place dans le dépistage est en cours, que ces tests ne sont pas inscrits dans la nomenclature des actes de biologie médicale et que tous les dispositifs n'ont pas le marquage CE, conformément aux exigences réglementaires de la directive 98/79/CE relative aux dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*.

L'introduction des tests ADNlcT21 dans le cadre du dépistage de la trisomie 21 foétale suscite beaucoup d'attentes. Ces tests représentent une innovation technologique indéniable et pourraient contribuer à :

¹ Ne sont pas considérés comme des facteurs de risque de T21 foétale : l'âge du père, la consanguinité, la parenté au 2^e ou au 3^e degré avec une personne trisomique 21, l'exposition aux rayons X (2).

² Par opposition à l'estimation d'un ratio de risque estimé en termes de choix retenu pour définir le seuil de risque de T21 foétale dans certains pays. L'estimation inclut alors une probabilité de perte foétale entre le moment du prélèvement et le terme.

³ L'ADN foetal libre circulant est majoritairement issu des cellules trophoblastiques placentaires (cellules du cytotrophoblaste) et dans une moindre mesure de la lyse ou apoptose des cellules foetales passées dans la circulation sanguine maternelle par voie.

- améliorer les performances du dépistage de la T21 foétale, notamment en termes de diminution des faux positifs ;
- diminuer le nombre d'indications pour examen invasif à visée diagnostique et par conséquent le nombre de pertes foétales⁴ associées à ces derniers ;
- poser un diagnostic plus précocement et limiter les éventuelles interruptions médicales de grossesses tardives, avec des conséquences psychologiques plus lourdes.

Cependant, à ce jour, les impacts de l'introduction de ces tests selon leur place et par rapport au dépistage standard (procédure appliquée en 2016), n'ont pas été évalués (objet de cette évaluation).

En outre, il doit être souligné que la promotion autour de ces tests a pu participer à une compréhension erronée concernant leur capacité diagnostique :

- d'une part, ces tests ne peuvent pas se substituer à l'ensemble des tests proposés dans le cadre du dépistage de la T21 foétale, notamment aux examens échographiques (initial et de suivi) ;
- d'autre part, ces tests ne peuvent pas se substituer aux tests diagnostiques.

1.2 Rappel de la saisine

À la demande de la Direction générale de la Santé (DGS), la HAS a inscrit à son programme de travail une évaluation de la place des tests ADNlcT21 dans le dépistage de la trisomie 21 foétale à la suite de plusieurs réunions organisées par la DGS avec les parties prenantes entre 2012 et 2014.

L'objectif de cette saisine était d'évaluer l'impact de l'introduction des tests ADNlcT21 selon leur place dans le dispositif de dépistage et, le cas échéant, d'élaborer de nouvelles recommandations concernant le dépistage de la trisomie 21 foétale en France. Pour y répondre, la HAS a opté pour une évaluation en deux volets :

- un premier volet portant notamment sur l'analyse de la performance des tests d'ADNlcT21 (volet 1, publié en novembre 2015 et disponible sur le site de la HAS) (5) ;
- un second volet, objet de ce rapport, visant à définir la place de ces tests dans le dépistage de la T21 foétale (volet 2).

1.3 Objectifs de l'évaluation

Pour mémoire, le volet 1 comportait un rappel du contexte et de données épidémiologiques et d'activité du dépistage de la T21 en France en 2015, une analyse des performances des tests ADN libre circulant de la T21 (reposant notamment sur la réalisation d'une méta-analyse) et une présentation des recommandations internationales sur l'utilisation et la place des tests ADNlcT21 dans le dépistage de la T21 foétale. Le volet 1 a été validé par le Collège de la HAS en septembre 2015 et mis en ligne sur le site Internet de la HAS en novembre 2015. Le volet 2 actualise et poursuit le travail amorcé dans le 1^{er} volet et dans ce cadre, pour répondre aux objectifs de la saisine de la DGS, plusieurs dimensions ont été prises en compte :

- la performance du dépistage intégrant le recours à un test ADNlcT21 (s'appuyant sur l'analyse des performances des tests ADNlcT21 traitée dans le volet 1) ;
- l'efficacité de l'introduction d'un test ADNlcT21 afin de renseigner les conséquences en termes d'efficacité attendue et de coût pour la collectivité ;
- les aspects éthiques afin de porter à la connaissance du décideur les éventuels désaccords raisonnables et enjeux éthiques soulevés par une modification des recommandations concernant le dépistage de la T21 foétale ;

⁴ Inférieur à 1 % selon les données de la littérature les plus récentes (voir volet 1 de ce rapport HAS).

- les aspects sociaux, entendus comme préférences sociétales, afin de tenir compte de la diversité des préférences autour de l'introduction des tests ADNlcT21 dans le dépistage ;
- les aspects organisationnels afin de mettre en évidence les problématiques organisationnelles soulevées par l'introduction de ces tests dans le dépistage.

1.4 Questions hors champ

1.4.1 Problématiques non traitées

Seules les questions directement en lien avec la problématique de l'introduction des tests ADNlcT21 dans le dépistage de la trisomie 21 fœtale ont été abordées dans le cadre de cette évaluation. L'ensemble des enjeux soulevés par la question du dépistage de la trisomie 21 en tant que telle ou par l'utilisation des tests ADNlcT21 pour un autre usage que le dépistage de la trisomie 21 fœtale n'ont pas été traités dans le cadre de cette évaluation.

De façon plus précise, cela signifie que les problématiques suivantes n'ont pas été traitées :

- L'évaluation de la performance des tests ADNlcT21 concernant d'autres anomalies chromosomiques que la T21 fœtale comme les trisomies 18 ou 13 (pour lesquelles ces tests sont moins performants) ou les dysgonosomies 45X ; 47,XXX ; 47,XXY et 47,XYY ou certains remaniements comme des microdélétions ou les questions relatives aux tests portant sur l'ensemble du génome (whole genome). En effet, l'extension de ces dépistages soulevant des questions de performance (ces tests sont moins performants du fait des biais de séquençage liés au contenu élevé en guanine et cytosine [GC] de ces chromosomes), d'éthique, et de stratégie organisationnelle.
- La possibilité de délocaliser le stockage des données issues des séquenceurs (cloud), la numérisation de l'information médicale et la conservation des données sont des problématiques transversales à la plupart des évaluations en santé. Même si cela pose des questions éthiques et organisationnelles importantes, ces problématiques n'ont pas été considérées comme spécifiques au dépistage de la trisomie 21 fœtale.
- Les enjeux liés au bien-fondé d'un dépistage de la trisomie 21 fœtale et les questions relatives au handicap (et à son acceptation par la société) ainsi qu'à la prise en charge des enfants porteurs d'une trisomie 21 n'ont pas été abordées. Les recommandations relatives à l'importance de garantir un soutien et une prise en charge adaptés aux personnes ayant une trisomie 21 et à leur famille sont réaffirmées, et en aucun cas modifiées.

1.4.2 Prise en compte des situations particulières

L'évaluation cherche à définir la place des tests ADNlcT21 par rapport à la procédure de dépistage standard depuis 2009. De ce fait, elle concerne les femmes enceintes auxquelles s'adresse ce dépistage, ce qui exclut les grossesses multiples (dépistage non validé pour ce type de grossesses). Cette population n'est pas intégrée à l'évaluation, pour autant, cela ne signifie pas que les tests ADNlcT21 ne devraient pas également être proposés à ces femmes. Il est à noter que l'utilisation des tests ADNlcT21 dans le cadre de ces grossesses fait l'objet d'études.

Toutes les grossesses monofœtales ont été prises en compte dans l'évaluation. A ce titre, les grossesses issues de différents modes de conception (AMP *versus* naturelle), les femmes enceintes quel que soit leur classe d'âge (ex. plus de 40 ans ou moins de 18 ans) ou les résultats de certains tests de dépistage particuliers (ex. signes d'appel échographiques ou marqueurs sériques atypiques) ont été intégrés. Cependant, les problématiques spécifiques qui pourraient être soulevées pour ces sous-populations n'ont pas été abordées, étant donné que les recommandations s'adressent à la population de femmes enceintes dans sa globalité et que l'analyse en sous population aurait nécessité des données non disponibles.

Enfin, l'évaluation n'a pas pour finalité de décliner les procédures de dépistage dans tous les cas particuliers qui peuvent se poser dans la pratique (par exemple les situations d'impossibilité de réalisation d'un test ADNlcT21 pour motif médical). Il est du ressort des sociétés savantes d'identifier et de définir les bonnes pratiques de dépistage pour ces cas particuliers.

1.5 Professionnels cibles

Ce rapport d'évaluation en santé publique est destiné en priorité aux décideurs publics : DGS, Assurance maladie.

En seconde intention, les acteurs concernés par cette recommandation de santé publique sont, d'une part, les médecins généralistes, les sages-femmes, les gynécologues médicaux et les gynécologues-obstétriciens, les échographistes, les radiologues spécialisés en imagerie foetale, les biologistes médicaux, les cytogénéticiens, les infirmières en périnatalité, les généticiens et les conseillers en génétique qui participent au dépistage de la trisomie 21 et, d'autre part, les réseaux de santé en périnatalité (RSP) et les organismes professionnels qui accompagnent et organisent l'analyse des pratiques (OAP DT 21) et/ou la formation (OF DT 21) des professionnels concernés.

2. Méthode de travail

2.1 Cadre général de l'évaluation

L'évaluation a été centrée sur la modification éventuelle des recommandations concernant le dépistage de la trisomie 21 foétale par rapport à ce qui est proposé aux femmes enceintes d'un fœtus unique (dépistage standard).

Compte tenu de l'objectif, l'évaluation n'a pas inclus l'ensemble des examens réalisés dans le cadre du suivi habituel de la grossesse, mais seulement ceux en relation directe avec le dépistage de la T21 foétale tel que décrit dans l'arrêté de 2009⁵.

La place des tests ADNlcT21 dans le dépistage de la T21 foétale a été évaluée en tenant compte du fait que ces tests ne sont pas des modalités de dépistage alternatives parfaitement substituables aux tests de dépistage standards et aux tests de confirmation diagnostique (notamment caryotype foetal), mais permettaient de disposer d'outils complémentaires.

2.2 Précisions sur le vocabulaire utilisé dans le rapport

► Concernant les tests ADNlcT21

Dans la littérature, la dénomination utilisée pour qualifier les tests ADNlcT21 est variable : les appellations « Dépistage non invasif de la T21 », « Diagnostic non invasif de la T21 », « Cell Free Foetal ADN » sont notamment utilisées.

- Ces dénominations peuvent laisser supposer qu'il s'agit de tests non-invasifs alors qu'ils font suite à une prise de sang et qu'ils peuvent être suivis d'un examen invasif de confirmation diagnostique (caryotype foetal après chorio- ou amniocentèse), au même titre que ce qui est réalisé dans la procédure de dépistage standard.
- Par ailleurs, cela suppose que l'on dose l'ADN foetal, ce qui n'est pas le cas puisqu'on ne peut différencier l'ADN libre circulant issu de la mère et l'ADN libre circulant issu du fœtus.

En conséquence, la HAS a choisi d'utiliser la dénomination suivante : tests ADN libre circulant dans le sang maternel de la T21 (ADNlcT21). Cette dénomination est la seule utilisée dans l'argumentaire.

► Concernant l'échographie foétale

Dans l'argumentaire, lorsqu'il est fait référence au dépistage combiné du 1^{er} trimestre ou au dépistage séquentiel intégré tels qu'ils sont proposés en France, la qualification échographie du 1^{er} trimestre de la grossesse fait toujours référence à une échographie incluant une mesure de la clarté nucale réalisée par un professionnel ayant un numéro d'identification.

► Concernant la personne à qui le dépistage est proposé

Le consentement au dépistage prénatal est fondé sur la décision libre et informée de la femme enceinte. Légalement, le dépistage prénatal est donc offert aux femmes enceintes seulement. Cependant, les décisions concernant le dépistage prénatal sont prises par les femmes enceintes avec, dans une grande partie des cas, leur partenaire. De même, dans la plupart des cas, les résultats ne concernent pas seulement la femme enceinte, mais également son partenaire. Dans l'argumentaire, il est fait références aux seules femmes enceintes ou aux femmes enceintes et/ou aux couples pour représenter cette double réalité : une déci-

⁵ Il est à noter que l'échographie morphologique du 2^e trimestre de grossesse permet, sur la base de signes d'appel échographiques, de suspecter une trisomie 21 foétale. Cependant, cet examen n'étant pas spécifique au dépistage de la T21 foétale et faisant partie des examens de suivi de la grossesse, il n'a pas été pris en compte dans le modèle médico-économique. Un changement de procédure de dépistage de la T21 foétale pourrait avoir un impact sur le nombre de T21 foétales détectées par cette échographie du 2^e trimestre.

sion qui appartient légalement à la femme, mais qui résulte souvent de choix partagés au sein d'un couple.

► **Concernant le niveau de risque de T21**

La notion de risque de T21 telle qu'elle est utilisée dans le rapport correspond à un risque estimé, que ce soit dans le cadre de la procédure standard risque calculé à partir de données brutes des automates de laboratoire et de la mesure de la clarté nucale à l'échographie, ou avec les tests ADNlcT21 pour lesquels la surreprésentation de l'ADN du chromosome 21 est estimée statistiquement par rapport à une population contrôle.

Les notions de haut risque (HR), risque intermédiaire (RI) et bas risque (BR) de T21 fœtale sont utilisées uniquement pour permettre de préciser la place des tests ADNlcT21 dans le dépistage de la T21 fœtale en utilisant une même dénomination. Les seuils (et le risque réel de T21 fœtale) peuvent varier grandement dans ce qui est qualifié de haut risque, risque intermédiaire et bas risque. Ainsi, dans l'argumentaire :

- le haut risque de T21 fœtale concerne toutes les femmes dont le risque estimé se situe au-dessus de la borne haute du risque laquelle peut être fixée à différents seuils comme par exemple 1/300 ou 1/10 ;
- le risque intermédiaire de T21 fœtale concerne les femmes dont le risque estimé se situe entre une borne haute et une borne basse (par exemple, entre 1/2500 et 1/250 ou entre 1/250 et 1/10). Il n'y a pas de risque intermédiaire lorsqu'une seule borne de risque est définie ;
- le bas risque de T21 fœtale concerne les femmes dont le risque estimé se situe au-dessous de la borne basse (par exemple, en dessous de 1/50 ou de 1/1000).

► **Concernant l'utilisation du terme « stratégie »**

Considérant l'objectif particulier du dépistage de la T21 fœtale et le fait que le recours au dépistage repose sur le libre choix des femmes enceintes, il est fait référence à la notion de « procédure de dépistage » pour qualifier l'ensemble des tests proposés et non « stratégie ». Le terme « stratégie », utilisation consacrée dans le dépistage du cancer par exemple, n'a pas été retenu (excepté dans l'évaluation médico-économique pour désigner les alternatives comparées⁶) pour éviter toute confusion possible sur l'objectif de ce dépistage qui n'est pas de rechercher à identifier de façon volontariste une pathologie (ex. cancer) mais de proposer un dépistage pour informer les femmes enceintes sur le statut de leur fœtus.

► **Concernant l'utilisation du terme marqueur sérique**

Lorsque le terme « Marqueurs sériques » est utilisé de manière isolée, cela correspond aux procédures intégrant les marqueurs sériques : dépistage combiné du 1^{er} trimestre, dépistage séquentiel intégré, dépistage du 2^e trimestre par marqueurs sériques seuls.

2.3 Présentation générale de la méthode

L'évaluation a été conduite au sein du service évaluation économique et santé publique (SEESP). Une équipe de chefs de projet du SEESP et Olivier Scemama, adjoint au chef de service, ont garanti la conformité de la méthode (cf. Annexe 1).

Le travail a consisté en une revue de la littérature portant sur différentes dimensions identifiées dans le cadre de l'évaluation (voir ci-dessous pour le détail) et une modélisation médico-économique.

⁶ Le terme « stratégie » est donc utilisé en référence à la méthodologie économique uniquement et non assimilée à son utilisation en santé publique.

2.3.1 Revue de la littérature

► Stratégie de la recherche documentaire

La recherche a porté sur différentes thématiques pour documenter les dimensions évaluées et a été définie en accord avec les chefs de projet concernés. Elle a été limitée aux publications en langue anglaise et française (cf. stratégie de recherche documentaire détaillée en Annexe 2). La recherche initiale a porté sur la période de janvier 2006 à fin novembre 2016.

Les sources suivantes ont été interrogées :

- pour la littérature internationale : la base de données Medline ;
- pour la littérature francophone : la Banque de Données en Santé Publique, Cairn.Info ;
- la Cochrane Library ;
- les sites Internet publiant des recommandations, des rapports d'évaluation technologique, éthique ou économique ;
- les sites Internet des sociétés savantes compétentes dans le domaine étudié.

Cette recherche a été complétée par la bibliographie des experts et les références citées dans les documents analysés.

Plus de mille références publiées ont été identifiées (bases de données, sites web, bibliographie des experts et références publiées), concernant les thèmes de recherche documentaire suivants : performance des tests ADNlcT21, littérature médico-économique, éthique et préférences des femmes, problématiques organisationnelles, recommandations et mise en œuvre des tests ADNlcT21.

Considérant les critères de sélection propre à chaque dimension de l'évaluation (présentés dans les différentes parties de l'argumentaire), plus d'un quart des références identifiées ont été analysées en détail.

► Actualisation du volet 1

Une actualisation de la revue de la littérature a été faite en analysant les publications postérieures à celles intégrées dans le volet 1 (comme précédemment, françaises et étrangères). Les sources des données et le détail des analyses complémentaires sont présentées dans le chapitre ad hoc.

► Revue systématique des études médico-économiques

Une revue systématique des études médico-économiques a été réalisée pour documenter et discuter la modélisation médico-économique proposée dans le cadre de cette évaluation.

► Panorama des préférences sociales

Une synthèse de la littérature identifiée a été proposée afin de présenter l'état des connaissances sur les préférences sociétales concernant l'introduction des tests ADNlcT21 dans le dépistage.

► Analyse des enjeux éthiques

L'analyse des enjeux éthiques soulevés par l'introduction des tests ADNlcT21 a été réalisée selon la méthode proposée dans le guide de la HAS « L'évaluation des aspects éthiques » publié en 2013 (6). Cette méthode préconise une analyse reposant sur les trois étapes successives d'analyse suivantes : l'identification des arguments éthiques, la présentation des arguments et la mise en exergue des principaux désaccords. Il est à souligner que l'évaluation éthique n'a pas pour objectif d'arbitrer entre les désaccords, mais de les mettre en évidence afin qu'ils puissent être pris en considération.

► Analyse des enjeux organisationnels

Une analyse des aspects organisationnels associés aux procédures de dépistage considérées comme étant les plus pertinentes au regard du modèle médico-économique a été conduite. Étant donné que la recherche de littérature sur les bases de données standard n'a pas

permis d'identifier des publications spécifiques à la problématique organisationnelle, une recherche plus ciblée a été faite sur les sites d'agences de santé publique et d'évaluation internationales (recommandations, revues de la littérature, avis d'auteurs). En complément à cette revue de la littérature, l'analyse s'est appuyée sur l'avis du groupe de travail et du groupe de lecture, afin d'identifier les problématiques organisationnelles soulevées par l'introduction des tests ADNlcT21 dans le dépistage de la T21 fœtale.

2.3.2 Modélisation médico-économique

Afin d'estimer l'impact attendu d'un éventuel changement de procédure de dépistage prénatal de la trisomie 21, une modélisation a été réalisée simulant les coûts et les conséquences en termes de nombre de T21 diagnostiquées en prénatal suite au dépistage, de faux positifs, de faux-négatifs, de pertes fœtales évitées, d'échecs et d'arrêts du dépistage de différentes stratégies de dépistage testées.

L'analyse de type coût-conséquences comprend la réalisation et la documentation d'un arbre de décision, et s'appuie sur la méthode recommandée dans le guide de la HAS « Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS » publié en 2011 (7).

Les sources des données et la méthode d'élaboration du modèle (choix structurants, hypothèses, analyses de sensibilité) sont détaillés dans le chapitre *ad hoc*.

2.3.3 Consultation des experts

Les experts ont été sollicités dans le cadre d'un groupe de travail, d'un comité qualité des données et d'un groupe de lecture. La composition des groupes de travail et de lecture ainsi que du Comité qualité des données est présentée de façon détaillée dans l'Annexe 1.

► Groupe de travail

Le groupe de travail comprenait 21 professionnels de santé ainsi que des représentants d'usagers, de l'Agence de la biomédecine (ABM) et l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM).

La sélection des membres du groupe de travail a été faite sur la base de l'analyse de leur déclaration d'intérêt, conformément à la procédure en cours à la HAS.

Trois réunions du groupe de travail (entre mai 2016 et novembre 2016) ont été organisées. Ces réunions ont permis aux membres du groupe de travail de discuter les versions successives du rapport d'évaluation proposées, d'aider à sa construction et de se positionner dans le cadre d'un avis du groupe de travail.

► Comité qualité des données

Un comité qualité des données a été mis en place pour faciliter les échanges entre l'équipe projet de la HAS et les personnes susceptibles de fournir des données françaises. Dans ce cadre, des réunions individuelles entre les équipes ont eu lieu ainsi que deux réunions avec l'ensemble des participants (entre juin 2016 et novembre 2016). En outre, des auditions dans le cadre du groupe de travail ont été organisées en octobre 2016 (un compte rendu des auditions est proposé en Annexe 6). Il est à noter que le Comité Qualité des Données a été consulté en ce qui concerne les données disponibles pour le modèle médico-économique, mais n'avait aucun pouvoir décisionnel sur le choix des données intégrées et les recommandations de la HAS.

► Groupe de lecture

Une relecture par un groupe de lecture composé de 76 professionnels de santé et représentants d'usagers a été organisée en janvier 2017. Le groupe de lecture a pu réagir par questionnaire écrit à la version initiale des recommandations proposées par l'équipe projet et formuler des commentaires qui ont été pris en compte.

2.4 Validation et diffusion

Ce travail d'évaluation a fait l'objet d'une note de cadrage, examinée par la Commission d'évaluation économique et de santé publique (CEESP) en janvier 2016, validée par le Collège de la HAS et disponible sur le site Internet de la HAS depuis avril 2016. L'objectif de cette note était de présenter le processus d'analyse envisagé et sa méthode d'élaboration.

Le présent rapport, dans sa version finale, a fait l'objet d'un examen par la CEESP le 11 avril 2017 et d'une validation par le Collège de la HAS le 26 avril 2017. Il a été mis en ligne sur le site Internet de la HAS le 17 mai 2017.

3. Actualisation synthétique du volet 1

Dans le cadre de l'évaluation de la place des tests ADNlcT21 dans le dépistage de la T21 foétale, le volet 1 avait pour objet de faire : un rappel du contexte social, économique et législatif du dépistage de la T21 en France, une présentation des données épidémiologiques françaises récentes sur le dépistage de la T21 foétale, un descriptif technique des tests ADNlcT21, de leurs contraintes et limites, une évaluation de leurs performances à partir d'une revue des données de la littérature et une méta-analyse de ces données, et une analyse de la place donnée à ces tests dans les recommandations internationales.

La recherche documentaire du volet 1 avait porté sur la période de janvier 2006 à mai 2015. Une mise à jour de la recherche documentaire relative au volet 1 a été réalisée dans le cadre du volet 2 jusqu'à novembre 2016 (Annexe 3).

3.1 Le dépistage de la trisomie 21 en France

3.1.1 La procédure de dépistage standard

Conformément au dispositif mis en œuvre concernant le dépistage prénatal de la trisomie 21, chaque femme enceinte, quel que soit son âge, est informée de la possibilité de recourir à ce dépistage. L'objectif de ce dépistage est de donner aux femmes enceintes ou aux couples des éléments d'information les plus fiables possible sur le niveau de risque de T21 de leur enfant à naître afin de leur permettre de décider librement, après une information objective et éclairée, de la poursuite ou non de leur grossesse, si une trisomie 21 foétale a été diagnostiquée.

Depuis la mise en place du dépistage de la trisomie 21 en 1997, la procédure de dépistage a évolué et l'arrêté du 23 juin 2009 a fixé son organisation (en application à la date de rédaction de ce rapport) selon les trois procédures suivantes :

- A titre principal, le dépistage combiné du 1^{er} trimestre, qui se fonde sur la mesure échographique de la clarté nucale (entre 11+0 et 13+6 SA ou lorsque la longueur craniocaudale est comprise entre 45 et 84 mm) et le dosage de β -hCG (*human chorionic gonadotrophine*) et PAPP-A (*pregnancy associated placental protein-A*) dans le sérum maternel (le prélèvement sanguin pour les dosages biochimiques étant réalisé entre 8+0 SA et 13+6 SA) ;
- le dépistage séquentiel intégré, qui comprend le dosage des marqueurs sériques du 2^e trimestre (hCG totale ou sa sous-unité libre et AFP [alphafoetoprotéine] ou œstriol non conjugué) et la clarté nucale au 1^{er} trimestre de grossesse (le prélèvement sanguin pour les dosages biochimiques étant réalisé entre 14+0 SA et 17+ 6 SA) ;
- le dépistage par les marqueurs sériques seuls au 2^e trimestre de grossesse (le prélèvement sanguin pour les dosages biochimiques étant réalisé entre 14+0 SA et 17+ 6 SA).

Lorsque le niveau de risque estimé est supérieur à 1/250, un examen de confirmation diagnostique (amniocentèse ou choriocentèse) est proposé. Cet examen s'appuie sur un caryotype foetal dont l'analyse est faite en deux temps (associant un examen direct et une culture à long terme) (8) à partir :

- soit une choriocentèse ou prélèvement de villosité choriale suivi d'un caryotype foetal après culture cellulaire. Une technique rapide associée est préconisée dont le choix est laissé au choix du cytogénéticien : FISH, PCR ou caryotype conventionnel direct) ;
- soit un prélèvement de liquide amniotique suivi d'un caryotype foetal après culture cellulaire, la méthode *in situ* étant à privilégier.

3.1.2 Données épidémiologiques sur la trisomie 21 et son dépistage en France

Un résumé des sources de données est présenté ci-après et le détail de ces sources est présenté en annexe (Annexe 3).

► Sources des différentes données épidémiologiques françaises sur la trisomie 21 et son dépistage

Les données épidémiologiques françaises et d'activité du dépistage sont issues de différentes sources : l'Agence de la biomédecine (ABM), l'Association des Cytogénéticiens de Langue française (ACLF), le Club des Utilisateurs de BioNuQual (CUB), la Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (Drees), l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm), la Santé publique France⁷, le réseau européen de registres de malformations (*European surveillance of congenital anomalies*, Eurocat⁸) et l'Institut national de la statistique et des études économiques (Insee) (Annexe 3, Tableau 85).

Données épidémiologiques des registres de malformations congénitales à l'échelon locorégional

Le nombre de nouveau-nés, vivants ou mort-nés, porteurs d'une T21 n'est pas connu pour la France entière mais des estimations nationales de la prévalence peuvent être obtenues par projection à partir des données des registres français de malformations congénitales qui couvrent 22 % des naissances en France et intègrent les maternités de 19 départements⁹. Les dernières estimations sont disponibles pour les années 2011-2012 dans les rapports d'activité des registres pour Santé publique France¹⁰ et dans le cadre d'Eurocat¹¹.

Données des enquêtes nationales périnatales

Les enquêtes nationales périnatales, coordonnées par la DREES et l'INSERM, faites à intervalles réguliers, permettent de suivre l'évolution des principaux indicateurs périnataux, relatifs à la santé, aux pratiques médicales et aux facteurs de risque, et de fournir des données spécifiques, telles que les examens de dépistage et de diagnostic de la T21¹². Le dernier rapport de l'enquête nationale périnatale a été édité en 2010 et ne permet pas un recul suffisant pour évaluer la mise en place des examens de dépistage du risque de T21 au premier trimestre. Les résultats de l'enquête actualisée de 2016 seront publiés courant 2017.

Données d'activité du dépistage et du diagnostic prénatal

L'ensemble des laboratoires de cytogénétique et de biochimie prénatale en France est tenu de faire un bilan annuel d'activité sur le dépistage standard de la T21, qui est transmis de façon agrégée à l'ABM depuis 2009 (article L. 2131 2 du CSP).

La synthèse des résultats est publiée dans le rapport médical et scientifique annuel de l'Agence de la biomédecine (ABM).

⁷ Anciennement Institut de veille sanitaire ou Invs.

⁸ Eurocat est un réseau de registres qui a pour mission la surveillance épidémiologique en Europe des anomalies congénitales dont la trisomie 21. Le réseau a débuté en 1979 et compte actuellement 38 registres répartis dans 21 pays. Il couvre plus de 1,7 million de naissances (31 % des naissances de l'Union européenne).

⁹ Antilles (Martinique, Guadeloupe), Auvergne (Allier, Cantal, Haute-Loire, Puy-de-Dôme), Bretagne (Ille-et-Vilaine, Côtes d'Armor, Finistère et Morbihan), Paris, la Réunion (île de la Réunion), Rhône-Alpes (Isère, Rhône, Savoie, Loire). Ces registres ont été mis en place par l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm) et coordonnés par Santé publique France dans le cadre d'un projet européen.

¹⁰ Disponible sur le site de Santé publique France : <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Malformations-congenitales-et-anomalies-chromosomiques/Donnees>.

¹¹ Données standardisées et disponibles sur le site : www.eurocat-network.eu.

¹² Les questions posées concernent la mesure de la clarté nucale à l'échographie, le dépistage sanguin de la trisomie 21, les examens invasifs en vue du diagnostic prénatal (amniocentèse, choriocentèse) et le motif de l'amniocentèse dans le cas où celle-ci avait été réalisée.

Données de qualité des paramètres entrant dans le calcul de risque de dépistage combiné du 1^{er} trimestre de la T21 fœtale

Les caractéristiques des paramètres du dépistage combiné du 1^{er} trimestre en termes de mesure de la clarté nucale et de dosage des marqueurs sériques¹³ sont recueillies individuellement pour chaque femme enceinte participant au dépistage prénatal de la T21, auprès des laboratoires de biochimie prénatale, dans le cadre du dispositif de surveillance mis en place par l'ABM en 2010 et entériné par l'arrêté du 27 mai 2013 définissant les règles de bonne pratique en matière de dépistage et de diagnostic prénatal avec utilisation des marqueurs sériques maternels de la T21. Le recueil semestriel au plan national est réalisé par l'Association des Laboratoires Agréés (ABA) et les données sont fournies à l'ABM.

En parallèle, des données du parcours du dépistage et diagnostic de la T21 chez la femme enceinte sont disponibles à travers la base BioNuQual de 2010 à 2014, données gérées par le Club des Utilisateurs de BioNuQual (association regroupant le CFEF, le CNGOF et le CEPPIM) et issues des données de l'ABM (données individuelles) et complétées par les échographistes. Les données retenues sont celles de l'ensemble des échographistes ayant réalisé au moins 50 échographies par an et pour qui 100 % des résultats du caryotype fœtal pour les femmes à haut risque étaient disponibles. Cette base porte ainsi sur 197 417 femmes enceintes ayant fait un dépistage combiné du 1^{er} trimestre entre 2010 et 2014 (soit près de 9 % de la population française).

Données des diagnostics cytogénétiques postnatals de trisomie 21

Le bilan d'activité des laboratoires de cytogénétique postnatale, portant sur les enfants nés vivants ou mort-nés en France est recueilli par l'ABM annuellement sous forme agrégée, permettant de dénombrer les naissances d'enfants porteurs d'une trisomie 21 de façon exhaustive.

Une première étude épidémiologique de 2010 à 2012 a été réalisée par l'Association des cytogénéticiens de langue française (ACLF) en collaboration avec l'ABM, permettant de dénombrer les cas de diagnostics postnatals de trisomie 21 chez les enfants dont la mère avait eu un résultat de test de dépistage faussement négatif (étude non-publiée).

► Résultats de l'actualisation des données épidémiologiques françaises sur la trisomie 21 et son dépistage

En 2011-2012, la prévalence à la naissance de la T21 (hors pertes fœtales spontanées dont la survenue n'est pas connue avec précision) était estimée à 27,3 pour 10 000 grossesses et à 6,6 pour 10 000 naissances¹⁴ (dernières données publiées par Santé publique France), ce qui correspondait à :

- 2 270 grossesses avec un fœtus porteur d'une T21 soit un cas pour 370 naissances (nouveau-nés, vivants ou mort-nés et IMG)¹⁵ par grossesses ;
- 570 nouveau-nés vivants porteurs d'une T21 en 2012 soit un cas pour 1 510 nouveau-nés vivants.

En 2014¹⁶, la probabilité, chez une femme enceinte ayant bénéficié du dépistage entre 11 et 13 SA, que le fœtus soit porteur d'une T21 était estimée à 0,28 %. Le dépistage de la triso-

¹³ Mesures échographiques (CN, LCC, MoM CN), marqueurs sériques maternels biochimiques (MoM PAPP-A et MoM βhCG) et score de risque de trisomie 21 en fonction de l'âge de la mère.

¹⁴ 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 (ces données correspondent aux nouveau-nés vivants, aux mort-nés et aux IMG) <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Malformations-congenitales-et-anomalies-chromosomiques/Donnees>.

¹⁵ Ce chiffre ne prend pas en compte le nombre de pertes fœtales spontanées, relativement important en cas de trisomie 21 fœtale.

¹⁶ L'ABM a colligé en 2014 : 1 956 fœtus porteurs d'une T21 (75 nés vivants, 1 552 IMG, 65 pertes fœtales, 8 morts nés et 256 non renseignés) sur 692 003 femmes enceintes ayant bénéficié du dépistage de la T21 (données issues des laboratoires de biochimie ou de cytogénétique transmises à l'Agence de la biomédecine en 2014, https://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2015/donnees/diag-prenat/01-diag_prenat/synthese.htm).

mie 21 a permis d'identifier 1 956 cas de T21 en prénatal (563 ont été identifiés en postnatal sur cette même période). Le changement des conditions de réalisation du dépistage, en particulier la plus grande précocité dans le terme de la grossesse, a eu un impact sur le recours au dépistage de la T21 (Tableau 1 **Données sur le dépistage prénatal de la trisomie 21 en France en 2009 et 2014**) :

- les comparaisons des années 2009 et 2014 montraient qu'en 2014, 688 671 femmes enceintes ont eu recours au dépistage (soit 84,7 % des femmes enceintes en 2014 *versus* 82,0 % en 2009), dont 521 456 par un dépistage combiné du 1^{er} trimestre (soit 75,7 % des femmes enceintes en 2014 *versus* 1,9 % en 2009) ;
- les femmes âgées de 38 ans et plus (soit 10 % de la totalité des femmes enceintes en 2014) ont majoritairement choisi le dépistage combiné du 1^{er} trimestre plutôt qu'un caryotype foetal d'emblée (les caryotypes foetaux réalisés sur l'indication exclusive d'un âge maternel avancé concernaient 3 % de ces femmes en 2014 *versus* 31 % en 2009).

La montée en charge de l'utilisation du dépistage combiné du 1^{er} trimestre de la T21 foetale, à la place du dosage des marqueurs sérique seuls du 2^e trimestre, témoigne d'une bonne adhésion des femmes enceintes à la procédure de dépistage recommandée et est probablement liée également à un meilleur accès à une échographie du 1^{er} trimestre incluant une mesure de la clarté nucale.

Tableau 1 Données sur le dépistage prénatal de la trisomie 21 en France en 2009 et 2014

	2009		2014	
	%	N	%	N
Données de natalité				
Nombre de naissances (a)	-	834 622	-	827 128
Nombre d'attestations de particulière gravité délivrées en vue d'une IMG (c)		7 141		7 422
Nombre d'accouchements (a)	-	820 970	-	812 633
Nombre d'accouchements issus d'une grossesse monofœtale (a)	-	807 525	-	798 333
Part et nombre d'accouchements multiples (a)	1,64	13 445	1,76	14 300
Part et nombre d'accouchements dans le cadre d'une AMP (b)	2,6	21 700	3,2	25 208
Âge moyen des femmes à l'accouchement (a)	30,1 ans		30,3 ans	
Femmes âgées de 38 ans et plus à l'accouchement (a)£	9,2	75 529	10,0	80 508
Femmes âgées de 38 ans et plus dépistées (c)§	5,3	35 916	7,5	51 851
Taux de recours au dépistage prénatal*				
Dépistage par les marqueurs sériques quelle que soit la procédure (a,c)	81,3 %	673 444	84,0 %	688 671
Dépistage combiné du 1 ^{er} trimestre (a,c)	1,5 %	12 815	63,6 %	521 456
Dépistage séquentiel intégré (a,c)	-	-	8,9 %	73 283
Dépistage par les MS seuls du 2 ^e trimestre [†]	79,8 %	660 629	11,5 %	93 932
Taux de tests de dépistage positifs en fonction des procédures de dépistage par MS ¥				
Dépistage combiné du 1 ^{er} trimestre (a,c)	6,4	818	3,1	16 363
Dépistage séquentiel intégré (a,c)	-	-	3,2	2 350
Dépistage par les MS seuls du 2 ^e trimestre (a,c)†	8,8	58 123	9,9	9 269
Tests de dépistage positifs (3 procédures standard) (a,c)	8,8	58 941	4,1	27 982
Taux de tests de dépistage positifs en fonction de l'âge maternel				
Âge ≤ 34 ans (c)	5,0 [¥]	27 806	2	11 063
Âge compris entre 35 et 37 ans (c)	18,6 [¥]	15 281	7,5	5 578
Âge ≥ 38 ans (c)	44,1 [¥]	15 854	21,9	11 341
AMP : assistance médicale à la procréation ; MS : marqueurs sériques, N : Nombre				
† : dépistage par les MS seuls du 2 ^e trimestre n'incluant pas de mesure de clarté nucale (pas d'échographie faite au 1 ^{er} trimestre).				
* : nombre de tests de dépistage dans la procédure concernée rapporté au nombre total d'accouchements (naissances vivantes et sans vie) et les IMG (attestations de particulière gravité délivrées en vue d'une IMG). Le dénominateur ne prend pas en compte les pertes fœtales survenues entre 11 SA et 22 SA.				
¥ : nombre de tests de dépistage positifs (risque de T21 ≥ 1/250) rapporté au nombre de tests de dépistage (selon le type de procédure).				
£ : nombre de femmes âgées de 38 ans et plus à l'accouchement rapporté au nombre de femmes ayant accouché.				
§ : nombre de femmes âgées de 38 ans et plus dépistées rapporté au nombre de femmes dépistées.				
Sources :				
(a) : Insee, statistiques de l'état civil : les accouchements comptabilisés sont ceux qui donnent naissance à au moins un enfant déclaré à l'état civil, qu'il soit vivant ou sans vie au moment de la naissance. Pour ces accouchements, tous les enfants déclarés à l'état civil sont pris en compte (en 2014, 818 565 enfants nés vivants et 8 563 enfants sans vie). Données sur la France entière hors Mayotte jusqu'en 2013 et inclusion de Mayotte à partir de 2014.				
(b) : Rapport médical et scientifique de l'assistance médicale à la procréation en France 2014 (1) https://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2015/donnees/sommaire-proc.htm				
(c) : Données issues des laboratoires de biochimie ou de cytogénétique transmises à l'Agence de la biomédecine de 2014 (9) https://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2015/donnees/diag-prenat/01-diag_prenat/synthese.htm				

Un des impacts de l'amélioration de la performance du dépistage a été la réduction du taux de femmes enceintes estimées à haut risque de T21 (8,8 % en 2009 *versus* 4,1 % en 2014), et du nombre de caryotypes fœtaux réalisés en vue d'une confirmation diagnostique (79 105 en 2009 *versus* 38 541 en 2014). La répartition des indications ayant donné lieu à la réalisa-

tion d'un caryotype fœtal a également été modifiée de 2009 à 2014 : les SAE au 2^e ou 3^e représentent 30 % des indications en 2014 (15 % en 2009), l'âge maternel \geq 38 ans 3 % (30 % en 2009), et les marqueurs sériques maternels 49 % (42 % à 2009). La part des indications pour caryotype fœtal sur signes d'appel échographiques a augmenté entre 2009 et 2014 (15 % vs 30 %) (tableau 2 ci-après).

En effet, les examens invasifs permettant la réalisation d'un caryotype fœtal (amniocentèse et choriocentèse) peuvent être à l'origine d'une perte fœtale (Figure 1 et Tableau 2) et de complications (selon la technique) tels qu'un saignement vaginal, une fuite de liquide amniotique, un accouchement prématuré, un hémangiome (10).

- Classiquement, sur la base de données de la littérature incluant des anciennes cohortes de femmes enceintes (suivies entre 1996 et 2010) selon les publications, le risque de perte fœtale était estimé entre 0,3 % et 2,0 % (10-13).
- Une méta-analyse publiée en 2015 a estimé le sur-risque de perte fœtale à 0,11 % pour l'amniocentèse et à 0,22 % pour le prélèvement de villosités choriales (14).
- Sur la base de données nationales, le UK National Screening Committee a estimé en 2015 le taux de fausses-couches secondaires à un examen invasif pour caryotype fœtal à 0,5 % (15).

Aucune étude identifiée par la recherche documentaire n'a évalué le nombre d'examens invasifs et de pertes fœtales liées à ces derniers en France, à l'exception d'une étude rétrospective française publiée il y a une dizaine d'années (Gaudry *et al.* 2008 (16)) : étude incluant 4 856 grossesses monofœtales incluses entre 1997 et 2002. Cette étude rapportait un taux de pertes fœtales après amniocentèse de 1,4 %.

Figure 1 Diminution du nombre de caryotypes fœtaux depuis la mise en place du dépistage combiné du 1^{er} trimestre de la T21

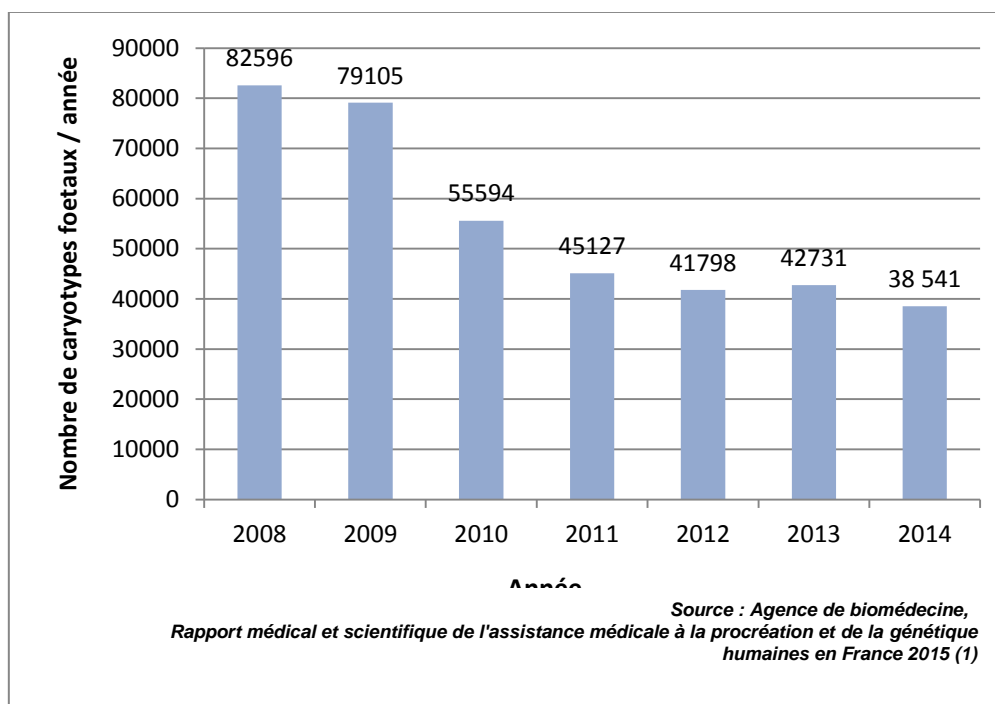


Tableau 2 Nombre (%) et indications ayant donné lieu à la réalisation d'un caryotype fœtal chez la femme enceinte pour diagnostiquer une aneuploïdie fœtale (données 2009 et 2014)

	2009		2014	
	N	%	N	%
Répartition des indications ayant donné lieu à la réalisation d'un caryotype fœtal*				
Clarté nucale \geq 3,5 mm (au 1 ^{er} trimestre) [£]	5 359	6,8	3 147	8,2
Autres signes échographiques (au 2 ^e trimestre)	12 140	15,3	11 484	30,0
Âge maternel \geq 38 ans [§]	24 378	30,8	1 173	3,0
Dépistage combiné du 1 ^{er} trimestre positif	33 135	41,9	11 372	30,0
Dépistage séquentiel intégré positif			1 419	3,7
Dépistage du 2 ^e trimestre par marqueurs sériques seuls positif			5 661	15,0
Autres ou inconnus	4 093	5,2	4 285	11,0
Toutes indications confondues	79 105	100	38 541	100
Nombre et pourcentage de femmes enceintes à haut risque de T21 pour lesquelles le diagnostic de trisomie 21 fœtale a été confirmé par un caryotype fœtal selon l'indication[¶]				
Clarté nucale \geq 3,5 mm (n = 5 359 en 2009, n=3147 en 2014)	584	10,9	599	19,0
Autres signes échographiques au 2 ^e trimestre (n = 12 140 en 2009, n = 11 484)	490	4	477	4,2
Âge maternel \geq 38 ans (n = 24 378 en 2009, n = 1 173 en 2014)	382	1,6	13	1,1
Dépistage par marqueurs sériques [‡] (n = 33 135 en 2009, n = 18 452 en 2014)	423	1,3	758	4,1
Autres ou inconnus (n = 4 093 en 2009, n = 4 285 en 2014)	39	1,0	109	2,5
Toutes indications confondues (n = 79 105 en 2009, n = 38 541 en 2014)	1 918	2,4	1 956	5,1
N : Nombre ; ‡ : les données de dépistage par marqueurs sériques avec clarté nucale \geq 3,5 mm ont été exclues. * : données par année et indications rapportées au nombre total de caryotypes [n = 79 105 en 2009, n=38541 en 2014]. ¶ : % calculé en rapportant le nombre de caryotypes fœtaux ayant confirmé le diagnostic de T21 par indication au nombre total de caryotypes fœtaux réalisés par indication pour chaque année. £ : lorsque la clarté nucale est \geq 3,5 mm (mesurée entre 11 et 13 SA) ou qu'elle dépasse le 95 ^e ou le 99 ^e centile pour l'âge de gestation, elle fait suspecter un risque élevé d'aneuploïdies et malformations fœtales. § : l'âge de la femme supérieur ou égal à 38 à la date du prélèvement, uniquement, à titre exceptionnel, peut être une indication ayant donné lieu à la réalisation d'un caryotype fœtal (plus exactement une proposition), si la patiente n'a pu bénéficier d'aucun des dépistages de la trisomie 21 prévus par l'arrêté du 23 juin 2009 fixant les règles de bonnes pratiques en matière de dépistage et de diagnostic prénatals avec utilisation des marqueurs sériques maternels de la trisomie 21.				
Source : Données issues des laboratoires de biochimie ou de cytogénétique transmises à l'Agence de la biomédecine, de 2014 (9) https://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2015/donnees/diag-prenat/01-iaq_prenat/synthese.htm				

3.1.3 Actualisation des données sur la performance du dépistage standard de la trisomie 21 et les mesures d'impact

La comparaison en 2014 (9) des trois procédures de dépistage standard (dépistage combiné du 1^{er} trimestre, dépistage séquentiel intégré et dépistage avec les seuls marqueurs sériques seuls du 2^e trimestre de grossesse) a montré que le dépistage combiné du 1^{er} trimestre aboutissait à un plus grand nombre de diagnostics de trisomie 21 avec une valeur prédictive positive meilleure (VPP, nombre de diagnostics de T21 parmi les caryotypes fœtaux réalisés pour cette indication, Tableau 3).

Les données de performance du dépistage standard de la T21 montrent que¹⁷ :

¹⁷ Les données de la VPN ne sont pas disponibles dans les rapports médicaux et scientifiques de l'ABM.

- la VPP de l'ensemble des procédures de dépistage de la T21 par marqueurs sériques s'est améliorée depuis la mise en œuvre des recommandations HAS de 2007, passant de 1,3 % à 4,1 % ($p < 0,001$) ;
- la VPP du dépistage combiné du 1^{er} trimestre était en 2014 significativement plus élevée que celle du dépistage séquentiel intégré (5,6 % *versus* 2,3 % ; $p < 0,001$) ou celle des marqueurs sériques seuls du 2^e trimestre (5,6 % *versus* 1,6 % ; $p < 0,001$) ;
- la VPP de l'échographie au 1^{er} trimestre (avec mesure de la clarté nucale $\geq 3,5$ mm) est passée de 10 % en 2009 à 19 % en 2014. Il est à noter que la VPP des signes d'appel échographiques (examens échographiques du 2^e ou 3^e trimestre) est supérieure à celle du dépistage par les marqueurs sériques (4,2 % *versus* 4,1 % ; $p < 0,001$).

Les éléments suivants sont à prendre en compte dans la performance de la procédure de dépistage :

- La qualité des échographies : l'analyse des données concernant les multiples de la médiane (MoM) de la clarté nucale a mis en évidence que la médiane (50^e percentile) se situait à 0,87 en 2014 (0,83 en 2010), alors que les logiciels d'estimation du risque étaient étalonnés sur une valeur médiane de 1. Or, selon les données de l'ABM, 2,2 % des échographistes avaient en 2014 une médiane de MoM de la clarté nucale $< 0,6$ (4,7 % en 2010). Ce décalage de la MoM de la clarté nucale observé au niveau national par rapport à celle théorique induirait une performance de la procédure de dépistage observée plus faible que celle attendue¹⁸.
- L'homogénéité de conception et de performances des logiciels de calcul de risque : le fait que les différents facteurs de correction étaient appliqués de manière variable selon les fabricants (notamment en ce qui concernait le tabagisme, le diabète, l'ethnie, les antécédents de T21, le poids maternel) contribuait à la variabilité observée concernant la fréquence moyenne des taux de positivité (comprise entre 3,0 % et 4,2 % selon le type de logiciel utilisé).
- Le choix du seuil de positivité : le seuil de risque de 1/250 avait été choisi afin d'optimiser la sensibilité (entre 89 % et 91 %) et la spécificité (entre 93,7 % et 95,4 %) du dépistage combiné du 1^{er} trimestre sur la base de données de la littérature (17). En effet, une valeur plus élevée du seuil de risque de T21 (par exemple 1/300 au lieu de 1/250) aurait augmenté la sensibilité mais diminué la spécificité. Il en aurait résulté que davantage de femmes enceintes dont le fœtus n'était pas porteur d'une T21 auraient été orientées vers un examen invasif à visée diagnostique.

Ainsi, plusieurs éléments ont permis de faire évoluer la performance du dépistage.

Il est à noter que la performance du dépistage combiné du 1^{er} trimestre n'est pas évaluée avec exactitude à l'échelon national en condition réelle d'utilisation¹⁹ et qu'il n'existe pas au moment de la rédaction de ce rapport de suivi national exhaustif de toutes les grossesses (données issues des grossesses pour l'ensemble des femmes enceintes non recueillies), ni de registre national des naissances avec malformations congénitales.

¹⁸ Un programme d'assurance qualité comprenant l'évaluation nationale des mesures faites dans le cadre du dépistage combiné du 1^{er} trimestre par les échographistes a été proposé (formation continue et évaluation des pratiques des échographistes).

¹⁹ La sensibilité du dépistage par marqueurs sériques (MS) peut être estimée à partir des données de diagnostic prénatal et postnatal de T21 (source ABM et Association des Cytogénéticiens de langue Française (ACLF)).

Tableau 3 Indicateurs d'efficacité du dépistage prénatal de la T21 par marqueurs sériques en France, en population générale, de 2009 à 2014

	2009	2010	2011	2012*	2013	2014
Dépistage par marqueur sérique (selon les 3 procédures standard)						
% des tests de dépistage de la T21 positifs	8,8	6,3	4,5	4,1	4,1	4,1
VPP du dépistage dans le groupe des femmes à haut risque de T21	1,3	2,5	3,6	4,0	4,0	4,1
Dépistage combiné du 1^{er} trimestre						
% des tests de dépistage de la T21 positifs	6,4	3,7	2,8	2,8	2,9	3,1
VPP du dépistage T21	ND	5,5	6,0	5,6	5,7	5,6
Dépistage séquentiel intégré						
% des tests de dépistage de la T21 positifs	NA	3,8	3,3	2,8	3,2	3,2
VPP du dépistage T21	NA	3,3	2,6	4,0	3,2	2,3
Dépistage du 2^{ème} trimestre par les marqueurs sériques seuls						
% des tests de dépistage de la T21 positifs	8,8	8,7	9,4	9,8	10,1	9,9
VPP du dépistage T21	ND	1,7	1,9	1,9	1,5	1,6
ND : données non disponibles ; NA : donnée non appropriée car le dépistage séquentiel intégré n'avait pas commencé en 2009.						
* Pour l'activité 2012 un laboratoire n'a transmis que le nombre total de trisomies 21 diagnostiquées (n = 6) sans préciser les indications de prélèvement qui ont conduit à la réalisation des caryotypes.						
Source : données issues des laboratoires de cytogénétique transmises à l'Agence de la biomédecine, Le rapport médical et scientifique de l'Agence de la biomédecine, 2015.						

3.2 Les tests ADNlcT21

Au moment de la rédaction de ce rapport, les tests ADNlcT21 sont inscrits dans un dispositif hors nomenclature (RIHN ou référentiel innovant hors nomenclature (18)) et ne sont pas pris en charge par l'Assurance maladie.

- Avant d'évaluer l'intégration des tests ADNlcT21 dans le dépistage fondés sur la recherche d'une surreprésentation de séquences d'ADN foetal du chromosome 21 d'origine trophoblastique au sein de l'ADN foetal libre circulant dans le sang maternel, une évaluation de la performance de ces tests a été faite par la HAS dans le cadre du volet 1 de ce rapport (voir rappel ci-après paragraphe 3.2.1).
- Bien qu'il soit difficile de dresser un inventaire des technologies disponibles et de leurs caractéristiques, tant elles évoluent rapidement, un descriptif technique ainsi que les limites des tests ADNlcT21 ont été présentés également dans le volet 1 de ce rapport HAS.

3.2.1 Performance des tests ADNlcT21

Pour mémoire, l'évaluation de la performance des tests ADNlcT21, détaillée dans le volet 1 du rapport HAS, a reposé d'une part sur une méta-analyse réalisée par la HAS à partir des études de deux méta-analyses publiées par l'équipe de Gil *et al.* (19, 20), et des études publiées postérieurement à ces méta-analyses (Tableau 4), et d'autre part sur trois autres méta-analyses publiées en 2015 et 2016 (21-23).

Les données des méta-analyses et les résultats de celle faite par la HAS concordent et montrent que la sensibilité et la spécificité des tests ADNlcT21 sont élevées, que ce soit chez les femmes enceintes à haut risque de T21 fœtale ou chez celles n'ayant pas de sur-risque, avec un taux de détection > 99 % et un taux de faux positifs < 1 %. Toutefois, la méta-analyse HAS a mis en évidence une hétérogénéité concernant les résultats de sensibilité, liée à la variabilité dans les caractéristiques des études incluses dans la méta-analyse sur les éléments suivants : niveau de risque de T21, sous-populations retenues, type de test ADNlcT21, valeur seuil du score de risque.

- Comparé au dépistage combiné du premier trimestre²⁰, le taux de détection de trisomie 21 par les tests ADNlcT21 est supérieur (> 99 %) et le taux de faux positifs inférieur (< 1 %).
- Bien que la performance des tests ADNlcT21 soit élevée, il est rappelé que, comme pour l'estimation du risque de T21 avec le dépistage standard, le résultat des tests ADNlcT21 n'est pas binaire mais est fonction d'un seuil de risque (exprimé en Z-score ou en pourcentage de risque). En cas de test positif, ces tests nécessitent une confirmation diagnostique (caryotype fœtal). De la même manière, un résultat dit négatif n'exclut pas à 100 % le risque de trisomie 21.

Tableau 4 Performance des tests ADNlcT21 : méta-analyses publiées et réalisée par la HAS

Référence	Descriptif	Résultats
Méta-analyse HAS (5)	33 études dont 21 issues des méta-analyses de Gil <i>et al.</i> ((19, 20), 3 études ont été exclues) + 12 nouvelles études. 20 études avec population à haut risque de T21, 13 études en population générale.	Femmes à haut risque de T21 fœtale : Se = 98,4 % (IC _{95%} : 97,6-98,9) ; Sp = 99,8 % (IC _{95%} : 99,6-99,9). Population générale : Se = 96,9 % (IC _{95%} : 94,1-98,4) ; Sp = 99,9 % (IC _{95%} : 99,9-100).
Méta-analyses de Gill <i>et al.</i> (19, 20)	2 méta-analyses du même groupe d'auteurs publiées en 2014 et 2015. 24 études incluant entre 300 et 3 500 femmes enceintes (dont 15 études avec population à haut risque de T21 fœtale). 10 études avec la méthode ciblée. 4 études comparatives avec la procédure standard.	Se = 99,2 % (IC _{95%} : 98,5-99,6) Sp = 99,91 % (IC _{95%} : 99,86-99,95) Taux de FP = 0,09 % (IC _{95%} : 0,05-0,14). Taux de FP plus faible lorsque les tests sont utilisés en complément de la procédure standard par comparaison à la procédure standard utilisée seule.
Méta-analyse d'Iwarsson <i>et al.</i> (23).	6 études publiées entre 2012 et 2015 pour la méta-analyse en population générale, 25 études publiées entre 2011 et 2015 pour la méta-analyse chez les femmes à haut risque.	Femmes à haut risque de T21 fœtale : Se = 99,8 % (IC _{95%} : 98,1-99,9) ; Sp = 99,9 % (IC _{95%} : 99,9-99,9). Population générale : Se = 99,3 % (IC _{95%} : 95,5-99,9) ; Sp = 99,9 % (IC _{95%} : 99,8-99,9).
Méta-analyse de Taylor-Phillips <i>et al.</i> 2016 (21)	28 études publiées entre 2007 et 2015. Méta-analyse peu détaillée.	Femmes à haut risque de T21 fœtale : Se = 97 % ; Sp = 99,7 %. Population générale : Se = 95,9 %,

²⁰ Pour rappel, le dépistage combiné au 1^{er} trimestre a une valeur prédictive positive de 5,6 %. Mais la performance du dépistage combiné n'a pas été évaluée à l'échelle nationale en condition réelle d'utilisation (il n'existe pas en 2015 de suivi national exhaustif de toutes les grossesses en France, ni de registre national des naissances avec malformations congénitales).

		Sp = 99,9 %.
Méta-analyse publiée par le <i>UK National Screening Committee</i> en 2015 (22)	40 études publiées entre 2007 et 2015. Biais de publication, biais identifiés dans les études incluses et l'inclusion de plusieurs procédures de dépistage. (2 ^e et 3 ^e trimestres de grossesse où il y a une fraction fœtale plus haute ce qui améliore la performance des tests ADNlcT21).	Femmes à haut risque de T21 fœtale : Se = 97,0 % (IC _{95%} : 94,8-98,3) ; Sp = 99,8 % (IC _{95%} : 99,4-99,8). Population générale : Se = 95,9 % (IC _{95%} : 8,74-98,7) ; Sp = 99,9 % (IC _{95%} : 99,8-100,0).
Se : sensibilité ; Sp : spécificité ; IC _{95%} : intervalle de confiance à 5 % ; T21 : trisomie 21 ; FP : faux positif.		

► Données des études françaises évaluant la performance des tests ADNlcT21

En France, quatre projets de recherche clinique ont eu pour objet d'évaluer la performance d'une procédure de dépistage de la T21 intégrant les tests ADNlcT21 en situation réelle d'utilisation.

- L'étude DANNI (Dépistage AntéNatal Non Invasif des maladies génétiques) est une étude prospective multicentrique, coordonnée par le CHU de Lyon et l'hôpital Cochin et ayant pour objectif d'évaluer la performance des tests ADNlcT21 (incluant également la recherche de trisomie 13 et 18) chez des femmes enceintes à haut risque de T21 (risque $\geq 1/250$ à l'issue du dépistage combiné du 1^{er} trimestre ou séquentiel intégré, signes d'appel échographiques dont CN $\geq 3,5$ mm, antécédents familiaux). Elle inclut près de 600 femmes enceintes (dont 45 % ont un risque $\geq 1/250$ au dépistage combiné du 1^{er} trimestre ou dépistage séquentiel intégré et 38 % ont des SAE).
- L'étude DEPOSA (Dépistage non invasif des trisomies 13, 18, 21 en population générale grossesse spontanée et assistance médicale à la procréation), coordonnée par l'hôpital Antoine-Béclère (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 la performance des tests ADNlcT21 en population générale incluant près de 933 femmes enceintes. Deux populations à bas risque sont étudiées dont une population de femmes ayant bénéficié d'une procédure d'assistance médicalisée à la procréation (AMP). Ce projet permet : 1) l'évaluation des performances des tests ADNlcT21 dans ces populations ; 2) l'analyse du choix des femmes enceintes en fonction des résultats du dépistage et de leur contexte procréatif ; 3) l'évaluation de l'acceptation de la non-réalisation d'un caryotype et du risque de passer à côté d'une anomalie chromosomique autre que les T21, T18 et T13 ; 4) l'estimation du nombre d'examen invasifs évités par l'utilisation du test ADNlcT21 et du nombre d'échographies supplémentaires (> 3) éventuellement générées par cette nouvelle modalité de dépistage.
- 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 multicentrique randomisée qui évalue l'utilisation des tests ADNlcT21 chez les femmes enceintes à haut risque de T21 (risque compris entre 1/5 et 1/250 à l'issue d'un dépistage combiné du 1^{er} trimestre, ou un dépistage séquentiel intégré), incluant plus de 2 100 femmes enceintes à haut risque de T21 (à l'exclusion des grossesses avec clarté nucale > 3 mm et/ou PAPP-A et/ou hCG < 0,3 MoM ou > 5 MoM, signes d'appel échographiques et grossesses multiples). L'objectif principal de l'étude est d'évaluer l'impact du test ADNlcT21 sur le nombre de prélèvements invasifs et leurs complications. Des objectifs secondaires ont été définis : 1) 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 fausse couche et un test ADNlcT21 ; 2) évaluer l'effet de l'absence d'information sur le caryotype du fœtus (donc des potentielles autres anomalies chromosomiques fœtales) ; 3) évaluer l'impact écono-

mique de l'intégration des tests ADNlcT21 dans le dépistage de la T21 fœtale ; 4) évaluer l'impact de l'introduction des tests ADNlcT21 sur les pratiques médicales prénatales.

- L'étude SEHDA (Séquençage à haut débit et aneuploïdies) coordonnée par l'hôpital Antoine-Béclère (promoteur AP-HP dans le cadre d'un partenariat de recherche AP-HP/CERBA) est une étude multicentrique prospective, qui a pour objectif d'évaluer la performance du test ADNlcT21 (trisomies 13, 18 et 21) chez 900 femmes à haut risque de T21 (risque $\geq 1/250$ à l'issue du dépistage combiné du 1^{er} trimestre dite groupe à « risque modéré » et grossesses avec fœtus présentant une clarté nucale $\geq 3,5$ mm ou autres signes d'appel échographiques dite à « haut risque »).

Tableau 5 Principaux résultats des études françaises

Étude française	Type d'étude	Population d'étude	Principaux résultats préliminaires	Commentaires
DANNI Résultats de l'étude non publiés	Étude prospective multicentrique	Population à haut risque : 600 femmes	- Se : 100 % (IC ₉₅ % : 94,2-100) - Sp : 100 % (IC ₉₅ % : 99,2-100) - Taux d'échec du test ADNlcT21 : 0,5 %	Inclusion d'un effectif faible de T21 (manque de puissance)
DEPOSA Résultats de l'étude non publiés	Étude prospective interventionnelle multicentrique	Population générale (focus sur les grossesses après AMP) : 933 femmes (premier bilan sur 658 femmes, dont 14 % de femmes enceintes après une AMP)	- Performances du test ADNlcT21 en cas de grossesses gémellaires : Se (100 %) et Sp (99,8 %) - Pas d'augmentation significative des résultats ininterprétables des tests ADNlcT21 entre les grossesses spontanées et les grossesses obtenues par AMP (0,9 % vs. 0,5 %) - Résultats provisoires (recueil des issues de grossesse en cours).	Population d'étude plus âgée que la population française (moyenne d'âge de 36 ans)
SAFE 21 Résultats de l'étude non publiés	Étude prospective randomisée multicentrique	Population à haut risque de T21 : 2 111 femmes enceintes (dont 1049 avec un test ADNlcT21 et un examen invasif à visée diagnostique).	<i>Recueil des issues de grossesse et données d'étude en cours d'analyse.</i>	
SEHDA Résultats de l'étude publiés (Benachi <i>et al.</i> (24))	Étude en population à haut risque de T21	Population à haut risque de T21 : 900 femmes enceintes, (510 femmes sans SAE et 376 avec SAE)	- Dans la population globale, Se : 100 % (IC ₉₅ % : 95,3-100), Sp : 99,9 % (IC ₉₅ % : 99,3-100). - Taux de de résultats ininterprétables: 0,7 %. - Environ 8 % des anomalies chromosomiques pathogènes ne seront pas diagnostiqués par test ADNlcT21 chez les femmes ayant des	Population d'étude plus âgée que la population française (moyenne d'âge de 35 ans).

			SAE.	
AMP : Assistance médicalisée à la procréation ; SAE : signes d'appel échographiques ; Se : sensibilité ; Sp : spécificité ; IC _{95 %} : Intervalle de confiance à 95 %.				

3.2.2 Utilisation des tests ADNlcT21 en France et à l'étranger en 2016

► France métropolitaine

Conformément à la réglementation en fin 2016, l'utilisation des tests ADNlcT21 en dépistage prénatal de la T21 n'est pas prise en charge par l'Assurance maladie. L'Ansm recommande que seuls les tests ayant un marquage CE soient préconisés. La prise en charge de ces tests nécessite leur inscription à la nomenclature (NABM).

Les sociétés savantes françaises (ACLF (25) et CNGOF (26)) ont tendance à recommander l'utilisation des tests ADNlcT21 en 2^e ligne pour les femmes enceintes ayant un risque de T21 fœtale $\geq 1/1000$ quelle que soit la procédure de dépistage standard utilisée et à l'exclusion de celles ayant des signes d'appel échographiques ou une CN $\geq 3,5$ mm (Tableau 6). D'autres critères que le niveau de risque de T21 estimé par le dépistage standard, sont pris en compte pour recommander l'utilisation des tests ADNlcT21 en 2^e ligne : 1) la femme enceinte âgée de plus de 38 ans qui n'a pas bénéficié du dépistage standard ; 2) un des parents est porteur d'une translocation robertsonienne impliquant le chromosome 21 ; 3) grossesse multiple, marqueurs sériques atypiques ; 4) la femme enceinte qui a un antécédent de grossesse avec T21.

Tableau 6 Avis d'experts sur la place du test ADNlcT21 dans le dépistage de la T21 fœtale en France

<p>Association des cytogénéticiens de langue française en 2015 version-1 et version 2 (25): - L'ACLF a tout d'abord recommandé (version 1) les tests ADNlcT21 en 2^e ligne chez les femmes enceintes (à l'exclusion des femmes ayant des signes d'appel échographiques) ayant une CN < 3,5 mm et un niveau de risque de T21 $\geq 1/250$ quelle que soit la procédure de dépistage standard utilisée (dépistage combiné du 1^{er} trimestre, dépistage séquentiel intégré et dépistage par les marqueurs sériques seuls du 2^e trimestre). - Dans la version 2 de leurs recommandations, l'ACLF a modifié l'indication des tests ADNlcT21 en 2^e ligne, proposés aux femmes enceintes ayant un niveau de risque de T21 $\geq 1/1000$ quelle que soit la procédure de dépistage standard utilisée (dépistage combiné du 1^{er} trimestre, dépistage séquentiel intégré et dépistage par les marqueurs sériques seuls du 2^e trimestre) et toujours à l'exclusion des femmes ayant des signes d'appel échographiques. Les recommandations de l'ACLF publiées en 2015 ont été portées conjointement en 2016 par l'ACLF et le Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF).</p>
<p>Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF) en 2016 (26) : - Le CNGOF a recommandé les tests ADNlcT21 en 2^e ligne pour les femmes enceintes (à l'exclusion des femmes ayant des signes d'appel échographiques) ayant une CN < 3,5 mm et un niveau de risque de T21 $\geq 1/1000$ quelle que soit la procédure de dépistage standard utilisée (dépistage combiné du 1^{er} trimestre, dépistage séquentiel intégré et dépistage par les marqueurs sériques seuls du 2^e trimestre).</p>

► Polynésie française

La Polynésie française a intégré ces tests dans le dépistage de la T21 (inscription en 2015 à la nomenclature des actes de biologie médicale) tout en spécifiant leur utilisation en 2^e ligne, ainsi que la population cible²¹ :

- femme enceinte à risque accru de T21 fœtale (risque $\geq 1/250$) après une estimation du risque par un dosage des marqueurs sériques en l'absence d'hyperclarté nucale (clarté nucale < 95^{ème} percentile) ;

²¹ La Polynésie française, collectivité d'Outre-mer régie par la loi organique n° 2004-192 du 27 février 2004, est, conformément à son statut, compétente et autonome en matière de protection sociale.

- femme enceinte appartenant à un groupe à un risque accru, en l'absence de tout signe d'appel échographique (femme ayant un antécédent de grossesse avec aneuploïdie foétale, couples dont l'un des membres est porteur d'une translocation robertsonienne impliquant un chromosome 13 ou 21) ;
- femme enceinte ≥ 38 ans n'ayant pas pu bénéficier d'une évaluation du risque d'aneuploïdie foétale par un dosage des marqueurs sériques, en l'absence de tout signe d'appel échographique ; femmes ayant une grossesse multiple en cours, sans hyperclarté nucale ou autre anomalie échographique.

► Pays étrangers

Les procédures de dépistage de la T21 foétale varient selon les pays et les pratiques en matière de dépistage sont hétérogènes, étant soumises à des contraintes économiques, culturelles, sociales et éthiques qui auront un impact sur la décision d'introduire ou non des tests ADNlcT21 dans la procédure de dépistage. Néanmoins, il peut être noté que :

- la plupart des pays européens proposent un dépistage de la T21 foétale à toutes les femmes enceintes par un dépistage combiné du 1^{er} trimestre de la grossesse ou, à défaut, un dosage de marqueurs sériques au 2^e trimestre ;
- les grandes différences observées entre les pays concernant les procédures de dépistage proposées sont : l'absence de législation pour certains pays, une recherche d'anomalies morphologiques ou sérologiques différente au cours des 1^{er} et 2^e trimestres de grossesse, une amniocentèse proposée systématiquement aux femmes à partir de 35 ans (Danemark, Royaume-Uni) alors que la France ne propose plus d'établir un diagnostic cytogénétique sur le seul critère de l'âge maternel (27, 28).

Entre 2010 et 2016, 23 recommandations ou avis d'experts, fondés sur une évaluation de la performance des tests ADNlcT21 ont été publiés (cf. Annexe 4), dont deux comportaient une évaluation économique (Canada et Belgique).

- La plupart des pays ayant émis des recommandations sur les tests ADNlcT21 concluent à une performance élevée de ces tests (Tableau 7).
- Une majorité préconise une utilisation des tests ADNlcT21 en 2^e ligne, après la procédure de dépistage standard (les tests ADNlcT21 étant réservés aux femmes considérées comme ayant un haut risque de T21 foétale sur la base de critères prédéfinis).
- Le Conseil supérieur de la santé belge recommande l'introduction du test ADNlcT21 en 1^{re} ligne. Toutefois, avant mise en œuvre, il est précisé que les modalités techniques devront être définies (phase pilote) ainsi que les conditions déontologiques et éthiques.
- Aucun pays ne recommande d'utiliser les tests ADNlcT21 en 1^{re} ligne en remplacement de la procédure de dépistage standard en cours, excepté l'Italie, les Pays-Bas et, dernièrement, les États-Unis.
- Trois sociétés savantes recommandent l'utilisation du test ADNlcT21 en 2^e ligne chez les femmes avec un risque intermédiaire de T21 :
 - la Fédération internationale de gynécologie et d'obstétrique (29) propose après un dépistage combiné du 1^{er} trimestre, un test ADNlcT21 pour un intervalle de risque estimé [1/2500, 1/100[; et pour les femmes à très haut risque ($\geq 1/100$) soit un test ADNlcT21, soit un caryotype foetal ;
 - la *Swedish Society of Obstetrics And Gynecology* (30) propose, après un dépistage combiné du 1^{er} trimestre, un test ADNlcT21 pour un intervalle de risque estimé [1/1000, 1/50[; et pour les femmes à très haut risque ($\geq 1/50$) soit un test ADNlcT21, soit un caryotype foetal ;
 - les recommandations autrichiennes et allemandes proposent l'utilisation du test ADNlcT21 en 2^e ligne, chez les femmes ayant après dépistage combiné du 1^{er} trimestre un risque intermédiaire de T21 compris entre [1/1000 et 1/10[ou [1/500 et 1/10[(seuil de risque bas en cours de réflexion). Dans ce cadre, elles préconisent également qu'un caryotype foetal soit proposé d'emblée aux femmes ayant un niveau de risque de T21 foétale $\geq 1/10$ ou une clarté nucale $> 3,5$ mm ou des signes d'appel échographiques (31) ;
 - La Suisse recommande l'introduction des tests ADNlcT21 chez les femmes ayant un risque de T21 estimé $\geq 1/1\ 000$ après un dépistage standard.

Les éléments rapportés par les auteurs des recommandations ou avis qui sous-tendent la restriction d'utilisation des tests ADNlcT21 sont les suivants : des données insuffisantes sur des populations spécifiques (grossesses multiples, don d'ovocytes, grossesses FIV), ou pour les femmes enceintes à faible risque de T21 fœtale (études de faible effectif), un manque d'études empiriques évaluant la performance des tests ADNlcT21 dans le contexte d'un dépistage en situation réelle et l'impossibilité de transposer les données de la littérature au contexte du pays, ainsi que l'absence de prise en compte des problématiques éthiques et sociétales ou de l'impact économique de l'introduction des tests ADNlcT21.

Plusieurs pays proposent déjà ou envisagent de proposer une prise en charge des tests ADNlcT21 dans la procédure de dépistage de la trisomie 21 :

- Suisse : un remboursement des tests ADNlcT21 a été mis en place en juillet 2015 pour l'ensemble des femmes ayant un risque de T21 fœtale estimé $\geq 1/1\ 000$ après dépistage combiné du 1^{er} trimestre (32) ;
- Allemagne : une procédure de validation du remboursement des tests ADNlcT21 est en cours par le *Federal Joint Committee of Germany* (33) ;
- Belgique : le remboursement des tests ADNlcT21 est envisagé (avis n°66 du 9 mai 2016 du Comité consultatif de bioéthique de Belgique (34)) ;
- Pays-Bas : le remboursement des tests ADNlcT21 est prévu pour avril 2017 par le *Health Council of the Netherlands* (35).

Tableau 7 Recommandations et avis d'experts internationaux sur la place des tests ADNlcT21 dans le dépistage de la T21 fœtale, fondés sur une évaluation de la performance des tests ADNlcT21

Recommandations/Avis	Pays (institutions* ou sociétés savantes)
Test ADNlcT21 recommandé en 2^e ligne chez les femmes enceintes à haut risque de T21	
<ul style="list-style-type: none"> - Maintenir le dépistage combiné du 1^{er} trimestre comme test de 1^èe ligne. - Recommander le test ADNlcT21 chez les femmes ayant un haut risque de T21 (dépistage standard positif). 	Canada (36, 37) Australie-Nouvelle-Zélande (38) États-Unis (39, 40) Israël (41) Groupements internationaux (42-44) Royaume-Uni (45) Pays-Bas (46)
Test ADNlcT21 recommandé en 2^e ligne chez les femmes enceintes avec un niveau seuil de risque de T21 intermédiaire	
<ul style="list-style-type: none"> - Prise en charge, depuis juillet 2015 par l'assurance obligatoire des soins, des tests ADNlcT21 pour les femmes ayant un dépistage combiné du 1^{er} trimestre en 1^{re} ligne avec risque de T21 $\geq 1/1000$. 	Suisse (32)
<ul style="list-style-type: none"> - Test ADNlcT21 en 2^e ligne chez les femmes enceintes ayant un niveau de risque de T21 compris entre $[1/2500$ et $1/100[$ au dépistage combiné du 1^{er} trimestre. - Test ADNlcT21 ou caryotype fœtal d'emblée pour les femmes ayant un haut niveau de risque de T21 au dépistage combiné du 1^{er} trimestre (risque $\geq 1/100$). 	Groupement international (29)
<ul style="list-style-type: none"> - Test ADNlcT21 en 2^e ligne chez les femmes ayant un risque intermédiaire de T21 compris entre $[1/1000$ et $1/50[$ au dépistage combiné du 1^{er} trimestre. - Test ADNlcT21 en 1^{re} ligne ou caryotype fœtal d'emblée pour les femmes avec un haut risque $\geq 1/50$. 	Suede (30)
<ul style="list-style-type: none"> - Test ADNlcT21 en 2^e ligne chez les femmes ayant un risque intermédiaire de T21 compris entre $[1/1000$ et $1/10[$ ou $[1/500$ et $1/10$ au dépistage combiné du 1^{er} trimestre (en cours de réflexion). - Caryotype fœtal d'emblée pour les femmes avec un risque de T21 fœtale au dépistage combiné du 1^{er} trimestre $\geq 1/10$ ou une clarté nucale $> 3,5\text{mm}$ ou des signes d'appel échographiques. 	Autriche, Allemagne, Suisse (31)
Test ADNlcT21 recommandé en 1^{re} ligne (à la place du dépistage par marqueurs sériques)	
<ul style="list-style-type: none"> - Remplacer le dépistage combiné du 1^{er} trimestre par le test ADNlcT21 en 1^{re} ligne. 	Italie (47), Pays-bas (35), États-Unis (48)
<ul style="list-style-type: none"> - Proposer à toutes les femmes enceintes une consultation en génétique (y compris en cas de grossesses multiples, ou dans le cadre d'un don d'ovocytes). 	Italie (49)

Place des tests ADN libre circulant dans le sang maternel dans le dépistage de la T21 fœtale

- Pour les femmes ayant une grossesse multiple ou une grossesse faisant suite à un don d'ovocytes, le test ADNlcT21 peut être utilisé sous réserve de vérifier sa validité auprès des laboratoires.	États-Unis (48)
<u>Pas de prise de position sur la place des tests ADNlcT21</u>	
- Insuffisance de données ne permettant pas de se prononcer sur la place des tests ADNlcT21 dans le dépistage de la T21 fœtale.	Belgique (50) Australie (51) Canada (52)
- Les tests ADNlcT21 peuvent être introduits dans la procédure de dépistage prénatal de la T21 et ce pour l'ensemble des femmes enceintes. Toutefois, les modalités techniques doivent être définies (phase pilote) ainsi que les conditions déontologiques et éthiques (fondées sur une évaluation bénéfice/risque, pas de prise en compte du coût du test).	Belgique (53)
<p>§ : à noter que la sensibilité et spécificité du dépistage standard combiné du 1^{er} trimestre sont respectivement de 85 % et 95 % et celles du test ADNlcT21 en 1^{re} ligne sont respectivement de 99,4 % et 99,9 % ;</p> <p>* : institution nationale ;</p> <p>¥ : inclut une évaluation économique.</p> <p>Sources : Recommandations et avis d'experts internationaux en français ou Anglais, fondés sur une évaluation de la performance des tests ADNlcT21 (exclusion des recommandations/avis fondé sur dimension éthique ou juridique).</p>	

4. Revue de la littérature médico-économique

4.1 Synthèse

Une revue systématique de la littérature portant sur les études médico-économiques relatives au test ADNlcT21 a été réalisée sur une période allant de 2009 au 4 avril 2016. Il s'agit d'une actualisation de la recherche réalisée par le Centre fédéral d'expertise des soins de santé belge (KCE) (50) entre 2009 et 2013. La stratégie de recherche considérait les études médico-économiques dans lesquelles l'intervention ou le comparateur était le test ADNlcT21 chez les femmes ayant une grossesse monofœtale.

Critères d'inclusion (Méthode PICOS)

<i>Population</i>	Femmes ayant une grossesse monofœtale
<i>Intervention</i>	Test ADNlcT21
<i>Comparator</i>	Test de dépistage de la trisomie 21
<i>Outcomes</i>	/
<i>Study type</i>	Evaluation médico-économique

Seules les études de minimisation de coût, coût-efficacité, coût-utilité, coût-conséquences et coût-bénéfices ont été incluses. Les publications dans une autre langue que le français ou l'anglais ont été exclues.

Vingt-deux études médico-économiques ont été incluses et analysées dont une pendant la veille bibliographique. Les études ont été majoritairement exclues pour les raisons suivantes : type d'étude (n = 61), intervention non pertinente (n = 19), doublons (n = 14).

Les évaluations médico-économiques ont été réalisées dans les **pays** suivants : États-Unis (n = 9), Canada (n = 2), Australie (n = 2), Belgique (n = 2), Royaume-Uni/Angleterre (n = 4), Allemagne (n = 1), Pays-Bas (n = 1), Suède (n = 1).

Dans près de 41 % des publications (n = 9), au moins un des auteurs avait un **conflit d'intérêt** avec une société privée fabriquant ou commercialisant un test ADNlcT21.

Les **études** identifiées sont majoritairement de type coûts-conséquences (n = 12/22), c'est-à-dire que les résultats d'efficacité et de coûts sont rapportés séparément. Dix études calculent des RDCR (ratio différentiel coût-résultat) dont une seule intégrant les QALYs (« Quality-adjusted life year » ou année de vie pondérée par la qualité).

Les **types de modèle** rapportés (n = 19) étaient des arbres de décision (n = 13), des modèles de probabilité de transition multi-états (n = 3), et des descriptions statistiques des résultats sur des données rétrospectives (n = 3).

Les **populations modélisées** étaient majoritairement des femmes enceintes éligibles au dépistage dans un espace géographique donné (n = 16). Trois études portaient uniquement sur la population des femmes

enceintes considérées comme ayant un haut risque²² de T21 fœtale et trois études ne mentionnaient pas clairement la population modélisée.

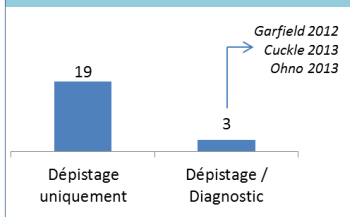
Treize études ont appliqué un **horizon temporel** court correspondant à la durée de la grossesse. Cinq études ont appliqué un horizon temporel vie entière, intégrant une actualisation dans la plupart des cas. Quatre études n'ont pas précisé l'horizon temporel utilisé.

Les **stratégies de dépistage étudiées** étaient :

- des stratégies standard (ex : dépistage combiné du 1^{er} trimestre ou séquentiel intégré) (n = 19/22) ;
- des stratégies incluant un test ADNlcT21 en 1^{re} ligne, "stratégie universelle" (n = 16/22) ;
- des stratégies incluant un test ADNlcT21 en 2^e ligne, "stratégie conditionnelle" (n = 18/22). La plupart des études ont utilisé un seuil de risque de 1/300 et/ou un seuil variant entre 1/150 et 1/1600. Quatre études ont inclus dans leur analyse de référence plusieurs seuils de risque ;
- des stratégies incluant un test ADNlcT21 en stratégie hybride (n = 2/22) : test ADNlcT21 proposé en 1^{re} ligne à toutes les femmes enceintes au-delà d'un certain âge et pour les autres, en 2^e ligne, en fonction des résultats du dépistage standard.
- Seulement trois études ont considéré la possibilité de remplacer le caryotype fœtal par un test ADNlcT21.

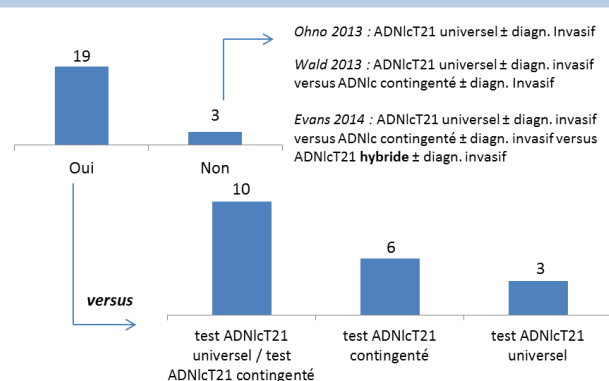
Articles sélectionnés (n=22) : Répartition des publications

Quel est l'objectif du test ADNlcT21 étudié ?



Quelles sont les stratégies comparées dans l'évaluation médico-économique ?

Une stratégie conventionnelle est-elle comparée ?



Dépistage incluant test ADNlcT21 universel / test ADNlcT21 contingenté (10/22)
Cuckle 2013, Ayres 2014 (+ stratégie de dépistage test ADNlcT21 hybride), Beulen 2014, Morris 2014, Neyt 2014, Okun 2014, Yan 2014, Kagan (Geb) 2015, Kagan (Ult) 2015, Walker PLO 2015

Dépistage incluant test ADNlcT21 contingenté (6/22)
Garfield 2012, O'Leary 2013, Song 2013, Conner 2015, Gyselaers 2015, Chitty 2016

Dépistage incluant test ADNlcT21 universel (3/22)
Benn 2015, Fairbrother 2015, Walker (Pre) 2015

Un **taux d'échec du test ADNlcT21**²³ non-nul était modélisé et rapporté dans 11 études et variait entre 1,2 % et 5 %. Suite à cet échec, les auteurs proposaient un examen invasif pour caryotype fœtal (n = 6/11) ou 2^e test ADNlcT21 (n = 3).

²² Le haut risque était défini à partir des résultats du test de dépistage précédant et/ou les caractéristiques des femmes (ex : âge, histoire médicale ou familiale).

²³ Le résultat du test ADNlcT21 peut être ininterprétable du fait de problèmes techniques.

Le taux de recours au dépistage avec le test ADNlcT21 était rapporté dans 15 publications et variait entre 65 % et 100 %, en fonction du seuil de risque considéré et de l'âge des femmes enceintes. La plupart du temps, une hypothèse de 100 % était faite par les auteurs. Une étude anglaise (Chitty, 2016 (54)) a utilisé un taux observé en vie réelle (91,0 % pour un seuil de risque $\geq 1/150$).

Le taux de performance des tests ADNlcT21 était rapporté dans toutes les publications : sensibilité, spécificité, et un taux de détection compris entre 99,6 % et 100 % (n = 21) et une valeur prédictive positive de 90,9 % (Chitty, 2016 (54)).

Le taux de pertes fœtales liées aux examens invasifs était rapporté dans neuf études et variait entre 0,5 % et 1 %.

Les **types de coûts** inclus étaient, par ordre décroissant de fréquence : les coûts liés au dépistage (n = 22), au diagnostic (n = 21), à l'échographie (n = 21), à la consultation médicale (n = 9), à l'IMG (n = 9), à la prise en charge des enfants porteurs de T21 (n = 9), aux pertes fœtales spontanées (n = 4).

Les **types de résultats** les plus fréquemment rapportés par les auteurs étaient le coût total par stratégie de dépistage (n = 16), le nombre de pertes fœtales associées aux examens invasifs de confirmation diagnostique (n = 15) et le nombre de cas de trisomie 21 détectés (n = 15).

Les conclusions telles que rapportées par les auteurs :

Les publications préconisaient toutes l'utilisation du test ADNlcT21 (n = 21/21).

Les tests ADNlcT21 étaient plus efficaces lorsqu'ils étaient utilisés comme des tests de dépistages plutôt que comme des tests diagnostiques (n = 2/2).

La stratégie de dépistage avec test ADNlcT21 en 2^e ligne (stratégie conditionnelle) était :

- plus efficace que les stratégies standards en termes de nombre de T21 diagnostiquées en prénatal, de réduction des pertes fœtales liées aux examens invasifs et ce, pour un coût similaire [coût total stratégie ADNlcT21 conditionnelle / coût total stratégie, entre 0,8 and 1,2 suivant les publications] ;
- sensiblement moins chère qu'une stratégie universelle [coût total stratégie universelle / conditionnelle, entre 1,9 et 16,7 suivant les publications].

Les variables les plus sensibles dans les analyses de sensibilités étaient : le coût unitaire du test ADNlcT21, le pourcentage de femmes enceintes ayant un accès au test (variable selon le seuil de risque), le taux de performance des stratégies de dépistage, le taux de recours au dépistage et aux examens de confirmation diagnostique.

A noter, Chitty *et al.*, 2016 (54) précisaient qu'à l'issue de l'étude observationnelle anglaise, environ un tiers des femmes enceintes avec un test ADNlcT21 positif avaient décidé de poursuivre leur grossesse, suggérant que le taux élevé de recours au test ADNlcT21 incluait des femmes enceintes à la recherche d'informations supplémentaires pour se préparer à la naissance d'un enfant porteur d'une T21, et pas nécessairement pour prendre une décision quant à une IMG potentielle.

Au jour de cette revue systématique de la littérature, aucune étude médico-économique française des tests ADNlcT21 n'est publiée. Au total, les modèles les plus publiés sont des arbres de décision avec un horizon temporel court, retenant la perspective du payeur et seulement les coûts liés au dépistage, suivi de grossesse et diagnostic. Les analyses menées étaient le plus fréquemment des études de coûts-conséquences.

Ces résultats sont difficilement transposables au contexte français :

- les stratégies standards de dépistage sont hétérogènes entre publications, notamment en ce qui concerne le seuil de risque utilisé pour proposer un examen invasif à visée diagnostique ;
- les données clés des modèles sont pays-dépendantes : taux de recours au dépistage, coût unitaire du test ADNlcT21 et seuil de risque.

Un modèle médico-économique spécifique au contexte français est donc nécessaire pour apprécier l'efficacité du test ADNlcT21 en fonction de sa place dans la procédure de dépistage en France. Les résultats de cette revue systématique permettront de mettre en perspective la méthode et les résultats du modèle français avec la littérature publiée.

4.2 Méthode

4.2.1 Stratégie de recherche

Une revue systématique de la littérature portant sur les études médico-économiques relatives aux tests ADNlcT21 a été réalisée sur une période allant de 2009 à fin 2016. Il s'agit d'une actualisation de la recherche réalisée par le Centre fédéral d'expertise des soins de santé belge (KCE) (50) entre 2009 et 2013. Les publications retenues par le KCE ont donc été considérées comme identifiées de façon indépendante.

Les bases de données consultées ont été (Tableau 8) : 1) Medline par Pubmed, 2) le NHS EED (National Health Service Economic Evaluation) via le site Internet des CRD (Centers for reviews and dissemination), 3) Embase par Proquest.

Par ailleurs, une recherche manuelle a été menée le 2 décembre 2015 sur les sites Internet de l'ensemble des instituts d'HTA (Health Technology Assessment) affiliés à l'INAHTA (International Network of Agencies for Health Technologies Assessment) et de neuf autres agences d'HTA²⁴ ne faisant pas partie de l'INAHTA (Tableau 8).

La stratégie de recherche considérait les études médico-économiques (c.à.d. les études comparant au moins deux interventions de santé en matière de coûts et de résultats) portant sur le test ADNlcT21 chez les femmes enceintes ayant une grossesse monofœtale. Des précisions complémentaires sur la stratégie de recherche documentaire sont disponibles dans les annexes (Annexe 4, Tableau 89 et Tableau 90).

²⁴ ICTAHC *Israel Center for Technology Assessment in Health Care Israel*, MSAC *Medicare Services Advisory Committee Australia*, NHS QIS *Quality Improvement Scotland United Kingdom*, BCBS TEC *Blue Cross and Blue Shield Association's Technology Evaluation Center (TEC) USA*, CHE *Centre for Health Economics United Kingdom*, FDA U.S. *Food and Drug Administration USA*, NHS *National Health Service United Kingdom*, NICE *National Institute for Clinical Excellence United Kingdom*, PHARMAC *Pharmaceutical Management Agency New Zealand*.

Tableau 8 Bases de données consultées

Bases de données	Fenêtre temporelle
MEDLINE par PubMed	01/11/2013 au 04/04/2016
EMBASE par Proquest	Janvier 2013 à août 2015 ²⁵
NHS EED et NHS HTA par CRD	01/11/2013 au 04/04/2016
Recherches manuelles (sites de tous les membres de l'INAHTA + 9 autres agences de HTA ne faisant pas partie de l'INAHTA)	02/12/2015
Prise en compte des articles inclus dans la RSL du KCE	Janvier 2009 à novembre 2013

Une veille bibliographique a également été menée jusqu'au 06/12/2016.

4.2.2 Critères d'exclusion

Des critères d'exclusion prédéfinis ont été appliqués sur l'ensemble des publications identifiées, y compris sur les publications identifiées par le KCE dans le cadre de sa revue systématique de la littérature :

- autres types d'études (non médico-économiques) : seules les études de minimisation de coût, de coût-efficacité, de coût-utilité, de coût-conséquences et de coût-bénéfices ont été incluses ;
- test ADNlcT21 ne faisant pas partie des interventions ou comparateurs ;
- grossesses multiples ;
- études *in vitro* ;
- population d'études autre que les femmes enceintes ;
- informations manquantes : présence uniquement des sections « titre » et « résumé », autres sections vides ;
- doublons ;
- langue autre que français ou anglais.

La sélection des articles pertinents s'est faite en deux étapes et par deux personnes. Premièrement, la sélection s'est faite sur le titre et le résumé. Les articles retenus ont ensuite tous été sélectionnés sur texte intégral. La sélection a été réalisée d'emblée sur texte intégral lorsque les résumés n'étaient pas disponibles et les titres des articles ambigus. En cas de désaccord entre les sélections effectuées par les deux personnes, une troisième personne était chargée de lire et d'appliquer les critères de sélection sur la publication concernée.

4.3 Résultats

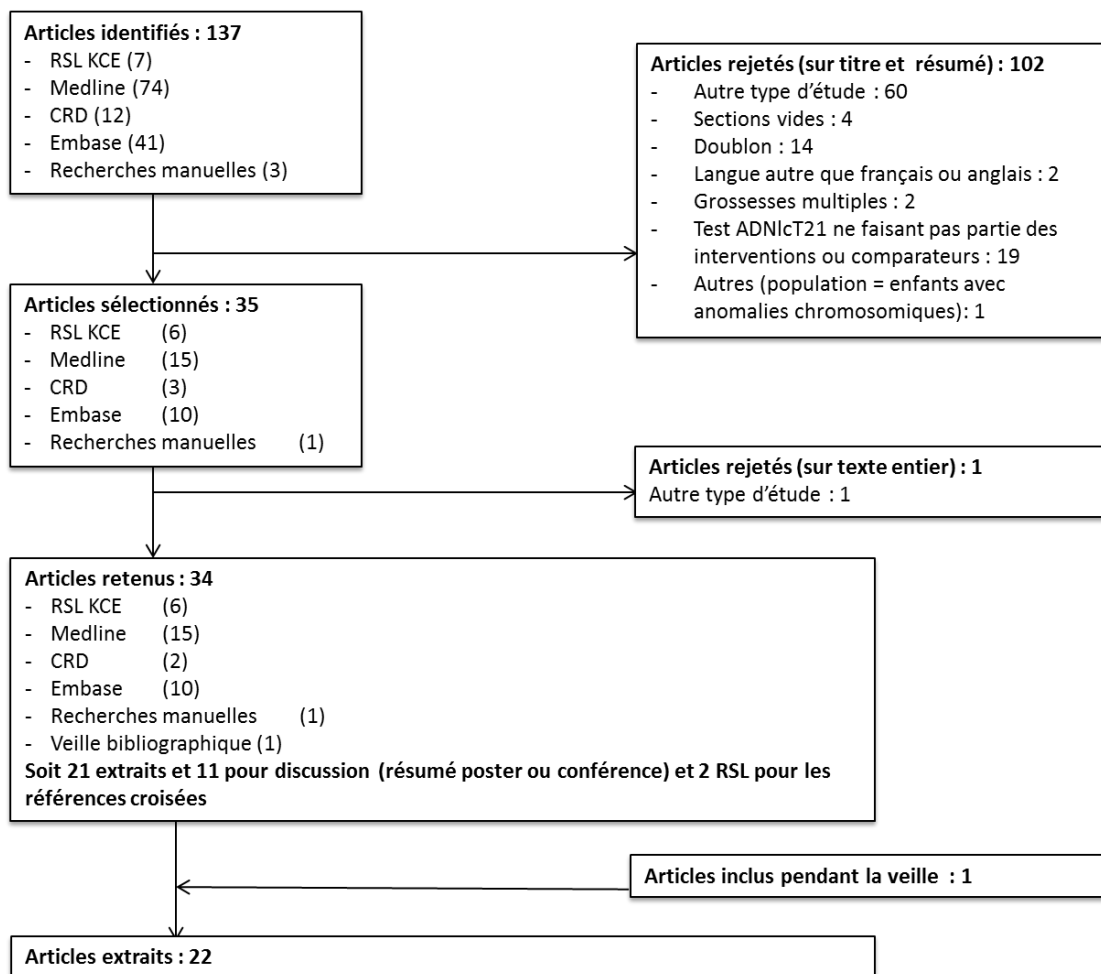
4.3.1 Publications identifiées

Après application des critères d'exclusion sur les articles identifiés dans les différentes bases de données, 34 articles ont été retenus dans le cadre de la revue systématique de la littérature (RSL) (Figure 2). Parmi ces 34 articles, 21 ont été extraits et analysés. Un article supplémentaire a été ajouté pendant la veille. Les données extraites sont rapportées en annexe (Annexe 4, Tableau 91).

Un contrôle qualité sur l'ensemble des données extraites a été effectué par une 2^e personne pour huit publications sur 22. Un contrôle qualité des données extraites de la section « résultats » a été réalisé par une 2^e personne pour l'ensemble des publications. Onze autres publications ont alimenté la discussion car il s'agissait de résumés de posters ou de conférences. Deux revues de la littérature ont servi de contrôle qualité pour les références croisées (50, 55).

²⁵ L'actualisation d'Embase n'a pas été réalisée sur la période août 2015 à avril 2016. Seuls des résumés de communication avaient été inclus via cette base. Or les résumés n'ont pas été extraits pour la RSL mais ont uniquement permis d'étayer la discussion.

Figure 2 PRISMA Diagramme

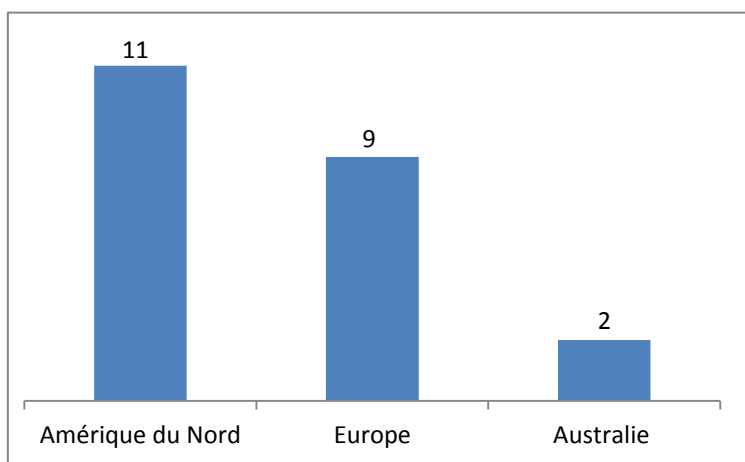


Les références des 22 publications retenues pour cette revue sont disponibles en annexe (Tableau 89 de l'Annexe 4).

4.3.2 Pays

L'évaluation médico-économique de l'introduction des tests ADNcT21 a suscité un intérêt croissant ces quatre dernières années au vu de l'augmentation des publications avec parmi les articles retenus : un seul publié en 2012, cinq en 2013, sept en 2014, huit en 2015 et un en 2016.

Les évaluations médico-économiques ont été réalisées dans huit pays : États-Unis (n = 9), Canada (n = 2), Australie (n = 2), Belgique (n = 2), Royaume-Uni/Angleterre (n = 4), Allemagne (n = 1), Pays-Bas (n = 1), Suède (n = 1). Le pays de chaque étude est rapporté de façon détaillée en annexe (Annexe 4, Tableau 93).

Figure 3 Répartition des publications par zone géographique où se déroule l'étude médico-économique

4.3.3 Conflits d'intérêt et financement

Dans près de 41 % des publications (n = 9/22), au moins un des auteurs avait un conflit d'intérêt avec une société privée fabriquant ou commercialisant un test ADNicT21 (

Tableau 9).

Tableau 9 Conflits d'intérêt des auteurs

Conflit d'intérêt	Nombre de publications	Auteur, année, référence	Société en conflit
Société privée commercialisant un test ADNicT21	9	Fairbrother <i>et al.</i> , 2015 (56) Kagan <i>et al.</i> , 2015 (57) Song <i>et al.</i> , 2013 (58)	Ariosa Diagnostics, Inc
		Ohno <i>et al.</i> , 2013 (59)	Un auteur est membre du conseil consultatif médical d'Ariosa et Cellscape mais ne reçoit pas d'argent à ce titre
		Garfield <i>et al.</i> , 2012 (60)	Verinata Health Inc
		Benn <i>et al.</i> , 2015 (61)	Natera Inc
		Evans <i>et al.</i> , 2015 (62) Cuckle <i>et al.</i> , 2013 (63)	PerkinElme
		Walker <i>et al.</i> , 2014 (64)	ARUP laboratories
Pas de conflit d'intérêt	11	Neyt <i>et al.</i> , 2014 (65) Gyselaers <i>et al.</i> , 2015 (66) Morris <i>et al.</i> , 2014 (67) Okun <i>et al.</i> , 2014 (68) Yan <i>et al.</i> , 2014 (52) Wald <i>et al.</i> , 2013 (69) Kagan <i>et al.</i> , 2015 (70) Beulen <i>et al.</i> , 2014 (71) Walker <i>et al.</i> , 2015 (72) Conner <i>et al.</i> , 2015 (73) Chitty <i>et al.</i> , 2016 (54).	NA
NR	2	Ayres <i>et al.</i> , 2014 (74) O'Leary <i>et al.</i> , (75)	

NA : Non applicable ; NR : Non renseigné

4.3.4 Choix structurants

► Type d'étude

Les études identifiées sont majoritairement de type coût-conséquences ($n = 12/22$), c'est-à-dire que les résultats d'efficacité et de coûts sont rapportés séparément.

Dix études calculent des RDCR (ratio différentiel coût-résultat) dont neuf sont des études de coût-efficacité avec des résultats sur des critères d'efficacité spécifiques ($n = 9/22$), et très rarement de type coût-utilité ($n = 1/22$) avec mesure des QALYs (« Quality-adjusted life year » ou année de vie pondérée par la qualité).

En effet, une seule étude (Ohno *et al.*, 2013 (59)) a intégré des données d'utilité dans les analyses. Il s'agit des utilités maternelles estimées en fonction du statut chromosomique du fœtus de la grossesse en cours (T21 ou non) et de ses conséquences sur un horizon temporel de 55 ans.

► Population modélisée

La majorité des études ($n = 16$) portait sur toute la population de femmes enceintes éligibles au dépistage de la T21 fœtale dans une région donnée. Trois études (Chitty, 2016 (54), Garfiel, 2012 (60) et Ohno, 2013 (59)) portaient uniquement sur la population des femmes enceintes à haut risque de T21 fœtale et trois études (Cuckle, 2013 (63), Beulen 2014 (71) et Yan 2014 (52)) ne mentionnaient pas clairement la population modélisée ou étudiée.

► Type de modèle

Treize des 22 études (Chitty 2016 (54), Ohno 2013 (59), O'Leary (75), Song 2013 (58), Benn 2015 (61), Walker 2015 (72), Fairbrother 2015 (56), Evans 2015 (62), Beulen 2014 (71), Ayres 2014 (74), Morris 2014 (67), Walker 2015 (64), et Yan 2014 (52)) ont adopté un modèle de type arbre de décision. En général, le point de départ de l'arbre de décision correspondait à la réalisation du premier test de dépistage et la fin de l'arbre correspondait à l'issue de la grossesse. Cependant, pour trois études, d'autres choix ont été faits : O'Leary 2013 (75) a arrêté son modèle au moment du rendu du diagnostic, Evans 2015 (62) et Morris 2014 (67) ont débuté leur modèle par le début de grossesse. Enfin, quatre études (Benn 2015 (61), Fairbrother 2015 (56), Ayres 2014 (74) et Yan 2014 (52)) ne précisaient pas clairement les événements correspondant au début et à la fin de leur arbre de décision.

Trois études ont utilisé un modèle de probabilité de transition multi-états (Garfiel 2012 (60), Gyselaers 2015 (66), Neyt 2014 (65)). Dans trois études les auteurs ont réalisé une description statistique des résultats sur des données rétrospectives (Kagan 2015 (70), Wald 2013 (69), Conner 2015 (73)). Enfin trois études n'ont pas précisé le modèle utilisé (Cuckle 2013 (63), Kagan 2015 (57), Okun 2014 (68)).

► Perspective

Dans la plupart des études, la perspective n'était pas précisée. Lorsqu'elle était précisée, les appellations et leur signification étaient variables en fonction des auteurs. Les perspectives, telles que rapportées par les auteurs dans les publications, sont disponibles dans le tableau ci-dessous.

Tableau 10 Perspectives reportées par les auteurs

Perspective	Nombre de publications	Référence
Payeur	N=5	Gyselaers 2015 (66), Yan 2014 (52), Neyt 2014 (65), Walker 2015 (72) et Walker 2014 (64)
Sociétale	N=3	Ohno 2013 (59), Walker 2015 (72) et Walker 2014 (64)
Secteur de santé	N=1	Walker 2014 (64)
Soins	N=1	Beulen 2014 (71))
Assurance	N=1	Evans 2015 (62)
Secteur de santé publique	N=1	O'Leary 2013 (75)
Gouvernementale	N=1	Walker 2015 (72)
Programme de dépistage	N=1	Morris 2014 (67)
Comité de dépistage national du Royaume-Uni	N=1	Chitty 2016 (54),

Il est à noter que les études ayant adopté la perspective du payeur ont toutes pris en compte les coûts de dépistage de la T21 foetale, de diagnostic ainsi que ceux liés à l'interruption de grossesse. Les études ayant adopté une perspective sociétale (Ohno 2013 (59), Walker 2015 (72), Walker 2014 (64)) ont également tenu compte des coûts liés à la prise en charge des personnes porteuses d'une trisomie 21. Parmi les études n'ayant pas précisé la perspective, quatre ont intégré les coûts liés à la prise en charge des personnes porteuses d'une T21 (Benn 2015 (61), Cuckle 2013 (63), Song 2013 (58), Fairbrother 2015 (56)).

Plus précisément, dans les 11 études qui ont mentionné la ou les perspective(s) utilisée(s), les différentes perspectives ont pu être regroupées de la façon suivante :

- Beulen 2014 (71) (perspective des soins), Evans 2015 (62) (perspective de l'assurance) et Chitty 2016 (54) (perspective du comité de dépistage national du Royaume-Uni), ont pris en compte les mêmes postes de coûts (coûts de dépistage et coûts de diagnostic) mais ils ont qualifié différemment leur perspective.
- Gyselaers 2015 (66) et Neyt 2014 (65) ont pris en compte les mêmes postes de coûts (coûts du dépistage, coûts de diagnostic et coûts des IMG) et ont utilisé la même dénomination pour qualifier leur perspective, celle du payeur.
- Ohno 2013 (59), Walker 2014 (64) et Walker 2015 (72) ont pris en compte les mêmes postes de coûts (coûts du dépistage, coûts de diagnostic, coûts des IMG et coûts de prise en charge de l'enfant ayant une T21) et utilisé la même dénomination « perspective sociétale ».
- Enfin O'Leary (75) (perspective du secteur de santé publique), Yan 2014 (52) (perspective du payeur) et Morris 2014 (67) (perspective du programme de dépistage) ont pris en compte les mêmes postes de coûts (coûts du dépistage, coûts de diagnostic, coûts des IMG), mais ils ont qualifié différemment leur perspective.

Dans les deux études de Walker (64, 72), les résultats ont été donnés en fonction de plusieurs perspectives : perspective sociétale, perspective gouvernementale, perspective de santé publique et perspective du payeur.

Les perspectives telles que reportées par les auteurs et les postes de coûts intégrés, par étude, sont détaillées en annexe (Annexe 4, Tableau 95).

► Horizon temporel et taux d'actualisation

Treize études ont appliqué un horizon temporel « court » correspondant à la durée de la grossesse (Cuckle 2013 (63), Garfield 2012 (60), O'Leary (75), Gyselaers 2015 (66), Fairbro-

ther 2015 (56), Kagan 2015 (57), Neyt 2014 (65), Evans 2015 (62), Beulen 2014 (71), Morris 2014 (67), Yan 2014 (52), Conner 2015 (73), Chitty 2016 (54)).

Cinq études ont appliqué un horizon temporel vie entière (Ohno 2013 (59), Song 2013 (58), Benn 2015 (61), Walker 2015 (72) et Walker 2014 (64)) intégrant une actualisation dans la plupart des cas (Tableau 11).

Quatre ne précisait pas l'horizon temporel utilisé (Ayres 2014 (74), Okun 2014 (68), Wald 2013 (69), Kagan 2015 (70)).

Tableau 11 Actualisation des études ayant adopté un horizon temporel long

	Actualisation des coûts	Actualisation des QALYs
Ohno <i>et al.</i>, 2013 (59)	Non précisé	Oui
Song <i>et al.</i>, 2013 (58)	Oui	Non applicable
Benn <i>et al.</i>, 2015 (61)	Non précisé	Non applicable
Walker <i>et al.</i>, 2015 (72)	Oui	Non applicable
Walker <i>et al.</i>, 2014 (64)	Oui	Non applicable

► Stratégies comparées

Stratégies standards

L'appellation stratégie de dépistage standard désigne toute stratégie de dépistage n'incluant pas le test ADNlcT21 (par ex. dépistage combiné du 1^{er} trimestre ou séquentiel intégré ou par les marqueurs sériques du 2^e trimestre seuls).

Toutes les publications décrivaient une stratégie de dépistage standard pour toutes les femmes enceintes, sauf trois publications :

- Ohno 2013 (59) ne présentaient que deux stratégies incluant le test ADNlcT21 ;
- Wald 2013 (69) et Evans 2015 (62) présentaient des stratégies avec le test ADNlcT21 seul (stratégie ADNlcT21 universelle), ou associé à des dosages de marqueurs sériques. Néanmoins, le dépistage standard seul ne faisait pas partie des comparateurs du modèle.

Dans les descriptions des auteurs, le dépistage standard reposait sur le dosage de marqueurs sériques maternels, des critères échographiques, l'âge maternel et les antécédents (par exemple, familiaux, personnels et/ou médicaux), lesquels étaient plus ou moins combinés. Seul le dépistage de la T21 décrit par Kagan 2015 (70) ne considérait pas les marqueurs sériques maternels mais était fondé uniquement sur des critères échographiques et l'âge maternel (Tableau 12).

Le dépistage de la T21 variait d'une zone géographique à l'autre et pouvait intervenir au premier et/ou au 2^e trimestre de grossesse, selon la datation de la grossesse lors de l'entrée de la femme enceinte dans le processus de dépistage de la T21 et selon la durée du dépistage (Tableau 12).

La terminologie et les définitions des auteurs différaient d'une publication à l'autre. Pour davantage de lisibilité, les termes "dépistage combiné du 1^{er} trimestre", "dépistage par les marqueurs sériques seuls au 2^e trimestre", "dépistage séquentiel intégré" ont été retenus et ont été utilisés par la suite. Cependant, il est important de garder à l'esprit, en lisant ce rapport, que la définition du "dépistage séquentiel intégré" peut varier d'une publication à l'autre et ne correspond pas nécessairement à la définition retenue en France.

Remarque : les correspondances entre les termes retenus et les termes et définitions rapportés par les auteurs sont résumées en annexe (Annexe 4, Tableau 94).

Dans toutes les publications, lorsque le dépistage par stratégie standard était positif, un examen invasif à visée diagnostique (généralement par choriocentèse ou amniocentèse pour un caryotype foetal) était proposé aux femmes enceintes. Quatre publications ont également précisé que cet examen était proposé aux femmes enceintes sur le seul résultat de l'échographie lorsque la clarté nucale était supérieure à 3,5 mm (Garfield 2012 (60), Morris 2014 (67), Okun 2014 (68), Gyselaers 2015 (66)).

Tableau 12 Stratégies standards - types de de dépistage utilisés

Type de dépistage considéré	Temporalité du dépistage	Nombre de publications	Référence
Dépistage combiné du 1 ^{er} trimestre	T1	9	O'Leary 2013 (75) Walker 2015 (72) Fairbrother 2015 (56) Kagan 2015 (57) Neyt 2014 (65) Evans 2015 (62) Beulen 2014 (71) Ayres 2014 (74) Conner 2015 (73)
Dépistage combiné du 1 ^{er} trimestre ou dosage des marqueurs sériques seuls au 2 ^e trimestre de grossesse	T1 ou T2	6	Cuckle 2013 (63) Garfield 2012 (60) Gyselaers 2015 (66) Morris 2014 (67) Okun 2014 (68) Chitty 2016 (54)
Âge maternel + clarté nucale + critère échographique (DV-PIV)	T1	1	Kagan 2015 (70)
Dépistage séquentiel intégré	T1 et T2	2	Wald 2013 (69) Walker 2014 (64)
Dépistage combiné du 1 ^{er} trimestre ou dépistage séquentiel intégré	T1 Ou T1 et T2	1	Song 2013 (58)
Dépistage séquentiel intégré ou dépistage combiné du 1 ^{er} trimestre ou dosage des marqueurs sériques seuls au 2 ^e trimestre	T1 ou T1 et T2	1	Yan 2014 (52)
Dépistage combiné du 1 ^{er} trimestre ou dosage des marqueurs sériques seuls au 2 ^e trimestre ou dépistage séquentiel intégré	T1 ou T2 ou T1 et T2	1	Benn 2015 (61)

T1 : 1^{er} trimestre de grossesse, T2 : 2^e trimestre de grossesse ; DV-PIV : index de pulsatilité du canal d'Arantius (*Ductus Venosus Pulsatility Index for Veins*)

Finalité du test ADNlcT21 (dépistage / diagnostic)

La grande majorité des publications (n = 19/22) évalue uniquement l'utilisation du test ADNlcT21 dans le cadre du dépistage ; dans ces publications le diagnostic de T21 reposait uniquement sur les résultats d'un caryotype foetal. Néanmoins, dans trois publications (Garfield, 2012 (60), Ohno 2013 (59), Cuckle 2013 (63)), une stratégie incluant le test ADNlcT21 à visée diagnostique a aussi été évaluée. Dans Garfield 2012 (60) et Cuckle 2013 (63), les auteurs ont évalué une stratégie de dépistage standard suivi d'un diagnostic par test ADNlcT21 au-delà d'un seuil de risque de T21 déterminé. Dans Ohno 2013 (59), les auteurs ont étudié une stratégie utilisant d'emblée le test ADNlcT21, lequel n'était pas suivi d'une confirmation diagnostique par un caryotype foetal quel que soit le résultat. Ainsi, dans ce scénario, le test ADNlcT21 était utilisé en 1^{re} intention chez l'ensemble des femmes enceintes recourant au dépistage de la T21 et remplaçait de ce fait également le caryotype foetal.

Dépistage incluant un test ADNlcT21

Les stratégies de dépistage incluant le test ADNlcT21 ont été classées en trois catégories principales :

- Stratégie de dépistage avec test ADNlcT21 universel : toutes les femmes ayant recours au dépistage de la T21 se voient proposer en 1^{re} ligne un test ADNlcT21.
- Stratégie de dépistage avec test ADNlcT21 conditionnel : le test ADNlcT21 n'est pas proposé à toutes les femmes ayant recours au dépistage de la T21, mais seulement en 2^e ligne aux femmes enceintes au-delà d'un niveau de risque de T21 foétale défini.
- Stratégie de dépistage avec test ADNlcT21 hybride : le test ADNlcT21 est proposé à toutes les femmes ayant recours au dépistage de la T21 au-delà d'un certain âge et, en-deçà de cet âge, le test ADNlcT21 est proposé aux femmes au-delà d'un niveau de risque de T21 foétale défini de façon conditionnelle.

La qualification test ADNlcT21 conditionnel, test ADNlcT21 hybride ou test ADNlcT21 universel est utilisée par souci de simplification dans la présentation de la revue de littérature, mais il s'agit bien de faire référence à la stratégie complète de dépistage incluant un test ADNlcT21 selon sa place dans la stratégie.

Sur 22 publications, trois n'ont comparé entre elles que des stratégies incluant le test ADNlcT21 (Ohno 2013 (59), Wald 2013 (69), Evans 2015 (62) (Annexe 4, Tableau 96).

Les 19 autres publications ont comparé des stratégies standards à des stratégies incluant un test ADNlcT21. Walker 2015 (72) ont comparé également la stratégie standard à l'absence de dépistage de T21 foetale. Chitty 2016 (54) a en plus comparé au sein des stratégies ADNlcT21 conditionnel, l'accès direct ou non au diagnostic prénatal invasif pour les femmes à très haut risque. La publication de Yan 2014 (52) a stratifié les stratégies comparées en fonction de l'accessibilité géographique à une échographie permettant la mesure de la clarté nucale (Annexe 4, Tableau 97).

La stratégie de dépistage dite "hybride" a été la moins étudiée ; elle apparaissait seulement dans deux publications (Annexe 4, Tableau 98). Evans 2015 (62) ont proposé le dépistage avec test ADNlcT21 universel chez toutes les femmes de plus de 35 ans. Ayres *et al.* , 2014 (74) l'ont proposé dans deux scénarios : soit aux femmes enceintes âgées de plus de 35 ans, soit à celles de plus de 40 ans.

Kagan *et al.* 2015 (57) ont évalué une stratégie où les femmes enceintes de plus d'un certain âge étaient orientées vers un examen invasif à visée diagnostique d'emblée. Les seuils d'âge maternel de 25, 30, 35 et 40 ans ont été testés.

La majorité des publications (n = 19/22) étudiaient le dépistage avec test ADNlcT21 universel et/ou conditionnel (Tableau 13) :

- dépistage standard *versus* dépistage avec test ADNlcT21 universel (n = 3) ;
- dépistage standard *versus* dépistage avec test ADNlcT21 conditionnel (n = 6) ;
- dépistage standard *versus* dépistage avec test ADNlcT21 universel *versus* dépistage avec test ADNlcT21 conditionnel (n = 10).

Tableau 13 Publications comparant des stratégies standards et des stratégies incluant le test ADNlcT21 (hors stratégie hybride)

Stratégies comparées	Nombre de publications	Références
Dépistage standard - MS/écho. <i>versus</i> dépistage test ADNlcT21 universel	3	Fairbrother 2015 (56), Walker 2014 (64), Benn 2015 (61)
Dépistage standard - MS/écho <i>versus</i> dépistage test ADNlcT21 conditionnel	6	Garfield 2012 (60), O'Leary (75), Song 2013 (58), Gyselaers 2015 (66), Conner 2015 (73), Chitty 2016 (54)
Dépistage standard Âge/écho. (a) MS/écho. (b) <i>versus</i> dépistage test ADNlcT21 universel <i>versus</i> dépistage test ADNlcT21 conditionnel	10 (a) : 1 (b) : 9	(a) Kagan 2015 (70) (b) : Cuckle 2013 (63), Beulen 2014 (71), Morris 2014 (67), Okun 2014 (68), Yan 2014 (52), Walker 2015 (72), Kagan 2015 (57), Neyt 2014 (65), Ayres 2014 (74)

MS : marqueurs sériques ; écho. : échographie.

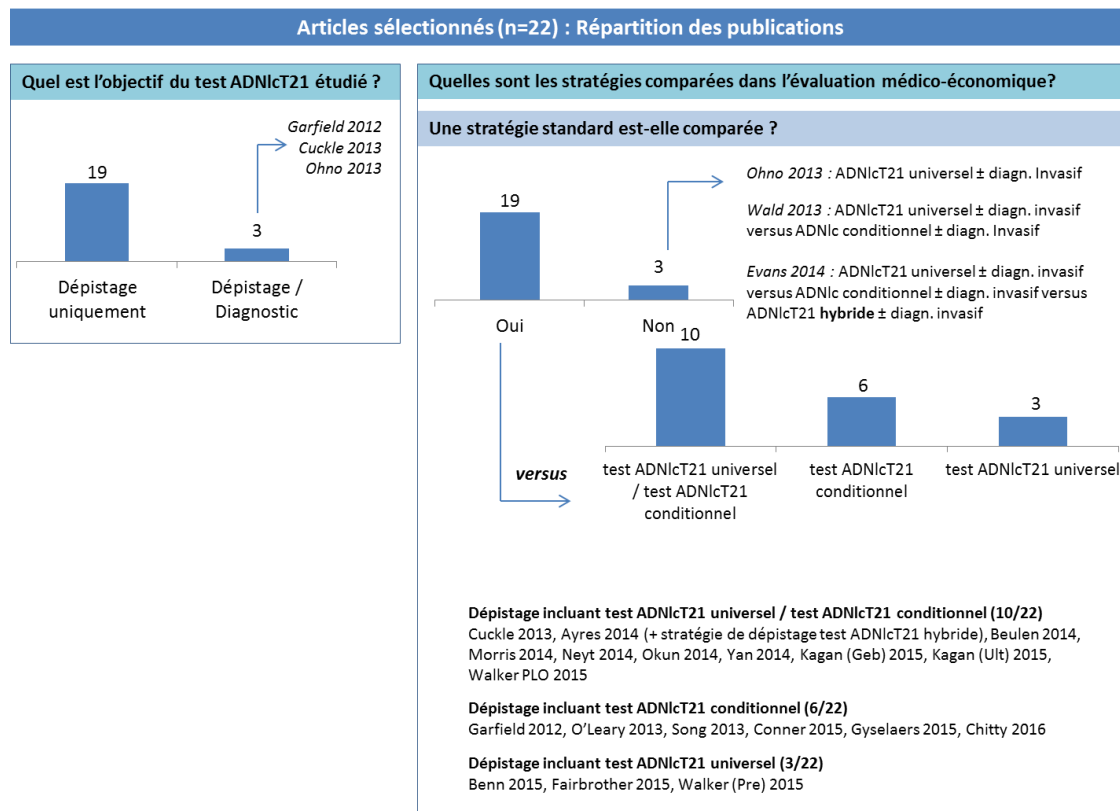
Synthèse des stratégies comparées

La Figure 4 synthétise les principales questions – relatives aux stratégies de dépistage de la trisomie 21 comparées par les auteurs – qui ont été abordées dans cette partie :

- quelle était la finalité du test ADNlcT21 ? (considéré comme un test de dépistage ou un test de diagnostic ?) ;
- quelles étaient les stratégies comparées ? (des stratégies incluant un test ADNlcT21 ou des stratégies incluant un test ADNlcT21 *versus* des stratégies standards ?).

Une attention particulière a été portée au positionnement du test ADNlcT21 dans les stratégies de dépistage testées et aux critères ou seuils retenus qui, le cas échéant, définissent ont un impact sur ce positionnement.

Figure 4 Synthèse / Stratégies comparées par les auteurs



► Niveau de risque de T21

Dans la stratégie conditionnelle, le dépistage avec test ADNlcT21 était proposé dans la grande majorité des publications aux femmes enceintes à haut risque de T21 fœtale identifié par dépistage standard (le seuil de risque pouvait varier selon les pays) (n = 15/18). Dans trois publications, il s'appliquait aux femmes enceintes à risque intermédiaire de T21 (Kagan 2015 (57), Kagan 2015 (70), Conner 2015 (73)), alors que les femmes enceintes à haut risque de T21 étaient orientées directement vers un examen invasif à visée diagnostique (Tableau 14). Pour Chitty 2016, 20 % des femmes enceintes à haut risque dans la stratégie conditionnelle accédaient directement à l'examen invasif à visée diagnostique, sans passer par le test ADNlcT21. Conner 2015 (73) ont évalué deux stratégies conditionnelles de dépistage chez les femmes enceintes à risque intermédiaire de T21, l'une avec une échographie additionnelle (stratégie standard) et l'autre avec le test ADNlcT21 (Annexe 4, Figure 18).

► Positionnement du test ADNlcT21 conditionnel : critères et seuils

Dans les publications, le test ADNlcT21 conditionnel intervenait en général suite à n'importe quelle stratégie standard déterminant un niveau de risque de T21 sur la base d'un seuil pré-défini. Néanmoins, Okun 2014 (68) ont rapporté plusieurs stratégies standards de dépistage (dépistage combiné du 1^{er} trimestre d'une part et marqueurs sériques seuls au 2^e trimestre d'autre part) mais le test ADNlcT21 conditionnel n'a été étudié qu'après la stratégie de dépistage utilisant le dépistage combiné du 1^{er} trimestre.

Les critères à partir desquels les seuils ont été définis sont renseignés dans le Tableau 14. Song 2013 (58) ont étudié une seule stratégie de dépistage avec test ADNlcT21 conditionnel mais plusieurs critères orientaient vers la réalisation du test ADNlcT21 conditionnel (*i.e.* marqueurs sériques maternels définissant le dépistage standard ou âge maternel ou antécédents personnels, familiaux et/ou médicaux). Kagan 2015 (57) ont choisi deux critères orientant vers un dépistage avec test ADNlcT21 conditionnel (par exemple, âge ou résultats du dépistage standard), lesquels définissaient deux stratégies conditionnelles comparées.

Les seuils, à partir desquels le test ADNlcT21 conditionnel était proposé, ont été documentés dans le Tableau 14 ; certaines études ont testé plusieurs seuils en analyse de référence (Evans 2015 (62), Gyselaers 2015 (66), Morris 2014 (67), Chitty 2016 (54)). Les seuils de risque variaient de 1/150 à 1/1600. Le seuil de 1/300 était le plus étudié (n = 6/18). Dans Cuckle 2013 (63), il ne s'agissait pas d'un seuil fixé mais d'une proportion de femmes enceintes participant au dépistage de la T21 foétale : un test ADNlcT21 était proposé aux 10 % à 20 % de femmes enceintes les plus à risque de T21 foétale. Dans Walker 2015 (72), le seuil optimal définissant une population à haut risque de T21 a été déterminé en minimisant les coûts totaux tout en gardant un taux de détection au moins équivalent à celui du dépistage standard. Au final, des seuils différents ont été appliqués en fonction de la perspective étudiée.

Dans 12 publications sur 18, au moins une stratégie a positionné le test ADNlcT21 conditionnel au moment où le test à visée diagnostique était proposé dans la stratégie standard. Ainsi, les seuils orientant vers le test ADNlcT21 conditionnel correspondaient aux seuils des stratégies standards au-delà desquels un examen invasif à visée diagnostique était proposé.

Tableau 14 a) Seuils à partir desquels le test ADNlcT21 est proposé de façon conditionnelle (analyse de référence), b) Seuils des stratégies standards au-delà desquels un examen invasif à visée diagnostique est proposé

Référence	Critères selon lesquels le niveau de risque de T21 est estimé	Population à laquelle est proposé le test ADNlcT21 conditionnel	Seuils à partir duquel le test ADNlcT21 est proposé (analyse de référence) ou autres critères (ex : âge)	Seuils des stratégies standards au-delà desquels un examen invasif à visée diagnostique est proposé
Cuckle 2013 (63)	Résultats du dépistage standard	Haut risque	NR (Seuil de risque correspondant à 10 % à 20 % des femmes ayant le risque de T21 estimé le plus élevé)	NR (Seuil de risque correspondant à un résultats de 3 % de faux positifs pour la population globale)
Garfield 2012 (60)			NR	Selon les procédures standardisées (non détaillé)
O'Leary 2013 (75)			1/300	1/300
Gyselaers 2015 (66)			1/300, 1/600	1/300
Walker 2015 (72)			Fonction de la perspective : - 1/1515 (sociétale) - 1/420 (gouvernement) - 1/315 (payeur)	1/270
Neyt 2014 (65)			1/300	1/300
Evans 2015 (62)			1/300, 1/1000	1/300, 1/1000
Beulen 2014 (71)			1/200	1/200
Ayres 2015 (74)			1/300	1/300
Morris 2014 (67)			Plusieurs seuils testés de 1/150 à 1/2000	1/150
Okun 2014 (68)			1/350	1/350
Wald			1/1600	1/1600

2013 (69)				
Yan 2014 (52)			NR	NR
Chitty 2016 (54)	-	-	1/150, 1/500, 1/1000	1/150
Song 2013 (58)	Âge maternel	Haut risque	35 ans ou plus	NR
	ATCD médicaux		Présence	
	Résultats du dépistage standard		NR	
	ATCD familiaux		Présence	
Kagan 2015 (57)	Âge maternel	Haut risque	25, 30, 35, 40 ans	1/250
	Résultats du dépistage standard	Risque intermédiaire	Entre 1/10 et 1/1000	
Kagan 2015 (70)	Résultats du dépistage standard	Risque intermédiaire	Entre 1/11 et 1/3000	Différents seuils sont testés : de 1/10 à 1/3000 (au-delà de 1 : examen invasif et caryotype fœtal d'emblée)
Conner 2015 (73)			Entre 1/40 et 1/1000	

ATCD : antécédents ; NR : Non renseigné.

Prise en compte par les auteurs des échecs de tests ADNlcT21

Le résultat du test ADNlcT21 peut être ininterprétable du fait de problèmes techniques (échec d'extraction de l'ADN, échec de préparation des bibliothèques, échec de séquençage) (5).

Huit publications n'ont pas mentionné les cas d'échec de tests ADNlcT21. Dans cinq publications, ces échecs n'ont pas été pris en compte mais ont été discutés par les auteurs ; le choix des auteurs de ne pas modéliser les échecs des tests ADNlcT21 reposait principalement sur une absence de consensus au regard de la conduite à tenir face à cette situation. Le modèle de Chitty 2016 (54) n'intégrait pas les 2 % d'échecs constatés dans l'étude observationnelle anglaise. Les auteurs précisait que, dans l'étude, en cas d'échec, le test ADNlcT21 était répété et les femmes enceintes ayant un risque supérieur à 1/150 pouvaient bénéficier d'emblée d'un examen invasif à visée diagnostique, si elles le souhaitaient.

Les échecs des tests ADNlcT21 ont été pris en compte dans 11 publications sur 22 (voir p. 54 « Taux d'échec du test ADNlcT21 »). Le plus fréquemment, soit le dépistage était considéré comme positif par défaut – et un examen invasif à visée diagnostique était alors proposé (n = 6) – soit un 2^e test ADNlcT21 était réalisé (n = 3) (Tableau 15). Dans ce cas, le test ADNlcT21 pouvait être répété :

- une seule fois (n = 2 études) :
 - puis un examen invasif à visée diagnostique était proposé si le résultat du 2^e test ADNlcT21 était également ininterprétable (Yan 2014 (52)) ;
 - avec un taux d'échec du 2^e test considéré égal à 0 % (Morris 2014 (67)) ;
- une ou plusieurs fois (n = 1 étude), le taux d'échec diminuant de 4 % après un premier test ADNlcT21 à 2 % pour un test ADNlcT21 répété (Neyt 2014 (65)).

Tableau 15 Intervention « post-échec test ADNlcT21 »

Intervention si échec du test ADNlcT21	Nombre de publications	Références
Échecs du test ADNlcT21 non mentionnés par les auteurs et non discutés	8	Garfield 2012 (60), Song 2013 (58), Fairbrother 2015 (56), Evans 2015 (62), Okun 2014 (68), Walker 2014 (64), Conner 2015 (73), Beulen 2014 (71)
Échecs du test ADNlcT21 non pris en compte mais discutés par les auteurs	5	Cuckle 2013 (63), Ohno 2013 (59), Benn 2015 (61), Ayres 2014 (74), Chitty 2016 (54)),
Si échec du test ADNlcT21, alors examen invasif (dépistage considéré positif)	6	O'Leary (75), Gyselaers 2015 (66), Walker 2015 (72), Neyt 2014 (65), Kagan 2015 (70) 2015, Kagan 2015 (57)
Si échec du test ADNlcT21, alors second test ADNlcT21	3	Neyt 2014 (65), Morris 2014 (67), Yan 2014 (52)
Si échec du test ADNlcT21, alors dépistage séquentiel intégré	1	Wald 2013 (69)
Si échec du test ADNlcT21, alors dépistage combiné du 1 ^{er} trimestre	1	Walker 2015 (72)

Dans trois publications, les interventions suivant un échec du test ADNlcT21 ont été différenciées en fonction de la stratégie de dépistage de T21 fœtale étudiée (test ADNlcT21 universel / test ADNlcT21 conditionnel) (Wald 2013 (69), Walker Plos 2015 (72) et Neyt 2014 (65)) (Voir Tableau 16).

Tableau 16 Intervention « post-échec test ADNlcT21 » différenciée en fonction de la stratégie étudiée

Référence	Dépistage ADNlcT21 universel	Dépistage ADNlcT21 conditionnel
Wald 2013 (69)	Dépistage séquentiel intégré	Dépistage séquentiel intégré
Walker Plos 2015 (72)	Dépistage combiné du 1 ^{er} trimestre	Examen invasif à visée diagnostique
Neyt 2014 (65)	Autre test ADNlcT21	Examen invasif à visée diagnostique

4.3.5 Paramètres des stratégies de dépistage de la T21 fœtale

► Taux de recours

Taux de recours au dépistage standard

Quinze études renseignaient le taux de recours des femmes enceintes au dépistage standard. Ce taux de recours était variable en fonction de la stratégie proposée (dépistage combiné du 1^{er} trimestre, dépistage séquentiel intégré ou dépistage par les marqueurs sériques seuls du 2^e trimestre, échographie) pour les pays offrant plusieurs modalités de dépistage. Cependant, le taux de recours global des femmes enceintes au dépistage standard se situait généralement autour de 70 %.

Quatre études ont fait l'hypothèse d'un recours de 100 % des femmes enceintes au dépistage standard.

Garfield 2012 (60) a stratifié ce taux en fonction du risque de T21 fœtale de chaque femme enceinte : les femmes enceintes n'ayant pas de facteurs de risque particuliers recouraient au dépistage combiné du 1^{er} trimestre à hauteur de 50 %, aux marqueurs sériques seuls du 2^e trimestre à hauteur de 70 % et à l'échographie du 2^e trimestre à hauteur de 90 %. Pour les femmes enceintes présentant des facteurs de risques, les taux de recours étaient respectivement de 65 %, 80 % et 95 %.

La publication de Beulen 2014 (71) différenciait quant à elle le taux de recours selon l'âge maternel : 60 % pour les femmes enceintes de moins de 36 ans et 70 % pour les femmes enceintes de plus de 36 ans.

Le Tableau 17 présente les taux de recours pour chaque étude ayant mentionné cette information.

Tableau 17 Taux de recours au dépistage standard

Référence	Taux de recours au dépistage standard
Fairbrothers 2015 (56)	Dépistage combiné du 1 ^{er} trimestre : 70 % (H)
Kagan 2015 (57)	Dépistage combiné du 1 ^{er} trimestre : 100 % (H)
Evans 2015 (62)	Dépistage combiné du 1 ^{er} trimestre : 100 % (H)
Ayres 2014 (74)	Dépistage combiné du 1 ^{er} trimestre : 100 % (H)
Walker 2015 (72)	Dépistage combiné du 1 ^{er} trimestre : 69 %
Garfield 2012 (60)	Dépistage combiné du 1 ^{er} trimestre : 50 % (BR), 65 % (HR) Dosage marqueurs sériques du 2 ^e trimestre : 70 % (RN), 80 % (HR) Echographie T2 : 90 % (RN), 95 % (HR)
Beulen 2014 (71)	Dépistage combiné du 1 ^{er} trimestre pour les femmes < 36 ans : 60% Dépistage combiné du 1 ^{er} trimestre pour les femmes ≥ 36 ans : 70 % Echographie du T2 : 91 %
Walker 2014 (64)	Dépistage séquentiel intégré : 67 %
Song 2013 (58)	Dépistage combiné du 1 ^{er} trimestre ou dépistage séquentiel intégré : 70 %
Morris 2014 (67)	Dépistage combiné du 1 ^{er} trimestre ou dépistage par les marqueurs sériques seuls du 2 ^e trimestre : 69 %
Gyselaers 2015 (66)	Dépistage combiné du 1 ^{er} trimestre ou dépistage par les marqueurs sériques seuls du 2 ^e trimestre : 80 % (estimation)
Neyt 2014 (65)	Dépistage combiné du 1 ^{er} trimestre ou dosages des marqueurs sériques du 2 ^e trimestre (ensemble) : 79 % (H)
Benn 2015 (61)	Dépistage combiné du 1 ^{er} trimestre ou dépistage par les marqueurs sériques seuls du 2 ^e trimestre ou dépistage séquentiel intégré : 70 % (H)
Okun 2014 (68)	Dépistage combiné du 1 ^{er} trimestre (55 %) ou dépistage par les marqueurs sériques seuls du 2 ^e trimestre (10 %) ou dépistage séquentiel intégré (2 %) : 67 % (globalité)
Chitty 2016 (54)	Dépistage combiné du 1 ^{er} trimestre : 66 %

BR : Bas Risque de T21 fœtale ; HR : Haut risque de T21 fœtale ; H : Hypothèse ; T2 : 2^e trimestre de grossesse.

Taux de recours au test ADNlcT21

Le taux de recours au test ADNlcT21 était renseigné dans 154 études (Tableau 18) et pour neuf d'entre-elles, il était fondé sur une hypothèse (signalée par "H" dans le tableau).

Si le test ADNlcT21 était universel, le taux de recours des femmes enceintes, renseigné dans huit publications, s'échelonnait entre 69 % et 100 %. Dans la publication de Beulen 2014 (71), ce taux variait en fonction de l'âge de la femme enceinte : 60 % pour les femmes enceintes de moins de 36 ans et 70 % pour les femmes enceintes âgées de 36 ans et plus.

Si le test ADNlcT21 était conditionnel, le taux de recours des femmes enceintes, renseigné dans six publications, s'échelonnait entre 65 % et 100 %. Les publications d'O'Leary 2013 (75) et Garfield 2012 (60) ont mentionné un taux de recours variable en fonction du niveau de risque estimé de T21 fœtale : pour les femmes enceintes à bas risque de T21 fœtale, les auteurs considéraient respectivement un taux de 0 % et 71 %, tandis que pour les femmes enceintes à haut risque de T21 fœtale ce taux augmentait pour atteindre respectivement 75 % et 80 %. La publication de Morris 2014 (67) distinguait le taux de recours en fonction de l'issue de la grossesse (construction rétrospective du taux de recours), ce taux était de 80 % si le fœtus n'était pas porteur d'une T21 et de 90 % si fœtus était porteur d'une T21. Enfin, la publication de Chitty 2016 (54) utilisait des données observées chez des femmes enceintes ayant un risque ≥ 1/150 de T21 fœtale et ce, en fonction de l'accessibilité ou non à

l'examen invasif directement après le dépistage standard. Le taux de recours au test ADNlcT21 était de 71 % seulement si ces femmes pouvaient accéder d'emblée à l'examen invasif à visée diagnostique, et de 91 % si elles ne pouvaient pas accéder d'emblée à cet examen.

Tableau 18 Taux de recours des femmes au test ADNlcT21

Référence	Taux de participation au test ADNlcT21
Garfield 2012 (60)	Test ADNlcT21 conditionnel : 71 % (BR), 80 % (HR)
O'Leary 2013 (75)	Test ADNlcT21 conditionnel : 0 % (BR), 75 % (HR)
Walker 2014 (64)	Test ADNlcT21 universel : 81 %
Beulen 2014(71)	Test ADNlcT21 conditionnel : 65 % Test ADNlcT21 universel : 60 % (femmes < 36 ans), 70 % (femmes ≥ 36 ans) (H)
Song 2013 (58)	Test ADNlcT21 conditionnel : 100 % (95 %-100 %) (H)
Benn 2015 (61)	Test ADNlcT21 universel : 70 % (H)
Walker 2015 (72)	Test ADNlcT21 conditionnel : 75 % (H) Test ADNlcT21 universel : 78 % (H)
Fairbrother 2015 (56)	Test ADNlcT21 universel : 70 % (H)
Neyt 2014 (65)	Test ADNlcT21 universel : 80 % (H) – 90 % (scénario)
Evans 2015 (62)	Test ADNlcT21 universel, conditionnel, hybride : 100 % (H)
Ayres 2014 (74)	Test ADNlcT21 universel, conditionnel, hybride : 100 % (H)
Morris 2014 (67)	Test ADNlcT21 conditionnel : 80 % si fœtus indemne de T21 et 90 % si fœtus porteur d'une T21 (H) Test ADNlcT21 universel : 69 % (H)
Okun 2014 (68)	Test ADNlcT21 conditionnel : 100 % (H)
Kagan 2015 (57)	Test ADNlcT21 conditionnel : 100 % (H)
Chitty 2016 (54)	Test ADNlcT21 conditionnel (HR) : 91 % ou 71 % en fonction de la stratégie (accès d'emblée ou non à l'examen invasif à visée diagnostique)

H : Hypothèse ; HR : Haut risque de T21 fœtale ; BR : bas risque de T21 fœtale.

► Performance des stratégies de dépistage

Performances du dépistage standard

Les performances des différentes stratégies de dépistage (sensibilité / taux de détection, spécificité, taux de faux positifs) sont présentées dans le Tableau 19 suivant, sous la forme d'intervalles indiquant les valeurs minimale et maximale rapportées dans l'ensemble des publications. Lorsque ces valeurs avaient fait l'objet d'hypothèses de la part des auteurs, cette information a été mentionnée.

Tableau 19 Performances des stratégies de dépistage standard

	Sensibilité / Taux de détection	Spécificité	Taux de faux positifs
Dépistage combiné du 1 ^{er} trimestre	80,9 % - 91,0 % (Garfield 2012 (60), Benn 2015 (61), Yan 2014 (52), Cuckle, 2013 (63), Beulen 2014 (71), Fairbrother 2015 (56), Song 2013 (58), Walker 2015 (72), Ayres 2014 (74), Conner 2015 (73), Okun 2014 (68) dont 1 hypothèse Okun 2014 (68))	94,0 % - 94,1 % (Garfield 2012 (60), Benn 2015 (61), Yan 2014 (52))	3,0 % - 5,6 % (Song 2013 (58), Walker 2015 (72), Ayres 2014 (74), Conner 2015 (73), Okun 2014 (68), Fairbrother 2015 (56) dont 1 hypothèse Okun 2014 (68))
Dépistage combiné du 1 ^{er} trimestre, en fonction d'un seuil de risque	Seuil de 1/150 : 85 % (Morris 2014 (67)) Seuil de 1/250 : 92,2 % (Kagan 2015 (57)) Seuil de 1/300 : 95 % (93 % pour les femmes de moins de 35 ans et 97 % pour les femmes de 35 ans et plus) (Evans 2015 (62))	NR	Seuil de 1/150 : 2,5 % (Morris 2014 (67)) Seuil de 1/250 : 8,0 % (Kagan 2015 (57)) Seuil de 1/300 : 2,5 % (1,9 % pour les femmes de moins de 35 ans et 6,0 % pour les femmes de 35 ans et plus) (Evans 2015 (62))
Dépistage combiné du 1 ^{er} trimestre en fonction de l'âge	NR	NR	Femmes < 36 ans : 0,04 % Femmes ≥ 36 ans : 0,14 % (Beulen 2014 (71))
Dépistage par les marqueurs sériques seuls au 2 ^e trimestre	64,0 % - 84,1 % (Cuckle 2013 (63), Benn 2015 (61), Morris 2014 (67))	92,5 % (Benn 2015 (61))	4,0 % (Morris 2014 (67))
Dépistage par les marqueurs sériques seuls au 2 ^e trimestre	Femmes < 35 ans : 76,6 % Femmes ≥ 35 ans : 91,1 % (Garfield 2012 (60))	Femmes < 35 ans : 95,1 % Femmes ≥ 35 ans : 88,9 % (Garfield 2012 (60))	NR
Dépistage combiné du 1 ^{er} trimestre ou dépistage par les marqueurs sériques seuls du 2 ^e trimestre (performance globale des deux stratégies)	72,5 % (Gyselaers 2015 (66), Neyt 2014 (65))	95,0 % (Gyselaers 2015 (66), Neyt 2014 (65))	NR
Dépistage séquentiel intégré	88,0 % - 95,0 % (Yan 2014 (52), Song 2013 (58), Walker 2014 (64))	97,0 % (Yan 2014 (52))	2,5 % - 5,0 % (Song 2013 (58), Walker 2014 (64))
Dépistage séquentiel intégré en	Seuil de 1/1600 : 94,8 % (Wald 2013 (69))	NR	Seuil de 1/1600 : 0,08 % (Wald 2013 (69))

fonction d'un seuil de risque			
-------------------------------	--	--	--

NR : Non renseigné

Performances des tests ADNlcT21

La sensibilité des tests ADNlc était renseignée dans 11 publications (Garfield 2012 (60), Cuckle 2013 (63), Ohno 2013 (59), Benn 2015 (61), O'Leary (75), Gyselaers 2015 (66), Neyt 2014 (65), Yan 2014 (52), Conner 2015 (73), Fairbrother 2015 (56), Beulen 2014 (71)) tandis que la spécificité du test était renseignée dans toutes les publications à l'exception de Fairbrother 2015 (56), Beulen 2014 (71). Pour ces deux paramètres, les valeurs s'échelonnaient entre 99 % et 100 %. Pour une des publications (Garfield 2012 (60)), les valeurs de sensibilité et de spécificité ont été supposées égales à 100 %.

Le taux de détection des tests ADNlc était défini dans neuf études (Morris 2014 (67), Song 2013 (58), Kagan 2015 (70), Kagan 2015 (57), Evans 2015 (62), Ayres 2014 (74), Okun 2014 (68), Walker 2014 (64), Wald 2013 (69)), et s'étendait de 98,6 % à 99,5 %.

Chitty 2016 (54) ont renseigné, pour une population de femme enceinte ayant un risque de T21 foetale supérieur à 1/1000, une valeur positive prédictive du test de 90,9 %.

Le taux de faux positifs était renseigné dans 11 publications (Morris 2014 (67), Song 2013 (58), Kagan 2015 (70), Kagan 2015 (57), Evans 2015 (62), Ayres 2014 (74), Okun 2014 (68), Walker 2015 (64), Wald 2013 (69), Fairbrother 2015 (56), Beulen 2014 (71)) et variait entre 0,08 % et 0,30 %. Seule l'étude de Morris 2014 (67) a supposé un taux de faux-positifs de 1 %. La publication de Walker (69) a également différencié le taux de faux-positifs en fonction de la place du test ADNlcT21 :

- si le test ADNlcT21 était universel, le taux de faux-positifs était de 0,4 % ;
- si le test ADNlcT21 était conditionnel, le taux de faux-positifs variait entre 0,026 % et 0,094 %.

► Taux d'échec du test ADNlcT21

Un taux d'échec du test ADNlcT21 a été renseigné dans 13 publications. Comme détaillé dans le tableau suivant, les valeurs s'échelonnaient de 0 % à 5 %. La publication de Yan 2014 (52) a distingué ce taux d'échec en fonction du risque de T21 foetale estimé pour la grossesse en cours. Walker 2015 (72) a distingué ce taux en fonction de la place du test (universel *versus* conditionnel) et de la perspective choisie pour le test conditionnel. Si le test ADNlcT21 est répété suite à un premier échec, le taux de second échec oscille entre 0 % et 50 %.

Tableau 20 Taux d'échec du test ADNlcT21

Référence	Taux d'échec ADNlcT21	
	1 ^{er} test	2 ^e test
Ayres 2014 (74)	0 %	ND
Benn 2015 (61)		ND
Yan 2014 (52)	4,6 % grossesse à haut risque de T21 fœtale 5,4 % grossesse à bas risque de T21 fœtale	25,0 % des premiers tests
Walker 2015 (72)	ADNlcT21 universel : 2,8 % ADNlcT21 conditionnel : - perspective sociétale : 0,7 % - perspective gouvernementale : 0,2 % - perspective du payeur : 0,2 %	ND
Kagan 2015 (57)	3,0 %	ND
Wald 2013 (69)		ND
Kagan 2015 (70)		ND
Gyselaers 2015 (66)	4,0 %	2,0 % au total
Neyt 2014 (65)		
Ohno 2013 (59)	Jusqu'à 4,6 %	ND
O'Leary 2013 (75)	5,0 %	ND
Morris 2014 (67)	5,0 %	0 %
Chitty 2016 (54)	1,2 %	ND

ND : Non disponible.

4.3.6 Paramètres relatifs à la confirmation diagnostique après un examen invasif

► Taux de recours

Les examens invasifs permettant de faire un caryotype fœtal (et donc de poser un diagnostic de trisomie 21 fœtale), pris en compte dans les études étaient l'amniocentèse et la chorioncentèse.

- À la suite d'un dépistage standard positif mais sans test ADNlcT21, 5 publications (Beulen 2014 (71), Song 2013 (58), Okun 2014 (68), O'Leary (75), Chitty 2016 (54)) renseignaient un taux de recours aux examens invasifs à visée diagnostique variant entre 19 % et 75 %.
- À la suite d'un dépistage standard et de la réalisation d'un test ADNlcT21 positif, le taux de femmes enceintes réalisant un examen invasif à visée diagnostique était mentionné dans sept publications (Ayres 2014 (74), Evans 2015 (62), Okun 2014 (68), Beulen 2014 (71), Song 2013 (58), O'Leary (75), Chitty 2016 (54)) et variait entre 80 % et 100 %. Parmi ces sept publications, quatre d'entre elles ont fait une hypothèse sur ce taux de recours.

Onze publications renseignaient un taux de recours à un examen invasif à visée diagnostique à la suite d'un dépistage positif sans préciser le type de dépistage (avec ou sans test ADNlcT21). Ce taux était compris entre 48,5 % et 100 % et reposait sur une hypothèse dans trois publications.

Enfin, la publication de Beulen 2014 (71) faisait l'hypothèse d'un taux de recours aux examens invasifs à visée diagnostique de 90 % après la détection d'anomalies à l'échographie.

Tableau 21 Taux de recours aux examens invasifs à visée diagnostique

Référence	Taux de recours aux examens invasifs à visée diagnostique
Après un dépistage positif (stratégie de dépistage clairement explicitée)	
Beulen 2014 (71)	Dépistage combiné du 1 ^{er} trimestre positif (pas de test ADNlcT21) : 19,0 % Dépistage combiné du 1 ^{er} trimestre + test ADNlcT21, faible risque de T21 fœtale : 4,6 % Dépistage combiné du 1 ^{er} trimestre + test ADNlcT21, haut risque de T21 fœtale : 100 % Détection d'une anomalie à l'échographie : 90,0 % (H)
Okun 2014 (68)	Dépistage standard positif : 60,0 % (amniocentèse) Dépistage conditionnel, test ADNlcT21 positif : 100 % (H) (amniocentèse)
O'Leary 2013 (75)	Dépistage combiné du 1 ^{er} trimestre positif : 2,0 % (BR) dont 96,0 % amniocentèse 75,3 %, (HR) dont 71,0 % amniocentèse Dépistage combiné du 1 ^{er} trimestre + test ADNlcT21 positif : 100 % dont 100 % amniocentèse
Song 2013 (58)	Dépistage standard (dépistage combiné du 1 ^{er} trimestre ou séquentiel intégré) positif : 75,0 % Test ADNlcT21 positif : 99,0 % (H)
Ayres (74)	Dépistage combiné du 1 ^{er} trimestre et test ADNlcT21 positifs (HR) : 100 % (H)
Evans 2015 (62)	Test ADNlcT21 positif : 100 % (H)
Chitty 2016 (54)	Dépistage combiné du 1 ^{er} trimestre positif (pas de test ADNlcT21) : 54 % Test ADNlcT21 positif : 80 %
Après un dépistage positif (absence de précision sur les types de dépistage proposés)	
Garfield 2012 (60)	22,0 % (BR), 20,0 % (HR) : choriocentèse 70,0 % (BR), 60,0% (HR) : amniocentèse
Kagan 2015 (57)	100 % (H)
Au total	
Yan 2014 (52)	48,5 %
Walker 2015 (72)	66,0 %
Ohno 2013 (59)	70,0 % (amniocentèse)
Walker 2014 (64)	71,0 %
Morris 2014 (67)	80,0 % si fœtus indemne d'une T21 et 90,0 % si fœtus porteur d'une T21
Neyt 2014 (65)	87,5 %
Gyselaers 2015 (66)	87,5 %
Benn 2015 (61)	90,0 %
Cuckle 2013 (63)	100 % (H)

BR : Bas Risque de T21 fœtale ; HR : Haut Risque ; H : Hypothèse.

► Taux de pertes fœtales liées aux examens invasifs à visée diagnostique

Dans neuf études (Ohno 2013 (59), Song 2013 (58), Benn 2015 (61), Fairbrother 2015 (56), Walker 2014 (64), Cuckle 2013 (63), Gyselaers 2015 (66), Neyt 2014 (65), Chitty 2016 (54)), le taux de pertes fœtales associées à la réalisation d'un examen invasif à visée diagnostique était renseigné indépendamment du type d'examen invasif réalisé (choriocentèse ou amniocentèse) :

- six études renseignaient un taux de 0,5 % (dans une étude ce taux était issu d'une hypothèse de la part des auteurs) ;
- une étude retenait un taux de 0,75 % ;
- deux études un taux de 1 % (dans une étude, ce taux était issu d'une hypothèse de la part des auteurs).

Sept études (Garfield 2012 (60), O'Leary (75), Beulen 2014 (71), Morris 2014 (67), Ayres 2014 (74), Okun 2014 (68), Yan, 2014 (52)) renseignaient spécifiquement un taux de pertes fœtales liées à une amniocentèse, compris entre 0,3 % et 1 % avec une médiane à 0,6 %.

Cinq études (Garfield 2012 (60), O'Leary (75), Beulen 2014 (71), Morris 2014 (67), Walker 2015 (72)) renseignaient spécifiquement le taux de pertes fœtales liées à une choriocentèse, ce taux étant compris entre 0,22 % et 1 % avec une médiane à 0,5 %.

Globalement, ce taux de pertes fœtales était compris entre 0,22 % et 1 %.

► Taux d'interruptions médicales de grossesse

Deux publications (Cuckle 2013 (63), Evans 2015 (62)) ont fait l'hypothèse que toutes les femmes enceintes ayant un diagnostic positif de trisomie 21 fœtale recourent à une interruption médicale de grossesse (IMG) (taux de 100 %). Dans dix études (Ohno 2013 (59), Song 2013 (58), Walker 2015 (72), Fairbrother 2015 (56), Walker 2014 (64), Benn 2015 (61), Beulen 2014 (71), Morris 2014 (67), Gyselaers 2015 (66), Neyt 2014 (65)), ce taux variait de 67 % à 95 %, et a été établi à partir de bases de données ou de la littérature.

Parmi l'ensemble des études, neuf publications (Wald 2013 (69), Yan 2014 (52), Garfield 2012 (60), O'Leary 2013 (75), Kagan 2015 (57), Kagan 2015 (70), Ayres 2014 (74), Okun 2014 (68), Conner 2015 (73)) n'ont pas mentionné le taux d'IMG pouvant suivre l'annonce d'un diagnostic de T21 fœtale.

Chitty *et al.* 2016 (54) montre qu'environ un tiers des femmes enceintes ayant un test ADNcT21 positif a décidé de poursuivre la grossesse en cours, suggérant que le taux élevé de recours au test ADNcT21 concernait des femmes enceintes à la recherche d'informations supplémentaires pour se préparer, et pas nécessairement pour prendre une décision quant à une IMG potentielle. Les IMG n'ont pas été considérées dans le modèle médico-économique de Chitty *et al.* (2016).

4.3.7 Coûts

Le

Tableau 22 résume les grandes catégories de coûts prises en compte dans les publications, lesquelles sont détaillées en postes de coûts dans le

Tableau 23. Les devises utilisées dans les publications sont rapportées en annexe (Annexe 4, Tableau 99).

Tableau 22 Catégories de coûts prises en compte par publication

Références	Type de coût				Prise en charge de la T21
	Dépistage	Diagnostic	Grossesse	IMG	
Wald 2013 (69)	Oui	Non	Non	Non	Non
Beulen 2014 (71) ; Chitty 2016 (54) ; Evans 2015 (62) ; Garfield 2012 (60) ; Kagan 2015 (57) ; Kagan 2015 (70) ; Conner 2015 (73) ; Okun 2014 (68)	Oui	Oui	Non	Non	Non
Ayres 2014 (74)	Oui	Oui	Oui	Non	Non
Morris 2014 (67) ; Yan 2014 (52) ; O'Leary (75)	Oui	Oui	Oui	Oui	Non
Benn 2015 (61)	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
Cuckle 2013 (63)	Oui	Oui	Non	Non	Oui
Gyselaers 2015 (66) Neyt 2014 (65)	Oui	Oui	Non	Oui	Non
Ohno 2013 (59) ; Song 2013 (58) ; Walker 2015 (72) ; Walker 2014 (64) ; Fairbrother 2015 (56)	Oui	Oui	Non	Oui	Oui

IMG: Interruption médicale de grossesse.

Tableau 23 Postes de coûts / Dépistage T21

Dépistage		Nombre de publications	Références
Tests sur prise de sang	Dosage marqueurs sériques 1 ^{er} trimestre	21	Toutes les références, excepté Ohno 2013 (59)
	Dosage marqueurs sériques 2 ^e trimestre	12	Cuckle 2013 (63), Garfield 2012 (60), Song 2013 (58), Gyselaers 2015 (66), Benn 2015 (61), Neyt 2014 (65), Evans 2015 (62), Okun 2014 (68), Yan 2014 (52), Wald 2013 (69), Walker 2014 (64), Chitty 2016 (54))
	Test ADNlcT21	21	Toutes les références
Imagerie	Échographie 1 ^{er} trimestre	21	Toutes les références, excepté Ohno 2013 (59)
	Échographie 2 ^e trimestre	3	Garfield 2012 (60), Benn 2015 (61), Beulen 2014 (71)
Consultations	Conseil génétique	9	Cuckle 2013 (63), Song 2013 (58), Benn 2015 (61) Walker 2015 (72), Fairbrother 2015 (56), Evans 2015 (62), Yan 2014 (52), Walker 2014 (64), Chitty 2016 (54))

Tableau 24 Postes de coûts / Hors dépistage

Catégorie de coûts	Poste de coûts		Nombre de publications	Références
Diagnostic	Examens invasifs (amniocentèse/choriocentèse) + tests cytogénétiques (caryotype fœtal / FISH)		21	Toutes les références, excepté Wald 2013 (69)
	Fuites de liquide amniotique		2	Gyselaers 2015 (66), Neyt 2014 (65)
Grossesse	Suivi	Médecin généraliste	2	Ayres 2014 (74), Yan 2014 (52)
		Obstétricien	3	Benn 2015 (61), Ayres 2014 (74), Yan 2014 (52)
	Type d'accouchement (distinction voie basse / césarienne)		1	Morris 2014 (67)
Pertes fœtales	Interruption médicale de grossesse suite au diagnostic de T21 fœtale		9	Ohno 2013 (59), Song 2013 (58), Gyselaers 2015 (66), Benn 2015 (61), Walker 2015 (72), Fairbrother 2015 (56), Neyt 2014 (65), Morris 2014 (67), Walker 2014 (64)
	Fausses-couches spontanées		3	Ohno 2013 (59), Benn 2015 (61), Morris 2014 (67)
	Pertes fœtales liées à la réalisation d'un examen invasif		4	Ohno 2013 (59), O'Leary (75), Morris 2014 (67), Yan 2014 (52)
Enfant porteur d'une T21	Enfant porteur d'une T21 (coûts médicaux directs et indirects)		7	Ohno 2013 (59), Cuckle 2013 (63), Song 2013 (58), Benn 2015 (61), Walker 2015 (72), Fairbrother 2015 (56), Walker 2014 (64)
	Enfant porteur d'une T21 (coûts non médicaux, exemple : éducation)		5	Cuckle 2013 (63), Ohno 2013 (59), Song 2013 (58), Walker 2015 (72), Walker 2014 (64)

Toutes les publications ont considéré des coûts de dépistage de la T21 fœtale. Cependant, Ohno 2013 (59) n'ont pas considéré de coûts liés au dosage des marqueurs sériques du 1^{er} trimestre ni ceux liés à l'échographie du 1^{er} trimestre. Beulen 2014 (71) ont intégré des coûts d'échographie diagnostique en cas d'anomalies morphologiques. Neuf publications ont inclus des coûts associés au conseil génétique, lesquels différaient en matière non seulement de niveau de coûts mais aussi de temporalité (Tableau 25). Le coût du conseil génétique variait de 15 £ à 174 \$. Evans 2015 (62) ont appliqué un coût différentiel selon que le conseil génétique intervenait après un dépistage standard ou après un test ADNlcT21, son coût étant plus élevé après un test ADNlcT21.

Tableau 25 Coûts unitaires pour le conseil génétique

	Temporalité	Coûts unitaires
Cuckle 2013 (63)	(1) Avant et après examen invasif pour caryotype fœtal (2) Avec une consultation de conseil génétique additionnelle avant le test ADNlcT21	(1) Déjà inclus dans le prix du test diagnostique (2) Ajout de 50 \$
Fairbrother 2015 (56)	Après tous les dépistages considérés positifs	120 \$
Evans 2015 (62)	(3) Après dépistage standard (4) Après dépistage avec test ADNlcT21	(3) 73 \$ (4) 144 \$
Yan 2014 (52)	Conseil génétique avant et après le dépistage (dont test ADNlcT21)	174 \$
Walker 2014 (64)	Après caryotype fœtal confirmant la T21	160 \$
Song 2013 (58)	NR	120 \$
Benn 2015 (61)	NR	56 \$
Walker 2015 (72)	NR	160 \$
Chitty 2016 (54)	NR	15,96 £

NR : non renseigné

Les coûts liés au diagnostic de la T21 fœtale ont été pris en considération par tous les auteurs excepté Wald 2013 (69). Quatre publications rapportaient des coûts liés aux pertes fœtales résultant des examens invasifs à visée diagnostique (Ohno 2013 (59), O'Leary (75), Morris 2014 (67), Yan 2014 (52)).

Neuf publications ont appliqué des coûts d'IMG (Ohno 2013 (59), Song 2013 (58), Gyselaers 2015 (66), Benn 2015 (61), Walker Plos 2015 (72), Fairbrother 2015 (56), Neyt 2014 (65), Morris 2014 (67), Walker 2014 (64)). Dans trois publications (Cuckle 2013 (63) et Beulen 2014 (71) Evans 2015 (62)), les IMG ont été prises en considération mais n'ont pas été valorisées en termes de coûts : Evans 2015 (62) justifiaient ce choix au regard de l'impact négligeable attendu de leur prise en compte.

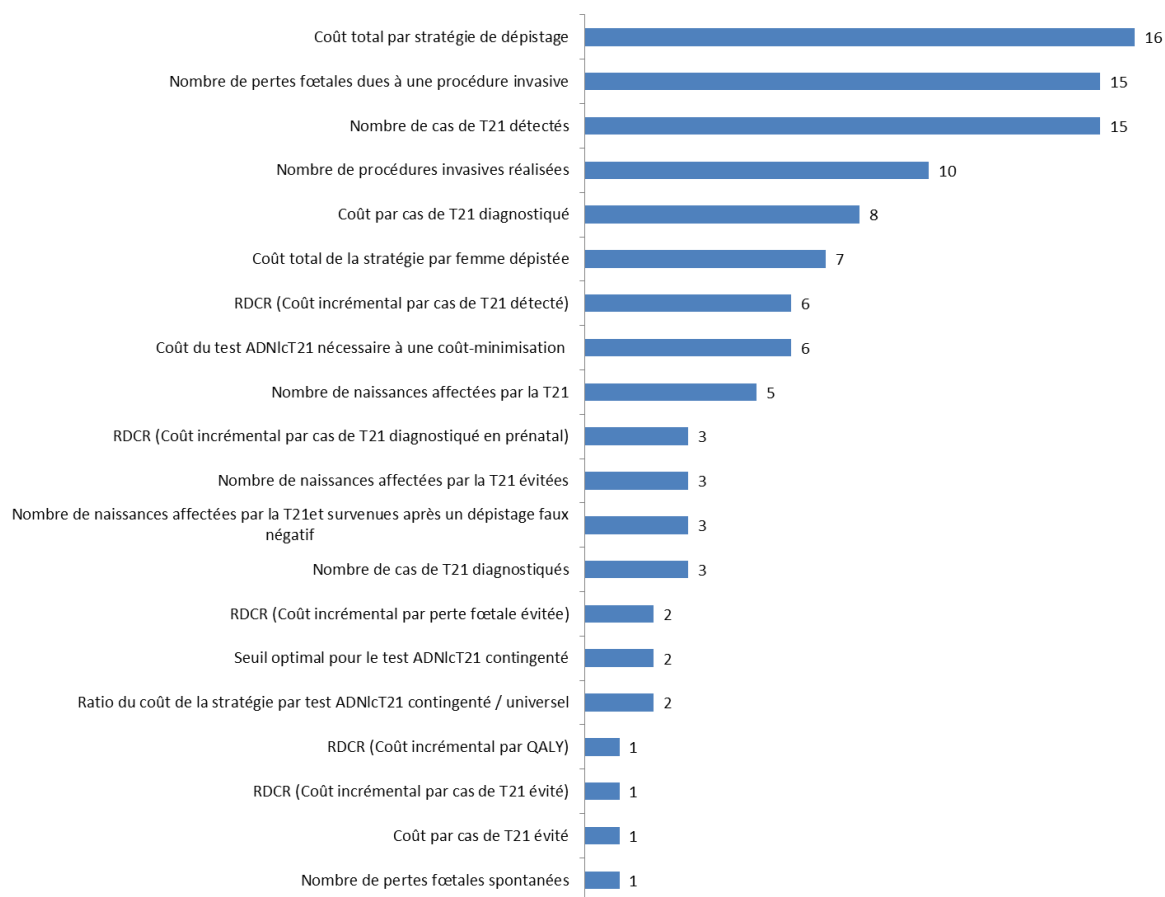
Sept publications ont intégré des coûts liés à la naissance d'un enfant porteur d'une T21 (Ohno 2013 (59), Cuckle 2013 (63), Song 2013 (58), Benn 2015 (61), Walker 2015 (72), Fairbrother 2015 (56), Walker 2014 (64)).

4.3.8 Résultats présentés par les auteurs

Devant des choix de modélisation variables, qui s'appliquaient de plus à des populations parfois hétérogènes, il est impossible de comparer les publications sur l'ensemble des résultats.

Les résultats les plus fréquemment rapportés par les auteurs étaient le coût total par stratégie de dépistage (n = 16), le nombre de pertes fœtales associées aux examens invasifs à visée diagnostique (n = 15) et le nombre de cas de trisomie 21 détectés (n = 15) (Figure 5 et Annexe 4, Tableau 100 pour une présentation détaillée).

Nous soulignons que le terme "détecté", employé par certains auteurs, est ambigu. Il peut faire référence soit aux cas dépistés soit aux cas confirmés par caryotype fœtal et cette distinction n'est pas précisée dans les publications.

Figure 5 Répartition du nombre de publications par type de résultat présenté

► Résultats / performances des stratégies de dépistage

Les résultats présentés par les auteurs ont mis en évidence une meilleure performance des stratégies de dépistage incluant un test ADNlcT21 par rapport aux stratégies standards. L'utilisation en 1^{re} ligne d'un test ADNlcT21 (universel) était plus performante que son utilisation en 2^e ligne (conditionnel). De même, dans le cadre de la stratégie de dépistage avec test ADNlcT21 conditionnel, plus la proportion de femmes enceintes classées à haut risque de T21 fœtale après la 1^{re} étape de dépistage était élevée, meilleure était la performance globale de la stratégie de dépistage (voir Annexe 4, Tableau 102).

► Résultats relatifs aux pertes fœtales induites par un examen invasif à visée diagnostique

Quinze publications sur 22 ont rapporté le nombre de pertes fœtales liées à la réalisation d'un examen invasif à visée diagnostique. Dix publications sur 22 précisaient le nombre d'examens invasifs réalisés, en fonction des stratégies de dépistage. Avec l'intégration des tests ADNlcT21 dans les stratégies de dépistage de la T21, le nombre d'examens invasifs réalisés, et donc le nombre de pertes fœtales, diminuaient par rapport aux stratégies de dépistage standards (Annexe 4, Tableau 103). En général, cette diminution était d'autant plus importante que le nombre de femmes enceintes auxquelles le test ADNlcT21 était proposé augmentait (par exemple, pour le test ADNlcT21 universel).

Lorsque le nombre d'examens invasifs augmentait, le nombre de pertes fœtales liées à ces examens était plus élevé.

► Coût total par stratégie

Sept publications d'Amérique du Nord, deux d'Australie et sept européennes ont renseigné des coûts par stratégie. Les coûts associés aux stratégies standards et aux stratégies avec test ADNlc T21 conditionnel ou universel étaient très variables en fonction de la perspective

adoptée par les auteurs et des postes de coûts pris en compte. En raison des approches différentes, il était très difficile de réaliser une comparaison des coûts totaux de chaque stratégie entre les différentes études. Dans ces conditions, seule une analyse des coûts de chaque stratégie au sein de chaque étude a été réalisée.

Il est intéressant de constater que le coût de la stratégie utilisant le test ADNlcT21 conditionnel était augmenté mais généralement du même ordre que celui de la stratégie standard. En revanche, le coût total de la stratégie utilisant le test ADNlcT21 de manière universelle était généralement très supérieur à celui des deux autres stratégies (à l'exception des publications incluant le coût lié à la prise en charge de la T21). Lorsque la perspective sociétale était adoptée par les auteurs (inclusion des coûts liés à la prise en charge d'un enfant porteur d'une T21), les coûts par stratégie étaient beaucoup plus élevés (de l'ordre du milliard) que dans les études n'ayant pris en compte que le coût du dépistage et du diagnostic de la T21 fœtale (plutôt de l'ordre du million).

Les résultats détaillés sont disponibles en annexe (Annexe 4, Tableau 101).

► **Coût par cas de trisomie 21 diagnostiqué**

Huit publications ont renseigné un coût par T21 diagnostiquée. La variation du seuil de risque de T21 fœtale permettant de déterminer la place du test ADNlcT21 dans la stratégie de dépistage a un impact important sur le coût final. Par ailleurs, les coûts avancés par la publication de Beulen 2014 (71) semblaient relativement faibles par rapport aux autres coûts publiés.

Les résultats détaillés sont disponibles en annexe (Annexe 4, Tableau 104).

► **Coût par femme enceinte dépistée**

Sept publications ont renseigné le coût par femme enceinte dépistée. Seule la publication de Kagan 2015 (57) a renseigné des coûts européens.

Les résultats détaillés sont disponibles en annexe (Annexe 4, Tableau 105).

► **Coût du test ADNlcT21 à partir duquel le coût de la stratégie incluant ce test est inférieur à celui de la stratégie standard**

Cinq publications (Song 2013 (58), Fairbrother 2015 (56), Benn 2015 (61), Walker Plos 2015 (72)) et Chitty 2016 (54)) ont documenté le coût du test ADNlcT21 à partir duquel le coût de la stratégie incluant ce test est inférieur à celui de la stratégie standard.

Lorsque les stratégies comparées étaient la stratégie standard *versus* la stratégie avec test ADNlcT21 universel, ces stratégies étaient équivalentes en termes de coût global pour un coût du test ADNlc de 453 \$ et en termes de coût par trisomie 21 fœtale diagnostiquée pour un coût du test fixé à 665 \$ (Fairbrother 2015 (56)) ou pour un coût du test de 744 \$ (Benn 2015 (61)).

Lorsque les stratégies comparées étaient la stratégie de dépistage standard *versus* la stratégie avec test ADNlcT21 conditionnel, selon la perspective du payeur, Walker 2015 (72) a estimé qu'un test ADNlcT21 inférieur à 293 \$ permettrait à la stratégie conditionnelle d'être moins coûteuse que la stratégie standard. Pour Song 2013 (58), le coût du test devrait être inférieur à 697 \$, et pour Chitty 2016 (54) à 257 £.

► **Ratio différentiel coût-résultat (RDCR)**

Dix publications ont présenté des ratios différentiels coût-résultat (RDCR) (Cuclke 2013 (63), Ohno 2013 (59), Ayres 2014 (74), Beulen 2014 (71), Evans 2015 (62), Neyt 2014 (65), Okun 2014 (68), Yan 2014 (52), Walker 2015 (72), Walker 2014 (64) 2014).

Coût par cas additionnel de T21 fœtale détecté

Six publications ont présenté des RDCR en coût par cas additionnel de T21 fœtale détecté (Walker 2015 (72), Neyt 2014 (65), Evans 2015 (62), Ayres 2014 (74), Walker 2014 (64), Yan 2014 (52)).

Dans Walker 2015 (72), les résultats ont été présentés en fonction des perspectives retenues (Annexe 4, Tableau 106). La stratégie standard était dominée quelle que soit la perspective. La stratégie universelle était sur la frontière d'efficacité ou dominante lorsque la perspective s'élargit (par exemple, point de vue du gouvernement ou de la société).

Dans Walker 2014 (64), seule la perspective collective a été étudiée et le résultat était similaire à celui de Walker 2015 (72) : la stratégie par test ADNlcT21 universel était considérée comme coût-efficace dans cette perspective. L'intervalle de confiance (95 %) du RDCR de la stratégie de dépistage avec test ADNlcT21 universel *versus* stratégie standard était de – 0,88 millions \$ à 0,53 millions \$.

Le coût par cas additionnel de T21 fœtale détecté était d'autant plus important que la population à laquelle le test ADNlcT21 était proposé était large (universel > hybride > conditionnel). Les RDCR étaient très élevés (Annexe 4, Tableau 107 pour une présentation détaillée).

Coût par cas additionnel de T21 fœtale diagnostiqué

Trois publications présentaient des RDCR en coût par cas additionnel de T21 fœtale diagnostiquée. On retrouve les mêmes tendances que pour les RDCR en coût par cas additionnel de T21 fœtale détecté, à savoir des RDCR plus importants (versus stratégie standard) lorsque le test ADNlcT21 était positionné en 1^{re} ligne (test ADNlcT21 universel) (Annexe 4, Tableau 108 pour une présentation détaillée).

► Coût par perte fœtale évitée

Deux publications ont estimé des coûts par perte fœtale évitée (Cuckle 2013 (63) et Ayres 2014 (74)). Plus le test ADNlcT21 était proposé à un nombre de femmes enceintes important dans la stratégie de dépistage de la T21 fœtale, plus le coût par perte fœtale évitée augmentait (Annexe 4, Tableau 109 pour une présentation détaillée).

► Autres

Une seule publication (Ohno 2013 (59)) a rapporté un RDCR en coût par QALY (stratégie incluant un test ADNlcT21 considéré comme permettant un diagnostic *versus* stratégie de dépistage avec test ADNlcT21). Une publication (Cuckle 2013 (63)) a estimé un RDCR en coût par cas de T21 fœtale évité. Les RDCR correspondants n'ont pas été rapportés car ils n'ont pas d'intérêt par rapport à l'évaluation proposée de la place des tests ADNlcT21.

4.3.9 Analyses de sensibilité

Toutes les publications à l'exception de celle d'Okun 2014 (68) ont présenté des analyses de sensibilité déterministes permettant d'évaluer l'impact de l'incertitude entourant divers paramètres (Tableau 26). Les paramètres qui ont été les plus testés étaient le prix des tests ADNlcT21 (explicitement spécifié dans 15 publications / 22) et les performances de ces tests de dépistage (n = 14/22). Ces deux paramètres étaient présentés comme les facteurs ayant le plus d'impact sur les résultats. Cinq publications ont présenté également des analyses de sensibilité probabilistes (Neyt 2014 (65), Yan 2014 (52), Walker 2015 (72), Walker 2014 (64) et Chitty 2016 (54)).

Tableau 26 Paramètres testés en analyse de sensibilité

	Paramètres testés en analyse de sensibilité	Nombre de publications	Références
Population	Âge maternel	1	Walker 2015 (72)
	Méthode de datation de la grossesse	1	Conner 2015 (73)
	Population restreinte aux femmes âgées de 35 ans et plus	1	Benn 2015 (61)
	Prévalence de la T21	2	Ohno 2013 (59), Fairbrother 2015 (56)
	Seuil définissant les grossesses à risque de T21 fœtale	7	Gyselaers 2015 (66), Kagan 2015 (57) 2015, Neyt 2014 (65), Morris 2014 (67), Wald 2013 (69), Kagan 2015 (70) 2015, Conner 2015 (73)
Coûts	Coûts (types non spécifiés)	6	Walker 2015 (72), Neyt 2014 (65), Ayres 2014 (74), Walker 2014 (64), Song 2013 (58), Fairbrother 2015 (56)
	Coût des tests ADNlcT21	15	Cuckle 2013 (63), Ohno 2013 (59), O'Leary (75), Kagan 2015 (57) 2015, Neyt 2014 (65), Morris 2014 (67), Yan 2014 (52), Benn 2015 (61), Wald 2013 (69), Kagan 2015 (70), Garfield 2012 (60), Song 2013 (58), Fairbrother 2015 (56), Evans 2015 (62), Chitty 2016 (54))
	Coût des tests de dépistage hors coût d'un test ADNlcT21	4	Yan 2014 (52), Benn 2015 (61), Song 2013 (58), Evans 2015 (62)
	Coût des examens invasifs	2	Cuckle 2013 (63), Garfield 2012 (60)
	Coût de la consultation de conseil génétique	1	Evans 2015 (62)
	Coût de prise en charge d'un enfant porteur d'une T21 (ex. : éducation et santé)	4	Ohno 2013 (59), Walker 2015 (72), Benn 2015 (61), Song 2013 (58)
Tests de dépistage (hors coûts)	Performances des tests	13	Cuckle 2013 (63), Ohno 2013 (59), O'Leary (75), Gyselaers 2015 (66), Neyt 2014 (65), Yan 2014 (52), Wald 2013 (69), Garfield 2012 (60), Song 2013 (58), Fairbrother 2015 (56), Evans 2015 (62), Beulen 2014 (71)
	Taux de recours à un test ADNlcT21	7	Cuckle 2013 (63), O'Leary (75), Neyt 2014 (65), Morris 2014 (67), Fairbrother 2015 (56), Evans 2015 (62), Chitty 2016 (54)).
	Taux de tests ADNlcT21 ininterprétables	2	Cuckle 2013 (63), O'Leary (75)
	Temporalité des tests (moment où les femmes entrent dans le processus)	1	Benn 2015 (61)

	de dépistage de la T21, impact sur le type de test)		
	Nombre d'échantillons sanguins prélevés pour les tests ADNlcT21	1	Morris 2014 (67)
	Type de tests de dépistage (hors ADNlcT21)	1	Morris 2014 (67)
	Maintien de la mesure de la clarté nucale pour les stratégies de dépistage ADNlcT21 hybride et universelle	1	Evans 2015 (62)
Procédures invasives diagnostiques	Taux de recours à un examen invasif à visée diagnostique	4	Ohno 2013 (59), O'Leary (75), Benn 2015 (61), Evans 2015 (62)
	Taux de pertes fœtales résultant d'un examen invasif	3	Ohno 2013 (59), O'Leary (75), Neyt 2014 (65)
Taux de recours	Taux de recours aux tests de dépistage	6	Walker 2015 (72), Neyt 2014 (65), Walker 2014 (64), Song 2013 (58), Beulen 2014 (71), Chitty 2016 (54)).
	Taux d'IMG suivant un diagnostic de T21	4	Ohno 2013 (59), Benn 2015 (61), Song 2013 (58), Evans 2015 (62)
Utilités		1	Ohno 2013 (59)

IMG : Interruption médicale de grossesse

4.3.10 Conclusions telles que rapportées par les auteurs

Les publications préconisaient toutes l'utilisation du test ADNlcT21.

L'évaluation médico-économique d'Ohno 2013 (59), seule étude comparant uniquement deux stratégies avec un test ADNlcT21, selon la finalité d'utilisation de ce test (dépistage versus diagnostic), concluait en faveur d'une utilisation du test ADNlcT21 en tant que test de dépistage et non de diagnostic.

Treize publications (Cuckle 2013 (63), O'Leary (75), Wald 2013 (69), Gyselaers 2015 (66), Kagan 2015 (57), Ayres 2014 (74), Morris 2014 (67), Garfield 2012 (60), Okun 2014 (68), Beulen 2014 (71), Yan 2014 (52), Song 2013 (58), Chitty 2016 (54)) étaient en faveur d'une stratégie de dépistage incluant un test ADNlcT21 conditionnel. Six d'entre elles étaient financées par des entreprises privées, en lien avec la commercialisation des tests ADNlcT21.

Dans sept publications, les auteurs soulignaient qu'une stratégie conditionnelle était préférable à une stratégie universelle en raison du coût des tests ADNlcT21 (Cuckle 2013 (63), O'Leary (75), Wald 2013 (69), Gyselaers 2015 (66), Kagan 2015 (70), Ayres 2014 (74), Morris 2014 (67)). En comparaison à la stratégie standard, la stratégie de dépistage avec test ADNlcT21 conditionnel était dominante dans trois publications (Song 2013 (58), Gyselaers 2015 (66), Garfield 2012 (60)) et neutre en termes de coûts dans deux publications (Morris 2014 (67), Okun 2014 (68)). Beulen 2014 (71) concluait que le test ADNlcT21 devrait être proposé seulement aux femmes enceintes à haut risque de T21 fœtale.

Cinq publications (Benn 2015 (61), Fairbrother 2015 (56), Walker 2015 (72), Walker 2014 (64), Neyt 2014 (65)) dont trois financées par des entreprises privées étaient en faveur d'un recours à la stratégie de dépistage avec test ADNlcT21 universel. Selon Benn 2015 (61) et Fairbrother 2015 (56), le test ADNlcT21 devrait être proposé à toute femme enceinte entrant dans le processus de dépistage de la T21 fœtale (*i.e.* universel) en raison de ses perfor-

mances. Walker 2015 (72) et Walker 2014 (64) (2015) étaient en faveur d'une stratégie de dépistage avec test ADNlcT21 universel dès lors que l'évaluation médico-économique s'inscrivait dans une perspective collective (et donc dès lors que les coûts de prise en charge des individus porteurs d'une T21 étaient pris en compte). Neyt 2014 (65) étaient en faveur d'une telle stratégie pour un coût unitaire d'acquisition d'un test ADNlcT21 inférieur ou égal à 150 €.

4.3.11 Discussions telles que rapportées par les auteurs

► Autres anomalies chromosomiques

D'autres anomalies chromosomiques ont été considérées en plus de la trisomie 21. Six articles ont étudié les trisomies 13 et 18 (Garfield 2012 (60), Benn 2015 (61), Conner 2015 (73), Fairbrother 2015 (56), Kagan 2015 (70), Walker 2015 (72)). Benn 2015 (61) ont également intégré la monosomie X dans leur analyse.

► Apports

Dans 14 des 22 études, les auteurs ont mentionné les points forts de leur analyse (O'Leary (75), Song 2013 (58), Gyselaers 2015 (66), Benn 2015 (61), Walker 2015 (72), Fairbrother 2015 (56), Kagan 2015 (57), Neyt 2014 (65), Beulen 2014 (71), Walker 2014 (64), Kagan 2015 (70), Chitty 2016 (54) et Conner 2015 (73)).

Quatre axes ont été identifiés :

- Qualité des données utilisées : Les auteurs de huit études ont souligné la qualité des données utilisées permettant d'être très proche de la situation en vie réelle (données reflétant les taux observés de recours et des issues de grossesse (O'Leary 2013 (75)), utilisation de données issues de vie réelle (Neyt 2014 (65) ; Chitty 2016 (54)), population d'étude reflétant la population de femmes enceintes du pays considéré (Song 2013 (58)), utilisation de données issues d'une étude prospective à grande échelle (Kagan 2015 (70)), adéquation entre la stratégie modélisée et la stratégie de dépistage du pays considéré (Gyselaers 2015 (66)), qualité de la comparaison directe entre le dépistage combiné du 1^{er} trimestre et le dépistage par ADNlcT21 (Fairbrothers 2015 (56)), intégration de tous les tests disponibles dans le pays considéré (Beulen 2014 (71)) ;
- Apport de l'information : Quatre études ont estimé avoir apporté des résultats nouveaux par rapport aux études précédentes (notamment en termes de seuil d'utilisation de la stratégie conditionnelle, d'introduction d'un groupe à risque intermédiaire de T21, etc.) (Walker 2014 (64), Fairbrother 2015 (56), Kagan 2015 (57), Conner 2015 (73)) ;
- Aneuploïdies autres que la T21 : Dans deux études (Benn 2014 (61), Walker 2015 (72)), les auteurs ont souligné la prise en compte d'aneuploïdies autres que la T21 (T13 et T18) ;
- Qualité des analyses : Dans deux études, les auteurs ont souligné la qualité de leurs analyses (choix des perspectives, choix des analyses de sensibilité) (Walker 2015 (72), Walker 2014 (64)).

► Limites

Dans 15 études, les auteurs ont souligné les sources d'incertitude concernant les données, lesquelles peuvent être classées en deux sous-catégories :

- Incertitudes engendrées par des hypothèses : par exemple sur des postes de coûts, des taux de recours, etc. (Song 2013 (58), Gyselaers 2015 (66), Benn 2015 (61), Fairbrother 2015 (56), Kagan 2015 (57), Beulen 2014 (71), Ayres 2014 (74), Morris 2014 (67), Walker 2015 (64), Yan 2014 (52)).
- Incertitude engendrée par la qualité des données : données de coûts intégrées anciennes (Walker 2015 (72), Walker 2014 (64)), manque de données fiables sans donner plus de précision (Neyt 2014 (65)), désaccords concernant la performance des stratégies de dépistage standards (Evans 2015 (62)), informations concernant les tests ADNlcT21 produites par les entreprises qui les commercialisent (Okun 2014 (68)), données cli-

niques issues de huit centres hospitaliers et peut-être non représentatives au niveau national.

Dans certaines études, les auteurs ont rapporté des limites liées à la non-inclusion de certaines données dans le modèle :

- Données concernant les taux d'échec des tests ADNlcT21 (Cuckle 2013 (63), Ohno 2013 (59), Benn 2015 (61), Ayres 2014 (74)) ;
- Données concernant les postes de coûts (Kagan 2015 (57), Evans 2015 (62), Ayres 2014 (74), Yan 2014 (52), Conner 2015 (73)).

Dans certaines études, les auteurs ont rapporté des limites liées à la capacité du modèle à :

- Prédire avec fiabilité des taux de détection et de faux-positifs des procédures de dépistage incluant un test ADNlcT21 (Cuckle 2013 (63)) ;
- Représenter la réalité des pratiques (Ohno 2013 (59)) ;
- Intégrer tous les scénarios de dépistage notamment les variations du seuil de risque de T21 fœtale (O'Leary (75)) ;
- Produire des résultats robustes considérant le large intervalle de confiance encadrant les performances des stratégies de dépistage prédites par le modèle (Evans, 2015 (62)).

4.4 Discussion

4.4.1 Concernant les résultats de la revue de littérature

Dans la majorité des publications, la population d'analyse correspondait à l'ensemble des femmes enceintes. La perspective du payeur était la plus utilisée dans la littérature et les études considéraient majoritairement un horizon court correspondant à la durée de la grossesse.

Pour résumer, les principales tendances pouvant être mises en évidence à partir de cette revue de littérature sont résumées ci-dessous.

- L'utilisation des tests ADNlcT21 dans un objectif de dépistage de la trisomie 21 fœtale et non dans un objectif de diagnostic est préconisée dans la plupart des études.
- Les stratégies de dépistage de la T21 fœtale intégrant les tests ADNlcT21 semblent plus performantes que les stratégies standards considérées dans les publications, et ce d'autant plus si les tests ADNlcT21 sont positionnés en 1^{re} ligne (test ADNlcT21 universel) ; avec ces stratégies, davantage de cas T21 fœtale sont diagnostiqués en prénatal et le nombre de faux-négatifs est réduit.
- Les coûts liés à ces stratégies sont supérieurs aux coûts des stratégies standards, surtout lorsque les tests ADNlcT21 sont positionnés en 1^{re} ligne.
- L'élargissement de la perspective (prise en compte des coûts après la naissance d'un enfant porteur d'une T21) diminue le différentiel de coûts totaux entre la stratégie de dépistage avec test ADNlcT21 universel et les autres stratégies de dépistage.
- Les facteurs ayant le plus d'impact sur les résultats des études médico-économiques sont les performances des stratégies de dépistage et le prix du test ADNlcT21. Dans sept publications, les auteurs soulignaient que la stratégie conditionnelle était préférable à la stratégie universelle car le prix du test ADNlcT21, au moment où les études avaient été réalisées, était trop élevé (Cuckle 2013 (63), O'Leary (75), Wald 2013 (69), Gyselaers 2015 (66), Kagan 2015 (57), Ayres 2014 (74), Morris 2014 (67)). En outre, ils rappelaient que le test ADNlcT21 ne permet pas de remplacer les tests réalisés dans la stratégie standard qui peuvent servir à détecter d'autres anomalies fœtales que la T21 (marqueurs sériques atypiques, échographie fœtale). Par rapport aux stratégies de dépistage standard, le nombre d'examen invasifs à visée diagnostique a tendance à diminuer avec la stratégie de dépistage avec test ADNlcT21 conditionnel, limitant ainsi le nombre de pertes fœtales liées à ces examens.
- En proposant d'emblée les tests ADNlcT21 à toutes les femmes enceintes (test ADNlcT21 universel), le nombre de cas de T21 fœtale dépistés pourrait augmenter et de

ce fait, les examens invasifs à visée diagnostique et les pertes foétales iatrogènes qui y sont associés. Dans trois publications sur 21 (Beulen 2014 (71), Neyt 2014 (65), Gyselaers 2015 (66)), on observait moins de pertes foétales lorsque les tests ADNlcT21 étaient positionnés en 1^{re} ligne (universel) que lorsqu'ils étaient placés en 2^e ligne (conditionnel). Dans l'article d'Okun 2014 (68), on observait, *a contrario*, un nombre supérieur de pertes foétales dans la stratégie avec test ADNlcT21 conditionnel par rapport à la stratégie avec test ADNlcT21 universel. Cela pourrait s'expliquer par un scénario reposant sur une augmentation du nombre de femmes enceintes recourant au dépistage lorsque le test ADNlcT21 est proposé en 2^e ligne.

4.4.2 Transposabilité au contexte français

La comparabilité des résultats des publications n'est pas assurée au vu des contextes et des choix de modélisation très hétérogènes. Par exemple, les stratégies standards différaient en fonction des zones géographiques en termes de populations cibles, des procédures de dépistage (âge, critères échographiques et/ou biologiques) et de seuils de risque de T21 foétale orientant vers la confirmation diagnostique. Aucune évaluation française n'a pu être identifiée (pour mémoire, pays pour lesquels une évaluation économique a été identifiée : États-Unis, Canada, Australie, Royaume-Uni, Belgique, Allemagne, Pays-Bas, Suède).

Les résultats et tendances mis en évidence à partir de cette revue de la littérature doivent être interprétés avec prudence en tenant compte non seulement de leur contexte mais aussi du moment où les études ont été réalisées. Des évolutions peuvent en effet survenir au fil des années, comme une diminution du coût des tests ADNlcT21, paramètre ayant une grande influence sur les résultats de coûts et donc, le cas échéant, sur les niveaux de RDCR.

Les études prenaient en considération des problématiques qui ne sont pas toujours en adéquation avec le contexte français. On peut citer par exemple la problématique d'accessibilité géographique à la mesure échographique de la clarté nucale au Canada (Yan 2014 (52)) ou encore le positionnement du test ADNlcT21 dans un but diagnostique (Garfield 2012 (60), Cuckle 2013 (63), Ohno 2013 (59)).

Les informations recueillies *via* cette recherche bibliographique, et en particulier les coûts, la définition des seuils de risque de T21 foétale et les données sur le recours au dépistage ne sont pas transposables au cadre d'un modèle développé pour la France.

4.4.3 Biais potentiels

Plusieurs biais potentiels de ce travail peuvent être évoqués. Tout d'abord, il s'agit d'une mise à jour de la revue systématique de la littérature publiée par le KCE (50). La même méthodologie a été reprise et appliquée entre novembre 2013 et avril 2016. Les articles identifiés par le KCE entre 2009 et 2013 ont été repris et ont fait à nouveau l'objet d'une sélection ; les recherches, pendant cette période, n'ont pas été faites directement dans les bases de données. Un biais de sélection des articles identifiés est ainsi théoriquement possible. De plus, seuls les articles en anglais ou en français ont été sélectionnés. Contrairement aux publications, les communications lors de congrès n'ont pas fait l'objet d'extraction car leur contenu était trop succinct, mais ont été néanmoins utilisées pour alimenter la discussion. Enfin, les sources des données intégrées dans les modèles médico-économiques et la qualité de ces modèles n'ont pas été analysées.

Toutes les informations reportées par les auteurs n'ont pas été extraites et analysées. Par exemple, les études pouvaient s'inscrire en dehors d'un cadre d'évaluation respectant les exigences éthiques posées lors de la généralisation de la proposition du dépistage en France, à savoir que le dépistage est réalisé dans le seul but de donner une information la plus fiable possible aux femmes enceintes ou aux couples. Dans cette perspective, certains résultats n'ont pas été présentés (résultats en QALY, coûts associés à la vie d'une personne porteuse de T21, coûts par cas évité de T21, coût par QALY).

Compte tenu du manque de transposabilité des études au contexte français, l'objectif de cette revue systématique de la littérature économique n'était pas de discuter de la validité des résultats des modèles présentés afin d'identifier le plus pertinent, mais de dresser un état des lieux de la littérature en vue de la réalisation d'un modèle en France.

4.4.4 Points clés

À l'issue de cette revue de la littérature, plusieurs informations sont à souligner.

Concernant la prise en compte de stratégies combinant les tests

Dans les stratégies conditionnelles, les tests ADNlcT21 ne sont pas proposés à toutes les femmes enceintes, mais aux femmes enceintes à un haut risque de T21 fœtale (seuil variant de 1/150 à 1/2000). Dans 12 publications, les femmes enceintes à haut risque ont été orientées, dans un premier temps, vers le test ADNlcT21 au lieu de se voir proposer d'emblée un examen invasif à visée diagnostique. Le test ADNlcT21 est alors utilisé pour augmenter la spécificité du dépistage. Le recours aux examens invasifs à visée diagnostique est, de ce fait, réduit évitant ainsi certaines pertes fœtales iatrogènes. Plusieurs seuils ont été utilisés pour définir quelles sont les femmes enceintes à haut risque de T21 fœtale et peuvent ainsi élargir la population cible des tests ADNlcT21. La performance de la stratégie de dépistage avec tests ADNlcT21 conditionnel est alors meilleure, en termes de nombre de cas diagnostiqués, mais elle entraîne un coût supplémentaire essentiellement dû au coût des tests ADNlcT21.

Outre cette 1^{re} approche, quelques auteurs ont exploré l'intérêt d'un dépistage avec test ADNlcT21 conditionnel en faisant varier le niveau de risque à partir duquel un test ADNlcT21 était proposé (Conner, 2015 (57, 70, 73)), c'est-à-dire pour un seuil de risque de T21 fœtale compris entre 1/10 et 1/3000. Dans ces publications, les femmes enceintes ayant un risque au-dessus d'un seuil compris entre 1/10 et 1/40 ("très haut risque de T21 fœtale") étaient d'emblée orientées vers un examen invasif à visée diagnostique. Chez ces femmes à très haut risque de T21 fœtale, le diagnostic n'est alors pas retardé. Cette approche, peu étudiée dans la littérature (Conner, 2015 (57, 70, 73)), est intéressante à explorer pour limiter le délai entre le début du dépistage et le rendu du diagnostic, mais aussi pour limiter les coûts du processus de dépistage dans une population ciblée.

La stratégie hybride permet, elle aussi, d'élargir la population cible des femmes enceintes éligibles aux tests ADNlcT21 (tout en limitant le surcoût qui en résulte) aux grossesses les plus à risque de T21 (*i.e.* toutes les grossesses au-delà d'un certain âge et, en-deçà de cet âge, toutes les grossesses au-dessus d'un seuil de risque de T21 fœtale). Elle a été étudiée seulement dans deux études (Ayres 2014 (74) et Evans 2015 (62)) : les données montrent des résultats et des coûts intermédiaires entre la stratégie de dépistage avec test ADNlcT21 universel et la stratégie de dépistage avec test ADNlcT21 conditionnel.

Concernant la définition des seuils

La définition du niveau de risque de T21 fœtale, et donc des seuils, est primordiale pour définir la population cible pouvant bénéficier d'un test ADNlcT21, et étudier son efficience. Il est intéressant de noter que la qualification du niveau de risque de T21 fœtale est variable d'une étude à l'autre. On voit bien qu'à travers les publications, la population de femmes enceintes à risque intermédiaire (entre 1/10 et 1/3000) peut recouvrir en partie la population de femmes enceintes à haut risque (1/150 à 1/2000).

Sept publications ont fait varier ces seuils en analyse de sensibilité (Gyselaers 2015 (66), Kagan 2015 (57) 2015, Neyt 2014 (65), Morris 2014 (67), Wald 2013 (69), Kagan 2015 (70) 2015, Conner 2015 (73)). Quatre publications ont proposé plusieurs scénarios en analyse de référence avec des seuils de risque de T21 fœtale différents (Gyselaers 2015 (66), Evans 2015 (62), Morris 2015 (67), Chitty 2016 (54)).

En cas de diminution du seuil de risque de T21 fœtale tel qu'il est défini dans le dépistage standard, la population cible des tests ADNlcT21 sera élargie, ce qui conduira potentiellement à augmenter le nombre de cas de T21 fœtale diagnostiqués. Cependant, cela peut

entraîner davantage d'examens invasifs à visée diagnostique et donc plus de pertes fœtales. Le nombre de pertes fœtales liées aux examens invasifs est plus important lorsque les tests ADNlcT21 sont positionnés en 1^{re} ligne (universel) que lorsqu'ils sont positionnés en 2^e ligne (stratégies conditionnelle ou hybride).

Concernant la performance du test ADNlcT21

Les analyses de sensibilité présentées dans les différentes publications ont mis en évidence que les performances des tests de dépistage ont un fort impact sur les résultats des études médico-économiques. Or deux publications (Garfield 2012 (60) et O'Leary (75)) ont surestimé les performances des tests ADNlcT21 en intégrant dans leur modèle une sensibilité et une spécificité de 100 %, ce qui peut engendrer de l'incertitude.

De même, la prise en compte des échecs techniques pourraient avoir un impact sur les résultats. Or les échecs de réalisation des tests ADNlcT21 n'ont été pris en compte que dans dix publications sur 21. De plus, l'absence de données en vie réelle, sur leur fréquence de survenue et sur la conduite à tenir subséquente, a amené les auteurs à émettre des hypothèses sur ces paramètres.

Considérant ces éléments, la performance des tests ADNlcT21 dans les différentes stratégies modélisées pourrait donc être surestimée dans certaines études.

Concernant le taux de recours des femmes enceintes aux stratégies incluant le test ADNlcT21

Dans toutes les études médico-économiques excepté celle publiée par Chitty 2016 (54)), le taux de recours des femmes enceintes au dépistage avec test ADNlcT21 reposait sur des hypothèses. Dans cinq publications, le taux de recours au dépistage standard a été appliqué au dépistage avec test ADNlcT21 (Fairbrother 2015 (56), Cuckle 2013 (63), Gyselaers 2015 (66), Garfield 2012 (60), Benn 2015 (61)). Dans trois publications, les auteurs ont fait une hypothèse de 100 % de recours au dépistage, que celui-ci soit standard ou avec test ADNlcT21 (Evans 2015 (62), Ayres 2014 (74), Kagan 2015 (57)). Morris 2014 (67) ont appliqué le taux de recours au dépistage standard pour les tests ADNlcT21 universels mais ont augmenté le taux de recours pour les tests ADNlcT21 conditionnels. Dans six publications, le taux de recours au dépistage avec test ADNlcT21 (1^{re} et/ou 2^e ligne) était plus important que celui appliqué au dépistage standard. Ce taux de recours est méconnu en vie réelle et variera probablement en fonction du positionnement des tests ADNlcT21. Chitty 2016 (54) ont utilisé des données de huit centres hospitaliers pour estimer le taux de recours au test ADNlcT21. Pour les femmes enceintes ayant un risque $\geq 1/150$, ce taux était de 91 %.

Certains auteurs estimaient que, du fait de l'amélioration de la fiabilité du dépistage, davantage de femmes enceintes y recourront. En effet, le recours à un examen invasif alors que le fœtus n'est en réalité pas porteur d'une T21 serait alors moins probable. Bien que cette hypothèse soit recevable, il est à noter que seules 7 publications sur 2 ont fait varier le taux de recours en analyse de sensibilité (Cuckle 2013 (63), O'Leary (75), Neyt 2014 (65), Morris 2014 (67), Fairbrother 2015 (56), Evans 2015 (62), Chitty 2016 (54)).

4.4.5 Conclusion de la revue de littérature

Cette revue de la littérature permet de dresser un état des lieux sur les méthodes publiées, sur les choix de modélisation effectués à l'étranger, sur les types de données intégrées dans les modèles et sur les types de résultats présentés. Elle alimente la discussion sur les choix structurants et sur les paramètres à considérer pour le modèle français et elle met en exergue les éléments qui seront à explorer pour la validation du modèle. Elle confirme également l'intérêt de développer une évaluation médico-économique adaptée à la situation française.

Cette revue de la littérature a permis de souligner l'importance du contexte et des choix de modélisation, confortant ainsi la nécessité de réaliser un modèle adapté à la France. Elle a par ailleurs mis en évidence l'intérêt de tester des stratégies conditionnelles avec différents seuils de risque de T21 fœtale et confirmé l'intérêt d'introduire la notion de risque intermé-

diare de T21 fœtale. La définition des seuils de risque de T21 fœtale et de la population cible (haut risque ou risque intermédiaire) est primordiale.

Dans les choix de modélisation, une attention particulière devra être accordée aux paramètres ayant le plus d'impact sur les résultats ou très incertains en vie réelle, à savoir les performances des stratégies de dépistage, le taux de recours aux tests ADNlcT21 et le prix des tests ADNlcT21. Il serait également intéressant de préciser les coûts des tests ADNlcT21 à partir desquels les stratégies qui les incluent deviennent coût-efficaces / dominantes, puisque ces coûts tendent à diminuer au fil du temps.

5. Évaluation médico-économique

5.1 Objectif de l'étude médico-économique

L'objectif de cette évaluation médico-économique est de comparer différentes stratégies de dépistage de la T21 foetale incluant un test ADNlcT21 et la procédure de dépistage standard proposée aux femmes enceintes, en prenant en compte les coûts et les conséquences associés à chacune des stratégies modélisées.

5.2 Choix structurants concernant l'étude économique

Tableau 27 Synthèse des choix structurants

Choix structurant	Description
Évaluation	Coût-conséquences
Critères de résultat	<ul style="list-style-type: none"> • Nombre de T21 diagnostiquées en prénatal (suite au dépistage) et postnatal • Nombre de caryotypes foetaux réalisés • Nombre de pertes foetales induites par les examens invasifs • Performances des stratégies de dépistage (VP, FP, VN et FN) • Nombre de résultats de tests ADNlcT21 ininterprétables (échec du test ADNlcT21) • Nombre d'arrêts/sorties du dépistage
Perspective	<ul style="list-style-type: none"> • Collective (assurance maladie, bénéficiaires, assurances complémentaires)
Horizon temporel	<ul style="list-style-type: none"> • Fin de la phase de dépistage ou fin de la grossesse • La poursuite de la grossesse ou l'IMG n'est pas modélisée (dès lors qu'il s'agit d'une décision appartenant à la femme enceinte / au couple). Aucun coût n'est pris en considération après la phase de dépistage, la fin de la grossesse est prise en compte seulement pour documenter les issues de grossesse (enfant porteur ou non d'une T21). <p>A noter : Aucun taux d'actualisation n'est appliqué étant donné l'horizon temporel < 1 an</p>
Population d'analyse	<ul style="list-style-type: none"> • Femmes enceintes ayant une grossesse d'un fœtus unique évolutive au moment de la réalisation de l'échographie foetale du 1^{er} trimestre (entre 11 SA et 13+6 SA) susceptibles d'avoir accès au dépistage de la trisomie 21 foetale
Stratégies comparées	<ul style="list-style-type: none"> • S1 : stratégie standard • S2 : stratégie intégrant un test ADNlcT21 à un niveau de risque de T21 foetale prédéfini reposant sur la stratégie de dépistage standard (S1) • S3 et S4 : stratégie intégrant un test ADNlcT21 ou un caryotype d'emblée en fonction des niveaux de risque de T21 foetale prédéfinis et reposant sur la stratégie de dépistage standard (S1) • S5 : stratégie intégrant un test ADNlcT21 en remplacement du dosage des marqueurs sériques pour toutes les femmes enceintes, indépendamment du niveau de risque (stratégie dite « universelle »)

FN : faux-négatif ; FP : faux-positif ; IMG : interruption médicale de grossesse ; SA : semaine d'aménorrhée ; Sn : stratégie n ; VN : vrai-négatif ; VP : vrai-positif

5.2.1 Critères de résultat

L'étude réalisée est une analyse coût-conséquences, comparant différentes stratégies en fonction de différents critères de résultats. Les critères de résultats, qui sont les conséquences attendues de la mise en œuvre de ces stratégies, ont été définis en fonction de l'objectif du dépistage qui est de donner l'information la plus fiable aux femmes enceintes ou aux couples sur le statut T21 du fœtus :

- Nombre de T21 diagnostiquées en prénatal suite au dépistage et en postnatal ;
- Nombre de caryotypes fœtaux réalisés pour une confirmation diagnostique et de pertes fœtales induites par les examens invasifs associés ;
- Performances des stratégies de dépistage (VP, FP, VN et FN) ;
- Nombre de résultats de tests ADN ininterprétables (échec du test ADN) ;
- Nombre d'arrêts/sorties du dépistage.

Cette évaluation permet de prendre en compte le fait que le dépistage de la trisomie 21 peut permettre aux femmes enceintes ou aux couples de se préparer à la naissance d'un enfant porteur d'une trisomie 21. Le cas échéant, les couples pourraient ne pas souhaiter un diagnostic de confirmation en prénatal, considérant les risques, tout en estimant avoir pu obtenir une information suffisante avec la stratégie de dépistage.

L'étude est également complétée par une analyse coût-efficacité, exprimée en coût par cas de T21 fœtale diagnostiquée (confirmée par un caryotype fœtal). Dans toutes les stratégies envisagées, seul un caryotype fœtal permet de poser un diagnostic de T21 fœtale durant la grossesse.

Le processus de dépistage en lui-même, le fait d'être considéré comme à haut risque de T21 et l'annonce du diagnostic ont un impact sur la qualité de vie de la femme enceinte ou du couple. Cependant, outre le problème de la disponibilité des données, pour des raisons éthiques, le critère de résultat QALY permettant de prendre en compte la qualité de vie n'a pas été retenu. Ce critère aurait nécessité, au moins indirectement, d'estimer la valeur accordée à la naissance d'un enfant porteur ou non d'une trisomie 21. Cette démarche est considérée comme non éthique.

5.2.2 Perspective

La perspective retenue pour l'évaluation des coûts est qualifiée de collective en référence au guide des choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS (7). Une perspective collective tient compte de l'ensemble des parties prenantes (assurance maladie, bénéficiaires, assurances complémentaires) concernées par les stratégies de dépistage étudiées dans le contexte du système de santé français.

L'évaluation économique a pour objectif d'éclairer la décision publique d'allocation de ressources en prenant en compte l'ensemble des parties prenantes concernées, soit parce qu'elles sont affectées par l'une des conséquences des stratégies sur la santé, soit parce qu'elles participent à leur financement.

Les coûts ont été identifiés, mesurés et valorisés, indépendamment de leur source de financement (patients, assurances maladie obligatoire et complémentaire, État, etc.). Seuls les coûts directs sont pris en compte dans l'analyse de référence. Les résultats sont identifiés et mesurés selon la perspective des populations affectées par les interventions étudiées.

5.2.3 Horizon temporel

Pour documenter le nombre de T21 fœtale diagnostiquées en prénatal, le nombre de caryotypes fœtaux réalisés, le nombre d'échec du test ADN_{ic}T21 et le nombre d'arrêts/sorties du dépistage, l'horizon temporel retenu dans l'évaluation médico-économique a été défini par la période de temps entre le moment où la femme choisit de recourir au dépistage et la fin de la phase de dépistage. Cette phase peut aller jusqu'à la confirmation diagnostique pour les femmes chez lesquelles un caryotype fœtal est réalisé.

Pour documenter les autres critères de résultat, l'horizon temporel s'étend jusqu'à la fin de la grossesse. L'horizon temporel reste néanmoins court, inférieur à un an.

Le choix des femmes (de poursuivre ou non leur grossesse) après obtention d'une confirmation diagnostique prénatale n'a pas été modélisé et seuls les coûts associés au dépistage, en intégrant la réalisation du caryotype fœtal si besoin, ont été pris en compte. Ces coûts concernent la période allant du moment où la femme enceinte choisit de recourir au dépistage de la T21 fœtale jusqu'au dernier test réalisé dans le cadre de la séquence de dépistage. Au-delà du dépistage, le cheminement de la femme enceinte n'est pas décrit, la simulation est poursuivie seulement afin de documenter les informations relatives au statut trisomique ou non du nouveau-né qui est supposé pouvoir être déterminé à l'issue de la grossesse à la naissance.

Compte tenu de l'horizon temporel court, aucun taux d'actualisation n'a été appliqué.

5.2.4 Population d'analyse

La population d'analyse retenue pour l'évaluation économique dans l'analyse de référence est la population des femmes enceintes d'un fœtus unique (grossesse monofoetale) dont la grossesse est évolutive au moment de la réalisation de l'échographie fœtale du premier trimestre (entre 11 semaines d'aménorrhée (SA) et 13 SA + 6), l'échographie fœtale étant le premier examen réalisé quelle que soit la stratégie considérée dans le modèle. Les femmes enceintes non incluses dans la population d'analyse sont celles qui ont une grossesse multiple en cours, et les femmes pour lesquelles une perte fœtale spontanée précoce a eu lieu ("fausse-couche") avant 11 SA ainsi que celles ayant eu une interruption volontaire de grossesse (IVG).

5.2.5 Stratégies comparées

Les différentes stratégies testées ont été définies, afin que le modèle médico-économique permette d'estimer les coûts et conséquences de l'introduction des tests d'ADNlcT21, selon leur place dans la stratégie par rapport à la procédure de dépistage standard.

Les différentes stratégies s'appuient sur la réalisation de plusieurs tests proposés simultanément ou de façon séquentielle. Les tests proposés sont l'échographie du 1^{er} trimestre de la grossesse incluant une mesure de la clarté nucale (de façon systématique), le dosage des marqueurs sériques (au 1^{er} trimestre ou au 2^e trimestre de grossesse), le test ADNlcT21 et l'examen invasif à visée diagnostique.

Il est rappelé que la qualification échographie fœtale du premier trimestre de la grossesse fait référence à une échographie fœtale réalisée entre 11 SA et 13SA + six incluant une mesure de la clarté nucale (CN) et effectuée par un professionnel de santé ayant un numéro d'identification valide selon la réglementation en vigueur.

Les stratégies simulées sont décrites ci-dessous :

- la procédure de dépistage qualifiée de stratégie standard (S1) ;
- l'introduction d'un test ADNlcT21 dans le dépistage pour toutes les femmes enceintes ayant un risque de T21 fœtale supérieur à un certain seuil (estimé par le dépistage standard), suivi d'une confirmation diagnostique en cas de résultat positif du test ADNlcT21 (S2) ;
 - Différents seuils de positivité ont été testés remettant en cause la notion de haut risque dans la mesure où certaines stratégies testées impliquent un abaissement du seuil de positivité ;
- l'introduction d'un test ADNlcT21 dans le dépistage pour les femmes enceintes ayant un risque dit « intermédiaire » de T21 fœtale (estimé par un dépistage standard) ;
 - Ces stratégies impliquent une modification de la définition des seuils de positivité avec introduction de la notion de risque intermédiaire (S3 et S4). Différents seuils de positivité des tests du dépistage ont été testés dans ces deux stratégies ;

- l'introduction dans le dépistage, en 1^{re} intention, en remplacement du dosage des marqueurs sériques, d'un test d'ADNlcT21 pour toutes les femmes enceintes, suivi d'une confirmation diagnostique en cas de résultat positif du test ADNlcT21 (S5).

Le modèle va permettre d'identifier les stratégies les plus pertinentes sur l'ensemble des critères retenus (sans pondérer les critères entre eux).

Pour les stratégies dont les résultats diffèrent sur davantage de critères, un arbitrage est nécessaire. L'évaluation ne permet pas toujours de conclure, mais permet d'identifier précisément les arbitrages à effectuer, en quantifiant les différentiels sur les différents critères pris en compte (l'analyse n'a pas pour objectif d'évaluer les préférences associées à chaque critère).

En outre, pour comparer les stratégies retenues, d'autres analyses pourront être proposées comme une évaluation de l'efficacité lorsque les stratégies se distinguent essentiellement sur un seul critère de résultat et leur coût. Une telle analyse permet alors la détermination d'une frontière d'efficacité qui est composée de l'ensemble des stratégies présentant la meilleure efficacité pour un coût donné. Une stratégie qui serait moins efficace et plus coûteuse sera dite dominée économiquement par une stratégie plus efficace et moins coûteuse. Les stratégies qui composent la frontière d'efficacité sont toutes au moins aussi efficaces et moins coûteuses, ou plus efficaces et aussi coûteuses, ou à la fois plus efficaces et moins coûteuses, que les autres stratégies comparées qui sont alors dominées économiquement (et qui n'apparaissent donc pas sur la frontière). Dès lors que plusieurs stratégies composent la frontière d'efficacité, un ratio différentiel coût-résultat (RDCR) est estimé. Ce ratio représente, pour le critère nombre de T21 foetales diagnostiquées en prénatal par exemple, le coût incrémental par cas de T21 foetale diagnostiqué en prénatal entre deux stratégies.

5.3 Modélisation

Tableau 28 Synthèse de la modélisation

Section	Description	Source
Population simulée	<ul style="list-style-type: none"> Ensemble des grossesses monofoétales évolutives annuelles à 11 SA en France (incluant Mayotte). 	Insee 2014 (76) ABM 2014 (9)
Type de modèle	<ul style="list-style-type: none"> Arbre de décision. 	Revue HAS médico-économique 2015 (5)
Parcours de soin et hypothèses simplificatrices	<ul style="list-style-type: none"> L'analyse de référence prend en compte uniquement le dépistage combiné du 1^{er} trimestre. Dans plusieurs des tests suivants : dosage des marqueurs sériques (MS), test ADNlcT21. Dans l'ensemble de chaque stratégie, le dépistage comprend une séquence de tests incluant l'échographie du 1^{er} trimestre (systématique), et une ou des stratégies intègrent au moins l'échographie du 1^{er} trimestre permettant de mesurer la CN²⁶ : <ul style="list-style-type: none"> si $CN \geq 3,5$ mm, alors un caryotype fœtal est proposé d'emblée (fin de la phase de dépistage) ; si $CN < 3,5$ mm, alors les femmes réalisent l'ensemble des tests de dépistage proposés dans la stratégie évaluée. Lorsque le dépistage est positif, une confirmation diagnostique est proposée ; et aucun test supplémentaire n'est envisagé si le dépistage est négatif. Dans toutes les stratégies, seul le caryotype fœtal permet de conclure sur le statut T21 en phase prénatale (le caryotype est supposé performant à 100 %). En cas de non-réalisation, le résultat du dépistage concernant le statut T21 sera confirmé (ou non) à la naissance. <p>Les femmes enceintes peuvent ne pas souhaiter réaliser un examen à visée diagnostique. Le cas échéant, elles peuvent</p>	Hypothèse

²⁶ Echographie réalisée par un professionnel ayant un numéro d'identification attribué par à un des réseaux de périnatalité, qui sont associés à un ou plusieurs CPDPN.

	<p>(en fonction des stratégies) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Poursuivre le dépistage par un test ADNlcT21 (uniquement pour les stratégies qui intègrent le test ADNlcT21 et s'il n'a pas déjà été réalisé dans les étapes précédentes du dépistage) ; - Sortir du dépistage et se retrouver dans un état « Arrêt ». <ul style="list-style-type: none"> • L'échographie du 1^{er} trimestre, le dosage des MS et le prélèvement invasif ne présentent pas de taux d'échec. • Les femmes enceintes avec un 1^{er} test ADNlcT21 ininterprétable acceptent toutes un 2^e test ADNlcT21. Si le 2^e test est ininterprétable, elles sortent du dépistage et se retrouvent dans un état « Echec ». • Les pertes foetales spontanées, non liées à l'examen invasif à visée diagnostique, entre la phase de dépistage et la naissance ne sont pas modélisées (au 2^e trimestre, elles sont estimées inférieures à 1 % des grossesses). 	
<p>Choix des seuils</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Des seuils de 1/250, 1/1000 et 1/2500 ont été retenus dans l'analyse de référence. • En analyse en scénario, les seuils de 1/500 et de 1/700 ont été testés. Ces seuils n'ont pas été retenus en analyses de référence en raison du poids de la mesure de la CN dans le calcul du risque de T21 et de l'incertitude qui peut l'entourer. 	<p>Avis d'experts</p>
<p>Stratégies comparées dans le modèle</p>	<ul style="list-style-type: none"> • S1 : Caryotype proposé aux femmes à risque [1/250 ; 1[• S2a : Test ADNlcT21 proposé aux femmes à risque [1/250 ; 1[• S2b : Test ADNlcT21 proposé aux femmes à risque [1/1000 ; 1[• S2c : Test ADNlcT21 proposé aux femmes à risque [1/2500 ; 1[• S3a : Test ADNlcT21 proposé aux femmes à risque [1/1000 ; 1/50[/ Caryotype proposé aux femmes à risque [1/50 ; 1[• S3b : Test ADNlcT21 proposé aux femmes à risque [1/1000 ; 1/100[/ Caryotype proposé aux femmes à risque [1/100 ; 1[• S3c : Test ADNlcT21 proposé aux femmes à risque [1/1000 ; 1/250[/ Caryotype proposé aux femmes à risque [1/250 ; 1[• S4a : Test ADNlcT21 proposé aux femmes à risque [1/2500 ; 1/50[/ Caryotype proposé aux femmes à risque [1/50 ; 1[• S4b : Test ADNlcT21 proposé aux femmes à risque [1/2500 ; 1/100[/ Caryotype proposé aux femmes à risque [1/100 ; 1[• S4c : Test ADNlcT21 proposé aux femmes à risque [1/2500 ; 1/250[/ Caryotype proposé aux femmes à risque [1/250 ; 1[• S5 : Test ADNlcT21 proposé à toutes les femmes. 	<p>Avis d'experts</p>
<p>Interprétation des résultats</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Performances des stratégies de dépistage : la performance du dépistage est définie par les VP, FP, VN et FN, qui n'incluent donc pas les femmes enceintes dans les états « Échec » et « Arrêt ». • VP avec CN \geq 3,5 mm et T21 confirmée par un caryotype foetal. 	<p>Avis d'experts</p>

	<ul style="list-style-type: none"> • FP avec CN \geq 3,5 mm et T21 non confirmée par un caryotype foetal. • VP avec CN < 3,5 mm : la femme enceinte effectue l'ensemble des étapes du dépistage telles que définies dans chaque stratégie, et T21 confirmée par un caryotype foetal. • FP avec CN < 3,5 mm : la femme enceinte effectue l'ensemble des étapes du dépistage telles que définies dans chaque stratégie, et T21 non confirmée par un caryotype foetal. • VN avec CN < 3,5 mm : la femme enceinte a un dépistage négatif, et l'enfant n'est pas porteur d'une T21 à la naissance. • FN avec CN < 3,5 mm : la femme enceinte a un dépistage négatif, et l'enfant est porteur d'une T21 à la naissance. • Échec : femme enceinte éligible pour le test ADNlcT21 et dont deux tests ADNlcT21 ont des résultats ininterprétables (hors S1). Le statut T21 de l'enfant est identifié à la naissance. • Arrêt : femme enceinte choisissant de ne pas faire un examen invasif à visée diagnostique et d'arrêter tout autre test de dépistage. Le statut T21 de l'enfant est identifié à la naissance. 	
<p>Evènements indésirables</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Seules les pertes foetales associées à un examen invasif à visée diagnostique sont prises en compte dans les évènements indésirables du modèle. 	<p>Avis d'experts</p>

CN : clarté nucale ; FN : faux-négatif ; FP : faux-positif ; SA : semaines d'aménorrhée ; Sn : stratégie n ; VN : vrai-négatif ; VP : vrai-positif

5.3.1 La population simulée

La population simulée correspond au nombre annuel de grossesses monofoétales évolutives à 11 SA (dispositif du dépistage mis en place à partir de 11 SA) en France (y compris Mayotte). Il est à noter que les données disponibles ne permettent pas de connaître avec précision le nombre total de femmes enceintes en France pour une période donnée, et les pertes fœtales spontanées (avant 22 SA) ne sont pas documentées. De même, les issues de grossesses ne sont pas renseignées au niveau national dans les données recueillies par l'ABM. Cette donnée a donc été approchée au moyen des données de l'INSEE (nombre d'accouchements) et de l'ABM (nombre d'interruptions médicales de grossesse (IMG) en 2014). Ainsi, elle représentait, en 2014, près de 805 755 femmes enceintes.

Les pertes fœtales spontanées correspondent à l'expulsion naturelle avant 22 SA d'un fœtus non viable ou ayant un poids < 500 g, parmi lesquelles sont distinguées les pertes fœtales spontanées précoces (avant 14 SA) et les pertes fœtales tardives (entre 14 SA et 22 SA). Les pertes fœtales intervenant jusqu'à 22 SA sont considérées comme des avortements spontanés selon l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) et à partir de 22 SA comme des accouchements (début de la période périnatale et seuil de viabilité du fœtus). Les pertes fœtales intervenant après 22 SA sont ainsi comptabilisées dans les accouchements (données de l'INSEE).

La population simulée ne prend pas en compte les femmes enceintes ayant eu une perte fœtale spontanée entre 11 SA et 22 SA, la donnée est inconnue. L'impact attendu sur les résultats du modèle devrait néanmoins être limité. En effet, cette donnée n'est pas intégrée, mais elle est supposée égale pour l'ensemble des stratégies comparées dans le modèle économique ; or les résultats de l'analyse médico-économique étant exprimés en différentiel, l'ajout ou le retrait d'une constante à toutes les stratégies ne change pas les résultats finaux.

5.3.2 La structure du modèle

► Type de modèle

Le modèle proposé est un modèle de cohorte de type arbre de décision. Le choix d'un arbre de décision est cohérent avec l'horizon temporel court du modèle (inférieur à un an) et le fait qu'en l'état des données disponibles, il n'est pas possible de mesurer le temps passé dans les différentes étapes du dépistage pour les différentes stratégies.

Il est à noter que le temps écoulé entre la 1^{re} étape du dépistage et l'annonce du diagnostic est un élément important pour les femmes enceintes et les couples (voir Chapitre 7 Evaluation des aspects éthiques). Les différentes stratégies testées pourraient différer selon la durée totale de la phase de dépistage et selon le niveau de risque de T21 fœtale estimé pour les femmes enceintes. Le type de modèle choisi a pour limite de ne pas prendre en compte ces éventuelles différences.

Un modèle est une représentation simplifiée de la réalité qui ne permet pas de modéliser l'ensemble des choix possibles et différentes hypothèses sont faites pour faire cette simplification. L'objectif de cette partie est d'explicitier ces hypothèses et leur impact attendu sur les résultats du modèle. Des analyses de sensibilité sont réalisées dans le but d'explorer l'incertitude et d'estimer, en partie, l'impact de ces hypothèses sur les résultats de la modélisation.

Lors de la 1^{re} réunion du groupe de travail organisée le 24 mai 2016 et du Comité Qualité des Données le 13 juin 2016, les experts ont été interrogés sur le caractère raisonnable de ces hypothèses et leur impact potentiel sur les résultats du modèle. Leur avis a été pris en compte.

► Description des parcours des femmes enceintes dans le modèle

L'arbre de décision reprend l'ensemble des stratégies décrites précédemment (S1 à S5). Le cheminement des femmes est le même quelle que soit la stratégie envisagée concernant les points ci-dessous.

- À l'entrée, dans une stratégie donnée, toutes les femmes enceintes peuvent recourir ou non au dépistage de la trisomie 21 fœtale :
 - lorsque les femmes ne souhaitent pas recourir au dépistage, elles « sortent » de la stratégie de dépistage ;
 - lorsque les femmes y ont recours, elles réalisent l'ensemble des tests de dépistage associés à la stratégie évaluée.
- Le dépistage dans chaque stratégie comprend un ensemble de tests (tests de dépistage : échographie, dosage des marqueurs sériques et test ADNlcT21) :
 - mais dès lors qu'une clarté nucale $\geq 3,5$ mm est mesurée à l'échographie du 1^{er} trimestre, un examen invasif à visée diagnostique est proposé d'emblée à la femme enceinte.
- À l'issue du dépistage, selon les seuils de risque définis dans chaque stratégie :
 - une confirmation diagnostique impliquant un prélèvement invasif est proposée aux femmes dont le dépistage est considéré comme positif (au sens de mise en évidence d'un risque de T21 fœtale supérieur au seuil tel que défini dans les différentes stratégies testées) ;
 - lorsque la femme est considérée comme ayant un bas risque de T21 fœtale, selon le seuil considéré et les tests réalisés dans chacune des stratégies envisagées, le dépistage s'arrête.
- Lorsque les femmes enceintes réalisent un examen invasif à visée diagnostique, le fœtus peut être porteur d'une trisomie 21 (vrais-positifs) ou non (faux-positifs).

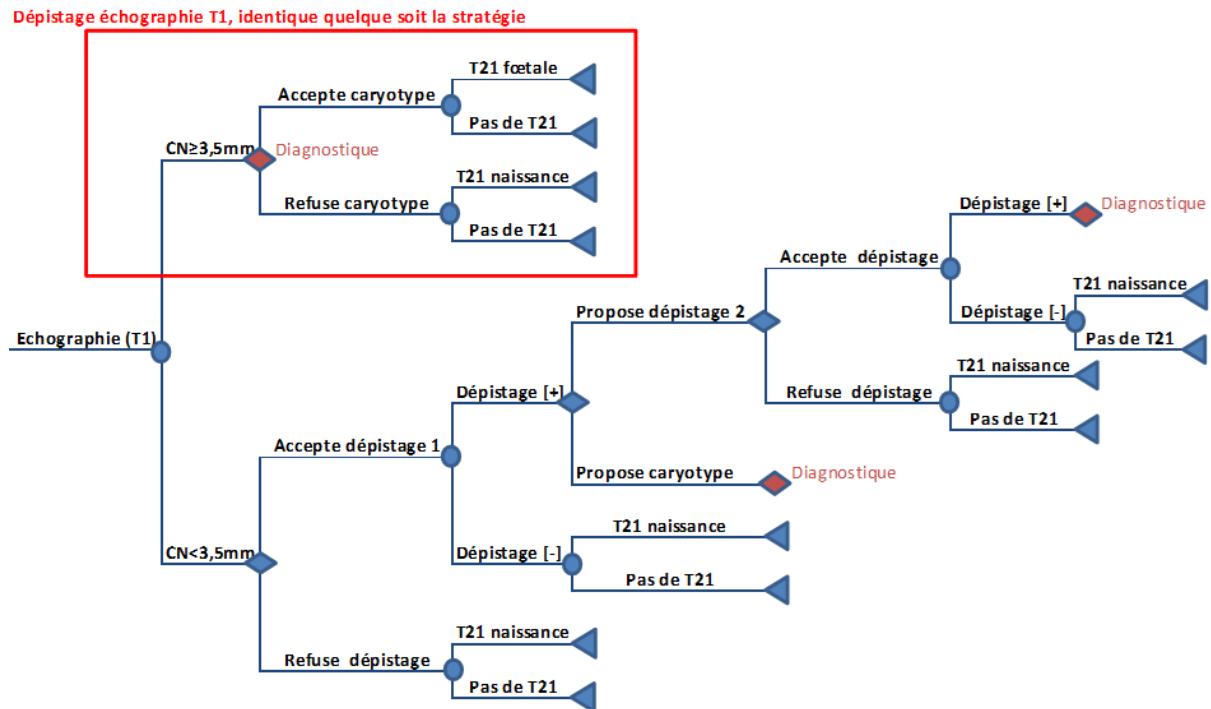
En prénatal, pour les femmes enceintes ayant réalisé toutes les étapes du dépistage jusqu'au diagnostic, le résultat du dépistage peut être un faux-positif ou un vrai-positif. Celles ne souhaitant pas réaliser un examen invasif à visée diagnostique ne sont pas prises en compte (les femmes enceintes sont libres de réaliser ou non cet examen). Le cas échéant, deux cas de figure peuvent se présenter :

- les femmes concernées font partie des « vraies-positives » du dépistage si l'enfant, à la naissance, est diagnostiqué porteur d'une T21 ;
- elles font partie des « fausses-positives » du dépistage, si l'enfant n'est pas porteur d'une trisomie 21.

La décision finale (IMG ou poursuite de la grossesse) appartenant à la femme enceinte, cette dernière n'a pas été modélisée.

Le schéma ci-dessous (Figure 6) est une représentation du cheminement des femmes enceintes selon qu'elles souhaitent recourir, ou non, au dépistage (sans prise en compte de la stratégie).

Figure 6 Arbre de décision représentant le dépistage combiné



T1 : 1^{er} trimestre ; CN : clarté nucale

Lecture : La phase de diagnostic, lorsque l'échographie du premier trimestre ne retrouve pas de $CN \geq 3,5mm$, est symbolisée par un losange rouge par soucis de simplification graphique, mais les étapes du diagnostic sont identiques à celles décrites sur la figure en cas de $CN \geq 3,5mm$ (encadré en rouge).

Les termes « dépistage 1 et 2 » sont utilisés ici de façon générique. Le dépistage 1 pouvant être en fonction de la stratégie et du niveau de risque soient les marqueurs sériques, soient le test ADNlcT21. Le dépistage 2 (si pertinent) étant uniquement le test ADNlcT21 (suite à des MS positif).

Dans les paragraphes ci-dessous, les stratégies envisagées sont décrites de façon détaillée afin d'explicitier le cheminement des femmes enceintes. Un schéma est proposé pour représenter les différents arbres décisionnels correspondant à chacune des stratégies. Ces schémas sont volontairement simplifiés et ne représentent que le cheminement des femmes enceintes souhaitant réaliser un dépistage. La branche correspondant au souhait de ne pas y recourir peut être appliquée à l'identique dans toutes les stratégies.

► Hypothèses simplificatrices portant sur les stratégies modélisées

Analyse de référence prenant en compte uniquement le dépistage combiné

Considérant qu'en vie réelle certaines femmes enceintes peuvent ne pas être prises en charge suffisamment tôt pour bénéficier d'une échographie au 1^{er} trimestre ou ne pas avoir pu réaliser le dosage des marqueurs sériques à temps, deux stratégies de rattrapage sont proposées : le dépistage séquentiel intégré (échographie du 1^{er} trimestre avec mesure de la clarté nucale + dosage des marqueurs sériques au 2^e trimestre) ou dosage des marqueurs sériques seuls du 2^e trimestre. Ces deux stratégies de « rattrapage » ne sont pas prises en compte en analyse de référence.

Ce choix se justifie pour trois raisons principales :

- L'objectif du modèle est d'apporter une aide à la définition d'une stratégie à privilégier par rapport à la stratégie standard (en cours, au moment de la rédaction de ce rapport). En vie réelle, différents parcours sont proposés pour adapter le dépistage à des situations particulières, ces dernières ne sont prise en compte pour aucune stratégie.
- Prendre en compte seulement le dépistage combiné du 1^{er} trimestre assure une plus grande cohérence dans les stratégies comparées, considérant le choix de ne tester au-

cune stratégie supprimant l'échographie du 1^{er} trimestre. L'échographie du 1^{er} trimestre permet la détection d'autres anomalies, chromosomiques ou non. Le modèle étant centré sur la T21 fœtale, il ne permet pas de prendre en compte ces bénéfices attendus de l'échographie dans l'identification d'autres pathologies fœtales. De ce fait, en prenant en compte les coûts de l'échographie mais pas l'ensemble de ces bénéfices, le modèle pourrait aboutir *in fine* à sous-estimer le rapport bénéfice/risque du dépistage. Dans cette perspective, dans la stratégie S5, toutes les femmes enceintes ont été considérées comme ayant accès à une échographie du 1^{er} trimestre, quel que soit le choix de modélisation retenu pour les stratégies S1 à S4 (même dans les analyses complémentaires).

- Les données françaises disponibles sur le test ADNlcT21 ne permettent pas de documenter de façon robuste, et sans générer de l'incertitude, les stratégies S1 à S4 pour les procédures de rattrapage.

Ce choix a un impact sur les résultats du modèle qui doit être pris en compte :

- exclure le dépistage séquentiel intégré, ou le dépistage par les marqueurs sériques seuls au 2^e trimestre, aboutira à surestimer la performance des stratégies intégrant le dépistage standard par comparaison avec la stratégie avec le test ADNlcT21 en 1^{re} ligne ;
- cependant, étant donné qu'en vie réelle, une partie minoritaire des femmes enceintes (24 %) bénéficient d'un dépistage au 2^e trimestre²⁷ l'impact de ne pas intégrer cette option dans le modèle devrait être modéré.

Dans tous les cas, il est à noter que l'intégration des différents parcours de dépistage dans les différentes stratégies n'aurait en aucun cas permis de comparer ces trois parcours entre eux. Les analyses de sensibilité permettent toutefois de discuter ces éléments :

- un scénario permet de comparer les différentes stratégies incluant le test ADNlcT21 à la stratégie standard, en tenant compte de la part des femmes enceintes ayant eu une procédure de dépistage au 2^e trimestre en 2014 ;
- une analyse permettant de comparer différentes stratégies de « rattrapage » pour les femmes enceintes prises en charge de façon tardive dans le cadre de leur grossesse a également été réalisée (ex. comparaison entre le dépistage séquentiel intégré et une stratégie avec échographie du 1^{er} trimestre intégrant une mesure de la clarté nucale + un test ADNlcT21).

Hypothèses sur les situations pouvant conduire à un caryotype fœtal d'emblée

L'hypothèse a été faite que seule une clarté nucale $\geq 3,5$ mm pouvait conduire à proposer un caryotype fœtal d'emblée.

En pratique, d'autres situations peuvent conduire à une orientation vers des examens complémentaires ou vers la réalisation d'un caryotype fœtal d'emblée : âge maternel au prélèvement ≥ 38 ans (uniquement à titre exceptionnel, si la patiente n'a pu bénéficier d'aucun examen de dépistage de la trisomie 21 prévu par l'arrêté du 23 juin 2009 ou bien si le résultat du dépistage n'est pas fiable), antécédent d'enfant porteur d'une anomalie chromosomique, parent porteur d'une translocation robertsonienne impliquant le chromosome 21, signes d'appels échographiques, marqueurs sériques atypiques²⁸.

Chaque situation est évaluée au cas par cas par les professionnels de santé dans le cadre d'une consultation de conseil génétique. Ces situations particulières ne peuvent être facilement modélisées. En outre, cela rendrait le recueil des données plus complexe.

²⁷ 167 215 femmes enceintes en 2014 selon les données du rapport d'activité des laboratoires de diagnostic prénatal (DPN) publié par l'ABM, dont 73 283 dans le cadre d'un dépistage séquentiel intégré et 93 932 dans le cadre d'un dépistage par les marqueurs sériques seuls au 2^e trimestre.

²⁸ Il est à noter que des marqueurs sériques extrêmement bas peuvent faire suspecter une trisomie 18 (un taux d'hCG/ β hCG $< 0,25$ MoM multiplie le risque de T18 par 100 et par 50 lorsqu'il est associé à un taux d'AFP $< 0,25$ MoM) et donc amener à proposer un caryotype fœtal d'emblée après avoir vérifié qu'il n'y a pas d'erreur expliquant ces taux anormaux. Ces situations concerneraient entre 1 % à 2 % des femmes recourant au dépistage (77).

L'hypothèse, selon laquelle seule une clarté nucale $\geq 3,5$ mm peut conduire à proposer un caryotype fœtal d'emblée, se traduit par une sous-estimation du nombre de caryotypes réalisés par rapport à la pratique courante, et notamment, dans toutes les stratégies incluant un test de dépistage avec les marqueurs sériques. Si cette situation était prise en compte, alors cela générerait un différentiel favorable à la stratégie 5 en termes de nombre de caryotypes réalisés.

Les femmes enceintes participent à l'ensemble des tests proposés et seulement ces tests

Les stratégies représentent des parcours avec enchaînement de tests dans lesquels les options possibles sont limitées et les femmes enceintes sont supposées adhérer à ces stratégies. Les préférences des femmes enceintes ou les situations cliniques particulières ne seront pas prises en compte²⁹.

Ainsi, dans les stratégies alternatives discutées, différentes options pourraient être envisagées : une femme à qui serait proposé un caryotype fœtal d'emblée après l'échographie du premier trimestre pourrait ne pas le réaliser tout en souhaitant faire un test ADNlcT21 ; de même, en cas d'échec d'un 1^{er} test ADNlcT21, certaines femmes enceintes pourraient ne pas souhaiter faire un 2^e test pour ne pas allonger le délai de réalisation de la procédure de dépistage.

Cette simplification, revenant à considérer que les femmes enceintes réalisent tous les tests de dépistage proposés et seulement ceux-là dans les différentes stratégies, génère une incertitude. Les résultats observés lors de la mise en place d'une procédure de dépistage en particulier pourraient différer de ceux anticipés par le modèle, notamment en cas de faible adhésion aux étapes de la procédure de dépistage de la T21 fœtale. En analyse de référence, cette simplification est nécessaire. Seule cette méthode permet d'estimer les résultats spécifiquement associés à chacune des stratégies testées concernant l'introduction des tests ADNlcT21.

La discussion dans le cadre de l'interprétation des résultats prend en compte ces éléments et des scénarios sont envisagés pour essayer de tenir compte des pratiques en vie réelle. Par exemple, dans les stratégies S2, S3, S4 et S5, des scénarios incluant des taux de femmes enceintes ne souhaitant pas réaliser un test ADNlcT21 ont été testés (ex : variation de 5 % ou 10 %).

Le choix de réaliser un examen invasif à visée diagnostique

Dans l'analyse de référence, la probabilité d'être concernée par une proposition de caryotype fœtal est différente selon les circonstances :

- après une échographie du 1^{er} trimestre et une clarté nucale $\geq 3,5$ mm ;
- après un dépistage combiné du 1^{er} trimestre positif ;
- après un dépistage combiné du 1^{er} trimestre positif suivi d'un test ADNlcT21 positif ;
- après un test ADNlcT21 positif.

Dans les stratégies S3 et S4, lorsqu'une femme enceinte considérée à haut risque ne souhaite pas recourir à l'examen invasif, il est supposé qu'elle souhaite un test ADNlcT21.

Les hypothèses faites sur les choix des femmes enceintes, qui se traduisent par les taux de réalisation et d'arrêt du dépistage dans le modèle, peuvent avoir un impact sur les résultats du modèle. Des analyses de sensibilité ont été réalisées pour tester l'impact d'une variation du taux de réalisation d'un examen invasif à visée diagnostique, selon les stratégies comparées.

²⁹ Ces situations ne sont pas nécessairement liées au dépistage de la T21, mais peuvent avoir un impact sur le dépistage. Par exemple, si un caryotype fœtal est envisagé d'emblée, la stratégie de dépistage de la T21 ne sera pas appliquée et cela même si le caryotype a été initialement envisagé pour une autre raison que la confirmation diagnostique d'une T21.

Un diagnostic de T21 en post-natal est établi dès la naissance du nouveau-né

Le modèle n'intègre pas le suivi de la grossesse au-delà de la fin du dépistage du 1^{er} trimestre dans l'analyse de référence. Une partie des fœtus porteurs d'une trisomie 21 non dépistée au 1^{er} trimestre peuvent présenter des signes d'appel échographiques au moment de la 2^e échographie pouvant conduire, à ce moment-là, à la réalisation d'un examen invasif à visée diagnostique. Les diagnostics posés, après l'échographie du 2^e trimestre et avant la naissance, ne sont pas pris en compte dans le modèle³⁰.

Dans le modèle, il est fait l'hypothèse que la présence ou l'absence de trisomie 21 est mise en évidence dès la naissance. En cas de suspicion d'une trisomie 21, un caryotype post-natal est réalisé pour confirmation. Il est considéré que tous les tests réalisés confirment effectivement une T21 (pas de faux positifs suite à une suspicion de T21 à la naissance). Les enfants pour lesquels la trisomie 21 ne serait suspectée et confirmée que bien après la naissance (faux-négatifs), ne sont pas pris en compte dans le modèle.

Cette hypothèse apparaît raisonnable dans la mesure où, dans la majorité des cas, une trisomie 21 peut effectivement être détectée à la naissance grâce à l'examen clinique amenant à réaliser un caryotype post-natal pour confirmer le diagnostic. Cependant, dans de rares cas (en présence de trisomies mosaïques notamment), il n'y a pas de signes apparents et le diagnostic est posé lorsque des difficultés d'apprentissage sont révélées dans l'enfance. Le modèle ne prend pas en compte ces situations.

► Stratégies comparées dans le modèle

Cinq stratégies alternatives sont comparées (voir Tableau 29 et Tableau 30). La stratégie 1 correspond à la procédure de dépistage standard (S1). Les stratégies 2 à 4 intègrent la réalisation d'un test ADNlcT21 lorsque l'estimation du risque de T21 fœtale reposant sur la procédure de dépistage standard (S1) a atteint le seuil de risque prédéfini. La stratégie 5 intègre un test ADNlcT21 en remplacement du dosage des marqueurs sériques pour toutes les femmes enceintes, indépendamment de l'estimation du risque de T21 fœtale. Dans ce cas, un seul parcours est défini.

³⁰ A titre indicatif, dans l'étude BioNuQual sur 197 417 femmes concernées par le dépistage, l'échographie du 2^e trimestre permet d'identifier 7 % de T21.

Tableau 29 Définition des stratégies

Stratégie	Niveau en fonction du seuil de risque	Seuil de risque du DC	Test proposé après un DC [+] au seuil de risque défini comme haut ou intermédiaire
S1	Haut	[1/250; 1[Caryotype fœtal
S2a	Haut	[1/250; 1[ADNlcT21
S2b	Haut	[1/1000; 1[ADNlcT21
S2c	Haut	[1/2500; 1[ADNlcT21
S3a	Haut	[1/50; 1[Caryotype fœtal
	Intermédiaire	[1/1000;1/50[ADNlcT21
S3b	Haut	[1/100; 1[Caryotype fœtal
	Intermédiaire	[1/1000;1/100[ADNlcT21
S3c	Haut	[1/250; 1[Caryotype fœtal
	Intermédiaire	[1/1000;1/250[ADNlcT21
S4a	Haut	[1/50; 1[Caryotype fœtal
	Intermédiaire	[1/2500;1/50[ADNlcT21
S4b	Haut	[1/100; 1[Caryotype fœtal
	Intermédiaire	[1/2500;1/100[ADNlcT21
S4c	Haut	[1/250; 1[Caryotype fœtal
	Intermédiaire	[1/2500;1/250[ADNlcT21
S5	-	[0 ; 1[ADNlcT21

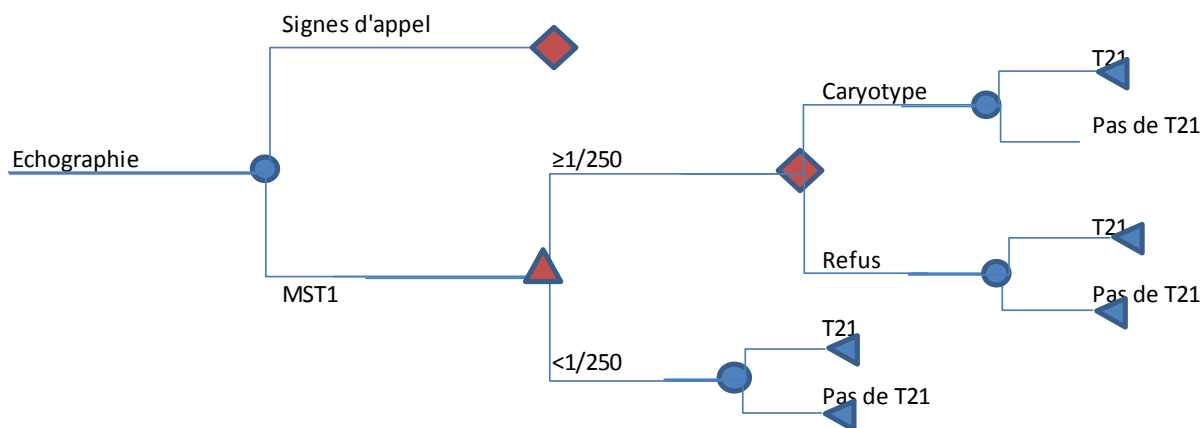
DC : dépistage combiné

A noter : Suite à un test ADNlcT21 positif, un test invasif est toujours supposé être proposé.

Stratégie standard (S1)

Ci-dessous est présenté l'arbre de décision pour la stratégie S1 qui correspond à un dépistage combiné du 1^{er} trimestre avec examen invasif pour caryotype foetal si niveau de risque $\geq 1/250$ (Figure 7).

Figure 7 Arbre de décision de la stratégie S1



MS : marqueur sérique T1 : 1^{er} trimestre.

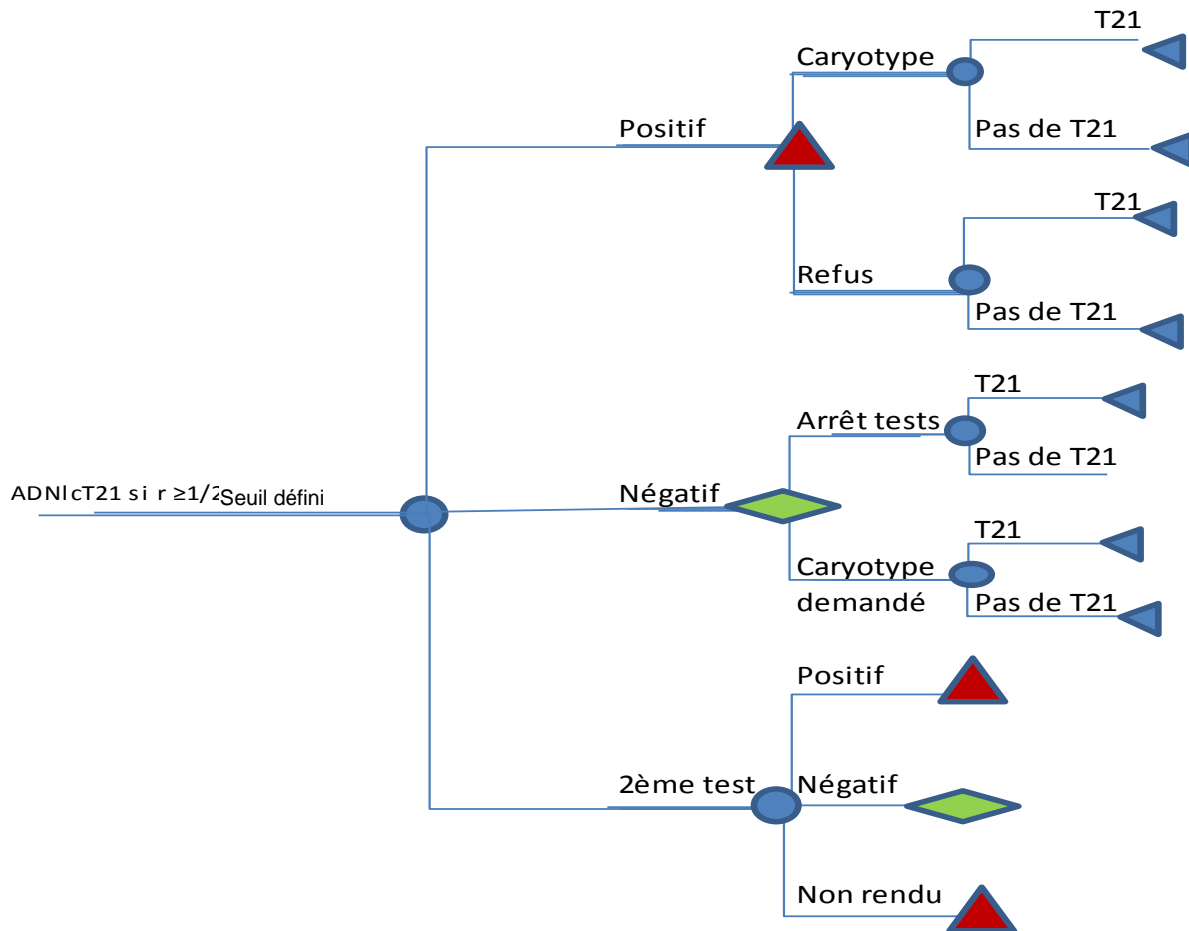
Lecture : Par souci de simplification, les nœuds de l'arbre pour lesquels le cheminement de la femme enceinte est identique ne sont représentés qu'une seule fois dans l'arbre. Lorsque l'arbre se termine par un symbole (triangle ou losange), cela signifie que le cheminement de la femme enceinte est identique à celui représenté à partir de ce même symbole, là où il apparaît comme un nœud de l'arbre (indiquant la possibilité, choisie ou non, de suivre différentes trajectoires pour les femmes enceintes).

Stratégies 2 (S2a, S2b, S2c) : introduction du test ADNlcT21 dans la stratégie de dépistage pour les femmes enceintes au-delà d'un certain seuil de risque de T21 foetale.

Dépistage combiné du 1^{er} trimestre avec identification des femmes enceintes ayant un risque de T21 foetale au-dessus d'un certain seuil, suivi d'un test ADNlcT21 et d'un caryotype foetal si le test ADNlcT21 est positif (Figure 8). Les seuils retenus pour le dépistage combiné du 1^{er} trimestre sont les suivants :

- S2a : seuil $\geq 1/250$.
- S2b : seuil $\geq 1/1000$.
- S2c : seuil $\geq 1/2500$.

Figure 8 Arbre de décision des stratégies S2a, S2b et S2c



Test ADNlcT21 : test ADN libre circulant dans le sang maternel de la trisomie 21

Lecture : Par souci de simplification :

1) L'arbre ne représente qu'une partie de la stratégie S2, le cheminement des femmes enceintes à haut risque après un dépistage combiné. À la différence de la stratégie standard (Figure 6), dans la stratégie S2a, les femmes enceintes à haut risque ($\geq 1/250$) ne se voient pas proposer d'emblée un examen invasif à visée diagnostique, mais un test ADNlcT21. La figure décrit le cheminement des femmes enceintes à partir de ce test ADNlcT21 (à l'exception des femmes enceintes pour lesquelles une CN $\geq 3,5mm$ a été détectée).

2) Dans l'arbre, les symboles (triangle rouge ou losange vert) représentent les nœuds de l'arbre à partir desquels les cheminements des femmes enceintes sont identiques pour un symbole donné. Les branches qui font suite à ces symboles ne sont décrites qu'une seule fois dans l'arbre. Pour tous les autres losanges ou triangles apparaissant dans l'arbre, les branches, qui font suite, se réfèrent à cette 1^{re} description qui fait référence.

3) Les arbres pour les stratégies 2b et 2c sont identiques avec des seuils respectifs de $1/1000$ et $1/2500$, et ne sont donc pas représentés à nouveau ici.

Stratégie 3 (S3) : introduction du test ADNlcT21 dans la stratégie de dépistage pour les femmes enceintes à risque intermédiaire de T21 fœtale avec variation de la définition du haut risque.

Trois stratégies sont testées (S3a, S3b et S3c) qui correspondent aux tests ou examens proposés dans les cas suivants :

- un caryotype est proposé aux femmes enceintes à haut risque de T21 fœtale estimé par le dépistage combiné du 1^{er} trimestre, mais la définition du haut risque varie : $\geq 1/50$ dans S3a, $\geq 1/100$ dans S3b et $\geq 1/250$ dans S3c ;
- un test ADNlcT21 est proposé aux femmes enceintes à risque intermédiaire suite au dépistage combiné, et la définition du risque intermédiaire varie : il est compris entre $1/1000$ et $1/50$ dans S3a, entre $1/1000$ et $1/100$ dans S3b et entre $1/1000$ et $1/250$ dans S3c ;

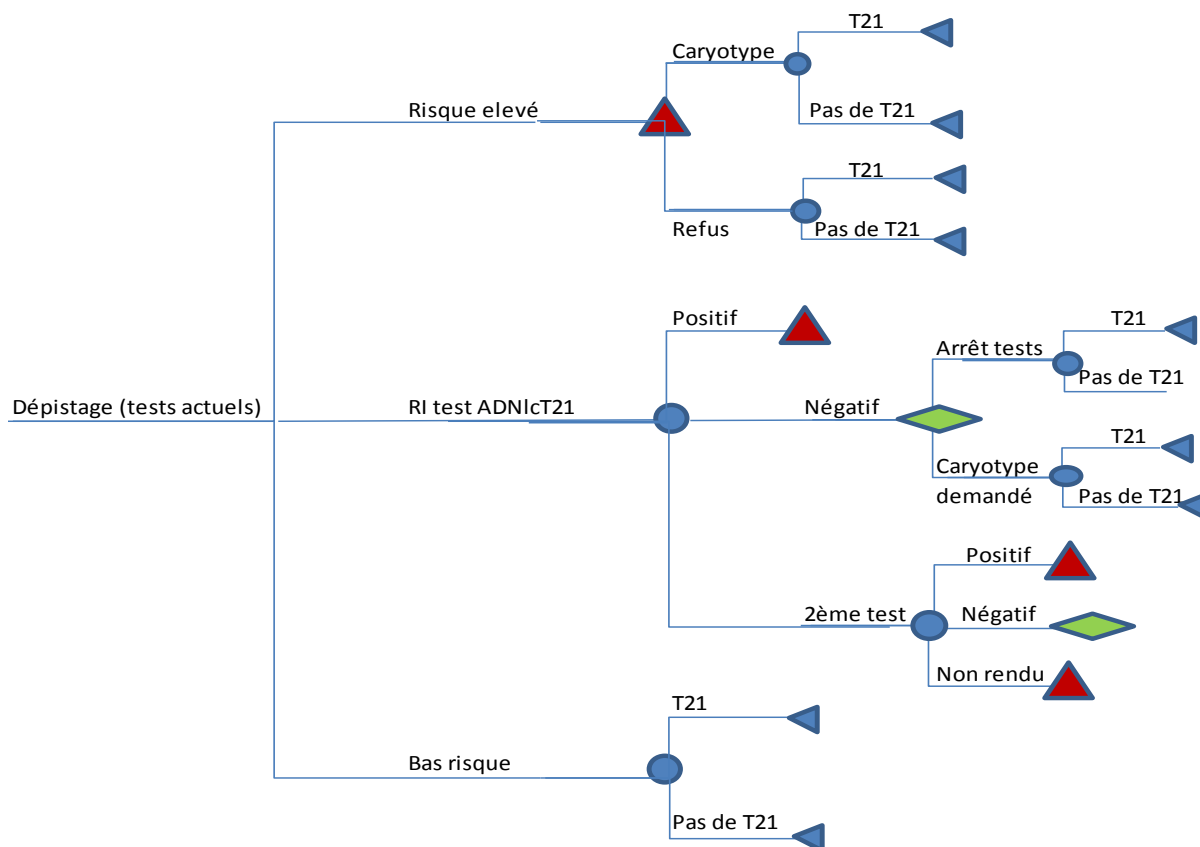
- le dépistage s'arrête pour les femmes enceintes à bas risque de T21 foétale dont la définition est identique dans S3a, S3b et S3c, c'est-à-dire pour un seuil $<1/1000$.

Stratégie 4 (S4) : introduction du test ADNlcT21 dans la stratégie de dépistage pour les femmes enceintes à risque intermédiaire de T21 foétale avec variation de la définition du haut risque et classe de risque intermédiaire plus large.

Trois stratégies sont testées (S4a, S4b et S4c) qui correspondent aux tests ou examens proposés dans les cas suivants (Figure 9) :

- Un caryotype est proposé aux femmes enceintes à haut risque de T21 foétale ($\geq 1/50$ dans S4a, $\geq 1/100$ dans S4b et $\geq 1/250$ dans S4c).
- Un test ADNlcT21 est proposé aux femmes enceintes à risque intermédiaire de T21 foétale, suivi d'un caryotype si le résultat est positif (avec risque intermédiaire compris entre $1/50$, $1/100$ ou $1/250$ et $1/2500$).
- Le dépistage s'arrête pour les femmes enceintes à bas risque de T21 foétale. La différence avec S3 porte sur la définition du bas risque qui commence à partir d'un seuil $<1/2500$ et non à $1/1000$.

Figure 9 Arbre de décision représentant les stratégies S3 et S4 pour les femmes enceintes souhaitant recourir au dépistage



RI : risque intermédiaire

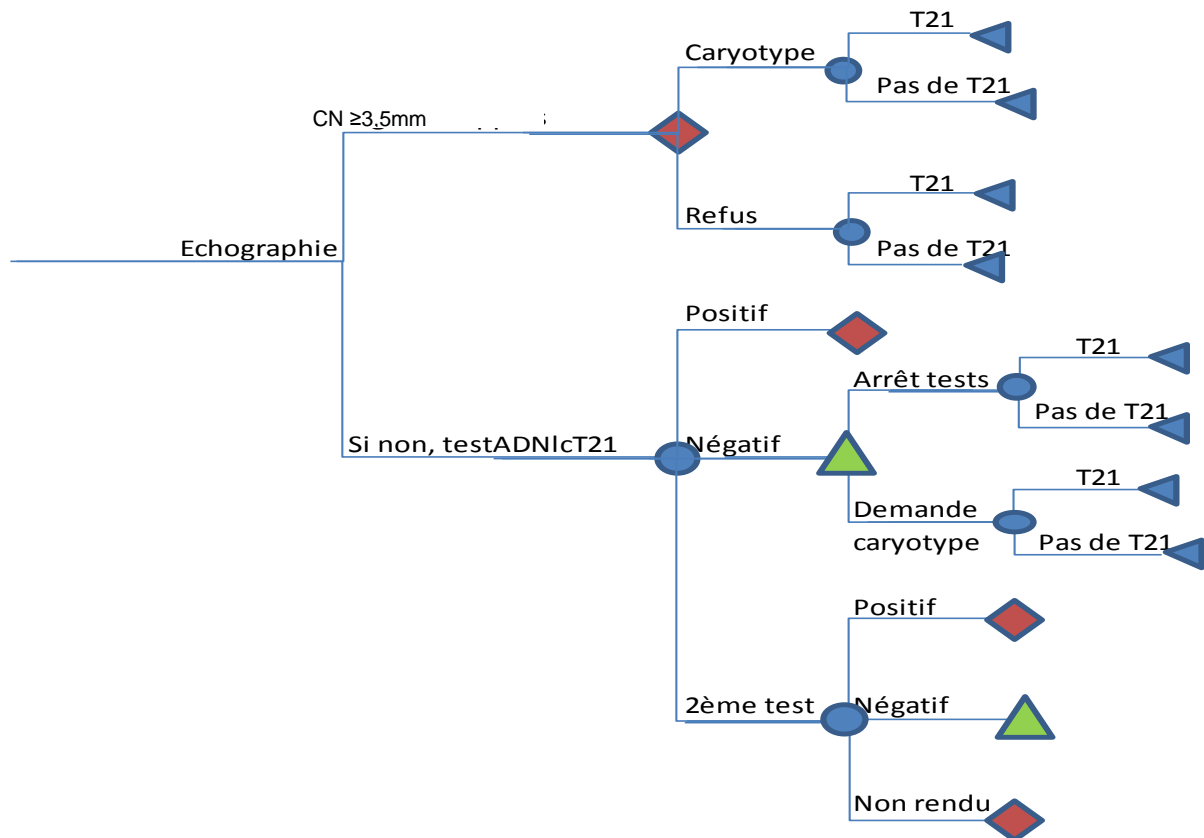
Lecture : par souci de simplification :

- 1) L'arbre ne représente qu'une partie de la stratégie S3, le cheminement des femmes enceintes après un dépistage combiné du 1^{er} trimestre étant décrit dans la Figure 7. Les seuils de risque sont différents : les femmes enceintes pouvant être à haut risque, à risque intermédiaire ou à bas risque de T21 fœtale. Un caryotype est proposé en 1^{re} intention aux femmes enceintes à haut risque de T21 considérant le seuil retenu dans la stratégie et un test ADNlcT21 est proposé à celles ayant un risque intermédiaire (suivi d'un caryotype si ce test est positif). Ainsi, la Figure 9 décrit le cheminement des femmes enceintes en fonction du résultat du dépistage combiné du 1^{er} trimestre (à l'exclusion des femmes enceintes pour lesquelles un signe d'appel échographique a été détecté).
- 2) Dans l'arbre, les symboles (triangle rouge ou losange vert) représentent les nœuds de l'arbre à partir desquels les cheminements des femmes enceintes sont identiques pour un symbole donné. Les branches qui font suite à ces symboles ne sont décrits qu'une seule fois dans l'arbre. Pour tous les autres losanges ou triangles apparaissant dans l'arbre, les branches qui font suite se réfèrent à cette 1^{re} description qui fait référence.

Stratégie 5 (S5) : Introduction d'un test ADNlcT21 dans la stratégie de dépistage indépendamment du risque de T21 fœtale

Les femmes enceintes ayant recours au dépistage ont une échographie du 1^{er} trimestre avec mesure de la clarté nucale et un test ADNlcT21 puis un caryotype si le test ADNlcT21 est positif (Figure 10).

Figure 10 Arbre de décision représentant la stratégie S5 pour les femmes enceintes souhaitant recourir au dépistage



Lecture : Dans l'arbre, les symboles (triangle rouge ou losange vert) représentent les nœuds de l'arbre à partir desquels les cheminements des femmes enceintes sont identiques pour un symbole donné. Les branches qui font suite à ces symboles ne sont décrites qu'une seule fois dans l'arbre. Pour tous les autres losanges ou triangles apparaissant dans l'arbre, les branches qui font suite se réfèrent à cette 1^{re} description qui fait référence.

Choix des seuils dans les stratégies S2, S3 et S4 en analyse de référence

Lors de la 1^{re} réunion du groupe de travail, le 24 mai 2016, le choix d'un seuil autour de 1/500 a été considéré comme problématique par les experts. En effet, les logiciels de calcul de risque accordent un poids important à la mesure de la CN dans l'estimation du niveau de risque. Il en résulte qu'une différence de 0,2 mm dans la mesure de la CN peut faire passer l'estimation du risque de 1/250 à 1/700. Il a donc été décidé qu'il convenait d'éviter de tester des stratégies retenant des seuils dans cette zone. Les membres du groupe de travail ont donc souhaité qu'un seuil de 1/1000 soit retenu comme borne basse la plus haute pour la définition du risque intermédiaire afin de s'éloigner de cette zone d'incertitude.

De plus, il peut-être noté que :

- ce seuil de 1/1000 a été recommandé par l'Association des cytogénéticiens de langue française (ACLF) en se fondant sur les arguments suivants : avec ce seuil, le test ADNlcT21 concernerait 12 % de la population et permettrait le diagnostic de 50 % des fœtus porteurs d'une trisomie 21 non diagnostiqués par le dépistage standard (25) ;
- ce seuil a également été recommandé par le GNGOF en 2016 (26).

Dans les études internationales, des seuils retenant des bornes plus basses ont été testés, par exemple 1/2500 (Gil *et al.* 2016 (78)). Les membres du groupe de travail ont souhaité que ce seuil soit également testé dans les stratégies comparées. Il peut être souligné que passer d'un seuil de 1/1000 à 1/2500 a pour conséquence de doubler la population à qui l'on propose un test ADNlcT21 (c.à.d. de 85 000 femmes enceintes à 178 000 femmes enceintes d'après les données ABM).

En analyse de sensibilité, selon les résultats de l'analyse de référence, des bornes basses à 1/500 et puis à 1/700 ont été testées.

Le choix d'une borne haute à 1/100 repose sur la publication par Gil *et al.* (78). De plus, en accord avec le groupe de travail, le choix d'une borne haute de 1/50 pour les stratégies S3a et S4a a été fait (représentant environ un effectif de 3 000 femmes, soit moins de 1 % des femmes enceintes par an) (57, 70).

Interprétation des résultats (fin de l'arbre)

Pour les femmes enceintes ayant recours au dépistage, quelle que soit la stratégie mise en œuvre, plusieurs critères de résultat s'attachent à documenter si le dépistage a permis de donner à la femme enceinte une information correspondant au statut T21 du fœtus (vrai-positif et vrai-négatif) ou, au contraire, si l'information issue du dépistage n'est pas confirmée (faux-positif et faux-négatif).

Le critère « T21 diagnostiquée en prénatal » documente les résultats du dépistage uniquement pour les femmes enceintes qui acceptent de bénéficier d'un caryotype fœtal et ne tient pas compte des issues de grossesses. Aussi, l'information sur les vrais-positifs, les faux-positifs, les vrais-négatifs et les faux-négatifs est prise en compte mais de façon imparfaite (issues de grossesse non pris en compte).

La question de savoir comment tenir compte de la situation dans laquelle aucun des deux tests ADNlcT21 réalisés n'a permis d'aboutir à un résultat interprétable s'est posée. Introduire un résultat « échec de dépistage » permet de documenter l'existence de ces résultats non rendus ou ininterprétables. Ne pas prendre en compte ces non-rendus aurait pour conséquence de ne considérer que les résultats de l'étape précédente du dépistage (ex. : dans S2 en cas d'échec du test ADNlcT21, le dépistage est considéré comme indiquant un risque de T21 fœtale considérant les résultats du dépistage combiné en amont). Une telle démarche introduirait une distorsion dans l'évaluation des stratégies en analyse de référence (impossibilité d'appliquer ce raisonnement à la stratégie S5).

Le Tableau 30 précise, pour chaque stratégie, les situations dans lesquelles, à l'issue de la grossesse (fin de l'arbre de décision), l'information fournie aux femmes enceintes peut être considérée comme juste (vrais-positifs et vrais-négatifs) ou non (faux-positifs et faux-négatifs) en fonction des résultats du dépistage et du diagnostic de confirmation en prénatal ou en post-natal (présence ou absence d'une T21). Ces définitions reposent sur des hypothèses explicitées dans le paragraphe intitulé « Hypothèses sur les tests de dépistage et examens réalisés ».

Il est à noter que la définition des seuils a une implication sur la notion de risque. Dans l'évaluation, afin d'être cohérent d'un point de vue analytique, les vrais-positifs ou faux-positifs sont appréciés en fonction de la dernière étape de dépistage réalisée.

- En analyse de référence, toutes les femmes enceintes auxquelles un test ADNlcT21 est proposé en réalise un, la confirmation par le caryotype fœtal en prénatal ou en post-natal dépend donc du résultat de ce test.
- En revanche, en analyse de sensibilité, certaines femmes enceintes peuvent décliner le test ADNlcT21, la stratégie sera alors comptabilisée dans l'état « Arrêt ». Le cas échéant, dans le cas des stratégies S4 par exemple, un résultat pourra être considéré comme faux-positif en l'absence de T21 suite au caryotype ou à la naissance, alors que le risque estimé par le dépistage combiné du 1^{er} trimestre était proche de 1/2500. Cela interroge sur la notion symbolique de risque et alerte sur les conséquences à prendre en compte pour les femmes enceintes. Les femmes enceintes pourraient considérer qu'elles

présentent un risque élevé que le fœtus soit porteur d'une T21 quelles que soient les précautions prises par les professionnels pour les rassurer et cela générera une anxiété accrue pour elles.

Tableau 30 Définition des critères de résultat du dépistage selon les stratégies

Résultat	Stratégies modélisées			
	S1	S2	S3-S4	S5
VP (avec CN $\geq 3,5$mm)	CN $\geq 3,5$ mm et T21 confirmée par un caryotype foetal			
FP (avec CN $\geq 3,5$mm)	CN $\geq 3,5$ mm et T21 non confirmée par un caryotype foetal			
VP (avec CN < 3,5mm)	Femmes enceintes à HR et T21 confirmée par caryotype foetal.	Femmes enceintes à HR et test ADNlcT21 [+]* et T21 confirmée par caryotype foetal	Femmes enceintes à HR et T21 confirmée par caryotype foetal Ou Femmes enceintes à RI et test ADNlcT21 [+]* et T21 confirmée par caryotype foetal	Test ADNlcT21 [+]* et T21 confirmée par caryotype foetal
FP (avec CN < 3,5mm)	Femmes enceintes à HR et T21 non confirmée par caryotype foetal	Femmes enceintes à HR et test ADNlcT21 [+]* et T21 non confirmée par caryotype foetal	Femmes enceintes à HR et T21 non confirmée par caryotype foetal Ou Femmes enceintes à RI et test ADNlcT21 [+]* et T21 non confirmée par caryotype foetal	Test ADNlcT21 [+]* et T21 non confirmée par caryotype foetal
VN (avec CN < 3,5mm)	Femmes enceintes à BR et enfant non porteur d'une T21 à la naissance	Femmes enceintes à BR de T21 et enfant non porteur d'une T21 à la naissance Ou Femmes enceintes à HR et test ADNlcT21 [-]* et enfant non porteur d'une T21 à la naissance.	Femmes enceintes à BR et enfant non porteur d'une T21 à la naissance. Ou Femmes enceintes à RI et test ADNlcT21 [-]* et enfant non porteur d'une T21 à la naissance.	Test ADNlcT21 [-]* et enfant non porteur d'une T21 à la naissance.
FN (avec CN < 3,5mm)	Femmes enceintes à BR de T21 et enfant porteur d'une T21 à la naissance	Femmes enceintes à BR et enfant porteur d'une T21 à la naissance. Ou Femmes enceintes à HR et test ADNlcT21 [-]* et enfant porteur d'une T21 à la naissance.	Femmes enceintes à BR et enfant porteur d'une T21 à la naissance. Ou Femmes enceintes à RI et test ADNlcT21 [-]* et enfant porteur d'une T21 à la naissance.	Test ADNlcT21 [-]* et enfant porteur d'une T21 à la naissance.
Échec	Femmes enceintes répondant aux critères de réalisation d'un test ADNlcT21 pour lesquelles les deux tests ADNlcT21 n'ont pas permis d'aboutir à un résultat (hors S1). Le statut T21 est identifié à la naissance.			
Arrêt	Femmes enceintes ne souhaitant pas de caryotype foetal alors que la CN $\geq 3,5$ mm ou les MS sont positifs ou le test ADNlcT21 est positif (et ne demandant pas de test ADNlcT21 si non proposé pour S3 et S4). Le statut T21 est identifié à la naissance.			

BR = bas risque de T21; CN : clarté nucale ; FN : faux-négatif ; FP : faux-positif ; HR = haut risque de T21; RI = risque intermédiaire de T21 ; VN : vrai-négatif ; VP : vrai-positif

* Test ADNlcT21 positif ou négatif : qu'un seul test ou que deux tests aient dû être réalisés.

Remarque : les notions de haut risque (HR), risque intermédiaire (RI) et bas risque (BR) de T21 sont utilisées ici uniquement pour avoir une définition commune à l'ensemble des stratégies intégrant un test ADNlcT21 ; les seuils (et donc le risque réel) pouvant varier grandement entre chaque stratégie.

► Événements indésirables pris en compte dans le modèle

Les tests proposés dans le cadre du dépistage ne sont pas considérés comme associés à un risque d'événements indésirables pour les femmes enceintes ou le fœtus. En revanche, les examens nécessaires pour la confirmation diagnostique de la trisomie 21 fœtale sont invasifs (amniocentèse, choriocentèse) et sont associés à un risque de survenue d'événements indésirables qui doivent être pris en compte dans le modèle.

D'après les données de la méta-analyse d'Akolekar 2015 (14) et celles issues de la revue Cochrane 2003 (10), les événements indésirables possibles sont des douleurs abdominales (liées à des contractions utérines ou encore à un hématome de la paroi abdominale), une hémorragie vaginale, une fuite de liquide amniotique, une fissuration de la poche des eaux, une menace de perte fœtale, une mort fœtale par accouchement prématuré, une infection chorioamniotique, une septicémie fœto-maternelle, un échec de la procédure du fait d'une paroi abdominale épaisse chez la femme obèse, ou d'un fibrome (amniocentèse), une blessure fœtale, une iso-immunisation Rhésus. Ces événements ne sont pas indépendants : par exemple, une perte de liquide amniotique peut n'avoir aucune conséquence sur la poursuite de la grossesse ou peut provoquer une perte fœtale.

Dans la modélisation, seules les pertes fœtales sont prises en compte en tant que conséquences des examens invasifs (documentées dans les critères de résultat). Les membres du groupe de travail ont considéré que tenir compte des seules pertes fœtales en tant qu'événement indésirable dans le modèle était un choix raisonnable au regard des données disponibles.

Dans le cadre de la mesure des coûts, un recensement plus global des coûts associés aux événements indésirables a été proposé (cf. Mesure et valorisation des coûts).

► Hypothèses simplificatrices sur les tests et examens réalisés dans le cadre des stratégies modélisées

Mise en œuvre des tests de dépistage par échographie fœtale, dosage des marqueurs sériques et examens invasifs à visée diagnostique ne présentant pas de taux d'échec

Les risques d'échecs associés à la mesure de la clarté nucale, la réalisation d'un prélèvement en vue d'un dosage des marqueurs sériques ou d'un test de confirmation diagnostique ne sont pas modélisés.

Cette hypothèse peut être considérée comme raisonnable au regard des précisions suivantes apportées par les membres du groupe de travail :

- en pratique, les échecs de mesures échographiques sont très rares. Dans ce cas, la patiente est convoquée le jour même pour réaliser une nouvelle mesure. Le cas échéant, une seule échographie est facturée ;
- pour le dosage des marqueurs sériques, il y a peu de contraintes techniques et les contraintes de délais sont davantage réglementaires que pratiques. La performance ne semble pas affectée par l'âge gestationnel (pas de perte de sensibilité ou spécificité observée après 17+6 SA). Dans de très rares cas, le dosage n'est pas possible ;
- Les échecs des examens invasifs à visée diagnostique sont très rares également³¹.

³¹ L'ABM enregistre en 2012 un taux d'échec de 0,3 % au 2^e prélèvement ou plus (taux d'échec au 1^{er} prélèvement de 0,9 %) pour 44 179 caryotypes réalisés. Ce taux varie de 0,2 % à 0,3 % de 2009 à 2012 (pour le 2^e prélèvement ou plus) (ABM rapport d'activité scientifique de 2013 (80)).

En cas d'échec, des coûts supplémentaires, non pris en compte, pourraient être générés (examens ou prélèvements répétés), l'impact attendu de cette hypothèse est néanmoins faible.

Clarté nucale $\geq 3,5$ mm hypothétiquement orientée vers le seul dépistage de la T21 en prénatal foétale

Dans le Tableau 30, une clarté nucale $\geq 3,5$ mm est présentée comme associée à un vrai-positif et un vrai-négatif lorsqu'une T21 est respectivement diagnostiquée ou en l'absence de T21. Cela ne rend pas compte dans la réalité de la portée de ce signe qui peut amener les praticiens à proposer un examen invasif pour écarter une autre anomalie chromosomique que la T21. Cette hypothèse n'aura pas d'impact sur les résultats du modèle qui est centré sur la T21 à l'exclusion de toute autre anomalie chromosomique ou malformation, mais ne rend pas compte de la valeur ajoutée des échographies.

D'après les données rapportées dans les recommandations de l'Association des cytogénétiens de langue française (ACLF) et du Collège national des gynécologues-obstétriciens français (CNGOF), 67 % des fœtus porteurs d'anomalies chromosomiques autres que les trisomies 13, 18 et 21 ont une clarté nucale supérieure au 95^e percentile et 2,2 % des fœtus ayant une clarté nucale supérieure au 95^e percentile présentent une autre anomalie chromosomique. En présence de signes d'appel échographiques, le risque d'anomalies chromosomiques déséquilibrées autres que les trisomies 13, 18 et 21, anomalies gonosomiques et triploïdies, est estimé entre 2 % et 8 % (25).

Performances des tests diagnostiques de 100 %

Dans le cadre d'un test de diagnostic par caryotype sur villosités chorales, il peut exister des discordances foeto placentaires selon la présence ou non d'une anomalie chromosomique pour les différents tissus analysés (homogène ou en mosaïque) (79). Elles représentent 1 à 2 % des caryotypes sur villosités chorales. Cela n'est pas pris en compte dans le modèle.

Toutes les méthodes pouvant conduire à la confirmation diagnostique d'une T21 en prénatal ne sont pas modélisées

Dans le modèle, la confirmation de la trisomie 21 foétale est réalisée par l'analyse du caryotype foetal, qui est, selon les membres du groupe de travail, le test diagnostique de référence.

Le caryotype foetal permet de déterminer le mécanisme chromosomique et, par conséquent, le risque de récurrence lors des grossesses suivantes. Cette information est fondamentale pour le conseil génétique. Différents examens de cytogénétique peuvent être réalisés pour connaître le mécanisme chromosomique sous-jacent à l'origine de la T21 (T21 libre et homogène ou T21 par translocation). Les tissus les plus couramment utilisés pour le diagnostic constitutionnel prénatal sont les cellules du liquide amniotique (culture en environ 10-15 jours), les villosités chorales (divisions cellulaires spontanées pour les cellules trophoblastiques ou culture en 10-15 jours pour le stroma villositaire) ou les lymphocytes foetaux à partir d'une ponction de sang foetal (culture en 72 heures). Les techniques de cytogénétique moléculaire (analyse chromosomique sur puce à ADN (ACPA)³², technique de FISH (fluorescence in situ hybridization, technique rapide) ou autres techniques moléculaires (QPCR, BoBs, etc.), permettent de compléter les techniques conventionnelles afin de préciser des remaniements chromosomiques ou de rechercher des anomalies chromosomiques inframicroscopiques³³.

³² A la date la rédaction de ce rapport, les indications de l'ACPA, en période prénatale et en remplacement du caryotype sont les suivantes : syndrome polymalformatif (association d'au moins deux anomalies congénitales à l'échographie), clarté nucale $\geq 3,5$ mm et retard de croissance intra-utérin $< 3^e$ percentile, sans étiologie obstétricale associée (sont exclus des indications : le dépistage combiné (avec CN $< 3,5$ mm), le dépistage par marqueurs sériques du 2^e trimestre seuls, l'âge maternel, et l'anxiété maternelle).

³³ Dans le cas de prélèvement par villosités chorales, les examens peuvent être appliqués « en direct » (exploration uniquement d'un tissu, cytotrophoblaste, résultat 10-15 jours) ou « après culture » (exploration de trois tissus

L'ACLF recommande de réaliser un examen en direct en complément permettant de donner un premier résultat sous 24 à 48 heures (dont la technique est mentionnée dans le compte rendu de résultat), suivi d'un caryotype conventionnel ou moléculaire (sur plusieurs tissus) (8). Toutefois, le diagnostic prénatal ne sera complet qu'après l'établissement du caryotype conventionnel ou moléculaire sur mésoenchyme (rendu des résultats 10 à 15 jours).

Dans le modèle, il a été considéré qu'au vu de la procédure d'analyse du test de diagnostic recommandée, de l'hypothèse selon laquelle les tests diagnostiques ont une spécificité et une sensibilité de 100 % et dès lors que fait que le modèle est centré sur la T21 à l'exclusion de toute autre anomalie chromosomique, prendre en compte comme seul test de confirmation diagnostique le caryotype standard ou conventionnel dans le modèle n'a pas d'impact sur les résultats.

: cytotrophoblaste, syncytiotrophoblaste et mésoenchyme, résultat en 10–15 jours). Dans le cas d'un caryotype réalisé sur des cellules du liquide amniotique, seule la technique avec culture est possible. Ainsi, la technique rapide par FISH (en direct) peut être pratiquée en parallèle pour disposer d'un résultat rapide sous 48 heures.

5.4 Données intégrées dans le modèle

Tableau 31 Synthèse des données intégrées dans le modèle en analyse de référence

Donnée	Valeur	Source
Population d'analyse	<ul style="list-style-type: none"> • Ensemble des grossesses monofœtales évolutives annuelles à 11 SA en France (incluant Mayotte) : 805 755 • Femmes enceintes participant au dépistage de la T21 en France [85,88 % des femmes enceintes] : 692 003 • Femmes enceintes dont le fœtus présente une CN \geq 3,5 mm détectée pendant l'échographie du 1^{er} trimestre [0,48 % des femmes enceintes participant au dépistage de la T21] : 3 332 • Femmes enceintes dont le fœtus présente une CN $<$ 3,5 mm : 688 671 • Femmes enceintes dont le fœtus présente une CN $<$ 3,5 mm et avec un dépistage combiné du 1^{er} trimestre [75,72 % des femmes enceintes sans CN \geq 3,5 mm] : 521 456 	<ul style="list-style-type: none"> • Insee 2014 (76) • ABM 2014 (9) • CUB 2010-2014
Prévalence de la T21	<ul style="list-style-type: none"> • Nombre de T21 simulées chez les femmes enceintes dont le fœtus présente une CN \geq 3,5 mm [prévalence T21 = 18 %] : 599 / 3 332 • Nombre de T21 simulées chez les femmes dont le fœtus présente une CN $<$ 3,5 mm [prévalence T21 = 0,20 %] : 1 357 / 688 671 • Nombre de T21 simulées chez les femmes enceintes dépistées en France [prévalence T21 = 0,28 %] : 1 956 / 692 003 	<ul style="list-style-type: none"> • ABM 2014 (9) • CUB 2010-2014
Caryotype foetal	<ul style="list-style-type: none"> • Probabilité d'accepter un caryotype si : <ul style="list-style-type: none"> - CN \geq 3,5 mm : 94,44 % - Test ADNlcT21 positif : 94,44 % [supposée égale aux femmes avec CN \geq 3,5 mm] - Dépistage combiné du 1^{er} trimestre avec risque \geq 1/50 sans CN \geq 3,5 mm : 90,77 % - Dépistage combiné du 1^{er} trimestre avec risque \geq 1/100 sans CN \geq 3,5 mm : 89,45 % - Dépistage combiné du 1^{er} trimestre avec risque \geq 1/250 sans CN \geq 3,5 mm : 87,43 % • Probabilité de perte foetale si examen invasif pour caryotype foetal : 0,14 % 	<ul style="list-style-type: none"> • CUB 2010-2014 • Hypothèse • Akolekar 2015 (14), ABM 2014 (9)
Test ADNlcT21	<ul style="list-style-type: none"> • Sensibilité : 98,4 % • Spécificité : 99,8 % • Probabilité d'échec du 1^{er} test : 0,58 % • Probabilité d'échec du 2^e test : 22 % • Probabilité d'accepter un test ADNlcT21 : 100 % 	<ul style="list-style-type: none"> • HAS méta-analyse 2015 (5) • Laboratoires français (Biomnis, Cerba) et Hôpital Américain de Paris (2013-2016)

		<ul style="list-style-type: none"> • Hypothèse
<p>Performance dépistage combiné</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Proportion de risque (% de la population dépistée estimée dans l'intervalle de risque) et proportion de T21 (% de T21 estimée au sein de l'intervalle de risque) : <ul style="list-style-type: none"> • [1/50; 1[– Risque : 0,55 % ; T21 : 22,48 % • [1/100; 1[– Risque : 1,13 % ; T21 : 12,24 % • [1/250; 1[– Risque : 3,10 % ; T21 : 5,24 % • [1/1000; 1[– Risque : 11,21 % ; T21 : 1,60 % • [1/2500; 1[– Risque : 24,09 % ; T21 : 0,78 % • [1/1000; 1/50[– Risque : 10,66 % ; T21 : 0,53 % • [1/1000; 1/100[– Risque : 10,08 % ; T21 : 0,41 % • [1/1000; 1/250[– Risque : 8,11 % ; T21 : 0,20 % • [1/2500; 1/50[– Risque : 23,54 % ; T21 : 0,27 % • [1/2500; 1/100[– Risque : 22,96 % ; T21 : 0,22 % • [1/2500; 1/250[– Risque : 20,99 % ; T21 : 0,12 % • [0; 1/250[– Risque : 96,90 % ; T21 : 0,04 % • [0; 1/1000[– Risque : 88,79 % ; T21 : 0,02 % • [0; 1/2500[– Risque : 75,91 % ; T21 : 0,01 % 	<ul style="list-style-type: none"> • ABM 2014 (9) • ACLF&ABM 2010-2012

CN : clarté nucale ; SA : semaine d'aménorrhée ; T1 : premier trimestre.

5.4.1 Sources de données

Différentes sources de données sont mobilisées pour documenter les paramètres du modèle. Une partie des données proviennent de la littérature et une autre partie d'un recueil des données françaises disponibles (voir ci-après).

Il est à noter que les données finales sélectionnées et utilisées dans l'analyse principale de l'évaluation médico-économiques peuvent différer des données présentées dans les parties relatives aux revues de la littérature.

Données de la littérature

Dans un premier volet de ses travaux (HAS, 2015), la HAS a analysé la littérature concernant les données de performances associées aux tests ADNlcT21 et une méta-analyse a été réalisée (5). Ces données sont utilisées pour estimer les performances de ces tests dans le modèle.

La littérature internationale est également utilisée pour documenter la survenue d'événements indésirables (taux de pertes foétales associées aux examens invasifs à visée diagnostique).

Recueil des données françaises

La HAS a contacté l'Agence de la biomédecine (ABM), l'association CUB (Club Utilisateurs de BioNuQual) dans le cadre du programme BioNuQual (Biologie Nuque Qualité), des équipes de recherche (études françaises : DANNI, DEPOSA, SAFE 21, SEHDA)³⁴, l'Hôpital américain de Paris et les deux principaux laboratoires français (Biomnis et Cerba)³⁵ afin de recueillir des données françaises sur le dépistage standard et des données relatives à l'utilisation des tests ADNlcT21.

- Les principales sources utilisées pour documenter les probabilités associées à la stratégie standard de dépistage de la T21, aux résultats des tests et aux taux de recours au dépistage des femmes enceintes proviennent de données nationales fournies par l'ABM et du fichier BioNuQual.
- Les données provenant des études françaises publiées ou en cours de finalisation (DANNI, DEPOSA, SAFE 21, SEHDA) et les données de pratiques courantes en France (données du laboratoire Biomnis, Cerba et de l'Hôpital américain de Paris) sont prises en compte pour documenter les probabilités associées aux échecs des tests ADNlcT21 en analyse de référence et à la réalisation des tests ADNlcT21 dans les différentes stratégies intégrant ce test dans des analyses en scénarios.

Ces données portent cependant sur des populations spécifiques et hétérogènes. En outre, les différentes sources permettent seulement de documenter certaines stratégies (ou partie de stratégie). Afin de limiter l'incertitude, les différentes sources sont considérées comme des jeux de données permettant de construire des analyses en scénarios. *In fine*, différentes

³⁴ Cf. 3.1.3 Actualisation des données sur la performance du dépistage standard de la trisomie 21 et les mesures d'impact.

³⁵ Données du laboratoire Biomnis concernant plus de 5 100 femmes enceintes qui ont bénéficié d'un test ADNlcT21 de 2013 à 2016 (dont 58 % de femmes enceintes considérées comme à haut risque de T21 foétale après dépistage standard).

Données du laboratoire Cerba concernant près de 9 700 femmes enceintes qui ont bénéficié d'un test ADNlcT21 d'octobre 2013 à mars 2016. Modification de la population d'analyse à partir de décembre 2015 (passant d'une population à haut risque de T21 à la population générale).

Données de l'hôpital Américain de Paris portant sur près de 4 000 femmes ayant bénéficié d'un dépistage standard suivi éventuellement d'un test ADNlcT21 (élargissement de l'indication pour près 1/3 des femmes : risque compris entre 1/250 et 1/500, puis risque compris entre 1/500 et 1/1000 ; SAE ; âge de la mère ; ATCD familiaux à partir de janvier 2013).

sources de données/hypothèses sont mobilisées et testées afin d'estimer l'impact de la variation de différents paramètres sur les résultats du modèle.

5.4.2 Estimation de la population d'analyse

La population d'analyse correspond aux femmes enceintes dont la grossesse est évolutive à 11 SA en France (y compris Mayotte) en 2014, hors grossesses multiples et IVG. Le nombre de femmes enceintes n'est pas connu en France, mais il peut être approché à partir des données de l'INSEE (statistiques de l'état civil) et de l'ABM (rapport d'activité des laboratoires de DPN biochimie). Ainsi, en 2014, on estimait à près de 805 755 femmes enceintes à 11 SA hors grossesses multiples (soit 798 333 femmes ayant accouché d'un enfant unique et ajout de 7 422 attestations de particulière gravité délivrées en vue d'une IMG). Toutefois, ce nombre ne prend pas en compte les pertes fœtales spontanées survenues entre 11 SA et 22 SA.

5.4.3 Estimation des probabilités

L'arbre se compose de nœuds décisionnels, identifiant les conséquences des stratégies décisionnelles, et de nœuds aléatoires. Sur les branches issues des nœuds, une probabilité est assignée. La somme des probabilités affectées aux branches issues d'un même nœud est toujours égale à 1. Ces probabilités sont estimées à partir des différentes sources mentionnées ci-après (Tableau 32, Tableau 33, Tableau 34 et 35).

L'horizon temporel étant court, inférieur à 12 mois, aucune extrapolation des données n'a été faite.

Tableau 32 Probabilités appliquées à toutes les stratégies en analyse de référence

Paramètre	Proba.	Source	Commentaire
Proba. de recourir au dépistage de la T21 foetale	85,88 %	Insee, statistiques de l'état civil, France entière (inclusion Mayotte) (2014) (76) ABM, rapport d'activité des laboratoires de DPN biochimie (2014) (9)	Estimation faite en combinant 688 671 tests de dépistage de la T21 réalisés par marqueurs sériques et 3 332 femmes enceintes dont le fœtus présente une CN \geq 3,5mm. Données rapportées aux 805 755 femmes enceintes en France (cf. chapitre « Estimation de la population d'analyse »).
Proba. d'avoir une CN \geq 3,5 mm	0,48 %	ABM, Rapport d'activité des laboratoires de DPN biochimie (2014) (9) CUB, données du Club des Utilisateurs de BioNuQual (2010-2014)	Estimation de 3 332 femmes enceintes dont le fœtus présente une CN \geq 3,5mm parmi 692 003 femmes enceintes ayant eu recours au dépistage de la T21. Nombre de femmes enceintes dont le fœtus présente une CN \geq 3,5mm : donnée méconnue en France, rapprochée en combinant : - les données issues de 3 147 caryotypes fœtaux réalisés sur indication de SAE au 1 ^{er} trimestre (CN augmentée avant 13 SA + 6j) [données ABM] ; - l'hypothèse posée : 94,4 % des femmes enceintes dont le fœtus présente CN \geq 3,5 mm au 1 ^{er} trimestre acceptent de faire un caryotype [données CUB].
Proba. d'avoir un dépistage combiné du 1^{er} trimestre si dépistage*	75,72 %	ABM, Rapport d'activité des laboratoires de DPN biochimie (2014) (9)	521 456 tests combinés au 1 ^{er} trimestre de grossesse sur 688 671 femmes enceintes dont le fœtus ne présente pas une CN \geq 3,5mm.
Proba. que le fœtus soit porteur d'une T21 pour les femmes enceintes dépistées au moment du dépistage (femmes enceintes dont le fœtus présente ou non une CN \geq 3.5 mm)	0,28 %	ABM, rapport d'activité des laboratoires de DPN cytogénétique (2014) (9) ABM, données individuelles sur le dépistage de la T21 (2014)	L'ABM a enregistré en 2014 : 1 956 fœtus porteurs d'une T21 (75 nés vivants, 1 552 IMG, 65 pertes fœtales, 8 morts nés et 256 non renseignés) sur 692 003 femmes enceintes qui ont été dépistées pour la T21 (données agrégées des laboratoires de DPN). A noter que la prévalence de la T21 peut également être estimée en utilisant les estimations de Snijders <i>et al.</i> 1999 pour un âge gestationnel de 12 SA (incluant les pertes fœtales) et les données de l'ABM pour la distribution de l'âge de la femme au moment du prélèvement sanguin dans le cadre du dépistage combiné du 1 ^{er} trimestre (estimé des femmes enceintes en moyenne à 12 SA de leur grossesse, en France) (81). Par cette méthode, la prévalence de la T21 peut être estimée à 0,29 % ; résultat proche de la méthode fondée sur les données individuelles de l'ABM.

Paramètre	Proba.	Source	Commentaire
Proba. que le fœtus soit porteur d'une T21 au moment du dépistage (femmes enceintes dont le fœtus ne présente pas une CN\geq3,5 mm)	0,20 %	ABM, rapport d'activité des laboratoires de DPN cytogénétique et biochimie (2014) (9)	1 357 T21 diagnostiquées pour un risque \geq 1/250 et autres indications du caryotype fœtal (hors CN \geq 3,5 mm du 1 ^{er} trimestre), rapportées aux 688 671 femmes enceintes bénéficiant du dépistage de la T21 (sans CN \geq 3,5 mm).
Proba. que le fœtus soit porteur d'une T21 au moment du dépistage (femmes enceintes dont le fœtus présente une CN\geq3,5 mm)	17,98 %	ABM, Rapport d'activité des laboratoires de cytogénétique (2014) (9)	599 femmes enceintes ayant un caryotype fœtal confirmant la T21, parmi 3 332 femmes enceintes dont le fœtus présente une CN \geq 3,5 mm au 1 ^{er} trimestre (avant 13+6 SA).
Taux de recours au caryotype fœtal en cas de CN\geq3,5 mm et chez les femmes enceintes avec un test ADNlcT21 positif	94,4 %	CUB, données du Club des Utilisateurs de BioNuQual (2010-2014)	493 femmes enceintes ayant un caryotype fœtal parmi les 522 femmes enceintes dont le fœtus présente une CN \geq 3,5 mm. Hypothèse posée : 94,4 % des femmes enceintes ayant un test ADNlcT21 + acceptent d'avoir un caryotype fœtal.
Proba. de perte fœtale après un test invasif (choriocentèse ou amniocentèse)	0,14 %	Méta-analyse Akolekar R. <i>et al.</i> (2015) (14) ABM Rapport d'activité des laboratoires de cytogénétique (2014) (9)	Analyse du sur-risque de perte fœtale (Méta-analyse, 2015) : 0,11 % (IC _{95%} : 0,04 % ; 0,26 %) de pertes fœtales à la suite d'une amniocentèse (quatre études publiées entre 2002 et 2012, totalisant 42 716 femmes enceintes). 0,22 % (IC _{95%} : -0,71 % ; 1,16 %) de pertes fœtales après prélèvement de villosités chorales (sept études entre 2002 et 2011, 899 femmes enceintes). Cette estimation est extrapolée aux pratiques françaises : répartition des différents types de prélèvements invasifs en 2014 (pour 38 541 caryotypes fœtaux) : amniocentèse (74 %), choriocentèse (25 %), cordocentèse (1 %), données ABM.

ABM : Agence de Biomédecine ; BR : bas risque de T21 fœtale ; CN : clarté nucale ; HR : haut risque de T21 fœtale ; NC : non connu ; Proba. : Probabilité ; RI : risque intermédiaire de T21 ; SAE : signes d'appel échographiques ; VN : vrai-négatif ; VP : vrai-positif.

* Les proportions de femmes enceintes associées au dépistage séquentiel et au dépistage par les marqueurs sériques du 2^e trimestre sont respectivement de 10,64 % et 13,64 % (données utilisées en analyse en scénario).

Tableau 33 Probabilités de la stratégie S1, femmes enceintes à HR (seuil >1/250) dont le fœtus présente une CN<3,5mm

Paramètre	probabilité	Source	Autres données disponibles pour les analyses en scénario	Commentaire
Proba. HR / dépistage combiné	3,10 %	ABM, Rapport d'activité des laboratoires de DPN biochimie (2014) (9)	Dépistage séquentiel intégré : 3,16 % Dépistage par les marqueurs sériques seuls au 2 ^e trimestre : 9,73 %	Parmi les 521 455 tests, 16 181 tests positifs (dépistage combiné du 1 ^{er} trimestre).
Proba. de réaliser un prélèvement invasif pour caryotype si HR au dépistage combiné*	90,77 % (niveau de risque [1/50; 1[) 89,45 % (niveau de risque [1/100; 1[) 87,43 % (niveau de risque [1/250; 1[)	CUB, données du Club des Utilisateurs de BioNuQual, 2010-2014	Dépistage séquentiel intégré et dépistage par les marqueurs sériques seuls au 2 ^e trimestre : Aucune donnée par niveau de risque de T21. Hypothèse posée : probabilité identique aux données du dépistage combiné du 1 ^{er} trimestre.	Données inconnues par niveau risque, mais approchée en calculant la différence du nombre de tests de dépistage positifs par niveau de risque et du nombre de non prélèvement invasif pour la même population (données CUB). La probabilité de recours au caryotype selon les données ABM pour un risque de [1/250; 1[varie entre 2011 et 2014 : 71 % en 2011 (début du dépistage combiné), 79 % en 2012, 80 % en 2013, 69 % en 2014 (disponibilité du test ADNlcT21).
Proba. caryotype (+) / HR au dépistage combiné	5,67 %	ABM, rapport d'activité des laboratoires de DPN cytogénétique (2014) (9)	Dépistage séquentiel intégré : 2,26 % Dépistage par les marqueurs sériques seuls au 2 ^e trimestre : 1,57 %	637 femmes enceintes ayant une confirmation diagnostique de T21 par caryotype fœtal, parmi 11 372 femmes enceintes ayant réalisé un caryotype fœtal après un dépistage combiné du 1 ^{er} trimestre positif. Cette probabilité a été réajustée pour obtenir une prévalence globale de T21 à 12 SA.

BR : bas risque de T21 foetale ; HR : haut risque de T21 foetale ; Proba. : Probabilité.

- * Les probabilités que les femmes enceintes réalisent un examen invasif à visée diagnostique sont différentes selon les stratégies. Elles se décomposent de la manière suivante :*
- La valeur de ces probabilités dans le cadre du dépistage combiné au 1^{er} trimestre est fondée sur celles observées dans les données françaises qui diffèrent selon le seuil de risque du test de dépistage. Étant donné qu'il existe différentes sources de données avec des périmètres différents ; il a été fait le choix, sur la base des discussions avec le groupe de travail et le comité qualité des données, de retenir celles présentant l'ensemble des données par niveau de risque et considérée comme la plus représentative de la vie réelle.*
 - Concernant le test ADNlcT21, la probabilité de réaliser un examen invasif à visée diagnostique si ce test est positif n'est pas connue en France et ne peut être extrapolée à partir de la littérature internationale (trop dépendant du contexte socio-culturel). Dans le modèle, la probabilité de recours à un examen invasif à visée diagnostique a été approchée en prenant la valeur connue pour les femmes enceintes à risque dont le fœtus présente une CN $\geq 3,5$ mm pour lesquelles la prévalence de la T21 foetale est élevée.*

Tableau 34 Probabilités appliquées aux stratégies S2, S3, S4

Type d'analyse		Analyse de référence			Analyse de sensibilité					
Type de dépistage		Combiné			Séquentiel intégré			Marqueur seul au 2 ^{ème} trimestre		
Niveau de risque		Test positif ⁽¹⁾	VPP ^{*(1,2)}	VPP ajustée* ^(1,2)	Test positif ⁽¹⁾	VPP ^{§(1,2)}	VPP ajusté* ^(1,2)	Test positif ⁽¹⁾	VPP ^{§(1,2)}	VPP ajusté* ^(1,2)
HR	[1/50; 1[0,545%	22,734%	22,480%	0,513%	9,251%	9,907%	1,855%	4,417%	5,091%
	[1/100; 1[1,134%	12,631%	12,136%	1,109%	4,888%	5,202%	3,858%	2,802%	2,951%
	[1/250; 1[3,103%	5,665%	5,244%	3,163%	2,500%	2,606%	9,726%	1,595%	1,522%
	[1/1000; 1[11,210%	1,351%	1,599%	10,391%	1,463%	1,621%	30,064%	0,470%	0,588%
	[1/2500; 1[24,090%	0,633%	0,777%	21,237%	0,737%	0,857%	53,757%	0,266%	0,347%
RI	[1/1000; 1/50[10,665%	0,532%	0,532%	9,878%	1,190%	1,190%	28,210%	0,292%	0,292%
	[1/1000; 1/100[10,076%	0,413%	0,413%	9,282%	1,192%	1,192%	26,206%	0,240%	0,240%
	[1/1000; 1/250[8,107%	0,203%	0,203%	7,228%	1,189%	1,189%	20,338%	0,141%	0,141%
	[1/2500; 1/50[23,545%	0,265%	0,274%	20,724%	0,603%	0,633%	51,902%	0,170%	0,177%
	[1/2500; 1/100[22,956%	0,210%	0,215%	20,127%	0,593%	0,618%	49,899%	0,141%	0,145%
	[1/2500; 1/250[20,987%	0,116%	0,116%	18,074%	0,551%	0,551%	44,031%	0,087%	0,087%
BR	[0;1/250[96,897%	0,035%	0,035%	96,837%	0,118%	0,118%	90,274%	0,054%	0,054%
	[0;1/1000[88,790%	0,020%	0,020%	89,609%	0,032%	0,032%	69,936%	0,029%	0,029%
	[0;1/2500[75,910%	0,013%	0,013%	78,763%	0,019%	0,019%	46,243%	0,023%	0,023%
Scenario	[1/250; 1/50[2,558%	2,028%	1,572%	2,650%	1,194%	1,192%	7,872%	0,930%	0,682%
	[1/500; 1[5,764%	2,731%	2,731%	5,703%	2,239%	2,239%	16,998%	0,822%	0,822%
	[1/600; 1[6,882%	2,249%	2,249%	6,686%	1,959%	1,959%	19,798%	0,678%	0,678%
	[1/700; 1[7,975%	1,929%	1,929%	7,648%	1,728%	1,728%	22,535%	0,591%	0,591%
	[0;1/500[94,236%	0,026%	0,042%	94,297%	0,067%	0,074%	83,002%	0,042%	0,069%
	[0; 1/600[93,118%	0,025%	0,045%	93,314%	0,060%	0,071%	80,202%	0,044%	0,078%
	[0; 1/700[92,025%	0,023%	0,047%	92,352%	0,056%	0,070%	77,465%	0,043%	0,083%

Sources

(1) Données individuelles sur le dépistage de T21 (ABM), 2014 ;

(2) Enquête Postnatale de l'ACLF (ACLF, ABM), 2010-2012.

* La VPP (valeur prédictive positive) est estimée en rapprochant des données de diagnostics de T21 en prénatal, des données individuelles de 2014 en postnatal et des données de l'enquête postnatale 2010-2012) après dépistage combiné.

La part des vrais positifs parmi les tests positifs pour des seuils variant entre $[0, 1/250[$ ne peut être approchée qu'à partir des données individuelles. Les données individuelles permettent de faire varier le seuil de risque, mais ces données ne sont pas exhaustives pour l'ensemble des diagnostics de T21 (en 2014, exhaustivité de 95,6 % (609 contre 637)). Donc, un redressement est fait à partir des données exhaustives déclarées par les laboratoires de cytogénétique. Les données manquantes sont réparties de façon homogène quel que soit le seuil de risque, ne sachant pas comment ces données se répartissent. Toutefois, les résultats sur la répartition des profils par type d'indication sont stables sur plusieurs années.

Pour les seuils variant de $[1/250; 1[$, les estimations sont faites à partir de l'enquête postnatale portant sur des cas de T21 diagnostiqués en postnatal (Enquête ACLF 2010-2012). Cette donnée a été rapportée au nombre de tests réalisés pour chaque seuil, donnée issue de la base de données individuelles. Cette estimation peut être biaisée, en raison de la non-exhaustivité des données de l'enquête postnatale sur le parcours de grossesse de la femme enceinte (60 à 70 % renseignés). Par ailleurs, elle ne prend pas en compte les pertes fœtales spontanées (les IMG sont prises en compte en revanche). Ainsi, les probabilités utilisées pour les risques intermédiaires et les bas risques dans le modèle peuvent avoir été légèrement sous-estimées.

Étant donnée l'hétérogénéité des sources utilisées pour estimer les VPP (c.à.d. haut risque fondés sur l'enquête prénatale 2014 ; bas risque et risque intermédiaire fondés sur l'enquête postnatale 2010-2012), ces valeurs ont été recalibrées à partir du niveau du haut risque dans le modèle pour garantir la cohérence entre les stratégies.

L'hypothèse d'un nombre constant de femmes enceintes dépistées, ainsi qu'une incidence constante de la T21 au cours du temps (entre 2010 et 2014) a été faite.

Tableau 35 Probabilités associées au test ADNlcT21

Paramètre	Probabilité	Variation autour de la valeur de référence	Source	Autres données disponibles et analyses de sensibilité en scénarios proposées	Commentaire	
Sensibilité dans la population à haut risque	98,40 %	IC _{95%} : 97,6-98,9	Volet 1, nov. 2015 (5), Les performances des testsADNlcT21	-	Méta-analyse HAS (5) : 33 études dont 21 issues des méta-analyses de Gil <i>et al.</i> (82)(3 études ont été exclues) + 12 nouvelles études.	
Spécificité dans la population à haut risque	99,80 %	IC _{95%} : 99,6-99,9		-		
Sensibilité dans la population générale*	96,9 %	IC _{95%} : 94,1-98,4		-		
Spécificité dans la population générale*	99,90 %	IC _{95%} : 99,9-100		-		
Probabilité d'échec du 1 ^{er} test ADNlcT21 (ininterprétable)	0,58 %		Laboratoires français (Biomnis, Cerba) et l'Hôpital Américain de Paris lesquels ont réalisé plus de 1000 tests ADNlcT21	2,68 % Gil <i>et al.</i> 2016 (82) 99 échecs pour 3 698 tests réalisés	Exclusion des causes pré-analytiques des échecs**.	
Probabilité d'échec du 2 nd test ADNlcT21 (ininterprétable)	21,98 %			37,04 % Gil <i>et al.</i> 2016 (82) 20 échecs sur 54 tests réalisés (d'autres auteurs indiquaient des taux d'échec des seconds tests de 20 % à 50 %, mais résultats non documentés)		Pour ces 3 sources : - 1 ^{er} test : 129 échecs / 22 093 tests ADNlcT21 réalisés. - 2 ^e test : 20 échecs / 91 tests ADNlcT21 réalisés.
Probabilité d'échec globale	0,13 %			0,99 % Gil <i>et al.</i> 2016 (82)		

* La spécificité et la sensibilité des tests ne sont pas censées varier en fonction de la population. Les données issues de la population à haut risque ont été retenues en analyse de référence compte tenu de la taille plus importante de l'échantillon.

** Les échecs pré-analytiques des tests ADNlcT21 ont été exclus car ils ne concernent pas à proprement dit le séquençage mais des erreurs de manipulation en amont : hémolyse du prélèvement, erreur d'étiquetage, délai de transport de l'échantillon trop long, volume sanguin insuffisant.

5.4.4 Estimation des probabilités de pertes fœtales associées aux examens invasifs à visée diagnostique

La fréquence des événements indésirables associés aux examens invasifs à visée diagnostique a été estimée dans un premier temps en ayant recours aux données de la littérature. Les événements indésirables décrits dans la littérature sont principalement les pertes fœtales spontanées liées aux examens invasifs. Dans une méta-analyse publiée en 2015 (14), le sur-risque de perte fœtale a été estimé à :

- 0,11 % (IC95 % : 0,04 %-0,26 %) en ce qui concernait l'amniocentèse (méta-analyse des données issues de quatre 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 choriales (méta-analyse des données issues de sept études publiées entre 2002 et 2011 totalisant 8 899 femmes enceintes).

Les données françaises sur les prélèvements invasifs réalisés dans le cadre du diagnostic prénatal sont issues du rapport d'activité des laboratoires de DPN cytogénétique de l'Agence de la biomédecine. En 2014, avec 38 541 prélèvements invasifs réalisés, l'amniocentèse reste la modalité de prélèvement la plus fréquente (73,5 %). La biopsie du trophoblaste est réalisée dans 25,6 % des examens de cytogénétique. Les cordocentèses ne sont pas intégrés dans le modèle au vu de leur très faible utilisation (0,9 %). Ainsi, en extrapolant les données publiées aux données françaises, le taux de pertes fœtales liées aux prélèvements invasifs est estimé à 0,14 %.

En analyse de référence, les données de la méta-analyse par Akolekar et al. ont été retenues, car elle repose sur une méthodologie de bonne qualité et utilise des données récentes (14). Un risque de 0,5 % à 1 % est fréquemment mentionné dans la littérature. Ces données reposent sur des études plus anciennes et semblent surestimer le risque d'événements indésirables par rapport aux pratiques actuelles, notamment en France (avis du groupe de travail). Toutefois, en analyse de sensibilité, ces probabilités ont été testées.

Par ailleurs, il est à noter que la non prise en compte dans le modèle d'autres événements indésirables (hémorragies, ruptures prématurées des membranes, etc.) associés aux examens invasifs à visée diagnostique surestime les résultats du modèle. Afin de prendre en compte l'impact de cette surestimation, en analyse de sensibilité, une estimation des complications faite à partir des données de l'Assurance maladie a été faite. À partir de ces données, 1,21 % des femmes enceintes ayant eu recours à un examen invasif à visée diagnostique en 2014 ont eu une complication (cf. 4.5.1 - Coûts associés aux complications faisant suite à un examen invasif à visée diagnostique).

5.4.5 Les limites et avantages des sources de données

Les données proviennent de sources multiples et hétérogènes (périmètre, provenance, modalités de recueil, années de recueil différents) et parfois non exhaustives, nécessitant de redresser et d'ajuster certaines données. Ne disposant pas de l'issue de grossesse pour l'ensemble des femmes enceintes, des données provenant de sources différentes ont été combinées pour estimer des paramètres du modèle au regard des besoins et des contraintes du modèle médico-économique. Notamment :

- l'année des sources des données est principalement 2014, sauf pour les données du club utilisateurs de BioNuQual (2010-2014) et celle de l'enquête postnatale (2010-2012) ;
- les données de l'enquête postnatale 2010-2012 ne sont pas exhaustives (elles recensent 60 % à 70 % des parcours de dépistage et de diagnostic des femmes enceintes). Il est à noter que les résultats préliminaires de l'enquête postnatale 2014 ne montrent pas de grandes différences : les résultats sur la répartition des profils (avec/sans dépistage standard de la T21 quelle que soit la procédure, types de tests réalisés et leurs résultats positifs/négatifs) par type d'indications sont stables sur plusieurs années ;

- les données du club des utilisateurs BioNuQual concernaient 10 % de la population générale des femmes enceintes entre 2010 et 2014 (recueil du parcours de dépistage pour 197 417 femmes enceintes ayant fait un dépistage combiné du 1^{er} trimestre). Toutefois, la population sélectionnée apparaît comparable à la population générale sur les indicateurs recherchés (distribution du niveau de risque, MoM de la CN).

Une autre limite est l'incertitude concernant les taux de recours aux différents examens dans les stratégies de dépistage testées. Ainsi, quelques données non disponibles ont dû être approchées en posant un certain nombre d'hypothèses :

- Le taux de recours à un test ADNlcT21 est une valeur inconnue et aucune donnée de la littérature internationale ne peut être extrapolée à la situation française. Aussi, le choix a été fait de retenir un taux de recours de 100 % en analyse de référence pour tous les niveaux de risque. En analyse de sensibilité, cette probabilité varie de 90 % et 95 % pour prendre en compte l'incertitude et apprécier l'impact de cette hypothèse sur les résultats du modèle.
- Le taux de recours à un caryotype après un test ADNlcT21 positif n'est pas connu. Cette probabilité est dérivée du taux de recours à un caryotype en cas de CN \geq 3,5 mm, en posant l'hypothèse que, dans ces deux situations, les femmes enceintes peuvent être considérées comme ayant un très haut niveau de risque de trisomie 21 fœtale ou d'une autre anomalies pour la CN (valeur retenue de 94,4 %). En analyse de sensibilité, cette probabilité varie de 80 % à 100 %.

Si les sources de données utilisées pour renseigner les paramètres nécessaires à la modélisation présentent des limites, il est néanmoins important de souligner que la France dispose de données annuelles nationales de suivi de l'activité de dépistage standard de la T21 pour l'ensemble des femmes enceintes (données agrégées ou individuelles) depuis la mise en place du dépistage combiné du 1^{er} trimestre, avec un taux de complétude proche de l'exhaustivité pour une majorité de ces données (en particulier, l'exhaustivité des motifs justifiant la réalisation des examens invasifs). Ces données sont à l'origine de la démarche d'assurance qualité des pratiques professionnelles³⁶. Elles permettent de disposer d'un ensemble de données robustes et reproductibles afin d'apprécier au plus juste la réalité des pratiques françaises.

Finalement, comme il a été précisé à la section 5.3.1, les pertes fœtales spontanées précoces n'ont pas été prises en compte dans la modélisation. Les pertes fœtales spontanées précoces surviennent dans plus de 10 % des grossesses selon les CNGOF³⁷. Les membres du groupe de travail ont confirmé que la plupart des pertes fœtales du 1^{er} trimestre (avant 14 SA) sont observées principalement avant 11 SA. Les pertes fœtales spontanées observées au cours du 2^e trimestre de grossesse sont rares ; elles concernent moins de 1 % des grossesses selon le CNGOF. Ces données sont en cohérence avec les données de la littérature étrangère :

- une revue de la littérature a estimé le taux de pertes fœtales spontanées entre cinq SA et 20 SA compris entre 11 % et 22 % (83) ;
- deux études nord-américaines (84) (85) ont rapporté des taux de pertes fœtales spontanées de 16,6 % (données 2005 sur 6 407 000 grossesses) et 17,2 % (données 2004 sur 5 960 700 grossesses).

Concernant les pertes fœtales spontanées de fœtus porteur de trisomie 21, des estimations ont été publiées dans la littérature internationale :

- en prenant en compte l'âge gestationnel, le taux de pertes fœtales spontanées a été estimé à 30 % à 12 SA et 21 % à 16 SA (81) ;

³⁶ Cela s'inscrit dans le cadre de l'arrêté publié le 12 juin 2013 (confiant à la HAS la responsabilité de « définir avec les professionnels les conditions de l'assurance qualité des pratiques professionnelles en matière de dépistage de la trisomie 21 et de qualifier les données nécessaires à cet effet »).

³⁷ CNGOF, 2014, *Recommandation pour la pratique clinique, Pertes de grossesse (texte court)*.

- indépendamment de l'âge gestationnel, trois publications³⁸ : ont estimé ce taux entre 2,9 % et 32,3 % (86) ; (87) ; (88).

³⁸ Une modélisation fondée sur des données de registres nord-américains (Annual Reports of the National Birth Defects Prevention Network, de Graaf 2015 (86)), une étude rétrospective totalisant 5 177 grossesses avec fœtus T21 (Savva 2006 (87)), et une revue de la littérature d'études publiées en 1999 (Mersy, 2015 (88)).

5.5 Mesure et valorisation des coûts

Tableau 36 Synthèse des mesures et valorisations des coûts utilisés en analyse de référence

Données	Coût unitaire 2016 en €	Ressources	Source
Actes de dépistage prénatal de la T21	<ul style="list-style-type: none"> Echographie du T1 : 61,47 € Prélèvement sanguin prénatal : 3,78 € Dépistage combiné du T1 : 48,06 € Test ADNlcT21 : 390 € 		<ul style="list-style-type: none"> CNAMTS (CCAM), Code JQQM010, 2016 CNAMTS (NABM), 9050/9070 / Ameli : Tarif PB/TB (2,52), 2016 CNAMTS (NABM), 4006 / Ameli : Tarif B (0,27), 2016 Cerba/Biomnis, 2016
Actes de diagnostic prénatal de la T21	<ul style="list-style-type: none"> Choriocentèse : 37,05 € Guidage échographique : 34,02 € Amniocentèse avec guidage échographique : 68,58 € FISH0905 : 135 € [Test associé au caryotype conventionnel dans le cadre CN\geq3,5mm] Caryotype constitutionnel prénatal avec culture : 337,5 € 	75 % amniocentèses et 25 % de choriocentèse dans le cadre d'un test invasif.	<ul style="list-style-type: none"> CNAMTS (CCAM), Code JPHJ001, 2016 CNAMTS (CCAM), Code JPHJ002, 2016 CNAMTS (NABM), 0041 / Ameli : Tarif B (0,27), 2016 CNAMTS (CCAM), Code JAHQJ021, 2016 CNAMTS (NABM), 0905/0903, 2016 <p>Répartition des caryotypes foetaux réalisés en France selon la technique : ABM 2014</p>
Consultations	<ul style="list-style-type: none"> Médecin généraliste : 23 € Gynécologue obstétricien : 28 € Sage-femme : 23 € Médecin spécialiste et autres : 28 € 	<ul style="list-style-type: none"> Médecin généraliste : 62 % Gynécologue obstétricien : 30 % Sage-femme : 4% Médecin spécialiste/autres : 5% <p>Consultation supplémentaire si :</p> <ul style="list-style-type: none"> - SAE [+] (CN\geq3,5mm) : 1 - Dépistage combiné du T1 [+] : 1 - Test ADNlcT21 [+] : 1 - Caryotype réalisé : 1 - Caryotype [+] : 1 	<ul style="list-style-type: none"> Ameli 2016, tarifs des consultations des médecins en France métropolitaine Répartition des consultations remboursées par spécialité médicale au 1^{er} trimestre de grossesse de la femme enceinte : CNAMTS 2013 (DCIR, SNIIRAM) Hypothèse pour les situations amenant à une consultation supplémentaire

Données	Coût unitaire 2016 en €	Ressources	Source
Associés au caryotype foetal	<ul style="list-style-type: none"> • Complications suite à un caryotype foetal : 894 € • Transport : 7,15 € (0,5218 €x13,7km) 		<ul style="list-style-type: none"> • CNAMTS (SNIIRAM/ DCIR-PMSI, 2014) et ATIH (ENC MCO, 2014) • DGFIP (Indemnités Kilométriques 2016), IRDES (Distances et temps d'accès aux soins en France métropolitaine, 2011)/ DREES (Enquête nationale périnatale de 2010)

ATIH : Agence technique de l'information sur l'hospitalisation ; CCAM : Classification commune des actes médicaux ; DCIR : DataMart de consommation Inter Régimes ; ENC : étude nationale des coûts sanitaires ; MCO : médecine, chirurgie, obstétrique et odontologie ; NABM : nomenclature nationale de biologie médicale ; PMSI : Programme de médicalisation des systèmes d'information ; SNIIRAM : Système national inter-régimes d'Assurance maladie ; T1 : 1^{er} trimestre.

5.5.1 Valorisation des coûts pris en compte

Conformément au guide sur les choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS, seuls les coûts directs sont pris en compte dans l'analyse de référence (7). Les coûts directs prennent en compte les facteurs de production, c'est-à-dire les ressources consommées dans les différentes stratégies évaluées. Les coûts indirects liés à la perte de productivité des patientes ne sont pas pris en compte dans l'analyse.

Les coûts intégrés dans l'analyse sont :

- les coûts associés aux différents tests réalisés dans le cadre du dépistage ;
- les coûts associés aux examens réalisés en vue d'un diagnostic de T21 ;
- les coûts d'information (coût des consultations de conseil génétique) ;
- les coûts associés aux complications des examens réalisés en vue d'un diagnostic ;
- les coûts de transport.

Considérant les données disponibles, l'analyse de ces coûts présente des limites qui sont explicitées dans les sections suivantes.

5.5.2 Mesure, valorisation et calcul des coûts

Pour chaque poste de coûts considéré, la valorisation s'est attachée autant que possible à retenir les coûts directs entrant dans le processus de production des interventions de santé. En cas d'impossibilité d'appréciation de ces coûts de production, les tarifs de remboursement par l'assurance maladie ont été utilisés en priorité.

► Coûts des tests réalisés dans le cadre du dépistage

Concernant les coûts liés aux tests de dépistage réalisés dans les différentes stratégies modélisées, les coûts mesurés et valorisés concernent (voir Tableau 37) :

- l'échographie du 1^{er} trimestre ;
- le dosage des marqueurs sériques du 1^{er} trimestre (ce coût intègre l'acte de prélèvement, l'analyse du test et le rendu des résultats) ;
- le test ADNlcT21.

Les coûts des dosages des marqueurs sériques du 2^e trimestre sont utilisés dans le cadre des analyses de sensibilité.

Le coût global du dépistage biologique inclut le coût de remboursement de l'acte de prélèvement par un professionnel habilité (biologiste (code 9050) ou technicien de laboratoire (code 9070)) et le coût de remboursement du test de dépistage. Les coûts de prélèvement sont identiques quel que soit le professionnel concerné, mais les coûts de dépistage diffèrent selon le moment de réalisation des tests (ex. dosage des marqueurs sériques du 1^{er} trimestre ou du 2^e trimestre).

Les tests pris en compte dans les différentes stratégies varient (Tableau 38).

Tableau 37 Coûts unitaires des actes du dépistage prénatal de T21

Libellé de l'acte	Code	Coût de l'acte
Analyse de référence		
Échographie biométrique et morphologique d'une grossesse monofœtale au 1 ^{er} trimestre (1)	JQQM010 (CCAM)	61,47 €
Prélèvement sanguin	9050/9070 (NABM)	3,78 €
Trisomie 21 fœtale : dépistage combiné du 1 ^{er} trimestre de la grossesse (2)	4006 (NABM)	48,06 €
Dépistage non invasif des anomalies chromosomiques par analyse de l'ADN fœtal circulant**	NA	390,00 €*
Analyse de sensibilité		
Trisomie 21 fœtale : dépistage séquentiel intégré (2)	4005 (NABM)	41,04 €
Trisomie 21 fœtale : dépistage par les marqueurs sériques seuls au 2 ^{ème} trimestre (2)	4004 (NABM)	33,48 €

CCAM : Classification commune des actes médicaux, NABM : Nomenclature des actes de biologie médicale ; DPN : dépistage prénatal ; T21 : trisomie 21 ; NA : non applicable.

* Prix Cerba/Biomnis 2016. A noter que le tarif RIHN (référentiel des actes innovants hors nomenclature de biologie et d'anatomocytopathologie) est de 699,30 € (testé en analyse de sensibilité).

** Hypothèse sur la mesure des coûts associés aux tests ADNlcT21 ininterprétables :

En cas d'échec du 1^{er} test ADNlcT21 et de résultat interprétable pour le 2^e, alors le coût d'un seul test est retenu ; En cas d'échec du 1^{er} test ADNlcT21 et du 2^e test ADNlcT21, alors aucun coût n'est retenu.

Sources :

(1) <http://www.aideaucodage.fr/ccam-jqqm015>;

(2) http://www.codage.ext.cnamts.fr/f_mediam/fo/nabm/DOC.pdf;

Tableau 38. Types de tests ou examens réalisés par stratégies (analyse de référence)

Test ou examen	Stratégies modélisées				
	S1	S2	S3	S4	S5
Échographie fœtale avec mesure de la clarté nucale	oui	oui	oui	oui	oui
Dépistage combiné du 1 ^{er} trimestre	oui	oui	oui	oui	non*
Test ADNlcT21	non	oui	oui	oui	oui

* Réalisation de l'échographie mais pas du dosage des marqueurs sériques

► Coûts du diagnostic de T21

En prénatal

Le caryotype fœtal est réalisé en grande majorité soit sur prélèvement du liquide amniotique (amniocentèse sur un sac amniotique unique, avec guidage échographique) entre 15 SA+0 et 17+ 6 SA ou sur villosités chorales dès 11+0-13+ 6 SA. Différentes techniques de caryotype peuvent être mises en œuvre (cf. paragraphe : Toutes les méthodes pouvant conduire à la confirmation diagnostique d'une T21 en prénatal ne sont pas modélisées). Le prélèvement et la technique FISH sont intégrés dans les coûts du diagnostic prénatal. Dans le cadre d'un prélèvement invasif réalisé par un échographiste, s'additionne le coût d'un acte de guidage échographique (Tableau 39).

Les coûts du diagnostic prénatal de T21 ont été définis en intégrant ceux de l'amniocentèse et de la choriocentèse selon la proportion de chacun de ces examens en France (75 % et 25 % respectivement, données de 2014 de l'ABM). Le prélèvement de sang d'un fœtus, par ponction du cordon ombilical est une pratique exceptionnelle (< 1 %), et donc n'est pas intégré dans le calcul des coûts.

Ainsi, le prix total associé au diagnostic prénatal est égale à :

$$337,5 + 68,58 \times 75 \% + (37,05+34,02) \times 25 \% = 407 \text{ €}.$$

Les tests rapides (notamment par FISH) sont actuellement remboursés uniquement dans le cas de présence de signes d'appel échographiques évocateurs de T21 (CN \geq 3,5mm). En analyse de référence, son coût est donc uniquement considéré chez les femmes avec une CN \geq 3,5mm suite à l'échographie du 1^{er} trimestre. Des analyses de sensibilité intégrant le coût de la FISH en cas de test ADNcT21 positif ont été effectuées.

Tableau 39 Coûts des actes du diagnostic prénatal de T21

Libellé de l'acte	Code	Coût	Commentaire
Amniocentèse sur un sac amniotique unique, avec guidage échographique	JPHJ002 (CCAM) (1)	68,58 €	Test utilisé dans 75 % des cas, en France en 2014 (3)
Choriocentèse ou placentocentèse	JPHB001 (CCAM) (1)	37,05 €	Test utilisé dans 25 % des cas, en France en 2014 (3)
Guidage échographique	AHQJ021 (CCAM) (1)	34,02 €	
Caryotype constitutionnel prénatal avec culture (liquide amniotique, cultures de villosités chorales)	0041 (NABM) (2)	337,5 €	Caryotype avec culture (tel que recommandé)
Hybridation sur chromosome interphasique / metaphasique (une sonde) [FISH]	0905/0903 (NABM) (2)	135 €	Test associé fréquemment au caryotype conventionnel dans le cadre CN \geq 3,5mm.

CCAM : Classification commune des actes médicaux, NABM : nomenclature des actes de biologie médicale.

Sources :

(1) <http://www.aideaucodage.fr/ccam-jqgm015>;

(2) http://www.codage.ext.cnamts.fr/f_mediam/fo/nabm/DOC.pdf;

(3) Rapport d'activité des laboratoires de DPN cytogénétique (ABM) (9)

En post natal

Les coûts associés au diagnostic d'une T21 par caryotype en post-natal ne sont pas inclus dans le modèle.

► Coûts d'information des femmes enceintes (ou des couples)

Stratégie 1 (standard)

Les femmes enceintes (ou les couples) sont informés au cours du suivi de la grossesse, généralement au moment de l'évocation de la possibilité d'un dépistage de la trisomie 21 fœtale, des différents tests proposés dans ce cadre. Le plus souvent, la femme enceinte (ou le couple) est informé par un gynécologue-obstétricien, une sage-femme ou un médecin généraliste. Le prescripteur est chargé de recueillir le consentement écrit de la femme enceinte si cette dernière souhaite recourir au dépistage. Les résultats du dépistage ne sont pas directement transmis à la femme enceinte, ils sont envoyés au prescripteur.

En pratique, lorsque le résultat du dépistage ne met pas en évidence un risque de T21 supérieur au seuil prédéfini ($\geq 1/250$), les femmes enceintes peuvent être informées par téléphone ou par courrier par le prescripteur ou au moment du prochain rendez-vous dans le cadre du suivi de la grossesse. Lorsque le dépistage est positif (seuil $\geq 1/250$), le prescripteur informe la femme enceinte (ou le couple) de la possibilité de faire un diagnostic de T21 et explique la procédure. Lors de l'annonce des résultats, là encore généralement faite par le prescripteur, si le caryotype met en évidence une anomalie, le professionnel de santé informe la femme enceinte de la possibilité de se rapprocher de pédiatres, de généticiens, d'associations ou de conseillers en génétique.

Concernant les coûts d'information dans la stratégie 1 (correspondant à la procédure de dépistage standard), aucun coût n'est pris en compte lors de l'information sur la possibilité du dépistage et sur les premiers tests à réaliser. Ainsi, l'abond du dépistage est considéré comme faisant partie intégrante du suivi de la grossesse et qu'il s'intègre aux consultations prévues.

En revanche, lorsque le dépistage est positif (seuil $\geq 1/250$) ou en cas de tout autre résultat anormal, il est considéré que le prescripteur annonce le résultat lors d'une consultation dédiée et n'attend pas le prochain rendez-vous programmé dans le cadre du suivi normal d'une grossesse. En d'autres termes, un résultat positif génère une consultation supplémentaire avant l'éventuelle réalisation d'un caryotype foetal.

De même, il est considéré qu'une consultation est prévue pour expliquer le résultat du caryotype, quel qu'il soit.

Stratégies alternatives avec test ADNlcT21

Concernant les stratégies intégrant un test ADNlcT21, des coûts de consultations supplémentaires sont pris en compte. Lorsque le dépistage de la trisomie 21 est présenté à la femme enceinte (ou au couple), il est attendu que l'ensemble des étapes éventuelles du dépistage soient décrites. Cependant, au vu des difficultés liées à la transmission de l'information sur le dépistage, le modèle prévoit un temps d'information à chaque étape du dépistage (c'est-à-dire en cas de résultat positif amenant à proposer une nouvelle étape).

En définitive, en analyse de référence, lorsqu'un test ADNlcT21 est proposé, les hypothèses retenues sont les suivantes :

- lorsqu'un test ADNlcT21 est réalisé à la place des marqueurs sériques, aucun coût spécifique associé à l'information pré-dépistage n'est intégré ;
- lorsqu'un test ADNlcT21 est fait à la suite de l'identification d'une 1^{re} estimation du risque de T21 foetale par dépistage combiné du 1^{er} trimestre (seuil de risque variable selon la stratégie), une consultation supplémentaire est prévue pour annoncer le résultat de la 1^{re} étape du dépistage et présenter l'étape suivante (test ADNlcT21) ;
- une consultation est prévue pour annoncer le résultat du test ADNlcT21 s'il est positif et informer la femme enceinte sur la possibilité de faire un caryotype foetal dans ce cas.

Le Tableau 40 résume les choix qui ont été faits en ce qui concerne les consultations supplémentaires en fonction des circonstances diagnostiques.

Tableau 40 Nombre de consultations identifiées selon les circonstances diagnostiques

Test	Stratégie			
	S1	S2	S3 et S4	S5
CN \geq 3,5 mm	1	1	1	1
Dépistage combiné du 1 ^{er} trimestre [-]	0	0	0	NA
Dépistage combiné du 1 ^{er} trimestre [+]*	1	1	1	NA
Test ADNlcT21 réalisé	NA	0**	0**	0**
Test ADNlcT21 [-]	NA	0***	0***	0***
Test ADNlcT21 [+]	NA	1	1	1
Caryotype fœtal réalisé	1	1	1	1
Caryotype fœtal confirmant la T21	1	1	1	1

NA : non applicable ; SAE : signes d'appel échographiques.

* La femme enceinte est identifiée à haut risque ou à risque intermédiaire suite au dépistage combiné du 1^{er} trimestre.

** Hypothèses :

- si un test ADNlcT21 est réalisé à la place du dosage des marqueurs sériques (stratégie 5), pas de coût spécifique associé à l'information de pré-dépistage ; donc visite supplémentaire = 0 ;
- si un test ADNlcT21 est fait à la suite de l'identification d'un risque de T21 supérieur au seuil défini dans la stratégie considérée par un dépistage combiné, une consultation supplémentaire est prévue pour annoncer le résultat de la 1^{re} étape du dépistage et présenter le déroulé de l'étape suivante (test ADNlcT21). Cette visite est donc déjà comptabilisée dans la visite supplémentaire lorsque le dépistage combiné du 1^{er} trimestre est positif ; donc ici visite supplémentaire = 0.

*** Hypothèse : comme en cas de dépistage combiné du 1^{er} trimestre négatif, aucune consultation spécifique hors du suivi standard de la grossesse n'est prévue.

Le coût moyen des consultations est calculé en prenant en compte le coût unitaire des consultations en fonction de la spécialité du professionnel de santé et la répartition en vie réelle en France des prescripteurs des tests de dépistage prénatal de la T21. Les données de l'Assurance maladie accessibles à travers le Système national d'information inter-régimes de l'Assurance maladie (SNIIRAM) permettent de disposer de l'information sur le prescripteur des tests de dépistage de T21 par marqueur sérique selon sa spécialité en ambulatoire. La répartition des prescriptions des tests de dépistage selon la spécialité du prescripteur est mesurée à partir de ce système d'information. Pour chaque spécialité du prescripteur, un coût unitaire est donné (Tableau 41). Il est émis l'hypothèse que les praticiens sollicités sont conventionnés en secteur 1. Les dépassements d'honoraires n'étant disponibles que pour certains professionnels de santé concernés, leurs coûts ne sont pas inclus dans l'analyse de référence.

Ainsi en 2013, près de 599 659 prescriptions d'actes de dépistage prénatal (codes 4004 : DPN : trisomie 21 fœtale : dépistage 2^e trimestre, marqueurs sériques maternels, 4005 : DPN : trisomie 21 fœtale : dépistage séquentiel intégré au 2^e trimestre, 4006 : DPN : trisomie 21 fœtale : dépistage combiné du 1^{er} trimestre de la grossesse) ont été réalisées chez les femmes enceintes assurées aux régimes obligatoires de l'assurance maladie. La majorité de ces actes ont été prescrits par un gynécologue-obstétricien (61 %) ou par un médecin généraliste (30 %).

Tableau 41 Coûts unitaires des honoraires des professionnels de santé impliqués dans le dépistage de la T21 par marqueurs sériques

Professionnels de santé	Coût de la consultation en cabinet (1)	Commentaire
Médecin généraliste	23 €	30 % des prescriptions en 2013 (2). Médecin traitant : 23 €, en secteur 1.
Gynécologue obstétricien	28 €	61 % des prescriptions en 2013 (2). La consultation d'un gynécologue secteur 1 coûte 28 €.
Sage-femme	23 €	4 % des prescriptions en 2013 (2) Départements d'outre-mer 25,3 € et départements métropolitains 23 €.
Médecin spécialiste	28 €	3 % des prescriptions en 2013 (2).
Médecin généticien	-	0,10 % des prescriptions en 2013 (2).
Non précisé	28 €	2% des prescriptions en 2013 (2).

Sources : (1) <http://www.ameli.fr/assures/soins-et-remboursements/combien-serez-vous-rembourse/consultations/les-consultations-en-metropole/les-consultations-en-acces-direct-specifique.php>; (2) Analyse des données de l'assurance maladie à partir du DCIR (SNIIRAM).

► Coûts associés aux complications faisant suite à un examen invasif à visée diagnostique

Les coûts, liés à la prise en charge des événements indésirables en lien avec la grossesse intervenant dans les 15 jours suivant la procédure invasive (choriocentèse entre 11 SA et 13 + 6 SA ou amniocentèse entre 15 SA et 17 SA + 6 SA), sont documentés à partir d'un recueil des données de l'Assurance maladie (SNIIRAM), comprenant les prescriptions de soins remboursés en ambulatoire et en hospitalisation (dont les consultations externes publiques) des personnes couvertes.

Seuls les événements indésirables entraînant une hospitalisation, événements les plus graves et les plus coûteux, ont été recherchés. Les autres actes de soins prescrits en ambulatoire dans les 15 jours suivant un examen invasif n'ont pas été retenus, dès lors qu'il n'était pas possible de déterminer avec certitude si ces actes de soins étaient associés à cet examen (pas d'information sur le diagnostic de l'acte). En effet, les données des séjours d'hospitalisation comportent des données de diagnostic, permettant ainsi une sélection au regard de l'événement de santé recherché.

La population d'analyse est l'ensemble des femmes enceintes assurées aux régimes obligatoires de l'Assurance maladie et ayant réalisé un caryotype fœtal en 2014 à la suite d'une échographie fœtale au 1^{er} trimestre (délai de huit semaines maximum entre ces deux actes). Ces critères d'inclusion ont été définis en vue de sélectionner uniquement les complications intervenues à la suite d'un examen invasif réalisé jusqu'à 17 SA + 6. Les femmes enceintes, ayant réalisé un caryotype fœtal dans le cadre d'une hospitalisation liée au suivi de leur grossesse, ne peuvent pas être prises en compte, car les données ne sont pas recueillies.

En 2014, parmi 24 979 femmes enceintes assurées aux régimes obligatoires de l'assurance maladie et ayant effectué un caryotype fœtal entre 11 SA et 18 SA, 303 femmes enceintes ont été hospitalisées dans les 15 jours suivant l'examen invasif et en lien avec cet acte (diagnostic principal du séjour : avortement spontané ou fœtus mort *in utero* ou hémorragie ou rupture prématurée des membranes ou autres complications moins graves³⁹ – Tableau 42).

³⁹ Les autres complications pouvant faire suite à un examen invasif à visée diagnostique sont les suivantes: nécessité de plusieurs ponctions au cours du même examen, nécessité de réaliser un 2nd test invasif, contamination avec le sang maternel, saignement vaginal, fuite de liquide amniotique, saignement vaginal après 20 semaines, hospitalisation anténatale, accouchement avant 37 semaines, accouchement avant 33 semaines, hémangiome (secondaire à une lésion vasculaire cutanée).

Le taux de complications entraînant une hospitalisation pour les femmes enceintes ayant réalisé un examen invasif à visée diagnostique est de 1,21 % (avec un taux d'avortements spontanés ou fœtus morts *in utero* de 0,82 %).

Ces résultats, issus de données en vie réelle en France, sont plus élevés que ceux issus de la littérature internationale concernant le taux de pertes fœtales consécutives à un examen invasif. Cependant, la méthode d'estimation proposée ne permet pas de garantir que seules les pertes fœtales associées directement à l'examen invasif soient prises en compte. L'ensemble des pertes fœtales observées ne sont pas toutes une conséquence directe du geste invasif réalisé (une partie des pertes fœtales seraient observées aussi dans une population de femmes à risque qui n'aurait pas eu recours à un prélèvement invasif), ceci peut expliquer la surestimation de la proportion de pertes fœtales estimée au sein du SNIIRAM au regard des données de la littérature internationale.

Le coût moyen associé à ces hospitalisations est estimé de l'ordre de 894,23 € (\pm 796,28 €) (valorisation utilisant l'Echelle nationale des coûts à méthodologie commune (ENCC)).

Tableau 42 Proportion et nombre de femmes enceintes hospitalisées en 2014 dans les 15 jours suivant un examen invasif de diagnostic de T21 au 1^{er} trimestre selon le diagnostic principal (DP)¹

Complications	Effectif	Proportion ²
Avortements spontanés ⁴	136	0,82 %
Fœtus morts <i>in utero</i> ⁵	69	
Ruptures prématurées des membranes	37	0,39 %
Hémorragies vaginales	18	
Autres complications	43	
TOTAL complications	303	1,21 %
Caryotypes fœtaux	24 979 ³	-

1 : Femmes enceintes ayant réalisé une échographie du 1^{er} trimestre et assurées aux régimes de l'Assurance maladie.

2 : Nombre de complications rapportées au nombre de caryotypes fœtaux.

3 : L'ABM enregistre 35 925 femmes enceintes avec un caryotype fœtal en 2014, dont 27 422 pour indication MS combiné, MS intégré, SAE.

4 : code CIM10 : O03- Avortement spontané.

5 : codes CIM 10 : O021- Rétention d'un fœtus mort in utero, O364 - Soins maternels pour mort intra-utérine du fœtus, P95-:Mort fœtale de cause non précisée.

Source : SNIIRAM (DCIR DataMart de consommation inter-régimes), données de 2013-2015.

► Coûts de transport

Pour les coûts de transport des femmes enceintes liés à la réalisation du dépistage, aucune différence n'est attendue entre les stratégies. Les laboratoires sont organisés en réseaux ; aucun impact en termes de coût n'est à attendre pour les femmes enceintes par rapport au suivi et cela même si l'analyse des prélèvements sanguins pour les tests ADNict21 était concentrée sur quelques laboratoires référents. Dans la mesure où ces coûts sont difficiles à estimer, les membres du groupe de travail ont considéré qu'il n'était pas nécessaire de les prendre en compte.⁴⁰ Les coûts de transport liés à la réalisation des tests de dépistage ne sont donc pas pris en compte dans le modèle.

Pour la confirmation diagnostique, les coûts de transport sont estimés en se fondant sur la distance à parcourir pour se rendre à la maternité. L'enquête nationale périnatale de 2010 (DREES) pourrait constituer une source d'information pour évaluer ce temps de transport.

⁴⁰ Un membre du groupe de lecture a signalé que les coûts de transport pour les établissements de santé publique pouvaient être facturés par les sous-traitants de 8 à 18 €.

À partir de la moyenne des indemnités kilométriques applicables aux revenus de 2016 (moyenne non pondérée par la puissance administrative de 0,52 €/km)⁴¹ et des distances moyennes estimées par l'Institut de recherche et de documentation en économie de la santé (IRDES) entre professionnels de santé et patients français (Distances et temps d'accès aux soins en France métropolitaine, 2011), les coûts de transport estimés sont respectivement de 0,42 €, 3,50 € et de 7,15 € pour une consultation chez les omnipraticiens libéraux, chez les gynécologues libéraux et pour une prise en charge dans une maternité de niveau 2. Il est émis l'hypothèse que ces coûts ne sont pas remboursés l'Assurance maladie.

5.6 Valorisation des données transmises par le Comité qualité des données

Les données transmises par le Comité qualité des données sont des données issues d'études (DANNI, DEPOSA, SAFE 21, SEHDA) ou de pratiques françaises (laboratoire Biomnis, laboratoire Cerba, Hôpital américain de Paris) portant sur l'utilisation des tests ADNlcT21.

Quelle que soit la source de ces données, du fait des modalités de recrutement des cohortes de femmes enceintes ayant bénéficié d'un test ADNlcT21, elles correspondent à des populations spécifiques dont les résultats ne peuvent être transposés à l'ensemble de la population des femmes enceintes françaises.

Ces données ont été utilisées de la façon suivante :

- pour une mise en perspective des données de pratique avec les données issues de la littérature ;
- pour les analyses de sensibilité des paramètres du modèle concernant les tests ADNlcT21 dans les différentes stratégies de dépistage évaluées ;
- pour alimenter la discussion concernant les cas particuliers : modalités de dépistage, autres anomalies chromosomiques ;
- pour les questions organisationnelles afin d'identifier les points critiques dans l'introduction des tests ADNlcT21 selon leur place dans la procédure de dépistage.

5.7 Analyses en scénario

Des analyses de sensibilité en scénario ont été réalisées afin d'explorer l'incertitude du modèle pour l'analyse de référence.

► Incertitude liée aux choix structurants de l'évaluation et notamment aux choix des stratégies

Prise en compte des stratégies « de rattrapage » dans le dépistage standard

Une stratégie est définie comme un ensemble cohérent de parcours possibles pour les femmes enceintes dans un même cadre de dépistage. Elle se décompose en fonction de l'âge gestationnel au moment de la prise en charge et des tests qui ont pu être effectués. Le modèle n'est pas dépendant du temps (pas de cycle cf. §3), mais les stratégies intègrent le fait que les femmes enceintes aient pu avoir un dépistage au 1^{er} ou au 2nd trimestre.

Pour les stratégies 1 à 4, trois parcours peuvent avoir permis l'estimation du risque de T21 fœtale, les femmes enceintes pouvant avoir eu une estimation du niveau de risque de trisomie 21 fœtale reposant sur un dépistage combiné, un dépistage séquentiel ou un dosage des marqueurs sériques du 2^e trimestre seuls selon l'âge gestationnel au moment de la réalisation des tests.

⁴¹ Barèmes d'évaluation forfaitaire du prix de revient kilométrique applicables aux automobiles et aux deux-roues motorisés, 2016, Direction générale des finances publiques (DGFiP).

Hypothèses sur la réalisation des tests dans chacune des stratégies

Afin de prendre en compte les préférences éventuelles des femmes enceintes, une variation des taux de réalisation des différents examens a été envisagée pour les données suivantes :

- pourcentage de femmes enceintes souhaitant un caryotype foetal après test ADNlcT21 positif ;
- taux de réalisation du caryotype foetal selon le risque de T21 estimé par le dépistage combiné du 1^{er} trimestre ;
- pourcentage de femmes enceintes ne souhaitant pas de test ADNlcT21 après un dépistage combiné du 1^{er} trimestre positif (5 % ou 10 % en référence à l'étude de Gil *et al.* 2016 en risque intermédiaire).

Modification du seuil de risque correspondant à la borne basse dans S3 (1/500 et 1/700)

Une 1^{re} analyse des données transmises par l'ABM et les résultats de l'étude de Gil *et al.* (82) laissent penser que les performances des stratégies à 1/2500 pourraient ne pas être meilleures que celles attendues avec un seuil à 1/1000. Par ailleurs, selon le positionnement des différentes stratégies sur la frontière d'efficacité, il pourrait être intéressant de voir l'impact d'un abaissement du seuil à 1/700, et éventuellement à 1/500.

Cette stratégie (1/700) a notamment été testée dans le modèle du KCE (50).

Hypothèses sur le risque de pertes fœtales associé aux examens invasifs à visée diagnostique

En analyse de référence, les données de la méta-analyse par Akolekar *et al.* ont été retenues pour estimer le risque de pertes fœtales associé aux examens invasifs à visée diagnostique (14), cependant un risque de 0,5 % à 1 % est fréquemment mentionné dans la littérature. Un taux de perte fœtale associé à ces examens plus de 1% a été testé en analyse de sensibilité.

Prise en compte du coût de l'analyse par FISH en cas de résultat du test ADNcT21 positif

L'analyse par FISH suite à un dépistage combiné du 1^{er} trimestre positif n'est pas incluse dans l'analyse de référence car non remboursée dans la pratique actuelle. Le coût de l'analyse par FISH est uniquement considéré en cas de CN \geq 3,5mm. L'impact de sa prise en charge en cas de test ADNlcT21 positif est testé en analyse de sensibilité.

5.8 Présentation des résultats

Tableau 43 Synthèse des résultats

Résultats pour les stratégies considérées comme les plus pertinentes (en comparaison à S1) (par an)	S1 [1/250;1[S2a [1/250;1[S2b [1/1000;1[S3a [1/1000;1/50[
Nombre de femmes enceintes concernées	16 180	16 180	58 455	58 455
Nombre de tests ADNlcT21	-	16 180	58 455	55 875
Nombre de tests ADNlcT21 interprétables	-	16 080	58 380	55 804
Nombre de T21 fœtales diagnostiquées (% T21 correctement dépistées)	742 (72%)	788 (78%)	867 (84%)	909 (88%)
Nombre de caryotypes fœtaux	14 146	816	976	3 014
Nombre de pertes fœtales induites	19	1	1	4
Coût total	65 458 530€	65 899 015 €	83 469 336 €	83 350 529 €
Coût par femme enceinte	125,5 €	126,4 €	160,1 €	159,8 €
Prix du test ADNlcT21 permettant d'égaliser le coût total de la stratégie avec S1	-	363 €	80 €	68 €
RDCR par T21 fœtale diagnostiquée vs. S1	-	9 637 €	102 940 €	104 879 €
Nombre de FP de la stratégie	13 404	29	109	2 105
Nombre de FN de la stratégie	179	193	108	99
Nombre d'arrêts de la stratégie (T21 / non T21)	107 / 1 928	46 / 2	51 / 6	19 / 6
Nombre d'échecs (tests ininterprétables) de la stratégie (T21 / non T21)	0 / 0	1 / 20	1 / 74	0,5 / 71
Nombre de T21 suspectées avec le test ADNlcT21 (VP du test ADNlcT21)	-	865 (834)	1 033 (918)	459 (348)
Principales conclusions				
<ul style="list-style-type: none"> • La stratégie intégrant un test ADNlcT21 pour les femmes enceintes à haut risque à un seuil de 1/250 (S2a) semble préférable à la stratégie standard (elle permet de diagnostiquer au moins autant ou plus de T21 fœtales, d'éviter des pertes fœtales et, diminue nettement le nombre de faux positifs), sous la condition que le coût supplémentaire inférieur à 1 € par femme enceinte (soit 440 000 € par an au total) soit supportable pour la collectivité. • A un prix de 363 € pour le test ADNlcT21, le coût total de la stratégie S2a égalise celui de la stratégie standard. Le prix du test doit être fixé à res- 				

pectivement 80 € et 68 € pour que les coûts totaux des stratégies S2b et S3a égalisent celui de la stratégie standard.

- La stratégie universelle devient la stratégie la moins coûteuse à partir d'un prix du test ADNlcT21 de 53 €.
- Le choix d'une borne basse de 1/250 ou 1/1000 semble plus pertinent au regard de l'analyse coût-conséquences (élimination de S2c, S4a, S4b, S4c et S5).
- Le choix d'une borne haute de 1 ou 1/50 semble plus pertinent au regard de l'analyse coût-conséquences (élimination de S3b et S3c).
- Les stratégies S2a, S2b et S3a semblent les plus pertinentes sur le fondement des critères de résultats définis dans l'analyse, et sans pondération de ces critères.
- Diminuer la borne basse du seuil de risque, à partir de laquelle un test ADNlcT21 est proposé aux femmes enceintes, de 1/250 à 1/1000 (S2a→S2b) :
 - n'a pas d'impact sur le nombre de pertes fœtales induites ;
 - permet de diagnostiquer correctement 80 T21 supplémentaires en phase prénatale ;
 - augmente le nombre de faux-positifs de 80 ;
 - diminue le nombre de faux-négatifs de 85 ;
 - augmente le coût moyen du dépistage par femme enceinte de 34 € (soit 17,5 millions d'euros sur l'ensemble de la population).
- Diminuer la borne haute du seuil de risque de 1 à 1/50 (S2b→S3a), afin de proposer un caryotype fœtal au lieu d'un test ADNlcT21 aux femmes :
 - augmente le nombre de pertes fœtales induites par l'examen invasif à visée diagnostique de trois ;
 - permet de diagnostiquer correctement 42 T21 supplémentaires en phase prénatale ;
 - augmente le nombre de faux-positifs d'environ 2 000 ;
 - diminue le nombre de faux-négatifs de neuf ;
 - n'a quasiment pas d'impact sur le coût moyen par femme enceinte dépistée.
- Les analyses en scénario effectuées ne changent pas les conclusions de l'analyse de référence. Il peut cependant être noté qu'en raison de l'hypothèse selon laquelle 100 % des femmes enceintes réalisent l'ensemble des tests de dépistage (échographie du 1^{er} trimestre, dosage des MS et test ADNlcT21) :
 - le nombre de pertes fœtales dans les stratégies intégrant un test ADNlcT21 est éventuellement sous-estimé en analyse de référence, ce qui pourrait légèrement favoriser les stratégies S2b et S3a par rapport à la stratégie S2a en termes de pertes fœtales évitées ;
 - le nombre de T21 fœtales identifiées par le dépistage dans les stratégies intégrant un test ADNlcT21, et confirmées par le caryotype fœtal ou à la naissance, est éventuellement surestimé en analyse de référence, mais ceci n'impacte pas les résultats incrémentaux entre les stratégies incluant un test ADNlcT21 ;
 - Le nombre de faux-positifs et de faux-négatifs, ainsi que les coûts moyens par femme enceinte dépistée ne sont que très faiblement impactés par cette hypothèse.

- Les résultats en termes de nombre de pertes fœtales liées aux examens invasifs à visée diagnostique, de nombre de T21 fœtales suspectées au dépistage et confirmées par le caryotype fœtal ou à la naissance, et de coût total de la stratégie de dépistage, sont cohérents avec les modèles identifiés dans la littérature internationale (deux études médico-économiques rapportées en détail dans la revue systématique de la littérature conduite par la HAS : une conduite par le KCE en Belgique en 2014 (65) et une étude britannique effectuée par l'Université Collège de Londres (University College of London) en 2016 (54).

L'analyse médico-économique de type coût-conséquence a été menée pour l'ensemble des stratégies (c.à.d. S1, S2a, S2b, S2c, S3a, S3b, S3c, S4a, S4b, S4c et S5) avec pour objectif d'évaluer le coût total associé à chaque stratégie, ainsi que les résultats relatifs aux paramètres listés ci-dessous :

- nombre de T21 diagnostiquées en prénatal (c.à.d. suspectées avec le dépistage et confirmées par le caryotype foetal) ;
- nombre de T21 diagnostiquées en postnatal (c.à.d. suspectées avec le dépistage et confirmées à la naissance) ;
- nombre de caryotypes foetaux réalisés ;
- nombre de pertes foetales induites par les examens invasifs à visée diagnostique ;
- performances des stratégies de dépistage (VP, FP, VN et FN) ;
- nombre de résultats du test ADNlcT21 ininterprétables (échec du test ADNlcT21).

Afin de rendre compte de l'incertitude autour des résultats, des analyses en scénario ont été conduites sur l'ensemble des stratégies lorsque cela s'avérait pertinent.

Dans le cadre d'une stratégie de dépistage de la trisomie 21 intégrant le dépistage combiné du 1^{er} trimestre et/ou un test ADNlcT21, une présentation en analyse de coût par nombre de T21 foetales diagnostiquées avec estimation des ratios différentiels coût-résultat (RDCR) est également proposée.

En complément, les principaux résultats dans le cadre d'une stratégie de dépistage de la trisomie 21 intégrant le dépistage séquentiel intégré et/ou un test ADNlcT21 ou le dépistage par les marqueurs sériques seuls au 2^e trimestre et/ou un test ADNlcT21, ainsi que pour l'ensemble des types de dépistage de 1^{re} ligne (c.à.d. moyenne pondérée du dépistage combiné du 1^{er} trimestre, du séquentiel intégré et des marqueurs sériques seuls au 2^e trimestre) ont été présentés.

5.8.1 Résultats des stratégies intégrant un dépistage combiné du 1^{er} trimestre et/ou un test ADNlcT21

Le Tableau 44 ci-dessous présente une synthèse de l'ensemble des résultats par stratégie dans le cadre d'une stratégie de dépistage de la trisomie 21 intégrant le dépistage combiné du 1^{er} trimestre et/ou un test ADNlcT21.

Tableau 44 Résultats de l'analyse de référence sur la cohorte annuelle de 524 788 femmes enceintes dans le cadre d'une stratégie de dépistage de la trisomie 21 intégrant le dépistage combiné et/ou un test ADNicT21

Stratégie	Popula- tion	Nb tests ADN sans échec	Nb Caryo- types	Nb pertes foetales	Nb diagnos- tiquées en prénatal par caryotype foetal	Coût/ femme	Coût total	Performance dépistage					
								VP	FP	VN	FN	Arrêt / T21* / non T21**	Echec T21* / non T21**
CN≥3,5mm en T1	3 332	-	3 147	4,3	566 -	3 €	1 598 435 €	566	2 581	-	-	33 / 152	0 / 0
S1 (≥ 1/250) → Caryotype	16 180	-	14 146	19,5	742 (72%)	126 €	65 458 530 €	742	13 404	505 097	179	107 / 1928	0 / 0
S2a (≥1/250) → DPNI	16 180	16 059	816	1,1	788 (77%)	126 €	65 899 015 €	788	29	520 378	193	46 / 2	1 / 20
S2b [1/1000 ; 1[58 455	58 380	976	1,3	867 (84%)	160 €	83 469 336 €	867	109	520 240	108	51 / 6	1 / 74
S3a [1/1000 ; 1/50[58 455	55 804	3 014	4,1	909 (88%)	160 €	83 350 529 €	909	2 105	518 247	99	19 / 6	0 / 71
S3b [1/1000 ; 1/100[58 455	53 098	5 662	7,8	914 (89%)	160 €	83 461 557 €	913	4 747	515 608	98	16 / 6	0 / 68
S3c [1/1000 ; 1/250[58 455	44 252	14 408	19,8	921 (90%)	161 €	83 867 920 €	921	13 487	506 880	96	11 / 5	0 / 57
S2c [1/2500 ; 1[125 618	125 457	1 141	1,6	905 (88%)	214 €	111 339 908 €	905	235	520 020	68	53 / 14	1 / 160
S4a [1/2500 ; 1/50[125 618	122 880	3 178	4,4	947 (92%)	213 €	111 221 102 €	947	2 231	518 026	58	22 / 14	1 / 157
S4b [1/2500 ; 1/100[125 618	120 174	5 826	8,0	952 (93%)	214 €	111 331 962 €	952	4 874	515 387	57	18 / 13	0 / 154
S4c [1/2500 ; 1/250[125 618	111 329	14 572	20,0	959 (93%)	214 €	111 738 492 €	959	13 614	506 660	56	13 / 12	0 / 143
S5 [0; 1[521 456	520 787	1 935	2,7	954 (93%)	451 €	234 957 270 €	954	982	518 721	16	56 / 58	1 / 668

FN : faux-négatifs ; FP : faux-positifs ; SAE : signes d'appel échographiques ; T21: trisomie 21 ; Nb : nombre ; VN : vrai-négatif ; VP : vrai-positif.

* Echec ou arrêt du dépistage avec diagnostique final de T21 positif.

** Echec ou arrêt du dépistage avec diagnostique final de T21 négatif.

► Résultats cliniques

Nombre de T21 diagnostiquées

En simulant une cohorte de 524 788 femmes enceintes ayant un dépistage combiné du 1^{er} trimestre ou/et une CN \geq 3,5 mm à l'échographie du 1^{er} trimestre, le modèle évalue à 1 483 le nombre total de T21 (diagnostiquées en prénatal ou non, soit 0,28 % de la population⁴²).

La Figure 11 présente les proportions de T21 correctement diagnostiquées en prénatal par stratégie de dépistage (c.à.d. suspectées par le dépistage et confirmées par un caryotype foetal, en excluant l'échographie du 1^{er} trimestre (CN \geq 3,5mm), soit pour 521 456 femmes enceintes.

L'introduction du test ADNlcT21 dans la stratégie de dépistage permet d'augmenter le nombre de T21 correctement diagnostiquées en prénatal par rapport à la stratégie actuelle (cette valeur augmentant en fonction de l'abaissement des seuils de risque pour définir les stratégies incluant un test ADNlcT21).

Par exemple, la stratégie S2a permet de diagnostiquer correctement 46 T21 supplémentaires en phase prénatal par rapport à la stratégie S1 (voir Tableau 44).

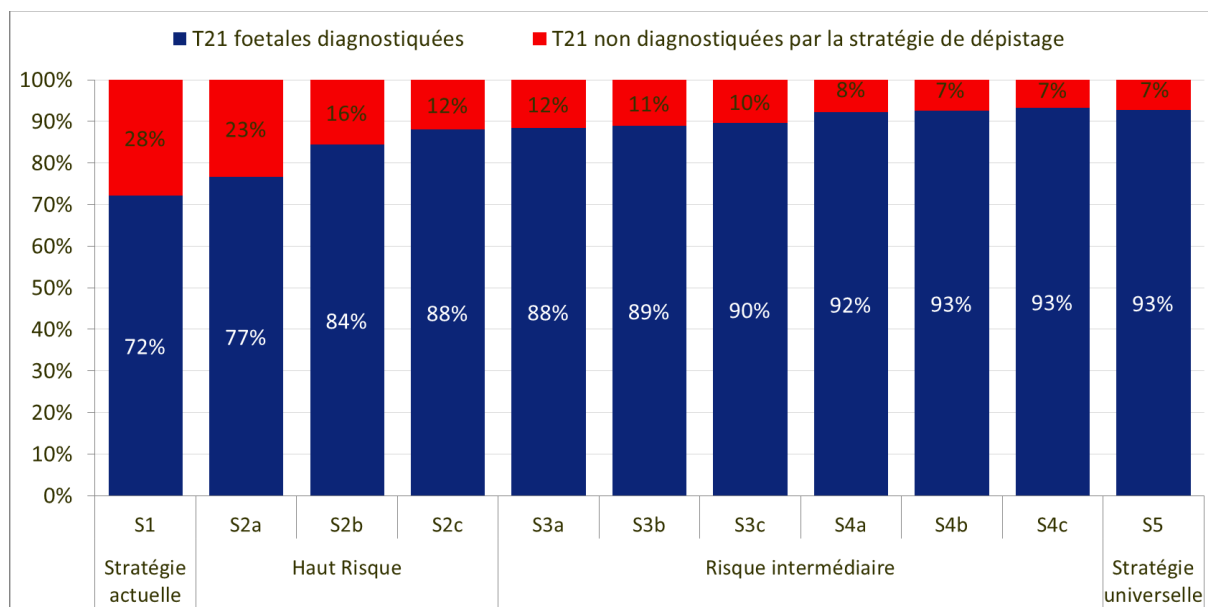
Dans le cadre de la stratégie universelle (S5), l'introduction du test ADNlcT21 en 1^{re} ligne, auprès de l'ensemble de la population de femmes enceintes dont le fœtus ne présente pas une CN \geq 3,5 mm, permet d'augmenter de 72 % (S1) à 93 % (S5) le pourcentage de T21 diagnostiquées en prénatal (sur un total de 1 028 T21 parmi les femmes enceintes dont le fœtus présente une CN \geq 3,5mm).

Il peut être noté que parmi les 7 % de T21 non diagnostiquées (c.à.d. suspicion de T21 par le dépistage mais non confirmée en prénatal par le caryotype foetal) avec la stratégie universelle (S5 ; soit 74 T21) à l'exclusion des T21 dépistées via la CN \geq 3,5 mm :

- 75 % de ces femmes enceintes n'ont pas eu recours à un caryotype foetal après un test ADNlcT21 positif (taux de non réalisation supposé égal à 5,56 %) ;
- moins de 1% ont eu deux échecs au test ADNlcT21 (c.à.d. deux tests ininterprétables à la suite) ;
- et les 24 % de T21 non identifiées sont liés à une sensibilité et une spécificité supposées légèrement inférieures à 100 % (98,40 % et 99,80 %, respectivement).

⁴² Ce chiffre correspond à la prévalence de la T21 utilisée dans le modèle, et ce, en supposant une prévalence de 17,98 % chez les femmes enceintes dont le fœtus présente une CN \geq 3,5mm en T1 (0,48 % de la population) et une prévalence de 0,20 % chez les femmes enceintes dont le fœtus ne présente pas une CN \geq 3,5mm en T1 ; $0,48 \% \times 17,98 \% + (1-0,48 \%) \times 0,20 \%$ [source des données : ABM 2014 dans la stratégie standard].

Figure 11 Proportion de T21 diagnostiquées en prénatal dans le cadre d'une stratégie de dépistage de la trisomie 21 intégrant le dépistage combiné du 1^{er} trimestre (521 456 femmes) enceintes et/ou un test ADNlcT21 (données ne prenant pas en compte les femmes enceintes dont le fœtus présente une CN \geq 3,5mm)



Nombre de caryotypes fœtaux réalisés et de pertes fœtales spontanées induites

Le Tableau 45 rapporte le nombre de caryotypes fœtaux associés à chaque stratégie, ainsi que le nombre de pertes fœtales liées aux examens invasifs nécessaires à leur réalisation.

De manière générale (à part pour les stratégies S3c et S4c discutées dans le paragraphe ci-après), toutes les stratégies intégrant un test ADNlcT21 en 2^e ligne d'un dépistage combiné du 1^{er} trimestre positif (le seuil de positivité variant selon la stratégie) diminuent le nombre de caryotypes fœtaux, tout en augmentant le nombre de T21 fœtales diagnostiquées (c.-à-d. dépistées et confirmées par le caryotype fœtal) :

- Il convient de souligner que les résultats rapportés concernant le nombre de caryotypes estimé ne prennent en compte que les indications associées à un dépistage combiné du 1^{er} trimestre positif ou à des signes d'appel échographiques (SAE avec clarté nucale augmentée de façon isolée avant 13SA+6j), soit 67 % des caryotypes réalisés en 2014.
- Les autres cas possibles d'indications du caryotype fœtal ne sont pas rapportés (anomalies chromosomiques parentales, antécédent pour le couple de grossesse avec caryotype anormal, autres signes d'appel échographiques, autres signes biologiques).

Les données montrent que pour les femmes enceintes à risque intermédiaire estimé par le dépistage combiné, le test ADNlcT21 permet de détecter une partie des fœtus porteurs d'une T21 qui n'auraient pas été identifiés sur la base du dépistage combiné du 1^{er} trimestre : l'augmentation du nombre de caryotypes fœtaux entre la stratégie standard et les stratégies proposant un test ADNlcT21 aux femmes enceintes considérées comme à risque intermédiaire (fourchette de niveau de risque de T21 variable selon la stratégie) et un caryotype fœtal à haut risque lorsque le risque estimé par le dépistage combiné du 1^{er} trimestre est \geq 1/250 (S3c et S4c : 17 555 et 17 719 caryotypes fœtaux, respectivement) se traduit en grande partie par une augmentation du nombre de T21 fœtales diagnostiquées. En effet, à environ 260 (S3c) et 430 (S4c) caryotypes fœtaux supplémentaires par rapport à S1, correspondent respectivement 180 et 210 T21 fœtales diagnostiquées.

Les stratégies, pour lesquelles un test ADNlcT21 est proposé aux femmes enceintes considérées à haut risque (S2a, S2b et S2c), entraînent une très nette diminution du nombre de caryotypes fœtaux réalisés par rapport à la stratégie standard (S1), tout en augmentant le

nombre de T21 foétales diagnostiquées. Ceci se traduit donc par une diminution de moitié du nombre de pertes foétales associées aux prélèvements invasifs à visée diagnostique.

- Il peut être noté que le nombre de caryotypes foétaux associé à la stratégie universelle (S5) est supérieur à celui associé aux stratégies S2a, S2b et S2c du fait d'un plus grand nombre de femmes enceintes dépistées. Ceci se traduit par environ 1 000 caryotypes supplémentaires réalisés pour environ une centaine de T21 foétales diagnostiquées en plus.
- Il convient par ailleurs de noter qu'une diminution du nombre de caryotypes du fait de l'introduction du test ADNlcT21 dans la stratégie de dépistage pourrait être associée également à une perte d'information sur d'autres anomalies chromosomiques qui n'est pas prise en compte dans les résultats de cette analyse.

Tableau 45 Indications ayant donné lieu à la réalisation d'un caryotype foetal et pertes foetales induites par stratégie

	Stratégies										
	S1	S2a	S2b	S2c	S3a	S3b	S3c	S4a	S4b	S4c	S5
Indications ayant donné lieu à la réalisation d'un caryotype foetal											
CN ≥ 3,5 mm	3 147	3 147	3 147	3 147	3 147	3 147	3 147	3 147	3 147	3 147	3 147
Dépistage combiné du 1 ^{er} trimestre	14 146	816	976	1 141	3 014	5 662	14 408	3 178	5 826	14 572	1 935
Total	17 293	3 963	4 123	4 287	6 160	8 808	17 555	6 325	8 973	17 719	5 082
PF via écho T1	4,3	4,3	4,3	4,3	4,3	4,3	4,3	4,3	4,3	4,3	4,3
PF via DC	19,5	1,1	1,3	1,6	4,1	7,8	19,8	4,4	8,0	20,0	2,7
PF totales	22,6	4,4	4,6	4,8	7,4	11,0	23,0	7,6	11,2	23,2	5,9

CN : clarté nucale ; DC : dépistage combiné du 1^{er} trimestre ; Echo T1 : échographie du 1^{er} trimestre ; PF : perte foétales ; SAE : signe d'appel échographique.

NB : Pour rappel, en 2014, l'ABM a identifié 38 541 caryotypes foétaux réalisés en France (dont 3 147 avec pour indication Clarté nucale ≥ 3,5 mm, 11 484 avec autres signes d'appel échographiques, 1 173 âge maternel > 38 ans, 11 372 dépistage combiné du 1^{er} trimestre positif, 1 419 dépistages séquentiels intégrés positifs, 5 661 dépistage du 2^e trimestre positif et 4 285 autres ou inconnus).

Performances du test ADNlcT21

L'ensemble des résultats de performances des tests ADNlcT21 est rapporté dans le Tableau 46.

Parmi les 521 456 femmes enceintes simulées bénéficiant d'un test ADNlcT21 en 1^{re} ligne dans la stratégie universelle (S5), le résultat est ininterprétable pour 669 (soit 0,13 %⁴³) tests ADNlcT21 réalisés. En prenant comme base de calcul une prévalence de la T21 chez les femmes enceintes dont le fœtus ne présente pas une CN ≥ 3,5 mm de 0,20 %, le diagnostic de trisomie 21 sera fait en post-natal pour « 1,3 » de ces 669 grossesses pour lesquelles le test ADNlcT21 est ininterprétable.

De plus, 16 résultats sont considérés comme étant des faux-négatifs dans le modèle pour la stratégie S5 (et aboutissent donc à un diagnostic de T21 en postnatal).

⁴³ Probabilité d'échec du 1^{er} test x Probabilité d'échec du 2^e test = 0,58 % x 21, 98 % = 0,13 %.

Tableau 46 Performance des tests ADNlcT21 par stratégie dans le cadre d'une stratégie de dépistage de la trisomie 21 intégrant le dépistage combiné du 1^{er} trimestre et/ou un test ADNlcT21

	Haut Risque			Risque intermédiaire						Stratégie universelle
	S2a	S2b	S2c	S3a	S3b	S3c	S4a	S4b	S4c	S5
VP	834	918	959	348	288	189	389	328	230	1 010
FP	31	115	249	111	106	88	245	240	222	1 040
VN	15 281	57 332	124 234	55 339	52 700	43 972	122 240	119 601	110 874	518 721
FN	14	15	16	6	5	3	6	5	4	16
Échec*	21	75	161	72	68	57	158	154	143	669
Total	16 180	58 455	125 618	55 875	53 166	44 309	123 038	120 329	111 472	521 456

FN : faux-négatif ; FP : faux-positif ; VN : vrai-négatif ; VP : vrai-positif.

* Echec : deux tests ininterprétables consécutifs.

► Résultats économiques

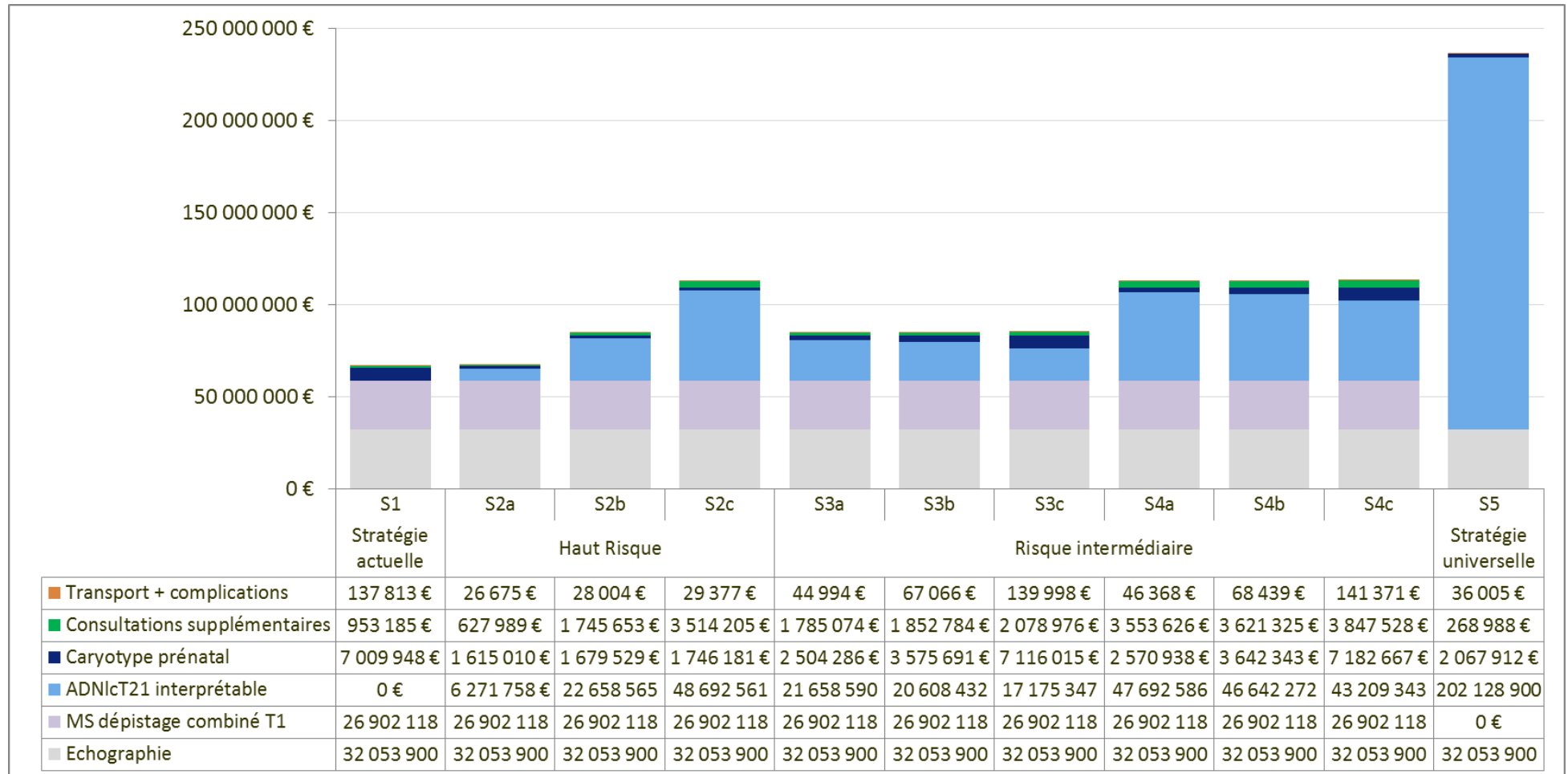
Coûts par poste

La Figure 12 présente les coûts par principaux postes chez l'ensemble des femmes enceintes bénéficiant du dépistage combiné.

On peut noter que la diminution du nombre de caryotypes fœtaux dans la stratégie S2a, dans laquelle un test ADNlcT21 est proposé aux femmes enceintes ayant un risque supérieur à 1/250 plutôt qu'un examen invasif à visée diagnostique d'emblée, comme dans la stratégie standard (S1), permet de réduire les coûts associés aux caryotypes d'environ 5 400 000 €. Cette diminution permet de couvrir en partie la hausse du coût global liée à l'intégration des tests ADNlcT21 dans la stratégie (augmentation d'environ 6 270 000 €).

Au final, en prenant en compte les gains liés à la réduction des coûts de transport, de consultations supplémentaires et de complications évitées liées aux examens invasifs à visée diagnostique, la stratégie S2a coûte 440 486 € de plus que la stratégie standard.

Figure 12 Coûts par poste de coûts dans le cadre d'une stratégie de dépistage de la trisomie 21 intégrant le dépistage combiné du 1^{er} trimestre et/ou un test ADNicT21



Analyse en fonction du prix d'un test ADNlcT21 (inclus les coûts associés aux femmes enceintes dont le fœtus présente une CN \geq 3,5mm)

Dans cette sous-section les coûts associés aux femmes enceintes dont le fœtus présente une CN \geq 3,5 mm sont imputés à chaque stratégie (soit 1 598 435 €). Ceci n'impacte pas les résultats, le coût s'appliquant à toutes les stratégies de manière égale.

La stratégie standard (S1) est la stratégie la moins coûteuse ; environ 67 millions d'euros pour dépister 524 788 grossesses, soit un coût moyen par grossesse de 128 € (Tableau 47). La stratégie la moins coûteuse après la stratégie S1 est la stratégie S2a où un test ADNlcT21 est proposé aux femmes enceintes ayant un risque de T21 estimé supérieur à 1/250 à l'issue du dépistage combiné du 1^{er} trimestre (coût moyen par grossesse de 129 €).

Le Tableau 48 présente le prix optimal d'un test ADNlcT21 de telle sorte qu'une stratégie (S2a, S2b, S3a ou S5) ne coûte pas plus cher à la collectivité que la stratégie standard (par exemple, la Figure 13 présente l'estimation à partir de l'équation de la droite linéaire permettant de déterminer le coût incrémental entre les stratégies S2a et S1 à partir du prix du test ADNlcT21). Le prix du test ADNlcT21 devrait être de :

- 363 € pour que la stratégie S2a égale en termes de coût total la stratégie standard ;
- 80 € et 68 € respectivement pour que les stratégies S2b et S3a égalisent la stratégie standard ;
- 63 € pour que la stratégie universelle égale la stratégie standard.

De plus, il peut être noté que la stratégie universelle devient la stratégie la moins coûteuse à partir d'un prix du test ADNlcT21 de 53 €. Au prix de 53 €, la stratégie S5 est associée à un coût global de 61 895 605 € (vs 62 078 008 € pour S2a et vs 67 252 192 € pour S1).

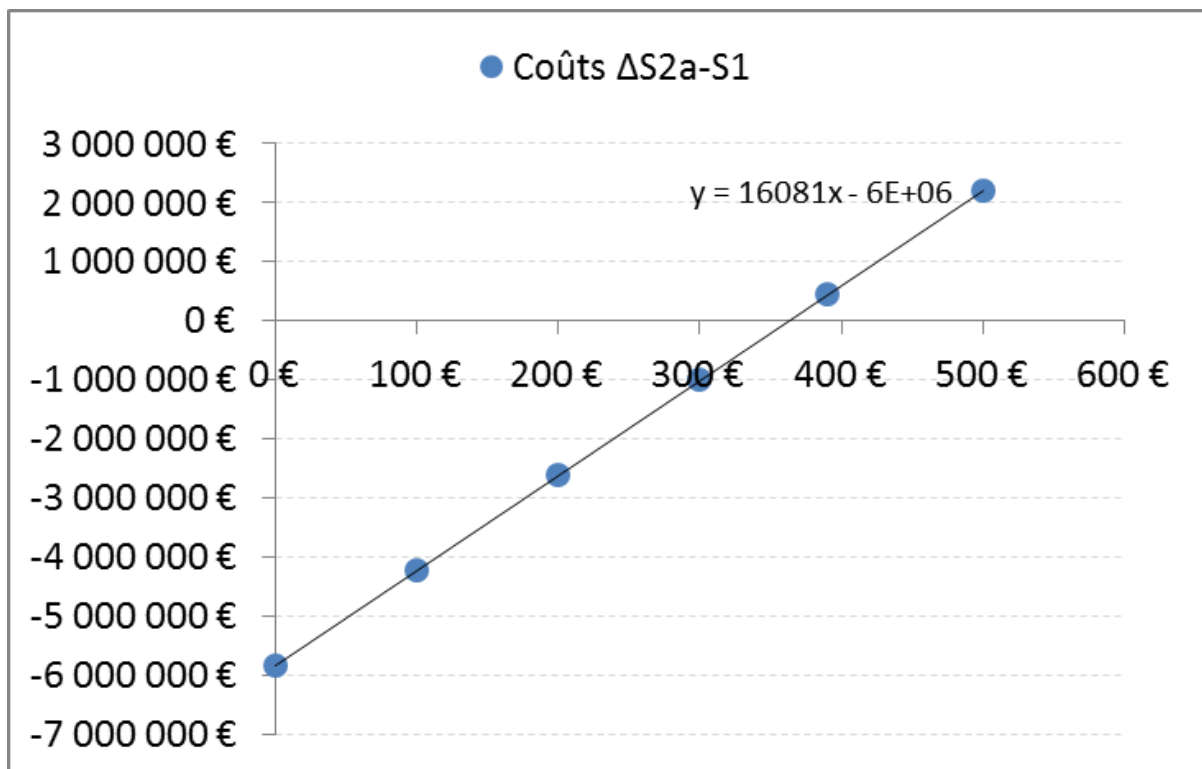
Tableau 47 Coût total et coût moyen par grossesse dans le cadre d'une stratégie de dépistage de la trisomie 21 intégrant le dépistage combiné du 1^{er} trimestre et/ou un test ADNlcT21

Stratégies	Coût total pour 532 534 femmes enceintes	Coût moyen par grossesse	Rang
S1	67 056 964 €	128 €	1
S2a	67 497 450 €	129 €	2
S2b	85 067 770 €	162 €	5
S2c	112 938 343 €	215 €	9
S3a	84 948 964 €	162 €	3
S3b	85 059 991 €	162 €	4
S3c	85 466 354 €	163 €	6
S4a	112 819 537 €	215 €	7
S4b	112 930 397 €	215 €	8
S4c	113 336 927 €	216 €	10
S5	236 555 705 €	451 €	11

Tableau 48 Coefficients de l'équation linéaire reliant le coût incrémental entre S1 et S2a et S1 et S5, en fonction du prix du test ADNict21 dans le cadre d'une stratégie de dépistage de la trisomie 21 intégrant le dépistage combiné du 1^{er} trimestre et/ou un test ADNict21

Type de coûts	Coefficient A	Coefficient B	Prix nécessaire
$\Delta S2a - S1$	16 081	-5 831 272	363 €
$\Delta S2b - S1$	58 099	-4 647 759	80 €
$\Delta S3a - S1$	55 535	-3 766 591	68 €
$\Delta S5 - S1$	518 279	-32 630 159	63 €

Figure 13 Relation entre le prix du test ADN et la différence de coût entre les stratégies S1 et S2a dans le cadre d'une stratégie de dépistage de la trisomie 21 intégrant le dépistage combiné du 1^{er} trimestre et/ou un test ADNict21



5.8.2 Résultats de l'analyse coût-conséquences

Afin de prendre en compte simultanément différents critères de résultat (c.à.d. le nombre de T21 fœtales diagnostiquées, le nombre de pertes fœtales évitées, le nombre de FP et FN des stratégies, le nombre d'arrêts et le nombre d'échecs du test ADNict21) en plus du coût moyen par femme enceinte, une analyse de type coût-conséquences est présentée dans cette section.

Il est rappelé que l'analyse porte sur 524 788 femmes enceintes simulées dans le modèle avec un dépistage combiné, dont 3 332 avec une CN $\geq 3,5$ mm retrouvée à l'échographie du 1^{er} trimestre (soit 521 456 femmes enceintes dont le fœtus présente une CN $< 3,5$ mm).

Le Tableau 49 présente les stratégies avec comme critères de résultat, le nombre de pertes fœtales associées aux prélèvements invasifs à visée diagnostique, le nombre de T21 fœtales diagnostiquées, et le coût moyen par femme enceinte sans prendre en compte les coûts et conséquences associés à une CN $\geq 3,5$ mm (communs à toutes les stratégies et rapportés en 1^{ère} ligne du tableau).

Tableau 49 Résultats de l'analyse de référence coût-conséquences

Stratégie	Population dépistée	Nb pertes foetales	Nb T21 foetales	Coût/femme	FP de la stratégie	FN de la stratégie
CN \geq 3,5 mm en T1	3 332	4	566 -	3 €	2 581	-
S1 (\geq 1/250) → Caryotype foetal	16 180	19	742 (72 %)	126 €	13 404	179
S2a (\geq 1/250) → test ADNlcT21	16 180	1	788 (77 %)	126 €	29	193
S2b [1/1000 ; 1[58 455	1	867 (84 %)	160 €	109	108
S3a [1/1000 ; 1/50[58 455	4	909 (88 %)	160 €	2 105	99
S3b [1/1000 ; 1/100[58 455	8	914 (89 %)	160 €	4 747	98
S3c [1/1000 ; 1/250[58 455	20	921 (90 %)	161 €	13 487	96
S2c [1/2500 ; 1[125 618	2	905 (88 %)	214 €	235	68
S4a [1/2500 ; 1/50[125 618	4	947 (92 %)	213 €	2 231	58
S4b [1/2500 ; 1/100[125 618	8	952 (93 %)	214 €	4 874	57
S4c [1/2500 ; 1/250[125 618	20	959 (93 %)	214 €	13 614	56
S5 [0 ; 1[521 456	3	954 (93 %)	451 €	982	16

CN : clarté nucale ; FN : faux-négatif ; FP : faux-positif ; Nb : nombre.

► **Stratégie standard (S1) vs stratégie avec un test ADNlcT21 (S2a) pour un seuil de risque à 1/250**

Le modèle évalue à 16 180 le nombre de femmes enceintes considérées comme présentant un risque \geq 1/250 sans CN \geq 3,5 mm.

Proposer un test ADNlcT21 à ces femmes enceintes plutôt qu'un caryotype, sous les hypothèses que :

- 100 % des femmes enceintes acceptent le test ADNlcT21 ;
 - 94,4 % des femmes enceintes acceptent le caryotype si le test ADNlcT21 est positif ;
 - 87,4 % des femmes enceintes acceptent le caryotype en 1^{re} ligne (après des MS positifs à 1/250) ;
- Réduit le nombre de pertes foetales induites (avec un taux de pertes foetales associées au caryotype supposé égal à 0,14 %) de 19 à 1, soit 18 pertes foetales évitées ;
- Augmente le nombre de T21 foetales diagnostiquées de 742 à 788, soit 46 T21 foetales supplémentaires diagnostiquées ;
- Augmente le coût moyen par femme enceinte de 1 €, soit un coût global supplémentaire d'environ 440 000 € (de 65,46 Millions € à 65,9 Millions €).

Le nombre de T21 foetales correctement diagnostiquées et de pertes foetales associées au caryotype dépendent des hypothèses sur le taux de recours au caryotype après un dépistage positif (c.à.d. 12,6 % si dépistage combiné du 1^{er} trimestre positif, 5,6 % si test ADNlcT21 positif). Le Tableau 50 présente les résultats pour S1 et S2a (sans prendre en compte les CN \geq 3,5mm) en faisant varier ce taux pour les deux stratégies.

- Lorsqu'il est supposé un taux de recours au caryotype nul pour les deux stratégies, le nombre incrémental de pertes foetales entre S1 et S2a passe de 17 à 21, le nombre incrémental de T21 foetales diagnostiquées de -114 à +17 et le coût incrémental par femme de 3,5 € à 1,3 € ;
- Lorsque le taux de non recours au caryotype est fixé à 20 % pour S1, il faut supposer un taux à 18 % pour S2a pour que les deux stratégies permettent de diagnostiquer le même nombre de T21 foetales (voir
- Figure 14).

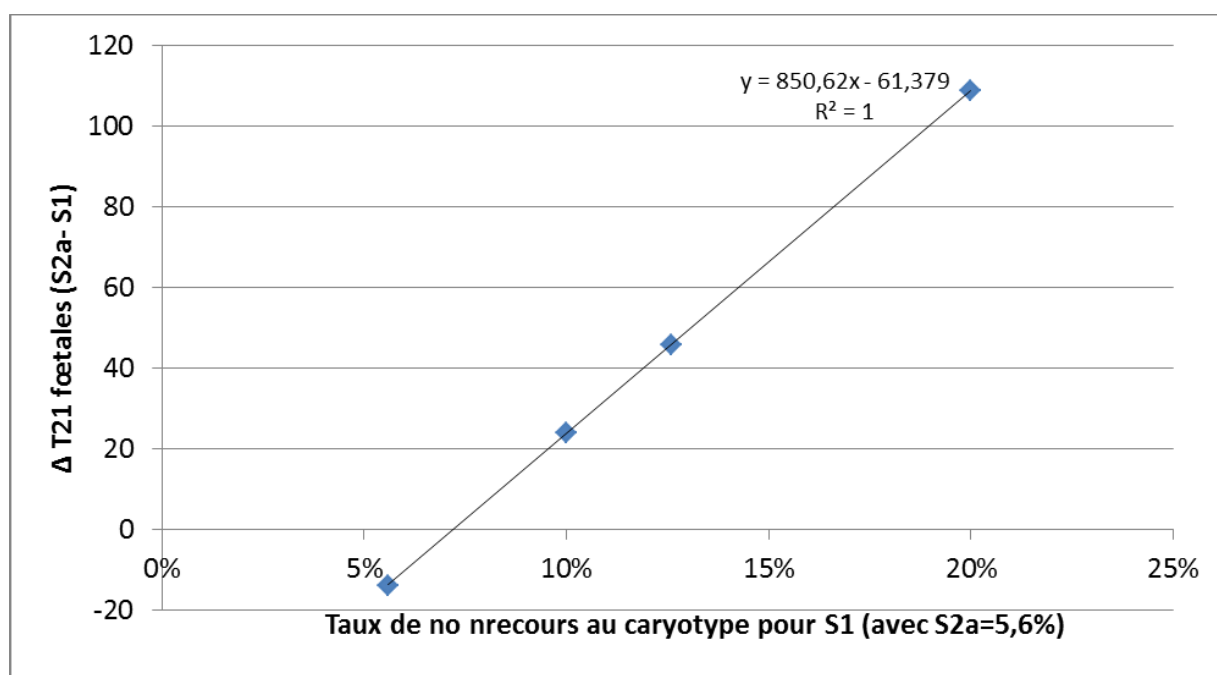
Tableau 50 Résultats incrémentaux (S1-S2a) en fonction du taux de non recours au caryotype

Taux de non recours au caryotype fœtal (S1 – S2a)	S1 = 20 % S2a = 5,6 %	S1 = 12,6 %* S2a = 5,6 %*	S1 = 10 % S2a = 5,6 %	S1 = 5,6 S2a = 5,6 %	S1 = 0 % S2a = 0 %
Δ pertes fœtales	-17	-18	-19	-20	-21
Δ T21 fœtales	109	46	24	-14	-15
Δ Coût/femme	1,9 €	0,8 €	0,5 €	-0,1 €	-0,8 €
Δ FP	-12 236	-13 375	-13 769	-14 451	-15 301
Δ FN	14	14	14	14	14
Δ Arrêt/Echec T21*	-122	-59	-37	0	1

Δ : différence ; FN : faux-négatif ; FP : faux-positif.

* Analyse de référence.

* Echec ou arrêt du dépistage avec diagnostic final de T21 positif.

Figure 14 Relation entre le taux de non recours au caryotype et le nombre incrémental de T21 fœtales diagnostiquées entre S1 et S2a

► Variation de la borne basse des seuils de risque

Diminuer la borne basse pour définir le seuil de risque de 1/1000 à 1/2500 par rapport à un passage de 1/250 à 1/1000 (voir Tableau 51) :

- a un impact assez similaire sur le nombre de pertes fœtales (+0,3 vs +0,2) ;
- augmente proportionnellement moins le nombre de T21 fœtales diagnostiquées (+38 vs +79) ;
- augmente proportionnellement plus le nombre de FP (+127 vs +80) ;
- diminue proportionnellement moins le nombre de FN (-40 vs -85) ;
- a un impact assez similaire sur le nombre d'arrêts/échecs avec T21 (+2 vs +5) ;
- augmente proportionnellement plus le coût moyen par femme enceinte (+54 € vs +34 €).

Il peut ainsi être considéré comme peu pertinent sur la base des résultats ci-dessus de diminuer la borne basse pour définir le seuil de risque en-deçà de 1/1000. En effet, un passage de 1/1000 à 1/2500 par rapport à un passage de 1/250 à 1/1000 génère une augmentation deux fois inférieure du nombre de T21 fœtales diagnostiquées et une diminution deux fois

inférieure du nombre de FN, pour en contrepartie une augmentation 1,6 fois supérieure des coûts.

Un raisonnement identique peut être conduit quant au passage d'une borne basse de 1/2500 à 0.

Sur la base de ces critères, il semble qu'une borne basse en dessous de 1/1000 soit moins pertinente.

Tableau 51 Résultats en fonction de la borne basse du seuil de risque

	1/250 (S2a)	1/1000 (S2b)	1/2500 (S2c)	0 (S5)
Nb tests ADNict21 interprétables	16 081	58 099	124 853	518 279
Nb pertes fœtales	1,1	1,3 (+0,2)	1,6 (+0,3)	2,7 (+1,1)
Nb T21 fœtales	788	867 (+79)	905 (+38)	954 (+49)
Nb FP	29	109 (+80)	235 (+127)	982 (+747)
Nb FN	193	108 (-85)	68 (-40)	16 (-51)
Nb arrêt + échec T21 *	47	52 (+5)	55 (+2)	57 (+3)
Coût moyen/femme	126 €	160 € (+34 €)	214 € (+54 €)	451 € (+237 €)

Nb : nombre ; FN : faux-négatif ; FP : faux-positif.

Lecture du tableau : les valeurs en bleu entre parenthèses représentent les variations par rapport à la stratégie directement à gauche dans le tableau.

* Echec ou arrêt du dépistage avec diagnostic final de T21 positif.

► Variation de la borne haute des seuils de risque

Le Tableau 52 présente les impacts sur les critères de résultats et les coûts d'une diminution de la borne haute pour définir le risque à partir duquel un caryotype sera proposé à la femme enceinte plutôt qu'un test ADNict21 [c.à.d. 1 (S2b/S2c) → 1/50 (S3a/S4a) → 1/100 (S3b/S4b) → 1/250 (S3c/S4c)].

Le passage d'un seuil de 1/50 à 1/100 pour la borne haute, permet un gain de 5 T21 fœtales diagnostiquées mais pour un nombre de pertes fœtales supplémentaires quasiment équivalent (+4), tout en augmentant le nombre de FP de plus de 2 600. Le passage d'un seuil de 1/50 à 1/100 ne semble donc pas pertinent.

Un raisonnement similaire peut être adopté pour évaluer le passage d'un seuil de 1/100 à 1/250 qui est associé à une augmentation de 11 du nombre de T21 correctement diagnostiquées en phase prénatale mais avec une augmentation supérieure du nombre de pertes fœtales (+13,5), et plus de 8 700 FP supplémentaires.

Sur la base de ces critères, il semble qu'une borne haute en dessous de 1/50 soit moins pertinente.

Tableau 52 Résultats en fonction de la borne haute du seuil de risque

		1 (S2b/S2c)	1/50 (S3a/S4a)	1/100 (S3b/S4b)	1/250 (S3c/S4c)
Nb tests ADNlcT21	1/1000	58 099	55 535	52 842	42 911
	1/2500	124 853	122 289	119 596	109 665
Nb pertes fœtales	1/1000	1,3	4,1 (+2,8)	7,8 (+3,7)	21,3 (+13,5)
	1/2500	1,6	4,4	8,0	21,5
Nb T21 fœtales	1/1000	867	909 (+42)	914 (+5)	925 (+11)
	1/2500	905	947	952	963
Nb FP	1/1000	235	2 231 (+1 996)	4 874 (+2 643)	13 614 (+8 740)
	1/2500	108	99	98	96
Nb FN	1/1000	68	58 (-9)	57 (-1)	56 (-2)
	1/2500	52	20	16	11
Nb arrêt/ échec T21	1/1000	55	22 (-32)	19 (-3)	13 (-6)
	1/2500	235	2 231	4 874	13 614
Coût/femme	1/1000	160 €	160 € (0 €)	160 € (0 €)	161 € (+1 €)
	1/2500	214 €	213 €	214 €	214 €

Nb : nombre ; FN : faux-négatif ; FP : faux-positif.

Lecture du tableau : les valeurs en bleu entre parenthèses représentent les variations par rapport à la stratégie directement à gauche dans le tableau.

► Analyse en scénario sur les hypothèses du modèle

Aucune donnée n'est actuellement disponible pour connaître précisément le taux de recours à un test ADNlcT21, chez les femmes enceintes, en fonction du niveau de risque estimé par un dépistage combiné du 1^{er} trimestre. Des hypothèses ont donc dû être faites dans le cadre simplifié de la modélisation.

Afin de tester l'impact de plusieurs de ces hypothèses sur les résultats, des scénarios ont été construits en modifiant certaines d'entre elles (voir Tableau 53).

Tableau 53 Scénarios testant l'impact des principales hypothèses du modèle

Hypothèses	AR	AS1	AS2	AS3
Proba. de réaliser un test ADNlcT21 si haut risque (S2a ; S2b ; S2c) ou si S5	100 %	95 %	90 %	90 %
Proba. de demander un caryotype plutôt qu'un test ADNlcT21 si haut risque	0 %	2,5 %	5 %	5 %
Proba. de sortir du dépistage si haut risque	0 %	2,5 %	5 %	5 %
Proba. de réaliser un test ADNlcT21 si risque intermédiaire (S3 ; S4)	100 %	95 %	95 %	90 %
Proba. de demander un caryotype si risque intermédiaire	0 %	2,5 %	2,5 %	5 %
Proba. de sortir du dépistage si risque intermédiaire	0 %	2,5 %	2,5 %	5 %
Proba. de sortir du dépistage si « très haut » risque et ne souhaite pas de caryotype	0 %	5 %	5 %	5 %

AR : analyse de référence ; AS : analyse en scénario ; Proba. : Probabilité

Modifier ces hypothèses va avoir un impact sur le nombre de T21 fœtales diagnostiquées en défaveur des stratégies incluant un test ADNlcT21, tout en augmentant le nombre de pertes fœtales induites pour les stratégies S2b et S2c. En contrepartie, le coût par femme enceinte, ainsi que le nombre de FP et FN diminuent légèrement pour ces stratégies (voir 54).

En prenant le scénario 3 (le plus défavorable aux stratégies avec test ADNlcT21), et en comparant S1 à S2a, la stratégie incluant un test ADNlcT21 permet de réduire le nombre de pertes fœtales de 18 (au lieu de 19 en analyse de référence (AR)), d'augmenter le nombre de T21 fœtales diagnostiquées de neuf (au lieu de 46 en AR) pour un coût moyen supplémentaire par femme enceinte identique. Ceci signifie donc que l'analyse de référence surestime éventuellement le nombre de T21 fœtales diagnostiquées par les stratégies incluant un test ADNlcT21, ainsi que le nombre de pertes fœtales. Cependant, sur la base de ces seuls critères de résultats, la stratégie S2a incluant un test ADNlcT21 semble toujours préférable à

S1 sous la condition que le coût supplémentaire de 1 € par femme enceinte participant au dépistage (440 000 € au total) soit supportable pour la collectivité.

Il peut aussi être noté que le nombre de pertes fœtales induites entre S2a et S2b/S2c augmente significativement sous ces nouvelles hypothèses (p.ex. : pour S3, le nombre de pertes fœtales associées à la stratégie S2c passe de deux à dix). L'analyse de référence peut éventuellement sous-estimer le nombre de caryotypes fœtaux réalisés (et donc de pertes fœtales induites) associés à ces stratégies avec des bornes inférieures plus basses (1/1000 et 1/2500) et une borne haute à un. Ceci est d'autant plus vrai pour la stratégie universelle (S5), pour laquelle le nombre de pertes fœtales induites dans le scénario 3 passe de trois à 38 par rapport à l'analyse de référence.

En termes de résultats incrémentaux entre les stratégies incluant un test ADNlcT21, ces hypothèses ne semblent pas avoir d'impact majeur sur les coûts et le nombre de T21 fœtales diagnostiquées.

Tableau 54 Résultats des analyses en scénario sur les hypothèses

Stratégie	Pop dépistée	Nb pertes fœtales				Nb T21 fœtales diagnostiquées				Coût moyen/femme			
		AR	AS1	AS2	AS3	AR	AS1	AS2	AS3	AR	AS1	AS2	AS3
CN\geq3,5mm en T1	3 332	4	4	4	4	566	566	566	566	3 €	3 €	3 €	3 €
S1 (\geq 1/250) → Caryotype	16 180	19	19	19	19	742	742	742	742	126 €	126 €	126 €	126 €
S2a (\geq 1/250) → ADNlcT21	16 180	1	2	2	2	788	769	751	751	126 €	126 €	126 €	126 €
S2b [1/1000 ; 1[58 455	1	3	5	5	867	847	827	827	160 €	159 €	158 €	158 €
S3a [1/1000 ; 1/50[58 455	4	6	6	8	909	873	873	867	160 €	159 €	159 €	158 €
S3b [1/1000 ; 1/100[58 455	8	10	10	11	914	876	876	871	160 €	159 €	159 €	158 €
S3c [1/1000 ; 1/250[58 455	20	21	21	23	921	879	879	878	161 €	160 €	160 €	159 €
S2c [1/2500 ; 1[125 618	2	6	10	10	905	885	864	864	214 €	211 €	209 €	209 €
S4a [1/2500 ; 1/50[125 618	4	9	9	13	947	910	910	903	213 €	211 €	211 €	209 €
S4b [1/2500 ; 1/100[125 618	8	12	12	16	952	913	913	907	214 €	211 €	211 €	209 €
S4c [1/2500 ; 1/250[125 618	20	24	24	27	959	917	917	914	214 €	212 €	212 €	210 €
S5 [0; 1[521 456	3	20	38	38	954	932	910	910	451 €	442 €	434 €	434 €
Stratégie	Pop dépistée	FP				FN				Arrêt/Echec T21			
		AR	AS1	AS2	AS3	AR	AS1	AS2	AS3	AR	AS1	AS2	AS3
CN\geq3,5mm en T1	3 332	2 581	2 581	2 581	2 581	-	-	-	-	33	33	33	33
S1 (\geq 1/250) → Caryotype	16 180	13 404	13 404	13 404	13 404	179	179	179	179	107	107	107	107
S2a (\geq 1/250) → ADNlcT21	16 180	29	27	26	26	193	192	191	191	47	87	128	128
S2b [1/1000 ; 1[58 455	109	103	98	98	108	107	106	106	52	96	140	140
S3a [1/1000 ; 1/50[58 455	2 105	2 099	2 099	2 094	99	98	98	98	20	64	64	78
S3b [1/1000 ; 1/100[58 455	4 747	4 742	4 742	4 737	98	97	97	97	16	60	60	71
S3c [1/1000 ; 1/250[58 455	13 487	13 482	13 482	13 478	96	95	95	95	11	55	55	59
S2c [1/2500 ; 1[125 618	235	223	212	212	68	67	66	66	55	101	147	147
S4a [1/2500 ; 1/50[125 618	2 231	2 219	2 219	2 208	58	58	58	57	22	68	68	84
S4b [1/2500 ; 1/100[125 618	4 874	4 862	4 862	4 851	57	57	57	56	19	65	65	77
S4c [1/2500 ; 1/250[125 618	13 614	13 602	13 602	13 592	56	55	55	55	13	59	59	65
S5 [0; 1[521 456	982	933	884	884	16	16	15	15	57	106	154	154

AR : analyse de référence ; AS : analyse de sensibilité ; CN : clarté nucale ; FN : faux-négatif ; FP : faux-positif.

► **Analyse en scénario avec un risque de pertes fœtales associé aux prélèvements invasifs**

En analyse de référence, le risque de pertes fœtales associé aux prélèvements invasifs est dérivé de la méta-analyse par Akolekar *et al.* (14). Afin de tester l'impact de cette valeur sur les résultats, un scénario supposant un risque de pertes fœtales égal à 1 % a été effectué. Les résultats de cette analyse sont présentés dans le Tableau 55. Le nombre de pertes fœtales est environ multiplié par dix pour chaque stratégie, ainsi, sous cette hypothèse de 1 %, l'introduction du test ADNcT21 à un seuil de risque de 1/250 (S2a vs S1) permettrait d'éviter environ 130 pertes fœtales plutôt que 18 comme estimé en analyse de référence. Ceci ce reflète également par une légère augmentation du coût global associé à chaque stratégie.

Tableau 55. Analyse en scénario en supposant un risque de pertes fœtales associé aux prélèvements invasifs égale à 1 %

Stratégie	Population dépistée	Pertes fœtales		Coût total	
		0,14 %	1 %	0,14 %	1 %
Risque de pertes fœtales		0,14 %	1 %	0,14 %	1 %
CN ≥ 3,5 mm en T1	3 332	4	31	1 598 435 €	1 616 724 €
S1 (≥ 1/250) → Caryotype fœtal	16 180	19	141	65 458 530 €	65 567 106 €
S2a (≥ 1/250) → test ADNcT21	16 180	1	8	65 899 015 €	65 905 282 €
S2b [1/1000 ; 1[58 455	1	10	83 469 336 €	83 476 826 €
S3a [1/1000 ; 1/50[58 455	4	30	83 350 529 €	83 373 660 €
S3b [1/1000 ; 1/100[58 455	8	57	83 461 557 €	83 505 006 €
S3c [1/1000 ; 1/250[58 455	20	144	83 867 920 €	83 978 508 €
S2c [1/2500 ; 1[125 618	2	11	111 339 908 €	111 348 663 €
S4a [1/2500 ; 1/50[125 618	4	32	111 221 102 €	111 245 497 €
S4b [1/2500 ; 1/100[125 618	8	58	111 331 962 €	111 376 675 €
S4c [1/2500 ; 1/250[125 618	20	146	111 738 492 €	111 850 345 €
S5 [0; 1[521 456	3	19	234 957 270 €	234 972 126 €

► **Analyse en scénario prenant en compte le coût du test FISH en cas de résultat du test ADNcT21 positif**

En analyse de référence, il a été supposé que le coût du test FISH ne s'appliquait que dans le cas de CN≥3,5mm.

Afin d'évaluer l'impact d'une éventuelle prise en charge du test FISH en cas de test ADNcT21 positif, une analyse en scénario considérant un test FISH à 135 € en plus du coût du caryotype prix a été effectué.

Le Tableau 56 présente les résultats de cette analyse.

Dans l'ensemble, les conclusions d'un point de vue économique restent inchangées. Il peut être noté que l'introduction du test FISH, en cas de test ADNcT21, positif inverse l'ordre des coûts entre S2b et S3a (c.à.d. S3a devient plus coûteuse que S2b, bien que l'écart reste faible entre les deux stratégies : S3a - S2b = - 118 000€ sans FISH, et + 155 000 € avec FISH).

Tableau 56 Analyse en scénario en supposant un coût du test FISH de 135 € en plus du coût du caryotype en cas de test ADNIcT21 positif

Stratégies	Coût total pour 521 546 femmes enceintes sans CN augmentée		Coût moyen par grossesse		Rang	
	Sans FISH	Avec FISH	Sans FISH	Avec FISH	Sans FISH	Avec FISH
S1	65 458 530 €	65 458 530 €	126 €	126 €	1	1
S2a	65 899 015 €	66 008 706 €	126 €	127 €	2	2
S2b	83 469 336 €	83 600 443 €	160 €	160 €	5	3
S2c	111 339 908 €	111 493 140 €	214 €	214 €	9	7
S3a	83 350 529 €	83 755 405 €	160 €	161 €	3	4
S3b	83 461 557 €	84 222 072 €	160 €	162 €	4	5
S3c	83 867 920 €	85 803 603 €	161 €	165 €	6	6
S4a	111 221 102 €	111 648 102 €	213 €	214 €	7	8
S4b	111 331 962 €	112 114 602 €	214 €	215 €	8	9
S4c	111 738 492 €	113 696 301 €	214 €	218 €	10	10
S5	234 957 270 €	235 217 297 €	451 €	451 €	11	11

► Analyse en scénario sur la borne des seuils

Des analyses en scénarios faisant varier les bornes des seuils de risque pour les stratégies ont été effectuées. Le Tableau 57 présente les résultats pour ces scénarios.

Pour les nouveaux scénarios, la borne supérieure a été fixée à 1/50, plutôt que 1/100 ou 1/250 (voir section sur la « Variation de la borne haute des seuils de risque » pour ce choix).

Pour ces scénarios, les stratégies S3a', S3a'' et S3a''' ont été créées de la façon suivante :

- S3a' : [1/250 ; 1/50[
- S3a'' : [1/500 ; 1/50[
- S3a''' : [1/700 ; 1/50[.

Avec S3a toujours définie avec les bornes [1/1000 ; 1/50[, et S4a avec les bornes [1/2500 ; 1/50[.

Les stratégies S2a ([1/250 ; 1[) et S2b ([1/1000 ; 1[) ont également été incluses pour étudier l'impact de la borne haute (de 1/50 à 1).

- **Borne haute** : Proposer un caryotype foetal aux femmes enceintes ayant un risque de T21 > 1/50 plutôt qu'un test ADNIcT21 (ce qui équivaut à comparer S2a vs S3a' ou S2b vs S3a) :
 - augmente le nombre de pertes fœtales de trois ;
 - augmente le nombre de T21 fœtales diagnostiquées de 42 ;
 - a un impact mineur sur les coûts ;
 - diminue le nombre de FP de quatre ;
 - diminue le nombre de FN de neuf.

Sur la base de ces critères de résultats, proposer un caryotype foetal aux femmes enceintes ayant un risque de T21 > 1/50 nécessite d'arbitrer entre une augmentation du nombre de pertes fœtales et des faux positifs versus une augmentation du nombre de T21 fœtales diagnostiquées et du nombre de faux-négatifs.

- **Borne basse** : Diminuer la borne basse des seuils de risque de 1/250 à 1/500, puis à 1/700 et à 1/1000 et finalement à 1/2500 (pour une borne haute fixée à 1/50) :
 - n'a pas d'impact sur le nombre d'examen invasifs à visée diagnostique (égal à quatre pour toutes les stratégies) ;

- augmente le nombre de T21 fœtales diagnostiquées de respectivement : + 46 (de 1/250 à 1/500) ; + 19 (de 1/500 à 1/700) ; + 15 (de 1/700 à 1/1000) ; +38 (de 1/1000 à 1/2500) ;
- augmente le coût moyen de respectivement : + 11 € (de 1/250 à 1/500) ; + 9 € (de 1/500 à 1/700) ; + 13 € (de 1/700 à 1/1000) ; +54 € (de 1/1000 à 1/2500) ;
- augmente le nombre de FP de respectivement : + 27 (de 1/250 à 1/500) ; + 23 (de 1/500 à 1/700) ; + 34 (de 1/700 à 1/1000) ; +134 (de 1/1000 à 1/2500) ;
- a un faible impact sur le nombre de FN.

Puisque que le nombre de pertes fœtales induites n'est pas modifié en faisant varier la borne basse, une analyse comparative de type analyse de l'efficacité, ne prenant en compte que le coût et le nombre de T21 fœtales, est proposée à la section suivante.

Tableau 57 Résultats des analyses en scénarios sur les bornes des seuils

Stratégie	Population dépistée	Nb Caryo-types	Nb pertes fœtales	Nb T21 fœtales	Coût/femme	Coût total	Performance stratégie		
							FP	FN	Arrêt/Echec T21
S2a [1/250 ; 1[16 180	816	1	788 (77 %)	126 €	65 458 530 €	29	193	47
S3a' [1/250 ; 1/50[16 180	2 854	4	829 (81 %)	126 €	65 899 015 €	2 025	183	15
S3a'' [1/500 ; 1/50[30 056	2 926	4	875 (85 %)	126 €	65 780 209 €	2 051	135	18
S3a''' [1/700 ; 1/50[41 586	2 967	4	894 (87 %)	137 €	71 556 837 €	2 073	114	19
S3a [1/1000 ; 1/50[58 455	3 014	4	909 (88 %)	146 €	76 347 809 €	2 105	99	20
S2b [1/1000 ; 1[58 455	976	1	867 (84 %)	160 €	83 350 529 €	109	108	52
S4a [1/2500 ; 1/50[125 618	3 178	4	947 (92 %)	213 €	111 221 102 €	2 231	58	22

Nb : nombre ; FN : faux-négatif ; FP : faux-positif.

5.8.3 Résultats de l'analyse de l'efficience

► Choix des seuils de risque pour l'analyse de l'efficience

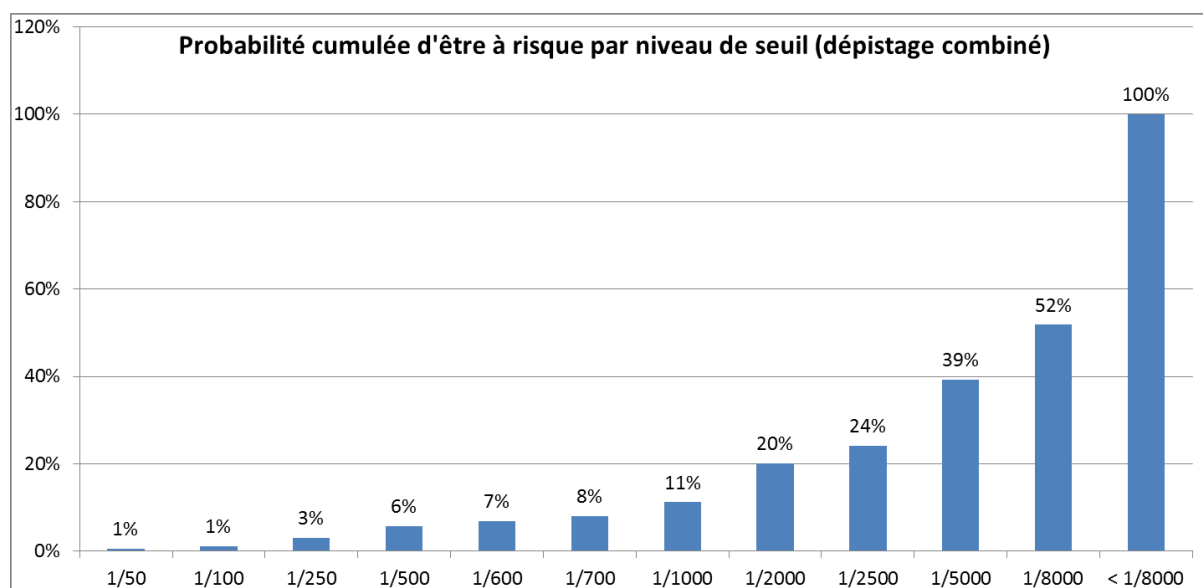
La 1^{re} étape pour réaliser l'analyse de l'efficience est de définir les stratégies testées et donc les seuils de risque retenus. Afin de justifier le choix des seuils les plus pertinents, les données de l'ABM ont été analysées (données d'entrée). Les Figure 15 et Figure 16 fournissent respectivement les probabilités cumulées d'être à risque de T21 fœtale, par niveau de seuil de risque pour le dépistage combiné du 1^{er} trimestre.

Il peut être constaté qu'au-dessus d'un seuil de 1/250, la probabilité de T21 fœtale chute de façon importante (de 78 % pour un seuil de 1/250 à 64 % pour un seuil de 1/100) pour une diminution de la population dépistée de 2 % (de 3 % à 1 %). Ce qui conforte le choix d'une borne basse maximale de 1/250 pour définir le « haut risque » (S2a).

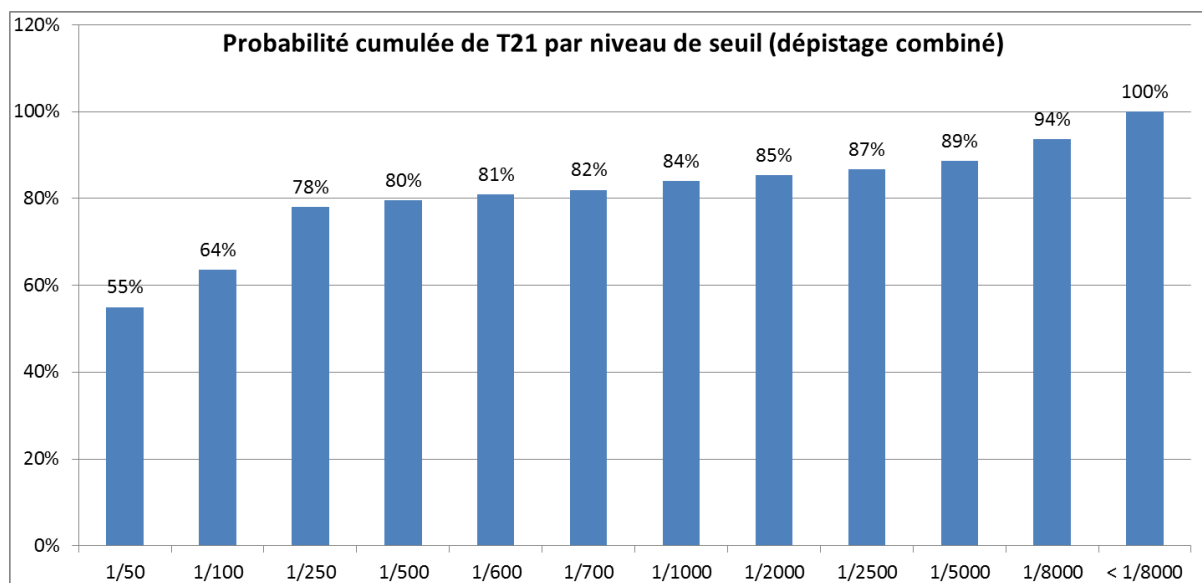
À l'opposé, en dessous d'un seuil de 1/1000, l'augmentation de la probabilité de T21 fœtale par rapport à l'augmentation de la population dépistée diminue (ex. : en passant d'un seuil de 1/1000 à 1/2000, la probabilité de T21 fœtale passe de 84 % à 85 %, alors que la population dépistée double presque (de 11 % à 20 %). Il semble ainsi plus pertinent de ne pas utiliser de borne basse inférieure à 1/1000.

Entre 1/1000 et 1/250, l'augmentation de la population dépistée semble se faire de façon linéaire, tout comme celle de la probabilité de T21 fœtale (augmentation d'environ 1 % de la population dépistée, pour 1 % de T21 supplémentaire à chaque échelon d'un centième).

Figure 15 Probabilité cumulée d'être à risque de T21 fœtale par niveau de seuil de risque (dépistage combiné du 1^{er} trimestre), en 2014



Source : Données individuelles sur le dépistage de T21, ABM 2014.

Figure 16 Probabilité cumulée de T21 par niveau de seuil de risque de T21 fœtale (dépistage combiné du 1^{er} trimestre), en 2014

Source : Données individuelles sur le dépistage de T21, ABM 2014.

► Définition l'analyse de l'efficience

Afin de rendre compte de l'impact de la borne basse sur les résultats, et tel que discuté à la section précédente, une analyse de l'efficience portant sur le nombre de T21 fœtales diagnostiquées a été conduite en incluant les stratégies :

- S2a : $[1/250 ; 1[$
- S3a' : $[1/250 ; 1/50[$
- S3a'' : $[1/500 ; 1/50[$
- S3a''' : $[1/700 ; 1/50[$
- S3a : $[1/1000 ; 1/50[$

Les ratios différentiels coût-résultat (RDCR) ont été calculés selon la procédure suivante, recommandée en cas de comparaisons multiples :

- les stratégies ont été classées en termes de coûts de manière croissante (voir Tableau 58) ;
- les stratégies dominées au sens de la « dominance stricte » ont été identifiées : si une stratégie est plus coûteuse et moins efficace (en termes de nombre de T21 fœtales diagnostiquées) que la précédente, elle est non efficace et considérée comme économiquement dominée ;
- les stratégies dominées au sens de la « dominance généralisée » ont été identifiées : les RDCR ont été calculés pour chaque stratégie par rapport à la stratégie non strictement dominée qui la précédait en termes de coût. Si le RDCR d'une stratégie est supérieur à celui de la stratégie juste au-dessus d'elle en termes d'efficacité, cette stratégie est exclue au titre de la dominance économique généralisée ;
- les RDCR ont alors été recalculés avec les stratégies restantes. La représentation graphique dans le repère coût-résultat des points correspondant aux différentes stratégies et de la frontière d'efficience correspondant à l'ensemble des stratégies non dominées est présentée sur la Figure 17.

Les coûts totaux présentés dans l'analyse de l'efficience incluent les coûts associés aux femmes enceintes dont le fœtus présente une CN $\geq 3,5$ mm (c.à.d. 1 598 435 €), ce coût est donc commun à l'ensemble des stratégies et n'impactent donc pas le calcul du RDCR.

► Résultats

Quatre stratégies sont sur la frontière d'efficacité, à savoir S3a', S3a'', S3a''' et S3a (voir Figure 17).

La stratégie S2a est dominée par S3a' : elle est plus coûteuse (+118 806 €) et permet de diagnostiquer moins de T21 fœtales (-42). De même, la stratégie S2b est dominée par S3a : elle est plus coûteuse et permet de diagnostiquer moins de T21 fœtales (voir Tableau 58)

Ces deux stratégies (S2a et S2b) n'apparaissent donc pas sur la frontière d'efficacité.

Le RDCR augmente proportionnellement plus lorsque l'on diminue la borne basse, ce qui signifie que les coûts augmentent proportionnellement plus que le nombre de T21 fœtales diagnostiquées.

Les Tableaux 59 et 60 présentent les résultats de l'analyse de l'efficacité avec des prix respectifs pour le test ADNlcT21 de 300 € et 200 €.

Pour un prix de 200 €, la stratégie S2a (sans caryotype fœtal d'emblée proposé pour les femmes enceintes à risque $\geq 1/50$) n'est plus dominée (elle devient moins coûteuse que S3a').

Il peut finalement être noté que la prise en compte des FP dans les résultats joue en faveur des stratégies avec une borne basse plus faible, pour un nombre de pertes fœtales et FN équivalent.

Tableau 58 RDCR par T21 fœtales diagnostiquées avec un prix du test ADIcT21 = 390 €

Stratégies	Coût total	Nombre de T21 fœtales diagnostiquées	RDCR/T21 fœtales
S3a' [1/250; 1/50[67 378 644 €	1 395	-
S2a [1/250;1[67 497 450 €	1 353	Dominée
S3a'' [1/500 ; 1/50[73 155 272 €	1 440	127 018 €
S3a''' [1/700 ; 1/50[77 946 244 €	1 460	245 805 €
S3a [1/1000 ; 1/50[84 948 964 €	1 475	471 556 €
S2b [1/1000 ; 1[85 067 770 €	1 433	Dominée

Note : Les coûts totaux présentés dans l'analyse de l'efficacité incluent les coûts associés aux femmes enceintes dont le fœtus présente une CN \geq 3,5mm (c.à.d. 1 598 435€), ce coût est donc commun à l'ensemble des stratégies et n'impactent donc pas le calcul du RDCR.

Figure 17 Frontière d'efficacité

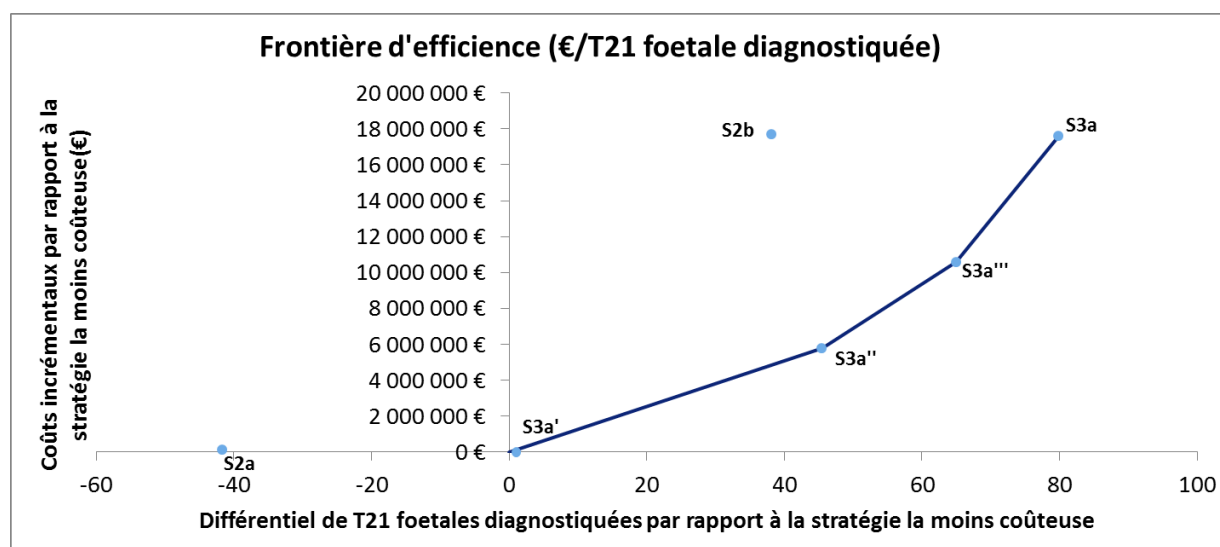


Tableau 59 RDCR par T21 fœtales diagnostiquées avec un prix du test ADNIcT21 = 300 €

Stratégies	Coût total	Nombre de T21 fœtales diagnostiquées	RDCR/T21 fœtales
S2a	66 050 121 €	1 353	-
S3a'	66 162 078 €	1 395	2 687 €
S3a''	70 697 475 €	1 440	99 725 €
S3a'''	74 457 069 €	1 460	192 889 €
S2b	79 838 871 €	1 433	Dominée
S3a	79 950 828 €	1 475	369 944 €

Tableau 60 RDCR par T21 fœtales diagnostiquées avec un prix du test ADNIcT21 = 200 €

Stratégies	Coût total	Nombre de T21 fœtales diagnostiquées	RDCR/T21 fœtales
S2a	64 441 978 €	1 353	-
S3a'	64 810 339 €	1 395	8 839 €
S3a''	67 966 589 €	1 440	69 400 €
S3a'''	70 580 208 €	1 460	134 094 €
S2b	74 028 982 €	1 433	Dominée
S3a	74 397 343 €	1 475	257 042 €

5.8.4 Résultats des analyses complémentaires

► Dépistage séquentiel intégré

Le Tableau 61 présente les résultats du dépistage séquentiel intégré. Les données relatives au dépistage séquentiel intégré étant fragiles, les résultats présentés doivent être interprétés avec précaution. Il semblerait que la stratégie S2a soit nettement moins performante en termes de T21 fœtales diagnostiquées que pour le dépistage combiné du 1^{er} trimestre (39 % vs 72 % pour le dépistage combiné). Avec beaucoup de réserves sur la qualité du jeu de données, ces résultats semblent plutôt en faveur de l'utilisation d'une borne inférieure de 1/1000 par rapport à une borne de 1/250.

► Dépistage des marqueurs sériques seuls du 2^e trimestre

Le FN : faux-négatifs ; FP : faux-positifs ; Nb : nombre ; SAE : signes d'appel échographiques ; T21: trisomie 21 ; VN : vrai-négatif ; VP : vrai-positif.

Tableau 62 présente les résultats du dépistage par les marqueurs sériques seuls au 2^e trimestre. Là encore la fragilité des données doit conduire à une grande prudence dans l'interprétation des résultats présentés. Il peut être noté que la stratégie S5 n'est pas présentée car il a été fait l'hypothèse pour la stratégie universelle d'une échographie du 1^{er} trimestre dans 100 % des cas (c.à.d. il est supposé que le test ADNlcT21 ne remplacera pas l'échographie). Les résultats en valeurs incrémentales entre les stratégies semblent assez proches de ceux du dépistage combiné, à part, éventuellement, en ce qui concerne l'écart de coût entre S2a et S2b qui serait plutôt en faveur d'une borne basse à 1/250. Il peut être noté que les données pour les stratégies 4 avec un seuil à 1/2500 sont trop censurées pour permettre d'obtenir des résultats cohérents.

► Ensemble de la population dépistée (combiné T1, séquentiel intégré et MS T2 seuls)

Le

Tableau 63 présente les résultats sur l'ensemble de la population dépistée (moyenne pondérée des dépistages combiné, séquentiel intégré et des marqueurs sériques du 2^e trimestre seuls). Considérant les données disponibles pour les procédures de dépistage de rattrapage, les résultats sont à prendre avec précaution et plus particulièrement pour la stratégie S4 avec un seuil à 1/2500. Eu égard au poids du dépistage combiné du 1^{er} trimestre dans le dépistage global (75%), les résultats sont sensiblement identiques aux résultats du dépistage combiné du 1^{er} trimestre seul.

Tableau 61 Synthèse des résultats de l'analyse de référence sur la cohorte annuelle de 76 615 femmes enceintes dans le cadre d'une stratégie de dépistage de la trisomie 21 intégrant le dépistage séquentiel et/ou un test ADNlcT21

Stratégie	Population dépistée	Nb Caryotypes fœtaux	Nb pertes fœtales	Nb T21 fœtales	Coût/femme	Coût total	Test ADNlcT21					
							VP	FP	VN	FN	Echec	Total
CN \geq 3,5mm en T1	3 332	3 147	4	566 -	3 €	224 637 €	-	-	-	-	-	-
S1 (\geq 1/250) → Caryotype	2 274	2 027	3	53 (37%)	119 €	8 704 027 €	-	-	-	-	-	-
S2a (\geq 1/250) → ADNlcT21	2 274	60	0	56 (39%)	119 €	8 740 592 €	59	5	2 250	1	3	2 318
S2b [1/1000 ; 1[8 215	129	0	115 (79%)	150 €	10 965 988 €	121	15	7 467	2	10	7 615
S3a [1/1000 ; 1/50[8 215	438	1	117 (81%)	150 €	10 968 751 €	88	14	7 161	1	9	7 274
S3b [1/1000 ; 1/100[8 215	820	1	117 (81%)	150 €	10 986 611 €	84	14	6 780	1	9	6 888
S3c [1/1000 ; 1/250[8 215	2 102	3	118 (82%)	151 €	11 046 118 €	69	11	5 500	1	7	5 588
S2c [1/2500 ; 1[17 654	153	0	124 (86%)	195 €	14 266 515 €	131	31	15 379	2	20	15 563
S4a [1/2500 ; 1/50[17 654	462	1	126 (87%)	195 €	14 269 278 €	98	30	15 072	2	20	15 222
S4b [1/2500 ; 1/100[17 654	844	1	127 (88%)	195 €	14 287 138 €	94	29	14 692	2	19	14 836
S4c [1/2500 ; 1/250[17 654	2 127	3	128 (88%)	196 €	14 346 645 €	79	27	13 412	1	17	13 536
S5 [0; 1[73 283	272	0	134 (93%)	495 €	36 288 531 €	142	146	72 899	2	94	73 283

FN : faux-négatifs ; FP : faux-positifs ; Nb : nombre ; SAE : signes d'appel échographiques ; T21: trisomie 21 ; VN : vrai-négatif ; VP : vrai-positif.

Tableau 62 Synthèse des résultats de l'analyse de référence sur la cohorte annuelle de 97 264 femmes enceintes dans le cadre d'une stratégie de dépistage de la trisomie 21 intégrant le dépistage des MS T2 seul et/ou un test ADNlcT21

Stratégie	Population dépistée	Nb Caryotypes	Nb pertes fœtales	Nb T21 fœtales	Coût/femme	Coût total	Test ADNlcT21					
							VP	FP	VN	FN	Echec	Total
S1 ($\geq 1/250$) → Caryotype	2 915	8 026	11	122 (66%)	77 €	7 269 046 €	-	-	-	-	-	-
S2a ($\geq 1/250$) → DPNI	2 915	147	0	130 (70%)	78 €	7 370 698 €	137	18	9 011	2	12	9 180
S2b [1/1000 ; 1[10 530	208	0	155 (83%)	163 €	15 343 666 €	164	56	28 117	3	36	28 377
S3a [1/1000 ; 1/50[10 530	1 719	2	161 (86%)	164 €	15 389 486 €	85	53	26 614	1	34	26 788
S3b [1/1000 ; 1/100[10 530	3 371	5	162 (87%)	165 €	15 467 628 €	70	50	24 966	1	32	25 119
S3c [1/1000 ; 1/250[10 530	8 106	11	164 (88%)	167 €	15 698 460 €	44	41	20 239	1	26	20 351
S2c [1/2500 ; 1[22 628	259	0	163 (88%)	262 €	24 621 382 €	173	101	50 397	3	65	50 739
S4a [1/2500 ; 1/50[22 628	1 597	2	89 (48%)	262 €	24 584 378 €	8	0	49 077	2	63	49 150
S4b [1/2500 ; 1/100[22 628	3 269	4	107 (57%)	263 €	24 672 563 €	11	1	47 408	1	61	47 482
S4c [1/2500 ; 1/250[22 628	8 044	11	138 (74%)	265 €	24 923 037 €	17	2	42 638	1	55	42 713

FN : faux-négatifs ; FP : faux-positifs ; Nb : nombre ; SAE : signes d'appel échographiques ; T21: trisomie 21 ; VN : vrai-négatif ; VP : vrai-positif.

Tableau 63 Synthèse des résultats de l'analyse de référence sur la cohorte annuelle de 692 003 femmes enceintes dans le cadre d'une stratégie de dépistage de la trisomie 21 intégrant l'ensemble de la population dépistée.

Stratégie	Population dépistée	Nb Caryotypes	Nb pertes fœtales	Nb T21 fœtales	Coût/femme	Coût total	Test ADNlcT21					
							VP	FP	VN	FN	Echec	Total
CN \geq 3,5mm en T1	3 332	3 147	4	429 -	3 €	2 111 004 €	-	-	-	-	-	-
S1 (\geq 1/250) → Caryotype	16 180	14 146	19	742 (72%)	118 €	81 374 931 €	-	-	-	-	-	-
S2a (\geq 1/250) → DPNI	16 180	816	1	788 (77%)	119 €	81 953 269 €	834	31	15 281	14	21	16 180
S2b [1/1000 ; 1[58 455	976	1	867 (84%)	159 €	109 706 827 €	918	115	57 332	15	75	58 455
S3a [1/1000 ; 1/50[58 455	3 014	4	909 (88%)	159 €	109 636 692 €	348	111	55 339	6	72	55 875
S3b [1/1000 ; 1/100[58 455	5 662	8	914 (89%)	160 €	109 843 623 €	288	106	52 700	5	68	53 166
S3c [1/1000 ; 1/250[58 455	14 408	20	921 (90%)	161 €	110 539 969 €	189	88	43 972	3	57	44 309
S2c [1/2500 ; 1[125 618	1 141	2	905 (88%)	218 €	150 131 822 €	959	249	124 234	16	161	125 618
S4a [1/2500 ; 1/50[125 618	3 178	4	947 (92%)	218 €	149 978 864 €	389	245	122 240	6	158	123 038
S4b [1/2500 ; 1/100[125 618	5 826	8	952 (93%)	218 €	150 195 671 €	328	240	119 601	5	154	120 329
S4c [1/2500 ; 1/250[125 618	14 572	20	959 (93%)	219 €	150 911 826 €	230	222	110 874	4	143	111 472
S5 [0 ; 1[521 456	1 935	3	954 (93%)	456 €	314 085 871 €	1 010	1 040	518 721	16	669	521 456

FN : faux-négatifs ; FP : faux-positifs ; Nb : nombre ; SAE : signes d'appel échographiques ; T21 : trisomie 21 ; VN : vrai-négatif ; VP : vrai-positif.

5.8.5 Comparaison des résultats avec la littérature internationale

La revue systématique de la littérature, conduite par la HAS et portant sur les études médico-économiques évaluant la place des tests ADNlcT21 dans les stratégies de dépistage de la T21, a permis d'identifier deux publications majeures en Europe. Elles sont utilisées ici pour comparer les résultats de notre évaluation médico-économique avec les données publiées (à noter qu'aucune étude française n'a été identifiée pendant la recherche). Les deux études sont une étude conduite par le KCE en Belgique en 2014 (65) et une étude britannique effectuée par l'*University College* de Londres (*University College of London*) en 2016 (54).

Le Tableau 64 permet de comparer la méthodologie utilisée dans les trois études (française, belge et britannique).

Il peut être noté que :

- les seuils de risque à partir desquels un test ADNlcT21 est proposé aux femmes enceintes diffèrent légèrement entre les pays (1/250 en France, 1/300 en Belgique et 1/150 au Royaume-Uni) ;
- la population de l'étude britannique n'inclut que les femmes enceintes à risque supérieur ou égal à 1/1000 et les données d'entrée du modèles sont issues de données collectées dans huit centres hospitaliers ;
- les taux d'acceptation des tests de dépistage et des examens invasifs à visée diagnostique sont plus faibles en Belgique et au Royaume-Uni par rapport à la France ;
- l'analyse française se fonde sur un taux de pertes fœtales associées aux examens invasifs à visée diagnostique plus faible que celui retenu dans les deux autres études. Ce choix se fonde sur les résultats disponibles dans la littérature les plus récents.

Le

Tableau 65 présente une comparaison des principaux résultats en termes de nombre de pertes fœtales induites, de nombre de T21 fœtales diagnostiquées et de coûts totaux associés à chaque pays pour les stratégies S1, S2a, S2b ou S5 (ou équivalentes lorsque disponibles dans les études internationales⁴⁴).

Afin de pouvoir comparer les résultats entre pays, le ratio par rapport à la stratégie S1 de chaque pays a été calculé pour chaque critère de résultats et pour chacune des stratégies. De manière générale, les ratios sont assez proches entre les pays. Ainsi, on observe un ratio d'environ 0,1 pour la France et le Royaume-Uni entre le nombre de pertes fœtales associées à S1 par rapport à S2a, S2b et S5. Il peut être noté que ce ratio diffère pour la Belgique, car le nombre de pertes fœtales induites inclut les examens invasifs à visée diagnostique réalisés par les femmes enceintes dont le fœtus présente une $CN \geq 3,5\text{mm}$ et ceux réalisés sans dépistage préalable. Lorsque l'on inclut les femmes enceintes dont le fœtus présente une $CN \geq 3,5\text{mm}$ dans le modèle français, les ratios se rapprochent de ceux estimés dans l'étude belges (mais restent inférieurs en raison de l'inclusion des femmes enceintes sans dépistage préalable dans l'étude belge ; p.ex. ratio S2a/S1 = 0,19 pour la France et ratio S2a/S2 = 0,45 pour la Belgique).

Les résultats en termes de nombre de T21 fœtales diagnostiquées et de coûts totaux semblent assez cohérents entre les pays.

⁴⁴ Les stratégies ne sont pas strictement similaires entre les pays au niveau des seuils de risque mais donnent une approximation pouvant être acceptable en termes de comparaison.

Tableau 64 Comparaison des méthodologies des trois études

Paramètres	France	Belgique	Royaume-Uni
Type de modèle	Arbre de décision	Arbre de décision	Arbre de décision
Horizon temporel	Court (<1 an)	Court (<1 an)	Court (<1 an)
Population modélisée	Tous risques	Tous risques	Risque \geq 1/1000
Proba. de recours au test ADNlcT21	100 %	79 %	Entre 70 % et 91 %
Proba. de recours à un examen invasif	86 % (standard +) 94 % (test ADN +)	87 % (standard + / test ADN +)	54 % (standard +) 80 % (test ADN +)
Proba. d'échec test ADNlcT21	0,58 % - 1 ^{er} test 22 % - 2 ^e test 0,13 % - au total	4 % - 1 ^{er} test 2 % - 2 ^e test	1 % - 1 ^{er} test
Seuils de l'examen invasif	1/250	1/300	1/150
Performance du dépistage standard	-	Sensibilité : 72,54 % Spécificité : 95,03 %	-
Performance du test ADNlcT21	Sensibilité: 98,4 % Spécificité: 99,8 %	Sensibilité: 99,3 % Spécificité: 99,8 %	-
VPP du test ADNlcT21	VPP (1/1000) : 4,03 %	-	VPP (1/1000) : 0,9 %
Prob. de perte fœtale après un examen invasif	0,13 %	1 %	0,5 %
Coûts intégrés, en plus de 'Dépistage' et 'diagnostic'	Suivi de grossesse	IMG	-
Coût test ADNlc	390 €	460 € *	250 £

* Le prix du test ADNlcT21 devrait passer à 290 € en Belgique <https://www.uzleuven.be/fr/dpni>.

Tableau 65 Comparaison des principaux résultats entre les trois études

Etude / Stratégie		Perte fœtales		T21 fœtales diagnostiquées		Coût totaux (en millions €)	
		Valeur	Ratio vs S1	Valeur	Ratio vs S1	Valeur	Ratio vs S1
France (sans CN ≥ 3,5 mm)	S1 [1/250 ; 1[→ Caryotype	19	-	742	-	65,5	-
	S2a [1/250 ; 1[→ Test ADN	1	0,06	788	1,06	65,9	1,01
	S2b [1/1000 ; 1[1	0,07	867	1,17	83,5	1,28
	S5 [0; 1[3	0,14	954	1,29	235	3,59
France (avec CN ≥ 3,5 mm)	S1 [1/250 ; 1[→ Caryotype	23	-	1308	-	67,1	-
	S2a [1/250 ; 1[→ Test ADN	4	0,19	1353	1,03	67,5	1,01
	S2b [1/1000 ; 1[5	0,20	1433	1,10	85,1	1,27
	S5 [0; 1[6	0,26	1519	1,16	235,9	3,53
Belgique	S1 [1/300 ; 1[→ Caryotype	76	-	170*	-	14,7	-
	S2a [1/300 ; 1[→ Test ADN	34	0,45	169*	0,99	13,1	0,89
	S2b [1/1000 ; 1[36	0,47	190*	1,12	17,8	1,21
	S5 [0; 1[26	0,34	215*	1,26	50,7	3,45
RU	S1 [1/250 ; 1[→ Caryotype	29	-	577	-	17,0	-
	S2a [1/250 ; 1[→ Test ADN	3	0,10	556	0,96	16,4	0,96
	S2b [1/1000 ; 1[3	0,10	601	1,04	23,2	1,36
	-	-	-	-	-	-	-

Nb : nombre ; RU : Royaume-Uni

* Incluant les pertes fœtales dues aux tests invasifs sans dépistage préalable (n=1000) et CN > 3,5mm (N=398).

5.9 Discussion

L'objectif de cette analyse était de comparer les coûts et les conséquences de différentes stratégies de dépistage incluant un test ADNlcT21 en fonction des résultats du dépistage combiné du 1^{er} trimestre, entre elles et par rapport à la stratégie de dépistage « standard » (correspondant au dépistage combiné du 1^{er} trimestre proposé aux femmes enceintes au moment de la rédaction de ce rapport).

Dans l'analyse de référence, les stratégies sont définies sur le fondement de seuils de risque estimés à partir du dépistage combiné du 1^{er} trimestre, qui « combine » l'âge maternel, le dosage des marqueurs sériques, PAPP-A et β-HCG, et la mesure de la clarté nucale (excepté pour la stratégie universelle [S5] pour laquelle le dosage des marqueurs sériques n'est pas effectué). Pour chaque stratégie, les bornes des intervalles de risque déterminent le choix de proposer un caryotype ou un test ADNlcT21 aux femmes enceintes.

L'analyse n'ayant pas pour but d'évaluer les préférences associées à chacun des critères de résultats, aucune pondération n'a été attribuée à ces critères et les résultats sont présentés de façon désagrégée.

Sur le fondement des critères de résultats non pondérés de l'évaluation médico-économique (c.à.d. nombre de T21 fœtales diagnostiquées en prénatal, nombre de pertes fœtales évitées, performances de la stratégie), l'intégration du test ADNlcT21 dans le parcours de dépistage prénatal de la T21 apparaît plus pertinente que la stratégie standard pour laquelle un examen invasif est proposé d'emblée aux femmes enceintes à risque ≥ 1/250. Ainsi, pour un prix du test ADNlcT21 supposé à 390 €, la stratégie S2a semble préférable à S1, sous la condition que le coût supplémentaire de 1 € par femme enceinte dépistée (440 000 € au to-

tal) soit supportable pour la collectivité. Pour annuler ce surcoût, il conviendrait d'abaisser le prix du test ADNlcT21 à 363 €.

Lorsque l'on compare les stratégies intégrant un test ADNlcT21 entre elles, les bornes basses 1/250 et 1/1000, ainsi que les bornes hautes 1 et 1/50 (soient les stratégies S2a [1/250 ; 1[, S2b [1/1000 ; 1[et S3a [1/1000 ; 1/50]) apparaissent les plus pertinentes sur la base des résultats non pondérés suivants : coûts additionnels, nombre de T21 fœtales diagnostiquées supplémentaires, nombre de pertes fœtales évitées et performances de la stratégie (notamment nombre de faux-positifs et de faux-négatifs). En effet, utiliser une borne basse supérieure à 1/250 (ex : 1/100 ou 1/50) reviendrait à limiter sensiblement la population dépistée (<1 % des femmes) et donc à augmenter le nombre de faux-négatifs (ex : environ 35% des cas de T21 fœtales non détectés à un risque supérieur à 1/100, cette proportion passant à environ 20 % pour un seuil supérieur à 1/250 et à environ 15 % pour un seuil supérieur à 1/1000). Utiliser une borne basse inférieure à 1/1000 (ex : 1/2500 ou 0) serait associés à des coûts importants pour des gains informationnels limités en termes de T21 fœtales diagnostiquées et faux négatifs évités (ex : en passant d'un seuil de 1/1000 à 1/2500, la proportion de T21 fœtales non détectées passe de 15 % à 13 %, pour un coût supplémentaire d'environ 30 M€ par an) [élimination des stratégies S2c, S4a, S4b, S4c et S5]. Finalement, proposer un caryotype d'emblée pour une borne haute inférieure à 1/50 (ex : 1/100 ou 1/250), générerait autant, voire plus, de pertes fœtales que de T21 fœtales diagnostiquées supplémentaires [élimination des stratégies S3b et S3c].

Diminuer le seuil de risque à partir duquel un test ADNlcT21 est proposé aux femmes enceintes de 1/250 à 1/1000 (c.à.d. S2a vs S2b) a comme premier effet évident d'augmenter la population dépistée par le test ADNlcT21 (de 16 180 à 58 455 femmes enceintes). Il en résulte une augmentation du coût global du dépistage d'environ 17,5 millions d'euros pour la collectivité, soit un coût moyen supplémentaire par femme enceinte incluse dans le dépistage combiné du 1^{er} trimestre en France (c.à.d. 524 788 femmes enceintes) de 33 €. A contrario, pour un nombre de pertes fœtales équivalent, et un nombre de faux-positifs qui augmente relativement faiblement (+80 faux-positifs), l'abaissement du seuil de 1/250 à 1/1000 permet de diagnostiquer 80 T21 supplémentaires en phase prénatale.

La stratégie S3a [1/1000 ; 1/50] domine économiquement la stratégie S2b [1/1000 ; 1[en termes de T21 fœtales diagnostiquées : S3a est plus efficace sur ce critère et moins coûteuse (le caryotype est supposé plus performant et moins coûteux que le test ADNlcT21). Il peut cependant être noté que le surcoût associé à la stratégie S2b par rapport à S3a reste relativement faible de l'ordre de 118 800 €, soit 0,2 € supplémentaire par femme enceinte dépistée. De plus, ce résultat est à mettre en relief avec le nombre de pertes fœtales évitées et la performance de la stratégie. En effet, la stratégie S2b permet d'éviter trois pertes fœtales par rapport à S3a, ainsi qu'environ 2 000 faux-positifs.

Il peut néanmoins également être noté que le fait de proposer un test ADNlcT21 aux femmes enceintes ayant un risque de T21 fœtale estimé $\geq 1/50$ plutôt qu'un caryotype fœtal d'emblée peut engendrer une éventuelle perte d'information portant sur d'autres anomalies chromosomiques fœtales non considérées dans le cadre cette modélisation. Sur ce plan, et même si la présente évaluation ne portait que sur le dépistage de la trisomie 21 fœtale, on peut relever qu'en 2014, selon le rapport d'activité de l'ABM, 273 anomalies chromosomiques déséquilibrées autres que la trisomie 21 ont été diagnostiquées par caryotype fœtal réalisé sur l'indication d'un dépistage standard estimant le risque de T21 $\geq 1/250$. Il convient également de noter la proportion importante des trisomies 13 et 18 détectées à partir des signes d'appel échographiques (échographie du 2^e trimestre), de l'ordre de 65 %.

Les analyses en scénario, et notamment celles portant sur le taux de recours au caryotype et au test ADNlcT21, ne changent pas les conclusions générales de l'étude. Il peut être noté que le risque de pertes fœtales associé aux prélèvements invasifs est fondé sur des données internationales récentes (14), et est supposé inférieur à celui couramment utilisé dans les publications antérieures. Ceci semble plus proche des données de vie réelle et a pour effet d'amoindrir l'impact de l'introduction du test ADNlcT21 sur le nombre de pertes fœtales évitées. De plus, en vie réelle, les femmes enceintes qui n'ont pas bénéficié d'un dépistage

combiné du 1^{er} trimestre, peuvent se voir proposer un dépistage séquentiel intégré ou par marqueurs sériques seuls au 2^e trimestre. Des analyses complémentaires ont été effectuées afin de prendre en compte les femmes enceintes ayant eu recours à ces procédures de dépistage. Les données pour le dépistage séquentiel intégré et les marqueurs sériques seuls au 2^e trimestre étant fragiles, les résultats doivent être interprétés avec précaution, mais dans l'ensemble les conclusions restent identiques à celles obtenues pour la population des femmes enceintes ayant eu recours au dépistage combiné du 1^{er} trimestre.

Par ailleurs, l'interprétation des résultats doit tenir compte des limites du modèle. Un modèle est une représentation simplifiée de la réalité qui repose sur des hypothèses et ne prend pas en compte certaines variables ou cas particuliers.

Concernant les données d'entrée, une attention particulière a été accordée dans cette évaluation à intégrer les données les plus fiables, les plus exhaustives et les plus proches de la réalité du terrain. Néanmoins, les données proviennent de sources multiples et hétérogènes et parfois non exhaustives, ce qui a nécessité de redresser et d'ajuster certaines d'entre elles, ou de poser des hypothèses simplificatrices. Certains paramètres et hypothèses ayant un impact important sur les résultats du modèle peuvent parfois reposer sur des estimations fragiles, notamment les taux de recours au caryotype fœtal, ainsi que l'hypothèse de participation à l'ensemble des tests de dépistage (c.à.d. qu'il a été considéré que 100 % des femmes enceintes acceptaient l'échographie du 1^{er} trimestre, le dosage des marqueurs sériques et le test ADNlcT21). Cependant, comme souligné précédemment, ces paramètres et hypothèses ont été testés en analyse de sensibilité et leur variation ne modifie pas les conclusions générales de l'analyse.

Aussi, concernant la stratégie S5 (stratégie universelle), il convient de tenir compte du fait que les études de performance des tests ADNlcT21 en population générale comportaient des biais méthodologiques importants notamment en termes de population incluse (âge, facteurs de risque de T21, etc.). Le choix a donc été fait de retenir une sensibilité et une spécificité égales à celles issues de la méta-analyse de la HAS sur les études de performances portant sur des populations à haut risque (population plus large, en faisant l'hypothèse que la sensibilité et la spécificité des tests ADNlcT21 ne varient pas en fonction des populations). Cela a pu conduire à surestimer les résultats de la stratégie universelle en termes de nombre de trisomies 21 diagnostiquées en prénatal notamment.

Par ailleurs, par soucis de simplification, de clarté et de transparence, et/ou par manque de données, le modèle ne prend pas en compte certaines variables susceptibles d'influencer les préférences des femmes enceintes ou les coûts, telles que :

- la durée du dépistage⁴⁵ ;
- l'éventuelle anxiété générée chez la femme par une information faussée (ex : générée par un faux-positif), ou éventuellement par le fait d'avoir à recourir à un examen invasif, ou même causée par la complexification de l'information qui lui est délivrée⁴⁶ ;
- l'éventuelle perte d'information portant sur d'autres anomalies chromosomiques (dont les T13 et T18) ;
- les coûts indirects (la perte de productivité via les arrêts de travail notamment) ;
- en cas de tests ADNlcT21 ininterprétables (2 échecs), les femmes sont supposées sortir du dépistage et aller dans un état « Echec » ce qui pourrait ne pas refléter les pratiques en vie réelle⁴⁷ ;

⁴⁵ Par exemple, pour les femmes présentant un risque supérieur à 1/250 et dont le fœtus est bien porteur d'une trisomie 21, la réalisation d'un test ADNlcT21 introduit une étape supplémentaire dans le dépistage qui va retarder le diagnostic.

⁴⁶ Par exemple, l'introduction de la notion de risque intermédiaire revient pour les femmes enceintes à complexifier l'information qu'elle reçoit tout en allongeant la durée du dépistage, ce qui est susceptible de générer de l'anxiété.

⁴⁷ En pratiques réelles, et en fonction du nombre de SA et de la procédure de dépistage retenue, ces femmes pourront éventuellement se voir proposer un dosage des marqueurs sériques ou un examen invasif à visée diagnostique. En l'absence de données à ce sujet, ceci n'a pas été modélisé et a pu potentiellement amener à sous-estimer le coût total associé à la stratégie universelle en particulier.

- le coût de la prévention de l'allo-immunisation rhésus après prélèvement (injection de gammaglobulines anti-D) pour les femmes rhésus négatif présentant un risque n'a pas été pris en compte dans l'analyse ;
- l'impact organisationnel généré par une nouvelle étape dans le parcours de dépistage (p.ex. de besoin en conseils génétiques⁴⁸, de formation⁴⁹, etc.).

De plus, l'échographie du 2^e trimestre n'a pas été prise en compte en analyse de référence. Selon le rapport d'activité scientifique de l'ABM (9), l'échographie du 2^e trimestre permet d'identifier environ un quart des T21 diagnostiquées en phase prénatale (477 sur 1 956 T21 diagnostiquées en prénatal en 2014). Le parcours des femmes enceintes n'étant pas connu (dépistage standard non réalisé, dépistage standard positif avec souhait de ne pas réaliser le caryotype fœtal, ou faux négatif du dépistage standard), il est donc impossible de déterminer l'impact de l'introduction du test ADNlcT21 sur le nombre d'identifications de T21 lors de l'échographique du 2^e trimestre.

Enfin, il est important de rappeler que le modèle ne prend pas en compte les situations particulières, telles que le dépistage en cas de grossesse multiple ou de don d'ovocytes, les cas où le suivi de grossesse débute tardivement, les dosages des marqueurs sériques atypiques, ainsi que les femmes enceintes ayant un profil particulier (p.ex. femmes enceintes âgées de plus de 38 ans n'ayant pu bénéficier des marqueurs sériques, femmes enceintes ayant un antécédent de grossesse avec aneuploïdie, couple porteur d'une translocation robertsonienne, autres cas particuliers).

Afin de s'assurer de la cohérence de l'évaluation, les résultats ont été comparés à ceux de deux études identifiées durant la revue systématique de la littérature internationale portant sur les études médico-économiques évaluant la place des tests ADNlcT21 dans la stratégie de dépistage de la T21 : une étude développée par le KCE en Belgique en 2014 (65) et une étude britannique effectuée par l'*University College de Londres (University College of London)* en 2016 (54). Aucune étude française n'a été identifiée. Les résultats de ces études en termes de nombre de pertes fœtales associées aux examens invasifs, de nombre de T21 fœtales diagnostiquées et de coût total sont cohérents avec ceux de notre analyse.

⁴⁸ L'introduction des tests ADNlcT21 peut avoir un impact sur le nombre de situations dans lesquelles le recours à un avis d'expert sera nécessaire (par exemple, en cas de résultat ininterprétable d'un test ADNlcT21).

⁴⁹ La mise à disposition des tests ADNlcT21 pourrait nécessiter la mise en place de formations des professionnels de santé.

6. État des lieux sur les préférences concernant l'introduction des tests ADNlcT21 dans le dépistage de la T21 fœtale

6.1 Objectifs

L'objectif de cette partie est de faire un état des lieux des préférences sociétales quant à l'intégration des nouveaux tests ADNlcT21 dans le dépistage de la T21 fœtale à partir des données de la littérature identifiées.

Il est à noter que seules les questions relatives aux préférences quant à l'introduction des tests ADNlcT21 dans le dépistage de la T21 fœtale sont abordées dans cette partie. Les questions relatives au vécu des femmes enceintes identifiées à haut risque de T21 fœtale ou à la compréhension des tests ADNlcT21 sont abordées dans la partie suivante.

6.2 Méthode

La place du dépistage et les choix en matière de reproduction (concernant le recours au dépistage prénatal de la T21 ou à l'IMG) sont très différents d'un pays à l'autre. Les études françaises ont donc été privilégiées :

- Une recherche très spécifique sur la base de données CAIRN a été faite afin d'identifier les études publiées concernant le dépistage de la T21 fœtale ;
- Les études en cours en France ont également été recherchées.

Aucune étude sur les préférences sociétales n'a été identifiée via la recherche sur CAIRN entre 2006 et le 20 juin 2016.

Des études françaises ont pu être identifiées par les experts consultés dans le cadre des groupes de travail et de lecture ainsi que du Comité qualité de données :

- une étude en cours dont les résultats n'ont pas été publiés ;
- une étude française publiée.

Considérant le peu d'études françaises, les études étrangères portant sur les préférences et leur bibliographie identifiées dans les différents listings de recherche documentaire (éthique, économique et politique de santé principalement) ont été analysées.

Une recherche documentaire systématique dans les bases de données internationales n'a pas été mise en œuvre. La méthode a été définie de façon à alimenter la réflexion sur les enjeux en termes de prise en compte des préférences sociétales, mais elle n'avait pas vocation à permettre une analyse exhaustive et systématique de la littérature sur les préférences sociétales.

Les études françaises sont présentées en détail tandis qu'une synthèse des constats et tendances observées à partir de l'analyse des études étrangères est présentée.

6.3 Etudes françaises

6.3.1 Anselem *et al.*, 2016

► Présentation de l'étude

L'étude d'Anselem *et al.* publiée en 2016 (89) a pour objectif d'identifier les déterminants associés à la réalisation d'un dépistage prénatal de la T21 par un test ADNlcT21 dans la population des femmes enceintes à haut risque de T21 fœtale.

Cette étude prospective a été réalisée au sein d'un CPDPN entre le 15 juillet 2014 et le 15 décembre 2014. Une consultation avec un médecin sénior gynécologue-obstétricien et une

sage-femme est proposée aux femmes enceintes présentant un haut risque de T21 fœtale au cours de laquelle elles sont informées sur la possibilité de recourir aux options suivantes : un examen invasif à visée diagnostique, une échographie supplémentaire afin de rechercher des signes d'appel échographiques mineurs de T21 fœtale ou un prélèvement sanguin en vue d'un test ADNlcT21.

Concernant les tests ADNlcT21, les éléments suivants sont présentés :

- le test ADNlcT21 porte sur les T21, T13 et T18 avec une valeur prédictive positive de 99 % et une valeur prédictive négative de 99,8 % ;
- un examen invasif est nécessaire pour confirmer une T21 fœtale après un test ADNlcT21 positif ;
- le résultat d'un test ADNlcT21 est ininterprétable en raison d'une fraction fœtale circulante trop faible dans 1 % des cas ;
- le délai de rendu des résultats est d'une à deux semaines ;
- le coût, à la charge des femmes enceintes ou des couples, a varié de 800 € à 650 €.

Les informations recueillies, par un médecin sénior, concernaient le choix de la femme enceinte et, le cas échéant, le (les) motif(s) de non recours au test ADNlcT21 exprimé(s) de façon spontanée ou après incitation à être précisé(s) au cours de l'entretien. Par ailleurs, les facteurs individuels susceptibles d'avoir un impact sur les choix (caractéristiques maternelles et catégorie socio-professionnelle du couple) et les résultats des tests ont été collectés.

► Résultats et conclusions

Sur la période d'étude, 99 femmes enceintes étaient à haut risque de T21 fœtale (risque estimé $\geq 1/250$ après un dépistage combiné du 1^{er} trimestre, séquentiel intégré ou par les marqueurs sériques du 2^e trimestre seuls). Un test ADNlcT21 a été proposé à 95 de ces femmes⁵⁰. Parmi ces femmes, 43 (45,3 %) ont souhaité un test ADNlcT21, 31 un examen invasif à visée diagnostique, 19 une échographie complémentaire et deux ont arrêté les tests.

Les motifs avancés par les femmes enceintes pour ne pas recourir à un test ADNlcT21 étaient : le coût (57,7 %), le fait qu'il ne s'agit pas d'un examen de certitude (44,2 %), le fait que ce test soit ciblé (3,8 %), la volonté de ne pas poursuivre le dépistage (choix exprimé par six femmes) et le délai d'attente pour les résultats (1,9 %).

Les auteurs concluaient que le coût est le principal motif avancé pour ne pas réaliser un test ADNlcT21⁵¹. Ils soulignaient également l'importance d'une information complète et loyale sur les différentes options. Pour certains couples, le choix de ne pas réaliser un test ADNlcT21 était motivé par d'autres raisons que le coût : souhait d'un diagnostic ou d'un examen permettant d'obtenir une information non ciblée sur les trisomies 13, 18 et 21.

L'étude ne précisait ni le risque associé à un examen invasif, ni la façon dont l'échographie supplémentaire a été présentée aux femmes enceintes. En outre, la façon dont les femmes enceintes étaient informées dans le cadre de cette étude pourrait ne pas correspondre à celle qui sera proposée à l'ensemble des femmes enceintes (CPDPN en présence d'un médecin sénior et d'une sage-femme formés à informer sur ces tests et en ayant une bonne connaissance). Cette étude unicentrique sur un effectif relativement faible réalisée dans un contexte où les tests ADNlcT21 sont à la charge des couples ne permet pas d'élaborer des conclusions applicables à la population française dans un contexte où ces tests seraient recommandés et pris en charge par l'assurance maladie.

Cette étude a l'intérêt de confirmer dans le contexte français l'importance de l'information sur le dépistage à chaque étape et les difficultés que cela pose : six femmes pourraient ne pas

⁵⁰ Les quatre femmes enceintes à qui le test n'a pas été proposé présentaient des difficultés de compréhension liée ou non à la langue.

⁵¹ Les auteurs notent que parmi les femmes ayant avancé l'absence de diagnostic de certitude comme motif pour ne pas opter pour un test ADNlcT21, seules 69,6 % ont opté pour un examen invasif à visée diagnostique. Pour eux, cela pourrait traduire que ces femmes enceintes ne souhaitaient pas mentionner le coût du test comme frein ou estimaient que le coût n'est pas justifié en l'absence d'un examen de certitude.

avoir pu exercer leur libre choix en amont des tests de dépistage et quatre n'ont pas pu se voir proposer un test ADNlcT21 en raison de problèmes de compréhension. Cette étude montre également, qu'en dehors du coût, d'autres facteurs peuvent influencer les choix et que toutes les femmes enceintes présentant un risque estimé de T21 fœtale supérieur à 1/250 ne souhaitent pas nécessairement un test ADNlcT21 en 1^{re} intention.

6.3.2 SAFE 21

► Présentation de l'étude SAFE 21 et des questionnaires de préférences

Le projet STIC (Soutien aux techniques innovantes et coûteuses) SAFE 21, coordonné par l'équipe du Pr Salomon à l'hôpital Necker-Enfants malades à Paris, est une étude nationale multicentrique (69 centres en France) randomisée qui a pour objectif d'évaluer l'utilisation des tests ADNlcT21 chez les femmes enceintes à haut risque de T21 fœtale (défini par un seuil de risque au dépistage combiné du 1^{er} trimestre ou séquentiel intégré $\geq 1/250$).

L'étude SAFE 21 intègre un volet sur les préférences des femmes enceintes à haut risque de T21 fœtale dont l'objectif est d'analyser, par l'intermédiaire de questionnaires médico-psycho-sociaux dédiés, les préférences de ces femmes entre un examen invasif à visée diagnostique apportant une certitude au prix d'un très faible risque de perte fœtale et un test ADNlcT21.

L'étude des préférences des femmes enceintes se fondait sur deux questionnaires :

- le premier a été proposé aux femmes enceintes à haut risque de T21 fœtale à la suite du dépistage combiné du 1^{er} trimestre ou séquentiel intégré pouvant potentiellement être recrutées dans l'étude randomisée, qu'elles acceptent ou non ensuite la randomisation ;
- le second a été proposé aux femmes ayant participé à l'étude après la naissance de leur enfant.

Dans ces deux questionnaires, une présentation des tests proposés dans le cadre de l'étude randomisée a été faite. Le test ADNlcT21 était présenté comme permettant d'avoir une information « PRESQUE CERTAINE » sur la trisomie 21, identifiant 99 % des trisomies 21. L'examen de diagnostic était, quant à lui, présenté comme permettant de savoir avec « CERTITUDE » s'il y a une trisomie 21 ou une autre anomalie des chromosomes. Et il était mentionné que cet examen nécessite de faire une ponction d'un peu de placenta ou de liquide amniotique comportant un risque de fausse-couche (1 femme sur 100 environ).

Questionnaire pré-randomisation

Une 1^{re} partie du questionnaire était consacrée aux tests de dépistage ayant conduit à l'identification du haut risque de trisomie 21 fœtale :

- Les femmes enceintes étaient interrogées sur l'information qu'elles avaient reçue en amont du dépistage combiné du 1^{er} trimestre (avant la réalisation de l'échographie avec mesure de la clarté nucale et avant la réalisation du dosage des marqueurs sériques). Elles étaient également invitées à qualifier si le professionnel de santé a eu une démarche valorisant ou non leur libre choix et à préciser comment elles avaient pris leur décision.
- Elles devaient indiquer si elles étaient satisfaites de l'annonce du résultat, ce qu'elles en avaient compris et si elles avaient déjà pris ou non une décision quant à l'étape suivante.
- Des questions portaient sur leur attitude par rapport à l'examen invasif à visée diagnostique (risque de perte fœtale vs possibilité d'avoir un enfant porteur d'une T21). Les répondantes devaient également préciser leur niveau d'accord avec différentes propositions mettant en perspective :
 - le risque de perte fœtale et l'anxiété de ne pas savoir avec certitude ;
 - le choix de faire l'examen à visée diagnostique et les décisions suivantes quant à la poursuite de la grossesse.

Les deux parties suivantes du questionnaire portaient sur les tests ADNlcT21 (qualifié de « nouveau test de détection de la T21 ») : l'une s'intéressait à l'attitude des femmes enceintes par rapport à ces tests et l'autre à leur attitude par rapport à l'étude réalisée sur ce test. Les répondantes étaient interrogées sur la façon dont elles percevaient l'arbitrage entre une information complète et certaine présentant un risque et une information presque certaine et incomplète, mais sans risque ainsi que sur leur préférence entre les différentes options : ne rien faire, faire un examen invasif à visée diagnostique ou un test ADNlcT21. Les questions posées sur l'étude cherchaient également à savoir si les femmes enceintes à haut risque de T21 avaient une préférence ou non en amont de la randomisation.

Une dernière partie était consacrée au recueil d'informations démographiques : âge, parité, niveau d'étude, histoire personnelle concernant la réalisation d'un examen invasif à visée diagnostique lors d'une précédente grossesse et importance accordée à la religion.

Questionnaire post-accouchement

La 1^{re} partie du questionnaire était spécifique au test réalisé dans le cadre de l'étude randomisée :

- pour les femmes enceintes ayant eu un test ADNlcT21, les questions portaient sur leur choix en l'absence de ce test, leur attitude vis-à-vis de l'IMG (moment pendant la grossesse auquel elles y ont éventuellement pensé), leur anxiété, leur perception du risque de perte fœtale liée à l'examen à visée diagnostique et l'attitude du professionnel de santé à l'issue du dépistage (ex. volonté de faire un autre examen et proposition de poursuivre ou non les examens) ;
- pour les femmes enceintes ayant eu un examen invasif à visée diagnostique, les questions portaient sur leur perception du risque de perte fœtale lié à cet examen, leur attitude vis-à-vis de l'IMG (moment pendant la grossesse auquel elles y ont éventuellement pensé) et leur état d'esprit après le résultat.

La seconde partie du questionnaire plaçait les répondantes en situation hypothétique d'une nouvelle grossesse dans laquelle, après identification d'un haut risque de T21 fœtale, elles seraient amenées à devoir choisir entre un test ADNlcT21 et un examen invasif à visée diagnostique. Elles devaient s'exprimer sur leurs préférences entre les différentes options et leur choix s'il n'était pas possible de réaliser un examen invasif à visée diagnostique à la suite d'un test ADNlcT21 négatif.

Trois questions cherchaient à évaluer la disposition à payer des répondantes en leur demandant combien elles seraient prêtes à payer au maximum pour un examen à visée diagnostique et un test ADNlcT21 si ces derniers n'étaient pas remboursés. Une information sur les revenus du couple était recueillie.

► Résultats et conclusions

L'équipe coordonnant l'étude SAFE 21 a présenté, entre autres informations, lors de la 2^e réunion du groupe de travail le 6 octobre 2016, les premiers résultats du volet sur les préférences, portant sur le questionnaire pré-test.

A ce jour, les résultats de cette étude sont en cours d'analyse.

6.4 Etudes étrangères

Synthèse

Vingt-quatre études étrangères portant sur les préférences ont pu être identifiées et analysées :

- 23 études réalisées dans cinq pays différents (Royaume-Uni, États-Unis, Pays-Bas, Japon, Chine) et une étude internationale (neuf pays, autres que la France) ;
- portant sur les préférences des femmes enceintes +/- leur partenaire (13/24) (dont principalement celles à haut risque de T21 fœtale (6/14)), de la population générale (3/24) et des professionnels de santé (5/24) ou visant à comparer plusieurs points de vue, notamment celui des femmes enceintes et des professionnels de santé (4/24).

Ces études ont majoritairement souligné une attitude globalement positive quant à l'introduction des tests ADNlcT21. Elles insistaient également sur l'importance de l'information compte tenu de la variabilité des préférences voire d'une certaine ambivalence à l'égard de ces tests ou du dépistage en général. Ces études apparaissent toutefois difficilement comparables et différentes sur de nombreux points (populations d'étude, définition des seuils de risque de T21 fœtale dans les études sur les femmes enceintes, méthode, objectif). Toutes présentaient des biais et des limites à prendre en compte.

Les principales conclusions portent sur :

- l'impact et donc l'importance de l'information et de la présentation des tests ADNlcT21 qui est faite aux femmes enceintes, mais également aux professionnels de santé ;
- la variabilité des préférences entre femmes enceintes, entre professionnels de santé et entre professionnels et femmes enceintes.

Le cas échéant, et compte tenu de l'importance de la prise en charge financière des tests sur l'accessibilité et l'équité d'accès, il convient de souligner que les préférences en matière de dépistage peuvent être orientées par l'histoire personnelle et les facteurs individuels dont notamment l'estimation du risque de T21, la mesure de la clarté nucale, l'âge maternel, le mode de conception (AMP vs naturelle), la parité, l'attitude face à l'IMG ou le moment de réalisation des tests.

6.4.1 Études identifiées et plan d'analyse

Vingt-trois études⁵² portant sur les préférences sociétales dans un pays en particulier ont pu être identifiées. Ces études étaient issues de cinq pays (Royaume-Uni, États-Unis, Pays-Bas, Japon, Chine). Une étude portant sur la comparaison de plusieurs pays (hors France) a également pu être identifiée. Ces différentes études s'intéressaient aux préférences des femmes enceintes, de leur partenaire, de la population générale et des professionnels de santé. Certaines de ces études comparaient plusieurs points de vue (Tableau 66).

⁵² Une étude américaine, publiée en 2001, portant sur les préférences des femmes enceintes à haut risque, a également été identifiée. Cette étude n'a pas été retenue en raison de la date de publication laissant supposer que les tests présentés aux femmes dans le cadre d'un questionnaire de préférence ne correspondent pas aux tests ADNlcT21 (90).

Tableau 66 Panorama des études étrangères identifiées

Pays	Nombres d'études	Population d'analyse
Royaume-Uni	7 études (78, 82, 91-95).	Femmes à haut risque ou risque intermédiaire de T21 fœtale Femmes enceintes indépendamment du risque estimé de T21 fœtale Femmes enceintes et leur partenaire en amont du dépistage de la T21 fœtale Professionnels de santé Femmes enceintes vs professionnels de santé Population en âge de procréer
États-Unis	9 études (96-104)	Femmes enceintes indépendamment du risque estimé de T21 fœtale Femmes à haut risque de T21 fœtale Population adulte en âge de procréer Professionnels de santé Population générale
Pays-Bas	5 études (105-109)	Femmes enceintes en amont du dépistage de la T21 fœtale Femmes enceintes ne voulant pas faire un dépistage combiné du 1 ^{er} trimestre Femmes enceintes et leur partenaire (principalement femmes enceintes à bas risque de T21 fœtale) Femmes enceintes à bas risque de T21 fœtale et femmes désirant ultérieurement avoir des enfants
Japon	1 étude (110)	Femmes enceintes vs professionnels de santé
Chine (Hong-Kong)	1 étude (111)	Femmes à haut risque de T21 fœtale
Comparaisons internationales	1 étude (112)	Femmes enceintes vs professionnels de santé

Pour rendre compte de ces études, une synthèse des différentes études adoptant le même point de vue est proposée.

6.4.2 Etudes portant sur les préférences des « utilisateurs » potentiels des tests ADNlcT21

Synthèse

Seize études étrangères réalisées dans quatre pays distincts et portant sur les préférences et les choix des utilisateurs potentiels des tests ADNlcT21, en premier lieu les femmes enceintes (13/16), ont pu être identifiées. Sur les 13 études interrogeant des femmes enceintes ou leur partenaire, une majorité portait sur des femmes enceintes à haut risque de T21 fœtale (6/13). La définition du haut risque variait néanmoins d'une étude à l'autre.

Les résultats de ces 16 études étaient très variables : la préférence exprimée pour les tests ADNlcT21 variait de 30 % à plus de 80 % selon les études. Les réponses étaient également très variables sur la place de ces tests : en remplacement des tests de dépistage standards, en complément ou remplacement des tests diagnostiques.

En considérant les limites des études et leur faible applicabilité d'un contexte à un autre, la mise en perspective de ces études a néanmoins permis de :

- montrer que la présentation des tests ADNlcT21 (performance, financement, équivalent ou non à caryotype fœtal, temps de la procédure de dépistage, nécessité d'une confirmation diagnostique, complétude de l'information, etc.) a un impact déterminant sur les choix exprimés ;
- faire les constats suivants :
 - Pour les femmes enceintes (ou les couples), la préférence pour les tests ADNlcT21 semblerait globalement plus élevée lorsque les répondants s'expriment en situation hypothétique de choix qu'en situation réelle.
 - En situation de choix effectifs, les femmes enceintes à risque intermédiaire sembleraient plus enclines à recourir à un test ADNlcT21 que les femmes enceintes à haut risque devant renoncer à un examen invasif à visée diagnostique ou un autre test de dépistage.
 - En situation de choix hypothétiques, la préférence pour les tests ADNlcT21 semblerait plus forte lorsque les répondants sont directement concernés, au moment de l'étude, par le dépistage de la T21 fœtale (ex. femmes enceintes et partenaires vs population générale).
 - Différents facteurs prédictifs des choix ont pu être mis en évidence dont l'estimation du risque de T21 fœtale et la mesure de la clarté nucale, l'âge maternel, le mode de conception (AMP vs naturelle), la parité, l'origine ethnique, la prise en charge des tests, l'attitude face à l'IMG ou l'âge gestationnel au moment de la réalisation des tests.
 - La situation et l'histoire personnelle des répondants sembleraient également affecter les préférences. Or, aucune étude portant sur les parents d'enfants porteurs d'une T21 n'a pu être identifiée. Leur point de vue pourrait être différent.

► Etudes portant spécifiquement sur les femmes enceintes à haut risque et/ou à risque intermédiaire de T21 fœtale

Six études portant sur les préférences des femmes enceintes considérées à haut risque de T21 fœtale ont été identifiées et trois de ces études analysaient également les choix des femmes enceintes considérées à risque intermédiaire de T21 fœtale.

Parmi ces études, trois ont été réalisées aux États-Unis, deux au Royaume-Uni et une à Hong-Kong. Les principales caractéristiques et résultats de ces études sont présentés dans le **Erreur ! Source du renvoi introuvable.**

Tableau 67 Principales caractéristiques des études identifiées portant sur les préférences des femmes enceintes à haut risque ou à risque intermédiaire de T21 fœtale

Auteurs, année, Pays	Objectif, méthode	Population d'analyse	choix	Description tests ADNlcT21	Principaux résultats
<p>Gil et al., 2016 et Gil et al., 2015</p> <p>Royaume-Uni</p> <p>(78, 82)</p>	<p>Objectif : Evaluer l'impact de l'introduction d'un test ADNlcT21 pour les femmes enceintes à haut risque ($\geq 1/100$) et à risque intermédiaire entre 1/101 et 1/2500).</p> <p>Méthode : étude observationnelle.</p>	<p>Gil et al. 2016 : 11 692 femmes enceintes sur la période 2013-2015 dont 460 (3,9 %) à haut risque de T21 fœtale ($\geq 1/100$), 3 552 (30,4 %) à risque intermédiaire de T21 fœtale (1/101-1/2 500) et 7 980 (65,7 %) à bas risque de T21 fœtale, âge gestationnel > à 11-13 semaines.</p> <p>Gil et al. 2015 : Entre 2013 et 2014 : 6 651 femmes enceintes dont 260 (3,9%) à haut risque, 2 017 (30,3%) à risque intermédiaire et 4 374 (65,8%) à bas risque de T21 fœtale.</p>	<p>Effectifs entre plusieurs options :</p> <p><i>Haut risque de T21 fœtale ($\geq 1/100$) :</i> caryotype fœtal ou test ADNlcT21 ou arrêt du dépistage.</p> <p><i>Risque intermédiaire de T21 fœtale (entre 1/101 et 1/2 500) :</i> - test ADNlcT21 ou arrêt du dépistage</p>	<p>Test ADNlcT21 : -test non invasif plus performant que le dépistage combiné du 1^{er} trimestre, mais moins performant qu'un caryotype fœtal ; - détecte 99 % des T21 fœtales, mais ne donne aucune information sur les anomalies autres que T13 et T18 ; - résultats en 2 semaines ; - taux d'échec de 5 %.</p>	<p>Gil et al. 2016 : Femmes enceintes à haut risque de T21 fœtale : - 37,6 % de ces femmes enceintes ont opté pour le caryotype fœtal ; - 60 % pour le test ADNlcT21 ; - 2,4 % pour l'arrêt du dépistage.</p> <p>Par rapport à l'année précédente : réduction de 43 % des caryotypes fœtaux réalisés.</p> <p>Femmes enceintes à risque intermédiaire de T21 fœtale : - 91,5 % de ces femmes ont opté pour un test ADNlcT21 ; - 8,5 % pour l'arrêt du dépistage.</p> <p>Gil et al. 2015 : Femmes enceintes à haut risque de T21 fœtale : - 40 % de ces femmes ont opté pour un caryotype fœtal ; - 57,3 % pour un test ADNlcT21 ; - 2,7 % pour l'arrêt du dépistage.</p> <p>Réduction de 26,5 % des examens invasifs et de 94,1 % de l'arrêt du dépistage par rapport aux deux années précédentes.</p> <p>Femmes enceintes à risque intermédiaire de T21 fœtale : - 91,7 % de ces femmes ont opté pour un test ADNlcT21 ; - 8,3 % pour l'arrêt du dépistage.</p>
<p>Vahanian et al., 2014</p> <p>Etats-Unis</p> <p>(99)</p>	<p>Objectif : Evaluer les facteurs associés au choix de faire ou non un test ADNlcT21 chez les femmes enceintes présentant un ou plusieurs facteurs de risque de T21 fœtale.</p> <p>Méthode : étude</p>	<p>235 femmes enceintes, âge gestationnel non précisé.</p> <p>Facteurs de sur T21 fœtale : âge, antécédents personnels ou familiaux d'anomalies chromosomiques, signes d'appel</p>	<p>Choix effectifs entre : dépistage standard (MS et échographie), ou caryotype fœtal ou test ADNlcT21.</p>	<p>Test ADNlcT21 : permet le dépistage des anomalies chromosomiques fœtales suivantes T21, T13 et T18, résultats obtenus en 7 jours ouvrés, à confirmer par un caryotype fœtal si positif, reste à charge pouvant aller</p>	<p>Principaux résultats : 40 % des femmes enceintes ont opté pour un test ADNlcT21. 60 % pour une autre option.</p>

	observationnelle rétrospective.	échographiques, résultat positif du dosage des marqueurs sériques.		jusqu'à 1000 \$.	
Taylor et al., 2014 Etats-Unis (102)	<u>Objectif</u> : Décrire les choix des femmes enceintes à haut risque de T21 fœtale et les limites des tests ADNlcT21. <u>Méthode</u> : étude observationnelle rétrospective.	961 femmes enceintes à haut risque de T21 fœtale, âge gestationnel non précisé. <i>Facteurs de risque de T21 fœtale</i> : signes d'appel échographiques, résultat du dépistage par les tests standards, âge >35 ans Dans l'étude, d'autres facteurs étaient pris en compte comme des facteurs de risque « mineurs » de T21 fœtale (diabète, anxiété, exposition tératogène, histoire familiale).	<u>Choix effectifs entre plusieurs options</u> : ne pas opter pour le dépistage ou l'arrêter ou le poursuivre par une échographie et/ou dosage des marqueurs sériques ou test ADNlcT21 ou caryotype fœtal.	<u>Test ADNlcT21</u> : Un nouveau test faisable à 10 semaines de grossesse, résultat séparant en deux catégories de risque de T21 fœtale (>99 % et <1/10000), taux d'échec 5 %, résultats sous 10-12 jours en moyenne et pouvant aller jusqu'à 17 jours.	<u>Principaux résultats</u> : 28 % des femmes enceintes ont opté pour un test ADNlcT21. 72 % pour une autre option (dont 32 % un caryotype fœtal, 55 % pour un dépistage standard et 13 % pour aucun test).
Chetty et al., 2013 Etats-Unis (103)	<u>Objectif</u> : Evaluer l'impact de l'introduction d'un test ADNlcT21 sur le choix des femmes enceintes à haut risque de T21 fœtale. <u>Méthode</u> : étude observationnelle rétrospective.	398 femmes enceintes à haut risque de T21 fœtale (125 après dépistage au 1 ^{er} trimestre et 214 au 2 ^e trimestre, 59 non précisée), âge gestationnel : 11- 24 semaines de grossesse (selon type de dépistage). 638 femmes enceintes à haut risque de T21 fœtale en année t-1.	<u>Choix effectifs entre</u> : Test ADNlcT21 ou caryotype fœtal.	<u>Test ADNlcT21</u> : une performance de 99 % pour la trisomie 21, résultats dans un délai de 10-14 jours.	<u>Choix des femmes enceintes en 2012-2013</u> : 39,2 % des femmes enceintes ont opté pour un caryotype fœtal ; 39,4 % pour un test ADNlcT21 ; 21,1 % pour un arrêt du dépistage. → sur les 158 tests ADNlcT21 réalisés, 5 tests positifs et 7 tests négatifs ont été suivis d'un caryotype fœtal. <u>Comparaison avec année précédente</u> : diminution du taux de caryotypes fœtaux (p=0,012) et des arrêts du dépistage (p≤0,001).
Chan et al., 2014 Chine (Hong Kong) (111)	<u>Objectif</u> : Evaluer la préférence pour un test ADNlcT21 après identification d'un haut risque de T21 fœtale (≥1/250). <u>Méthode</u> : étude observationnelle rétrospectives.	<i>Jan 2012-juin 2013</i> : 1251 femmes enceintes, âge gestationnel différent selon le dépistage antérieur au choix (72,3 % combiné du 1 ^{er} trimestre, 27,7 % dépistage réalisé au 2 ^e trimestre).	<u>Choix effectifs entre</u> : caryotype fœtal ou test ADNlcT21 ou arrêt des tests.	<u>Test ADNlcT21</u> : non pris en charge et réalisé dans un centre privé, performance 99 %, résultats 2 à 3 semaines transmis directement ou lors d'une consultation, caryotype fœtal si résultat positif.	<u>Principaux résultats</u> : <u>2012-2013</u> : 66,7 % des femmes enceintes ont opté pour un caryotype fœtal ; 28,9 % pour un test ADNlcT21 ; 4,4 % pour un arrêt du dépistage. <u>Par rapport à 2010-2011</u> : réduction significative de l'arrêt du dépistage (p< 0,001) (45 %) et réduction de 28 % du nombre de caryotypes fœtaux réalisés.

		<i>Juillet 2010-juin 2011</i> 862 femmes enceintes à haut risque de T21 foetale ($\geq 1/250$).			
--	--	--	--	--	--

Ces six études portaient sur les choix réellement effectués par des femmes enceintes dans un ou plusieurs centres médicaux après qu'elles aient été identifiées à haut risque ou à risque intermédiaire de T21 foetale. Les facteurs ou le seuil de risque retenus pour définir un haut risque de T21 foetale estimé par une procédure de dépistage standard n'étaient pas les mêmes selon les études (par ex. sur les seuils, 1/100 dans l'étude réalisée au Royaume-Uni, 1/250 dans une des études réalisées à Hong-Kong et une définition variable dans les trois études réalisées aux États-Unis). Les seuils retenus pour définir le risque intermédiaire variaient respectivement pour les taux de recours au dépistage présentés entre 1/101 et 1/2500 et entre 1/151 et 1/1000.

Dans ces études, les femmes enceintes à haut risque de T21 foetale optaient pour un test ADNlcT21 dans 28 % à 60 % des cas. Deux études rapportaient des taux de réalisation d'un test ADNlcT21 autour de 30 % (Taylor *et al.*, 2014 (102), Chan *et al.*, 2014 (111)), deux autres études autour de 40 % (Vahanian *et al.*, 2014 (99), Chetty *et al.*, 2013 (103)) et une étude, présentée dans deux articles, des taux d'environ 60 % (Gil *et al.*, 2015 (78), Gil *et al.*, 2016 (82)). Un caryotype foetal était choisi d'emblée par 30 à 40 % des femmes enceintes lorsque cette donnée était précisée. Les études incluant la participation des femmes enceintes considérées à risque intermédiaire de T21 foetale rapportaient des taux de réalisation d'un test ADNlcT21 allant de 91,5 % à 94 %. Les femmes enceintes n'optant pas pour un test ADNlcT21 ont arrêté les tests.

Ces études ont mis en évidence des facteurs prédictifs de choix des femmes enceintes, notamment l'attitude face à l'IMG, l'âge maternel et la parité, l'estimation du risque de T21 foetale et la mesure de la clarté nucale ou les facteurs les classant parmi un groupe à risque de T21 foetale, le moment où les résultats du dépistage étaient obtenus (1^{er} ou 2^e trimestre) et l'origine ethnique (voir Tableau 68). Certains de ces facteurs étaient présentés comme prédictifs du choix dans certaines études et pas dans d'autres, la taille des échantillons pouvant expliquer ces différences. Le rôle joué par le type d'assurance était présenté comme un facteur prédictif dans une étude (Vahanian *et al.*, 2014 (99)), mais pas dans une autre (Chetty *et al.* 2013 (103)). Le mode d'organisation pourrait également influencer les choix : faire un test ADNlcT21 le jour des résultats du dépistage standard ou à distance (Gil *et al.*, 2016 (82), Taylor *et al.*, 2014 (102)).

Le financement des différents tests n'était pas toujours clairement présenté (Gil *et al.*, 2015 (78), Gil *et al.*, 2016 (82)) et une analyse des choix en fonction des revenus des femmes enceintes ou des couples n'était pas proposée dans la plupart de ces études (Gil *et al.*, 2016 82, Vahanian *et al.*, 2014 (99), Taylor *et al.* 2014 (102), Chetty *et al.* 2013 (103)). La seule étude⁵³ proposant une analyse de la corrélation entre le revenu des femmes enceintes ou des couples et le choix de faire un test ADNlcT21 a mis en évidence un impact important du coût du test (Chan *et al.*, 2014 (111)).

Aucune de ces études n'a analysé de façon complète et systématique les motivations des choix.

⁵³ Il est à noter qu'une autre étude, ne portant pas spécifiquement sur les préférences des femmes enceintes, mais leur vécu (pris en compte dans l'évaluation des aspects éthiques), interrogeait également les femmes enceintes sur leur préférence en termes de stratégie de dépistage pour une future grossesse : 57,8 % préféreraient que le test ADNlcT21 soit fait après un dépistage standard et 30,4 % préféreraient que le test ADNlcT21 soit proposé en 1^{re} intention. Pour les auteurs, le fait que les tests ADNlcT21 soient payants a eu un impact fort dans les préférences en termes d'options de dépistage. Une baisse du coût de ces tests pourrait se traduire par une modification des préférences des femmes enceintes. Néanmoins, aucune des questions posées ne permet d'étayer cette conclusion et les motivations des choix n'étaient pas analysées (Kou *et al.*, 2015 (113)).

Tableau 68 Facteurs prédictifs ou influençant les choix

Auteurs, année, pays	Facteurs prédictifs
<p>Gil et al., 2016 Royaume-Uni (82)</p> <p>Gil et al., 2015 Royaume-Uni (78)</p>	<p><i>Femmes enceintes à haut risque de T21 foetale :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - estimation du seuil de risque de T21 foetale ; - estimation de la CN ; - origine ethnique ; - résultats non obtenus le jour même (arrêt) ; - attitude face à l'IMG. <p><i>Femmes enceintes à risque intermédiaire de T21 foetale :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - âge maternel ; - estimation du seuil de risque de T21 foetale ; - origine ethnique (afro-caribéenne) ; - autres facteurs : le fait d'être fumeur, d'être infertile, la parité et de recevoir les résultats non le jour même.
<p>Vahanian et al., 2014 États-Unis (99)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - origine ethnique ; - type d'assurance ; - multiplicité des facteurs de risque de T21 foetale.
<p>Taylor et al., 2014 États-Unis (102)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - présence de facteurs de risque de T21 foetale ; - estimation du seuil de risque de T21 foetale (femmes enceintes à haut risque de T21 foetale plus enclines à choisir un caryotype foetal) ; - délai pour l'obtention des résultats. <p>Pas de différence significative mise en évidence selon l'ethnie, le type d'assurance, l'âge maternel, l'âge gestationnel.</p>
<p>Chetty et al., 2013 États Unis (103)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - origine ethnique ; - moment où le résultat du dépistage standard est obtenu (1^{er} ou 2^e trimestre de grossesse). <p><u>Facteurs non prédictifs</u> : âge et type d'assurance.</p>
<p>Chan et al., 2014 Chine (Hong-Kong) (111)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - âge maternel ; - revenu des parents ; - trimestre au cours duquel le dépistage est réalisé ; - estimation du seuil de risque de T21 foetale ; - mesure de la clarté nucale $\geq 3,5$ mm ; - mode de conception ; - parité.

La plupart des études ne précisait pas si les femmes enceintes ont eu recours ou auraient souhaité poursuivre le dépistage par un caryotype foetal après un test ADNict21 négatif dans les différents groupes (Gil et al., 2015 (78), Gil et al. 2016 (82), Vahanian et al., (2014) (99), Taylor et al. 2014 (102), Chan et al., 2014 (111)). Une étude précise que sept caryotypes foetaux ont été réalisés après un test ADNict21 négatif, mais ne discute pas cette donnée (Chetty et al., 2013 (103)).

Certaines de ces études comparaient les choix faits entre une cohorte de femmes enceintes sur deux années différentes l'année t et une autre l'année t-1, année au cours de laquelle les tests ADNict21 n'étaient pas disponibles (Gil et al., 2015 78, Gil et al. 2016 (82), Chetty et al., 2013 (103), Chan et al., 2014 (111)). Les données présentées pouvaient révéler une différence importante entre le nombre de femmes enceintes à haut risque de T21 foetale entre les années t et t-1 sans qu'elle ne soit explicitée (Chetty et al. 2013 (103)). La baisse du nombre d'examen invasifs à visée diagnostique était de 26,5 % entre 2013 et 2014 et de 43 %, entre 2013 et 2015, dans les deux études de Gil et al. La différence observée d'une étude à l'autre n'a pas été explicitée (Gil et al. 2015 (78), Gil et al., 2016 (82)). Pour les études réalisées aux États-Unis, la question de la généralisation des résultats se pose, la réalisation des tests au 2nd trimestre de grossesse (dosage des marqueurs sériques et échographie) étant présentée comme une option (Vahanian et al. 2014 (99), Taylor et al. 2014 (102), Chetty et al., 2013 (103)). Ces comparaisons doivent être interprétées avec précaution.

Dans toutes ces études, le niveau de connaissance des femmes enceintes sur le test ADNlcT21 avant la consultation de conseil génétique (ou le choix) n'était pas précisé et il n'est pas possible de savoir si les femmes enceintes avaient une préférence en amont.

► **Etudes portant plus spécifiquement sur les femmes enceintes à bas risque de T21 fœtale, leur partenaire ou femmes « désirant avoir un enfant »**

Deux études réalisées aux Pays Bas sur les préférences des femmes enceintes à bas risque de T21 fœtale ont été identifiées. Les principales caractéristiques de ces études sont présentées dans Tableau 69.

Tableau 69 Principales caractéristiques des études identifiées portant sur les préférences des femmes enceintes à bas risque de T21 fœtale ou de leur partenaire

Auteurs, année, Pays	Objectif, méthode	Population d'analyse	choix	Description tests ADNlcT21	Résultats
Van Schendel et al. 2014 Pays bas (106)	Objectif : Evaluer l'attitude des femmes enceintes à bas risque de T21 et de leur partenaire à l'égard du test ADNlcT21 et leur point de vue sur le dépistage en général. Méthode : focus groupes et entretiens semi-structurés (méthode qualitative de recueil des points de vue).	60 participants Focus groupes : 28 femmes enceintes à bas risque de T21 fœtale et 19 partenaires, (grossesse >22 semaines). Définition du bas risque : <1/200 ou femmes enceintes non dépistées. Entretiens : 13 femmes enceintes dont 7 à haut risque de T21 fœtale (seuil ≥1/200).	Hypothétiques.	Non retranscrite.	Test ADNlcT21 vs dépistage combiné du 1^{er} trimestre : Attitude initiale très positive. Les participants estimaient que ces tests pourraient faire augmenter le recours au dépistage.
Kooij et al. 2008 Pays-Bas (107)	Objectif : Révéler l'opinion des femmes enceintes sur les tests ADNlcT21 (en développement). Méthode : questionnaire soumis à deux groupes de femmes (femmes enceintes à bas risque de T21 et femmes considérées comme « désirant avoir un enfant plus tard »).	200 femmes : 100 femmes enceintes à bas risque de T21 fœtale après dépistage et à + de 20 semaines de grossesse et 100 étudiantes en master santé.	Hypothétiques.	Test ADNlcT21 : performance très élevée rendant une confirmation diagnostique par examen invasif non nécessaire.	Une attitude générale positive à l'égard de ces tests. Résultats : Ces tests devraient être proposés à toutes les femmes enceintes pour 81 % des femmes enceintes et pour 49 % des étudiantes (p<0,05). Ces tests devraient occuper une place importante dans le dépistage pour 92 % des femmes enceintes et 89 % des étudiantes.

Le contexte des études est à prendre en compte : aux Pays-Bas, le dépistage de la trisomie 21 fœtale est remboursé seulement pour les femmes enceintes de plus de 36 ans et il repré-

sente un coût d'environ 150 €. Le taux de femmes enceintes réalisant un dépistage au niveau national était d'environ 25 % au moment de la réalisation de ces études (Van Schendel *et al.*, 2014 (106), Kooij *et al.*, 2008 (107)).

Ces deux études mettaient en évidence que les répondants avaient une attitude générale positive à l'égard des tests ADNlcT21, laquelle apparaissait toutefois devoir être nuancée. Une étude montrait que les étudiantes en médecine étaient par exemple moins enclines à considérer que l'utilisation des tests ADNlcT21 devrait être généralisée que les femmes enceintes (Kooij *et al.*, 2008 (107)) tandis que l'autre mettait en évidence que les femmes enceintes et leur partenaire considéraient que ces tests pouvaient avoir des impacts négatifs sur la société (moins respect de la décision des femmes enceintes, incidence sur la vie des personnes porteuses d'une T21 notamment) (Van Schendel *et al.*, 2014 (106)).

Concernant la présentation des tests proposée aux répondants, elle était peu complète et les assimilait à un caryotype fœtal dans l'étude de de Kooij *et al.* 2008 (107) et non retranscrite dans celle Van Schendel en 2014 (106). Dans cette étude, différentes méthodes de recueil des avis ont été mises en œuvre selon le risque de T21 fœtale considéré pour les femmes enceintes et le genre des répondants. L'impact de ces choix méthodologiques n'était pas discuté (106). Dans ces deux études, les participants ont exprimé des préférences sans être en situation réelle de choix et des biais de sélection ne peuvent être exclus. Les participants étaient volontaires et l'échantillon n'était pas représentatif de la population générale. Les critères de sélection des répondantes dans l'étude de Kooij *et al.* (107) permettant d'avoir des échantillons de 100 femmes enceintes et 100 étudiantes n'étaient pas explicités. Par ailleurs, la question de savoir quelle est la représentativité des étudiantes en médecine par rapport aux « femmes désirant avoir un enfant » se pose.

Si les résultats quantitatifs de ces études doivent être interprétés avec précaution, elles ont l'intérêt de mettre en évidence :

- des différences de préférences entre les femmes bien que l'origine de ces différences ne soit pas identifiable (ex. statut de ces femmes en termes de maternité ou type d'études poursuivies par les femmes non enceintes) (107) ;
- qu'une attitude positive à l'égard des tests ADNlcT21, en tant qu'utilisateur potentiel de ces tests, n'exclut pas des inquiétudes sur les implications sociales négatives de leur introduction (106).

► **Études portant sur les préférences des femmes enceintes (ou de leur partenaire) non sélectionnées sur une estimation du risque de T21 fœtale**

Les principales caractéristiques des études identifiées sont présentées dans Tableau 70.

Tableau 70 Principales caractéristiques des études identifiées portant sur les préférences des femmes enceintes (ou de leur partenaire) non sélectionnées sur une estimation du risque de T21 fœtale

Auteurs, année, Pays	Objectif, méthode	Population d'analyse	choix	Description tests ADNlcT21	Résultats
Lewis <i>et al.</i> , 2013 Royaume uni (92)	<u>Objectif</u> : Évaluer la perception des femmes enceintes et leur choix si les tests ADNlcT21 étaient utilisés en routine. <u>Méthode</u> : entretiens individuels semi-structurés.	40 femmes enceintes entre 20 et 34 semaines de grossesse. Dépistage déjà fait, femmes enceintes ayant un risque de T21 fœtale a priori différent et n'ayant pas fait les mêmes choix dans le cadre de la	Hypothétiques	<u>Tests ADNlcT21</u> : réalisables à 10 semaines de grossesse, fiabilité de 99 % et faible taux d'échec nécessitant de refaire le test, résultat disponible en 1	<u>Choix</u> : - 32/40 femmes enceintes feraient un test ADNlcT21 à la place du dépistage combiné du 1 ^{er} trimestre (dont la moitié de celles ne souhaitant pas recourir au dépistage dans le cadre de la grossesse en cours) ; - 3/40 étaient hésitantes. Pour la plupart, un test ADNlcT21 devrait être proposé à toutes les femmes

		grossesse en cours.		semaine à confirmer par un caryotype fœtal si positif.	enceintes et une confirmation avant une interruption de grossesse devrait être faite.
Carroll et al., 2013 Royaume Uni (93)	<u>Objectif</u> : Déterminer quantitativement les attributs des tests de dépistage qui ont le plus de valeur pour les couples. <u>Méthode</u> : Expérience en choix discret.	65 femmes enceintes et 40 partenaires interrogés (103 questionnaires complets). Questionnaire réalisé entre 8 et 16 semaines de grossesse. Réalisé en amont du dépistage.	Hypothétiques.	NS.	Préférence pour un test à performance élevée, réalisé plus tôt, moins coûteux et sans délai pour les résultats. Les attributs ayant le plus de poids dans les réponses étaient le coût et le taux de détection.
Tischler et al., 2011 États-Unis (100)	<u>Objectif</u> : Evaluer l'intérêt futur des femmes enceintes pour les tests ADNicT21 et les facteurs qui pourraient affecter leur choix concernant le dépistage. <u>Méthode</u> : questionnaires portant sur leurs préférences proposés après deux types de présentation des tests ADNicT21 l'une résumée et l'autre intégrant des points de discussion sur l'importance de la réflexion et d'un résultat précoce.	114 femmes enceintes au troisième trimestre de grossesse (+ de 24 semaines de grossesse).	Hypothétiques.	<u>Tests ADNicT21</u> : réalisable dès 7-10 semaines, mêmes performances que le caryotype fœtal et sans risque.	<u>Intérêt pour le test ADNicT21</u> : 71,9 % des femmes enceintes intéressées. 22,7 % ambivalentes. 5,4 % pas intéressées. <u>Test ADNicT21 vs dépistage proposé en 2011</u> : 30,6 % des femmes enceintes choisiraient un test ADNicT21, 41,4 % des femmes enceintes souhaiteraient avoir les deux et 19,8 % suivraient les recommandations de leur médecin. <u>Test ADNicT21 vs caryotype fœtal</u> : 30,9 % des femmes enceintes opteraient pour un test ADNicT21 seul, 3,6 % pour un caryotype fœtal, 33,6 % pour un test ADNicT21 avec confirmation si positif, 6,4 % pour les deux.
Verweij et al., 2013 Pays-Bas (105)	<u>Objectif</u> : Evaluer l'intérêt des femmes enceintes pour les tests ADNicT21 et estimer leur disposition à payer pour ce test. <u>Méthode</u> : questionnaire incluant des échelles visuelles analogiques.	147 femmes enceintes, âge gestationnel non précisé. <u>Choix réalisés dans le cadre de la grossesse en cours</u> : 54 % dépistage ; 5 % caryotype fœtal d'emblée ; 42 % aucun test.	Hypothétiques.	<u>Tests ADNicT21</u> : sans risque et avec une performance élevée (équivalente à un diagnostic, proche de 100 %).	<u>Choix si tests ADNicT21 disponibles</u> : 82 % des femmes enceintes montraient un intérêt pour ces tests, dont 57 % de celles n'ayant fait aucun test dans le cadre de la grossesse en cours. Pour 61 % des femmes enceintes, ces tests pourraient remplacer les examens invasifs à visée diagnostique et pour 22 % les tests de dépistage. 6,4 % préféreraient avoir aussi une échographie. <u>Disposition à payer moyenne</u> : 169 €.

Crombag et al. 2016 Pays-Bas (109)	Objectif : Analyser les raisons avancées par les femmes enceintes pour ne pas choisir le dépistage combiné du 1 ^{er} trimestre et leur choix dans une situation hypothétique de mise à disposition des tests ADNlcT21. Méthode : questionnaire écrit et focus groupes.	239 questionnaires 22 femmes enceintes dans 5 focus-groupes. Femmes enceintes ayant choisi de ne pas faire le dépistage combiné du 1 ^{er} trimestre (âge gestationnel non précisé).	Hypothétiques.	Non retranscrite.	Motifs de ne pas faire un dépistage combiné du 1^{er} trimestre et choix concernant un test ADNlcT21 : - En lien avec la nature des résultats du dépistage combiné du 1 ^{er} trimestre incertains (estimation d'un risque) (n=132/239) pouvant conduire à la réalisation d'un examen invasif (n=89/239) : respectivement 42 % et 39 % de ces femmes enceintes déclaraient qu'elles réaliseraient un test ADNlcT21. - En lien avec l'attitude des femmes enceintes à l'égard de l'interruption de grossesse (n=93/239) ou de la T21 (non considérée comme un handicap sévère) (n=30/239) : respectivement 17 % et 7 % de ces femmes déclaraient qu'elles réaliseraient un test ADNlcT21. Focus groupes : Pour certaines femmes enceintes, un test ADNlcT21 permettrait d'avoir une information sans risque et donc mieux se préparer à la naissance d'un enfant porteur de T21. Pour celles indiquant la peur d'être confrontées à une décision difficile, le dilemme semblait persister.
---	--	--	----------------	-------------------	---

* Méthode consistant à proposer aux répondants de choisir entre deux tests présentant certains niveaux d'attributs. L'expérience est reproduite plusieurs fois en faisant varier les niveaux des attributs des tests afin d'analyser les arbitrages opérés par les répondants face à la variation de ces attributs.

Cinq études ont été identifiées pour documenter la préférence des femmes enceintes ou de leur partenaire indépendamment du risque de T21 fœtale. Deux ont été réalisées aux États-Unis, une au Royaume-Uni et deux aux Pays-Bas. Quatre de ces études portaient sur une population ayant déjà réalisé ou choisi de ne pas réaliser le dépistage (Lewis *et al.*, 2013 (92), Tischler *et al.*, 2011 (100), Verweij *et al.*, 2013 (105), Crombag *et al.*, 2016 (109)) tandis qu'une autre étude était réalisée en amont du choix pour la grossesse en cours (Carroll *et al.*, 2013 (93)).

Une étude en choix discret visait à révéler la préférence des femmes enceintes et de leur partenaire pour des attributs des tests de dépistage. Les résultats de cette étude montraient que le coût des tests et leurs performances étaient les attributs qui avaient le plus de poids dans les arbitrages réalisés par les femmes enceintes et leur partenaire (Carroll *et al.*, 2013 (93)). Ces résultats étaient néanmoins difficilement interprétables car les tests envisagés étaient peu représentatifs des choix que les femmes enceintes ou les couples pourraient avoir à faire avec l'introduction des tests ADNlcT21, les attributs des tests ne variant pas de manière à représenter les différents tests de dépistage ou de confirmation diagnostique existants. Seuls quatre attributs ont été pris en compte et aucune analyse en sous-groupe n'a été faite pour savoir si le coût avait une importance différente selon le niveau de revenu.

Les quatre autres études visaient à révéler les préférences des femmes enceintes pour les tests ADNlcT21 après avoir décrit spécifiquement ces tests à partir de questionnaires. Deux études indiquaient le pourcentage de femmes enceintes déclarant être intéressées par ces tests : 71,9 % (100) et de 82 % (105). Dans la 1^{re} étude, les pourcentages de femmes enceintes ambivalentes et non intéressées étaient également mentionnés (respectivement

22,7 % et 5,4 %). Il n'est cependant pas évident de savoir si cet « intérêt » traduit une préférence pour bénéficier d'un test ADNlcT21 à la place d'un autre test.

Lorsque les femmes enceintes étaient interrogées sur la place de ces tests :

- Une étude indiquait que 61 % des répondantes considéraient que ces tests pourraient remplacer le caryotype foetal, 22 % les autres tests de dépistage et 6,4 % des répondantes préféreraient, en plus de ce test, maintenir un suivi échographique. La disposition à payer moyenne pour ce test était de 169 € (Verweij *et al.*, 2013 (105)).
- Une autre indiquait qu'un peu plus de 30 % des répondantes seraient prêtes à remplacer le dépistage actuel et/ou le caryotype foetal par ces tests (Tischler *et al.*, 2011 (100)).
- Une troisième indiquait que 80 % des répondantes déclaraient être prêtes à remplacer les autres tests de dépistage par un seul test ADNlcT21, la plupart des répondantes estimant néanmoins qu'une confirmation par un caryotype foetal était nécessaire en cas de résultat positif (Lewis *et al.*, 2013 (92)).

L'étude de Crombag *et al.* en 2016 (109) montrait, quant à elle, que l'introduction des tests ADNlcT21 pourrait induire une modification des choix notamment chez les femmes enceintes ne souhaitant pas réaliser un dépistage combiné du 1^{er} trimestre eu égard à ses caractéristiques (autour de 40 % des femmes ne souhaitant pas réaliser un dépistage combiné du 1^{er} trimestre pourraient ainsi réaliser un test ADNlcT21). En revanche, pour celles dont les choix, dans le cadre de leur grossesse, étaient liés à leur attitude à l'égard de la T21 ou de l'interruption de grossesse, peu de variation des choix serait à attendre. Une partie d'entre elles souhaiteraient néanmoins un test ADNlcT21 pour préparer, sans risque, la naissance d'un enfant éventuellement porteur d'une T21. Enfin, les dilemmes posés par les décisions que pourrait impliquer le dépistage persistaient avec l'introduction de ces tests.

Les différences observées dans les résultats pourraient en partie s'expliquer par la façon dont les tests ont été présentés dans ces études. Les études de Tischler 2011 *et al.* (100) et de Verweij *et al.* 2013 (105) présentaient les tests ADNlcT21 de façon peu complète et comme des tests équivalents à un caryotype foetal. Inversement, l'étude de Lewis *et al.* (92) présentait les tests ADNlcT21 comme ayant une performance élevée (sensibilité de 99 %), mais non équivalents à un diagnostic. L'étude de Crombag *et al.* 2016 (109) ne retranscrivait pas la présentation faite des tests aux répondantes.

Par ailleurs, ces études présentaient des biais de sélection, de représentativité, de complétude dans la présentation de la méthode et des caractéristiques de la population d'étude. Par exemple, la méthode choisie par Lewis *et al.* 2013, entretiens individuels semi-structurés, a l'avantage de favoriser l'émergence de points de discussion non initialement envisagés, mais la façon dont la synthèse des entretiens a été faite était peu détaillée (92).

Ces études montraient une préférence forte des femmes enceintes pour les tests ADNlcT21. Cependant, compte tenu de la présentation des tests proposés et, plus globalement des limites de ces études, il n'est pas évident que cela représente la préférence de femmes enceintes pour ces tests en condition réelle d'utilisation. L'intérêt de mettre en perspective ces études est de souligner à nouveau l'importance de la présentation des tests ADNlcT21 qui est faite aux femmes enceintes. L'étude de Tischler *et al.* (100) montrait qu'une présentation plus détaillée du dépistage, sans modifier les messages, intégrant simplement des éléments de discussion avait déjà un impact : les femmes enceintes ayant reçu une explication plus détaillée semblaient moins enclines à remplacer le caryotype foetal par un test ADNlcT21.

► Etude portant sur les préférences en population générale

Les principales caractéristiques des études identifiées sont présentées dans

Tableau 71.

Tableau 71 Principales caractéristiques des études identifiées portant sur les préférences en population générale

Auteurs, année, Pays	Objectif, méthode	Population d'analyse	choix	Description tests ADNICT21	Résultats
Allyse et al., 2014 États Unis (96)	<u>Objectif</u> : Evaluer la préférence des adultes en âge de procréer pour un test ADNICT21 afin d'aider à estimer leur impact sur le recours au dépistage. <u>Méthode</u> : questionnaire en ligne.	1861 adultes en âge de procréer.	Hypothétiques.	<u>Test ADNICT21</u> : test de dépistage, présenté en miroir par rapport à une procédure de dépistage comprenant échographies et dosages des marqueurs sériques (non détaillée). <u>Précision donnée</u> : Test ADNICT21 plus coûteux.	<u>Choix</u> : 38,9 % test ADNICT21 ; 25,2 % dépistage standard ; 6,5 % une combinaison des deux ; 29,2 % aucun test. <u>Si résultat positif</u> , après un dépistage standard, 50,7 % feraient un caryotype foetal et 46,5 % après un test ADNICT21. <u>Si résultat négatif</u> respectivement, 40,8 % et 32,1 %.
Allyse et al., 2016 Etats-Unis (97)	<u>Objectif</u> : Evaluer la préférence pour un test ADNICT21 en population générale. <u>Méthode</u> : questionnaire en ligne reposant sur la présentation de 3 tests.	2 960 adultes.	Hypothétiques.	<u>Test 1</u> : prise de sang sans risque pour le fœtus, à 3 mois de grossesse, 2 % de faux négatifs, 1 % de faux positifs, sans assurance le coût du test est 2000 \$ et avec assurance de 250\$. <u>Test 2</u> : prise de sang sans risque pour le fœtus, entre 3 et 5 mois de grossesse, faux négatifs 15 % et faux positifs 5 %, sans assurance le coût du test est de 250 \$ et de 20 \$ avec assurance. <u>Test 3</u> : prélèvement invasif désagréable avec un risque de perte foetale de 1 %, entre 4 et 5 mois de grossesse, 100 % des cas détectés, sans assurance le coût du test est de 500 \$ et de 20 \$ avec assurance.	<u>Impact des caractéristiques des tests sur les choix</u> : Performance : évoquée pour choisir un test ADNICT21. <u>Coût</u> : évoqué pour choisir un dosage des marqueurs sériques, mais les répondants soulignaient aussi que le coût ne devrait pas entrer en ligne de compte dans le suivi de grossesse (inégalités). La prise en charge était un élément important de choix. <u>Méfiance</u> : à l'égard du dépistage prénatal en général et de la pression sociale. <u>Risque</u> (entendu de façon large et englobant l'anxiété) et <u>sécurité</u> : évoqués pour choisir un test ADNICT21.
Kelly et Farrimond, 2012 Royaume Uni (91)	<u>Objectif</u> : Analyser l'attitude du public concernant la place du test ADNICT21, suite à une description de ce test. <u>Méthode</u> : ques-	71 participants.	Hypothétiques.	NS.	63 % des répondants ont eu une 1 ^{re} réponse positive (21 personnes négatives). Réponses suivantes plus ambivalentes faisant apparaître un dilemme entre les bénéfices individuels et les

	tionnaire de type Q-méthodologie (analyse de la 1 ^{re} réponse).				implications sociales de l'introduction des tests ADNlcT21.
--	---	--	--	--	---

Trois études portant sur les préférences de la population en âge de procréer ou générale, et donc non nécessairement concernée directement par les tests ADNlcT21 au moment de l'étude, ont été identifiées. Deux ont été faites aux États-Unis et l'autre au Royaume Uni. Les conclusions de ces études mettaient en avant des résultats qui semblent plus ambivalents que ceux observés dans les études portant sur des choix hypothétiques proposés aux femmes enceintes.

Une seule de ces études présentait des résultats quantitatifs portant sur les choix de la population d'étude entre différentes options. Dans cette étude, 38,9 % des répondants déclaraient qu'ils opéreraient ou conseilleraient un test ADNlcT21. Ce taux était supérieur au pourcentage de répondants privilégiant les tests standards (25,2 %), mais le taux de caryotype fœtal souhaité indépendamment du résultat du dépistage laissait supposer que ces tests ne rassureraient pas pleinement les répondants (après un résultat négatif d'un test ADNlcT21, 32,1 % souhaiteraient une confirmation diagnostique). Seulement 6,5 % de la population choisirait une combinaison des différents tests (Allyse *et al.*, 2014 (96)).

Une autre étude indiquait que si 63 % des répondants exprimaient une attitude positive à l'égard des tests ADNlcT21 dans leur 1^{re} réponse, les éléments de discussion qui suivaient étaient plus ambivalents à l'égard de ces tests. En outre, 21 personnes sur les 71 avaient une attitude négative dès la 1^{re} réponse (Kelly et Farrimond, 2012 (91)).

La troisième étude analysait la façon dont les caractéristiques des tests pourraient influencer les choix. Elle montrait que la performance et l'absence de risque associé au test en lui-même, notamment de perte fœtale, suscitaient une préférence pour les tests ADNlcT21, mais que leur coût était également susceptible de limiter leur accessibilité. Une méfiance à l'égard des dépistages prénatals et de la pression qui pouvait être exercée sur les femmes enceintes était également mise en évidence (Allyse *et al.*, 2016 (97)).

Outre les questions de représentativité de la population d'étude et de biais de sélection, les informations transmises pourraient être insuffisantes pour permettre aux répondants de se mettre en situation de choix. Les répondants étaient placés dans une situation hypothétique et, contrairement aux femmes enceintes et à leur partenaire, ils n'avaient pas nécessairement eu d'information générale sur le dépistage proposé, la nature complexe de l'estimation du risque de T21 fœtale et l'expression phénotypique de la trisomie 21.

L'intérêt de ces études est de mettre en évidence une plus grande ambivalence sur l'introduction des tests ADNlcT21 en population générale que parmi les femmes enceintes.

► Conclusions sur les préférences des personnes à qui s'adressent les tests

Seize études étrangères portant sur les préférences et les choix des utilisateurs potentiels des tests ADNlcT21 ont pu être identifiées et analysées :

- Six portaient spécifiquement sur les femmes enceintes à haut risque de T21 fœtale et trois de ces études évaluaient également les préférences des femmes enceintes à risque intermédiaire de T21 fœtale. La définition du risque en général (facteurs retenus) et les seuils de risque retenus pour considérer les femmes enceintes à haut risque ou à risque intermédiaire suite à un dépistage standard étaient variables selon les études (haut risque variant de 1/100 à 1/250 et risque intermédiaire pouvant aller jusqu'à 1/1000 ou 1/2500).
- Deux études néerlandaises portaient spécifiquement sur les préférences des femmes enceintes à bas risque de T21 fœtale. La définition du bas risque pouvait inclure les femmes enceintes qui ne souhaitaient pas de dépistage ou les femmes enceintes considérées à bas risque à la suite du dépistage combiné du 1^{er} trimestre selon un seuil de bas risque prédéfini.

- Cinq études portaient sur les préférences des femmes enceintes ou de leur partenaire indépendamment du risque de T21 foétale estimé.
- Trois études portaient sur les préférences de la population en âge de procréer ou générale.

Dans ces études, la préférence exprimée pour les tests ADNlcT21 était très variable (allant de 30 % à plus de 80 %). D'une façon générale, la variabilité des résultats peut s'expliquer par les différences observées entre ces études. Ces études se distinguaient quant à leur pays d'origine (quatre pays), la population d'étude (différence sur le risque de T21 foétale des femmes enceintes répondantes), l'âge gestationnel au moment de la participation à l'étude pour les femmes enceintes (début de grossesse, fin de grossesse ou au moment de la prise de décision), la méthode mise en œuvre (étude rétrospective sur les choix, questionnaire visant à révéler des choix ou l'accord des répondants, choix discret sur des scénarios hypothétiques, focus groupe ou entretiens individuels) et la date de l'étude (avant ou après la mise à disposition des tests ADNlcT21). Cette variabilité limite la pertinence des comparaisons qui pourraient être faites entre les résultats, notamment quantitatifs, de ces études.

L'ensemble des études identifiées présentaient des limites susceptibles d'avoir un impact sur les résultats. Les deux principales étaient liées à la présentation des tests ADNlcT21 et des questions ainsi qu'à la représentativité de la population. La présentation des caractéristiques montrait que les répondants avaient généralement un niveau d'étude plus élevé que la moyenne. Le recrutement dans l'étude implique une maîtrise de la langue, *a minima* orale, voire écrite, selon le type de questionnaire.

Si la variabilité des résultats observée pourrait être expliquée en partie par les différences entre ces études (population d'étude, méthode, date de l'étude, présentation des tests), il est également important de noter que l'applicabilité des résultats de ces études d'un contexte à l'autre et donc à la situation française était faible. En effet, certaines des études présentées ont notamment mis en évidence des différences significatives dans les réponses/choix des femmes enceintes selon leur origine ethnique (82, 99, 103). En outre, les préférences et les choix en matière de dépistage prénatal seraient en partie dépendants de facteurs culturels (acceptation du handicap, attitude face à l'interruption de grossesse par exemple) (114). Le choix de réaliser un dépistage est variable d'un pays à l'autre tout comme le choix d'un caryotype foetal après un dépistage positif ou le recours à l'IMG en cas de T21 foétale. Aux Pays-Bas, le recours au dépistage était autour de 25 % des femmes dans les études le mentionnant (105, 106). A Hong-Kong, 95,5 % des femmes enceintes à haut risque de T21 foétale optaient pour la réalisation d'autres tests (111).

Par ailleurs, l'organisation du dépistage n'est pas la même en France et dans les différents pays où des études ont pu être identifiées. Aux États-Unis, le dépistage du 1^{er} trimestre peut être complété par un dépistage du 2nd trimestre avant qu'un examen invasif à visée diagnostique ne soit envisagé. Enfin, le seuil de risque de T21 foétale retenu pour identifier une femme enceinte comme ayant un haut risque de T21 foétale était variable d'un pays à l'autre. Or, plusieurs études ont mis en évidence que le risque de T21 foétale estimé avait une influence sur les choix (82, 99, 102, 111).

Tout en considérant la faible transposabilité des résultats des études d'un contexte à un autre et la variabilité observée entre les études, cet état des lieux permet néanmoins de faire des constats à prendre en compte dans le cadre de la présente évaluation :

- La présentation des tests ADNlcT21 (performance, financement, équivalent ou non à caryotype foetal, temps de la procédure de dépistage, nécessité d'une confirmation diagnostique, complétude de l'information, etc.) a un impact déterminant sur les choix exprimés.
- La préférence pour les tests ADNlcT21 semblerait globalement plus élevée lorsque les répondants s'expriment en situation hypothétique de choix qu'en situation réelle.
- En situation de choix effectifs, les femmes enceintes à risque intermédiaire sembleraient plus enclines à recourir à un test ADNlcT21 que celles à haut risque devant renoncer à un autre test.

- En situation de choix effectifs, les facteurs suivants pourraient influencer la décision : l'estimation du risque de T21 fœtale, la mesure de la clarté nucale, les facteurs de risque en général, l'âge maternel, le mode de conception (assistance médicale à la procréation vs naturelle), la parité, l'origine ethnique, la prise en charge des tests, l'attitude face à l'interruption de grossesse et le délai de réflexion entre la délivrance de l'information et la réalisation des tests.
- En situation de choix hypothétiques, la préférence pour les tests ADNlcT21 semblerait plus forte lorsque les répondants sont concernés, au moment de l'étude, par le dépistage prénatal de la T21 (ex. femmes enceintes ou partenaires de femmes enceintes) que lorsqu'ils ne sont pas directement concernés au moment de répondre (ex. étudiantes, population générale).
 - Les préférences exprimées par les répondants directement concernés seraient davantage orientées par la volonté d'offrir aux femmes enceintes le plus possible d'options en matière de dépistage, bien que des implications sociales négatives de la mise à disposition de ces tests soient perçues. Aucune différence spécifique entre les femmes enceintes et leur partenaire n'a été mise en évidence.
 - En revanche, les préoccupations concernant l'impact de la mise à disposition de ces tests au niveau de la société sembleraient plus fortes et pourraient expliquer une préférence moins marquée pour ces tests des répondants non concernés directement par l'utilisation de ces tests.
- Au regard des résultats des études, il est raisonnable de considérer que la situation et l'histoire personnelle des répondants affectent leur préférence. Or, comme l'a souligné l'étude de Lewis *et al.* (2013), la perception des femmes ou des couples qui ont eu un enfant porteur d'une T21 pourrait notamment être très différente (92). Aucune étude portant sur cette population n'a été identifiée.

6.4.3 Études portant sur les préférences des professionnels de santé

Les principales caractéristiques des études identifiées sont présentées dans le Tableau 72.

Tableau 72 Principales caractéristiques des études identifiées portant sur les préférences des professionnels de santé

Auteurs, année, Pays	Objectif, méthode	Population d'analyse	Description tests	Principaux résultats en termes de préférences
Benn et al., 2014 États-Unis (98)	<u>Objectif</u> : Evaluer l'opinion des adhérents de l' <i>American College of Obstetricians and Gynecologists</i> sur les tests ADNlcT21. Questionnaire.	222 gynécologues obstétriciens dont 80,5 % déclarant proposer le dépistage prénatal dans le cadre de leur activité.	<u>Tests ADNlcT21</u> : Sensibilité et spécificité élevées (sensibilité >98 %, faux positifs >0,5 %), tests pouvant être réalisés dès 7 semaines de grossesse et susceptibles dans le futur d'intégrer le dépistage d'autres anomalies chromosomiques et génétiques.	<u>Test ADNlcT21 présenté comme un test de dépistage ou de diagnostic, selon la présentation</u> : - entre 78 et 79 % estimaient qu'il devrait être proposé à toutes les femmes enceintes ; - entre 11 % et 11,9 % aux femmes enceintes à haut risque de T21 fœtale ; - entre 5,5 % et 6 % seulement à celles qui le demandent ; - entre 4 et 4,5 %, il ne devrait pas être proposé. → Peu de différences observées dans les réponses selon la présentation qui est faite du test (dépistage/diagnostic). <u>Après identification d'un haut risque de T21 fœtale par les tests standards de dépistage réalisés au 1^{er} trimestre devrait être envisagé</u> : - pour 47,9 %, un test ADNlcT21 en substitution d'un examen invasif à visée diagnostique ; - pour 33,3 % de poursuivre les tests de dépistage standards (2 ^e trimestre) (test ADNlcT21 si résultat confirmé pour 19,5 %) ; - pour 31,6 % un examen invasif à visée diagnostique d'emblée.
Sayres et al., 2011 États-Unis (101)	<u>Objectif</u> : Proposer une 1 ^{re} évaluation de l'opinion des professionnels de santé en obstétrique concernant la mise à disposition des tests ADNlcT21. Questionnaire (avec échelles de Likert).	62 répondants.	Description des tests ADNlcT21 non retranscrite.	<u>Concernant les tests ADNlcT21</u> : 85 % des professionnels de santé estimaient ne pas avoir un haut niveau de connaissance de ces tests. 82 % l'utiliseraient pour le dépistage prénatal de la T21. <u>Facteurs pour proposer un test</u> : 48 % l'utilité clinique, 43 % le risque pour la mère et le fœtus ; 46 % le coût facteur le moins important et 61 % favorables à une prise en charge ces tests.

				<p><u>Régulation</u> :</p> <p>70 % étaient favorables à des recommandations professionnelles et 50 % à une régulation par une agence gouvernementale ; 10 % étaient d'accord pour un accès direct aux consommateurs et 47 % pas à l'aise avec la vente directe.</p>
<p>Musci et al., 2013</p> <p>États-Unis</p> <p>(104)</p>	<p><u>Objectif</u> : Evaluer la perception, l'utilisation des tests ADNlcT21 par les obstétriciens.</p> <p>Questionnaire (incluant des échelles de Likert).</p>	101 obstétriciens.	Description des tests ADNlcT21 fondée sur un résumé des publications scientifiques (non retranscrit).	<p><u>Tests ADNlcT21</u> :</p> <p>32 % proposaient ces tests au moment de l'étude et 22 %, sans les proposer, se disaient familiarisés avec eux, 39 % en avaient déjà entendu parler et 8 % non.</p> <p><u>Prévision d'utilisation à 12 mois</u> :</p> <p>86,1 % l'envisageaient pour les femmes enceintes à haut risque et 76,2 % celles à risque intermédiaire.</p> <p>Utilisation considérant les connaissances au moment de l'étude :</p> <p>82,6 % le recommanderaient aux femmes enceintes à haut risque de T21 fœtale et 53,9 % aux femmes à risque intermédiaire de T21 fœtale.</p>

Trois études réalisées aux États-Unis et portant sur les préférences des professionnels de santé face à l'introduction des tests ADNlcT21 ont été identifiées. Deux de ces études se fondaient sur des questionnaires incluant des échelles d'accord (Sayres *et al.*, 2011 (101), Musci *et al.*, 2013 (104)). L'étude de Sayres *et al.* (2011) portait davantage sur le dépistage prénatal en général que sur les questions spécifiquement liées au dépistage prénatal de la T21 (101). Les études de Benn *et al.* (2014) et de Musci *et al.* (2013) présentaient explicitement les tests ADNlcT21 en vue d'une utilisation dans le cadre du dépistage prénatal de la T21 fœtal et questionnaient les professionnels sur leurs préférences en matière de conduite à tenir et de propositions à faire aux femmes enceintes, selon la place de ces tests dans le dépistage (98, 104).

En termes de résultats, dans deux de ces études, les professionnels interrogés estimaient ne pas avoir un haut niveau de connaissance sur ces tests (85 % de l'échantillon) ou être peu familiarisés avec ces tests (environ 40 %). Les professionnels de santé semblaient néanmoins avoir une préférence forte pour ces tests : près de 80 % d'entre eux ou plus déclaraient qu'ils les proposeraient à toutes les femmes enceintes (ou sans précision) (Benn *et al.*, 2014 (98)) ou aux femmes enceintes à risque intermédiaire dans les 12 mois à venir (Musci *et al.*, 2013 (104) ou aux femmes enceintes à haut risque de T21 fœtale (Sayres *et al.*, 2011 (101) ; (Musci *et al.*, 2013 (104)). Toutefois, il est important de noter que les questions posées et les méthodes mises en œuvre dans ces études pourraient avoir un impact sur les réponses. Ce biais et la préférence réelle des professionnels de santé pour ces tests ne sont pas évidents à apprécier considérant les informations retranscrites dans ces études.

Concernant la description des tests ADNlcT21, les études de Sayres *et al.* (2011) et de Musci *et al.* (2013) n'ont pas précisé explicitement quelles étaient les informations fournies aux participants (101, 104) ; celle de Benn *et al.* (2014) mentionnait clairement leurs performances mais les associait selon les questions posées à des tests de diagnostic ou de dépistage (98).

L'étude de Benn *et al.* (2014) interrogeant les professionnels sur leurs préférences en termes de tests à proposer selon la place des tests ADNlcT21 montrait peu de différence dans les réponses que ces tests soient présentés comme des tests de diagnostic ou de dépistage. Lorsque la question portait sur les tests à privilégier chez les femmes enceintes à haut risque de T21 fœtale, 47,9 % des professionnels envisageaient pourtant de proposer ce test en substitution à un examen invasif à visée diagnostique. La cohérence des réponses n'a pas été discutée par les auteurs et les renseignements documentés dans la publication ne permettaient pas de savoir comment les professionnels interprétaient les questions (mise en situation ou préférences) (98).

L'étude de Sayres *et al.* (2011) abordait la question du dépistage prénatal en général : il était parfois difficile de percevoir dans les réponses ce qui était applicable ou non pour les participants à la question spécifique du dépistage prénatal de la T21 (notamment sur les questions générales concernant leurs connaissances du dépistage prénatal et leur choix en matière d'intervention d'un conseiller en génétique) (101). De façon générale, les trois études ne donnaient pas (ou peu) d'informations sur le niveau de connaissance initial des professionnels sur les tests ADNlcT21 dans une utilisation restreinte au dépistage prénatal de la T21. Par ailleurs, ces études portaient sur des échantillons restreints de professionnels auto-sélectionnés pouvant ne pas être représentatifs de la population.

Les résultats de ces études sont à interpréter avec précaution non seulement eu égard aux limites de ces tests, mais également en raison de l'évolution rapide de la connaissance et de la diffusion de l'information sur ces tests parmi les professionnels. Ces trois études ont été publiées avant 2015. Leur analyse a toutefois l'intérêt de montrer que la présentation des tests qui est faite aux professionnels et leur connaissance en amont pourraient avoir un impact sur la façon dont ils envisageraient eux-mêmes de les proposer et de les présenter aux femmes enceintes. Ces études mettaient également en évidence que les professionnels pouvaient avoir des préférences variables sur les tests à proposer aux femmes enceintes.

6.4.4 Études comparant les préférences entre les femmes enceintes et les professionnels de santé

Cinq études comparant les préférences des professionnels de santé et des femmes enceintes ont pu être identifiées, leurs principales caractéristiques sont présentées dans le .

Tableau 73.

Tableau 73 Principales caractéristiques des études identifiées comparant les préférences des femmes enceintes et des professionnels de santé

Auteurs, année, Pays	Objectif, méthode	Population d'analyse	Description tests	Principaux résultats en termes de préférences
Hill <i>et al.</i> , 2012 Royaume-Uni (94)	Expérimentation en choix discret* visant à évaluer et comparer les préférences des femmes enceintes et des professionnels de santé.	335 femmes enceintes et 181 professionnels de santé. Femmes enceintes de plus de 20 semaines majoritairement non identifiées à haut risque de T21 fœtale.	Tests hypothétiques non calqués sur les tests actuels.	<i>Préférence globale pour un test sans risque, précoce, performant et non ciblé.</i> <u>Différences observées :</u> - L'absence de risque de perte fœtale davantage valorisée par les femmes enceintes que les professionnels ; - Les femmes enceintes >35 ans accordaient plus de valeur à la performance que les plus jeunes ; - Celles ayant réalisé le dépistage accordaient plus d'importance au moment de réalisation des tests et à l'information obtenue (ciblée ou non sur la

				T21) que celles n'ayant pas souhaité de dépistage ; - Celles recrutées via le groupe de soutien étaient plus enclines à choisir un test performant et non ciblé sur la T21.
Hill et al., 2015 Internationale (9 pays) (112)	Expérimentation en choix discret* visant à évaluer et comparer les préférences des femmes enceintes et des professionnels de santé.	Pays concernés : Danemark, Islande, Israël, Singapour, Italie, Canada, Portugal, Royaume-Uni, Pays-Bas. Population d'étude : 2666 femmes enceintes et 1245 professionnels de santé.	Les tests présentés : un proche d'un test ADNlcT21 et l'autre comparable à un examen invasif à visée diagnostique. Test ADNlcT21 : performance de 99 % pour identifier une T21 fœtale, T13 et 18, test sanguin sans risque de perte fœtale, mais si positif confirmation par un examen invasif à visée diagnostique recommandée avec 1 % de risque de perte fœtale. Examen invasif à visée diagnostique (caryotype fœtal) : performance de 100 % pour identifier une T21 fœtale, T13 et T18 et d'autres anomalies plus rares, risque de perte fœtale de 1 %.	Confirmation à l'échelle internationale des résultats : préférences globales sur les attributs, différence de valorisation de l'absence de risque associé au test en lui-même pour le fœtus notamment entre professionnels et femmes enceintes et influence de l'âge dans les préférences exprimées par les femmes enceintes. Mise en évidence d'une variabilité dans les préférences des femmes enceintes et des professionnels entre les pays. Concernant les choix exprimés entre un test ADNlcT21, un examen invasif ou aucun test : Pour les femmes enceintes, en majorité test ADNlcT21 (Danemark 79,7 %, Canada 56 %, Islande 62,8 %, Israël 37,7 %, Pays-Bas 47,7 %, Singapour 46,3 % et Royaume-Uni 60,3 %), en majorité un examen invasif à visée diagnostique (Italie 51,7 % et Portugal 59,1 %). Tous les pays comptaient une proportion de femmes enceintes choisissant « aucun test » (1/3 aux Pays-Bas et en Israël). Pour les professionnels, choix d'« aucun test » dans une proportion très faible (0-11,5 %), en majorité, préférence pour un test ADNlcT21 , mais 30 % ou plus ont choisi un examen invasif à visée diagnostique en Israël, en Italie, au Portugal, à Singapour et au Royaume-Uni.
Beulen et al., 2015 Pays-Bas (108)	Expérimentation en choix discret* visant à évaluer et comparer les préférences des femmes enceintes et des professionnels de santé.	Population d'étude : 596 femmes enceintes et de 297 professionnels de santé.	Tests hypothétiques non calqués sur les tests actuels. Tests hypothétiques.	Tous les attributs ont un impact important dans le choix des participants. Sens de variation des préférences identique entre les professionnels et les femmes enceintes sur les attributs. <i>Différences observées :</i>

				<p>Les femmes enceintes accordaient une valeur relative plus élevée au niveau d'information et au coût que les professionnels et respectivement une valeur relative plus faible à l'âge gestationnel, au temps d'attente des résultats et au taux de faux positifs.</p> <p>Les analyses en termes de taux de substitution montraient que les femmes enceintes et les professionnels accordaient le plus d'importance à l'absence de risque associé au test pour le fœtus et au niveau d'information.</p> <p>Les femmes enceintes attachaient une importance majeure au niveau d'information et les professionnels à l'absence de risque.</p>
<p>Silcock et al., 2015</p> <p>Royaume-Uni (95)</p>	<p>Questionnaire visant à estimer l'impact potentiel de l'introduction des tests ADNlcT21 sur la décision informée en comparant les préférences en matière d'information des femmes enceintes et des professionnels de santé selon les tests proposés.</p>	<p><u>Population d'étude</u> : 393 professionnels de santé et 523 femmes enceintes.</p>	<p>Participants randomisés en fonction de la vignette reçue (3 vignettes présentant chacune une de ces alternatives: dépistage combiné du 1^{er} trimestre, ADNlcT21 ou examen invasif à visée diagnostique).</p> <p>Vignettes reprenant les informations présentées dans les guidelines (non retranscrites par les auteurs).</p>	<p>L'introduction des tests ADNlcT21 pourrait conduire à une érosion de la décision informée : moins d'éléments d'information considérés comme étant essentiels pour un test ADNlcT21 que pour un examen invasif à visée diagnostique, consentement écrit et délai de réflexion considérés comme moins nécessaires par les deux groupes.</p> <p><i>Différences observées:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - sur les éléments considérés comme des informations importantes (risques associés à la procédure notamment) ; - les femmes enceintes exprimaient une préférence plus forte que les professionnels pour réaliser les tests le jour de la visite d'information et pour le consentement écrit ; - les femmes enceintes étaient plus enclines à souhaiter qu'un examen invasif à visée diagnostique soit accessible à toutes les femmes enceintes que les professionnels.
<p>Yotsumoto et al., 2012</p> <p>Japon (110)</p>	<p>Echelle d'accord visant à évaluer la perception des professionnels de santé et des femmes enceintes sur les tests ADNlcT21 et les difficultés que pose</p>	<p><u>Population d'étude</u> : 185 professionnels de santé et 67 femmes enceintes.</p>	<p><u>Présentation des tests ADNlcT21</u> : test à visée diagnostique, réalisable au 1^{er} trimestre.</p> <p>Il est indiqué que les risques, avantages et</p>	<p>La plupart des répondants considéraient les tests ADNlcT21 de façon positive (20 % de répondants réfractaires, principalement des généticiens).</p> <p><i>Différences</i> : Les profes-</p>

	en pratique leur introduction.		désavantages de ces tests sont décrits en amont du questionnaire sans plus de précision.	<p>sionnels mettaient davantage l'accent sur le risque de généraliser les tests sans une information préalable adéquate tandis que les femmes enceintes accordaient plus d'importance à l'équité d'accès et à l'impact sur les interruptions de grossesse.</p> <p>Le niveau de connaissance des tests ADNlcT21 semblait corrélé négativement à l'enthousiasme exprimé pour ces tests. Ce constat pourrait expliquer que les femmes enceintes soient plus favorables à leur introduction que les professionnels de santé.</p>
--	--------------------------------	--	--	--

* Méthode consistant à proposer aux répondants de choisir entre deux tests présentant certains niveaux d'attributs. L'expérience est reproduite plusieurs fois en faisant varier les niveaux des attributs des tests afin d'analyser les arbitrages opérés par les répondants face à la variation de ces attributs.

Trois études étaient une expérimentation en choix discrets. Deux de ces études ont été réalisées par la même équipe, la 1^{re} était conduite au Royaume-Uni (Hill *et al.* 2012 (94)) tandis que la seconde a concerné neuf pays (Hill *et al.* 2015 (112)). Une troisième a été réalisée aux Pays-Bas (Beulen *et al.*, 2015 (108)). Ces études avaient un objectif similaire, mais elles n'ont pas testé les mêmes attributs et les mêmes arbitrages. Dans les études de Hill *et al.* 2012 et 2015, seuls quatre attributs des tests ont été pris en compte (94, 112) et sept attributs dans l'étude de Beulen *et al.* (2015) (108). Cette étude spécifiait davantage ce qui était entendu par une information complète que les deux autres études et testait trois niveaux de risque contre deux dans les deux autres études précédemment citées. Dans l'étude portant sur le Royaume-Uni (Hill *et al.* 2012) et celle réalisée aux Pays-Bas (Beulen *et al.* 2015), les scénarios hypothétiques proposés ne permettaient pas de refléter un choix entre un test ADNlcT21 et une autre option (94, 108). Dans l'étude internationale, des biais ont pu être introduits par le problème lié à la traduction des questionnaires d'un pays à l'autre (112). Enfin, dans ces trois études, la place des tests les uns par rapport aux autres n'était pas claire ; les arbitrages proposés (un test *versus* un autre) pourraient implicitement laisser penser que les tests ADNlcT21 devraient être envisagés en substitution à un examen invasif à visée diagnostique. En définitive, ces études restent difficiles à comparer entre elles et ne permettent pas d'assurer que leurs résultats reflètent les décisions prises en vie réelle, qui pourraient notamment dépendre d'attributs non pris en compte dans ces études.

L'étude de Silcock *et al.* (2015) réalisée au Royaume-Uni (95) portait sur l'impact des tests ADNlcT21 sur la décision informée. Elle proposait un questionnaire aux femmes enceintes et aux professionnels de santé les invitant à se mettre dans la situation hypothétique de devoir être informées ou d'informer à propos d'un test spécifique après une présentation du test en question sur une vignette. Les répondants étaient randomisés en fonction de trois vignettes possibles : l'une présentant un dépistage standard, l'autre un test ADNlcT21 et la dernière un examen invasif à visée diagnostique. Cette étude ne détaillait pas la façon dont les tests étaient présentés. Ses conclusions reposent sur des hypothèses concernant les déterminants d'une décision informée (consentement écrit, délai de réflexion notamment). Chaque répondant se positionnait par rapport à un type de test et non de façon globale sur l'information à donner dans le cadre du dépistage prénatal de la T21. Cela a pu influencer les réponses davantage orientées sur les attributs du test en question que sur l'information préalable à la décision de réaliser un dépistage.

L'étude de Yotsumoto *et al.* (2012), réalisée au Japon (110), a proposé à des femmes enceintes et des professionnels de santé des échelles d'accord pour évaluer la façon dont

l'introduction des tests ADNlcT21 est perçue. Elle s'inscrit dans un contexte très différent de la France. Au Japon, le dépistage prénatal est réalisé dans un peu moins de 5 % des grossesses et la plupart du temps à partir du dosage des marqueurs sériques du 2^e trimestre seuls. Il n'est pas recommandé d'informer les femmes enceintes sur le dépistage de façon systématique, mais à leur demande.

Toutes les études s'accordaient dans leur conclusion pour souligner la variabilité des préférences entre professionnels de santé et femmes enceintes et insistaient sur l'importance accordée par l'ensemble des répondants à l'absence de risque associé au test pour le fœtus. En revanche, l'importance accordée à l'absence de risque par les femmes enceintes et les professionnels ne semblait pas aller dans le même sens selon les études. Les deux études d'Hill *et al.* (2012 et 2015) estimaient que les femmes enceintes accordaient plus de valeur à l'absence de risque associé au test pour le fœtus que les professionnels (94, 112) alors que les études de Beulen *et al.* (2015) et de Yotsumoto *et al.* (2012) semblaient montrer que cela était davantage déterminant pour les professionnels (108, 110). Les femmes enceintes seraient, en revanche, plus sensibles que les professionnels à la complétude de l'information (Beulen *et al.* 2015 (108)) ou à la précocité du test et au fait que le dépistage soit moins stressant physiquement et psychologiquement (Yotsumoto *et al.* 2012 (110)).

Si les résultats quantitatifs, notamment, de ces études sont à prendre avec beaucoup de précautions et s'ils ne sont pas applicables au cas français, ces études ont néanmoins l'intérêt de mettre en évidence les tendances suivantes :

- Les femmes enceintes et les professionnels de santé pourraient avoir des préférences variables ; dans les études, ils n'accordaient pas nécessairement la même importance :
 - aux différents attributs des tests ADNlcT21 (performance, absence de risque associé au test pour le fœtus notamment, complétude de l'information, âge gestationnel au moment des tests, etc.) ;
 - à la liberté de choix entre les tests (potentiellement plus importante pour les femmes enceintes que les professionnels de santé) ;
 - aux informations considérées comme importantes à transmettre, à la procédure de recueil de consentement en fonction et indépendamment des tests envisagés.
- Les préférences des femmes enceintes et des professionnels pourraient varier d'un pays à l'autre et au sein de chaque pays :
 - le test ADNlcT21 était majoritairement choisi dans la plupart des pays, mais ce n'était pas le cas dans deux pays du sud de l'Europe pour les femmes enceintes ;
 - l'âge des femmes au moment de la grossesse pourrait avoir une influence sur leurs préférences.
- Une attention particulière devrait être accordée au fait qu'une proportion non négligeable de femmes enceintes ne souhaitant pas réaliser le dépistage de la T21 foetale a été observée dans tous les pays.

Au final, ces études montraient, comme le soulignaient les auteurs, l'importance d'informer les femmes enceintes et de présenter les attributs des différentes options dans leur globalité afin de respecter leurs préférences et leur permettre de prendre une décision informée.

6.5 Conclusions de l'état des lieux sur les préférences

Parmi les quatre études françaises qui ont pu être identifiées⁵⁴, une seule a été publiée au moment de l'élaboration de ce rapport (89). Les tendances observées dans cette étude concernant la volonté de faire un test ADNlcT21 ne sont pas applicables à la population française dans un contexte où ces tests seraient recommandés et pris en charge par l'Assurance maladie. Cette étude a néanmoins l'intérêt de confirmer, dans le contexte français, l'importance de l'information sur le dépistage à chaque étape et de montrer que toutes les femmes enceintes présentant un risque estimé de T21 foétale supérieur à 1/250 ne souhaitent pas nécessairement un test ADNlcT21 en 1^{re} intention et pas uniquement en raison de son coût.

Concernant la littérature étrangère, 24 études étrangères portant sur les préférences sociétales ont pu être identifiées et analysées. Ces études étaient issues de cinq pays (Royaume-Uni, États-Unis, Pays-Bas, Japon, Chine), et une étude portait sur la comparaison de plusieurs pays (hors France). Ces études s'intéressaient notamment aux préférences des femmes enceintes, de leur partenaire, mais aussi à celles de la population générale et des professionnels de santé. Cinq études comparaient plusieurs points de vue.

Les conclusions générales de ces études allaient dans le même sens en mettant en évidence qu'il existe une préférence pour l'introduction de ces tests (plus ou moins forte) pouvant être variable et en insistant sur l'importance de l'information et du respect de l'autonomie des femmes enceintes.

La plupart des études identifiées portaient sur les préférences des utilisateurs potentiels des tests ADNlcT21 (16/24 hors études comparatives) et notamment des femmes enceintes ou leur partenaire (13/17 sans compter hors études comparatives). Les populations d'étude n'étaient pas les mêmes, y compris dans une même catégorie : par exemple, parmi les femmes enceintes, certaines études ne prenaient en compte que les femmes enceintes à haut risque de T21 foétale, ou inversement uniquement celles à bas risque de T21 foétale, et la définition du risque (notamment en termes de seuil retenu) pouvait varier d'une étude à l'autre.

Les études se fondaient sur différentes méthodes et n'avaient pas le même objectif. Ces études pouvaient s'appuyer sur des méthodes quantitatives ou qualitatives pour évaluer les préférences. Différentes méthodes, telles que des expérimentations en choix discret, des études observationnelles, des études randomisées, des questionnaires incluant des échelles d'accord ou visuelles, des questions ouvertes, des entretiens semi-structurés ou des focus groupes, ont été mises en œuvre.

Les différentes études étaient difficilement comparables entre elles et présentaient toutes des limites et/ou des biais potentiels. En outre, les préférences des femmes enceintes et des professionnels de santé sont fortement dépendantes du contexte dans lequel elles sont recueillies. Indépendamment des facteurs individuels et sociétaux, le contexte scientifique est lui aussi évolutif et tant la connaissance que les techniques disponibles peuvent avoir un impact sur les préférences. Ainsi, il est à noter que les préférences dans la plupart de ces études ont été recueillies pour des femmes à qui un risque de perte foétale associé au prélèvement invasif de 1 % a été annoncé. Les préférences pourraient être réévaluées à la lumière d'un risque plus faible de l'ordre de 1/1 000. De même, la possibilité de réaliser une CGH et non un caryotype foétal pourrait également modifier ces préférences.

Les résultats de ces études sont difficilement interprétables et ne peuvent soutenir l'élaboration de conclusions robustes dans le contexte français. Cet état des lieux a néanmoins permis de souligner l'importance de l'information qui est délivrée et de la présentation des tests ADNlcT21 qui est faite aux femmes enceintes, mais également aux professionnels

⁵⁴ Lors du groupe de lecture, deux autres études en cours de publication non disponibles au moment de la rédaction ont été mentionnées.

de santé. En outre, des tendances ont pu être mises en évidence, attirant notamment l'attention sur la potentielle variabilité des préférences entre les femmes enceintes, entre les professionnels de santé et entre professionnels et femmes enceintes.

Les tendances suivantes mises en évidence à partir des études sont notamment à considérer en cas de changement de procédure de dépistage :

- la variabilité potentielle des préférences, entre les femmes enceintes d'une part et entre les femmes enceintes et les professionnels de santé d'autre part, associée à l'impact de la présentation des tests ADNlcT21 (performance, financement, équivalent ou non à caryotype foetal, temps de la procédure de dépistage, nécessité d'une confirmation diagnostique, complétude de l'information, etc.) sur les choix exprimés renforçant l'importance d'une information neutre et complète ;
- les différences observées entre les réponses en situation hypothétique de choix et en situation réelle, et le fait que les femmes enceintes à risque intermédiaire de T21 sembleraient plus enclines à recourir à un test ADNlcT21 que celles à haut risque de T21 ;
- les facteurs individuels de choix à prendre en compte, en particulier le niveau de risque estimé de T21 foétale estimé par les tests de dépistage standard tel que le dépistage combiné du 1^{er} trimestre, l'âge maternel, le mode de conception (assistance médicale à la procréation vs naturelle), la parité, l'attitude face à l'interruption de grossesse ou le moment de réalisation des différents tests de dépistage ;
- le fait qu'une proportion non négligeable de femmes enceintes ne souhaitent pas réaliser le dépistage de la T21 foétale et qu'inversement, d'autres souhaitent l'information la plus fiable et la plus complète possible (même si cela représente un risque de perte foétale).

Il est à noter qu'aucune étude cherchant à évaluer les préférences sociétales concernant le choix des seuils de risque dans l'orientation des femmes enceintes vers les différentes étapes d'une procédure de dépistage n'a pu être identifiée.

7. Évaluation des aspects éthiques

Les encadrés proposés au début chaque partie ou sous-partie reprennent les points-clés afin de faciliter la lecture.

7.1 Contexte de l'évaluation

7.1.1 Objectif et méthode

L'objectif de l'évaluation des aspects éthiques est de déterminer si le recours à un test ADNlcT21 a un impact sur les arguments avancés dans les débats éthiques autour du dépistage prénatal de la trisomie 21 et si ces arguments sont différents selon la place de ce test dans la procédure de dépistage.

Considérant l'objectif retenu, il est à noter que :

- le bien-fondé éthique de la mise en place d'une proposition de dépistage prénatal de la trisomie 21 en soi n'est pas questionné ;
- l'évaluation est centrée sur l'utilisation de ces tests dans le dépistage de la T21 fœtale, ce qui exclut une partie des questionnements éthiques liés à l'introduction de ces tests en général (extension de l'utilisation des tests ADNlc dans le dépistage prénatal avec une lecture du génome complet notamment).

L'évaluation des aspects éthiques a été conduite en s'appuyant sur la méthode proposée dans le guide de la HAS sur « L'évaluation des aspects éthiques » publié en 2013 (6). Cette méthode préconise une évaluation reposant sur les trois étapes successives :

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

Les désaccords raisonnables constituent les nœuds de la décision. En présence de tels désaccords, l'évaluation éthique ne peut pas aboutir à une conclusion, dans la mesure où elle n'a pas pour objet de porter de jugement de valeur.

L'évaluation des aspects éthiques proposée a pour objectif d'analyser en quoi l'introduction d'un test ADNlcT21, selon sa place dans la procédure de dépistage, modifierait les questions éthiques soulevées par le dépistage de la T21 fœtale.

L'évaluation des aspects éthiques a été conduite en s'appuyant sur la méthode proposée dans le guide de la HAS sur « L'évaluation des aspects éthiques » publié en 2013 (6). Cette méthode préconise une évaluation reposant sur les trois étapes successives :

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

L'objectif est de permettre, à partir de cette méthode, une mise en exergue des principales sources de désaccords et enjeux éthiques suscités par l'introduction d'un test ADNlcT21 dans le dépistage de la trisomie 21 fœtale, sans pour autant décider quels arguments doivent être privilégiés.

Un test ADNlcT21 est réalisé après une prise de sang, le type de prélèvement nécessaire est équivalent à celui requis pour le dosage des marqueurs sériques proposé à toutes les

femmes enceintes. Un test ADNlcT21 se distingue néanmoins des tests entrant dans la procédure de dépistage standard sur différentes caractéristiques (performances, âge gestationnel rendant possible la réalisation du test, par exemple). Ces différences peuvent susciter des questionnements éthiques *de novo* ou renforcer des problématiques éthiques déjà identifiées dans le cadre de la mise en place du dépistage de la trisomie 21 fœtale.

Conformément à l'objectif, le bien-fondé éthique d'une proposition systématique d'un dépistage prénatal de la T21 n'est pas questionné. Cependant, les arguments éthiques soulevés par l'introduction de ces tests ne sont pas sans relation avec les débats éthiques suscités par le dépistage prénatal de la T21 en général. Sans faire une analyse complète de ces débats éthiques, les principaux enjeux éthiques du dépistage de la T21 identifiés dans le cadre du rapport d'évaluation en 2007 (115) sont récapitulés dans le paragraphe 7.1.2.

L'évaluation des aspects éthiques proposée est centrée sur le dépistage de la T21. Ainsi, seuls les arguments éthiques directement liés à l'utilisation des tests ADNlcT21 dans le cadre de ce dépistage en particulier sont présentés. Cette démarche méthodologique est cohérente avec la problématique traitée et l'objectif global de l'évaluation, mais élude une partie des questionnements éthiques indirectement liés à l'introduction de ces tests. L'introduction des tests ADNlc soulève en effet en elle-même des débats éthiques plus généraux que ceux associés au dépistage de la T21 (106, 116-128). Ces questionnements portent notamment sur la possibilité offerte par ces tests d'obtenir des informations non médicales précocement (sexe, paternité, etc.) ou d'étendre le dépistage prénatal à des anomalies génétiques dont la prédictibilité, la gravité et l'incurabilité seraient de nature variable et discutable, voire de proposer une analyse complète du génome du fœtus. Le bien-fondé éthique de révéler ces informations pour les couples et les enfants à naître est au cœur du débat.

Le Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé (CCNE) a émis deux avis récents qui mettaient en exergue les principales questions éthiques associées au développement des tests génétiques fœtaux sur sang maternel (129) et à l'évolution des tests génétiques liée au séquençage de l'ADN humain à très haut débit (130). Ces avis, comme le rapport du Comité international de bioéthique (128), permettent d'avoir une lecture globale des enjeux éthiques associés à ces tests, non centrée sur leur seule utilisation dans le cadre du dépistage de la T21 fœtale.

7.1.2 Principaux débats éthiques soulevés par le dépistage de la trisomie 21 en France

La mise en œuvre du dépistage prénatal de la trisomie 21 doit respecter des exigences éthiques telles que la délivrance d'une information objective et appropriée, le respect de la liberté de choix des femmes enceintes et l'obligation de préserver, proposer systématiquement et financer toutes les solutions de prise en charge et d'accueil des enfants porteurs d'une trisomie 21. Ces exigences, rappelées dans les recommandations de la HAS en 2007 (115), constituent le cadre général dans lequel s'inscrit l'évaluation des aspects éthiques concernant la place des tests ADNlcT21.

La réflexion éthique a accompagné la mise en œuvre du dépistage prénatal ; l'introduction des tests ADNlcT21 réactualise des débats éthiques plus généraux.

La question qui se pose est de savoir si l'introduction de ces tests est susceptible de favoriser ou au contraire de rendre plus complexes le respect des principes et exigences éthiques.

En 2007, le rapport d'évaluation de la HAS rappelait qu'une des spécificités du dépistage prénatal de la trisomie 21 est liée à l'alternative proposée en cas de diagnostic positif : l'interruption ou la poursuite de la grossesse (115). En la matière, des divergences de points de vue et de principes peuvent exister entre les femmes enceintes, les professionnels de

santé, des groupes sociaux, philosophiques, ou religieux. Ce rapport d'évaluation a été l'occasion de rappeler les principes éthiques qui sous-tendent le déroulement du dépistage de la trisomie 21.

Comme souligné par le CCNE dès 1985, le respect de l'autonomie de la personne est le principe éthique majeur du dépistage et du diagnostic prénatal (131). Le principe d'autonomie signifie que toutes les décisions concernant le choix de réaliser un dépistage, un diagnostic ou une interruption de grossesse, appartiennent à la femme enceinte et relèvent de sa vie privée. La démarche de dépistage doit relever d'une décision individuelle indépendante de toute contrainte ou pression. Cela implique que la femme enceinte ait une compréhension complète des implications de ses décisions et donc qu'elle ait reçu une information simple, intelligible et adaptée, évitant toute confusion entre la découverte de l'appartenance à un groupe à risque de T21 fœtale et la certitude d'une trisomie 21 chez le fœtus (132).

Le rapport de 2007 précisait également que cette information devait porter non seulement sur la nature de l'examen, la signification des résultats, l'existence éventuelle d'une prévention ainsi que ses contraintes, les implications d'un recours ou d'un non-recours au dépistage, mais également sur la trisomie 21 elle-même, l'espérance de vie des personnes ayant une T21 et les possibilités de développement et d'intégration sociale. La seule alternative au handicap place la femme enceinte à laquelle incombe la décision d'interrompre la grossesse dans une situation anxiogène et face à un dilemme qu'elle n'aurait pas souhaité avoir à affronter. L'accompagnement des femmes enceintes (ou des couples) à toutes les étapes du dépistage et après les examens est également essentiel afin de limiter l'anxiété et les éventuelles répercussions psychologiques des résultats (115). Certaines femmes enceintes peuvent arriver en consultation avec des convictions affirmées et sont en droit de ne pas souhaiter recevoir l'information (133). Le dépistage doit avant tout ne pas être présenté comme une obligation sociale.

Le respect de l'autonomie recouvre de nombreuses exigences éthiques pour ne pas être un principe vide de sens et occupe une place centrale dans les débats éthiques autour du dépistage de la trisomie 21 fœtale depuis sa mise en place.

Le respect du principe de justice implique un accès égal au dépistage, une prise en charge de qualité égale pour les femmes enceintes, qu'elles acceptent ou non la naissance d'un enfant porteur d'une trisomie 21, et de garantir que la société accueille et protège l'ensemble de ses membres, quel que soit leur statut génétique. Le risque que la généralisation d'un dépistage de cette anomalie chromosomique en particulier entraîne une attitude globalement négative à l'égard des personnes ayant une T21 a été souligné dans les débats éthiques, lesquels pouvaient aller jusqu'à dénoncer une pratique eugéniste collective (134, 135).

En France, plusieurs études ont retracé la mise en place du dépistage prénatal de la T21. Ce dépistage, d'abord proposé aux seuls parents d'un enfant porteur d'une T21 pour les rassurer sur la possibilité d'avoir un autre enfant non porteur de l'anomalie chromosomique, s'est ensuite progressivement étendu aux femmes enceintes considérées comme ayant un risque spécifique de T21 fœtale, avant d'être généralisé à toutes les femmes enceintes (136, 137). Face à ces évolutions, la généralisation et la démocratisation du dépistage prénatal, au-delà de celui du dépistage de la trisomie 21, soulèvent des questionnements éthiques (138, 139). Des avis et recommandations en matière de dépistage ainsi que le devoir pour la société d'accorder à la naissance des enfants porteurs d'une trisomie 21 une valeur et une dignité identiques ont accompagné sa mise en œuvre (132, 140, 141). Néanmoins, la mise en place du dépistage n'a pas fait cesser les débats au sujet du respect des principes éthiques. Ces derniers mettaient en évidence que toutes les difficultés n'ont pas été résolues. En France, plusieurs études ont souligné que les exigences permettant de garantir une prise de décision autonome des femmes enceintes n'étaient généralement pas remplies (142-145). Une autre étude a mis en évidence que les résultats des tests de dépistage, notamment la mesure de la clarté nucale, n'étaient pas compris par l'ensemble des femmes enceintes (146).

L'information, le respect de la liberté de choix des femmes enceintes et l'obligation de préserver, de proposer systématiquement et financer toutes les solutions de prise en charge et

d'accueil des enfants porteurs d'une trisomie 21 constituent un cadre général dans lequel s'inscrit cette évaluation.

Le respect des recommandations et des principes éthiques, notamment du principe d'autonomie, soulève des questions et des débats non résolus depuis la mise en place du dépistage généralisé. La réflexion éthique a accompagné la mise en œuvre du dépistage prénatal et des exigences éthiques ont d'ores et déjà été définies. Dans ce contexte, la question qui se pose est de savoir si l'introduction des tests d'ADNlcT21 est susceptible de favoriser ou au contraire de rendre plus complexe le respect des exigences éthiques.

7.2 Identification des arguments éthiques

Trois sources ont été utilisées pour identifier les arguments éthiques : la revue de la littérature, l'identification théorique des arguments éthiques et la consultation des experts.

La recherche documentaire a permis d'identifier 75 études qui ont été intégrées dans l'analyse. Ces études mettaient notamment en évidence les arguments éthiques énoncés en faveur ou en défaveur de l'introduction des tests ADNlcT21 en fonction de leur place présumée par rapport aux autres tests de dépistage ou de diagnostic. Ces arguments étaient souvent en lien avec des arguments en faveur ou en défaveur du dépistage prénatal de la trisomie 21.

Pour compléter cette analyse de la littérature, des arguments identifiés dans la littérature ont été réinterprétés dans le cadre d'une situation où le test serait proposé à une autre place que celle envisagée dans l'étude.

Enfin, les experts ont été consultés dans le cadre d'un groupe de travail et d'un groupe de lecture afin de compléter l'identification des arguments éthiques.

7.2.1 Revue de la littérature

► Stratégie de recherche documentaire

La recherche documentaire a porté sur la période de janvier 2006 à fin 2016. La période a été définie en cohérence avec la mise à disposition des tests ADNlcT21. Par ailleurs, elle a tenu compte de la dernière actualisation de la revue de littérature réalisée dans le cadre de l'élaboration des recommandations de la HAS de 2007 (115). Les études antérieures ont été considérées comme non susceptibles de révéler des enjeux transposables à la situation actuelle.

Le détail de la stratégie de recherche documentaire est présenté en annexe (Annexe 2).

Cette recherche a été complétée par la bibliographie des experts et les références citées dans les documents analysés.

► Sélection des études

La sélection des articles a été opérée à partir des abstracts. De façon générale, le recours à une revue systématique de la littérature ne recense que les études publiées. Il n'a pas été possible d'identifier des études annoncées mais finalement non publiées, afin de documenter un éventuel biais de publication.

Des critères d'exclusion ont été définis afin de favoriser le recueil d'articles dont les résultats sont transposables au contexte français et de bonne qualité méthodologique, mais aucune analyse de la qualité méthodologique des publications proprement dite n'a été réalisée. Ces autres critères d'exclusion retenus sont :

- études relatives à une population spécifique ou à un site de dépistage particulier ;

- éditoriaux, lettres et articles de presse sans relation directe avec la problématique ;
- études sans résumé avec un titre peu précis.

Par ailleurs, des critères de sélection ont été définis par rapport à l'objectif de l'évaluation. Ainsi, les publications rapportant les résultats des études suivantes n'ont pas été sélectionnées :

- études relatives aux dépistages prénatals et préconceptionnels en général ;
- études portant sur les maladies génétiques en général ;
- études portant sur le dépistage prénatal de la trisomie 21 en général ou sur la mise en place du dépistage standard (sans test ADNlcT21)⁵⁵ ;
- études relatives à l'annonce du diagnostic de trisomie 21 fœtale ;
- études portant sur le dépistage prénatal de la trisomie 21 fœtale dans le cadre d'une assistance médicale à la procréation ou de grossesses multiples ;
- études portant sur l'extension du dépistage prénatal à d'autres anomalies chromosomiques ou maladies génétiques que la trisomie 21.

Ces différentes études soulèvent des questions éthiques en lien avec la problématique, mais plus larges que l'objectif de l'évaluation.

Il est à noter que la méthode prévoyait, en cas d'impossibilité d'identifier des études portant sur les tests ADNlcT21, de réaliser une nouvelle analyse des listings en assouplissant les critères de sélection des études. Des études spécifiques ayant pu être identifiées, les critères d'exclusion ont pu être appliqués strictement.

► Résultats de la recherche documentaire

La stratégie de recherche documentaire a permis d'identifier 91 (au 6/12/2016) références à partir du listing issu de la recherche documentaire portant spécifiquement sur les nouveaux tests, et 35 à partir des sites web.

Une recherche plus large ne portant pas spécifiquement sur les nouveaux tests a été également faite lors de la recherche initiale.

A partir de la recherche, 60 études ont été analysées. En outre, sept études ont été identifiées dans le cadre de la revue de littérature réalisée dans le volet 1, et les experts sollicités dans le cadre de cette évaluation ont également permis d'identifier huit études complémentaires.

Au total, 75 études ont été intégrées dans l'évaluation des aspects éthiques.

7.2.2 Identification théorique des arguments éthiques

Les arguments éthiques en faveur ou en défaveur de l'introduction des tests ADNlcT21 dépendaient dans certains cas de leur place présumée dans la procédure de dépistage. Le recours à l'identification théorique des arguments éthiques a parfois été nécessaire pour comprendre en quoi une place différente modifierait les termes du débat éthique.

La méthode mise en œuvre a consisté alors à réinterpréter les arguments éthiques énoncés dans le cadre d'une procédure spécifique de dépistage au regard d'une situation différente en s'attachant à tenir compte de la signification des arguments tels qu'ils sont présentés dans l'étude initiale. En ce sens, l'analyse adopte une démarche pouvant être qualifiée de différentielle ou d'incrémentale.

L'ajout de l'identification théorique à l'analyse de la littérature ne garantit pas néanmoins que l'ensemble des arguments éthiques spécifiques à la nouvelle situation soient identifiés. Pour pallier cette limite, l'analyse a pris en compte une troisième source d'identification.

⁵⁵ Parmi les articles non retenus parce qu'ils portaient sur le dépistage de la trisomie 21 en général, deux principaux débats éthiques transparaissaient dans les résumés : les difficultés posées par le respect de l'autonomie des femmes enceintes et l'impact du dépistage sur les personnes porteuses d'une T21 et leur famille.

7.2.3 Consultation des experts

L'analyse éthique a été présentée au groupe de travail le 24/05/2016 et soumise à un groupe de lecture en janvier 2017.

L'avis des experts a été notamment sollicité tant sur la lisibilité de la méthode que sur la pertinence et la complétude de l'analyse.

7.3 Arguments éthiques relatifs à l'introduction des tests ADNlcT21 dans le dépistage de la T21 foetale

7.3.1 Cadre d'analyse

Cette partie a pour objectif de rendre compte de la littérature et non d'analyser les arguments. Le cadre de référence retenu pour présenter les arguments éthiques est fondé sur les quatre principes de Beauchamp et Childress (1^{re} édition 1979) (147) : la bienfaisance, la non-malfaisance, le respect de l'autonomie et la justice⁵⁶.

Conformément à l'approche retenue dans le guide de la HAS (6), le choix est fait d'une interprétation extensive des principes éthiques. Compte tenu de ce choix et du fait que la méthode consiste à s'appuyer en premier lieu sur les arguments identifiés dans la littérature, les principes ne sont pas définis *a priori*. Les principes de justice ou de respect de l'autonomie renvoient à de nombreuses théories et conceptions, alors que les arguments identifiés peuvent ne porter que sur certaines dimensions pouvant être associées à ces principes.

La littérature est analysée de façon à extraire les arguments éthiques exprimés en faveur ou en défaveur de l'introduction des tests ADNlcT21 dans le dépistage de la trisomie 21 foetale. Selon l'opinion exprimée dans le débat, la référence explicite ou implicite à l'un des quatre principes permet de classer les arguments. Les arguments sont également classés selon leur portée. Ils peuvent en effet être de portée générale, indépendamment de la place des tests ADNlcT21 dans le dépistage ou être associés à l'intégration de ces tests à une place déterminée dans la procédure de dépistage.

Les arguments sont recensés indépendamment de la qualité de l'étude qui les soutient. Il est considéré que tous les arguments sont susceptibles de souligner la présence d'un risque éthique.

7.3.2 Arguments éthiques en référence à la bienfaisance et à la non-malfaisance

Dans le cadre de cette évaluation, s'il s'agit bien de dépister la présence d'une T21 chez le fœtus, les notions de bienfaisance et de non-malfaisance s'appliquent principalement à la femme enceinte à qui le dépistage est proposé. Seule la question du risque lié aux examens à visée diagnostique peut également s'appliquer au fœtus.

Par ailleurs, si les principes de bienfaisance et de non-malfaisance sont deux principes distincts, ils ont été présentés simultanément pour faciliter la lecture, car ils étaient associés à des arguments se faisant écho.

Synthèse des arguments identifiés

Les principales différences concernant les caractéristiques des tests proposés dans le cadre du dépistage standard (mesure de la clarté nucale et dosage des marqueurs sériques) ou du diagnostic (caryotype foetal après

⁵⁶ Ces quatre principes éthiques ne sont pas les seuls qui ont pu être présentés comme étant importants dans le contexte de la réflexion éthique autour du dépistage de la trisomie 21 foetale. Ils ont été retenus pour faciliter la présentation des arguments éthiques, conformément au guide de l'évaluation des aspects éthiques de la HAS (6). Une interprétation suffisamment extensive de ces quatre principes est faite pour permettre l'intégration d'autres principes ou valeurs éthiques.

amniocentèse ou choriocentèse) étaient au centre des arguments éthiques. Ces caractéristiques sont la performance, le moment de réalisation des tests dans la grossesse (précocité), les risques associés aux tests et la portée de l'information issue des résultats.

- Indépendamment de la place des tests ADNlcT21 dans la procédure de dépistage

Les caractéristiques des tests ADNlcT21 associés à des arguments **favorables** étaient la performance des tests, l'absence de risque associé au test pour le fœtus et la moindre contrainte concernant le moment de réalisation de ces tests.

Celles associées à des arguments **défavorables** étaient le taux d'échec et ses implications en termes de durée du dépistage ainsi que le ciblage du dépistage sur quelques anomalies susceptibles de faire perdre de l'information aux femmes enceintes concernant les autres anomalies chromosomiques.

- Lorsqu'un test ADNlcT21 était envisagé en remplacement des autres tests de dépistage

Les caractéristiques pouvaient être associées à des arguments favorables ou au contraire défavorables aux tests ADNlcT21 :

- **la précocité de réalisation** de ces tests permettrait de limiter la période d'anxiété tout en allongeant la période de réflexion ou de préparation à la naissance d'un enfant porteur d'une T21 ou de réaliser des interruptions de grossesse dans de meilleures conditions. Elle pourrait induire également un moins bon accompagnement des femmes enceintes choisissant l'interruption de grossesse, une anxiété accrue en début de grossesse et imposer inutilement des décisions difficiles à une partie des femmes enceintes chez lesquelles une perte fœtale spontanée se serait produite ;

- **la performance** élevée permettrait de limiter la fausse réassurance, l'anxiété liée aux faux-positifs et le nombre d'exams invasifs à visée diagnostique réalisés. Cependant, la performance en population générale pourrait être moins élevée que celle attendue sur une population à haut risque de T21 fœtale ;

- **le ciblage sur la T21 fœtale** pourrait se traduire par une perte d'informations sur d'autres anomalies et certains risques de la grossesse.

- Lorsqu'un test ADNlcT21 était envisagé en remplacement d'un test diagnostique

Les caractéristiques pouvaient être associées à des arguments favorables ou au contraire défavorables aux tests ADNlcT21 :

- **la performance** élevée de ces tests a conduit certains auteurs à les considérer comme équivalents à un test diagnostique, mais la plupart argumentait en défaveur de cette assimilation, considérant le risque de faux-positifs ;

- **l'absence de risque associé au test** pour le fœtus ;

- **la possibilité de réaliser des interruptions de grossesse** plus précoces.

- Lorsqu'un test ADNlcT21 était envisagé en complément d'autres tests

Entre le dépistage et les examens à visée diagnostique chez les femmes enceintes à haut risque de T21 fœtale :

Les tests ADNlcT21 **réduiraient les pertes fœtales** tout en limitant la **perte d'information** par rapport à une substitution complète entre différents types de tests. Néanmoins, **le taux de détection** pourrait ne pas être amélioré, voire être légèrement diminué. Ainsi, certaines femmes enceintes pourraient être faussement rassurées et rester dans **la phase de dépis-**

tage plus longtemps (anxiété et risque d'interruption de grossesse tardive augmentés).

Entre le dépistage et les examens à visée diagnostique chez les femmes enceintes à risque intermédiaire de T21 foétale :

Si les femmes enceintes à haut risque de T21 foétale, avec un seuil définissant le haut risque de T21 foétale inchangé par rapport au dépistage standard, restaient orientées vers un examen invasif à visée diagnostique, alors **la perte d'information** pour ces femmes serait éliminée et le **taux de détection** serait amélioré. Cependant, les **risques** liés aux examens invasifs à visée diagnostique ne seraient pas diminués et pourraient même augmenter. En outre, les femmes enceintes à risque intermédiaire de T21 foétale resteraient dans **la phase de dépistage plus longtemps**, ce qui générerait une anxiété accrue.

Il est à noter que la grande majorité des études identifiées portant spécifiquement sur les tests ADNlcT21 et abordant la question de la complétude de l'information considéraient que les informations supplémentaires sur d'autres anomalies étaient souhaitables. Bien que la problématique soit différente, une étude (148) a néanmoins mis en évidence, à partir d'un débat autour de l'identification des fœtus porteurs d'une microdélétion 22q11.2, que cette position pouvait être discutée d'un point de vue éthique.

► Arguments éthiques indépendants de la place des tests ADNlcT21 dans la procédure de dépistage

Arguments liés aux performances et aux résultats des tests ADNlcT21

Les performances élevées de ces tests ont été présentées dans plusieurs études comme des arguments éthiques en faveur de leur introduction. L'utilisation des tests ADNlcT21 pourrait permettre une meilleure détection de la T21 foétale (149-152).

Cependant, contrairement aux tests reposant sur une mesure échographique de la clarté nucale⁵⁷ et un dosage des marqueurs sériques, les tests ADNlcT21 présenteraient un taux de non-rendu relativement important, estimé entre 0,8 % et 8 % selon les études (129, 151, 153-156). Suite à un 1^{er} échec, le taux d'échec d'un 2^e prélèvement pourrait se situer entre 20 et 50 % (156, 157). Les échecs pourraient impliquer un allongement de la durée de la phase de dépistage (155, 158) avec une implication possible sur les modalités d'interruption de grossesse. Le risque d'échec pourrait en outre être plus important en cas d'aneuploïdies chez le fœtus (156, 157, 159), en particulier de T13 et de T18. Considérant le risque d'un retard au diagnostic, l'orientation d'une femme enceinte vers un examen invasif à visée diagnostique d'emblée ou un 2^e test, après un 1^{er} échec, devrait prendre en compte les résultats de l'ensemble des tests de dépistage déjà effectués (160). Par ailleurs, afin de limiter autant que possible les échecs, une étude insistait sur l'importance de proposer seulement des tests approuvés (161).

Les tests ADNlcT21 pourraient induire une perte d'information sur les autres anomalies chromosomiques dès lors qu'ils se substitueraient à un ou plusieurs des tests proposés avant leur introduction (118, 149, 150, 156). Selon une étude, certains pourraient argumenter qu'une partie de ces anomalies, non détectées par les tests ADNlcT21, relèveraient de situations où la grossesse ne pourrait pas, dans tous les cas, être menée à son terme, ou encore sans pertinence directe pour la grossesse en cours, ou se traduisant par des phénotypes de

⁵⁷ En France, concernant les résultats de l'échographie pris en compte dans l'estimation du risque de T21 foétale, le dépistage combiné du 1^{er} trimestre ou le dépistage séquentiel intégré inclut une mesure de la clarté nucale. Cependant, l'évaluation des aspects éthiques repose sur une synthèse de la littérature étrangère, laquelle peut faire référence à d'autres stratégies de dépistage pouvant inclure d'autres résultats de l'échographie. Par souci de simplification, il est fait référence à la mesure de la clarté nucale, bien que les auteurs des différentes études prises en compte pourraient faire également référence à d'autres signes d'appel échographiques.

moins d'importance (118). Mais la plupart des études identifiées estimaient que la perte d'information potentielle devait être prise en compte comme un désavantage éthique et que des méthodes devaient être mises en œuvre pour s'assurer que l'introduction des tests ADNlcT21 dans le dépistage de la trisomie 21 ne se fasse pas au détriment de l'identification d'autres anomalies foetales (162).

Il est à noter que la grande majorité des études identifiées abordant la question de la complétude de l'information considéraient que l'information supplémentaire sur d'autres anomalies était souhaitable. Si le cas de l'identification d'une microdélétion 22q11.2 est spécifique, une étude (148) a néanmoins mis en évidence que cette position pouvait être discutée d'un point de vue éthique. Le point de vue des femmes enceintes (ou des couples) sur cette question n'était pas explicité.

Arguments liés à l'absence de risque associé à la réalisation du test ADNlcT21 en lui-même

Du fait de leurs valeurs prédictives positive et négative élevées, les tests ADNlcT21 pourraient permettre de rassurer les femmes enceintes (ou les couples) sur le statut chromosomique du fœtus en diminuant le recours à la réalisation d'un examen invasif à visée diagnostique présentant un risque notamment de pertes foetales (45, 101, 116, 119, 121, 156, 159, 163-166), sans réduire le taux de détection de la trisomie 21 foetale (149-152). L'étude d'Evans *et al.* (2016) (167) rappelait néanmoins, en citant différentes méta-analyses et une étude danoise portant sur 150 000 grossesses monofœtales, que le risque de pertes foetales lié à la réalisation d'un examen invasif à visée diagnostique pourrait être plus faible que celui généralement retenu dans les études et présenté aux femmes enceintes.

Arguments liés aux conditions de réalisation des tests ADNlcT21

Les études indiquaient que la moindre contrainte en termes de fenêtre optimale de réalisation des tests ADNlcT21 par rapport aux autres tests de dépistage présente un avantage éthique. Il est à noter que le moment à partir duquel un test ADNlcT21 pourrait être envisagé variait selon les études (par exemple, de la 9^e semaine et jusqu'au terme (151) ou à partir de la 7^e semaine (120, 168) ou à partir de la 10^e semaine de grossesse (92)).

- ▶ **Arguments éthiques associés à l'utilisation d'un test ADNlcT21 en remplacement des autres tests de dépistage (dosage des marqueurs sériques et/ou mesure échographique de la clarté nucale)**

Arguments liés à la précocité

Argumenter en faveur ou en défaveur de l'intégration des tests ADNlcT21 en s'appuyant sur la précocité attendue des résultats revient à supposer, *a minima* implicitement, que les tests ADNlcT21 sont proposés en 1^{re} intention et possiblement avant une échographie permettant la mesure de la clarté nucale. L'étude de Deans (169) précisait explicitement que seule la situation dans laquelle ces tests se substitueraient au dépistage standard permettrait aux femmes enceintes d'avoir un résultat plus précoce.

Arguments en faveur d'un test proposé tôt dans la grossesse

Les arguments présentant la précocité comme un avantage éthique avancés étaient les suivants :

- lorsque le résultat du test est négatif, cela réduit la durée de l'anxiété (121, 164);
- lorsque le résultat du test est positif, cela augmente le temps pour se préparer à la naissance éventuelle d'un enfant porteur d'une trisomie 21 ou prendre une décision quant à la réalisation d'un examen à visée diagnostique et à la poursuite de la grossesse ;
- lorsqu'une décision d'interruption de grossesse est prise suite à un diagnostic de T21, cette dernière pourrait se faire dans de meilleures conditions.

Concernant ce dernier argument, la plupart des études soulignaient que les interruptions de grossesse laisseraient moins de séquelles psychologiques et présenteraient moins de risque de complications lorsqu'elles sont réalisées précocement et avant que la grossesse ne soit visible (91, 100, 101, 118-120, 159, 164-166, 168-172).

Arguments en défaveur d'un test proposé tôt dans la grossesse

L'avis n°120 du CCNE rappelait que la différence entre une interruption volontaire de grossesse (IVG) et une interruption médicale de grossesse (IMG) ne tient pas seulement compte de la temporalité. La mise en œuvre de ces deux types d'interruption de grossesse et leurs indications sont de natures différentes ; l'accompagnement de la femme pourrait ne pas être le même⁵⁸ (129). Deux membres du groupe de lecture ont souligné le risque d'une augmentation du recours à l'IVG sans soutien adapté et sans confirmation du résultat. Une telle situation associée à une prise de décision dans l'urgence pourrait avoir un impact psychologique négatif pour les femmes concernées et pose des questions au regard du taux de faux-positifs (non nul après un test ADNlcT21).

Une étude évoquait un risque d'anxiété supplémentaire en début de grossesse pouvant être générée par la réalisation de ces tests (169). Et de nombreuses études soulignaient qu'un résultat précoce pouvait confronter des femmes enceintes à une prise de décision difficile alors que de telles décisions n'auraient pas eu à être prises plus tard en cas de survenue d'une perte foétale spontanée (120, 126, 161, 165, 168, 169). Cet argument peut être discuté. Cette problématique s'était déjà posée à propos du dépistage combiné du 1^{er} trimestre dans l'évaluation de la HAS en 2007 (115). Le groupe de travail avait considéré que les pertes fœtales spontanées, lorsqu'elles interviennent à 12 ou 13 SA, sont déjà considérées comme tardives. Or, si le test ADNlcT21 remplaçait les tests de dépistage (mesure échographique de la clarté nucale et/ou dosage des marqueurs sériques), mais non les tests diagnostiques (tels que caryotype foetal), alors il semblerait peu probable qu'une interruption de grossesse, liée au résultat du test ADNlcT21, puisse être envisagée avant 12 SA même si ce test était réalisé dès la 10^e semaine de grossesse. A ce propos, une étude soulignait que recevoir un résultat positif très tôt dans la grossesse pouvait laisser les femmes enceintes (ou les couples) concernées dans une période d'anxiété prolongée, dans la mesure où un délai risque d'être nécessaire avant que l'âge gestationnel permette la réalisation d'un examen invasif à visée diagnostique (nécessaire avant toute prise de décision quant à la poursuite de la grossesse) (121).

Une étude a argumenté en faveur de l'introduction des tests ADNlcT21 en remplacement des tests de dépistage par le dosage des marqueurs sériques et/ou la mesure de la clarté nucale, mais seulement à partir de 13 semaines de grossesse (88). Les avantages suivants étaient notamment présentés pour défendre ce choix en termes de bienfaisance et de non-malfaisance ; cette option permettrait :

- un meilleur taux de détection ;
- de faire le test à un moment où le taux de pertes fœtales spontanées est faible ;
- de proposer une confirmation diagnostique rapidement en cas de résultat positif.

Arguments liés aux performances des tests ADNlcT21

Utiliser les tests ADNlcT21 en 1^{re} intention, en raison de leur meilleure valeur prédictive, présentait les avantages suivants (129, 154, 166, 173) :

- une réduction du nombre de faux-négatifs associés à une fausse réassurance⁵⁹ ;
- une réduction du nombre de faux-positifs réduisant le nombre d'examen invasifs à visée diagnostique réalisés et l'anxiété (anxiété pouvant durer jusqu'au diagnostic prénatal voire jusqu'à la fin de la grossesse en l'absence de confirmation diagnostique⁶⁰).

⁵⁸ Cela pose également question en termes de justice (voir §p. 206).

⁵⁹ Concernant la réduction attendue du nombre de faux-négatifs, un membre du groupe de lecture a souligné son importance au regard des effets potentiellement dévastateurs d'une fausse réassurance sur les parents et le lien parent-enfant à la naissance.

Cependant, l'une de ces études précisait que la valeur prédictive de ces tests pourrait être plus faible, considérant le plus faible niveau de preuve de leur performance, s'ils étaient utilisés en population générale et non seulement chez des femmes enceintes à haut risque de T21 foétale (117, 153, 166, 167, 174). Une étude soulignait que le risque initial de T21 foétale influence la valeur prédictive des résultats. Ainsi, si le test était positif chez une femme enceinte qui a un très faible risque initial de T21 foétale, 1 sur 100 000, son risque effectif d'avoir un fœtus porteur d'une T21 ne serait que de 1,2 % (162).

Arguments liés à la complétude de l'information

En substitution aux tests de dépistage tels que l'échographie du 1^{er} trimestre incluant une mesure de la clarté nucale ou un dosage des marqueurs sériques, l'introduction de ces tests pourrait se traduire par une perte de chance (169) concernant, notamment, l'identification :

- d'anomalies du tube neural (158) ;
- d'un risque de complications tardives dans la grossesse (pré-éclampsie, défaut de croissance du fœtus, par exemple) (45, 158, 171).

Le dépistage combinant les résultats de l'échographie à ceux du dosage des marqueurs sériques permettrait un meilleur taux de détection dès lors que l'ensemble des anomalies chromosomiques, et non seulement la trisomie 21, est pris en considération, notamment si les échecs d'obtention d'un résultat par un test ADNlcT21 étaient associés à des résultats normaux (175). Deux études mentionnaient qu'avec la réalisation d'un test ADNlcT21 d'emblée, plus de 20 % des anomalies chromosomiques ne seraient plus détectées (150, 167).

De nombreuses études ont souligné que la mesure de la clarté nucale devrait être vue comme un examen à part (116, 151, 152, 165). Une étude, tout en recommandant l'utilisation du test ADNlcT21 pour les seules femmes enceintes à haut risque de T21 foétale, mentionnait que l'utilité clinique additionnelle d'une mesure de la clarté nucale pour détecter d'autres anomalies chromosomiques ou structurelles ne serait pas connue avec précision, mais semblerait limitée (176). Une autre étude, en revanche, a argumenté en défaveur du maintien de la mesure de la clarté nucale, considérant que les anomalies non identifiables par un test ADNlcT21 pourraient être repérées lors des échographies morphologiques suivantes (88).

► Arguments éthiques associés à l'utilisation d'un test ADNlcT21 en remplacement d'un test diagnostique

Deux études mentionnaient explicitement des arguments favorables à la possibilité de considérer les tests ADNlcT21 comme permettant d'obtenir un diagnostic en une seule étape (168, 172). D'autres études envisageaient également que ces tests puissent remplacer un examen à visée diagnostique (170, 177, 178).

Arguments liés à la précocité

Certains des arguments liés à la précocité, notamment la possibilité d'une interruption de grossesse précoce (dans le 1^{er} trimestre), supposent implicitement que le diagnostic de T21 foétale puisse être posé plus tôt, et pourraient donc remettre en cause la nécessité d'une confirmation par un caryotype foetal sans que cela ne soit toujours clairement explicité par les auteurs.

⁶⁰ Certains membres du groupe de travail ont également souligné que l'anxiété pouvait perdurer au-delà de la grossesse, après la naissance de l'enfant, et affecter durablement le lien mère-enfant.

Arguments liés à la performance

L'étude De Jong *et al.* (2011) (168)⁶¹ questionnait l'apport d'un examen invasif à visée diagnostique considérant le risque de perte fœtale induite et son impact limité sur le taux de détection par rapport aux tests ADNlcT21, mais sans aborder la possibilité de faux-positifs.

Considérant cette possibilité, la plupart des études argumentaient en défaveur d'une absence de confirmation par un examen invasif à visée diagnostique en cas de résultat d'un test ADNlcT21 positif et pour les femmes enceintes envisageant une interruption de grossesse en particulier (116, 117, 129, 151, 152, 154, 159, 167, 174, 179, 180).

L'étude de Dobson *et al.* en 2016, réalisée à partir des données de deux centres académiques américains et portant sur les choix faits par les femmes enceintes après un test ADNlcT21 positif pour l'une des trisomies 13, 18 ou 21 ou pour une anomalie des chromosomes sexuels, a mis en évidence que 17,6 % des résultats étaient des faux-positifs (en incluant les trisomies et dysgonosomies) et a alerté sur le fait que 36 % des femmes enceintes qui ont choisi une interruption de grossesse n'ont pas eu recours à une confirmation diagnostique en amont (180). Une autre étude indiquait qu'avec un taux de faux-positifs de 0,2 %, pour un risque de T21 fœtale de 1/100, dans un cas sur six, le résultat serait un faux-positif, et ce chiffre serait d'autant plus élevé en population générale (98).

Argument lié à la complétude de l'information

Diminuer le nombre d'examens invasifs à visée diagnostique pourrait faire perdre de l'information sur d'autres anomalies chromosomiques (156, 158, 167).

► **Arguments éthiques associés l'utilisation combinée des différents tests**

Arguments liés à l'introduction d'un test ADNlcT21 chez les femmes enceintes à haut risque de T21 fœtale

Argument lié à l'absence de risque associé au test en lui-même pour le fœtus et la femme enceinte

Le CCNE indiquait en 2013 que proposer ce test aux femmes enceintes à haut risque de T21 fœtale limiterait le nombre de pertes fœtales induites par la réalisation d'un examen invasif à visée diagnostique (129).

Arguments liés à la complétude de l'information

Pour les femmes enceintes à haut risque de T21 fœtale, il existe un risque d'anomalies chromosomiques autres que la T21 après un test ADNlcT21 négatif (156), et cela notamment pour les femmes enceintes de moins de 35 ans (167). Limiter le nombre d'examens invasifs à visée diagnostique se traduira par une diminution de la détection d'anomalies autres que les trisomies 21, 13 et 18.

Ce désavantage pourrait néanmoins être limité en conservant la procédure de dépistage standard en amont et en définissant des critères visant à identifier un sous-groupe de femmes enceintes présentant un risque plus important d'anomalies fœtales non identifiées par un test ADNlcT21 (dans cette étude par exemple, une CN \geq 4 mm et un risque combiné \geq 1/10) (157).

Arguments liés à la performance

Les arguments fondés sur le plus faible niveau de preuve des performances des tests ADNlcT21 en population générale pourraient être utilisés pour défendre une utilisation de ces tests chez les seules femmes enceintes à haut risque de T21 fœtale et une introduction graduelle des tests ADNlcT21 (159, 173). Le cas échéant, introduire un test ADNlcT21 pour-

⁶¹ Concernant le risque de perte d'information, une autre étude de l'auteur soulignait néanmoins l'importance de considérer la mesure de la clarté nucale comme un test à part entière dont l'objectif n'est pas seulement le dépistage de la trisomie 21 (119).

rait néanmoins ne pas améliorer, voire légèrement diminuer, le taux de détection de la T21 dès lors qu'on prend en compte le risque additionnel de faux-négatifs lié à ces tests (166, 169).

Arguments liés aux conditions de réalisation

Ajouter des étapes dans le dépistage imposerait aux femmes enceintes (ou aux couples) d'être confrontées à une série de décisions difficiles et prolongerait la durée de l'anxiété (162, 166, 168). En 2007, l'évaluation réalisée par la HAS attirait déjà l'attention sur le risque d'anxiété pouvant être engendrée par des dépistages successifs associés à différentes estimations du risque (âge maternel, puis clarté nucale, puis marqueurs du 2^e trimestre, puis échographie à 22 SA). Cet argument pourrait s'appliquer à la situation évaluée : les femmes enceintes seraient susceptibles de recevoir une 1^{re} information, le risque de T21 fœtale estimé par le dépistage standard, puis une 2^{nde}, le risque de T21 fœtale estimé à partir du test ADNlcT21, avant qu'un test diagnostique leur soit ou non proposé. Les femmes enceintes ayant eu un premier résultat les classant comme ayant un haut risque de T21 fœtale pourraient ne pas être se sentir rassurées par le 2nd résultat (45).

Les arguments énoncés en faveur du test ADNlcT21 en remplacement des tests de dépistage par dosage des marqueurs sériques et/ou mesure de la clarté nucale pourraient également s'appliquer en défaveur de l'introduction de ces tests entre le dépistage et le diagnostic pour les femmes enceintes à haut risque de T21 fœtale (par exemple, prise de décision plus tardive quant à la poursuite de la grossesse).

Arguments liés à l'introduction d'un test ADNlcT21 chez les femmes enceintes à risque intermédiaire de T21 fœtale

D'une façon générale, l'élargissement de la population à laquelle pourrait être proposé un test ADNlcT21, même limité à une population dite à risque intermédiaire de T21 fœtale, était mis en perspective avec la question de la valeur prédictive positive des tests ADNlcT21 dans ces populations (127). Néanmoins, le seuil de risque de T21 fœtale devant être défini pour identifier les femmes enceintes à risque intermédiaire de T21 fœtale était peu discuté dans la littérature éthique identifiée⁶².

Arguments associés à un maintien du seuil de définition du haut risque de T21 fœtale

Maintenir le seuil définissant le haut risque comme borne haute de risque permettrait d'augmenter l'information offerte à une partie des femmes enceintes considérées comme ayant un bas risque de T21 fœtale sans en faire perdre à celles considérées à haut risque de T21 fœtale avant l'introduction des tests ADNlcT21 (149, 150). Cette solution permettrait également d'augmenter le taux de détection de la T21, mais ne réduirait pas le nombre d'exams invasifs réalisés.

L'anxiété générée par le dépistage est un élément-clé du débat éthique concernant l'introduction d'un test ADNlcT21. Elargir la population des femmes enceintes concernées par la poursuite du dépistage pourrait augmenter l'anxiété de ces femmes. Malgré toutes les précautions qui pourraient être prises par les professionnels pour distinguer un haut risque d'un risque intermédiaire de T21 fœtale, les femmes enceintes seraient néanmoins amenées à ne plus être considérées comme ayant un bas risque de T21 fœtale, et resteraient en attente d'un nouveau résultat pour celles optant pour le test ADNlcT21.

Une étude portant sur le vécu des femmes enceintes qui ont été confrontées à la prise de décision de réaliser ou non un test ADNlcT21 après identification d'un haut risque de T21 fœtale ($> 1/50$) ou d'un risque qualifié d'intermédiaire de T21 fœtale (entre $1/51$ et $1/1\ 000$) a été identifiée (181). Cette étude mettait en évidence l'anxiété générée par un test supplémentaire, l'attente des résultats et l'allongement de la procédure, notamment pour les

⁶² Une étude prospective mise en œuvre au Royaume-Uni a défini un seuil de risque intermédiaire de T21 fœtale entre $1/101$ et $1/2\ 500$ en le justifiant par le fait que cela permettrait de continuer à proposer un caryotype fœtal aux femmes enceintes auxquelles ce dernier était proposé en 2015, d'améliorer le taux de détection de la T21 et de ne réaliser un test ADNlcT21 que chez 25 % de la population des femmes enceintes (82).

femmes enceintes à risque intermédiaire de T21 fœtale. Environ 30 % des femmes enceintes étaient anxieuses juste après la réalisation d'un test, l'anxiété diminuait à 1 mois après les tests, mais une minorité restait anxieuse même après un test négatif.

Une revue systématique portant sur l'évaluation de l'anxiété dans le cadre du dépistage de la trisomie 21 a été réalisée et publiée en 2015. Cette revue n'a pas mis en évidence une différence significative d'anxiété entre les femmes enceintes souhaitant ou ne souhaitant pas réaliser un dépistage, ni une anxiété résiduelle persistante après les résultats du dépistage (dépistage négatif ou test diagnostique négatif après un dépistage positif). Néanmoins, cette étude permettait également de confirmer que la phase de dépistage augmente l'anxiété des femmes, et notamment le fait d'être considérée comme ayant un risque de T21 fœtale (182). Certains membres du groupe de travail ont insisté sur le fait que l'anxiété générée par les tests de dépistage pouvait avoir un impact sur la relation mère-enfant.

Arguments si la définition du haut risque de T21 fœtale était modifiée

Toute modification du seuil de définition du haut risque de T21 fœtale soulèverait les mêmes arguments que ceux énoncés dans le cadre d'une introduction du test ADNlcT21 entre les tests de dépistage standards et un examen invasif à visée diagnostique pour les femmes enceintes changeant de catégorie. De même, ceux en relation avec la création d'une nouvelle catégorie de risque de T21 fœtale pourraient également s'appliquer. La différence attendue ne porte pas sur la nature des arguments, mais sur le nombre de femmes enceintes concernées et les variations attendues en termes de pertes/gains d'information, nombre d'examen invasifs réalisés et taux de détection de la trisomie 21 fœtale.

7.3.3 Arguments éthiques faisant référence au respect de l'autonomie

Synthèse des arguments identifiés

La grande majorité des études développaient des arguments éthiques explicitement associés au principe éthique du respect de l'autonomie. Ces arguments questionnaient la capacité des tests ADNlcT21 à améliorer ou à rendre plus complexe le respect des exigences éthiques associées à ce principe.

- Indépendamment de la place des tests ADNlcT21 dans le dépistage

Un test ciblé sur le dépistage de la trisomie 21 fœtale présenterait l'avantage d'être en adéquation avec l'objet du consentement en réduisant la fréquence absolue des découvertes fortuites d'anomalies chromosomiques incidentes dont la gravité clinique est variable. Les questions liées aux découvertes fortuites ne sont cependant pas totalement éliminées avec ces tests (ex. : résultats pouvant porter sur d'autres anomalies avec des performances moins bonnes, suspicion de la présence d'un cancer chez la mère).

Un test sans risque pourrait inciter à une moindre information de la part des professionnels et à une plus forte pression sur les femmes enceintes (ou les couples). Ce phénomène pourrait être renforcé par une **routinisation** de l'utilisation de ces tests alors même que leurs **performances** sont élevées et que les **résultats** pourraient ne pas être correctement interprétés.

Considérant la nature de ces tests et leur impact sur les décisions futures, l'importance à accorder à l'information pré- et post-test ainsi qu'à l'accompagnement des femmes enceintes devrait être renforcée. Dans cette perspective, les différentes solutions envisagées étaient : le conseil génétique, la formation des professionnels, le contrôle du consentement et l'information en amont de la grossesse en population générale.

- Lorsqu'un test ADNlcT21 était envisagé en remplacement des autres tests de dépistage

Des arguments s'opposaient sur la question de savoir si les caractéristiques suivantes des tests présentent un avantage ou désavantage éthique en termes de respect de l'autonomie :

- **Précocité et temps de réflexion** : un test précoce permettrait d'avoir plus de temps pour décider après avoir reçu l'information, mais en laisserait moins pour décider de recevoir ou non l'information en amont du dépistage. Une étude insistait sur l'importance de sensibiliser davantage les femmes enceintes sur la vie des personnes ayant une T21 si ces tests devaient être réalisés tôt dans la grossesse.

- **Performance et transmission de l'information** : un résultat plus fiable obtenu à partir d'un seul test serait plus simple à expliquer, mais renforcerait l'importance de garantir que la décision de réaliser le dépistage est parfaitement autonome, ce qui pourrait être complexe en pratique.

- Lorsque ces tests étaient envisagés en remplacement d'un test diagnostique

Considérer ce test comme équivalent à un test diagnostique révélerait un **défaut de compréhension** des professionnels et une fausse information transmise aux femmes enceintes.

- Lorsque ces tests étaient envisagés en complément des tests standards

Si cela permettrait un **délai de réflexion** plus long, le dépistage reposerait alors sur des tests hétérogènes avec des résultats potentiellement contradictoires, cela pourrait **complexifier la transmission de l'information**.

Pour valoriser l'autonomie des femmes enceintes, certains argumentaient en faveur de leur laisser le **choix entre différentes options**. Ces choix pourraient concerner seulement les femmes enceintes à haut risque de T21 foetale ou être étendus à toutes les femmes enceintes, selon les auteurs.

De nombreuses études rappelaient que le respect de l'autonomie implique que les choix ne soient pas subis, ce qui se traduit notamment par les exigences suivantes (120, 121, 161, 165, 166, 168, 172, 183) :

- la signature n'est qu'un aspect du consentement informé, l'information pré-test doit être complète et non directive ;
- le droit de ne pas vouloir savoir doit également être respecté ;
- l'information doit préciser ce que les tests proposés peuvent ou non détecter, notamment le risque d'identifier des anomalies autres que celles faisant l'objet du consentement⁶³ ;
- les différentes options doivent être décrites, ainsi que les différents résultats possibles, leur validité, les bénéfices et les limites de chaque test proposé ;
- un temps de réflexion est nécessaire pour que les décisions ne soient pas prises dans l'urgence sous l'emprise de fortes émotions ;
- l'information doit également porter sur la T21 et apporter un éclairage sur le point de vue des personnes ayant une T21 et de leur famille.

Les arguments éthiques énoncés en faveur ou en défaveur de l'introduction des tests ADNlcT21 dans le dépistage se fondaient notamment sur la capacité de ces tests à améliorer ou au contraire à rendre plus complexe le respect de ces exigences. La réponse à cette question peut varier selon la place de ces tests dans le dépistage (171).

⁶³ A ce titre, certains auteurs précisait que la mesure de la clarté nucale lors de l'échographie du 1^{er} trimestre devrait faire l'objet d'un consentement spécifique non uniquement orienté sur le dépistage de la T21 foetale.

► Arguments éthiques indépendants de la place des tests ADNlcT21 dans la procédure de dépistage

Arguments liés à la complétude de l'information

Le CCNE a souligné dans son avis n°120 que la réalisation d'un caryotype foetal posait des questions éthiques, dans la mesure où ce dernier peut conduire à révéler de façon fortuite des anomalies pouvant être ou non d'une gravité clinique particulière. Le test ADNlcT21 présenterait l'avantage de pouvoir être ciblé sur la recherche d'une anomalie particulière, et donc de réduire la fréquence absolue des découvertes fortuites (119, 129).

Bien que cela ne fasse pas partie du champ de l'évaluation, il est important de rappeler que si les tests ADNlcT21 peuvent être plus ciblés, ces tests pourraient également être utilisés pour rechercher d'autres anomalies, pour lesquelles leurs performances ou les conséquences de l'anomalie ne sont pas connues, renseigner sur le sexe du foetus et pourraient révéler des informations génétiques sur les parents (106, 116-127).

Par ailleurs, ces tests peuvent amener à suspecter des tumeurs caractérisées par des déséquilibres chromosomiques. Ces découvertes ont été qualifiées de « connaissance toxique » dans la littérature (127). La découverte d'une maladie chez la mère questionne la procédure de consentement actuel et soulève un défi éthique au regard de l'obligation de donner une information pouvant avoir une forte utilité clinique et le fait que cette information ne repose pas sur des mesures fiables (127, 159).

Arguments liés à l'absence de risque associé au test en lui-même

L'introduction des tests ADNlcT21 pourrait exacerber certaines des préoccupations existantes concernant le respect de l'autonomie des femmes enceintes. La simplicité du test et l'absence de risque associé à sa réalisation pourraient avoir pour effet de limiter l'importance accordée à l'information pré-test et conduire à l'érosion de la décision informée (34, 120, 121, 123, 128, 129, 159, 172, 183-186).

Différents mécanismes ont été identifiés dans la littérature pour expliquer en quoi l'absence de risque associé aux tests pouvait avoir un effet pervers sur le respect de l'autonomie. Ces mécanismes sont détaillés dans les points ci-dessous.

Des difficultés pour assurer aux femmes enceintes une information complète et non directive

Une étude soulignait qu'informer correctement les femmes enceintes sur les tests ADNlcT21 suppose d'avoir une connaissance robuste des performances de la technologie. L'évolution rapide et la multiplicité de ces tests ou des populations auxquelles ils pourraient s'adresser ainsi que le fait qu'ils ne donnent pas tous les mêmes informations rendraient virtuellement impossible d'informer correctement les femmes enceintes (127).

Une modification de l'attitude des professionnels

Une étude soulignait que l'absence de risque associé au test lui-même pouvait conduire les professionnels à considérer l'information pré-test comme moins déterminante. Cela pourrait se traduire par un temps de délibération laissé aux femmes enceintes (ou aux couples) moins long et par l'absence d'un recueil de consentement éclairé formel. Le lien étroit fait entre l'information et les risques associés aux examens ou aux possibles conséquences juridiques de la survenue d'une complication pour le professionnel de santé revient implicitement à supposer que disposer d'une information sur le statut chromosomique du foetus serait fondamentalement une bonne chose, postulat non éthiquement acceptable (184).

Une étude empirique invitant les professionnels à se mettre dans une situation hypothétique où ils devraient informer les femmes enceintes sur un test en particulier montrait que la perception de la nécessité d'un consentement écrit et d'un délai de réflexion était moindre avec les tests ADNlcT21 qu'avec un examen invasif à visée diagnostique. Cependant, la présentation des tests censés représenter les tests ADNlcT21 était très succincte et se focalisait sur

deux attributs : les performances et les risques associés aux tests. Sur les performances, aucune différence n'était faite entre un caryotype fœtal et les tests ADNlcT21 (177).

Un phénomène de routinisation

La baisse d'importance accordée à l'information pré-test associée au fait que le test est réalisé sur une simple prise de sang pourrait entraîner un phénomène de routinisation. Les femmes enceintes font une multitude de prélèvements de sang au cours de la grossesse, elles pourraient assimiler ce test au suivi standard de la grossesse. Ce risque a été dénoncé dans la plupart des études (34, 45, 91, 100, 106, 118, 119, 124, 127, 154, 159, 163, 164, 166, 170, 171, 173, 177, 178). Les femmes enceintes (ou les couples) dans une telle situation ne seraient plus en mesure d'apprécier la portée de leur choix (183).

Le choix de ne pas réaliser de dépistage plus difficile

Le motif avancé le plus fréquemment pour ne pas réaliser un examen invasif à visée diagnostique étant le risque de la perte fœtale, l'absence de risque pourrait exacerber la pression sociale sur les femmes enceintes (ou les couples) (171). Les femmes enceintes évoquant le risque pour exprimer leur choix de ne pas réaliser de test de dépistage pourraient avoir plus de difficulté à faire entendre leur choix, notamment si l'absence de risque incitait les professionnels de santé à les encourager à réaliser un dépistage ou à leur donner l'impression de ne pas avoir le choix (100, 106, 120, 121, 124, 163, 166, 171, 173, 178).

Une étude s'appuyant sur des scénarios hypothétiques pour discuter les implications éthiques de l'introduction des tests ADNlcT21 (non spécifiquement sur la T21) présentait le cas d'une femme enceinte qui, initialement, envisageait de poursuivre la grossesse quel que soit le statut chromosomique du fœtus et de ne pas faire de test de dépistage. Incitée à faire ce test, présenté par son médecin comme sans danger et permettant seulement d'être informée, elle décidera *in fine*, face à un résultat positif, d'interrompre la grossesse. La pression exercée pour réaliser un test pourrait donc potentiellement avoir des implications sur les décisions futures (125).

Arguments liés aux performances des tests ADNlcT21

Considérant la performance des tests ADNlcT21, la procédure de recueil de consentement devrait être plus contraignante que celle mise en œuvre avant la réalisation d'autres tests de dépistage générant un résultat incertain. Les femmes enceintes devraient notamment pouvoir disposer d'un temps de réflexion plus long entre l'information et la réalisation des tests ADNlcT21 car, si recevoir l'information n'est pas une décision morale en soi, elle a des implications dans les choix futurs quant à la grossesse et est donc liée à une prise de décision morale (184).

D'une façon générale, la nature des résultats et leurs conséquences en amont de la réalisation pourraient être difficiles à comprendre pour les femmes enceintes (91, 100, 163, 171, 173). De même, l'interprétation du résultat du test pourrait être complexe, notamment s'il est rendu de façon binaire (positif/négatif) (116, 153).

Des études empiriques portant sur la compréhension par les femmes enceintes d'un résultat d'un test ADNlcT21 ont pu être identifiées :

- Une étude réalisée au Royaume-Uni montrait qu'une minorité de femmes enceintes ayant opté pour un test ADNlcT21 considéraient la décision comme conflictuelle et qu'elles ne regrettaient pas leur choix. Pour les auteurs, c'est un signe que ces femmes ont eu l'occasion de prendre une décision informée (181).
- Une étude américaine conduite auprès de femmes enceintes ayant eu un test ADNlcT21 dont le résultat était négatif concluait que si ces femmes étaient en général satisfaites de l'information reçue et estimaient avoir compris le résultat, leurs réponses révélaient qu'elles pourraient ne pas avoir apprécié correctement les limites de ce test (187).

- Ces résultats rejoignent ceux d'une étude chinoise réalisée dans un contexte très différent (et non restreinte aux femmes enceintes ayant un résultat négatif du test ADNlcT21) qui montraient que si la compréhension globale des tests étaient satisfaisante, les limites de ces tests pourraient être mal appréciées (113).
- Une autre étude réalisée auprès de femmes enceintes ayant bénéficié d'un conseil génétique préalable montrait que 61 % d'entre elles répondaient correctement concernant le risque résiduel de T21 fœtale après un test négatif. Si les auteurs se montraient optimistes dans leur conclusion sur le degré de compréhension des femmes enceintes, ils rappelaient néanmoins que cette compréhension était corrélée au niveau d'études des répondantes (majoritairement élevé dans leur échantillon) et qu'en conditions réelles, toutes les femmes enceintes ne bénéficient pas d'un conseil génétique de plus de 45 minutes en amont de la réalisation du dépistage (188).

Ces études présentaient des limites, mais permettaient d'alerter sur les difficultés potentielles d'une appréciation complète de la signification des résultats par les femmes enceintes.

Un membre du groupe de lecture a soulevé la question de l'implication du partenaire dans la décision. D'un point de vue éthique la place du partenaire pose question, bien qu'au plan légal, la femme enceinte reste seule décisionnaire.

Arguments liés au mode de régulation

Deux études soulignaient que la question du respect de l'autonomie pourrait ne pas se poser de la même façon selon le modèle de régulation dans lequel les tests ADNlcT21 sont proposés (accès direct, *via* Internet par exemple, aux tests ou non) (45, 91). En l'absence de régulation, les femmes enceintes pourraient être considérées comme plus libres de leur choix puisque le test est réalisé à leur propre initiative, mais les stratégies commerciales de vente ne sont généralement pas en adéquation avec une information non directive (127). L'accès direct des femmes enceintes aux tests associé à une non-prise en charge de leur coût soulève des questions en termes de confidentialité quant à l'utilisation d'informations issues de ces prélèvements lorsque ces derniers sont envoyés à l'étranger.

Le respect de l'autonomie ne serait néanmoins pas nécessairement garanti par la simple réglementation. De manière générale, proposer à toutes les femmes enceintes des tests de dépistage ciblant certains désordres génétiques et les financer rend la société plus vulnérable quant au respect de l'autonomie (165). Dans ce contexte, un taux très élevé de femmes enceintes optant pour un dépistage pourrait ne pas être révélateur d'une adhésion des femmes enceintes à la procédure de dépistage proposée, mais traduire une forme de coercition (172).

Quelles solutions ?

Toutes les études mettant en évidence les difficultés liées au respect de l'autonomie insistaient sur l'importance de l'information et le rôle majeur des professionnels de santé dans la garantie du respect de l'autonomie. Des études mettaient en avant l'intérêt pour les femmes enceintes d'être accompagnées par un conseiller en génétique (100, 121, 127, 161-163, 166, 171, 173, 174, 185).

Une étude réalisée au Royaume-Uni auprès de conseillers en génétique montrait cependant que plus de la moitié des répondants exprimaient des inquiétudes à présenter ces tests et leurs implications en cas de résultat incertain ou non concluant (185). La société nationale de conseillers en génétique aux États-Unis recommandait la mise en place d'un conseil pré-test et post-test, mais considérait qu'un accompagnement par un conseiller certifié ne serait nécessaire qu'en cas de résultat anormal ou de toute autre suspicion d'anomalie génétique (174).

Dans cette perspective, plusieurs études soulignaient la nécessité de former davantage les professionnels de santé intervenant dans le suivi des grossesses (123, 127, 163, 171, 185). Une étude recommandait également qu'une vérification du recueil du consentement soit effectuée par les fournisseurs des tests (161).

La formation et la vérification de la signature des femmes enceintes ne lèveraient qu'une partie des difficultés identifiées, la recherche d'un véritable consentement informé prenant du temps. Les professionnels de santé peuvent en manquer et ne pas avoir les moyens de s'engager dans une discussion complexe avec les femmes enceintes au moment où ils les informent (161, 178). Le groupe de travail a mis l'accent sur l'importance de la formation et d'une augmentation de la durée de la 1^{re} consultation dans le cadre du suivi de la grossesse.

Tout en insistant sur les efforts qui ont été mis en œuvre par les professionnels en France pour informer les femmes enceintes, le CCNE indiquait que l'introduction des tests ADNlcT21 pourrait induire une contraction du temps entre le dépistage et le diagnostic limitant encore le temps d'échanges (129).

Face à cette contrainte de temps, l'importance d'informer les femmes enceintes en amont et le plus tôt possible était soulignée, l'objectif étant de laisser du temps aux femmes pour se préparer à être confrontées à certaines décisions. Les difficultés à envisager en pratique une information avant la conception étaient soulignées (50 % des grossesses ne sont pas programmées, et le recours à une visite médicale de préconception est faible) (161). Certaines études insistaient sur le fait que l'information sur le dépistage prénatal devrait faire l'objet d'une diffusion large, à l'ensemble de la société, par exemple dans le cadre de la formation scolaire, afin de présenter de façon cohérente et approprier ses bénéfices et inconvénients (123, 129, 183).

► **Arguments éthiques associés à l'utilisation d'un test ADNlcT21 en remplacement des autres tests de dépistage (dosage des marqueurs sériques et/ou mesure échographique de la clarté nucale)**

Arguments liés à la précocité et autres conditions de réalisation

Le respect de l'autonomie implique que les femmes enceintes (ou les couples) disposent d'un temps de délibération. De ce point de vue, la précocité de réalisation d'un test ADNlcT21 pouvait être perçue comme favorable au respect de l'autonomie en laissant une période de réflexion plus longue entre le moment où la femme reçoit l'information et une prise de décision concernant la poursuite de la grossesse (91, 120), ou comme défavorable en réduisant le temps de délibération en amont du dépistage (88, 169).

Si un test ADNlcT21 remplaçait les tests standards de dépistage, il n'y aurait qu'un test à présenter aux femmes enceintes, ce qui simplifierait le contenu de l'information à transmettre (166). Pour d'autres, cela éliminerait la double opportunité laissée aux femmes enceintes (ou aux couples) de prendre une décision informée et pourrait donc être défavorable au respect de l'autonomie (120, 189). Une étude s'opposait à cet argument en soulignant qu'il n'y a pas de raison que l'information pré-test soit plus difficile à transmettre dans le cadre d'un dépistage en une étape qu'en deux étapes (126).

Argument lié à la performance

Une étude soulignait que l'information donnée en amont devrait être plus complète que celle requise avant le dépistage standard étant donné la fiabilité des tests. Les arguments pragmatiques⁶⁴ pouvant être avancés pour soutenir qu'un conseil génétique soit réservé aux femmes enceintes à haut risque de T21 fœtale lorsque le dépistage aboutit à un résultat incertain, ne seraient plus soutenables (118). L'amélioration de l'information pré-test pour toutes les femmes enceintes suppose toutefois l'allocation de ressources supplémentaires (164, 185).

⁶⁴ Par exemple, éviter de générer une trop forte anxiété chez l'ensemble des femmes enceintes ou les problèmes de ressources.

► Arguments éthiques associés à l'utilisation d'un test ADNlcT21 en remplacement d'un test diagnostique

Argument lié à la complétude de l'information

Une étude évoquait le risque que les implications associées à la réduction du nombre de tests diagnostiques impliquant la réalisation d'examen invasifs, notamment en termes de pertes d'information, ne soient pas pleinement comprises par les femmes enceintes, et insistait sur la nécessité de laisser aux femmes enceintes le choix en leur laissant la possibilité de réaliser un examen invasif en vue d'un diagnostic prénatal complet (167). Une autre soulignait la nécessité d'un conseil génétique au moment de l'annonce des résultats des tests ADNlcT21 en l'absence d'une confirmation par un caryotype foetal (101).

Argument lié à la performance

La société de médecine foetale américaine s'opposait à la possibilité de considérer ces tests comme des tests diagnostiques et estimait qu'un défaut d'information pré-test expliquait sans doute que 6 % des femmes enceintes aient pu se déclarer prêtes à une interruption de grossesse sans confirmation (données issues d'une étude portant sur 30 000 femmes enceintes américaines). Cette société savante mentionnait que cela pourrait traduire des défauts de compréhension de la part des professionnels de santé (156).

► Arguments éthiques associés à l'utilisation combinée des différents tests

Arguments liés à l'élargissement du panel de choix pour les femmes enceintes

Chacun des différents tests de dépistage présente des avantages et des inconvénients (190). De ce point de vue, la mise à disposition de nouveaux tests ne présentant pas les mêmes caractéristiques, sous réserve d'une information complète des femmes enceintes et de leur laisser la possibilité de choisir, permettrait de valoriser leur autonomie (156, 166, 191).

Ci-dessous, quelques exemples des choix pouvant être offerts aux femmes enceintes :

- En population générale, deux options pourraient être proposées : un dépistage combiné du 1^{er} trimestre **ou** un test ADNlcT21 avec, en cas de résultat positif après un dépistage combiné du 1^{er} trimestre, la possibilité de choisir entre un caryotype foetal **ou** un test ADNlcT21, et comme seule option un caryotype foetal pour celles qui ont choisi un test ADNlcT21. Dans ce cas, les femmes enceintes devraient être bien informées que le test ADNlcT21 ne détecte pas toutes les anomalies chromosomiques (156).
- Pour les femmes enceintes à haut risque de T21 foetale après un dépistage fondé sur un dosage des marqueurs sériques et/ou la mesure de la clarté nucale, le choix entre un test ADNlcT21 **ou** un caryotype foetal (164, 179).
- Le choix entre différents parcours de dépistage selon les préférences (167):
 - pour répondre à une préférence pour une évaluation cytogénétique la plus complète possible, une échographie du 1^{er} trimestre avec mesure de la clarté nucale notamment, un examen invasif à visée diagnostique de type ACPA⁶⁵ et une échographie du 2^e trimestre ;
 - pour répondre à une préférence pour minimiser les risques pour le fœtus, une échographie du 1^{er} trimestre avec mesure de la clarté nucale, un test ADNlcT21, une échographie du 2^e trimestre avec discussion du recours à un examen invasif à visée diagnostique en fonction des résultats des échographies ;
 - pour une approche intermédiaire, dépistage combiné du 1^{er} trimestre, test ADNlcT21 pour les femmes enceintes âgées de plus de 35 ans, échographie du 2^e trimestre et un examen invasif à visée diagnostique de type ACPA en cas de résultats anormaux à un des tests de dépistage.

⁶⁵ Cette étude portait également sur les bénéfices à attendre du développement du recours aux tests ACPA plutôt qu'à un caryotype après un examen invasif afin d'obtenir une information la plus complète possible sur les anomalies chromosomiques du fœtus.

Ainsi, ces tests ADNlcT21 pourraient permettre de donner une meilleure information aux femmes enceintes (ou aux couples) souhaitant connaître le statut chromosomique du fœtus mais ne voulant pas recourir à un examen invasif à visée diagnostique (127, 155, 166, 172).

Arguments liés aux conditions de réalisation

Une utilisation combinée des tests pourrait permettre de laisser plus de temps de réflexion en amont (169). Cependant, il pourrait être plus complexe d'informer adéquatement les femmes enceintes (ou les couples) lorsque plusieurs types de tests sont proposés, notamment lorsqu'ils sont hétérogènes et que le dépistage comprend différentes étapes (168). Un test ADNlcT21 n'ayant pas vocation à affiner l'estimation du risque de T21 fœtale obtenue par le dépistage standard, les femmes enceintes (ou les couples) pourraient être amenées à recevoir des résultats différents. Une telle situation complexifierait la prise de décision pour les femmes enceintes (88) et poserait notamment des difficultés éthiques en cas de réalisation simultanée des tests (156).

Dans le cadre du groupe de lecture, un expert a indiqué que proposer le test ADNlcT21 après l'estimation du risque avec le dépistage standard pourrait représenter une perte de chance d'identifier une T21 fœtale.

7.3.4 Arguments éthiques faisant référence à la justice

Synthèse des arguments identifiés

Les arguments relatifs au principe de justice portaient notamment sur la question de l'équité d'accès aux tests (accessibilité, qualité des tests) et à l'impact de l'introduction de ces tests sur les personnes porteuses d'une T21 et leur famille.

- Indépendamment de la place des tests ADNlcT21 dans la procédure de dépistage

L'introduction de ces tests pourrait exacerber les risques liés à la généralisation du dépistage d'une anomalie particulière pour les personnes porteuses de cette anomalie et leur famille (stigmatisation, attitude négative, diminution du soutien notamment).

En l'absence de recommandations et de prise en charge de ces tests, les inégalités d'accès aux soins et à l'information entre femmes enceintes (ou des couples) étaient dénoncées.

A la charge de la collectivité, le coût de l'introduction de ces tests et, plus globalement, la juste allocation des ressources étaient questionnés.

L'organisation pratique de l'introduction de ces tests pourrait avoir un impact sur les arguments favorables ou non en termes d'accessibilité et d'équité.

L'introduction d'un test ADNlcT21 dans la procédure de dépistage pourrait être en défaveur des femmes enceintes ayant un indice de masse corporelle très élevé.

- Lorsqu'un test ADNlcT21 était envisagé en remplacement des autres tests de dépistage (marqueurs sériques et/ou mesure échographique de la clarté nucale)

La taille de la population concernée pourrait exacerber les risques éthiques associés au dépistage de la T21 fœtale en général et non spécifiques aux tests ADNlcT21 en termes :

- d'allocation des ressources (coût du dépistage) ;
- d'impact négatif sur les personnes porteuses d'une T21 et leur famille et, plus largement, sur l'attitude discriminatoire vis-à-vis des personnes vulnérables.

- Lorsqu'un test ADNlcT21 était envisagé en complément des autres tests

- Retarder le moment de réalisation de ces tests limiterait les risques d'augmentation des interruptions de grossesse hâtives (notamment, avant la fin du délai légal de l'IVG).
- Proposer ces tests à une partie de la population relèverait d'une attitude potentiellement paternaliste et générant des iniquités d'accès.

Les arguments relatifs au principe de justice portaient notamment sur la question de l'équité d'accès aux tests ADNlcT21 et à l'impact de l'introduction de ces tests sur les personnes porteuses d'une T21 et leur famille. La plupart des questions en lien avec le principe de justice ne sont pas spécifiques aux tests ADNlcT21 ; la question de l'introduction de ces tests a réactualisé des débats en lien avec le dépistage de la T21 fœtale.

► Arguments éthiques indépendants de la place des tests ADNlcT21 dans la procédure de dépistage

Arguments associés à l'équité d'accès aux tests ADNlcT21

En général

La diffusion d'une nouvelle technologie pourrait créer une situation transitoire inéquitable. En l'absence de recommandations, les femmes enceintes pourraient se voir proposer le recours à un test ADNlcT21 pour des indications très variables. Une étude mentionnait qu'aux États-Unis, 5 % des professionnels proposaient ces tests à toutes les femmes enceintes, 50 % seulement à leur demande et 13 % en tant que test diagnostique (171). La nécessité d'établir des recommandations claires, l'importance d'une régulation et d'un contrôle de la qualité de ces tests ont été largement soulignées dans la littérature (117, 120, 121, 123, 127, 159, 161, 163, 164, 166, 192). En outre, l'absence de prise en charge du recours à un test ADNlcT21 génère inévitablement une iniquité d'accès à ce test (118, 127, 151, 159, 163, 171).

Au niveau individuel

La probabilité d'échec technique des tests étant liée à un facteur individuel, comme l'indice de masse corporelle (IMC) (155, 171), plusieurs études soulignaient qu'introduire un test ADNlcT21 pourrait ne pas être une solution optimale pour les femmes enceintes ayant un IMC très élevé.

Arguments associés à l'allocation des ressources rares

De nombreuses études ont abordé la question du coût de ces tests et de la charge financière supplémentaire qu'ils pourraient engendrer pour la collectivité. Un coût supplémentaire pour la collectivité impose une réallocation des ressources dont l'adéquation avec le principe de justice devrait être questionnée. La nécessité de conduire une évaluation économique a été soulignée dans plusieurs études (116, 123, 129, 153, 164, 166). Une étude mentionnait que l'évaluation de l'efficacité devait prendre en compte les coûts de long terme (prise en charge des personnes porteuses d'une T21) et les coûts de conseil génétique (168).

Arguments associés aux caractéristiques des tests ADNlcT21

La mise à disposition des tests ADNlcT21, performants et sans risque directement associé au test, pourrait avoir un impact sur le choix des femmes enceintes d'opter pour le dépistage de la T21 et donc indirectement sur le nombre d'interruptions de grossesses et la prévalence à la naissance de la T21 (170). Cela pourrait se traduire par une attitude plus négative, voire une stigmatisation ou une diminution de la compréhension sociale et du soutien apporté aux personnes porteuses d'une T21 et à leur famille (106, 117-121, 128, 154, 159, 163, 164, 170, 171, 183). Pour limiter les effets négatifs du dépistage sur les personnes porteuses d'une trisomie 21 et leur famille, deux études insistaient sur l'importance de limiter la promotion ou la publicité autour de ces tests (161, 186).

Le lien implicite établi entre le choix de se faire dépister et celui de recourir à une interruption de grossesse a été débattu (193) et a fait l'objet d'études empiriques (180). La question de savoir quels seraient les impacts sociétaux de la mise à disposition et d'un recours plus important aux tests ADNlcT21 était présentée comme non résolue, soulevant des arguments contradictoires (127, 159).

Considérant le risque lié à l'introduction des tests ADNlcT21, une étude allait jusqu'à remettre en cause le fait d'informer et de proposer le dépistage à toutes les femmes enceintes, sans discuter les problèmes d'équité que soulèverait l'application de cette proposition (170). Une autre étude rappelait en effet que le dépistage généralisé, en lui-même, contribue à légitimer l'interruption médicale de grossesse, mais que si les tests ADNlcT21 pourraient entraîner une augmentation du nombre d'interruptions de grossesse, il serait injuste de ne pas les financer s'ils présentent des avantages par rapport aux autres tests (165). Un membre du groupe de lecture indiquait que seule l'information garantissait que le dépistage relevait bien

d'un choix consenti individuellement et permettait d'éviter les dérives vers une politique eugénique. Dans cette perspective, les risques éthiques évoqués en relation avec le principe de l'autonomie peuvent s'appliquer au principe de justice, le non-respect de l'autonomie des femmes enceintes portant atteinte aux personnes porteuses d'une trisomie 21.

Le CCNE dans son avis n°120 a également rappelé que le choix fait par la société de mettre en place le dépistage de la trisomie 21 fœtale ouvre un questionnement éthique fondamental et « [qu'] une société incapable de reconnaître la dignité et la souffrance de la personne, enfant, adolescent ou adulte, la plus vulnérable, et qui la retranche de la collectivité en raison même de son extrême vulnérabilité, est une société qui perd son humanité » (CCNE, 2013, p. 20 (129)). L'interrogation éthique porte sur la manière dont la société accueillera et accompagnera ceux et celles qui continueront à naître avec une trisomie 21 et sur le regard porté par la société sur les parents qui choisiront de donner naissance à des enfants porteurs de trisomie 21. Cette interrogation, comme l'a souligné le CCNE, ne devrait pas pour autant aboutir à culpabiliser ceux qui choisiront, pour eux-mêmes et leur famille, de ne pas mettre au monde un enfant porteur de trisomie 21. L'introduction d'une nouvelle technologie ne modifie pas intrinsèquement le débat éthique et devrait même être reçue comme un progrès, dans la mesure où elle permet de limiter les effets délétères de la procédure de dépistage antérieure (129).

► **Arguments éthiques associés à l'utilisation d'un test ADNlcT21 en remplacement des autres tests de dépistage (dosage des marqueurs sériques et/ou mesure échographique de la clarté nucale)**

Les arguments éthiques identifiés dans la littérature et spécifiquement associés à une substitution des tests de dépistage standard par un test ADNlcT21 faisaient écho à ceux présentés indépendamment de sa place dans la procédure de dépistage évoquant la possibilité d'exacerbation de certains risques.

Exacerbation du risque d'augmentation des interruptions de grossesse

La précocité du résultat était associée à un risque d'augmentation des interruptions de grossesses, notamment en raison d'un statut moral de l'embryon différent et d'une moindre implication émotionnelle (45, 126, 166). Un risque de dérive pouvant conduire les femmes enceintes (ou les couples) à s'orienter vers une interruption de grossesse suite à la révélation du sexe du fœtus était également dénoncé (45, 128, 159, 166).

Le CCNE rappelait que les indications pour une interruption volontaire de grossesse (IVG) et une interruption médicale de grossesse (IMG) ne sont pas de même nature. « Si des tests conduisaient à une indication de risque génétique pour le fœtus dans un calendrier compatible avec l'acceptation d'une IVG, on perçoit que la détresse de la femme, qui pourrait n'être pas en proportion de la gravité d'un risque justifiant d'une IMG, pourrait légitimer pour elle le recours à l'IVG » (CCNE, 2013, p. 11 (129)).

Concernant les informations à transmettre, l'importance d'informer sur la vie des personnes ayant une T21 dans une situation où un test sans risque, très performant serait proposé tôt dans la grossesse a été soulignée (172, 194).

Exacerbation du coût à supporter pour la collectivité

Trois études indiquaient qu'une utilisation des tests ADNlcT21 en population générale pourrait avoir un coût très élevé pour la société (153, 162, 166).

► **Arguments éthiques associés à l'utilisation combinée des différents tests**

Une utilisation plus tardive limiterait le risque d'augmentation des interruptions de grossesse, y compris pour des raisons non médicales (189).

L'adéquation entre le principe éthique de justice et le choix de ne proposer certains tests qu'aux femmes enceintes à haut risque de T21 fœtale ou en général qu'à une partie de la population pourrait être questionnée (34). Si les tests ADNlcT21 sont centrés sur la triso-

mie 21, comment justifier qu'ils ne soient pas offerts à toutes les femmes enceintes ? De même, si le seul motif avancé pour ne pas proposer à toutes les femmes enceintes un caryotype foetal était le risque associé à cet examen, ce serait une attitude paternaliste (119).

7.4 Identification des principaux désaccords raisonnables

L'objectif est de mettre en évidence les principaux désaccords raisonnables (ceux qui imposent un arbitrage entre différents principes ou arguments pour conclure) et enjeux éthiques (au sens d'exigences éthiques qui ne soulèvent pas de conflits, mais dont il est nécessaire de tenir compte) soulevés par l'introduction des tests ADNlcT21 dans le dépistage de la T21 à partir des arguments identifiés.

Dans cette perspective, les différents arguments identifiés ont d'abord été confrontés entre eux, puis aux autres dimensions de l'évaluation. Définir une procédure de dépistage unique pour toutes les femmes enceintes impose un arbitrage entre différents tests ne présentant pas les mêmes caractéristiques. Par rapport au dépistage standard, les procédures alternatives testées soulèvent :

Des désaccords raisonnables associés aux principes de bienfaisance et de non-malfaisance :

- *La durée du dépistage (temps écoulé entre le premier test de dépistage effectué et l'obtention du résultat du dernier test réalisé)*

Les procédures alternatives impliquant la réalisation d'un test ADNlcT21 après un dépistage standard augmentent nécessairement la durée du dépistage pour les femmes enceintes considérées, au moment de la rédaction de ce rapport, à bas risque et celles ayant un risque estimé supérieur à 1/250 pour lesquelles le test ADNlcT21 est positif. La prise en compte des échecs de tests allonge d'autant plus la durée du dépistage pour les femmes enceintes concernées.

L'impact d'une procédure visant à remplacer le dosage des marqueurs sériques par un test ADNlcT21 sur la durée du dépistage est incertain (cela dépend de l'organisation et du délai d'obtention des résultats). Il n'est pas (ou peu) susceptible de l'allonger et pourrait même la réduire. Le cas échéant, l'obtention d'un résultat plus précoce, notamment compatible avec une interruption volontaire de grossesse, soulèverait des désaccords liés à la possibilité d'une interruption de grossesse sans confirmation et non accompagnée et à l'attente prolongée pour réaliser un examen invasif à visée diagnostique. Considérant la fiabilité des tests ADNlcT21, cette attente pourrait être considérée comme d'autant plus difficile pour les femmes enceintes.

- *La performance*

L'ensemble des procédures de dépistage alternatives testées améliorent la détection des fœtus porteurs de trisomie 21. Plus la population concernée par les tests ADNlcT21 est large, plus la performance de la procédure est élevée. Cependant, l'élargissement de la population génère une plus forte incertitude considérant les données de performance des tests ADNlcT21 en population générale disponibles.

- *La complétude de l'information*

Dans les procédures alternatives, lorsqu'un test ADNlcT21 est proposé après un dépistage standard, toutes les femmes enceintes dont le test ADNlcT21 est négatif et qui auraient eu une proposition de caryotype foetal

d'emblée sont susceptibles de perdre des informations sur les autres anomalies chromosomiques.

Inversement, un élargissement de la population concernée par une poursuite du dépistage après un dépistage standard présente un possible gain d'information pour les femmes enceintes auxquelles aucun autre test n'aurait été proposé dans la procédure de dépistage standard.

La perte d'information sur d'autres anomalies ou pathologies (liée directement à la non-réalisation du dosage des marqueurs sériques ou indirectement à une moindre importance accordée à la mesure de la clarté nucale) pourrait être plus importante avec une procédure visant à remplacer le dosage des marqueurs sériques par un test ADNlcT21.

Il est à noter que les arguments identifiés présentaient généralement l'information comme souhaitable ; ce point pourrait être discuté au regard des anomalies détectées et des conséquences de leur découverte pour les femmes enceintes.

- *Les pertes fœtales associées aux examens*

Considérant les résultats de l'évaluation, l'ensemble des procédures de dépistage alternatives testées sont associées à une diminution du nombre de pertes fœtales.

Des désaccords raisonnables associés au principe de respect de l'autonomie :

L'introduction des tests ADNlcT21 pourrait complexifier le respect des exigences éthiques adossées au principe du respect de l'autonomie par rapport à la procédure de dépistage standard, notamment si la procédure implique :

- un dépistage en plusieurs étapes avec des résultats hétérogènes ;
- une redéfinition des seuils de risque avec un élargissement de la population considérée comme présentant un risque ;
- une catégorisation du risque avec une borne haute différente de la borne basse.

La substitution du dosage des marqueurs sériques par un test ADNlcT21 présente l'avantage de simplifier l'information à transmettre par rapport aux autres procédures évaluées. En revanche, compte tenu de la nature des résultats, l'information devant être donnée à toutes les femmes enceintes doit être d'autant plus complète et neutre qu'à l'issue d'un test ADNlcT21, il n'est plus possible, pour celles qui n'auraient pas pu pleinement faire entendre leur souhait de ne pas participer au dépistage, de rester dans une incertitude relative. Considérant les débats éthiques concernant les pratiques actuelles, cela pourrait également contribuer à renforcer la difficulté concernant le respect de l'autonomie.

En définitive, les trois procédures de dépistage retenues comme pertinentes à l'issue de l'évaluation médico-économique soulèvent les mêmes désaccords raisonnables et se distinguent par la taille de la population concernée par chacun des désaccords raisonnables. Selon la place des tests ADNlcT21, la force de l'argument varie, mais pas sa nature. En revanche, si les mêmes principes sont en jeu, les désaccords raisonnables diffèrent lorsque les tests ADNlcT21 remplacent un dosage des marqueurs sériques.

Des enjeux éthiques

Des enjeux éthiques soulevés par le dépistage de la T21 en lui-même sont importants à rappeler :

- l'accueil des personnes porteuses d'une trisomie 21 et au soutien apporté à leur famille ;
- le respect de l'équité d'accès aux tests et à l'information ;
- l'information et l'accompagnement des femmes enceintes (ou des couples) avant la réalisation des tests et au moment du rendu de leurs résultats.

Deux enjeux éthiques dépassant le cadre de cette évaluation ont été identifiés :

- L'étendue des résultats susceptibles d'être recherchés par les différents tests réalisés dans le cadre de ce dépistage et la possibilité de faire des découvertes fortuites (non évalués) soulèvent des questionnements éthiques.
- En lien avec le principe de justice, la question de la juste allocation des ressources en cas de coût supplémentaire pour la collectivité se pose. Les procédures de dépistage évaluées n'ont pas le même impact en termes de coût, il convient de s'interroger lors de la mise en place d'un changement de procédure sur l'impact éventuel de son financement sur d'autres domaines de santé.

Les arguments non légitimes :

- les arguments en faveur d'une utilisation du test ADNlcT21 en remplacement d'un caryotype fœtal étaient fondés sur une hypothèse d'équivalence des performances et n'abordaient pas la question des faux-positifs ;
- limiter l'accès au dépistage ou aux tests les plus performants afin d'éviter un potentiel impact négatif sur la prévalence à la naissance de la T21.

7.4.1 Méthode

L'objectif de l'analyse éthique est d'identifier les principaux désaccords raisonnables liés à l'introduction des tests ADNlcT21 dans le dépistage de la T21 fœtale. Ainsi, une confrontation de l'ensemble des arguments éthiques est proposée afin de mettre en exergue les conflits qui existent entre eux et déterminer quels sont les désaccords qui peuvent être qualifiés de raisonnables. Les conclusions des autres dimensions prises en compte dans l'évaluation peuvent permettre d'affiner les conclusions en mettant en évidence les désaccords raisonnables et enjeux éthiques pertinents.

Les « désaccords raisonnables » sont les conflits éthiques qui constituent des nœuds de décision. En présence de tels désaccords, l'évaluation des aspects éthiques ne peut pas aboutir à une conclusion permettant de les dépasser et elle n'a pas pour objet de porter de jugement de valeur ou de décider quel point de vue doit être privilégié. En l'absence de désaccords raisonnables, l'évaluation éthique permet de privilégier une décision dans sa conclusion, mais cela ne signifie pas qu'il n'y ait pas d'enjeux éthiques. Les enjeux éthiques ne soulèvent pas de conflits, mais pointent les exigences et défis éthiques devant être pris en compte dans la mise en œuvre des recommandations.

7.4.2 Confrontation des arguments identifiés

Les arguments éthiques de portée générale ou associés à une place particulière des tests ADNlcT21 dans le dépistage se fondaient sur les caractéristiques distinguant les tests ADNlcT21 des tests de dépistage par dosage des marqueurs sériques et mesure échographique de la clarté nucale ainsi que des examens diagnostiques : performances, absence de risque pour le fœtus notamment, complétude de l'information attendue et moment de réalisa-

tion des tests. Le concept d'équité était également mobilisé dans les arguments en lien avec le principe de justice.

► Synthèse des arguments identifiés

Pour faciliter l'identification des désaccords raisonnables et des enjeux éthiques, une grille d'analyse synthétise l'ensemble des arguments éthiques identifiés (Tableau 74).

Tableau 74 Synthèse et confrontation des arguments éthiques identifiés

Caractéristiques des tests/concept	Portée de l'argument selon la place	Bienfaisance Non-malfaisance	Autonomie	Justice	Confrontation
Absence de risque associé au test en lui-même	En général	(+) pas de risque de pertes fœtales.	(-) risque d'un phénomène de routinisation	(-) impact négatif indirect sur les personnes porteuses d'une T21 et leur famille	<p>Absence de risque Désaccords raisonnables entre les principes de bienfaisance, de non-malfaisance et d'autonomie.</p> <p>Risques éthiques associés aux examens invasifs et à la routinisation augmentent avec la taille de la population concernée.</p> <p>Sens ou force des arguments varient selon la place des tests.</p> <p>Principe de justice : Risque éthique non légitime pour défendre des options avec plus de pertes fœtales.</p>
	En remplacement des autres tests de dépistage standards	(+) diminution du nombre de pertes fœtales induites			
	En remplacement d'un examen diagnostique	(+) risque de pertes fœtales induites 0 %			
	Comme tests complémentaires des autres tests	HR : (+) limite les risques RI (-) augmente les risques			
Tests pouvant être réalisés plus précocement dans la grossesse	En général	(+) Tests ADNICT21 moins contraignants que les tests de dépistage			<p>Précocité : Désaccords raisonnables entre les principes de bienfaisance, de non-malfaisance, d'autonomie et de justice.</p> <p>Risques éthiques associés à la durée du dépistage, au temps de réflexion et du moment auquel une interruption de grossesse est envisageable.</p> <p>Sens ou force des arguments varient selon la place des tests.</p>
	En remplacement des autres tests de dépistage (MS et/ou clarté nucale) Et/ou en remplacement d'un examen diagnostique	(+) période d'anxiété limitée, IG moins traumatisantes (-) anxiété accrue en début de grossesse, risque en termes d'accompagnement et confirmation diagnostique si IG, décisions difficiles inutiles si pertes fœtales spontanées.	(+) augmente le délai de réflexion post test (-) diminue celui pré-test	(-) Risques accrus d'IG hâtives si résultats compatibles avec IVG	
	Comme tests complémentaires des autres tests	RI : (-) anxiété prolongée pour les femmes à RI	(+) augmente le délai réflexion		
Performances	En général	(+) Tests ADNICT21 plus performants que	(+) information plus fiable	(-) femmes enceintes avec IMC très élevé	Performances : Désaccords raisonnables entre les

		les tests de dépistage standards : diminution du nombre de faux-positifs et faux-négatifs. (-) taux d'échec	(-) importance de l'information pré-test	(-) impact négatif potentiel sur le nombre d'enfants à naître porteurs d'une T21.	<p><i>principes de bienfaisance, de non-malfaisance, d'autonomie et de justice.</i></p> <p>Risques éthiques associés à la taille de la population et à la complexité des messages à transmettre. Sens ou force des arguments varient selon la place des tests.</p> <p>Arguments non légitimes : test ADNlcT21 équivalent à une confirmation diagnostique. Risque d'impact sur les personnes atteintes de T21 non légitime pour défendre des options moins performantes.</p>
	En remplacement des autres tests de dépistage (MS et/ou mesure de la clarté nucale)	(+) amélioration détection et valeur prédictive (-) Robustesse des données en population générale	(+) un seul test plus simple à expliquer		
	En remplacement d'un examen diagnostique	(-) Faux-positifs non égal à 0 % à mettre en balance avec la performance d'un caryotype fœtal	(-) défaut d'information		
	Comme tests complémentaires des autres tests	Taux de détection (-) HR : diminué si seuil non modifié (+) RI : amélioré	(-) Complexifie l'information (tests hétérogènes)		
Portée des résultats (tests pouvant être ciblés et découvertes fortuites)	En général		(+) moins de découvertes fortuites si test ciblé, mais problématique non éliminée	<p>Test ciblé</p> <p>Désaccords raisonnables entre les principes de bienfaisance, de non-malfaisance et d'autonomie. Risques éthiques associés à la complexité de l'information obtenue et à la cohérence des résultats avec l'objet du consentement. Sens ou force des arguments varient selon la place des tests en ce qui concerne la complétude de l'information.</p>	
	En remplacement des autres tests de dépistage (MS et/ou mesure de la clarté nucale) ou d'un examen diagnostique	(-) perte d'information (différente selon les tests remplacés)	(+) résultats portent sur l'objet du consentement uniquement		
	Comme tests complémentaires des autres tests	HR : (-) perte d'information RI : (+) gain d'information si seuil pour HR identique.			
Accessibilité et Inégalités sociales	En général			(-) En l'absence de recommandations claires et en cas de non-prise en charge, inégalités entre les femmes enceintes.	<p>Accessibilité</p> <p>Soulève des enjeux éthiques au regard du principe de justice (équité d'accès et allocation des ressources rares).</p>
	Selon la place			(-) questions en termes d'allocation des ressources rares en lien avec	

			l'augmentation éventuelle du coût du dépistage. (-) Equité d'accès entre les femmes enceintes.	
Autres	En général		(+) Si choix possible pour les femmes enceintes entre des tests présentant des caractéristiques différentes	Le principe de respect de l'autonomie peut être valorisé en fonction du panel de choix laissés aux femmes enceintes

Abréviations : + arguments favorables aux tests ADNlcT21 ; - arguments défavorables aux tests ADNlcT21 ; MS : marqueurs sériques ;

IG : interruption de grossesse ; IMG : interruption médicale de grossesse ; IVG : interruption volontaire de grossesse ;

HR : Femmes enceintes à haut risque de T21 fœtale ; RI : femmes enceintes à risque intermédiaire de T21 fœtale.

Rappel : les notions de haut risque (HR), risque intermédiaire (RI) et bas risque (BR) de T21 fœtale sont utilisées ici uniquement pour avoir une définition commune à l'ensemble des procédures de dépistage intégrant un test ADNlcT21 ; les seuils (et donc le risque réel) pouvant varier grandement.

► Analyse éthiques des arguments

Désaccords raisonnables

L'introduction des tests ADNlcT21 en dehors de toutes recommandations et sans prise en charge par l'Assurance maladie n'est pas en adéquation avec le principe de justice. L'objet du travail de la HAS est notamment de permettre un accès équitable aux tests ADNlcT21.

Définir une procédure de dépistage unique pour toutes les femmes enceintes impose un arbitrage entre différents tests ne présentant pas les mêmes caractéristiques, ce qui pourrait conduire à privilégier certaines valeurs par rapport à d'autres. Certaines femmes enceintes, compte tenu de leurs préférences et de leur histoire personnelle, pourraient ne pas adhérer aux solutions proposées. Les solutions favorisant le libre choix des femmes enceintes sont davantage en accord avec le respect et la valorisation de leur autonomie.

Si les tests ADNlcT21 se substituaient aux tests de dépistage standard dans la procédure de dépistage :

La durée de la phase de dépistage et l'âge gestationnel au moment du résultat définitif ont un impact sur l'anxiété des femmes enceintes (ou des couples), les conditions de réalisation d'une éventuelle interruption de grossesse et le temps de la réflexion. Plus la durée du dépistage, c'est-à-dire le temps écoulé entre la réalisation du 1^{er} test de dépistage et l'obtention du résultat du dernier test réalisé, est longue, plus l'anxiété augmente et plus le temps nécessaire à la réflexion est respecté (ce temps pouvant bénéficier à la décision de faire ou non un/des tests de dépistage ou à la prise de décision post-dépistage). Concernant les conditions d'une interruption de grossesse, des avantages et des désavantages étaient associés à une intervention précoce concernant l'accompagnement des femmes enceintes, la place de la confirmation diagnostique, le temps de la réflexion et les impacts physiques et psychiques. Selon le type de résultat donné aux femmes enceintes et le moment de leur obtention, un risque d'interruption de grossesse pour des raisons non médicales et problématiques au regard du principe de justice est à souligner (ex. : si le sexe du fœtus est connu très précocement).

Un test présentant de meilleures performances et sans risque réduit le nombre de faux-positifs, donc l'anxiété, et le nombre d'examens invasifs à visée diagnostique présentant des risques pour le fœtus, tout en limitant le risque de fausse réassurance, mais ces caractéristiques pourraient générer indirectement une érosion de la décision informée.

Un test ciblé sur le dépistage de la trisomie 21 foétale serait davantage en adéquation avec l'objet du consentement des femmes enceintes. Cependant, la question des découvertes fortuites ou des résultats portant sur d'autres anomalies que la T21 en termes de consentement informé n'est pas éliminée. En outre, les femmes enceintes pourraient perdre de l'information sur d'autres anomalies éventuelles, désavantage en termes de bienfaisance et de non-malfaisance si l'information supplémentaire a une utilité clinique et qu'elle est souhaitée par les femmes enceintes concernées.

Si le test ADNlcT21 était proposé aux femmes enceintes après estimation d'un risque de T21 foétale au-dessus d'un seuil prédéfini :

Le désaccord raisonnable porte sur la mise en perspective des principes de bienfaisance et de non-malfaisance, d'autonomie et de justice. Le sens et la force des arguments sont alors dépendants de la taille de la population concernée selon la définition des seuils de risque de T21 foétale : le nombre de pertes foétales, l'impact sur le taux de détection, la prise en compte de l'anxiété des femmes enceintes et des pertes/gains d'informations attendues, l'équité d'accès aux différents tests et la complexité de l'information à transmettre pré- et post-test à la population concernée.

Considérer ces tests comme complémentaires des autres et les introduire comme une nouvelle étape permettrait un délai de réflexion global sur le dépistage plus long et d'avoir plusieurs temps d'échanges, mais complexifierait cependant les messages à transmettre aux femmes enceintes. Par ailleurs, des tests de différentes natures avec des résultats potentiellement contradictoires pourraient leur être communiqués d'une étape à l'autre, ce qui est susceptible d'augmenter leur anxiété.

En revanche, les arguments éthiques favorables ou défavorables à l'introduction de ces tests en lien avec la précocité perdent de leur acuité dès lors qu'ils sont proposés après obtention d'une estimation du risque de T21 par les tests de dépistage standards⁶⁶.

⁶⁶ Si le risque que les femmes enceintes puissent recourir à une IVG, sans accompagnement médical et sans confirmation diagnostique, ne peut pas être totalement éliminé, il est fortement réduit. Le dépistage standard intervient au plus tôt à 11 SA, les résultats prennent environ une semaine et sont transmis au prescripteur (non directement à la femme enceinte) ; ce n'est qu'une fois ce premier résultat obtenu qu'un test ADNlcT21 pourrait être réalisé lequel nécessite également un délai avant obtention des résultats. Par ailleurs, une IVG ne bénéficie pas du même accompagnement médical qu'une IMG, mais une consultation préalable est requise. La possibilité que toutes ces étapes soient réalisées avant 12 semaines de grossesse et que la femme enceinte n'ait pas perçu l'importance d'une confirmation diagnostique lors du rendu des résultats semble limitée.

Enjeux éthiques

L'introduction des tests ADNlcT21 a réactualisé les débats éthiques suscités par la généralisation du dépistage de la T21, débats ne constituant pas des désaccords raisonnables, mais qui sont l'occasion de rappeler les enjeux éthiques à prendre en considération dans la mise en place d'une réflexion sur le dépistage de la T21.

Exigences éthiques liées au principe de justice

L'objectif du dépistage est d'informer les femmes enceintes (ou les couples) sur le risque de trisomie 21 fœtale de la grossesse en cours, et il convient de rappeler l'importance de soutenir, de protéger et d'intégrer les personnes porteuses d'une T21 et de donner à chaque membre de la société les mêmes droits (183). Le soutien des personnes porteuses d'une trisomie 21 doit être guidé seulement par leurs besoins et être indépendant du nombre de personnes porteuses d'une T21 (172). Ces exigences éthiques méritent d'être soulignées et rappelées à l'occasion de toute modification dans la mise en œuvre du dépistage.

Par ailleurs, comme pour toute recommandation de santé publique, les questions de juste allocation des ressources en cas de coût supplémentaire pour la collectivité et d'équité si toutes les femmes enceintes n'y ont pas accès devront être soulevées. Cette seconde question fait notamment référence aux choix des seuils retenus pour qualifier le risque estimé de T21 fœtale, qui ont des implications éthiques importantes.

Exigences éthiques liées au principe de respect de l'autonomie

L'introduction des tests ADNlcT21 ne fait que réaffirmer les difficultés qu'il peut y avoir en pratique à garantir que la prise de décision des femmes enceintes est pleinement informée et libre dans un contexte de dépistage généralisé.

Considérant les désaccords raisonnables mis en évidence et quelle que soit la place des tests ADNlcT21 dans la procédure de dépistage, une attention particulière devra être accordée au respect des exigences éthiques en matière d'information et d'accompagnement des femmes enceintes ou des couples pré-tests. Eu égard à la fiabilité des tests ADNlcT21, une réflexion devra être conduite pour assurer une information adaptée des femmes enceintes. L'annonce des résultats et leur forme sont également un enjeu éthique important. Les femmes enceintes devraient être accompagnées de manière à comprendre la portée de l'information, et notamment la possibilité de faux-positifs et de faux-négatifs.

Enjeux liés à l'état des connaissances

Une attention particulière devrait être accordée aux résultats attendus en population générale, un questionnement spécifique pourrait s'avérer nécessaire pour les femmes enceintes ayant un IMC très élevé et sur la conduite à tenir en cas d'échec d'un test ADNlcT21.

Enjeux liés à la portée des résultats

La possibilité de découvertes fortuites (ou suspicion) d'une pathologie chez la mère ou le fœtus ainsi que la possibilité que des résultats sur d'autres anomalies que la T21 pour lesquelles les performances n'ont pas été évaluées soient transmis aux femmes enceintes soulèvent des problématiques éthiques non spécifiques à cette évaluation, ni à ces tests.

Dans la littérature, des arguments défavorables à un test ciblé du point de vue de la bienfaisance et favorables du point de vue de l'autonomie ont pu être relevés. Cependant, en termes d'autonomie, de bienfaisance et de non-malfaisance, chacune de ces découvertes et des résultats pourrait être associée à des arguments contradictoires (utilité clinique, suspicion ou détection, etc.). Aussi les arguments associés à la portée des résultats sont-ils à interpréter avec précaution et les questions relevant de la portée des tests en termes d'information, en l'état, constituent-ils des enjeux éthiques importants, mais non résolus.

Arguments non légitimes

Les arguments éthiques ont évolué avec l'avancée des connaissances sur ces tests. Les publications les plus anciennes ont davantage eu tendance à considérer ces tests comme équivalents à des tests diagnostiques, tandis que les plus récentes les présentent davantage comme des tests de dépistage, et les améliorations techniques n'excluent pas qu'à l'avenir, ces tests puissent effectivement être utilisés pour poser un diagnostic (186). Au moment de la rédaction de ce rapport, il est considéré qu'une femme enceinte doit pouvoir à tout moment décider de ne pas poursuivre le dépistage ; en revanche, qu'elle ne doit pas pouvoir interrompre la grossesse sans une confirmation diagnostique qui nécessite la réalisation d'un examen invasif.

Si l'accueil des personnes porteuses de T21 et le soutien devant être apporté à leur famille sont un enjeu éthique crucial, il ne serait pas éthique d'argumenter en faveur d'un dépistage moins performant et plus risqué pour limiter les risques d'une attitude négative à leur égard.

7.4.3 Mise en perspective des désaccords raisonnables et enjeux éthiques avec les autres aspects pris en compte dans l'évaluation

Une analyse spécifique des procédures alternatives testées et considérées comme pertinentes par rapport au dépistage standard au moment de la rédaction de ce rapport à l'issue de l'évaluation médico-économique est proposée. Cette analyse vise à mettre en perspective les différentes dimensions de l'évaluation et d'évaluer la force des arguments éthiques.

Ces alternatives à la procédure standard sont :

- S2a : seuil $\geq 1/250$
- S2b : seuil $\geq 1/1\ 000$
- S3a : $[1/50 ; 1/1\ 000[$.

► Analyse des désaccords raisonnables

Toutes les procédures de dépistage alternatives au dépistage standard retenues combinent les différents tests de dépistage. De ce fait, les arguments relatifs à la précocité du dépistage par rapport au dépistage standard ne s'appliquent pas.

Ces différentes alternatives n'offrent toutefois pas les mêmes options aux femmes enceintes ayant un risque de T21 foétale estimé supérieur à $1/50$ et à celles dont le risque estimé de T21 foétale est compris entre $1/250$ et $1/1\ 000$. Compte tenu de la variabilité des préférences (cf. chapitre sur les préférences sociales) et des caractéristiques des différents tests, les femmes enceintes pourraient ne pas accorder la même valeur à un allongement de la durée du dépistage, au risque associé à un examen invasif à visée diagnostique, au taux de détection et à la perte d'information.

Par rapport à la procédure de dépistage standard, les désaccords raisonnables s'expriment de la façon suivante :

- En termes de durée du dépistage
 - la durée du dépistage augmente pour les femmes enceintes à haut risque de T21 foétale, excepté pour les femmes présentant un risque de T21 foétale estimé $\geq 1/50$ dans S3a ;
 - S3a et S2b augmentent la durée du dépistage pour les femmes enceintes dont le risque de T21 foétale est estimé entre $1/250$ et $1/1\ 000$;
 - la prise en compte des échecs de tests allonge d'autant plus la durée du dépistage pour les femmes enceintes concernées dans l'ensemble des procédures de dépistage alternatives.
- En termes d'information sur d'autres anomalies chromosomiques
 - une possible perte d'informations pour les femmes enceintes dont le risque de T21 foétale est estimé supérieur à $1/250$ est à prendre en compte, excepté dans S3a pour les femmes enceintes dont le risque de T21 foétale est estimé supérieur à $1/50$;
 - S2b et S3a présentent un possible gain d'information pour les femmes enceintes dont le risque de T21 foétale est estimé entre $1/250$ et $1/1\ 000$.

- En termes de pertes fœtales associées à la procédure de dépistage
 - Considérant les résultats de l'évaluation, le nombre de pertes fœtales baisse dans l'ensemble des procédures de dépistage alternatives retenues.
- En termes de cas de T21 diagnostiquées en prénatal
 - la détection des fœtus porteurs d'une trisomie 21 dans l'ensemble des procédures de dépistage alternatives retenues et le nombre de cas diagnostiqués en prénatal est supérieur, avec une borne basse de 1/1 000 et une borne haute de 1/50.
- En termes de respect de l'autonomie
 - Toutes les alternatives sont susceptibles de complexifier le respect des exigences éthiques adossées au principe d'autonomie par rapport à la procédure de dépistage standard.
 - S2b et S3a impliquent un élargissement de la population concernée par une poursuite du dépistage après un dépistage standard et conduisent à redéfinir le risque ; la notion de risque est difficile à expliquer, ce qui peut être source d'incompréhension (et donc d'une anxiété accrue) pour les femmes enceintes.
 - S3a implique en outre de définir deux catégories de risque en distinguant la borne haute de la borne basse de risque ; cela complexifie d'autant plus l'explicitation de la procédure de dépistage et pourrait rendre plus complexe l'accompagnement des femmes enceintes présentant un risque supérieur à la borne haute.

► **Analyses des enjeux éthiques**

Concernant les enjeux éthiques, la confrontation avec les autres dimensions de l'évaluation est proposée dans le Tableau 75. Les conclusions sont les suivantes :

- Il est important de rappeler la nécessité du soutien à apporter aux familles et aux personnes porteuses d'une T21.
- Les risques d'inégalités d'information et d'accès au dépistage doivent rester un point de vigilance. Les difficultés liées à l'information sur le dépistage lors de la 1^{re} visite de suivi de grossesse pourraient décourager des professionnels à suivre les grossesses et notamment dans des zones où la population de femmes enceintes est déjà plus vulnérable (ex. : déserts médicaux, zones de forte concentration de populations socialement défavorisées ou à forte densité de population ne parlant pas (ou pas parfaitement) la langue française etc.).
- L'étendue des résultats susceptibles d'être recherchés par ces tests et la possibilité de faire des découvertes fortuites soulèvent des débats éthiques qui n'ont pas été évalués.
- Considérant les alternatives retenues comme pertinentes :
 - l'information des femmes enceintes (ou des couples) devrait faire l'objet d'une attention particulière en amont et au moment du rendu des résultats.
 - une augmentation globale du coût du dépistage de la T21 est à attendre. Les questions de la soutenabilité de cette augmentation et de la juste allocation des ressources sont à prendre en compte.

Tableau 75 Grille d'analyse des enjeux éthiques

Principes	Enjeux éthiques	Concept	Confrontation
Justice	Une augmentation du nombre de femmes enceintes concernées par le dépistage et du taux de détection pourrait accroître le risque d'impact négatif sur les personnes porteuses d'une T21 et leur famille.	Inégalités Discriminations Vulnérabilité	<u>Préférences</u> : les études semblaient confirmer une possible augmentation du nombre de femmes enceintes concernées par le dépistage, mais l'impact sur les décisions suivantes n'était pas analysé. <u>Evaluation économique</u> : une augmentation du nombre de femmes enceintes concernées par le dépistage prise en compte (hypothèse sur les taux de réalisation d'un test ADNlcT21 vs. caryotype) et élargissement de la taille de la population poursuivant le dépistage après un dépistage combiné du 1 ^{er} trimestre (S2a' et S3a)
	Critères donnant accès ou non aux femmes enceintes aux tests ADNlcT21	Equité Accessibilité	Pas de changement attendu concernant l'entrée dans le dépistage. Mais risque de désengagement de professionnels considérant la complexité de l'information à donner lors de la 1 ^{re} visite.
	Coût pour la collectivité	Allocation des ressources rares en santé	Toutes les alternatives retenues présentent un coût pour la collectivité d'autant plus important que la population concernée de femmes augmente.
Respect de l'autonomie	Favoriser l'information et l'accompagnement des femmes enceintes	Liberté de choix Consentement informé	<u>Préférences</u> : présentation des tests ADNlcT21 a un impact déterminant sur les choix. <u>Evaluation économique</u> : les stratégies retenues combinent des tests hétérogènes et de différentes natures complexifiant l'information à transmettre aux femmes enceintes, et notamment à celles présentant un risque intermédiaire de T21 fœtale.
Respect de l'autonomie, bienfaisance et non-malfaisance	Etendue des résultats (découvertes fortuites et autres anomalies)	Bénéfice-risque Consentement Liberté de choix	<u>Préférences</u> : préférence pour une connaissance étendue variable et non dissociable des types d'anomalies identifiées. <u>Evaluation économique</u> : non pris en compte

8. Problématiques organisationnelles soulevées par l'intégration des tests ADNlcT21 dans la procédure de dépistage de la T21

Le volet 1 a mis en exergue que l'introduction des tests d'analyse de l'ADN libre circulant dans le sang maternel soulève des questions organisationnelles importantes qui concernent notamment : le contrôle de la qualité technique de la procédure de dépistage et des tests ADNlcT21, la garantie de l'équité et de l'égal accès au dépistage et de la prise en charge financière, le respect du libre arbitre des femmes enceintes et de la confidentialité.

L'objectif de ce chapitre est d'identifier les principales difficultés organisationnelles susceptibles de se poser afin de permettre leur prise en compte avant la modification de la procédure de dépistage de la trisomie 21 fœtale telle qu'elle est mise en œuvre au moment de la rédaction de ce rapport. Faire un état des lieux des questions organisationnelles et de leurs éventuels impacts sur l'efficacité participe à informer les décideurs, et plus largement les différents acteurs, sur les enjeux relatifs à une modification de la procédure de dépistage en France.

Pour mémoire, le dépistage de la trisomie 21 ne représente pas l'essentiel des examens de dépistage réalisés au cours de la grossesse et la trisomie 21 n'est pas la 1^{re} cause de pathologie fœtale/néonatale. L'information délivrée à la femme enceinte doit couvrir l'ensemble du champ des pathologies maternelles et fœtales les plus significatives. Il en résulte qu'un grand nombre d'informations est ainsi délivré à la femme enceinte, ce qui ne simplifie pas leur compréhension.

8.1 Méthodologie

Cette partie a été rédigée en s'aidant, entre autres, des documents suivants : guide méthodologique de la HAS publié en 2016 sur la Démarche d'assurance qualité des pratiques professionnelles en matière de dépistage combiné du 1^{er} trimestre de la trisomie 21 fœtale (mesures échographiques de la clarté nucale et de la longueur crano-caudale + dosage des marqueurs sériques) (195); le rapport de la Conférence nationale de l'échographie obstétricale et fœtale publié en juillet 2016 sur « L'échographie de dépistage prénatal » (196) ; les Avis du Comité consultatif national d'éthique français n°124 du 21 janvier 2016 (130) relatif à la « Réflexion éthique sur l'évolution des tests génétiques liée au séquençage de l'ADN humain à très haut débit » et belge n°66 du 9 mai 2016 relatif aux « Défis éthiques posés par le diagnostic prénatal non-invasif (NIPT) pour les trisomies 21, 13 et 18 » (34) ; le rapport du Comité international de bioéthique (UNESCO) sur la mise à jour de sa réflexion sur le génome humain et les droits de l'homme, octobre 2015 (128) ; la publication du Conseil supérieur de la santé belge n°8912 sur la « Mise en œuvre du screening génétique prénatal non invasif de la trisomie 21 (Syndrome de Down) dans la pratique des soins de santé en Belgique » de mai 2014 (53) ; le rapport du Haut conseil de la famille publié en 2012 (197).

Le plan suivi pour cette partie organisationnelle aborde, dans un premier temps, les questions organisationnelles concernant :

- l'information donnée à la femme enceinte et le respect de son libre arbitre ;
- la qualité technique des examens de la procédure de dépistage ;
- la prescription des examens et le rendu des résultats.

Dans un second temps, des questions organisationnelles complémentaires ont été discutées, notamment celles liées :

- aux contraintes en personnel ou en matériel ;
- à la prise en charge des examens ;
- au volume des données recueillies par les tests ADNlcT21 et à leur stockage.

8.2 Questions organisationnelles concernant l'information donnée à la femme enceinte et le respect de son libre arbitre

8.2.1 Les enjeux organisationnels de l'information

L'objectif d'une procédure de dépistage de la T21 fœtale est de permettre à la femme enceinte⁶⁷ de disposer d'une pleine autonomie au regard de son choix d'accueillir ou non un enfant porteur d'une T21, d'interrompre ou non la grossesse en cours.

Les femmes enceintes n'appréhendent pas toujours complètement la signification et les implications d'un dépistage prénatal et ne sont pas toujours conscientes qu'elles font un test de dépistage prénatal qui pourrait les conduire à devoir prendre une décision sur le devenir de leur grossesse. Il convient de souligner que plusieurs facteurs individuels peuvent avoir un impact sur le libre choix des femmes (des couples) en matière de dépistage :

- âge de la femme enceinte au moment du dépistage du fait de la baisse de la fertilité avec l'âge ; parité ; antécédents personnels ou familiaux d'anomalie chromosomique ;
- antécédents de perte fœtale et augmentation du risque de perte fœtale avec l'âge, que ce soit pour un fœtus euploïde ou porteur d'une T21⁶⁸ (le nombre de naissances dites « tardives », issues de mères de 40 ans ou plus a augmenté au cours de ces dix dernières années) ;
- craintes et comportements vis-à-vis du handicap ou de l'interruption médicale de grossesse.

Afin de décider de manière autonome, la femme enceinte doit obtenir, lorsqu'elle le souhaite, avant d'entrer dans le dépistage, des informations validées et fiables sur l'objectif et le déroulé des tests, leurs résultats et leurs conséquences possibles. Le manque d'information, les problèmes liés à la compréhension et à l'interprétation des résultats peuvent avoir un effet néfaste sur la qualité du processus décisionnel. Cette information doit être fournie en tenant compte des besoins d'information de la femme enceinte, dans le respect de ses considérations morales et de manière non directive. Ceci doit créer les conditions possibles pour qu'une femme enceinte puisse faire un choix informé sans pression externe.

- Les femmes peuvent aussi se sentir obligées de se soumettre à un tel dépistage ; elles pourraient être stigmatisées dans le cas où elles ne souhaiteraient pas bénéficier du test.
- Il est primordial que, dans le cadre de l'organisation du circuit de l'information apportée concernant le dépistage de la T21 fœtale, la femme enceinte se sente libre de ne pas accepter les tests de dépistage prénatal et, le cas échéant, de décider de poursuivre ou non la grossesse, ceci tout en bénéficiant d'un soutien adéquat et sans que le système des soins de santé n'exerce une pression quelconque sur ce processus décisionnel⁶⁹.

⁶⁷ Les choix reproductifs sont le plus souvent décidés par les femmes enceintes avec leur partenaire. Toutefois, juridiquement, les choix en matière de grossesse appartiennent au domaine décisionnel de la femme enceinte.

⁶⁸ Les femmes plus âgées présentent un taux accru d'avortement spontané. Ces pertes concernent des fœtus tant aneuploïdes qu'euploïdes, et la plupart d'entre elles surviennent entre 6 et 14 semaines de gestation. Le risque de fausse-couche est de l'ordre de 12 % chez la femme âgée de 25 ans, il atteint 20 % à 37 ans, 30 % à 43 ans et monte très rapidement au-delà.

⁶⁹ Conformément à l'article L2131-1 du CSP, 2016 : « Toute femme enceinte reçoit, lors d'une consultation médicale, une information loyale, claire et adaptée à sa situation sur la possibilité de recourir, à sa demande, à des examens de biologie médicale et d'imagerie permettant d'évaluer le risque que l'embryon ou le fœtus présente une affection susceptible de modifier le déroulement ou le suivi de sa grossesse. [...] Préalablement au recueil du consentement mentionné au V et à la réalisation des examens mentionnés aux II et IV, la femme enceinte reçoit, sauf opposition de sa part dûment mentionnée par le médecin ou la sage-femme dans le dossier médical, une information portant notamment sur les objectifs, les modalités, les risques, les limites et le caractère non obligatoire de ces examens. »

8.2.2 Les problèmes organisationnels selon le moment de la délivrance de l'information

Les problématiques concernant l'information portent sur deux niveaux : d'une part, en amont de la réalisation du dépistage et des différents tests proposés, et, d'autre part, au moment de l'explicitation des résultats des examens réalisés.

► En amont, l'information sur le dépistage

- L'attention portée à une offre d'information de qualité et loyale dans le respect de la femme enceinte ne doit pas seulement se traduire dans l'accompagnement durant l'exécution de la procédure de dépistage, mais également dans la communication des résultats des tests et dans l'accompagnement lors des étapes éventuelles qui suivront.
- Le contenu de l'information doit être clair et précis pour éviter tout malentendu et présenter les implications des différentes étapes de la procédure de dépistage, les objectifs des tests et leurs limites, les options qui en découlent, les avantages et les inconvénients des procédures alternatives, les contre-indications et les possibilités d'échec.
- A cette fin, les femmes enceintes et les futurs parents doivent pouvoir avoir accès aussi bien à des dépliants expliquant le dépistage de la T21 fœtale, ou des sites web offrant une information sur le test ADNlcT21, qu'à des soignants et autres professionnels qui peuvent les informer et répondre à leurs questions.
- Certaines femmes enceintes ne se font pas suivre médicalement durant leur grossesse ou se font suivre tardivement. Il est nécessaire de garantir l'accès à une information sur le dépistage de la T21 fœtale du même niveau de qualité, quel que soit le moment où la femme entrera dans le suivi médical de sa grossesse.
- Étant donné que le dépistage de la T21 fœtale comprend une succession de tests (échographie, marqueurs sériques, test ADNlcT21), le médecin prescripteur devra posséder les compétences *ad hoc* qui lui permettent de donner à la femme enceinte une information détaillée sur les avantages et limites de chacune des étapes de la procédure de dépistage, qui lui garantisse de conserver son libre arbitre.

► En aval, lors des résultats des tests de dépistage

Certains experts du groupe de travail ont préconisé de rendre les résultats pour chaque étape (échographie fœtale, estimation du risque combinant les marqueurs sériques et l'échographie fœtale, estimation du risque après test ADNlcT21), d'autres le rendu d'un résultat global incluant l'ensemble des tests réalisés.

- Il est possible que la place des tests ADNlcT21 dans la procédure de dépistage de la T21 ait un impact sur les modalités de délivrance de l'information donnée aux femmes enceintes. Quelles que soient les modalités de rendu des résultats, l'information sera rappelée au fur et à mesure des examens, en fonction des tests qui découleront de leurs résultats. L'impact en termes d'allongement de la durée des consultations, selon les modalités de rendu des résultats choisies, devra être évalué préalablement à sa mise en œuvre.
- Il conviendra de s'assurer que le personnel soignant n'accorde pas moins de temps à l'information des femmes enceintes ayant un risque *a priori* bas par rapport à celles qui ont un risque *a priori* élevé de T21 fœtale.

Impact de la procédure sur les modalités de délivrance de l'information lorsque la procédure de dépistage intègre un test ADNlcT21 en 2^e ligne

L'introduction du test ADNlcT21 en 2^e ligne, après un dépistage combiné du 1^{er} trimestre positif (risque de T21 supérieur au seuil prédéfini), aura pour conséquence un nombre de femmes enceintes concernées par la totalité de la procédure relativement restreint.

- Cependant, l'information à donner en amont du dépistage sera plus complexe et nécessitera probablement davantage de temps pour que la femme enceinte puisse intégrer les étapes et les enjeux de la procédure de dépistage.

- Si l'information est délivrée en étapes, et développée de manière plus approfondie au fur et à mesure des examens qui se succéderont, cela devrait être « gérable » en termes de temps à consacrer à l'information pour le personnel soignant, notamment.

Impact de la procédure sur les modalités de délivrance de l'information lorsque la procédure de dépistage intègre un test ADNlcT21 en 1^{re} ligne

Le recours au test ADNlcT21 comme test de dépistage prénatal de 1^{re} ligne, par comparaison à la procédure de dépistage standard, permettrait de réduire le nombre de femmes enceintes orientées à tort vers un examen invasif à visée diagnostique sur la base d'un résultat de dépistage combiné du 1^{er} trimestre positif. Le temps d'information sur la procédure de dépistage par femme ne devrait pas être allongé, étant donné qu'il y aura moins de tests à expliquer, même s'il convient de tenir compte de la nature différente du résultat.

► Les moyens à mettre en œuvre pour permettre une information de qualité

Afin de permettre la délivrance d'une information de qualité, il est nécessaire de prévoir une actualisation des connaissances des professionnels de santé pour les nouvelles technologies, dont le test ADNlcT21.

Étant donné que l'information après chaque étape pourra être faite par différents types de praticiens (médecins généralistes, sages-femmes ou gynécologues-obstétriciens), une harmonisation des connaissances et une structuration de cette information pourraient être utiles en lien avec les réseaux de santé en périnatalité.

8.3 Questions organisationnelles concernant la qualité technique des examens de la procédure de dépistage

La modification de la procédure de dépistage, intégrant le test ADNlcT21, doit être accompagnée par la mise en place d'un système de suivi qui permettra de vérifier le maintien de la performance et la qualité des différents tests ou examens entrant dans la procédure de dépistage. En effet, l'efficacité de la procédure de dépistage en pratique réelle sera garantie par la reproductibilité et la fiabilité de la séquence des tests utilisés : marqueurs sériques, échographie fœtale, algorithme d'estimation du risque de T21 fœtale (dépistage combiné du 1^{er} trimestre, séquentiel intégré ou par les marqueurs sériques seuls au 2^e trimestre) et test ADNlcT21.

8.3.1 Qualité de l'échographie fœtale

Le test ADNlcT21 ne peut pas se substituer aux techniques de suivi des grossesses, telles que l'examen échographique, étant donné que ce test porte uniquement sur la recherche d'anomalies chromosomiques ciblées. À côté de cela, le suivi prénatal, et notamment le dépistage échographique, permet de détecter des anomalies morphologiques fœtales. Il en résulte que le maintien de la qualité des actes d'échographie fœtale est primordial, que ce soit dans le cadre de la procédure de dépistage (pour déterminer l'épaisseur de la clarté nucale), mais également dans le cadre du suivi de la grossesse.

- Pour maintenir un haut niveau de qualité, les professionnels de santé se sont engagés dans une démarche qualité. La HAS a publié en mai 2016 un guide méthodologique sur la Démarche d'assurance qualité des pratiques professionnelles en matière de dépistage combiné du 1^{er} trimestre de la trisomie 21 fœtale. L'objectif sera d'obtenir à terme, pour l'ensemble des échographistes impliqués dans le dépistage, une valeur médiane annuelle du multiple de la médiane de la clarté nucale comprise entre 0,9 MoM et 1,1 MoM. La surveillance des médianes de clarté nucale devrait permettre d'évaluer les dérives éventuelles de la qualité de l'échographie avec mesure de la clarté nucale qui pourraient faire suite à la modification de la procédure de dépistage de la T21 fœtale.
- Trois avis d'experts ont estimé le nombre d'actes par an qui serait le garant du maintien d'une qualité suffisante en échographie obstétricale et fœtale de dépistage : 300 actes/an pour la Conférence nationale d'échographie obstétricale et fœtale (publiée en

juillet 2016 (196)) et pour le Comité national technique de l'échographie de dépistage prénatal (publié en 2005 (198)); 380 actes/an pour le contrat de bonnes pratiques portant sur la réalisation d'échographies obstétricales (publié au J.O. en décembre 2004 (199, 200)).

8.3.2 Qualité des dosages des marqueurs sériques

De la même manière, la qualité des examens biologiques (dosage des marqueurs sériques) doit être maintenue. Depuis 2009, les laboratoires qui réalisent le dépistage sérique maternel de la trisomie 21 sont soumis à une réglementation additionnelle particulière (arrêté du 23 juin 2009). Ils ont renforcé et ajusté la démarche qualité, évaluée régulièrement et pilotée par l'Association des biologistes agréés (ABA), en lien avec les inspections menées par les Agences régionales de santé (ARS) et le contrôle national de qualité de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM).

8.3.3 Qualité des tests ADNlcT21

Le volet 1 a mis en évidence la multiplicité des techniques de séquençage et de fournisseurs des tests ADNlcT21. Il est primordial de mettre en place des structures de contrôle qui permettront d'évaluer l'absence d'impact en termes de qualité des résultats de cette variété de techniques et de laboratoires :

- Bien que le taux de fraction fœtale influe sur la qualité du résultat, les tests devenant de plus en plus performants permettent d'obtenir des résultats fiables pour des valeurs de fraction fœtale de plus en plus basses. Faut-il préconiser une valeur minimale nécessaire à la réalisation des tests ADN libre circulant de la T21 ? Est-ce que les tests ADNlcT21 qui ne prévoient pas dans leur procédure de mesurer la fraction fœtale pourront toujours être utilisés ? La méthode de mesure de la fraction fœtale influant sur le pourcentage de fraction fœtale estimé, faut-il recommander une procédure spécifique ?
- Les équipements de séquençage haut débit sont en évolution très rapide et constante et nécessitent donc une formation continue des professionnels de laboratoire. Pour mémoire, la mise en œuvre des tests de biologie moléculaire nécessite un encadrement et un personnel formés à ces techniques, et la réglementation française précise que seuls les laboratoires autorisés pour les analyses génétiques agréés pourront effectuer des tests génétiques.
- La diminution du coût du matériel pourrait amener des laboratoires à se doter de séquenceurs à haut débit malgré la difficulté de mise en œuvre de ces instruments, leur coût de fonctionnement et la difficulté à faire évoluer les technologies. Faut-il limiter le nombre et le type de laboratoires pouvant réaliser des tests ADNlcT21 pour garantir la qualité de réalisation de ces tests ? La question de savoir s'il est souhaitable qu'ils soient regroupés dans un petit nombre de grandes structures se pose : l'avantage serait de permettre de meilleurs plans de charge des instruments et de faire évoluer ces machines au sein du parc de matériel. Bien que les prix des tests évoluent à la baisse, les coûts des réactifs et du temps humain pour l'analyse et le traitement des données auront un impact sur le déploiement de la technique sur l'ensemble du territoire français.
- Concernant les ressources informatiques (programmes d'analyses, capacité de stockage de données), il est nécessaire de disposer d'un personnel spécialisé ayant accès à des ressources mises à jour régulièrement et à une formation initiale et continue appropriées pour analyser et interpréter les résultats générés.

Dans un certain nombre de cas, le résultat du test ADNlcT21 est ininterprétable, que soit en raison de problèmes dans la phase pré-analytique (prélèvement sanguin insuffisant, délai trop long entre le moment du prélèvement et la réception au laboratoire, hémolyse du prélèvement sanguin), ou dans la phase analytique proprement dite (problème lors de l'extraction de l'ADN, problème au niveau du séquençage, fraction fœtale trop basse, comme par exemple en cas d'obésité maternelle) :

- Il est préférable d'obtenir une fraction d'ADN fœtal $\geq 10\%$, tandis que la limite inférieure est en 2016 de l'ordre de 4% . C'est pourquoi il ne faut pas prélever trop tôt durant

la grossesse le sang chez la femme enceinte, le moment optimal se situant à partir de la 10^e semaine d'aménorrhée (avant, le taux circulant d'ADN fœtal dans le sang maternel est trop bas).

- En pratique, en cas de résultat du test ADNlcT21 ininterprétable, quelles seront les modalités d'organisation d'un 2^e prélèvement et du 2^e test ADNlcT21 ?
- Il arrive de plus que le 2^e test ADNlcT21 soit également ininterprétable : dans ces circonstances, quelle sera la procédure proposée à la femme enceinte ? La fréquence de survenue de ce cas de figure variera en fonction de la procédure de dépistage intégrant les tests ADNlcT21.

Pour certaines sous-populations de femmes enceintes, le test ADNlcT21 ne pourra être utilisé ou nécessitera une vigilance accrue sur la valeur de la fraction fœtale. Il s'agit de femmes ayant eu une thérapie par cellules souches, une immunothérapie, une transplantation d'organe, une transfusion de sang juste avant le test, traitées pour un cancer.

- Dans ces cas très particuliers, il devra être défini des modalités spécifiques pour le dépistage de la T21 fœtale, afin que ces femmes puissent en bénéficier si elles le désirent.
- Les tests ADNlcT21 peuvent être utilisés en cas de grossesse gémellaire hétérozygote à la condition que la mesure de la fraction fœtale soit intégrée au test pour en faire une interprétation correcte.
- L'obésité maternelle est également un facteur qui réduit la fraction fœtale de l'ADN circulant (chez une femme enceinte en excès de poids, il y a une plus grande quantité d'ADN maternel circulant).

8.3.4 Qualité des examens invasifs et caryotypes

Le test ADNlcT21 n'est pas, en l'état actuel de ses performances, un test diagnostique. En cas de résultat positif, un caryotype fœtal doit être réalisé afin de confirmer le diagnostic. Étant donné que l'introduction des tests ADNlcT21 devrait être à l'origine d'une diminution du nombre d'examens invasifs (amniocentèses, choriocentèses) à visée diagnostique, il conviendra de s'assurer du maintien de la qualité de ces examens, de façon à limiter au maximum le nombre de pertes fœtales.

- Ces actes médicaux nécessitent la présence de deux opérateurs. C'est un médecin entraîné, qui peut être le gynécologue-obstétricien de la patiente, s'il maîtrise ce type de prélèvement, ou un médecin spécialisé dans un centre de diagnostic prénatal qui pratique cet examen. L'expérience de l'opérateur est associée à une diminution des risques consécutifs à la procédure.
- À titre d'exemple, la Belgique a proposé de mettre en place un programme d'accréditation pour la réalisation des tests invasifs ainsi que la limitation de ceux-ci aux centres accrédités.

Les caryotypes fœtaux faisant suite aux examens invasifs demandent une prise en charge individualisée de chacun des prélèvements et une réflexion sur l'analyse à programmer en fonction du contexte familial, du contexte médical prénatal et de la quantité de matériel prélevé.

- Le résultat ne doit être communiqué à la femme enceinte que par le prescripteur (décret n°2008-321 (201) et arrêté du 27 mai 2013 (202)).
- En cas de rapport préliminaire, le rapport doit indiquer que l'examen ne sera complet qu'après l'obtention des résultats de la culture à long terme (8).
- Il est à noter que si la biopsie de trophoblastes présente comme principal avantage sa précocité (12 SA), le caryotype après choriocentèse utilise des cellules placentaires (comme pour le test ADNlcT21, même si les cellules après culture se rapprochent de la lignée fœtale, ce ne sont pas des cellules fœtales). Ainsi, une mosaïque confinée au placenta devra être évoquée devant une discordance entre le direct et la culture, et il est conseillé de contrôler tout résultat suspect par une étude du liquide amniotique plus tard dans la grossesse.

8.4 Questions organisationnelles concernant la prescription et le rendu des résultats

Le dépistage prénatal englobe l'ensemble des tests médicaux qui seront prescrits par des professionnels de santé à toutes les femmes enceintes entrant dans le dépistage de la T21 foétale, ce qui implique des questions organisationnelles concernant les modalités de prescription des examens. De la même manière, l'introduction des tests ADNlcT21 dans la procédure de dépistage soulève des questions organisationnelles concernant le rendu des résultats à la femme enceinte.

8.4.1 Modalités de prescription des examens

Étant donné que le test ADNlcT21 va être prescrit par des différents types de praticiens, la mise en place de règles de décision standardisées est nécessaire : que ce soit pour les indications et contre-indications éventuelles à un des tests de dépistage (notamment du test ADNlcT21), mais également pour la prescription de la séquence des tests.

- Par qui : médecin traitant, gynécologue-obstétricien, sage-femme ?
- Quand : prescription en étapes, le résultat d'une étape menant à la prescription de l'étape suivante selon les résultats ?
- Comment : par exemple, pour la signature du consentement éclairé, si les informations sont données au fur et à mesure des étapes, y aura-t-il plusieurs formulaires de consentement à prévoir ? et des protocoles afférents (exemple : prélèvement sanguin en un temps avec conservation d'un échantillon pour le test ADNlcT21 si le dépistage combiné du 1^{er} trimestre est positif).

8.4.2 Modalités de rendu des examens

Le rendu des résultats pourrait être effectué, selon l'organisation mise en place et l'étape de la procédure de dépistage, par le gynécologue-obstétricien, le médecin traitant, la sage-femme, le médecin généticien, le médecin radiologue, l'échographiste, le conseiller en génétique. Par ailleurs, certains experts du groupe de travail préconisent de rendre les résultats pour chaque étape (échographie foétale, estimation du risque combinant les marqueurs sériques et l'échographie foétale, estimation du risque après test ADNlcT21), d'autres préconisant le rendu d'un résultat global incluant l'ensemble des tests réalisés.

- Avant la mise en œuvre de la nouvelle procédure de dépistage, il conviendrait d'encadrer la prescription et le rendu des résultats (qui fait quoi et quand ?).
- Une harmonisation des pratiques de formulation du rendu des résultats est à rechercher tant pour les professionnels de santé qui auront à rendre ces résultats, que pour les femmes enceintes. Malgré la variabilité, selon les techniques de test ADNlcT21, du seuil de positivité du test, le résultat rendu pour une personne donnée doit donner lieu à la même interprétation, quelle que soit la technique utilisée.
- Bien que le test ADNlcT21 ne soit pas équivalent à un caryotype foetal, la performance élevée de ces tests en matière de suspicion d'une T21 foétale soulève la question du rendu de ce test : devrait-il être fait préférentiellement dans le cadre d'une consultation de conseil génétique, ou, sinon, des modalités d'encadrement spécifiques devraient-elles être mises en place ? Des membres du groupe de travail préconisent d'évaluer, avant sa mise en œuvre, l'impact en termes d'anxiété pour la femme enceinte (quelle procédure serait la moins anxiogène ?).
- En effet, quelle que soit la place du test ADNlcT21 dans la procédure de dépistage de la T21, ce dernier permettra d'estimer le niveau de risque de T21 foétale avec davantage de certitude que le dépistage standard seul. Il en résulte que la séquence d'examen pourrait être perçue, à tort, comme une procédure diagnostique et non comme une procédure de dépistage qui nécessitera un examen de confirmation diagnostique.
- Enfin, une bonne connaissance des anomalies chromosomiques (exemple : mosaïcisme, anomalies chromosomiques complexes) est nécessaire pour assurer la meil-

leure interprétation possible des résultats des tests ADNlcT21 et le meilleur conseil génétique.

8.5 Questions organisationnelles liées aux contraintes en personnel ou en matériel

- Le recours au test ADNlcT21 comme test de 2^e ligne, consécutif à un dépistage combiné du 1^{er} trimestre positif (risque de T21 supérieur au seuil prédéfini), permettra de réduire le nombre d'examens invasifs à visée diagnostique, ce qui, en termes d'organisation, est moins lourd que la procédure de dépistage standard.
- Prenant en compte la complexité de la technologie des tests ADNlcT21, un état des lieux sur la structuration des laboratoires sur le territoire national concernant leur niveau d'équipement en matière de génétique moléculaire (locaux, matériel) permettrait de vérifier si les structures en place pourront faire face à l'augmentation de l'activité de génétique moléculaire liée au dépistage prénatal de la T21 intégrant un test ADNlcT21. De même, il faudra veiller à ce que les disparités dans la répartition territoriale des laboratoires autorisés à faire les tests ADNlcT21 n'aient pas d'impact sur le délai de rendu des résultats (délai entre la réception du prélèvement et la transmission du résultat au professionnel de santé et à la femme enceinte).
- Certains membres du groupe de travail ont évoqué la possibilité, pour ne pas solliciter à plusieurs reprises la femme enceinte, que l'ensemble des tests soit fait dans un même temps (le prélèvement sanguin servant à la fois au dosage des marqueurs sériques et au test ADNlcT21). Dans ce cas, la procédure devra prévoir de conserver, pour chaque femme enceinte recourant au dépistage, un échantillon sanguin, ce qui va générer des contraintes de place pour le stockage des échantillons sanguins.
- Selon la procédure de dépistage qui sera recommandée à l'issue de l'évaluation de la HAS, il est à prévoir que le nombre et la durée des consultations de conseil génétique vont augmenter si le rendu des résultats, notamment des tests ADNlcT21, se fait dans ce cadre. Le système de santé est-il en capacité de faire face à cette augmentation d'activité ? Les centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal (CPDPN) et les laboratoires autorisés à pratiquer une activité de cytogénétique ou de génétique moléculaire sont-ils en nombre suffisant et répartis de façon homogène sur le territoire, au regard de la démographie française, pour permettre un libre accès à une procédure de dépistage de la trisomie 21 intégrant les tests ADNlcT21 ? Il est à noter que l'intégration du test ADNlcT21 dans la procédure de dépistage de la T21 devrait être accompagnée d'une réduction de la demande de caryotypes fœtaux, et donc d'une réduction de l'activité des laboratoires de cytogénétique pour cette activité liée au dépistage de la T21.

8.6 Questions organisationnelles liées à la prise en charge des examens

- Des inégalités d'accès au test ADNlcT21 sont susceptibles de persister si le test n'est disponible que moyennant un paiement émanant directement de la femme enceinte. L'intégration du test ADNlcT21 dans la procédure de dépistage de la T21 devrait mettre fin à ces contraintes financières.
- Le caryotype fœtal après examen invasif est pris en charge par l'Assurance maladie pour les femmes ayant été identifiées à haut risque de T21. Quelle prise en charge du caryotype fœtal sera définie pour les femmes ne pouvant/souhaitant pas faire un test ADNlcT21 ou pour lesquelles le test ADNlcT21 aura été ininterprétable ?
- Quelles seront les modalités de prise en charge du test ADNlcT21 et/ou du caryotype fœtal qui lui fera suite s'il est positif pour les femmes enceintes qui feront le test ADNlcT21 pour convenance personnelle ?
- La prise en charge des autres techniques comme le FISH et les surcoûts éventuels générés devra être évaluée.

- La question du risque de dérives doit être posée, conduisant par exemple à ce que certaines femmes enceintes ayant un test ADNlcT21 positif n'attendent pas la confirmation du résultat par un examen invasif à visée diagnostique et choisissent de faire une interruption volontaire de grossesse, sans pouvoir bénéficier de conseils adéquats sur la pertinence de l'anomalie découverte. Quelles seront alors les modalités de prise en charge pour ces femmes ?

8.7 Questions organisationnelles liées au volume des données des tests ADNlcT21 et à leur stockage

Des problématiques vont être générées par l'introduction des tests ADNlcT21 dans la procédure de dépistage de la T21.

- Les différentes analyses bio-informatiques augmentent le nombre de données (plusieurs centaines de Giga-octets pour les tests ADNlcT21 avec séquençage) et confrontent les utilisateurs à des problèmes de stockage sur des serveurs dédiés. La gestion et le stockage de la masse de données issues du séquenceur doivent être formalisés. L'architecture informatique et réseau doit permettre de traiter, transférer et gérer les données massives issues des séquenceurs : est-ce que des laboratoires seront contraints de transiter par des réseaux extérieurs (exemple : Inserm, Cloud) pour accéder à leurs propres données ? Si tel est le cas, des règles de confidentialité et de protection des données seront à définir. La question de la conservation des données de séquençage s'est posée dans certains pays où le choix a été fait de supprimer les données brutes, massives, pour ne garder que les données finales (exemple : fichier comprenant les métadonnées permettant de savoir quel *pipeline* ou chaîne de traitement a permis d'y aboutir).
- La gestion des données issues des *pipelines* bioinformatiques est assurée par des bioinformaticiens : doit-on envisager la mise en place de cellules régionales mutualisées d'expertise en bioinformatique⁷⁰ pour les laboratoires publics ou privés, qui auraient pour mission de répondre aux demandes sur l'analyse bioinformatique des données de séquençage ? Est-ce que le développement de systèmes « clé en main » dont les logiciels d'analyse ont été marqués CE permettra une mise en œuvre facilitée par du personnel compétent et formé, mais non nécessairement bioinformaticien ?
- Compte tenu de la multiplication des biobanques et du problème de la grande quantité de données collectées lors du séquençage, les méthodes assurant la confidentialité des données des biobanques devraient être mises en œuvre à l'échelle internationale, et des directives et normes internationales devraient être constamment mises à jour. Le système d'information doit être conçu de façon à garantir la confidentialité et la pérennité des données en accord avec les dispositions relatives aux traitements des données nominatives.
- Quelle devrait être la durée de conservation des données de dépistage avec un test ADNlcT21 en prénatal ? Aucun texte officiel n'a été identifié par la recherche documentaire. Si on se réfère aux autres examens de dépistages prénatals (selon le rapport publié par l'ACLF en 2011)⁷¹ :
 - la durée de conservation minimale recommandée est de 9 mois en prénatal à compter de la date du prélèvement pour le matériel biologique (par exemple, culot cellulaire, lames blanches, ADN) ;
 - concernant les images, trois caryotypes et au moins un exemplaire de toute image complémentaire ayant contribué au diagnostic, sous n'importe quel support permettant une réanalyse, doivent être conservés pendant 30 ans ;
 - la conservation des lames ayant servi au diagnostic est de 1 an en prénatal.

⁷⁰ Les plateformes bioinformatique françaises sont regroupées dans une structure de concertation et de coordination, le réseau ReNaBi (Réseau National de Bioinformatique).

⁷¹ En comparaison, les comptes rendus d'analyses de biologie médicale et leur commentaire explicatif sont conservés par les laboratoires pendant une durée de trente ans (décret 2000-570 du 23 juin 2000 et art R1131-20 du décret 2008-321 du 4 Avril 2008).

- Un cadre législatif de l'activité d'hébergement des données de santé à caractère personnel a été fixé par l'article L. 1111-8 du Code de la santé publique (issu de loi n° 2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des patients et modifié en dernier lieu par la loi 2016-41 du 26 janvier 2016 de modernisation du système de santé) (203)⁷².
- Ces dispositions ont pour objectif d'organiser et d'encadrer le dépôt, la conservation et la restitution des données de santé à caractère personnel, dans des conditions propres à garantir leur confidentialité et leur sécurité.
- Le contrat d'hébergement ainsi que le dossier de demande d'agrément indiquent le(s) lieu(x) où sont hébergées les données. Rien ne s'oppose à ce qu'une base de données de santé à caractère personnel soit hébergée en dehors du territoire français, sous réserve du respect des dispositions de la loi Informatique et Libertés, relatives aux transferts de données à caractère personnel (articles 68 et 69), rappelées ci-dessous.

Une des conséquences des progrès rapides dans l'analyse du génome par séquençage est la création d'un marché mondial des tests ADNlcT21 accessibles aux femmes enceintes *via* des laboratoires privés ou Internet. Ainsi, en 2016, un certain nombre de prélèvements est adressé à l'étranger pour faire faire un test ADNlcT21.

- Étant donné les différences entre la France et les autres pays en termes de législation, de règles éthiques et déontologiques en ce qui concerne l'analyse du génome, ces pratiques ne sont pas recommandées.
- Il est nécessaire de définir un cadre auquel se référer, notamment pour les femmes enceintes qui sollicitent actuellement des laboratoires étrangers pour bénéficier d'un test ADNlcT21.
- Ainsi, l'ANSM recommande l'utilisation de tests ADNlcT21 qui ont un marquage CE sur l'ensemble des procédés de ce test.

Enfin, le déploiement des tests reposant sur l'analyse de l'ADN libre circulant devrait s'accompagner de la mise en place de garde-fous (par exemple : non divulgation d'informations sur le sexe fœtal, ou d'autres anomalies génétiques) afin d'éviter des dérives.

⁷² L'article L 1111-8 du code de la santé publique dispose que « *Toute personne qui héberge des données de santé à caractère personnel recueillies à l'occasion d'activités de prévention, de diagnostic, de soins ou de suivi social et médico-social, pour le compte de personnes physiques ou morales à l'origine de la production ou du recueil desdites données ou pour le compte du patient lui-même, doit être agréée à cet effet. Cet hébergement, quel qu'en soit le support, papier ou électronique, est réalisé après que la personne prise en charge en a été dûment informée et sauf opposition pour un motif légitime.* ». Les conditions d'hébergement de données de santé à caractère personnel sur support informatique ont été précisées par le décret 2006-6 du 4 janvier 2006 (codifié aux articles R. 1111-9 à R. 1111-15-1 du Code de la santé publique). Cet agrément est délivré par le Ministre en charge de la Santé après avis de la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL) et le Comité d'agrément des hébergeurs (CAH-organe consultatif créé par le décret précité). S'agissant des données de santé sur support papier, leurs conditions d'hébergement ont été définies par le décret 2011-246 du 4 mars 2011 (codifié aux articles R. 1111-16 et 16-1 du Code de la santé publique). Ce décret dispose que l'agrément est délivré par le Ministre en charge de la Culture et renvoie à la procédure d'agrément pour la conservation de toutes les archives publiques, quelle qu'en soit la nature (articles R. 212-23 à 26 du Code du patrimoine).

9. Avis du groupe de travail

Pour rappel, le groupe de travail s'est réuni à trois reprises. Durant les réunions, les différentes dimensions de l'évaluation ont été présentées et discutées, des auditions ont également été organisées afin que le groupe de travail ait l'information la plus complète sur les données françaises disponibles.

Lors de la 3^e réunion, un tour de table a été proposé afin de recueillir l'avis de chacun des membres du groupe de travail sur la place des tests ADNlcT21 dans le dépistage de la T21 foétale. L'avis du groupe de travail se fonde sur les positionnements exprimés lors de ce tour de table, ainsi que leurs retours par mail sur un premier projet de synthèse.

9.1 Place du test dans le dépistage

Concernant la place du test ADNlcT21 dans le dépistage, la majorité des membres du groupe de travail considère, au regard de l'ensemble des éléments pris en compte dans l'évaluation, que :

- un test ADNlcT21 devrait être proposé à toutes les femmes enceintes dont le niveau de risque de trisomie 21 foétale est compris entre 1/1 000 et 1/51 à l'issue du dépistage reposant sur le dosage des marqueurs sérique maternel de la trisomie 21 (à titre principal dépistage combiné du 1^{er} trimestre) ;
- la possibilité de réalisation d'un test ADNlcT21 ou d'un caryotype foetal d'emblée devrait être évoquée avec la femme enceinte pour toute femme dont le niveau de risque de trisomie 21 foétale est supérieur ou égal à 1/50 à l'issue du dépistage reposant sur le dosage des marqueurs sérique maternel de la trisomie 21 (à titre principal, dépistage combiné du 1^{er} trimestre).

Concernant l'orientation des femmes enceintes ayant un risque supérieur à 1/50 à l'issue du dépistage sérique maternel de la trisomie 21, si certains membres du groupe considéraient qu'un caryotype foetal pourrait être proposé d'emblée en 1^{re} ligne, l'ensemble des membres du groupe de travail a insisté sur l'importance de laisser le choix aux femmes enceintes. Cela implique une présentation des avantages et inconvénients de chacun de ces deux tests et que les femmes enceintes puissent bénéficier, si besoin, d'un conseil génétique. L'information transmise aux femmes enceintes devra notamment porter sur la perte d'information sur les éventuelles autres anomalies chromosomiques foetales (non considérées dans le cadre de la modélisation de la HAS) en cas de réalisation d'un test ADNlcT21 plutôt qu'un caryotype d'emblée. En effet, les membres du GT ont souligné l'importance de discuter les éventuels impacts liés à la perte d'information dans le cas où un caryotype foetal ne serait pas proposé en 1^{re} intention aux femmes enceintes dont le niveau de risque estimé par le dépistage sérique maternel de la trisomie 21 est supérieur ou égal à 1/50. L'information délivrée devra également préciser que les examens invasifs pour caryotype foetal exposent la femme enceinte à un risque faible de perte foétale.

Par ailleurs, le groupe de travail considère que la prise en charge du caryotype foetal devrait être maintenue pour toutes les femmes enceintes dont le niveau de risque de trisomie 21 foétale est supérieur ou égal de test à 1/250 à l'issue du dépistage sérique maternel de la trisomie 21 et qui n'auront pas eu ADNlcT21 en 2^e ligne (liée à une contre-indication ou qui ne souhaitent pas de test ADNlcT21). Concernant les tests ADNlcT21 ayant conduit à des résultats ininterprétables, la prise en charge du caryotype foetal devra être possible pour les femmes enceintes avec un risque lié aux marqueurs sériques supérieur ou égal à 1/1 000.

Certains membres du groupe de travail soulignent que l'intégration des tests ADNlcT21 dans le dépistage de la trisomie 21 foétale en 2^e ligne en cas de risque supérieur ou égal à 1/1 000 constitue un changement d'approche considérable qui ne sera pas sans conséquence sur l'appréhension de la notion même de risque et sur l'anxiété des femmes enceintes ou des couples, *a minima*, durant la phase de dépistage, voire sur la relation mère-enfant.

9.2 Conditions de mise en œuvre

► Concernant les conditions de mise en œuvre d'une modification de la procédure de dépistage

Le groupe de travail souhaite en souligner les implications en termes organisationnels, en insistant notamment sur l'importance :

De mettre en place un système d'assurance-qualité cohérent et adapté à l'utilisation et au développement de ces tests

Pour le groupe de travail, cela implique de développer un système d'assurance-qualité pour la réalisation des tests ADNlcT21 qui s'intègre dans la dynamique existante (pour les marqueurs sériques et l'échographie foétale notamment) et la démarche d'accréditation des laboratoires. Par ailleurs, si, pour le groupe de travail, il n'est pas opportun d'imposer une technique sous réserve que les dispositifs utilisés disposent du marquage CE (techniques et logiciels), il est important de définir pour ces tests des critères de qualité à respecter (par exemple, niveau de performance, seuil d'activité pour les laboratoires, délai de rendu des résultats, compétence des praticiens).

De garantir aux femmes enceintes et aux couples un accès équitable à la meilleure information et à un accompagnement de qualité

Le groupe de travail rappelle que l'information reste un enjeu crucial du dépistage et que des améliorations dans l'organisation de la procédure sont souhaitables.

A ce titre, la 1^{re} consultation au cours de la grossesse revêt une importance capitale et doit être suffisamment longue pour permettre une information complète et adaptée. Cela pose à nouveau et avec plus d'acuité la question de sa juste valorisation financière.

Concernant spécifiquement l'introduction des tests ADNlcT21 dans le dépistage, le groupe de travail considère en effet qu'il est essentiel d'évoquer l'ensemble des étapes possibles du dépistage dès la 1^{re} consultation afin de limiter l'anxiété et de laisser un temps de réflexion suffisant pour la prise de décision du couple. Il souligne également l'importance de respecter les différents temps d'information et de rendu des résultats des différents tests plutôt qu'un temps unique, afin de permettre le libre choix des femmes enceintes et des couples quant à la poursuite de la procédure de dépistage. Cet accompagnement implique de favoriser si possible une prise en charge avec un interlocuteur unique qui suit la femme enceinte tout au long de la grossesse, et de garantir la délivrance d'une information appropriée en favorisant la formation des professionnels de santé. Il est important que soit pris en compte l'impact potentiel de la délivrance de l'information sur l'anxiété des femmes enceintes et des couples ainsi que sur le lien mère-enfant.

Le groupe de travail souligne le rôle des réseaux de santé périnatale dans l'élaboration et la mise en œuvre des modalités de formation et d'information les plus adaptées en direction des professionnels de santé comme des femmes enceintes.

Le groupe de travail souligne également la nécessité d'une harmonisation dans le rendu des résultats du test ADNlcT21, de façon à ce que les professionnels de santé et les femmes enceintes aient une meilleure compréhension du niveau de risque, sans ambiguïté sur le résultat.

Afin de garantir le meilleur accompagnement des femmes enceintes et des couples dans le cas où deux tests ADNlcT21 consécutifs ne permettraient pas d'obtenir un résultat interprétable, le groupe de travail considère que la conduite à tenir doit être la même quel que soit le niveau de risque à l'issue du dépistage reposant sur le dosage des marqueurs sérique maternel de la trisomie 21 : un avis d'un CPDPN et une orientation des femmes enceintes ou des couples vers un conseil génétique.

D'évaluer l'impact en population d'un changement de procédure de dépistage :

- en organisant un suivi en vie réelle des performances du dépistage mise en place et de l'impact de l'introduction de ces tests notamment en termes d'anxiété des femmes enceintes et des couples ;
- en envisageant une réévaluation médico-économique à courte échéance après introduction des tests ADNlcT21 dans le dépistage.

► Concernant l'entrée dans la procédure de dépistage, le groupe de travail souhaite profiter de ce travail sur l'introduction des tests ADNlcT21 pour :

- Rappeler l'importance de l'échographie du 1^{er} trimestre réalisée selon les critères de qualité édictés par la HAS ;
- Conforter l'indication de caryotype d'emblée en cas de clarté nucale $\geq 3,5$ mm ;
- Insister sur le fait que la procédure standard de dépistage doit être le dépistage combiné du 1^{er} trimestre et que tout doit être fait pour que les marqueurs sériques du 1^{er} trimestre soient prélevés en temps opportun.

Le groupe de travail considère qu'en cas d'impossibilité de réalisation du dépistage combiné, il conviendra de proposer le dosage des marqueurs sériques seuls à partir de 15-16 SA (et pas plus tôt) et sans prise en compte de la mesure de la clarté nucale (pas de dépistage séquentiel intégré). Il souligne ainsi, au regard des données de performances constatées en population, que l'option d'un dépistage séquentiel intégré ne doit plus être envisagée.

► Concernant les sous-populations non prises en compte dans le cadre de l'évaluation économique, le groupe de travail considère que :

- il serait opportun de laisser la possibilité d'utiliser des tests ADNlcT21 en cas de grossesse multiple selon les règles édictées pour les grossesses monofoetales, sachant que la performance de ces tests dans ces populations doit être évaluée ;
- les règles de bonnes pratiques pour les femmes enceintes avec des dosages des marqueurs sériques atypiques doivent continuer d'être appliquées en l'état ;
- un dosage par les marqueurs sériques du 2^e trimestre seuls reste pertinent pour les grossesses dont le suivi débute tardivement ;
- la place des tests ADNlcT21 en cas de grossesse dans le cadre d'une AMP reste à définir.

Enfin, le groupe de travail recommande que soit évaluée la pertinence de l'introduction du dépistage par un test ADNlc des trisomies 13 et 18, mais surtout d'autres anomalies chromosomiques et les microdélétions.

Il est à noter que deux membres du groupe de travail ont considéré qu'un test ADNlcT21 devrait être proposé pour un seuil $\geq 1/250$ afin de limiter le nombre de femmes enceintes à qui on va annoncer qu'elles ont un risque élevé de trisomie 21 fœtale (16 000 personnes *versus* 58 000 pour un seuil de risque à 1/1 000). Selon eux, « il s'agit de souligner la nécessité de limiter l'anxiété maternelle et ses effets négatifs sur le lien mère-enfant, car le potentiel anxiogène du dépistage prénatal a été largement montré par les sciences humaines et sociales ».

10. Synthèse des résultats de l'évaluation

10.1 Résultats des différentes dimensions de l'évaluation

L'objectif de cette évaluation était d'actualiser les recommandations sur le dépistage de la T21 fœtale en tenant compte de la possibilité d'intégrer dans la procédure les tests ADNlcT21. L'évaluation de la place de ces tests dans la procédure de dépistage a été réalisée selon plusieurs dimensions : performances du test ADNlcT21 (volet 1) et des procédures de dépistage en fonction de la place des tests ADNlcT21, aspects médico-économiques, enjeux éthiques, préférences sociétales et problématiques organisationnelles. Les recommandations présentées ci-après ont été fondées sur les conclusions des évaluations des différentes dimensions.

10.1.1 Performance des tests ADNlcT21

L'évaluation de la performance des tests ADNlcT21 a reposé sur une méta-analyse réalisée par la HAS (5) (cf. volet 1 publié en 2015). Cette méta-analyse incluait 33 études portant sur les femmes enceintes à haut risque de T21 fœtale ($\geq 1/250$) et 20 études en population générale. Les résultats de la méta-analyse ont montré que la sensibilité et la spécificité des tests ADNlcT21 étaient élevées, que ce soit chez les femmes enceintes à haut risque de T21 fœtale ou en population générale, avec un taux de détection $> 99\%$ et un taux de faux-positifs $< 1\%$. Cependant, les analyses de sensibilité ont mis en évidence une hétérogénéité liée à la variabilité dans les caractéristiques des études incluses dans la méta-analyse sur les éléments suivants : niveau de risque de T21, sous-populations retenues, type de test ADNlcT21, valeur seuil du score de risque.

Les résultats de cette méta-analyse étaient concordants avec ceux de cinq méta-analyses publiées entre 2014 et 2016, que ce soit en population générale ou chez les femmes enceintes à haut risque de T21 (Gil *et al.* (19, 20), UK National Screening Committee (22), Taylor-Phillips *et al.* (21), Iwarsson *et al.* (23)).

10.1.2 Évaluation médico-économique et performance du dépistage selon la place des tests ADNlcT21 dans la procédure

Une analyse de type coût-conséquences sans pondération des critères de résultats a été réalisée afin de comparer les coûts et les conséquences, en particulier en termes de nombre de T21 fœtales diagnostiquées en prénatal, de faux-positifs, de faux-négatifs, de pertes fœtales évitées et d'échecs du dépistage, associés aux différentes stratégies de dépistage comparées. Un arbre de décision sur un horizon temporel inférieur à un an (c.à.d. à la fin de la phase de dépistage ou à la fin de la grossesse) a été développé sous Excel en adoptant une perspective collective.

La modélisation médico-économique a reposé sur des choix méthodologiques définis à partir des recommandations du guide de la HAS (7), d'une revue systématique de la littérature médico-économique portant sur l'introduction des tests ADNlcT21 dans le dépistage de la T21 fœtale (cf. Partie 4) et des échanges avec les experts. Les données du modèle ont été extraites à partir de recueils de données, notamment françaises mais également internationales (intégrant entre autres l'évaluation des performances des tests ADNlcT21).

► Population d'analyse

La population d'analyse correspondait aux femmes enceintes ayant une grossesse monofœtale évolutive au moment de la réalisation de l'échographie fœtale du 1^{er} trimestre (entre 11 SA et 13+6 SA) susceptibles d'avoir accès au dépistage de la trisomie 21 fœtale.

► Stratégies comparées

Les stratégies testées dans le modèle étaient :

- la procédure de dépistage standard (dépistage combiné du 1^{er} trimestre) (S1) ;

- une procédure de dépistage intégrant un test ADNlcT21 à partir d'un niveau de risque de T21 fœtale prédéfini (trois stratégies correspondaient à cette procédure considérant les différents seuils de risque testés (S2a, S2b et S2c)) et estimé par la procédure standard (S1), et suivie d'un examen invasif à visée diagnostique en cas de test positif ;
- une procédure de dépistage intégrant un test ADNlcT21 entre deux niveaux de risque estimés par la procédure de dépistage standard (S1), avec une orientation vers un examen invasif à visée diagnostique d'emblée pour les femmes ayant un niveau de risque supérieur à la borne haute choisie. Six stratégies correspondaient à cette procédure considérant les différents seuils de risque testés dans le modèle (S3a, S3b, S3c, S4a, S4b et S4c) ;
- une procédure intégrant un test ADNlcT21 en remplacement de la procédure standard pour toutes les femmes enceintes, indépendamment du niveau de risque (stratégie dite « universelle » ; S5).

Le Tableau 76 ci-dessous décrit les stratégies testées en tenant compte de la définition des seuils de risque retenue.

Tableau 76. Stratégies testées

Stratégie	Définition du seuil de risque après le DC	Test proposé après un DC [+] au seuil de risque défini
S1	[1/250; 1[Caryotype fœtal
S2a	[1/250; 1[ADNlcT21
S2b	[1/1 000; 1[ADNlcT21
S2c	[1/2 500; 1[ADNlcT21
S3a	[1/50; 1[Caryotype fœtal
	[1/1 000; 1/50[ADNlcT21
S3b	[1/100; 1[Caryotype fœtal
	[1/1 000; 1/100[ADNlcT21
S3c	[1/250; 1[Caryotype fœtal
	[1/1 000; 1/250[ADNlcT21
S4a	[1/50; 1[Caryotype fœtal
	[1/2 500; 1/50[ADNlcT21
S4b	[1/100; 1[Caryotype fœtal
	[1/2 500; 1/100[ADNlcT21
S4c	[1/250; 1[Caryotype fœtal
	[1/2 500; 1/250[ADNlcT21
S5	[0 ; 1[ADNlcT21

DC : dépistage combiné

A noter : suite à un test ADNlcT21 positif, un examen invasif à visée diagnostique est toujours supposé être proposé.

► Résultats de la modélisation

Considérant les stratégies testées et les hypothèses formulées dans le modèle, l'évaluation a permis d'identifier trois stratégies pertinentes par rapport à la procédure de dépistage standard (c.à.d. sans test ADNlcT21): S2a [1/250;1[, S2b [1/1 000;1[et S3a [1/1 000;1/50[. Ces stratégies étaient pertinentes par rapport à l'ensemble des critères retenus (coûts additionnels, nombre de T21 fœtales diagnostiquées supplémentaires suite au dépistage, nombre de pertes fœtales évitées et performances de la stratégie (notamment nombre de faux-positifs et de faux-négatifs) et sans pondération de ces différents critères entre eux.

La stratégie intégrant un test ADNlcT21 pour les femmes enceintes ayant un risque de T21 fœtale estimé > 1/250 (S2a) semblait préférable à la stratégie de dépistage standard. Elle

permettait de diagnostiquer au moins autant sinon plus de T21 foétales, d'éviter des pertes foétales liées aux examens invasifs (faux-négatifs), de diminuer nettement le nombre de faux-positifs, sous la condition que le coût supplémentaire de 1 € par femme (soit 440 000 € par an au total) soit supportable pour la collectivité.

La comparaison entre elles des différentes stratégies pertinentes intégrant un test ADNICT21 montrait que :

- Diminuer la borne basse du seuil de risque, à partir de laquelle un test ADNICT21 est proposé aux femmes enceintes, de 1/250 à 1/1 000 (S2a→S2b) :
 - n'avait pas d'impact sur le nombre de pertes foétales induites (c'est-à-dire sur le nombre d'examens invasifs à visée diagnostique) ;
 - permettait de dépister correctement 80 T21 foétales supplémentaires en phase prénatale (T21 foétale suspectée au dépistage et confirmée par un caryotype foetal ou à la naissance) ;
 - augmentait le nombre de faux-positifs de 80 (T21 foétale suspectée au dépistage, mais non confirmée que ce soit par le caryotype foetal ou à la naissance) ;
 - diminuait le nombre de faux-négatifs de 85 (T21 foétale non identifiée par le dépistage, mais diagnostiquée à la naissance) ;
 - augmentait le coût moyen du dépistage par femme enceinte de 34 € (soit 17,5 M€ sur l'ensemble de la population).
- Diminuer la borne haute du seuil de risque de 1 à 1/50 (S2b→S3a), et proposer un caryotype foetal d'emblée au lieu d'un test ADNICT21 aux femmes :
 - augmentait le nombre de pertes foétales induites par les examens invasifs à visée diagnostique de trois ;
 - permettait de dépister correctement 42 T21 foétales supplémentaires en phase prénatale (T21 suspectée au dépistage et confirmée par le caryotype foetal ou à la naissance) ;
 - augmentait le nombre de faux-positifs d'environ 2 000 (T21 suspectée au dépistage, mais non confirmée, que ce soit par le caryotype foetal ou à la naissance) ;
 - diminuait le nombre de faux-négatifs de neuf (T21 non identifiée par le dépistage, mais diagnostiquée à la naissance) ;
 - n'avait quasiment pas d'impact sur le coût moyen par femme enceinte dépistée.

Sur la base de ces critères de résultats, proposer un caryotype foetal d'emblée aux femmes enceintes ayant un risque de T21 foétale $\geq 1/50$ nécessite d'arbitrer entre une augmentation du nombre de pertes foétales et des faux-positifs d'une part, et une augmentation du nombre de T21 foétales diagnostiquées suite au dépistage (et une diminution du nombre de faux-négatifs) d'autre part.

Les analyses en scénario effectuées n'ont pas modifié les conclusions de l'analyse de référence.

Il peut néanmoins être noté qu'en supposant un risque de pertes foétales associé aux prélèvements invasifs de 1 % plutôt que 0,14 %, l'introduction d'un test ADNICT21 à un seuil de risque de 1/250 (S2a vs. S1) permettrait d'éviter environ 130 pertes foétales plutôt que 18 (comme évalué en analyse de référence).

Les résultats en termes de nombre de pertes foétales liées aux examens invasifs à visée diagnostique, de nombre de T21 foétales suspectées au dépistage et confirmées par le caryotype foetal ou à la naissance, et de coût total de la stratégie de dépistage, étaient cohérents avec ceux des modèles identifiés dans la littérature internationale (deux études médico-économiques rapportées en détail dans la revue systématique de la littérature conduite par la HAS : une conduite par le KCE en Belgique en 2014 (65) et une étude britannique effectuée par l'*University College* de Londres (*University College of London*) en 2016 (54).

10.1.3 État des lieux sur les préférences

L'état des lieux sur les préférences sociétales concernant l'introduction des tests ADNICT21 dans le dépistage, réalisé à partir d'une revue de la littérature, a mis en évidence :

- la variabilité potentielle des préférences concernant les caractéristiques des tests et les choix exprimés renforçant l'importance d'une information neutre et complète ;
- des différences potentielles entre les réponses exprimées en situation hypothétique et en situation réelle de choix avec une préférence plus marquée pour les tests ADNlcT21 en situation hypothétique de choix ;
- en situation réelle de choix, le fait que les femmes enceintes à risque intermédiaire de T21 foétale sembleraient plus enclines à recourir à un test ADNlcT21 que celles à haut risque de T21 foétale ;
- l'impact potentiel de facteurs individuels sur les choix dont, en particulier, le niveau de risque estimé de T21 foétale par le dépistage standard, l'âge maternel, le mode de conception (AMP), la parité, l'attitude face à l'interruption médicale de grossesse ou le moment de réalisation des tests de dépistage ;
- une proportion non négligeable de femmes enceintes ne souhaitant pas réaliser le dépistage, et, inversement, d'autres souhaitant l'information la plus fiable et la plus complète possible (même si cela implique un risque non nul de perte foétale).

10.1.4 Évaluation des aspects éthiques

L'évaluation des aspects éthiques réalisée selon la méthode proposée dans le guide HAS (6) avait pour objectif de révéler quels étaient les enjeux éthiques et les désaccords raisonnables associés à l'introduction des tests ADNlcT21 dans le dépistage de la T21 foétale, en particulier, mais pas seulement, au regard des trois procédures apparues comme les plus pertinentes du point de vue de l'analyse coût-conséquences.

Cette évaluation a montré qu'une modification des recommandations au profit de l'une des procédures de dépistage de la T21 alternatives retenues au regard de l'analyse économique (S2a, S2b et S3a) soulèverait des désaccords raisonnables et des enjeux éthiques. Par rapport au dépistage standard, les désaccords raisonnables identifiés mettaient en jeu les principes de bienfaisance et de non-malfaisance et de respect de l'autonomie principalement au regard des éléments suivants :

- l'allongement de la durée du dépistage (temps écoulé entre le 1^{er} test de dépistage et l'obtention du résultat du dernier test réalisé) considéré comme source d'anxiété pour les femmes enceintes ou les couples, dans les trois procédures alternatives qui ont été retenues comme pertinentes ;
- la possible perte d'information concernant les autres anomalies chromosomiques pour au moins une partie des femmes enceintes ayant un risque estimé supérieur ou égal à 1/250 (borne définissant le haut risque au moment de la rédaction de ce rapport) dans toutes les procédures de dépistage alternatives ;
- inversement, le possible gain d'information pour les femmes enceintes poursuivant le dépistage dans les procédures de dépistage alternatives alors qu'elles l'auraient arrêté dans la procédure standard ;
- la diminution du nombre de pertes foétales induites par les examens invasifs à visée diagnostique par rapport au dépistage standard dans l'ensemble des procédures alternatives ;
- une augmentation du taux de détection des fœtus porteurs de trisomie 21 ;
- la difficulté d'informer et d'accompagner les femmes enceintes, avec trois éléments susceptibles de complexifier la transmission de l'information aux femmes enceintes par rapport à la procédure standard : l'introduction d'une étape supplémentaire, une redéfinition et un élargissement de la notion de risque, ainsi qu'une catégorisation de plusieurs niveaux de risque.

Définir une procédure de dépistage unique pour toutes les femmes enceintes impose un arbitrage entre différents tests n'ayant pas les mêmes caractéristiques et soulève un désaccord raisonnable au regard des arguments éthiques identifiés.

Le respect d'exigences éthiques, non spécifiques aux tests ADNlcT21 dans le dépistage, pourrait en outre être rendu plus complexe avec leur introduction. L'évaluation éthique a souligné l'importance devant être accordée à :

- l'accueil des personnes porteuses d'une trisomie 21 et le soutien apporté à leur famille ;
- l'équité d'accès à ces tests et à l'information ;
- la juste allocation des ressources en cas de coût supplémentaire pour la collectivité ;
- l'étendue des résultats susceptibles d'être recherchés par ces tests et la possibilité de faire des découvertes fortuites (non évaluée).

10.1.5 État des lieux sur les problématiques organisationnelles

Les enjeux organisationnels soulevés par l'introduction des tests ADNlcT21 dans la procédure de dépistage ont été recensés et discutés, se fondant sur les éléments de la littérature identifiés et l'avis des membres du groupe de travail et de lecture. Les principales problématiques organisationnelles identifiées ont été les suivantes :

- La qualité de l'information donnée à la femme enceinte : temps nécessaire à l'information, formation des professionnels, mise à disposition de supports d'information pour les femmes enceintes et définition des règles de décision concernant le moment de l'information et le circuit de l'information ;
- La qualité technique de l'ensemble de la procédure de dépistage : recoupant des problématiques associées au maintien de la qualité des examens de dépistage déjà existants et des problématiques portant spécifiquement sur l'élaboration de critères de qualité technique des tests ADNlcT21 dans un contexte évolutif et concurrentiel ;
- L'accompagnement des femmes enceintes pour interpréter les résultats : format de rendu des résultats finaux, modalités de rendu et contenu des informations transmises, délai et cadre du rendu ; et la disponibilité des ressources pour répondre à un besoin de conseil génétique pouvant être croissant ;
- l'équité en termes d'accès au dépistage, d'accès à une information appropriée et loyale, et de prise en charge financière des différents examens en général et dans des situations particulières ;
- la gestion et le stockage des données : notamment en ce qui concerne les tests ADNlcT21, dans le respect de la confidentialité des données.

10.2 Analyse croisée des différentes dimensions de l'évaluation

Les recommandations se fondent sur un processus délibératif tenant compte des résultats de l'ensemble des dimensions de l'évaluation (performances, analyse coût-conséquences, préférences sociales, enjeux éthiques, questions organisationnelles) **et des échanges avec les experts.**

Pour participer à l'explicitation de l'élaboration des recommandations, et afin de faciliter la mise en évidence des arbitrages à réaliser entre les procédures de dépistage envisageables sur le fondement des différentes dimensions de l'évaluation, des tableaux résumant les conclusions de l'évaluation ont été proposés. Ainsi, les tableaux ci-dessous (Tableau 77, Tableau 78,

Tableau 79) présentent les résultats de l'évaluation au regard des critères de l'évaluation médico-économique, ainsi que de l'impact des procédures de dépistage pour les femmes enceintes d'une part, et pour les professionnels de santé d'autre part.

L'évaluation médico-économique a mis en évidence qu'un élargissement de la population concernée par un test ADNlcT21 en deçà d'un seuil de risque de 1/1 000 n'était pas pertinent (c.à.d. était associé à des gains informationnels limités en termes de T21 foetales diagnostiquées et de faux-négatifs évités, pour une augmentation importante du nombre de faux-positifs et du coût moyen par femme). L'état des lieux des problématiques organisationnelles conforte le choix de ne pas retenir les procédures de dépistage S3c, S4c et S5 pour lesquelles la borne basse est inférieure à 1/1 000.

Le choix de proposer un test ADNlcT21 à partir d'un seuil de risque de 1/1 000 plutôt que 1/250 permet de diagnostiquer 80 T21 foetales supplémentaires suite au dépistage, de réduire le nombre de faux-négatifs de 85, pour un nombre de pertes foetales évitées équivalent, mais un coût supplémentaire de 17,5 M€ par an.

Proposer un caryotype foetal d'emblée si le risque de T21 foetale suite au dépistage combiné du 1^{er} trimestre est supérieur à 1/50 nécessite d'arbitrer entre une augmentation des pertes foetales (+3) et des faux-positifs (~ +2 000) d'une part, et une augmentation du nombre de T21 foetales diagnostiquées (~ +40) et une diminution des faux-négatifs (-9) d'autre part, pour un coût équivalent.

Les autres dimensions de l'évaluation, incluant l'impact pour les femmes enceintes et pour les professionnels de santé, ont montré que la procédure de dépistage dans laquelle un examen invasif à visée diagnostique était proposé d'emblée aux femmes enceintes ayant un risque de T21 foetale supérieur ou égal à 1/50 estimé par un dépistage combiné du 1^{er} trimestre permettrait de réduire la durée de la phase de dépistage pour ces femmes considérées à très haut risque, d'éviter une perte d'information éventuelle sur d'autres anomalies chromosomiques, et pourrait être davantage en accord avec les préférences générales des femmes enceintes.

Finalement, sur le fondement de ces éléments et suite au processus délibératif incluant les échanges avec les membres des groupe de travail et de lecture, il a été conclu de maintenir la procédure de dépistage combiné du 1^{er} trimestre avec proposition d'un test ADNlcT21 aux femmes enceintes dont le niveau de risque de trisomie 21 foetale est compris entre 1/1 000 et 1/51, et la possibilité de réalisation d'un caryotype foetal d'emblée pour les femmes enceintes dont le niveau de risque de trisomie 21 foetale est supérieur ou égal à 1/50. Un test ADNlcT21 pourra cependant être réalisé avant un éventuel caryotype foetal selon la préférence de la femme enceinte (dans le cadre d'un arbitrage individuel).

Tableau 77. Synthèse des résultats de l'évaluation médico-économique

	S1 [1/250;1[Stratégie standard sans test ADNIcT21	S2a [1/250;1[Stratégie standard + test ADNIcT21	S2b [1 /1 000; 1[Stratégie standard + test ADNIcT21	S3a [1/1 000; 1/50[Stratégie standard + test ADNIcT21
Nombre de femmes concernées* (hors femmes dont le fœtus a une CN \geq 3, 5mm)	16 180	16 180	58 455	58 455
Nombre de tests ADNIcT1 (sans échec)	-	16 059	58 380	55 804
Nb de trisomies 21 fœtales diagnostiquées en prénatal par caryotype fœtal (hors confirmation après échographie du 2 ^e T)	742 (72 %)	788 (78 %)	867 (84 %)	909 (88 %)
Nombre de caryotypes fœtaux	14 146	816	976	3 014
Nombre de pertes fœtales	19	1	1	4
Coût total en millions d'euros	65,46 M€	65,90 M€	83,47 M€	83,35 M€
Coût par femme en euros	126 €	126 €	160 €	160 €
Nombre de FP	13 404	29	109	2 105
Nombre de FN	179	193	108	99
Nombre d'arrêts de la stratégie (T21** / non T21***)	107 / 1 928	46 / 2	51 / 6	19 / 6
Nombre d'échecs (tests ADNIcT21 ininterprétables) de la stratégie (T21** / non T21***)	0 / 0	1 / 20	1 / 74	0,5 / 71

Conformément aux critères d'évaluation prédéfinis, les femmes enceintes dont le fœtus a une clarté nucale \geq 3,5 mm ne sont pas concernées par ces stratégies.

**Échec ou arrêt du dépistage avec diagnostic final de T21 positif.

*** Echec ou arrêt du dépistage avec diagnostic final de T21 négatif.

FN : faux-négatif ; FP : faux-positif

Tableau 78. Impact des procédures de dépistage alternatives par rapport au dépistage standard pour les femmes enceintes

	S2a [1/250;1[Stratégie standard + test ADNlcT21	S2b [1/1 000; 1[Stratégie standard + test ADNlcT21	S3a [1/1 000; 1/50[Stratégie standard + test ADNlcT21	S5 Echographie T1 et test ADNlcT21
Pertes d'information : dépistage ciblé T21 vs. autres anomalies chromosomiques	Perte d'information éventuelle sur d'autres anomalies chromosomiques pour les femmes ayant un risque estimé de T21 fœtale $\geq 1/250$ et un test ADNlcT21 négatif		Perte d'information éventuelle sur d'autres anomalies chromosomiques pour les femmes ayant un risque estimé de T21 fœtale compris entre 1/51 et 1/250 et un test ADNlcT21 négatif	Perte d'information éventuelle sur d'autres anomalies chromosomiques (ou non) pour les femmes qui auraient eu un risque estimé de T21 fœtale $\geq 1/250$ avec le dépistage standard ou des marqueurs sériques atypiques conduisant à leur proposer des examens supplémentaires.
Durée de la phase de dépistage et ses conséquences par rapport à la procédure standard sans test ADNlcT21	Retard au diagnostic chez les femmes avec test ADNlcT21 positif	Retard au diagnostic chez les femmes avec risque estimé $\geq 1/250$ et avec test ADNlcT21 positif par rapport à S1	Retard au diagnostic chez les femmes avec un risque estimé de T21 fœtale compris entre 1/51 et 1/250 et avec test ADNlcT21 positif par rapport à S1	Durée incertaine (délai de résultats pour cette population inconnu). Si l'organisation de la procédure de dépistage permettait un résultat plus précoce, alors la possibilité d'un résultat du dépistage (non confirmé par un examen de diagnostic) compatible avec une interruption volontaire de grossesse devrait être prise en compte.
		Durée augmentée pour les femmes enceintes avec risque estimé de T21 fœtale compris entre 1/250 et 1/1 000		
	Durée augmentée + en cas d'échec du test ADNlcT21			Durée augmentée en cas d'échec et conduite à tenir non discutée
Anxiété liée à la réalisation et à l'attente des résultats d'exams	Diminuée pour les femmes enceintes ayant un test ADNlcT21 négatif.	Diminuée pour les femmes enceintes ayant un risque de T21 fœtale estimé $\geq 1/250$ (et $< 1/50$ pour S3a) et un test ADNlcT21 négatif. Augmentée pour les femmes enceintes		Aucun impact, excepté si durée du dépistage implique une attente avant la confirmation diagnos-

		ayant un risque de T21 fœtale estimé compris entre 1/1 000 et 1/250.	tique, laquelle pourrait être perçue comme très difficile par les femmes enceintes.
Anxiété liée à la nature du résultat du dépistage (performance des procédures intégrant un test ADNlcT21 supérieure au dépistage combiné du 1^{er} trimestre mais inférieure au caryotype fœtal)	Diminuée pour les femmes enceintes avec test ADN négatif, excepté celles non rassurées par le test.	<p>Diminuée pour les femmes enceintes avec risque estimé de T21 fœtale > 1/250 et celles ayant un risque estimé de T21 fœtale compris entre 1/250 et 1/1 000 non rassurées à l'issue du dépistage combiné du 1^{er} trimestre et rassurées par un test ADNlcT21 négatif.</p> <p>Augmentée pour les femmes enceintes ayant un risque estimé de T21 fœtale > 1/250 (et < 1/50 dans S3a) non rassurées par un test ADNlcT21 négatif.</p>	Considérant les difficultés liées à l'information des femmes enceintes en amont de la procédure de dépistage et la nature du résultat, l'anxiété suscitée par l'obtention d'un éventuel résultat positif alors que la femme enceinte ne souhaitait pas recourir au dépistage devrait être prise en compte.

Tableau 79. Impact des procédures de dépistage alternatives par rapport au dépistage standard pour les professionnels de santé

Versus S1	S2a [1/250;1[Stratégie standard + test ADNIcT21	S2b [1 /1 000; 1[Stratégie standard + test ADNIcT21	S3a [1/1 000; 1/50[Stratégie standard + test ADNIcT21 Et [1/50; 1[stratégies standard + caryotype fœtal	S5 Echographie T1 et test ADNIcT21
Prescripteurs du dépistage (gynécologues, généralistes, sages-femmes)	Modification du contenu et du niveau de l'information à transmettre à la femme enceinte en amont et en aval du dépistage → augmentation possible de la durée et/ou du nombre de consultations de suivi de la grossesse en lien avec la complexité de l'information à transmettre. Complexité de l'information à transmettre :			
	+	++	+++	+/-
	Risque de routinisation et taille de la population concernée (importance de donner une information loyale, neutre et complète en une fois) :			
	+	+	+	+++
Acteurs du dépistage combiné du 1^{er} trimestre (biologistes et échographistes)	Aucune modification attendue en termes de volume d'activité pour les échographistes et les biologistes			Modification importante en termes de volume d'activité pour les biologistes Impact incertain pour les échographistes (ex. modifications des pratiques et cadre garantissant l'impossibilité du test ADNIcT21 avant une échographie)
Acteurs des tests ADNIcT21 (généticien, cytogénéticien)	Augmentation de l'activité de génétique moléculaire et importance des problématiques liées au stockage des données			
Acteurs du diagnostic de confirmation	Baisse de l'activité de prélèvement invasif pour caryotype fœtal associée à la confirmation d'une T21 fœtale			
Autres acteurs concernés dans le dépistage	En lien avec l'information et l'anxiété (CPDPN, organismes de formation, réseaux de santé, médecins généticiens, conseillers en génétique, etc.)			
	+	++	+++	Incertain

11. Recommandations de la HAS

Les présentes recommandations, élaborées à la demande de la Direction générale de la santé, portent sur la place des tests ADN libre circulant dans le sang maternel dans le dépistage de la trisomie 21 foétale (tests ADNlcT21), dans le cas des grossesses monofœtales. Elles n'envisagent pas le dépistage des autres aneuploïdies, en particulier des trisomies 13 et 18.

Les recommandations ont été élaborées à partir d'une revue systématique de la littérature portant sur les performances⁷³ et les études médico-économiques des tests ADNlcT21. Une modélisation médico-économique a également été réalisée par la HAS afin de comparer les coûts et conséquences de différentes stratégies de dépistage selon la place des tests ADNlcT21 et par rapport à la procédure de dépistage de la trisomie 21 définie dans l'arrêté du 23 juin 2009 (en cours d'application au moment de la rédaction de ce rapport). Une évaluation des aspects éthiques et la prise en compte des préférences sociales liées à l'introduction de cette nouvelle technique ainsi qu'une analyse des enjeux organisationnels plus spécifiques à la mise en œuvre des procédures de dépistage considérées comme les plus pertinentes, ont complété les travaux.

Un groupe de travail a formulé un avis sur la place des tests ADNlcT21 et les conditions de mise en œuvre de leur introduction dans le dépistage de la T21.

L'ensemble de ces travaux a fait l'objet d'une relecture par un groupe élargi d'experts, professionnels de santé et représentants de patients et d'usagers.

Au regard de ces différents éléments, la HAS a émis les recommandations suivantes :

Concernant la place des tests ADNlcT21 dans le dépistage

La HAS recommande que :

- un test ADNlcT21 soit proposé à toutes les femmes enceintes⁷⁴ dont le niveau de risque de trisomie 21 foétale est compris entre 1/1 000 et 1/51 à l'issue du dépistage par dosage des marqueurs sériques (à titre principal dépistage combiné du 1^{er} trimestre) ;
- la possibilité de réalisation d'un caryotype foetal d'emblée soit proposée à toutes les femmes enceintes dont le niveau de risque de trisomie 21 foétale est supérieur ou égal à 1/50 à l'issue du dépistage par dosage des marqueurs sériques (à titre principal dépistage combiné du 1^{er} trimestre). Un test ADNlcT21 pourra cependant être réalisé avant un éventuel caryotype foetal selon la préférence de la femme enceinte.

La HAS souligne que cette intégration du test ADNlcT21 permettra d'améliorer le taux de détection tout en limitant le nombre d'examen invasifs pour caryotype foetal, mais impliquera, en l'état actuel du prix du test, l'allocation de ressources supplémentaires par rapport à la procédure de dépistage proposée en 2016.

La HAS insiste sur le fait que :

- le test ADNlcT21 ne remplace pas le caryotype foetal pour la confirmation diagnostique de trisomie 21 foétale ;
- la procédure standard de dépistage par marqueurs sériques préconisée est le dépistage combiné reposant sur la mesure échographique de la clarté nucale et le dosage des marqueurs sériques du 1^{er} trimestre ;
- l'accès de toutes les femmes à une échographie biométrique et morphologique réalisée entre 11+0 et 13+6j semaines d'aménorrhée selon les critères de qualité édictés par la HAS doit être garanti ;

⁷³ Volet 1 publié en novembre 2015 (5).

⁷⁴ Dans les présentes recommandations, seules les femmes enceintes sont évoquées, en cohérence avec la réglementation actuelle. Cependant cela ne néglige pas le fait que le couple dans son ensemble est impliqué dans les choix à réaliser aux différentes étapes de la procédure de dépistage.

- l'intégration du test ADNlcT21 dans le dépistage de la trisomie 21 foetale ne remet pas en question la proposition de caryotype foetal d'emblée (ou d'une analyse chromosomique sur puce à ADN) en cas de clarté nucale $\geq 3,5$ mm (ou $> 99^{\text{e}}$ percentile) et autres signes d'appel échographiques, conformément à la procédure standard.

Concernant les conditions de mise en œuvre

La HAS considère que l'intégration des tests ADNlcT21 dans le dépistage de la trisomie 21 foetale doit respecter certaines conditions afin de garantir la qualité de la procédure de dépistage et le libre choix éclairé des femmes enceintes. Elle souligne en effet que les modifications introduites dans la procédure de dépistage pourraient avoir un impact sur la façon dont les femmes enceintes et les professionnels de santé appréhendent la notion même de risque de trisomie 21 foetale et sur l'anxiété éventuelle des femmes enceintes.

La HAS recommande ainsi la mise en place d'un système d'assurance-qualité pour la réalisation des tests ADNlcT21 qui s'intègre dans la dynamique existante (pour les marqueurs sériques, l'échographie foetale et l'activité de cytogénétique, notamment) et la démarche d'accréditation des laboratoires. Il conviendra en particulier de réfléchir à la mise en place d'un contrôle de qualité externe, à la définition de critères de performances minimales des tests et de critères de qualité (notamment taux de non-rendu et délai de rendu des résultats, compétence des praticiens, éventuellement seuil d'activité pour les laboratoires), à une harmonisation du format de rendu des résultats de ces tests et à une clarification de l'encadrement juridique concernant le type de données à conserver et leur durée de conservation.

La HAS insiste également sur la nécessité de garantir aux femmes enceintes un accès équitable à une information adaptée et à un accompagnement de qualité. Il apparaît ainsi essentiel d'évoquer l'ensemble des étapes possibles du dépistage dès la 1^{re} consultation afin de limiter l'anxiété et de laisser un temps de réflexion suffisant pour la prise de décision de la femme enceinte, ce qui devrait avoir un impact sur la durée de la consultation. Il convient également de respecter les différents temps d'information et de rendu des résultats des différents tests plutôt qu'un temps unique, afin de permettre le libre choix des femmes enceintes quant à la poursuite de la procédure de dépistage. Cet accompagnement implique de garantir la délivrance d'une information appropriée et harmonisée par les différents professionnels compétents impliqués dans la procédure de dépistage (aux différents temps de dépistage et de diagnostic), ce qui nécessitera une attention particulière en ce qui concerne la formation des professionnels de santé. Les réseaux de santé en périnatalité, en lien avec les Centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal (CPDPN) et les sociétés savantes ont un rôle important à jouer dans l'élaboration et la mise en œuvre des modalités de formation et d'information les plus adaptées en direction des professionnels de santé comme des femmes enceintes.

La HAS rappelle également que l'information à délivrer à toutes les femmes enceintes doit leur permettre de comprendre ce qu'est la trisomie 21, de connaître les modalités de prise en charge des personnes porteuses de trisomie 21 et d'aide aux familles (prise en charge coordonnée, médicale, sociale, éducative et psychologique), les modalités 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 de prise en charge de la grossesse en cas de diagnostic de trisomie 21 foetale. Le dépistage prénatal, comme l'interruption médicale de grossesse, ne doivent en aucun cas être présentés comme une obligation. Cette information devra permettre d'éclairer les choix des femmes enceintes aux trois temps de la décision (dépistage, diagnostic et poursuite ou non de la grossesse, en cas de diagnostic d'une trisomie 21 foetale). Un outil pédagogique d'information présentant aux femmes enceintes les différentes étapes du dépistage, la place des différents tests et les informations qu'ils permettent de recueillir devra être élaboré de façon consensuelle.

Afin de garantir le meilleur accompagnement des femmes enceintes dans le cas où deux tests ADNlcT21 consécutifs ne permettraient pas d'obtenir un résultat interprétable, la HAS considère que la conduite à tenir doit être la même quel que soit le niveau de risque entre 1/1 000 et 1/51 à

l'issue du dépistage par dosage des marqueurs sériques (à titre principal, dépistage combiné du 1^{er} trimestre) : un avis d'un CPDPN et une orientation des femmes enceintes ou des couples vers un conseil génétique selon les résultats du caryotype fœtal. Dans ce cas particulier, la prise en charge par l'Assurance maladie du caryotype fœtal devra être possible pour les femmes enceintes avec un risque de T21 fœtale estimé supérieur ou égal à 1/1 000.

Concernant les conditions de suivi et d'évaluation

La HAS souligne l'importance d'évaluer l'impact de l'intégration des tests ADNlcT21 dans la procédure de dépistage de la trisomie 21 fœtale et de la modification des seuils de risque. Elle recommande ainsi que :

- soit organisé un suivi en vie réelle de l'utilisation des tests ADNlcT21 et des performances de la procédure mise en place et de l'impact de l'introduction de ces tests, notamment en termes de pertes fœtales évitées, d'anxiété des femmes enceintes ;
- soit envisagée une réévaluation à courte échéance (3 ans) après l'introduction des tests ADNlcT21 dans la procédure de dépistage de la trisomie 21 (ex. : analyse médico-économique sur données observées, impact organisationnel en vie réelle, préférences observées, pertinence d'un éventuel élargissement de la population dépistée, etc.) et notamment que soit associée une évaluation du dépistage prénatal des autres aneuploïdies et microdélétions.

En l'état des connaissances scientifiques début 2017, la HAS renvoie vers l'avis formulé par le groupe de travail et les éventuelles recommandations des sociétés savantes pour le dépistage de la trisomie 21 fœtale dans les situations particulières telles qu'elles ont été évoquées en introduction du rapport d'évaluation.

Enfin, bien que ce point n'ait pas été l'objet des présents travaux d'évaluation, la HAS relève les moins bonnes performances du dépistage séquentiel intégré reposant sur la mesure de la clarté nucale entre 11+0 et 13+6j semaines d'aménorrhée et le dosage des marqueurs sériques du 2^e trimestre, à la suite des membres du groupe de travail et du groupe de pilotage de l'Agence de la biomédecine « dépistage de la trisomie 21 au premier trimestre ». Elle rappelle que ce dernier propose « d'interrompre l'utilisation de cette modalité [de dépistage] et de la remplacer par le dosage des marqueurs sériques du 2^e trimestre, chaque fois que la coordination entre la date de l'échographie et la date du prélèvement sanguin pour les marqueurs sériques du premier trimestre n'a pas pu être satisfaite »⁷⁵.

⁷⁵ Relevé de décision de la réunion du groupe de pilotage de l'Agence de la biomédecine « Dépistage de la trisomie 21 au premier trimestre » du 15 novembre 2016.

Listes des tableaux, graphiques, organigrammes et schémas

Tableau 1 Données sur le dépistage prénatal de la trisomie 21 en France en 2009 et 2014.....	19
Tableau 2 Nombre (%) et indications ayant donné lieu à la réalisation d'un caryotype fœtal chez la femme enceinte pour diagnostiquer une aneuploïdie fœtale (données 2009 et 2014).....	21
Tableau 3 Indicateurs d'efficacité du dépistage prénatal de la T21 par marqueurs sériques en France, en population générale, de 2009 à 2014	23
Tableau 4 Performance des tests ADNlcT21 : méta-analyses publiées et réalisée par la HAS	24
Tableau 5 Principaux résultats des études françaises	26
Tableau 6 Avis d'experts sur la place du test ADNlcT21 dans le dépistage de la T21 fœtale en France	27
Tableau 7 Recommandations et avis d'experts internationaux sur la place des tests ADNlcT21 dans le dépistage de la T21 fœtale, fondés sur une évaluation de la performance des tests ADNlcT21	30
Tableau 8 Bases de données consultées.....	36
Tableau 9 Conflits d'intérêt des auteurs	38
Tableau 10 Perspectives reportées par les auteurs	40
Tableau 11 Actualisation des études ayant adopté un horizon temporel long	41
Tableau 12 Stratégies standards - types de de dépistage utilisés	43
Tableau 13 Publications comparant des stratégies standards et des stratégies incluant le test ADNlcT21 (hors stratégie hybride)	45
Tableau 14 a) Seuils à partir desquels le test ADNlcT21 est proposé de façon conditionnelle (analyse de référence), b) Seuils des stratégies standards au-delà desquels un examen invasif à visée diagnostique est proposé.....	47
Tableau 15 Intervention « post-échec test ADNlcT21 »	49
Tableau 16 Intervention « post-échec test ADNlcT21 » différenciée en fonction de la stratégie étudiée	49
Tableau 17 Taux de recours au dépistage standard	51
Tableau 18 Taux de recours des femmes au test ADNlcT21.....	52
Tableau 19 Performances des stratégies de dépistage standard	53
Tableau 20 Taux d'échec du test ADNlcT21	55
Tableau 21 Taux de recours aux examens invasifs à visée diagnostique	56
Tableau 22 Catégories de coûts prises en compte par publication	57
Tableau 23 Postes de coûts / Dépistage T21.....	58
Tableau 24 Postes de coûts / Hors dépistage.....	59
Tableau 25 Coûts unitaires pour le conseil génétique	60
Tableau 26 Paramètres testés en analyse de sensibilité	64
Tableau 27 Synthèse des choix structurants.....	73
Tableau 28 Synthèse de la modélisation.....	77
Tableau 29 Définition des stratégies	86
Tableau 30 Définition des critères de résultat du dépistage selon les stratégies	94
Tableau 31 Synthèse des données intégrées dans le modèle en analyse de référence.....	98
Tableau 32 Probabilités appliquées à toutes les stratégies en analyse de référence	102
Tableau 33 Probabilités de la stratégie S1, femmes enceintes à HR (seuil >1/250) dont le fœtus présente une CN<3,5mm	104
Tableau 34 Probabilités appliquées aux stratégies S2, S3, S4.....	106
Tableau 35 Probabilités associées au test ADNlcT21	108
Tableau 36 Synthèse des mesures et valorisations des coûts utilisés en analyse de référence	112
Tableau 37 Coûts unitaires des actes du dépistage prénatal de T21	115
Tableau 38. Types de tests ou examens réalisés par stratégies (analyse de référence).....	115
Tableau 39 Coûts des actes du diagnostic prénatal de T21	116
Tableau 40 Nombre de consultations identifiées selon les circonstances diagnostiques.....	118

Tableau 41 Coûts unitaires des honoraires des professionnels de santé impliqués dans le dépistage de la T21 par marqueurs sériques.....	119
Tableau 42 Proportion et nombre de femmes enceintes hospitalisées en 2014 dans les 15 jours suivant un examen invasif de diagnostic de T21 au 1 ^{er} trimestre selon le diagnostic principal (DP) ¹	120
Tableau 43 Synthèse des résultats	123
Tableau 44 Résultats de l'analyse de référence sur la cohorte annuelle de 524 788 femmes enceintes dans le cadre d'une stratégie de dépistage de la trisomie 21 intégrant le dépistage combiné et/ou un test ADNlcT21.....	127
Tableau 45 Indications ayant donné lieu à la réalisation d'un caryotype foetal et pertes foetales induites par stratégie.....	130
Tableau 46 Performance des tests ADNlcT21 par stratégie dans le cadre d'une stratégie de dépistage de la trisomie 21 intégrant le dépistage combiné du 1 ^{er} trimestre et/ou un test ADNlcT21	131
Tableau 47 Coût total et coût moyen par grossesse dans le cadre d'une stratégie de dépistage de la trisomie 21 intégrant le dépistage combiné du 1 ^{er} trimestre et/ou un test ADNlcT21	133
Tableau 48 Coefficients de l'équation linéaire reliant le coût incrémental entre S1 et S2a et S1 et S5, en fonction du prix du test ADNlcT21 dans le cadre d'une stratégie de dépistage de la trisomie 21 intégrant le dépistage combiné du 1 ^{er} trimestre et/ou un test ADNlcT21	134
Tableau 49 Résultats de l'analyse de référence coût-conséquences.....	135
Tableau 50 Résultats incrémentaux (S1-S2a) en fonction du taux de non recours au caryotype	136
Tableau 51 Résultats en fonction de la borne basse du seuil de risque.....	137
Tableau 52 Résultats en fonction de la borne haute du seuil de risque	138
Tableau 53 Scénarios testant l'impact des principales hypothèses du modèle	138
Tableau 54 Résultats des analyses en scénario sur les hypothèses.....	140
Tableau 55. Analyse en scénario en supposant un risque de pertes foetales associé aux prélèvements invasifs égale à 1 %.....	141
Tableau 56 Analyse en scénario en supposant un coût du test FISH de 135 € en plus du coût du caryotype en cas de test ADNlcT21 positif.....	142
Tableau 57 Résultats des analyses en scénarios sur les bornes des seuils	144
Tableau 58 RDCR par T21 foetales diagnostiquées avec un prix du test ADlcT21 = 390 €.....	148
Tableau 59 RDCR par T21 foetales diagnostiquées avec un prix du test ADNlcT21 = 300 €	148
Tableau 60 RDCR par T21 foetales diagnostiquées avec un prix du test ADNlcT21 = 200 €	148
Tableau 61 Synthèse des résultats de l'analyse de référence sur la cohorte annuelle de 76 615 femmes enceintes dans le cadre d'une stratégie de dépistage de la trisomie 21 intégrant le dépistage séquentiel et/ou un test ADNlcT21	151
Tableau 62 Synthèse des résultats de l'analyse de référence sur la cohorte annuelle de 97 264 femmes enceintes dans le cadre d'une stratégie de dépistage de la trisomie 21 intégrant le dépistage des MS T2 seul et/ou un test ADNlcT21	152
Tableau 63 Synthèse des résultats de l'analyse de référence sur la cohorte annuelle de 692 003 femmes enceintes dans le cadre d'une stratégie de dépistage de la trisomie 21 intégrant l'ensemble de la population dépistée.....	153
Tableau 64 Comparaison des méthodologies des trois études	155
Tableau 65 Comparaison des principaux résultats entre les trois études.....	156
Tableau 66 Panorama des études étrangères identifiées.....	165
Tableau 67 Principales caractéristiques des études identifiées portant sur les préférences des femmes enceintes à haut risque ou à risque intermédiaire de T21 foetale	167
Tableau 68 Facteurs prédictifs ou influençant les choix.....	170
Tableau 69 Principales caractéristiques des études identifiées portant sur les préférences des femmes enceintes à bas risque de T21 foetale ou de leur partenaire	171
Tableau 70 Principales caractéristiques des études identifiées portant sur les préférences des femmes enceintes (ou de leur partenaire) non sélectionnées sur une estimation du risque de T21 foetale	172

Tableau 71 Principales caractéristiques des études identifiées portant sur les préférences en population générale	177
Tableau 72 Principales caractéristiques des études identifiées portant sur les préférences des professionnels de santé.....	181
Tableau 73 Principales caractéristiques des études identifiées comparant les préférences des femmes enceintes et des professionnels de santé	183
Tableau 74 Synthèse et confrontation des arguments éthiques identifiés	217
Tableau 75 Grille d'analyse des enjeux éthiques	224
Tableau 76. Stratégies testées	239
Tableau 77. Synthèse des résultats de l'évaluation médico-économique	245
Tableau 78. Impact des procédures de dépistage alternatives par rapport au dépistage standard pour les femmes enceintes	246
Tableau 79. Impact des procédures de dépistage alternatives par rapport au dépistage standard pour les professionnels de santé	248
Tableau 80. Stratégie de recherche dans la base de données Medline	276
Tableau 81. Stratégie de recherche - Medline - 01/12/2015	281
Tableau 82. Stratégie de recherche - Embase - Avril 2015	282
Tableau 83 Stratégie de recherche - CRD - 01/12/2015.....	286
Tableau 84 Recherches manuelles - 02/12/2015.....	286
Tableau 85 Sources des informations sur le dépistage standard en France	291
Tableau 86 Évolution de l'activité de dépistage et de diagnostic prénatal en France de 2009 à 2014	295
Tableau 87 Évolution du nombre de trisomies 21 diagnostiquées par caryotype postnatal en France de 2010 à 2014	297
Tableau 88 Liste des recommandations et avis d'institutions ou de sociétés savantes sur la place du test ADNlcT21 dans la stratégie du dépistage de la T21 de 2012 à novembre 2016	298
Tableau 89 Liste des publications retenues et extraites	302
Tableau 90 Articles analysés dans la revue systématique de la littérature du KCE - 2009 à Novembre 2013.....	304
Tableau 91 Données extraites.....	304
Tableau 92 Liste des publications retenues mais non extraites.....	306
Tableau 93. Pays d'origine des études sélectionnées	308
Tableau 94 Correspondance des terminologies et définitions des auteurs	308
Tableau 95 Perspective et postes de coûts.....	309
Tableau 96 Publications comparant entre elles uniquement des stratégies avec le test ADNlcT21	309
Tableau 97 Stratification des stratégies comparées en fonction de l'accessibilité géographique une échographie permettant la mesure de clarté	310
Tableau 98 Publications évaluant une stratégie hybride incluant un test ADNlcT21	310
Tableau 99 Devise (année) par publication	311
Tableau 100 Publications par type de résultats présentés.....	312
Tableau 101 Coût par stratégie de dépistage	314
Tableau 102 Résultats des stratégies de dépistage présentés par les auteurs.....	317
Tableau 103 Nombre d'exams invasifs et nombre de pertes foetales induites par leur réalisation, selon la stratégie de dépistage de la T21 considérée	318
Tableau 104 Coût par trisomie 21 diagnostiquée en fonction de la stratégie de dépistage.	320
Tableau 105 Coût par femme dépistée	320
Tableau 106 Résultats par perspective	321
Tableau 107 RCDR - Coût par cas additionnel de T21 détecté	321
Tableau 108 RDCR - Coût par cas additionnel de T21 diagnostiqué	322
Tableau 109 RDCR - Coût par perte foetale évitée	322

Tableau 110 Études internationales rapportant un taux d'échec au 1 ^{er} test ADNlcT21.....	323
Tableau 111 Études internationales rapportant les pertes fœtales liées aux examens invasifs pour caryotype foetal	326
Tableau 112 Données utilisées dans la modélisation du dépistage combiné du 1 ^{er} trimestre	328
Tableau 113 Données utilisées dans la modélisation du dépistage séquentiel intégré	329
Tableau 114 Données utilisées dans la modélisation du dépistage par les marqueurs sériques seuls au 2 ^e trimestre.....	330
Figure 1 Diminution du nombre de caryotypes fœtaux depuis la mise en place du dépistage combiné du 1 ^{er} trimestre de la T21.....	20
Figure 2 PRISMA Diagramme	37
Figure 3 Répartition des publications par zone géographique où se déroule l'étude médico-économique.....	38
Figure 4 Synthèse / Stratégies comparées par les auteurs	46
Figure 5 Répartition du nombre de publications par type de résultat présenté.....	61
Figure 6 Arbre de décision représentant le dépistage combiné.....	82
Figure 7 Arbre de décision de la stratégie S1	87
Figure 8 Arbre de décision des stratégies S2a, S2b et S2c.....	88
Figure 9 Arbre de décision représentant les stratégies S3 et S4 pour les femmes enceintes souhaitant recourir au dépistage	90
Figure 10 Arbre de décision représentant la stratégie S5 pour les femmes enceintes souhaitant recourir au dépistage	91
Figure 11 Proportion de T21 diagnostiquées en prénatal dans le cadre d'une stratégie de dépistage de la trisomie 21 intégrant le dépistage combiné du 1 ^{er} trimestre (521 456 femmes) enceintes et/ou un test ADNlcT21 (données ne prenant pas en compte les femmes enceintes dont le fœtus présente une CN $\geq 3,5\text{mm}$).....	129
Figure 12 Coûts par poste de coûts dans le cadre d'une stratégie de dépistage de la trisomie 21 intégrant le dépistage combiné du 1 ^{er} trimestre et/ou un test ADNlcT21	132
Figure 13 Relation entre le prix du test ADN et la différence de coût entre les stratégies S1 et S2a dans le cadre d'une stratégie de dépistage de la trisomie 21 intégrant le dépistage combiné du 1 ^{er} trimestre et/ou un test ADNlcT21.....	134
Figure 14 Relation entre le taux de non recours au caryotype et le nombre incrémental de T21 fœtales diagnostiquées entre S1 et S2a	136
Figure 15 Probabilité cumulée d'être à risque de T21 fœtale par niveau de seuil de risque (dépistage combiné du 1 ^{er} trimestre), en 2014.....	145
Figure 16 Probabilité cumulée de T21 par niveau de seuil de risque de T21 fœtale (dépistage combiné du 1 ^{er} trimestre), en 2014	146
Figure 17 Frontière d'efficacité	148
Figure 18 Stratégies conditionnelles comparées par Conner <i>et al.</i> 2015	311

Abréviations

ABA.....	Association des biologistes agréés
ABM	Agence de la biomédecine
ACLF	Association des cytogénéticiens de langue française
ADN	Acide désoxyribonucléique
ADNlcT21	test de dépistage de la trisomie 21 foetale par Analyse de l'ADN libre circulant
AFP	Alpha-Fœtoprotéine
AMP	Assistance médicalisée à la procréation
ATIH	Agence technique de l'information sur l'hospitalisation
BDSP	Banque de données en santé publique
CCAM .	Classification commune des actes médicaux
CEESP..	Commission évaluation économique et santé publique
CFEF ...	Collège français d'échographie foetale
CN.....	Clarté nucale
CPDPN	Centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal
CRD	<i>Centers for Reviews and Dissemination</i>
CUB	Club des Utilisateurs
DANSR .	<i>Digital analysis of selected regions</i> (analyse digitale de régions sélectionnées)
DCIR	DataMart de consommation interrégimes
DGS....	Direction générale de la santé
Drees	Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques
DV-PIV..	<i>Ductus Venosus Pulsatility Index for Veins</i>
ENC	Etude nationale des coûts sanitaire
FISH.....	<i>Fluorescence In Situ Hybridization</i> (Hybridation <i>in situ</i> en fluorescence)
FN	Faux-négatif
FP	Faux-positif
HCG	Hormone choriogonadotrope
HTA.....	<i>Health Technology Assessment</i>
IMC	Indice de masse corporelle
IMG	Interruption médicale de grossesse
INAHTA.	<i>International Network of Agencies for Health Technologies Assessment</i>
Inserm...	Institut national de la santé et de la recherche médicale
InVS	Institut de veille sanitaire
KCE.....	Centre fédéral d'expertise des soins de santé (Belgique)
LCC.....	Longueur cranio-caudale
MCO.....	Médecine, chirurgie, obstétrique et odontologie
MoM	Multiple de la médiane
MPS	<i>Massively-parallel sequencing</i>
MS.....	Marqueur sérique

NABM.... Nomenclature des actes de biologie médicale
NHS *National Health Service*
NHS EED *National Health Service Economic Evaluation*
NIHR *National Institute for Health research*
NIPT..... *Non-invasive prenatal testing* (test prénatal non invasif)
NR..... Non reporté
NT *Nucal translucency*
PAPP-A. *Pregnancy associated plasma protein A*
PCR *Polymerase chain reaction* (réaction en chaîne par polymérase)
PIGF..... *Placenta Growth Factor*
PMSI Programme de médicalisation des systèmes d'information
PVC..... Prélèvement des villosités chorales
QUADAS *Quality assessment tool for diagnostic accuracy studies*
RDCR.... Ratio différentiel coûts-résultats
ROC *Receiver operating characteristics*
RSL Revue systématique de la littérature
RUM..... Résumé d'unité médicale
RV-..... Rapport de vraisemblance négatif
RV+ Rapport de vraisemblance positif
SA Semaine d'aménorrhée
Se Sensibilité
SEESP .. Service évaluation économique et santé publique
SG Semaine de grossesse
SNIIRAM Système national d'information inter-régimes de l'Assurance maladie
SNP..... *Single nucleotide polymorphism*
Sp..... Spécificité
β-hCG ... *Human chorionic gonadotropin*
STIC..... Soutien aux techniques innovantes et coûteuses
T1..... 1^{er} trimestre
T2..... 2^e trimestre
T21 Trisomie 21
uE3..... Oestriol non conjugué
VN..... Vrai-négatif
VP Vrai-positif
VPN..... Valeur prédictive négative
VPP..... Valeur prédictive positive

Bibliographie :

1. Agence de la biomédecine. Rapport médical et scientifique de l'assistance médicale à la procréation et de la génétique humaines en France. Saint-Denis La Plaine: AB; 2015.
<https://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2015/donnees/sommaire-proc.htm>
2. Dick P. Dépistage et diagnostic prénatals pour la prévention de trisomie 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.
3. Aymé S. Apport des registres à la décision en sante publique : l'exemple de la trisomie 21. Rev Epidemiol Sante Publ 1996;44 (Suppl 1):S82-9.
4. Vekemans M. Age maternel et autres facteurs de risque de la trisomie 21. Ann Biol Clin (Paris) 2003;61(4):497-9.
5. 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
6. 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/2013-05/evaluation_des_aspects_ethiques_a_la_has.pdf
7. 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
8. Association des cytogénéticiens de langue française, Groupe francophone de cytogénétique hématologique;, Groupe français de cytogénétique oncologique. Guide de bonnes pratiques en cytogénétique. Reims: ACLF; 2014.
<http://www.eaclf.org/docs/GBPcyto/Guidelines-2014.pdf>
9. Agence de la biomédecine. Diagnostic prénatal 2014. Rapport médical et scientifique de l'assistance médicale à la procréation et de la génétique humaine en France. Dans: Le rapport médical et scientifique de l'assistance médicale à la procréation et de la génétique humaines en France. Saint-Denis La Plaine: ABM; 2015.
https://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2015/donnees/diag-prenat/01-diag_prenat/synthese.htm
10. Alfirevic Z, Sundberg K, Brigham S. Amniocentesis and chorionic villus sampling for prenatal diagnosis. Cochrane Databases Syst Rev 2003;3(CD003252).
11. Theodora M, Antsaklis A, Blanas K, Antsaklis P, Daskalakis G, Sindos M, *et al.* Risk for fetal loss and prematurity after 12,413 second trimester amniocenteses in a single center. J Perinat Med 2015;43(3):347-51.
12. Wulff CB, Gerds TA, Rode L, Ekelund CK, Petersen OB, Tabor A. Risk of fetal loss associated with invasive testing following combined first-trimester screening for Down syndrome: a national cohort of 147 987 singleton pregnancies. Ultrasound Obstet Gynecol 2016;47(1):38-44.
13. Tabor A, Vestergaard CH, Lidegaard Ø. Fetal loss rate after chorionic villus sampling and amniocentesis: an 11-year national registry study. Ultrasound Obstet Gynecol 2009;34(1):19-24.
14. 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.
15. UK National Screening Committee. Rapid non-invasive prenatal testing (NIPT) evaluation study : a report for the UK national screening committee. Executive summary. London: UKNSC; 2015.
16. Gaudry P, Grange G, Lebbar A, Choiset A, Girard S, Goffinet F, *et al.* Fetal loss after amniocentesis in a series of 5,780 procedures. Fetal Diagn Ther 2008;23(3):217-21.
17. Kagan KO, Hoopmann M, Hammer R, Stressig R, Kozlowski P. Screening for chromosomal abnormalities by first trimester combined screening and noninvasive prenatal testing. Ultraschall Med 2015;36(1):40-6.
18. Direction générale de l'offre de soins. Le référentiel des actes innovants hors nomenclature de biologie et d'anatomocytopathologie (RIHN). Paris: Ministère des affaires sociales et de la santé; 2016.
<http://social-sante.gouv.fr/systeme-de-sante-et-medico-social/recherche-et-innovation/rihn>
19. 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.
20. 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.

21. Taylor-Phillips S, Freeman K, Geppert J, Agbebiyi A, Uthman OA, Madan J, *et al.* Accuracy of non-invasive prenatal testing using cell-free DNA for detection of Down, Edwards and Patau syndromes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2016;6(1):e010002.
22. UK National Screening Committee, Taylor-Phillips S, Freeman K, Geppert J, Madan J, Uthman O, *et al.* Systematic review and cost-consequence assessment of cell-free DNA testing for T21, T13 in the UK. Final report. London: UKNSC; 2015.
23. Iwarsson E, Jacobsson B, Dagerhamn J, Davidson T, Bernabe E, Heibert Arnlind M. Analysis of cell-free fetal DNA in maternal blood for detection of trisomy 21, 18 and 13 in a general pregnant population and in a high risk population - a systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2016.
24. Benachi A, Letourneau A, Kleinfinger P, Senat MV, Gautier E, Favre R, *et al.* Cell-free DNA analysis in maternal plasma in cases of fetal abnormalities detected on ultrasound examination. *Obstet Gynecol* 2015;125(6):1330-7.
25. Association des cytogénéticiens de langue française. Recommandations pour le dépistage non invasif des anomalies chromosomiques fœtales (DPNI). Version 2. Reims: ACLF; 2015.
http://www.eaclf.org/docs/recommandation-ACLF_DPNI-V2.pdf
26. Collège national des gynécologues et obstétriciens français. Recommandations pour l'utilisation de l'ADN foetal circulant dans le sang maternel pour le dépistage de la Trisomie 21. Communiqué du CNGOF du 17 juin 2016. Paris: CNGOF; 2016.
http://www.cngof.fr/component/rsfiles/apercu?path=Prese/2016/CNGOF_DPNI_17-06-16.pdf
27. Legendre MF. Dépistage de la trisomie 21 en Europe et dans les pays anglo-saxons : revue de la littérature [thèse] Lyon: Université Claude Bernard; 2010.
28. Conseil de l'Europe. Document de base sur le diagnostic préimplantatoire et prénatal. Situation clinique. Situation juridique. Strasbourg: COE; 2010.
http://www.coe.int/t/dg3/healthbioethic/Source/INF_2010_6_dpdpn_fr.pdf
29. International Federation of Gynecology and Obstetrics. Screening for chromosomal abnormalities and non invasive prenatal diagnosis and testing. FIGO good practice advice. London: FIGO; 2014.
http://www.sego.es/Content/pdf/Best_practice_advice-July_2014.pdf
30. Swedish Society of Obstetrics and Gynecology. Analysis of foetal DNA in the woman's blood: non-invasive prenatal testing (NIPT) for trisomy 13, 18 and 21. SFOG Guidelines 2016. Stockholm: SFOG; 2016.
<http://www.nfog.org/files/guidelines/NIPT%202016%2006%2005%20.pdf>
31. Schmid M, Klaritsch P, Arzt W, Burkhardt T, Duba HC, Hausler M, *et al.* Cell-Free DNA Testing for Fetal Chromosomal Anomalies in clinical practice: Austrian-German-Swiss Recommendations for non-invasive prenatal tests (NIPT). *Ultraschall Med* 2015;36(5):507-10.
32. Office fédéral de la santé publique. Remboursement des tests non invasifs de dépistage de la trisomie [En ligne] 2015.
<https://www.admin.ch/gov/fr/start/dokumentation/medienmitteilungen.msg-id-58030.html>
33. Gemeinsame Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung des Beratungsverfahrens: nicht-invasive Pränataldiagnostik zur Bestimmung des Risikos autosomaler Trisomien 13, 18 und 21 mittels eines molekulargenetischen Tests für die Anwendung bei Risikoschwangerschaften im Rahmen der Mutterschafts. Richtlinien gemäß § 135 Absatz 1 Satz 1 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch. Berlin: G-BA; 2016.
https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2683/2016-08-18_Einleitung-Beratungsverf_nicht-invasive-Praenataldiagnostik.pdf
34. Comité consultatif de bioéthique de Belgique. Avis n° 66 du 9 mai 2016 relatif aux défis éthiques posés par le diagnostic prénatal non-invasif (NIPT) pour les trisomies 21, 13 et 18. Bruxelles; 2016.
http://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth_theme_file/avis_66_nipt_fr.pdf
35. Health Council of the Netherlands. Prenatal screening. The Hague: HCN; 2016.
https://www.gezondheidsraad.nl/sites/default/files/summary_prenatale_screening.pdf
36. Société des obstétriciens et gynécologues du Canada. État actuel du dépistage prénatal non effractif du syndrome de Down, de la trisomie 18 et de la trisomie 13 au moyen d'ADN acellulaire se trouvant dans le plasma maternel. *J Obstet Gynaecol Can* 2013;35(2 Suppl):S1-S6.
37. Perinatal Services British Columbia. Prenatal screening for Down syndrome, trisomy 18 and open neural tube defects. Perinatal services BC obstetric guideline 17. Vancouver: PSBC; 2011.
38. Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists. Prenatal screening and diagnosis of chromosomal and genetic abnormalities in the fetus in pregnancy. Melbourne: RANZCOG; 2015.
[https://www.ranzcog.edu.au/RANZCOG_SITE/media/DOCMAN-ARCHIVE/Prenatal%20screening%20and%20diagnosis%20of%20chromosomal%20and%20genetic%20conditions%20\(C-Obs%2059\)%20Amended%20May%202016.pdf](https://www.ranzcog.edu.au/RANZCOG_SITE/media/DOCMAN-ARCHIVE/Prenatal%20screening%20and%20diagnosis%20of%20chromosomal%20and%20genetic%20conditions%20(C-Obs%2059)%20Amended%20May%202016.pdf)
39. California Technology Assessment Forum, Walsh J. Fetal aneuploidy detection by maternal plasma DNA sequencing. San Francisco: CTAF; 2012.

40. BlueCross BlueShield Association. Sequencing-based tests to determine fetal Down syndrome (trisomy 21) from maternal plasma DNA. *Tec Assess Progr* 2013;27(10).
41. Israeli Society of Medical Genetics, Michaelson-Cohen R, Gershoni-Baruch R, Sharoni R, Shochat M, Yaron Y, *et al.* Israeli Society of Medical Genetics NIPT Committee Opinion 072013: Non-invasive prenatal testing of cell-free DNA in maternal plasma for detection of fetal aneuploidy. *Fetal Diagn Ther* 2014;36(3):242-4.
42. European Society of Human Genetics, American Society of Human Genetics, Dondorp W, de Wert G, Bombard Y, Bianchi DW, *et al.* Non-invasive prenatal testing for aneuploidy and beyond: challenges of responsible innovation in prenatal screening. *Eur J Hum Genet* 2015.
43. International Society for Prenatal Diagnosis, Benn P, Borrell A, Chiu R, Cuckle H, Dugoff L, *et al.* Position statement from the Chromosome Abnormality Screening Committee on behalf of the board of the International Society for Prenatal Diagnosis. Charlottesville: ISPD; 2015.
https://www.ispdhome.org/docs/ISPD/Society%20State%20PositionStatement_Current_8Apr2015.pdf
44. International Society for Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, Salomon LJ, Alfirevic Z, Audibert F, Kagan KO, Paladini D, *et al.* ISUOG consensus statement on the impact of non-invasive prenatal testing (NIPT) on prenatal ultrasound practice. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014;44(1):122-3.
45. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Non-invasive prenatal testing for chromosomal abnormality using maternal plasma DNA. Scientific impact paper No. 15. London: RCOG; 2014.
https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/sip_15_04032014.pdf
46. Health Council of the Netherlands. Population screening act: noninvasive prenatal test for increased risk of trisomy. Executive summary. The Hague: HCN; 2013.
https://www.gezondheidsraad.nl/sites/default/files/summary_201335NIPT_bij_verhoogd_risico_op_trisomie.pdf
47. Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale, Ballini L, Negro A, Maltoni S, Basevi V, Camerlingo M, *et al.* Is non-invasive genetic prenatal testing ready for use? The evidence, the costs and the ethics addressed in a HTA with recommendations for practice and for research. 12th HTAi annual meeting, Oslo, 15-17 June 2015; 2015.
48. American College of Medical Genetics and Genomics, Gregg AR, Skotko BG, Benkendorf JL, Monaghan KG, Bajaj K, *et al.* Noninvasive prenatal screening for fetal aneuploidy, 2016 update: a position statement of the American College of Medical Genetics and Genomics. *Genet Med* 2016;18(10):1056-65.
49. Ministero della Salute. DNA-based non-invasive prenatal testing – NIPT. Guidelines. Roma: Consiglio Superiore di Sanità - CSS; 2015.
http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2438_allegato.pdf
50. Belgian Health Care Knowledge Centre, Hulstaert F, Neyt M, Gyselaers W. The non-invasive prenatal test (NIPT) for trisomy 21: health economic aspects. Health Technology Assessment (HTA). KCE Reports 222. Brussels: KCE; 2014.
https://kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/KCE_222_Non_invasive_prenatal_%20test_Report.pdf
51. Health Policy Advisory Committee on Technology. Non-invasive prenatal testing (NIPT). Technology brief. Brisbane: State of Queensland; 2013.
https://www.health.qld.gov.au/data/assets/pdf_file/0033/426993/wp142.pdf
52. Institute for Health Economics. First and second trimester prenatal screening update. Edmonton: IHE; 2014.
http://www.ihe.ca/download/first_and_second_trimester_prenatal_screening_update.pdf
53. Conseil supérieur de la santé Belge. Mise en oeuvre du screening génétique prénatal non invasif de la trisomie 21 (Syndrome de Down) dans la pratique des soins de santé en Belgique. Bruxelles: CSS; 2014.
[https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth_theme_file/19095725/Mise%20en%20%C5%93uvre%20du%20screening%20q%C3%A9n%C3%A9tique%20pr%C3%A9natal%20non%20invasif%20de%20la%20trisomie%2021%20\(Syndrome%20de%20Down\)%20dans%20la%20pratique%20des%20soins%20de%20sant%C3%A9%20en%20Belgique%20\(mai%2020.pdf](https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth_theme_file/19095725/Mise%20en%20%C5%93uvre%20du%20screening%20q%C3%A9n%C3%A9tique%20pr%C3%A9natal%20non%20invasif%20de%20la%20trisomie%2021%20(Syndrome%20de%20Down)%20dans%20la%20pratique%20des%20soins%20de%20sant%C3%A9%20en%20Belgique%20(mai%2020.pdf)
54. Chitty LS, Wright D, Hill M, Verhoef TI, Daley R, Lewis C, *et al.* Uptake, outcomes, and costs of implementing non-invasive prenatal testing for Down's syndrome into NHS maternity care: prospective cohort study in eight diverse maternity units. *BMJ* 2016;354:i3426.
55. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Non-invasive prenatal testing: cost-effectiveness and guidelines. Rapide response report : reference list. Ottawa: CADTH; 2016.
<https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/feb-2016/RA0831%20Non%20invasive%20Prenatal%20testing%20Final.pdf>
56. Fairbrother G, Burigo J, Sharon T, Song K. Prenatal screening for fetal aneuploidies with cell-free DNA in the general pregnancy population: a cost-effectiveness analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2015:1-5.
57. Kagan KO, Schmid M, Hoopmann M, Wagner P, Abele H. Screening Performance and Costs of Different Strategies in Prenatal Screening for Trisomy 21. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2015;75(3):244-50.
58. Song K, Musci TJ, Caughey AB. Clinical utility and cost of non-invasive prenatal testing with cfDNA

- analysis in high-risk women based on a US population. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013;26(12):1180-5.
59. Ohno M, Caughey A. The role of noninvasive prenatal testing as a diagnostic versus a screening tool--a cost-effectiveness analysis. *Prenat Diagn* 2013;33(7):630-5.
60. Garfield SS, Armstrong SO. Clinical and cost consequences of incorporating a novel non-invasive prenatal test into the diagnostic pathway for fetal trisomies. *J Manag Care Med* 2012;15(2):34-41.
61. Benn P, Curnow KJ, Chapman S, Michalopoulos SN, Hornberger J, Rabinowitz M. An economic analysis of cell-free DNA non-invasive prenatal testing in the US general pregnancy population. *PLoS One* 2015;10(7):e0132313.
62. Evans MI, Sonek JD, Hallahan TW, Krantz DA. Cell-free fetal DNA screening in the USA: a cost analysis of screening strategies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015;45(1):74-83.
63. Cuckle H, Benn P, Pergament E. Maternal cfDNA screening for Down syndrome--a cost sensitivity analysis. *Prenat Diagn* 2013;33(7):636-42.
64. Walker BS, Jackson BR, LaGrave D, Ashwood ER, Schmidt RL. A cost-effectiveness analysis of cell free DNA as a replacement for serum screening for Down syndrome. *Prenat Diagn* 2014;35(5):440-6.
65. Neyt M, Hulstaert F, Gyselaers W. Introducing the non-invasive prenatal test for trisomy 21 in Belgium: a cost-consequences analysis. *BMJ Open* 2014;4(11):e005922.
66. Gyselaers W, Hulstaert F, Neyt M. Contingent non-invasive prenatal testing: an opportunity to improve non-genetic aspects of fetal aneuploidy screening. *Prenat Diagn* 2015;35(13):1347-52.
67. Morris S, Karlsen S, Chung N, Hill M, Chitty LS. Model-based analysis of costs and outcomes of non-invasive prenatal testing for Down's syndrome using cell free fetal DNA in the UK National Health Service. *PLoS One* 2014;9(4):e93559.
68. Okun N, Teitelbaum M, Huang T, Dewa CS, Hoch JS. The price of performance: a cost and performance analysis of the implementation of cell-free fetal DNA testing for Down syndrome in Ontario, Canada. *Prenat Diagn* 2014;34(4):350-6.
69. Wald NJ, Bestwick JP. Incorporating DNA sequencing into current prenatal screening practice for Down's syndrome. *PLoS One* 2013;8(3):e58732.
70. Kagan KO, Wright D, Nicolaidis KH. First-trimester contingent screening for trisomies 21, 18 and 13 by fetal nuchal translucency and ductus venosus flow and maternal blood cell-free DNA testing. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015;45(1):42-7.
71. Beulen L, Grutters JP, Faas BH, Feenstra I, van Vugt JM, Bekker MN. The consequences of implementing non-invasive prenatal testing in Dutch national health care: a cost-effectiveness analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014;182:53-61.
72. Walker BS, Nelson RE, Jackson BR, Grenache DG, Ashwood ER, Schmidt RL. A cost-effectiveness analysis of first trimester non-invasive prenatal screening for fetal trisomies in the United States. *PLoS One* 2015;10(7):e0131402.
73. Conner P, Gustafsson S, Kubickas M. First trimester contingent testing with either nuchal translucency or cell-free DNA. Cost efficiency and the role of ultrasound dating. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2015;94(4):368-75.
74. Ayres AC, Whitty JA, Ellwood DA. A cost-effectiveness analysis comparing different strategies to implement noninvasive prenatal testing into a Down syndrome screening program. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2014;54(5):412-7.
75. O'Leary P, Maxwell S, Murch A, Hendrie D. Prenatal screening for Down syndrome in Australia: costs and benefits of current and novel screening strategies. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2013;53(5):425-33.
76. Institut national de la statistique et des études économiques. Natalité - fécondité. Dans: Tableaux de l'économie française. Paris: INSEE; 2017. <https://www.insee.fr/fr/statistiques/2569328?sommaire=2587886>
77. Muller F, Dreux S, Czerkiewicz I, Bernard M, Guibourdenche J, Lacroix I, et al. Dépistage de la trisomie 21 par les marqueurs sériques maternels : justification des commentaires appliqués par les biologistes. *J Gynécol Obstet Biol Reprod* 2014;43(9):671-9.
78. Gil MM, Giunta G, Macalli EA, Poon LC, Nicolaidis KH. UK NHS pilot study on cell-free DNA testing in screening for fetal trisomies: factors affecting uptake. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015;45(1):67-73.
79. Association des cytogénéticiens de langue française. Arbre décisionnel : caryotypes sur villosités choriales Reims: ACLF; 2016. <http://www.eaclf.org/docs/GBPcyto/Arbre-caryoVC.pdf>
80. Agence de la biomédecine. Diagnostic prénatal 2012. Rapport médical et scientifique de l'assistance médicale à la procréation et de la génétique humaine en France. Saint-Denis : ABM; 2013. https://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2013/donnees/diag-prenat/01-diag_prenat/pdf/dpn.pdf
81. Snijders RJ, Sundberg K, Holzgreve W, Henry G, Nicolaidis KH. Maternal age- and gestation-specific risk for trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999;13(3):167-70.
82. Gil MM, Revello R, Poon LC, Akolekar R, Nicolaidis KH. Clinical implementation of routine screening for fetal trisomies in the UK NHS: cell-free DNA test

contingent on results from first-trimester combined test. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016;47(1):45-52.

83. Ammon Avalos L, Galindo C, Li DK. A systematic review to calculate background miscarriage rates using life table analysis. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2012;94(6):417-23.

84. Ventura SJ, Abma JC, Mosher WD, Henshaw SK. Estimated pregnancy rates by outcome for the United States, 1990–2004. *National Vital Statistics Reports* 2008;56(15).

85. Ventura SJ, Abma JC, Mosher WD, Henshaw SK. Estimated pregnancy rates for the United States, 1990–2005: An Update. *National Vital Statistics Reports* 2009;58(4).

86. de Graaf G, Buckley F, Skotko BG. Estimates of the live births, natural losses, and elective terminations with Down syndrome in the United States - Supplementary materials. *Am J Med Genet A* 2015;167A(4):756-67.

87. Savva GM, Morris JK, Mutton DE, Alberman E. Maternal age-specific fetal loss rates in Down syndrome pregnancies. *Prenat Diagn* 2006;26(6):499-504.

88. Mersy E, de Die-Smulders CE, Coumans AB, Smits LJ, de Wert GM, Frints SG, *et al.* Advantages and disadvantages of different implementation strategies of non-invasive prenatal testing in Down syndrome screening programmes. *Public Health Genomics* 2015;18(5):260-71.

89. Anselem O, Keroui S, Deput-Rampon C, Chartier M, Costa JM, Goffinet F, *et al.* Etude de l'ADN foetal dans le sang maternel pour la détection de la trisomie 21 en population à risque accru : adhesion des couples et motifs de refus. *J Gynécol Obstet Biol Reprod* 2016;45(8):918-23.

90. Zamerowski ST, Lumley MA, Arreola RA, Dukes K, Sullivan L. Favorable attitudes toward testing for chromosomal abnormalities via analysis of fetal cells in maternal blood. *Genet Med* 2001;3(4):301-9.

91. Kelly SE, Farrimond HR. Non-invasive prenatal genetic testing: a study of public attitudes. *Public Health Genomics* 2012;15(2):73-81.

92. Lewis C, Silcock C, Chitty LS. Non-invasive prenatal testing for Down's syndrome: pregnant women's views and likely uptake. *Public Health Genomics* 2013;16(5):223-32.

93. Carroll FE, Al-Janabi H, Flynn T, Montgomery AA. Women and their partners' preferences for Down's syndrome screening tests: a discrete choice experiment. *Prenat Diagn* 2013;33(5):449-56.

94. Hill M, Fisher J, Chitty LS, Morris S. Women's and health professionals' preferences for prenatal tests for Down syndrome: a discrete choice experiment to contrast noninvasive prenatal diagnosis with current invasive tests. *Genet Med* 2012;14(11):905-13.

95. Silcock C, Liao LM, Hill M, Chitty LS. Will the introduction of non-invasive prenatal testing for Down's syndrome undermine informed choice? *Health Expect* 2015;18(5):1658-71.

96. Allyse M, Sayres LC, Goodspeed TA, Cho MK. Attitudes towards non-invasive prenatal testing for aneuploidy among US adults of reproductive age. *J Perinatol* 2014;34(6):429-34.

97. Allyse M, Sayres LC, Goodspeed T, Michie M, Cho MK. "Don't want no risk and don't want no problems": public understandings of the risks and benefits of non-invasive prenatal testing in the United States. *AJOB Empir Bioeth* 2015;6(1):5-20.

98. Benn P, Chapman AR, Erickson K, Defrancesco MS, Wilkins-Haug L, Egan JF, *et al.* Obstetricians and gynecologists' practice and opinions of expanded carrier testing and noninvasive prenatal testing. *Prenat Diagn* 2014;34(2):145-52.

99. Vahanian SA, Baraa Allaf M, Yeh C, Chavez MR, Kinzler WL, Vintzileos AM. Patient acceptance of non-invasive testing for fetal aneuploidy via cell-free fetal DNA. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2014;27(1):106-9.

100. Tischler R, Hudgins L, Blumenfeld YJ, Greely HT, Ormond KE. Noninvasive prenatal diagnosis: pregnant women's interest and expected uptake. *Prenat Diagn* 2011;31(13):1292-9.

101. Sayres LC, Allyse M, Norton ME, Cho MK. Cell-free fetal DNA testing: a pilot study of obstetric healthcare provider attitudes toward clinical implementation. *Prenat Diagn* 2011;31(11):1070-6.

102. Taylor JB, Chock VY, Hudgins L. NIPT in a clinical setting: an analysis of uptake in the first months of clinical availability. *J Genet Couns* 2014;23(1):72-8.

103. Chetty S, Garabedian MJ, Norton ME. Uptake of noninvasive prenatal testing (NIPT) in women following positive aneuploidy screening. *Prenat Diagn* 2013;33(6):542-6.

104. Musci TJ, Fairbrother G, Batey A, Bruursema J, Struble C, Song K. Non-invasive prenatal testing with cell-free DNA: US physician attitudes toward implementation in clinical practice. *Prenat Diagn* 2013;33(5):424-8.

105. Verweij EJ, Oepkes D, de Vries M, van den Akker ME, van den Akker ES, de Boer MA. Non-invasive prenatal screening for trisomy 21: what women want and are willing to pay. *Patient Educ Couns* 2013;93(3):641-5.

106. van Schendel RV, Kleinveld JH, Dondorp WJ, Pajkrt E, Timmermans DR, Holtkamp KC, *et al.* Attitudes of pregnant women and male partners towards non-invasive prenatal testing and widening the scope of prenatal screening. *Eur J Hum Genet* 2014;22(12):1345-50.

107. Kooij L, Tymstra T, Berg P. The attitude of women toward current and future possibilities of diagnostic

- testing in maternal blood using fetal DNA. *Prenat Diagn* 2009;29(2):164-8.
108. Beulen L, Grutters JP, Faas BH, Feenstra I, Groenewoud H, van Vugt JM, *et al.* Women's and healthcare professionals' preferences for prenatal testing: a discrete choice experiment. *Prenat Diagn* 2015;35(6):549-57.
109. Crombag N, van Schendel RV, Schielen PC, Bensing JM, Henneman L. Present to future: what the reasons for declining first-trimester combined testing tell us about accepting or declining cell-free DNA testing. *Prenat Diagn* 2016.
110. Yotsumoto J, Sekizawa A, Koide K, Purwosunu Y, Ichizuka K, Matsuoka R, *et al.* Attitudes toward non-invasive prenatal diagnosis among pregnant women and health professionals in Japan. *Prenat Diagn* 2012;32(7):674-9.
111. Chan YM, Leung WC, Chan WP, Leung TY, Cheng YK, Sahota DS. Women's uptake of non-invasive DNA testing following a high-risk screening test for trisomy 21 within a publicly funded healthcare system: findings from a retrospective review. *Prenat Diagn* 2015;35(4):342-7.
112. Hill M, Johnson JA, Langlois S, Lee H, Winsor S, Dineley B, *et al.* Preferences for prenatal tests for Down syndrome: an international comparison of the views of pregnant women and health professionals. *Eur J Hum Genet* 2015;24(7):968-75.
113. Kou KO, Poon CF, Tse WC, Mak SL, Leung KY. Knowledge and future preference of Chinese women in a major public hospital in Hong Kong after undergoing non-invasive prenatal testing for positive aneuploidy screening: a questionnaire survey. *BMC Pregnancy Childbirth* 2015;15:199.
114. Li G, Chandrasekharan S, Allyse M. "The top priority is a healthy baby": narratives of health, disability, and abortion in online pregnancy forum discussions in the US and China. *J Genet Couns* 2016;26(1):32-9.
115. 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
116. Yagel S, Cohen SM, Benacerraf BR, Cuckle H, Kagan KO, Van den Veyver I, *et al.* Noninvasive prenatal testing and fetal sonographic screening: roundtable discussion. *J Ultrasound Med* 2015;34(3):363-9.
117. Hahn S, Hosli I, Lapaire O. Non-invasive prenatal diagnostics using next generation sequencing: technical, legal and social challenges. *Expert Opin Med Diagn* 2012;6(6):517-28.
118. Benn PA, Chapman AR. Ethical challenges in providing noninvasive prenatal diagnosis. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2010;22(2):128-34.
119. de Jong A, Dondorp WJ, Frints SG, de Die-Smulders CE, de Wert GM. Advances in prenatal screening: the ethical dimension. *Nat Rev Genet* 2011;12(9):657-63.
120. Hall A, Bostanci A, Wright CF. Non-invasive prenatal diagnosis using cell-free fetal DNA technology: applications and implications. *Public Health Genomics* 2010;13(4):246-55.
121. Newson AJ. Ethical aspects arising from non-invasive fetal diagnosis. *Semin Fetal Neonatal Med* 2008;13(2):103-8.
122. Smith RP, Lombaard H, Soothill PW. The obstetrician's view: ethical and societal implications of non-invasive prenatal diagnosis. *Prenat Diagn* 2006;26(7):631-4.
123. Wright CF, Chitty LS. Cell-free fetal DNA and RNA in maternal blood: implications for safer antenatal testing. *BMJ* 2009;339:b2451.
124. Wright CF, Burton H. The use of cell-free fetal nucleic acids in maternal blood for non-invasive prenatal diagnosis. *Hum Reprod Update* 2009;15(1):139-51.
125. Deans Z, Hill M, Chitty LS, Lewis C. Non-invasive prenatal testing for single gene disorders: exploring the ethics. *Eur J Hum Genet* 2013;21(7):713-8.
126. de Jong A, Dondorp WJ, de Die-Smulders CE, Frints SG, de Wert GM. Non-invasive prenatal testing: ethical issues explored. *Eur J Hum Genet* 2010;18(3):272-7.
127. Minear MA, Alessi S, Allyse M, Michie M, Chandrasekharan S. Noninvasive prenatal genetic testing: current and emerging ethical, legal, and social issues. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2015;16:369-98.
128. Organisation des Nations Unies pour l'éducation la science et la culture, Comité international de bioéthique. Rapport du CIB sur la mise à jour de sa réflexion sur le génome humain et les droits de l'homme. Paris: UNESCO; 2015.
<http://unesdoc.unesco.org/images/0023/002332/233258f.pdf>
129. Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé. Questions éthiques associées au développement des tests génétiques foetaux sur sang maternel. Avis n°120. Paris: CCNE; 2013.
<http://www.ccne-ethique.fr/sites/default/files/publications/avis-120.pdf>
130. Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé. Réflexion éthique sur l'évolution des tests génétiques liée au séquençage de

l'ADN humain à très haut débit. Avis n°124. Paris: CCNE; 2016.

http://www.ccne-ethique.fr/sites/default/files/publications/ccne_avis_124.pdf

131. Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé. Avis sur les problèmes posés par le diagnostic prénatal. Rapport. N°5 - 13 mai 1985. Paris: CCNE; 1985.

<http://www.genethique.org/sites/default/files/ccne-avis-5-avis-sur-les-problemes-poses-par-le-diagnostic-prenatal-et-perinatal.pdf>

132. Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé. Avis sur le dépistage du risque de la trisomie 21 foetale à l'aide de tests sanguins chez les femmes enceintes. N°37 - 22 juin 1993. Paris: CCNE; 1993.

<http://www.genethique.org/sites/default/files/ccne-avis-37-avis-sur-le-depistage-du-risque-de-la-trisomie-21-foetale-laide-de-tests-sanguins-chez-les-femmes-enceintes.pdf>

133. Boyle RJ, de Crespigny L, Savulescu J. An ethical approach to giving couples information about their fetus. *Hum Reprod* 2003;18(11):2253-6.

134. Terrenoire G. Dimension éthique du diagnostic Dans: Diagnostic prénatal. Pratiques et enjeux. Paris: Inserm; 2003. p. 519-40.

135. Mahowald MB. Aren't we all eugenicists? Commentary on Paul Lombardo's "Taking eugenics seriously". *Fla State Univ Law Rev* 2003;30(2):219-35.

136. Nivellon-Chevallier A. Diagnostic prénatal et trisomie 21 regard sur une évolution législative. *Laennec* 2006;54(4):19-28.

137. Vassy C. De l'innovation biomédicale à la pratique de masse : le dépistage prénatal de la trisomie 21 en Angleterre et en France. *Sci Soc Santé* 2011;29(3):5-32.

138. Sanlaville D. Problèmes éthiques soulevés par la démocratisation des analyses pangénomiques. Exemple de l'analyse chromosomique sur puce ADN (ACPA). *Laennec* 2013;61(4):7-18.

139. Mattei JF. L'homme, la génétique et le diagnostic prénatal. *Laennec* 2015;63(1):9-21.

140. Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé. Handicaps congénitaux et préjudice. Avis n° 68 - 29 mai 2001. Paris: CCNE; 2001.

<http://www.ccne-ethique.fr/sites/default/files/publications/avis068.pdf>

141. Académie nationale de médecine, Bourel M. Recommandations sur le dépistage de la trisomie 21 *Bull Acad Natle Méd* 1998;182(6):1295-6.

142. Champenois-Rousseau B, Vassy C. Les échographistes face au dépistage prénatal de la trisomie 21. Le difficile arbitrage entre excellence

professionnelle et éthique du consentement. *Sci Soc Santé* 2012;30(4):39-64.

143. Seror V. Les moteurs de la généralisation du dépistage de la trisomie 21 en France : quelle est la place des femmes enceintes ? [Commentaire]. *Sci Soc Santé* 2011;29(3):33-40.

144. Dupouy S. Entre obligation et consentement : l'eugénisme de personne ? *Scie Soc Santé* 2012;30:65-74.

145. Grangé G, Héron D. Regards croisés sur le dépistage de la trisomie 21. *Laennec* 2011;59(3):7-25.

146. Khoshnood B, De Vigan C, Blondel B, Lhomme A, Vodovar V, Garel M, *et al.* Women's interpretation of an abnormal result on measurement of fetal nuchal translucency and maternal serum screening for prenatal testing of Down syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006;28(3):242-8.

147. Beauchamp TL, Childress JF. Les principes de l'éthique biomédicale. Paris: Les Belles Lettres; 2008.

148. Rose NC, Benn P, Milunsky A. Current controversies in prenatal diagnosis 1: should NIPT routinely include microdeletions/microduplications? *Prenat Diagn* 2016;36(1):10-4.

149. Syngelaki A, Pergament E, Homfray T, Akolekar R, Nicolaides KH. Replacing the combined test by cell-free DNA testing in screening for trisomies 21, 18 and 13: impact on the diagnosis of other chromosomal abnormalities. *Fetal Diagn Ther* 2014;35(3):174-84.

150. Petersen OB, Vogel I, Ekelund C, Hyett J, Tabor A. Potential diagnostic consequences of applying non-invasive prenatal testing: population-based study from a country with existing first-trimester screening. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014;43(3):265-71.

151. Fokstuen S, Sloan-Béna F, Irion O. Gynécologie-obstétrique. Diagnostic prénatal : la révolution des nouvelles technologies. *Rev Méd Suisse* 2014;10(412-413):49-52.

152. Menoud PA. Le dépistage prénatal non invasif (DPNI / NIPT) des aneusomies chromosomiques. *Pipette* 2014;4:8-9.

153. Gekas J, Langlois S, Ravitsky V, Audibert F, van den Berg DG, Haidar H, *et al.* Identification of trisomy 18, trisomy 13, and Down syndrome from maternal plasma. *Appl Clin Genet* 2014;7:127-31.

154. Chiu RW. Noninvasive prenatal testing by maternal plasma DNA analysis: current practice and future applications. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 2014;244:48-53.

155. Benn P, Cuckle H, Pergament E. Non-invasive prenatal testing for aneuploidy: current status and future prospects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013;42(1):15-33.

156. Society for Maternal-Fetal Medicine. Prenatal aneuploidy screening using cell free DNA [En ligne] 2015.
<https://www.sfm.org/publications/189-prenatal-aneuploidy-screening-using-cell-free-dna>
157. Persico N, Boito S, Ischia B, Cordisco A, De Robertis V, Fabietti I, *et al.* Cell-free DNA testing in the maternal blood in high-risk pregnancies after first-trimester combined screening. *Prenat Diagn* 2016;36(3):232-6.
158. BlueCross BlueShield Association. Noninvasive prenatal cell-free fetal DNA-based screening for aneuploidies other than trisomy 21. *Tec Assess Progr* 2014;29(7).
159. Nuffield Council on Bioethics, Ravitsky V. Non-invasive prenatal testing (NIPT). Identifying key clinical, ethical, social, legal and policy issues. Background paper. London: NCB; 2015.
<http://nuffieldbioethics.org/wp-content/uploads/NIPT-background-paper-8-Nov-2015-FINAL.pdf>
160. Revello R, Sarno L, Ispas A, Akolekar R, Nicolaides KH. Screening for trisomies by cell-free DNA testing of maternal blood: consequences of a failed result. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016;47(6):698-704.
161. Allyse MA, Sayres LC, Havard M, King JS, Greely HT, Hudgins L, *et al.* Best ethical practices for clinicians and laboratories in the provision of noninvasive prenatal testing. *Prenat Diagn* 2013;33(7):656-61.
162. Benn P, Cuckle H, Pergament E. Non-invasive prenatal diagnosis for Down syndrome: the paradigm will shift, but slowly. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012;39(2):127-30.
163. Twiss P, Hill M, Daley R, Chitty LS. Non-invasive prenatal testing for Down syndrome. *Semin Fetal Neonatal Med* 2014;19(1):9-14.
164. Benn PA, Chapman AR. Practical and ethical considerations of noninvasive prenatal diagnosis. *JAMA* 2009;301(20):2154-6.
165. De Jong A, de Wert GM. Prenatal screening: an ethical agenda for the near future. *Bioethics* 2015;29(1):46-55.
166. 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.
167. Evans MI, Wapner RJ, Berkowitz RL. Noninvasive prenatal screening or advanced diagnostic testing: caveat emptor. *Am J Obstet Gynecol* 2016;215(3):298-305.
168. De Jong A, Dondorp WJ, Frints SGM, de Die-Smulders CEM, de Wert GMWR. Non-invasive prenatal diagnosis for aneuploidy: toward an integral ethical assessment. *Hum Reprod* 2011;26(11):2915-7.
169. Deans Z, Newson AJ. Ethical considerations for choosing between possible models for using NIPD for aneuploidy detection. *J Med Ethics* 2012;38(10):614-8.
170. Kaposy C. A disability critique of the new prenatal test for Down syndrome. *Kennedy Inst Ethics J* 2013;23(4):299-324.
171. Allyse M, Minear MA, Berson E, Sridhar S, Rote M, Hung A, *et al.* Non-invasive prenatal testing: A review of international implementation and challenges. *Int J Womens Health* 2015;7:113-26.
172. Cole R, Jones G. Testing times: do new prenatal tests signal the end of Down syndrome? *N Z Med J* 2013;126(1370):96-102.
173. Health Council of the Netherlands. NIPT: dynamics and ethics of prenatal screening. Executive summary. The Hague: HCN; 2013.
<https://www.gezondheidsraad.nl/en/task-and-procedure/areas-of-activity/prevention/nipt-dynamics-and-ethics-of-prenatal-screening>
174. National Society of Genetic Counselors, Devers PL, Cronister A, Ormond KE, Facio F, Brasington CK, *et al.* Noninvasive prenatal testing/noninvasive prenatal diagnosis: the position of the National Society of Genetic Counselors. *J Genet Couns* 2013;22(3):291-5.
175. Norton ME, Baer RJ, Wapner RJ, Kuppermann M, Jelliffe-Pawlowski LL, Currier RJ. Cell-free DNA vs sequential screening for the detection of fetal chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 2016;214(6):727 e1-6.
176. Society for Maternal-Fetal Medicine. Prenatal aneuploidy screening using cell-free DNA. Consult series #36. *Am J Obstet Gynecol* 2015;212(6):711-6.
177. Van den Heuvel A, Chitty L, Dormandy E, Newson A, Deans Z, Attwood S, *et al.* Will the introduction of non-invasive prenatal diagnostic testing erode informed choices? An experimental study of health care professionals. *Patient Educ Couns* 2010;78(1):24-8.
178. Davis DS. Opportunistic testing: the death of informed consent? *Health Matrix Clevel* 2013;23(1):35-54.
179. American College of Obstetricians and Gynecologists, Society for Maternal-Fetal Medicine. Committee Opinion No. 545. Noninvasive prenatal testing for fetal aneuploidy. *Obstet Gynecol* 2012;120(6):1532-4.
180. Dobson L, Reiff E, Little S, Wilkins-Haug L, Bromley B. Patient choice and clinical outcomes following positive noninvasive prenatal screening for aneuploidy with cell-free DNA (cfDNA). *Prenat Diagn* 2016;36(5):456-62.
181. Lewis C, Hill M, Chitty LS. Women's experiences and preferences for service delivery of non-invasive prenatal testing for aneuploidy in a public health setting: a mixed methods study. *PLoS One* 2016;11(4):e0153147.

182. Lou S, Mikkelsen L, Hvidman L, Petersen OB, Nielsen CP. Does screening for Down's syndrome cause anxiety in pregnant women? A systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2015;94(1):15-27.

183. Académie suisse des sciences médicales. Dépistage prénatal de la trisomie 21 : introduction du Praenatest. Prise de position de la Commission centrale d'éthique (CCE) de l'ASSM. *Bulletin des Médecins Suisses* 2012;93(48):1784.

184. Deans Z, Newson AJ. Should non-invasiveness change informed consent procedures for prenatal diagnosis? *Health Care Anal* 2011;19(2):122-32.

185. Alexander E, Kelly S, Kerzin-Storarr L. Non-invasive prenatal testing: UK genetic counselors' experiences and perspectives. *J Genet Couns* 2015;24(2):300-11.

186. Haidar H, Dupras C, Ravitsky V. Non-invasive prenatal testing: review of ethical, legal and social implications. *BioéthiqueOnline* 2016;5-6:1-14.

187. Piechan JL, Hines KA, Koller DL, Stone K, Quaid K, Torres-Martinez W, *et al.* NIPT and informed consent: an assessment of patient understanding of a negative NIPT result. *J Genet Couns* 2016;25(5):1127-37.

188. Wittman AT, Hashmi SS, Mendez-Figueroa H, Nassef S, Stevens B, Singletary CN. Patient perception of negative noninvasive prenatal testing results. *AJP Rep* 2016;6(4):e391-e406.

189. Schmitz D, Netzer C, Henn W. An offer you can't refuse? Ethical implications of non-invasive prenatal diagnosis. *Nat Rev Genet* 2009;10(8):515.

190. American College of Obstetricians and Gynecologists, Society for Maternal-Fetal Medicine. Screening for fetal aneuploidy. *Practice Bulletin* 2016;163.

191. Society for Maternal-Fetal Medicine. SMFM Statement: clarification of recommendations regarding cell-free DNA aneuploidy screening. *Am J Obstet Gynecol* 2015;213(6):753-4.

192. Agarwal A, Sayres LC, Cho MK, Cook-Deegan R, Chandrasekharan S. Commercial landscape of noninvasive prenatal testing in the United States. *Prenat Diagn* 2013;33(6):521-31.

193. Bryant LD, Green JM, Hewison J. The role of attitudes towards the targets of behaviour in predicting and informing prenatal testing choices. *Psychol Health* 2010;25(10):1175-94.

194. National Down Syndrome Society. Organizational position on Down syndrome prenatal testing [En ligne] 2016.
<http://www.ndss.org/About-NDSS/Media-Kit/Position-Papers/National-Down-Syndrome-Society-Organizational-Position/>

195. Haute Autorité de Santé. Démarche d'assurance qualité des pratiques professionnelles en matière de dépistage combiné de la trisomie 21 (mesures échographiques de la clarté nucale et de la longueur crânio-caudale + dosage des marqueurs sériques). Guide méthodologique. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2016.

http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-05/guide_depistage_combine_trisomie_21.pdf

196. Conférence nationale d'échographie obstétricale et fœtale, Lansac J, Bessis R. L'échographie de dépistage prénatal. Paris: CNEOF; 2016.

<http://www.ordre-sages-femmes.fr/wp-content/uploads/2015/10/Rapport-CNEOF-2016.pdf>

197. Haut Conseil de la Famille. Quelques données statistiques sur les familles et leurs évolutions récentes. Paris: HCF; 2012.

http://www.paris.notaires.fr/sites/default/files/donnees_familles_hcf_1010-2.pdf

198. Comité national technique de l'échographie de dépistage prénatal, Surreau C, Henrio R. Rapport du Comité national technique de l'échographie de dépistage prénatal. Paris: Ministère des solidarités de la santé et de la famille; 2005.

<http://www.ladocumentationfrancaise.fr/rapports-publics/054000356/>

199. Caisse primaire d'assurance maladie. Contrat de bonne pratique portant sur la réalisation d'échographies obstétricales ; 2005.

http://www.cpam21.fr/Flashes2007/Radiologues/Docs_06-04-2005/ANNEXE%20CBP-ECHOGRAPHIE_22-05-2006.pdf

200. Arrêté du 30 novembre 2004 portant modification du règlement conventionnel minimal applicable aux médecins en l'absence de convention médicale. *Journal Officiel* 2004;1 décembre(279).

201. Décret n° 2008-321 du 4 avril 2008 relatif à l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne ou à son identification par empreintes génétiques à des fins médicales. *Journal Officiel* 2008;6 Avril(0082).

202. Arrêté du 27 mai 2013 définissant les règles de bonnes pratiques applicables à l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne à des fins médicales. *Journal Officiel* 2013;7 Juin(0130).

203. Agence française de la santé numérique. Hébergement : FAQ [En ligne] 2016.

<http://esante.gouv.fr/services/referentiels/secure/hebergement-faq#1>

204. Institut de veille sanitaire. Malformations congénitales et anomalies chromosomiques [En ligne]. Saint Maurice: INVS; 2015.

<http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Malformations-congenitales-et-anomalies-chromosomiques/Donnees>

205. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Non-invasive prenatal testing: a review of the cost effectiveness and guidelines. Rapide response report: summary with critical appraisal. Ottawa: CADTH; 2014.
<https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/apr-2014/RC0520-NIPT-Final.pdf>
206. Association des cytogénéticiens de langue française. Recommandations de l'ACLF pour le dépistage non invasif des anomalies chromosomiques fœtales. Version 1. Reims: ACLF; 2015.
http://www.eaclf.org/docs/recommandation-ACLF_DPNI-V1.pdf
207. Société suisse de génétique médicale. Avis de la SSGM au sujet du dépistage prénatal non-invasif (DPNI) [En ligne] 2014.
<http://sgmg.ch/wordpress/wp-content/uploads/2016/04/Avis-de-la-SSGM-au-sujet-du-d%C3%A9pistage-pr%C3%A9natal-non-invasif-DPNI-12.04.2016.pdf>
208. Royal College of Pathologists of Australasia. Non-invasive prenatal testing. Position statement. Sydney: RCPA; 2015.
<https://www.rcpa.edu.au/getattachment/6be80edc-663d-4b7f-9a1c-af3981190834/Non-Invasive-Prenatal-Testing.aspx>
209. Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad, Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco, Bayón Yusta JC, Orruño Aguado E, Portillo Villares MI, J. AB. Cribado prenatal para la detección del síndrome de Down mediante el análisis de ADN fetal en sangre materna. Informes de evaluación de tecnologías sanitarias. Victoria-Gasteiz: Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco; 2016.
http://www.ogasun.ejgv.euskadi.eus/r51-catpub/es/k75aWebPublicacionesWar/k75aObtenerPublicacionDigitalServlet?R01HNoPortal=true&N_LIBR=051918&N_EDIC=0001&C_IDIOM=es&FORMATO=.pdf
210. Davidson T, Iwarsson E, Jacobsson B, Dagerhamn J, Heibert Arnlin M. Costs and cost-effectiveness of non-invasive prenatal diagnosis (Nipt) for detection of trisomy 21 in Sweden. *Value Health* 2015;18(7):A352.
211. Hacker F, Griffin E, Shaffer B, Caughey A. Role of genetic sonogram and NIPT after EIF detection: A cost-effectiveness analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2015;212(1):S171-S2.
212. Durst J, Sutton A, Harper L, Biggio J. A cost-effective analysis of non-invasive prenatal testing for trisomy 21 in low-risk women. *Am J Obstet Gynecol* 2014;210(1):S219.
213. Evans M, Krantz D, Hallahan T, Carmichael J. Combined first trimester screening for Down syndrome with nasal bone (NB) is cost advantageous over NIPS in younger advanced maternal age (AMA) patients. *Am J Obstet Gynecol* 2014;210(1):S99.
214. Krantz D, Hallahan T, Carmichael J, Evans M. Utilization of a 1/1000 cutoff in combined screening for Down syndrome (DS) in younger AMA patients provides cost advantages compared with NIPS. *Am J Obstet Gynecol* 2014;210(1):S111.
215. Lin S, Chen M, Wang C, Li S, Xie J, Wang W, *et al.* The effects, safety and cost-benefit analysis of four Down syndrome screening strategies in first trimester. *Prenat Diagn* 2014;34(Suppl 1):49.
216. Sutton A, Durst J, Biggio J, Harper L. Non-invasive prenatal testing for trisomy 21 in high-risk women: A cost-effectiveness analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2014;210(1):S67.
217. Morris S, Karlsen S, Chung N, Hill M, Chitty L. Costs and outcomes of noninvasive prenatal testing for Down syndrome. *Prenat Diagn* 2013;33:6-7.
218. Odibo A, Cahill A, MacOnes G. Introducing non-invasive prenatal testing (NIPT) into screening paradigms for trisomy 21 (T21): Is it cost-effective? *Am J Obstet Gynecol* 2013;208(1):S242-S3.
219. Ohno M, Allen A, Cheng Y, Shaffer B, Blumenfeld Y, Norton M, *et al.* A cost-effectiveness analysis of using non-invasive prenatal testing as a screening tool for Down syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2013;208(1):S235.
220. Ming WK, Xiao XM. Cost-effectiveness of prenatal Down syndrome screening strategies: Should whole genome sequencing to be widely used? *J Matern Fetal Neonatal Med* 2014;27:143.
221. Alberti A, Salomon LJ, Le Lorc'h M, Couloux A, Bussièrès L, Goupil S, *et al.* Non-invasive prenatal testing for trisomy 21 based on analysis of cell-free fetal DNA circulating in the maternal plasma. *Prenat Diagn* 2015;35(5):471-6.
222. Ashoor G, Syngelaki A, Wagner M, Birdir C, Nicolaides KH. Chromosome-selective sequencing of maternal plasma cell-free DNA for first-trimester detection of trisomy 21 and trisomy 18. *Am J Obstet Gynecol* 2012;206(4):322 e1-5.
223. Bianchi DW, Platt LD, Goldberg JD, Abuhamad AZ, Sehnert AJ, Rava RP. Genome-wide fetal aneuploidy detection by maternal plasma DNA sequencing. *Obstet Gynecol* 2012;119(5):890-901.
224. Bianchi DW, Parker RL, Wentworth J, Madankumar R, Saffer C, Das AF, *et al.* DNA sequencing versus standard prenatal aneuploidy screening. *N Engl J Med* 2014;370(9):799-808.
225. Chiu RWK, Akolekar R, Zheng YWL, Leung TY, Sun H, Chan KCA, *et al.* Non-invasive prenatal assessment of trisomy 21 by multiplexed maternal plasma DNA sequencing: large scale validity study. *BMJ* 2011;342:c7401.
226. Dan S, Wang W, Ren J, Li Y, Hu H, Xu Z, *et al.* Clinical application of massively parallel sequencing-based prenatal noninvasive fetal trisomy test for

- trisomies 21 and 18 in 11,105 pregnancies with mixed risk factors. *Prenat Diagn* 2012;32(13):1225-32.
227. Dar P, Curnow KJ, Gross SJ, Hall MP, Stosic M, Demko Z, *et al.* Clinical experience and follow-up with large scale single-nucleotide polymorphism-based noninvasive prenatal aneuploidy testing. *Am J Obstet Gynecol* 2014;211(5):527 e1- e17.
228. Ehrich M, Deciu C, Zwiefelhofer T, Tynan JA, Cagasan L, Tim R, *et al.* Noninvasive detection of fetal trisomy 21 by sequencing of DNA in maternal blood: a study in a clinical setting. *Am J Obstet Gynecol* 2011;204(3):205 e1-11.
229. Gil MM, Quezada MS, Bregant B, Ferraro M, Nicolaidis KH. Implementation of maternal blood cell-free DNA testing in early screening for aneuploidies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013;42(1):34-40.
230. Koumbaris G, Kypri E, Tsangaras K, Achilleos A, Mina P, Neofytou M, *et al.* Cell-Free DNA Analysis of Targeted Genomic Regions in Maternal Plasma for Non-Invasive Prenatal Testing of Trisomy 21, Trisomy 18, Trisomy 13 and Fetal Sex. *Clin Chem* 2016.
231. Lefkowitz RB, Tynan JA, Liu T, Wu Y, Mazloom AR, Almasri E, *et al.* Clinical Validation of a Non-Invasive Prenatal Test for Genome-Wide Detection of Fetal Copy Number Variants. *Am J Obstet Gynecol* 2016.
232. Liang D, Lv W, Wang H, Xu L, Liu J, Li H, *et al.* Non-invasive prenatal testing of fetal whole chromosome aneuploidy by massively parallel sequencing. *Prenat Diagn* 2013;33(5):409-15.
233. Ma J, Wang Y, Wang W, Dong Y, Xu C, Zhou A, *et al.* Validation of combinatorial probe-anchor ligation (cPAL) based sequencing method for non-invasive prenatal testing in trisomy detection by a central laboratory. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016.
234. Manotaya S, Xu H, Uerpairojkit B, Chen F, Charoenvidhya D, Liu H, *et al.* Clinical experience from Thailand: noninvasive prenatal testing as screening tests for trisomies 21, 18 and 13 in 4,736 pregnancies. *Prenat Diagn* 2016.
235. McCullough RM, Almasri EA, Guan X, Geis JA, Hicks SC, Mazloom AR, *et al.* Non-invasive prenatal chromosomal aneuploidy testing--clinical experience: 100,000 clinical samples. *PLoS One* 2014;9(10):e109173.
236. McLennan A, Palma-Dias R, da Silva Costa F, Meagher S, Nisbet DL, Scott F. Noninvasive prenatal testing in routine clinical practice - An audit of NIPT and combined first-trimester screening in an unselected Australian population. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2016;56(1):22-8.
237. Nicolaidis KH, Syngelaki A, Ashoor G, Birdir C, Touzet G. Noninvasive prenatal testing for fetal trisomies in a routinely screened first-trimester population. *Am J Obstet Gynecol* 2012;207(5):374 e1-6.
238. Nicolaidis KH, Syngelaki A, Gil M, Atanasova V, Markova D. Validation of targeted sequencing of single-nucleotide polymorphisms for non-invasive prenatal detection of aneuploidy of chromosomes 13, 18, 21, X, and Y. *Prenat Diagn* 2013;33(6):575-9.
239. Norton ME, Baer RJ, Wapner RJ, Kuppermann M, Jelliffe-Pawlowski LL, Currier RJ. Cell free DNA versus Sequential Screening for the Detection of Fetal Chromosomal Abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 2015;214(6):727 e1-6.
240. Norton ME, Brar H, Weiss J, Karimi A, Laurent LC, Caughey AB, *et al.* Non-Invasive Chromosomal Evaluation (NICE) Study: results of a multicenter prospective cohort study for detection of fetal trisomy 21 and trisomy 18. *Am J Obstet Gynecol* 2012;207(2):137 e1-8.
241. Palomaki GE, Kloza EM, Lambert-Messerlian GM, Haddow JE, Neveux LM, Ehrich M, *et al.* DNA sequencing of maternal plasma to detect Down syndrome: an international clinical validation study. *Genet Med* 2011;13(11):913-20.
242. Papageorgiou AT, Khalil A, Forman M, Hulme R, Mazey R, Mousa HA, *et al.* Clinical evaluation of The IONA(R) test: a non-invasive prenatal screening test for Trisomy 21, 18 and 13. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015.
243. Pergament E, Cuckle H, Zimmermann B, Banjevic M, Sigurjonsson S, Ryan A, *et al.* Single-nucleotide polymorphism-based noninvasive prenatal screening in a high-risk and low-risk cohort. *Obstet Gynecol* 2014;124(2 Pt 1):210-8.
244. Pescia G, Guex N, Iseli C, Brennan L, Osteras M, Xenarios I, *et al.* Cell-free DNA testing of an extended range of chromosomal anomalies: clinical experience with 6,388 consecutive cases. *Genet Med* 2016.
245. Porreco RP, Garite TJ, Maurel K, Marusiak B, Ehrich M, van den Boom D, *et al.* Noninvasive prenatal screening for fetal trisomies 21, 18, 13 and the common sex chromosome aneuploidies from maternal blood using massively parallel genomic sequencing of DNA. *Am J Obstet Gynecol* 2014;211(4):365 e1-12.
246. Shaw SW, Hsiao CH, Chen CY, Ren Y, Tian F, Tsai C, *et al.* Noninvasive prenatal testing for whole fetal chromosomal aneuploidies: a multicenter prospective cohort trial in Taiwan. *Fetal Diagn Ther* 2014;35(1):13-7.
247. Song Y, Liu C, Qi H, Zhang Y, Bian X, Liu J. Noninvasive prenatal testing of fetal aneuploidies by massively parallel sequencing in a prospective Chinese population. *Prenat Diagn* 2013;33(7):700-6.
248. Song Y, Huang S, Zhou X, Jiang Y, Qi Q, Bian X, *et al.* Non-invasive prenatal testing for fetal aneuploidies in the first trimester of pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015;45(1):55-60.
249. Sparks AB, Struble CA, Wang ET, Song K, Oliphant A. Noninvasive prenatal detection and

selective analysis of cell-free DNA obtained from maternal blood: evaluation for trisomy 21 and trisomy 18. *Am J Obstet Gynecol* 2012;206(4):319 e1-9.

250. Stumm M, Entezami M, Haug K, Blank C, Wustemann M, Schulze B, *et al.* Diagnostic accuracy of random massively parallel sequencing for non-invasive prenatal detection of common autosomal aneuploidies: a collaborative study in Europe. *Prenat Diagn* 2014;34(2):185-91.

251. Van Wymersch D, Gilson G. Introduction du dépistage sanguin des trisomies foetales par recherche d'ADN foetal circulant: Résultats préliminaires d'une année et évolution des prélèvements invasifs. *Bull Soc Sci Med Grand Duché Luxemb* 2015;(1):65-72.

252. Verweij EJ, Jacobsson B, van Scheltema PA, de Boer MA, Hoffer MJ, Hollemon D, *et al.* European non-invasive trisomy evaluation (EU-NITE) study: a multicenter prospective cohort study for non-invasive fetal trisomy 21 testing. *Prenat Diagn* 2013;33(10):996-1001.

253. Willems PJ, Dierickx H, Vandenakker E, Bekedam D, Segers N, Deboulle K, *et al.* The first 3,000 Non-

Invasive Prenatal Tests (NIPT) with the Harmony test in Belgium and the Netherlands. *Facts Views Vis Obgyn* 2014;6(1):7-12.

254. Zhang H, Gao Y, Jiang F, Fu M, Yuan Y, Guo Y, *et al.* Non-invasive prenatal testing for trisomies 21, 18 and 13: clinical experience from 146 958 pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015;45:530-38.

255. Zhou Q, Pan L, Chen S, Chen F, Hwang R, Yang X, *et al.* Clinical application of noninvasive prenatal testing for the detection of trisomies 21, 18, and 13: a hospital experience. *Prenat Diagn* 2014;34(11):1061-5.

256. Zimmermann B, Hill M, Gemelos G, Demko Z, Banjevic M, Baner J, *et al.* Noninvasive prenatal aneuploidy testing of chromosomes 13, 18, 21, X, and Y, using targeted sequencing of polymorphic loci. *Prenat Diagn* 2012;32(13):1233-41.

257. Société des obstétriciens et gynécologues du Canada. Interventions et techniques de diagnostic prénatal visant l'obtention d'un prélèvement foetal à des fins diagnostiques : Risques et avantages pour la mère et le foetus. *J Obstet Gynaecol Can* 2015;37(7):s1-7.

Annexe 1. Participants

► Équipe ayant participé à l'élaboration du volet 2

Sous la direction de Catherine RUMEAU-PICHON, chef du service évaluation économique et santé publique et adjointe au directeur de la direction de l'évaluation médicale économique et de santé publique, et d'Olivier SCEMAMA, adjoint du service évaluation économique et santé publique, les chefs de projet SEESP ayant participé à la rédaction ont été les suivants :

- Magali COGNET ;
- Annick COHEN-AKENINE ;
- Roselyne DELAVEYNE ;
- Sylvain DRUAIS ;
- Cléa SAMBUC.

Le secrétariat a été assuré par Laurence TOUATI.

La recherche documentaire a été réalisée par Sophie DESPEYROUX, documentaliste, assistée de Sylvie LASCOLS et Maud LEFÈVRE, sous la direction de Frédérique PAGÈS, chef de service.

Plusieurs internes aux SEESP ont participé à la rédaction : Anne BERTHELOT, Marion BOURDONCLE, Alexandre DREZET et Jacques LI.

Les rapporteurs CEESP étaient Jean-Claude K. DUPONT, Emmanuel RUSCH et Jérôme WITTWER.

► Groupe de travail

Le groupe de travail était constitué des professionnels suivants :

Pr Yannick AUJARD, pédiatre néonatalogiste, Hôpital Robert Debré, Paris

Dr Joëlle BELAISCH-ALLART, gynécologue obstétricienne, Centre Hospitalier des 4 Villes, Saint-Cloud

Dr Maguy BERNARD, biologiste, Hôpital La Pitié Salpêtrière, Paris

Mme Régine CHOISEAU, sage-femme, CHU Dijon, Dijon

Dr Charles COUTTON, biologiste médical, CHU Grenoble, Grenoble

Dr Marianne DESCHENES, ANSM, Saint-Denis

Mme Anne EVRARD, représentante de l'association CIANE, Lyon

Pr Claude FEREC, généticien moléculaire, Université de Bretagne occidentale, Brest

Pr Marie FLORI, médecin généraliste, Lyon

Dr Marianne FONTANGES, échographiste fœtale, Bruges

Pr Guillaume GORINCOUR, échographiste, Hôpital de la Timone, Marseille

Pr Philippe JONVEAUX, généticien médical, CHRU Nancy, Vandœuvre-lès-Nancy

Pr Jean-Marie JOUANNIC, gynécologue obstétricien, Hôpital Trousseau, Paris

Mme Gaëlle LE BRUN, ANSM, Saint-Denis

Dr Valérie LEDOUR, médecin de planification familiale et protection maternelle, Mairie de Paris, Paris

Dr Annie LEVY-MOZZICONACCI, diagnostic prénatal, Hôpital Nord, Marseille

Dr Valérie MALAN, cytogénéticienne, Hôpital Necker, Paris

Dr Tanguy MARTIN-DENAVIT, généticien médical, Laboratoire Alpigène, Lyon

Dr Françoise MULLER, biologiste biochimie prénatale, Hôpital Robert Debré, Paris

Pr Dominique ROYERE, Agence de la biomédecine, Saint-Denis

Dr Marc-Alain ROZAN, gynécologue obstétricien, Neuilly-sur-Seine

Pr Loïc SENTILHES, gynécologue obstétricien, CHU Angers, Angers

Dr Raha SHOJAI, gynécologue obstétricien échographiste, L'Etoile maternité catholique de Provence, Puyricard

Dr Brigitte SIMON-BOUY, Agence de la biomédecine, Saint-Denis

Mme Carine VASSY, Université Paris 13, Bobigny

► Sociétés savantes et associations professionnelles sollicitées

Les sociétés savantes et associations professionnelles sollicitées pour la constitution des groupes de travail et de lecture ont été les suivantes :

Association des biologistes agréés pour le dépistage de la trisomie 21

Association des cytogénéticiens de langue française

Association des familles d'enfants handicapés

Association française pour la recherche sur la trisomie 21

Association Le Lien

Association nationale des praticiens de génétique moléculaire

Club de périfœtologie

Collectif inter-associatif autour de la naissance

Collège d'évaluation des pratiques professionnelles en imagerie médicale

Collège de médecine générale

Collège des économistes de la santé

Collège des enseignants de radiologie de France

Collège des praticiens et enseignants de génétique médicale

Collège français d'échographie fœtale

Collège national des gynécologues et obstétriciens de France

Collège national des sages-femmes de France

Fédération des associations d'information et de formation continue des praticiennes de l'obstétrique

Fédération française de génétique humaine

Fédération française des centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal

Fédération française des réseaux de santé en périnatalité

Fédération nationale des collèges de gynécologie médicale

Société de biologie

Société française de biologie clinique

Société française de génétique humaine

Société française de gynécologie

Société française de médecine périnatale

Société française de médecine prédictive et personnalisée

Société française de néonatalogie

Société française de radiologie

Société française de santé publique

Société française en économie de la santé

Trisomie 21 France

Union nationale des associations familiales

► **Comité qualité des données**

Pr Alexandra BENACHI (Gynécologie-obstétrique / Hôpital Antoine Béclère)

Mme Laurence BUSSIERES (Safe 21)

Dr Jean-Marc COSTA (Génétique moléculaire / Laboratoire CERBA)

Dr Grégory EGEA (Biologiste medical / Biomnis)

Dr Nicolas FRIES (BioNuQual)

Dr François JACQUEMARD (Hôpital Américain de Paris)

Dr Pascale KLEINFINGER (Cytogénétique / Laboratoire CERBA)

Dr Pascale LEVY (Génétique / Agence de la Biomédecine)

Dr Fabienne PESSIONE (Epidémiologie / Agence de la Biomédecine)

Pr Dominique ROYERE (Médecine et biologie du développement et de la reproduction / Agence de la biomédecine)

Pr Laurent SALOMON (Obstétrique-médecine et chirurgie fœtales / Hôpital Necker)

Pr Damien SANLAVILLE (Génétique-cytogénétique / CHU Lyon-Hôpital Femme-Mère-Enfant)

Dr Brigitte SIMON-BOUY (Médecin généticien / CH Versailles et Agence de la Biomédecine)

Pr Yves VILLE (Hôpital Necker)

► **Groupe de lecture**

Mme Madeleine AKRICH, représentante des usagers, CIANE.

Mme Lydie ANCELOT, économiste de la santé, Université de Poitiers, IRIAF, CRIEF, Poitiers.

Mme Anne ASSOULINE, Sage-femme - Ingénieur qualité évaluation stratégie des soins, CHU, Toulouse

Dr Elie AZRIA, Gynécologue Obstétricienne, Groupe hospitalier Saint Joseph, Maternité Notre-Dame-de-Bon-Secours, Paris.

Dr Bernard BAILLEUX, Gynécologue obstétricien, retraité / PH contractuel, Armentières.

Mme Marie-Pierre BALZING, Sage-femme - Enseignante, Ecole universitaire de Maïeutique, Marseille.

Pr Alexandra BENACHI, Gynécologue-obstétricienne, Hôpital Antoine Béclère, Paris.

Dr Guillaume BENOIST, Gynécologue-obstétricien, CHU Caen, Caen.

Dr Jean-Pierre BERNARD, Gynécologue-obstétricien, Paris.

Dr Eléonore BLONDIAUX, Radiologue, Hôpital Armand Trousseau, Paris.

Dr John BOUDJARANE, Cytogénéticien, hôpital pour enfants la Timone, Marseille.

Mme Paule BOUFFERET, Représentante des usagers, CIANE.

Mme Karine BOURDER-VACHER, Directrice, Ingénieure biomédical, CHU Clermont-Ferrand.

Mme Sandrine BOURGUIGNON, Economiste de la santé, Evry.

Mme Laurence BUSSIERES, Recherche clinique-obstétrique et médecine fœtale, Hôpital Necker, Paris

Dr Philippe CHATRON, Biologiste médical, Cytogénétique, Biochimie fœtale.

Dr Catherine CHEVALIER, Gynécologue, Cagnes-sur-Mer

Dr Martine COHEN-BACRIE, Médecin Biologiste, Laboratoire Eylau, Paris.

Dr Daniele COMBOURIEU, Echographiste fœtale, Bron.

Dr Philippe COQUEL, Radiologue, Cluses.

Dr Jean-Marc COSTA, Biologiste, généticien moléculaire, Laboratoire Cerba, Saint-Ouen.

Dr Marie De CRECY, gynécologue, Sainte-Geneviève-des-Bois.

Dr Pia De REILHAC, Gynécologue médicale, Nantes

Pr Véronique DEBARGE, Gynécologue-obstétricienne, Lille.

Pr Marc DELPECH, Généticien moléculaire, Hôpital Cochin, Paris.

Pr Claude D'ERCOLE, Gynécologue obstétricien, hôpital Nord, Marseille.

Pr Martine DOCO-FENZY, Généticienne médicale, Laboratoire Cytogen, CHU Reims

Dr Sophie DREUX, Biologiste, hôpital Robert Debré, Paris.

Pr Jean-Michel DUPONT, Cytogénéticien, Hôpital Cochin, Université Paris Descartes, Paris.

Dr Gregory EGEA, Biologiste, Laboratoire Eurofins Biomnis, Lyon.

Pr Romain FAVRE, Gynécologue-obstétricien, CHU Strasbourg.

Dr Nicolas FRIES, Gynécologue-échographiste, CHU, Montpellier.

Pr Denis GALLOT, gynécologue-obstétricien, Hôpital d'Estaing, Clermont-Ferrand.

Dr Gilles GRANGE, Gynécologue-obstétricien, Echographiste, Hôpital Cochin, Maternité de Port Royal, Paris.

Dr Paul GUEGUEN, Biologiste, généticien moléculaire, CHU Brest.

Dr Georges HADDAD, Généticien et Echographiste fœtale, Mosaïque Santé et CH, Blois.

Mme Gezabelle HAURAY, Représentante des usagers, CIANE.

Dr Isabelle HERON, Gynécologue, Clinique Mathilde, Rouen.

Dr Anne-Sylvie HINZELIN Pharmacienne, Formatrice, Nancy.

Pr Cyril HUISSOUD, Gynécologue-obstétricien, Maternité de la Croix-Rousse, Lyon.

Dr François JACQUEMARD, Gynécologue-obstétricien, Coordinateur CPDP, Hôpital Améri-

cain de Paris.

Dr Sophie JULIA, Généticienne médicale, CHU Purpan, Toulouse.

Dr Pascale KLEINFINGER, Cytogénéticienne, Laboratoire Cerba, Hôpital René Dubos, Pontoise.

Dr Isabelle LACROIX, Biologiste, Laboratoire Cerba, Pontoise.

Dr Carole LAFARGUE, Médecine générale, Direction de la santé, Papeete

Dr Patrick LEBLANC, Gynécologue obstétricien, Centre hospitaliers de Béziers.

Pr Didier LEMERY, Gynécologue-obstétricien, Hôpital d'Estaing, Clermont-Ferrand.

Pr Jacqueline LONDON, Pathologiste moléculaire, Vice-présidente de l'Association française pour la recherche sur la trisomie 21, Université Diderot, Paris.

Dr Pascale MAZIERE, Gynécologue médicale, Blanquefort.

Mme Christine MORIN, Sage-femme, Enseignante, Ecole de sages-femmes, hôpital Pellegrin, Bordeaux.

Pr Emmanuel MUSEUX, Radiologue Clinique mutualiste de l'Estuaire, Saint-Nazaire.

Pr Israël NISAND, Gynécologue-obstétricien, hôpital de Hautepierre, Strasbourg.

Pr Sylvie ODENT, Généticienne, Hôpital Sud, Université Rennes I, Rennes.

Pr Jean-François OURY, Gynécologue-obstétricien, Hôpital Robert Debré, Paris.

Dr Elisabeth PAGANELLI, Gynécologue médicale, Tours.

Dr Sophie PARAT, Pédiatre, hôpital Port Royal, Paris.

Dr Corine PEDRIX, Médecin généraliste, Université Claude Bernard Lyon 1, Villeurbanne.

Pr Pascal PUJOL, Généticien médical, CHU, Montpellier.

Dr John RENDU, Pharmacien biologiste, généticien moléculaire, CHU, Grenoble.

Dr Elisabeth RIVOLLIER, médecine générale, CHU de Saint Etienne.

Dr Caroline ROORYCK-THAMBO, Généticienne moléculaire, hôpital Pellegrin, Université Bordeaux.

Pr Laurent SALOMON, Gynécologue obstétricien, hôpital Necker, Paris.

Pr Damien SANLAVILLE, Généticien, Cytogénéticien, Hospices civils de Lyon.

Dr Corinne SAULT, Biologiste médical, Laboratoire Eurofins Biomnis, Lyon.

Dr Lydia Marie SCEMAMA, Gynécologue obstétricienne, Boulogne Billancourt.

Dr Michèle SCHEFFLER, Gynécologue-obstétricienne, Nancy.

Pr Marie-Victoire SENAT, Gynécologue-obstétricienne, Hôpital Bicêtre, Paris.

Mme Aurélie SERRY, représentante des usagers, CIANE.

Dr Olivier THIEBAUGEORGES, Gynécologue obstétricien, Toulouse.

Dr Dominique TURPIN, Gynécologue obstétricien, Coordinatrice réseau périnatal, Centre hospitalier de Blois et CHU de Tours.

Pr Philippe VAGO, Cytogénéticien, CHU Estaing, Clermont Ferrand.

Pr Christophe VAYSSIERE, Hôpital Paule de Viguier, INSERM, Toulouse.

Dr Françoise VENDITTELLI, Gynécologue obstétricienne, CHU Clermont Ferrand.

Pr Eric VERSPYCK, Gynécologue obstétricien, CHU de Rouen.

Pr François VIALARD, Cytogénéticien, CHI Poissy-Saint-Germain-en-Laye, Université Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines, Poissy.

Pr Michel VIDAUD, Généticien moléculaire, Hôpital Cochin, Université Paris Descartes, Paris.

Annexe 2. Recherche documentaire

► Recherche documentaire concernant l'actualisation du volet 1, l'éthique et les préférences des femmes, l'organisationnel

Bases de données bibliographiques

La stratégie de recherche dans les bases de données bibliographiques est construite en utilisant, pour chaque sujet, soit des termes issus de thésaurus (descripteurs), soit des termes libres (du titre ou du résumé). Ils sont combinés avec les termes décrivant les types d'études. Le Tableau 80 présente la stratégie de recherche dans la base de données Medline. Dans ce tableau, des références doublons peuvent être présentes entre les différents thèmes et/ou types de d'études.

Tableau 80. Stratégie de recherche dans la base de données Medline

Type d'étude / sujet	Termes utilisés	Période	Nombre de références
Dépistage de la trisomie 21			
Recommandations			
Etape 1	Down Syndrome/de OR (down syndrome* OR down's syndrome* OR downs syndrome* OR mongolism OR trisomy 21)/ti,ab	01/2006 – 11/2016	27
ET			
Etape 2	(Mass Screening! OR Diagnosis! OR Prenatal Diagnosis! OR Ultrasonography, Prenatal! OR Cervical Length Measurement OR Nuchal Translucency Measurement OR Biomarkers! OR Chorionic Gonadotropin! OR alpha-Fetoproteins OR Pregnancy-Associated Plasma Protein-A OR Inhibins! OR Estradiol! OR Chorionic Villi Sampling OR Amniocentesis OR In Situ Hybridization, Fluorescence! OR DNA!/blood OR DNA Copy Number Variations OR Sequence Analysis, DNA! OR High-Throughput Nucleotide Sequencing OR Genetic Techniques! OR RNA, Messenger!/blood)/de OR diagnosis/subheading OR (screen* OR test OR tests OR testing OR detection* OR ultrasonic* OR ultrasonography* OR cervical length* OR nuchal translucency* OR nuchal fold* OR biological marker* OR serum marker* OR urine marker*[TIAB] OR chorionic gonadotropin*[TIAB] OR choriogonadotropin[TIAB] OR choriogonin OR alphafetoprotein* OR alpha-fetoprotein* OR alphafoetoprotein* OR alpha-foetoprotein* OR alfafetoprotein* OR alfa-fetoprotein* OR alfafoetoprotein* OR alfa-foetoprotein* OR pregnancy-associated plasma protein* OR oestradiol OR estradiol OR inhibin* OR chorionic villi sampling* OR chorionic villi biops* OR amniocentes* OR fluorescence in situ hybridization* OR fluorescent in situ hybridization* OR FISH technic* OR NIPT OR NIPD OR noninvasive* OR non-invasive* OR cell-free fetal DNA* OR massively parallel sequencing* OR MPS OR cell-free DNA*)/ti,ab OR (diagnos* OR AFP OR PAPP)/ti OR ((maternal blood OR maternal plasma)/ti AND DNA/ti)		
ET			
Etape 3	(recommendation* OR guideline* OR statement* OR consensus OR position paper)/ti OR Health Planning Guidelines/de OR (practice guideline OR guideline OR consensus development conference OR consensus development conference, NIH)/pt		
Implémentation du test de dépistage ADNICT21 aux États-Unis, Canada, Australie,			

Suisse, Belgique		
Tout type d'étude		01/2012 – 10/2016 59
Etape 4	(Down Syndrome OR Aneuploidy!)/de OR (down syndrome* OR down's syndrome* OR downs syndrome* OR mongolism OR trisomy 21 OR aneuploid* OR trisomy OR trisomies)/ti,ab	
ET		
Etape 5	(DNA! /blood OR DNA Copy Number Variations OR Sequence Analysis, DNA! OR High-Throughput Nucleotide Sequencing OR Genetic Techniques! OR RNA, Messenger! /blood)/de OR (NIPT OR NIPD OR noninvasive* OR non-invasive* OR cell-free fetal DNA* OR massively parallel sequencing* OR MPS OR cell-free DNA*)/ti,ab OR ((maternal blood OR maternal plasma)/ti AND DNA/ti)	
ET		
Etape 6	(Switzerland OR Belgium OR Canada! OR United States! OR Australia! OR Polynesia)/de OR (switzerland OR swiss* OR suisse* OR belgium OR belgian OR fleming OR flemish OR canada OR canadian OR united-states OR USA OR american OR australia*)/ti,ab	
Implémentation du test de dépistage ADNict21 aux Pays-Bas		
Tout type d'étude		01/2006 – 10/2016 16
Etape 7	Netherlands/de OR (Netherlands OR dutch OR Holland)/ti,ab	
ET	Etape 4 ET Etape 5	
Implémentation du test ADNict21 en Polynésie française		
Tout type d'étude		01/2015 – 11/2016 0
Etape 8	Polynesia/de OR Polynesia/ti,ab	
ET	Etape 4 ET Etape 5	
Données économiques sur le dépistage de la trisomie 21 par le test ADNict21		
Tout type d'étude		01/2013 – 11/2016 50
Etape 9	(Economics! OR Costs and Cost Analysis! OR Cost Allocation OR Cost-Benefit Analysis OR Cost Sharing! OR Cost Control OR Cost Savings OR Cost of Illness OR Health Care Costs! OR Health Expenditures! OR Economics, Medical! OR Economics, Nursing OR Economics, Pharmaceutical OR Economics, Hospital! OR Fees and Charges! OR Budgets! OR Social Security! OR Insurance, Health! OR Length of Stay OR Resource Allocation OR Health Care Rationing)/de OR economics/Subheading OR (resource allocation* OR allocation of resource* OR resource use OR cost of illness OR burden of disease OR value for money)/ti,ab OR (budget* OR economic* OR cost* OR price* OR pricing OR pharmaco-economic* OR pharmaco-economic* OR fiscal OR funding OR financial OR finance OR expenditure*)/ti NOT ((energy OR oxygen* OR metabolic cost)/ti OR (energy cost OR energy expenditure OR oxygen expenditure)/ti,ab)	
ET	Etape 1 ET Etape 5	
Aspects organisationnels du dépistage de la trisomie par le test ADNict21		
Tout type d'étude		01/2006 – 11/2016 84
Etape 10	(Organization and Administration! OR Models, Organizational OR Decision Making, Organizational OR Health Plan Implementation OR Organizational Policy OR Health Policy!)/de OR (organization* OR implement* OR impact* OR national* OR integrat* OR health polic*)/ti,ab	
ET	Etape 4 ET Etape 5	
Aspects éthiques du dépistage de la trisomie 21 par des méthodes autres que le test ADNict21		
Tout type d'étude		01/2006 – 04/2015 125
Etape 11	Ethics!/de OR ethic*/ti,ab OR Ethics/Subheading OR bioethics!/subset	
ET		

Etape 12 (Mass Screening! OR Diagnosis! OR Prenatal Diagnosis! OR Ultrasonography, Prenatal! OR "Cervical Length Measurement OR Nuchal Translucency Measurement OR Biomarkers! OR Chorionic Gonadotropin! OR alpha-Fetoproteins OR Pregnancy-Associated Plasma Protein-A OR Inhibins! OR Estradiol! OR Chorionic Villi Sampling OR Amniocentesis OR In Situ Hybridization, Fluorescence!)/de OR diagnosis/Subheading OR (diagnos* OR AFP OR PAPP)/ti OR (screen* OR test OR tests OR testing OR detection* OR ultrasonic* OR ultrasonography* OR cervical length* OR nuchal translucency* OR nuchal fold* OR biological marker* OR serum marker* OR urine marker* OR chorionic gonadotropin* OR choriogonadotropin OR choriogonin OR alphafetoprotein* OR alpha-fetoprotein* OR alphafoetoprotein* OR alpha-foetoprotein* OR alfafetoprotein* OR alfa-fetoprotein* OR alfafoetoprotein* OR alfa-foetoprotein* OR pregnancy-associated plasma protein* OR oestradiol OR estradiol OR inhibin* OR chorionic villi sampling* OR chorionic villi biops* OR amniocentes* OR fluorescence in situ hybridization* OR fluorescent in situ hybridization* OR FISH technic*)/ti,ab

ET Etape 1

Aspects éthiques du dépistage de la trisomie 21 par le test ADNlcT21

Tout type d'étude

01/2006 – 11/2016

91

Etape 11 ET Etape 1 ET Etape 5

de: descriptor; ti: title; ab: abstract;! : explosion du terme générique; bioethics subset : voir http://www.nlm.nih.gov/bsd/pubmed_subsets/bioethics_strategy.html

Sites consultés

Dernière consultation : septembre 2016

Académie nationale de médecine
Association des cytogénéticiens de langue française – ACLF
Association française des ingénieurs biomédicaux
Bibliothèque médicale Lemanissier
Cairn Info
Caisse de prévoyance sociale, Polynésie française
Catalogue et index des sites médicaux francophones – CISMef
Collège des économistes de la santé
Collège national des gynécologues et obstétriciens français – CNGOF
Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé – CCNE
Comité d'évaluation et de diffusion des innovations technologiques – CEDIT
Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques – DREES

Évaluation des technologies de santé pour l'aide à la décision (Fédération hospitalière de France) – ETSAD
Espace éthique AP-HP
Expertise collective INSERM
Fédération nationale des observatoires régionaux de la santé – FNORS
Haut conseil de la santé publique
Institut de recherche et documentation en économie de la santé – IRDES
Journal officiel de la Polynésie française
Présidence de la Polynésie française
Réseau d'évaluation en économie de la santé
Société française de biologie clinique
Société française de génie biologique et médical
Société française de médecine générale – SFMG
Société française de médecine prédictive et personnalisée

Adelaide Health Technology Assessment – AHTA
Agencia de Evaluación de Tecnología e Investigación Médicas de Cataluña
Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia
Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali
Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale

Agency for Healthcare Research and Quality – AHRQ
Alberta Heritage Foundation for Medical Research – AHFMR
Alberta Medical Association
American Academy of Pediatrics
American College of Medical Genetics and Genomics
American College of Physicians – ACP
American Congress of Obstetricians and Gynecologists – ACOG
American Medical Association
American Society of Human Genetics
American Society for Reproductive Medicine Ethics Committee
Assemblée fédérale - Parlement suisse
Association of Public Health Laboratories
Association of State and Territorial Health Officials
Association of Women's Health, Obstetric and Neonatal Nurses
Australia and New Zealand Horizon Scanning Network
Australian Clinical Practice Guidelines
Australian Health Ethics Committee
Australian Health Ministers' Advisory Council
Australian Law Reform Commission
Australian Safety and Efficacy Register of New Interventional Procedures – Surgical – ASERNIPS
Blue Cross Blue Shield Association – BCBS - Technology Evaluation Center
BioéthiqueOnline
BMJ Clinical Evidence
Bundesministerium für Gesundheit, Allemagne
Bundesministerium für Gesundheit und Frauen, Autriche
California Technology Assessment Forum – CTAF
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health – CADTH
Canadian Association of Research Ethics Boards
Canadian Bioethics Society
Canadian Institutes of Health Research
Canadian Pediatric Society
Canadian Task Force on Preventive Health Care
Centers for Disease Control and Prevention – CDC
Centre fédéral d'expertise des soins de santé – KCE
Centre for Clinical Effectiveness – CCE
Centre for Effective Practice

Centre for Ethics and Health
Centre for Health Economics
Centre for Reviews and Dissemination databases
CMA Infobase
Cochrane Library
College of Physicians and Surgeons of Alberta
Comitato Nazionale per la Bioetica
Comité consultatif de bioéthique de Belgique
Comité de España de Bioética
Comité Directeur pour la Bioéthique
Comité International de Bioéthique
Commission de l'éthique de la science et de la technologie
Commission nationale d'éthique dans le domaine de la médecine humaine
Conseil de l'Europe
Conseil fédéral, Suisse
Conseil supérieur de la santé, Belgique
Council of Australian Governments Health Council
Danish Council of Ethics
Department of Health, UK
Deutscher Ethikrat
European Society of Human Genetics
Euroscan
Federal Chancellery, Autriche
Finnish Society of Obstetrics and Gynaecology
Genetic Services Advisory Committee in Victoria
Genetic Society of Israel
Genome Canada
Global Ethics Observatory
Government of the Netherlands Guidelines and Protocols Advisory Committee – GPAC
Guidelines International Network – GIN
Gynécologie Suisse
Health Council of the Netherlands
Health Economics Resource Centre - University of York
Health Services Technology Assessment Text – HSTAT
Horizon Scanning Research & Intelligence Centre
Human Genetics Society of Australasia
IDEAS Economics and Finance Research - Base REPEC
Institut de recherche en santé publique de l'Université de Montréal
Institute for Clinical Evaluative Sciences – ICES
Institute for Clinical Systems Improvement – ICSI

Institute for Health Economics Alberta – IHE
Institut national d'excellence en santé et en services sociaux – INESSS
Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (Argentina)
Instituto Mexicano del Seguro Social
Instituto de Salud Carlos III
International Federation of Gynecology and Obstetrics – FIGO
International Society for Prenatal Diagnosis
Istituto Superiore di Sanità
Italian College of Fetal Maternal Medicine
Medical Services Advisory Committee – MSAC
Ministère de la Santé et des Services sociaux Québec
Ministère de la Santé et des Soins de longue durée de l'Ontario
Ministerio de Salud y Protección Social, Espagne
Ministero della Salute, Italie
National Advisory Board on Health Care Ethics
National Association for Down Syndrome
National Committee for Research Ethics in the Social Sciences and the Humanities
National Council on Ethics in Human Research
National Coordinating Centre for Health Technology Assessment – NCCHTA
National Down Syndrome Society
National Ethics Advisory Committee, New Zealand
National Guideline Clearinghouse – NGC
National Health and Medical Research Council – NHMRC
National Health Services, UK
National Health Services Economic Evaluation Database
National Health Services Evidence
National Health Services fetal anomaly screening programme
National Institute for Health and Clinical Excellence – NICE
National Newborn Screening and Genetics Resource Center
National Screening Unit, New Zealand
National Society of Genetic Counselors
New South Wales Department of Health
New Zealand Guidelines Group – NZGG
New Zealand Health and Disability Ethics Committees
New Zealand Health Technology Assessment – NZHTA
New Zealand Maternal Fetal Medicine Network

New Zealand Ministry of Health
Nordic Committee on Bioethics
Nordic Federation of Societies of Obstetric and Gynecology
Nordic Network of Fetal Medicine
Norsk Gynekologisk Forening
Nuffield Council on Bioethics
Office of Clinical Research and Bioethics Policy
Office fédéral de la santé publique
Ontario Health Technology Advisory Committee – OHTAC
Organisation de coopération et de développement économiques – OCDE
Panel on Research Ethics
Paediatric Society of New Zealand
Perinatal Services British Columbia
Provincial Council of Maternal Child Health
Public Health Agency of Canada
Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
Revue médicale Suisse
Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists
Royal College of General Practitioners
Royal College of Obstetricians and Gynaecologists – RCOG
Royal College of Pathologists of Australasia
Scottish Intercollegiate Guidelines Network – SIGN
Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (País vasco)
Singapore Ministry of Health
Social Care Institute
Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia
Società Italiana di Genetica Umana
Société des obstétriciens et gynécologues du Canada – SOGC
Société Suisse de Génétique Médicale
Society for Maternal Fetal Medicine
State of Israel Ministry of Health
Swedish Council on Health Technology Assessment – SBU
Swedish National Council on Medical Ethics
Swedish Society of Obstetrics And Gynecology
The Presidential Commission for the Study of Bioethical Issues
Tripdatabase
UK National Screening Committee
UNESCO Bioéthique
United States General Accounting Office
U.S. Preventive Services Task Force – USPSTF

Veterans affairs, Dep. Of Defense Clinical
practice guidelines
Virtual Academy Of Genetics

West Midlands Health Technology
Assessment Collaboration – WMHTA
World Association of Societies of Pathology
and Laboratory Medicine
World Health Organization
World Health Organization Ethics and
Health World Medical Association

► **Stratégie de recherche de la revue systématique de la littérature médico-économique**

Tableau 81. Stratégie de recherche - Medline - 01/12/2015

Items	#	Mots de recherche	Articles
Population	#1	"Prenatal Diagnosis"[MeSH] OR "Neonatal Screening"[Mesh]	69918
	#2	"non-invasive prenatal test"[TIAB] OR NIPT[TIAB] OR "non-invasive prenatal diagnosis"[TIAB] OR "non-invasive prenatal testing"[TIAB] OR ((prenatal[TIAB] OR neonatal[TIAB] OR cfDNA[TIAB] OR "cell free DNA"[TIAB] OR cffDNA[TIAB] OR "Cell free fetal DNA"[TIAB]) AND (diagnosis[TIAB] OR screening[TIAB] OR test[TIAB] OR testing[TIAB]))	61569
	#3	#1 OR #2	108782
	#4	"Trisomy"[Mesh] OR "Down Syndrome"[Mesh]	30657
	#5	"down syndrome"[TIAB] OR "trisomy 21"[TIAB] OR "Fetal trisomies"[TIAB] OR "Fetal trisomy"[TIAB]	14792
	#6	#4 OR #5	34715
	#7	#3 AND #6	7003
Evaluations économiques	#8	Costs and Cost Analysis[MeSH]	190523
	#9	cost?effectiv*[TIAB] OR cost?utilit*[TIAB] OR cost?benefit*[TIAB] OR economic?evaluation*[TIAB] OR cost?analys*[TIAB]	106048
	#10	Economics, Medical[MeSH] OR Economics, Hospital[MeSH] OR Economics, Pharmaceutical[MeSH] OR Economics, Nursing[MeSH] OR Health Care Costs[MeSH]	79919
	#11	Cost[TIAB] OR Costly[TIAB] OR Costs[TIAB] OR Costing[TIAB] OR price[TIAB] OR prices[TIAB] OR pricing[TIAB] OR economic*[TIAB] OR Pharmacoeconomic*[TIAB] OR "value for money"[TIAB] OR budget*[TIAB]	568588
	#12	#8 OR #9 OR #10 OR #11	664300
Termes combinés et limitations	#13	#7 AND #12	376
	#14	Filters activated: Publication date from 2013/11/01	61

Tableau 82. Stratégie de recherche - Embase - Avril 2015

Données économiques sur le dépistage de la trisomie par le test prénatal non invasif
Langue : pas de limite
Date limite : 01/2013 – 04/2015
Nb de références : 34 (après dédoublement avec références de Medline)
Termes utilisés :
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 EMB.EXACT("non invasive measurement") 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(pharmaco-economic*) 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))

Données économiques sur le dépistage (toute méthode) de la trisomie

Langue : pas de limite

Date limite : 01/2013 – 04/2015

Nb de références : 7 (après dédoublement avec références de Medline et références de la partie ci-dessus)

Termes utilisés :

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("Mass Screening") OR MESH.EXACT.EXPLODE("Diagnosis") OR MESH.EXACT.EXPLODE("Prenatal Diagnosis") OR QU(diagnosis) OR MESH.EXACT.EXPLODE("Ultrasonography, Prenatal") OR MESH.EXACT("Cervical Length Measurement") OR MESH.EXACT("Nuchal Translucency Measurement") OR MESH.EXACT.EXPLODE("Biological Markers") OR MESH.EXACT.EXPLODE("Chorionic Gonadotropin") OR MESH.EXACT("alpha-Fetoproteins") OR MESH.EXACT("Pregnancy-Associated Plasma Protein-A") OR MESH.EXACT.EXPLODE("Inhibins") OR MESH.EXACT("Estradiol") OR MESH.EXACT("Chorionic Villi Sampling") OR

MESH.EXACT("Amniocentesis") OR MESH.EXACT.EXPLODE("In Situ Hybridization, Fluorescence") OR
EMB.EXACT.EXPLODE("mass screening") OR EMB.EXACT.EXPLODE("diagnosis") OR EMB.EXACT.EXPLODE("prenatal
diagnosis") OR EMB.EXACT.EXPLODE("fetus echography") OR EMB.EXACT("cervical length measurement") OR
EMB.EXACT("nuchal translucency measurement") OR EMB.EXACT("biological marker") OR EMB.EXACT("chorionic
gonadotropin") OR EMB.EXACT("alpha fetoprotein") OR EMB.EXACT("pregnancy associated plasma protein A") OR
EMB.EXACT("inhibin") OR EMB.EXACT("estradiol") OR EMB.EXACT("chorion villus sampling") OR
EMB.EXACT.EXPLODE("amniocentesis") OR EMB.EXACT("fluorescence in situ hybridization") OR TI,AB(screen*) OR
TI,AB(test) OR TI,AB(tests) OR TI,AB(testing) OR TI,AB(detection*) OR TI(diagnos*) OR TI,AB(ultrasonic*) OR
TI,AB(ultrasonography) OR TI,AB(cervical PRE/0 length) OR TI,AB(nuchal PRE/0 translucency) OR TI,AB(nuchal PRE/0 fold)
OR TI,AB(biological PRE/0 marker*) OR TI,AB(serum PRE/0 marker*) OR TI,AB(urine PRE/0 marker*) OR TI,AB(chorionic
PRE/0 gonadotropin) OR TI,AB(choriogonadotropin) OR TI,AB(choriagonin) OR TI,AB(alphafetoprotein*) OR TI,AB(alphaa-
fetoprotein*) OR TI(AFP) OR TI,AB(alphafoetoprotein*) OR TI,AB(alphaa-foetoprotein*) OR TI,AB(alfafetoprotein*) OR
TI,AB(alfa-fetoprotein*) OR TI,AB(alfafoetoprotein) OR TI,AB(alfa-foetoprotein*) OR TI,AB(pregnancy-associated PRE/0 plasma
PRE/0 protein) OR TI(PAPP) OR TI,AB(oestradiol) OR TI,AB(estradiol) OR TI,AB(inhibin*) OR TI,AB(chorionic PRE/0 villi
PRE/0 sampling*) OR TI,AB(chorionic PRE/0 villi PRE/0 biops*) OR TI,AB(amniocentes*) OR TI,AB(fluorescenc? PRE/0 in
PRE/0 situ PRE/0 hybridization*) OR TI,AB(FISH PRE/0 technic*)
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))

Tableau 83 Stratégie de recherche - CRD - 01/12/2015

NHS HTA	Mots de recherche	Articles
#1	MeSH DESCRIPTOR Prenatal Diagnosis EXPLODE ALL TREES	58
#2	MeSH DESCRIPTOR Down Syndrome EXPLODE ALL TREES	19
#3	#1 AND #2 IN HTA	4
NHS EED	Mots de recherche	Articles
#1	MeSH DESCRIPTOR Prenatal Diagnosis EXPLODE ALL TREES	58
#2	MeSH DESCRIPTOR Down Syndrome EXPLODE ALL TREES	19
#3	#1 AND #2 IN NHSEED	8

Tableau 84 Recherches manuelles - 02/12/2015

Agences membres de l'INAHTA
AETS - Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, SPAIN
AETSA - Andalusian Agency for Health Technology Assessment, SPAIN
Agenas - The Agency for Regional Healthcare, ITALY
AHRQ – Agency for Healthcare Research and Quality, USA
AHTA – Adelaide Health Technology Assessment, AUSTRALIA
AHTAPol – Agency for Health Technology Assessment in Poland, POLAND
AQuAS – Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya, SPAIN
ASERNIP-S – Australian Safety and Efficacy Register of New Interventional Procedures -Surgical, AUSTRALIA
ASSR – Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale (Regional Agency for Health and Social Care), ITALY
AVALIA-T – Galician Agency for Health Technology Assessment, SPAIN
CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CANADA
CDE – Center for Drug Evaluation, Taiwan, REPUBLIC OF CHINA
CEDIT - Comité d'Evaluation et de Diffusion des Innovations Technologiques, FRANCE
CEM – Inspection générale de la sécurité sociale (IGSS), Cellule d'expertise médicale, LUXEMBOURG
CENETEC – Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud, MEXICO
CONITEC – National Committee for Technology Incorporation, BRAZIL
CMerC – Charlotte Maxeke Research Consortium, SOUTH AFRICA
CRD – Centre for Reviews and Dissemination, UNITED KINGDOM
DAHTA @ DIMDI - German Agency for HTA at the German Institute for Medical Documentation and Information, GERMANY
DECIT-CGATS – Coordenação Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde – CGATS, Departamento de Ciência e Tecnologia – DECIT, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos – SCTIE, BRAZIL
FinOHTA - Finnish Office for Health Technology Assessment, FINLAND
G-BA – The Federal Joint Committee (Gemeinsamer Bundesausschuss), GERMANY
GÖG – Gesundheit Österreich GmbH, AUSTRIA
HAD-MSP-Uruguay – Health Assessment Division, Ministry of Public Health, URUGUAY
HAS – Haute Autorité de Santé, FRANCE
HCT-NHSRC – Division of Healthcare Technology, National Health Systems Resource Center, New Delhi, INDIA
HealthPACT – Health Policy Advisory Committee on Technology, AUSTRALIA
HIQA – Health Information and Quality Authority, IRELAND
HIS – Healthcare Improvement Scotland, UNITED KINGDOM
HQO – Evidence Development and Standards Branch, CANADA

HTA-HSR/DHTA – HTA & Health Services Research, DENMARK
IECS – Institute for Clinical Effectiveness and Health Policy, ARGENTINA
IETS – Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud, COLOMBIA
IHE - Institute of Health Economics, CANADA
INASanté – National Instance for Accreditation in Health Care, TUNISIA
INESSS – Institut national d'excellence en santé et en services, CANADA
IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, GERMANY
KCE – Belgian Health Care Knowledge Centre, BELGIUM
LBI-HTA – Ludwig Boltzmann Institute for Health Technology Assessment, AUSTRIA
MaHTAS – Health Technology Assessment Section, Ministry of Health Malaysia, MALAYSIA
MTU-SFOPH – Medical Technology Unit – Swiss Federal Office of Public Health, SWITZERLAND
NECA – National Evidence-based healthcare Collaborating Agency, KOREA
NHC – New Zealand National Health Committee, NEW ZEALAND
NHMRC CTC – NHMRC Clinical Trials Centre, AUSTRALIA
NIHR – National Institute for Health Research, UNITED KINGDOM
NOKC – Norwegian Knowledge Centre for the Health Services, NORWAY
OSTEBA – Basque Office for Health Technology Assessment, SPAIN
RCHD-CS – Ministry of Public Health of the Republic of Kazakhstan, Republican Centre for Health Development, Centre of Standardization, HTA department, KAZAKHSTAN
SBU – Swedish Council on Technology Assessment in Health Care, SWEDEN
UCEETS – The National Coordination Unit of Health Technology Assessment and Implementation, ARGENTINA
UVT – HTA Unit in A. Gemelli Teaching Hospital, ITALY
VASPVT – State Health Care Accreditation Agency under the Ministry of Health of the Republic of Lithuania, LITHUANIA
ZIN – Zorginstituut Nederland, THE NETHERLANDS
ZonMw – The Netherlands Organisation for Health Research and Development, THE NETHERLANDS
Autres agences
ICTAHC Israel Center for Technology Assessment in Health Care Israel
MSAC Medicare Services Advisory Committee Australia
NHS QIS Quality Improvement Scotland United Kingdom
BCBS TEC Blue Cross and Blue Shield Association's Technology Evaluation Center (TEC) USA
CHE Centre for Health Economics United Kingdom
FDA U.S. Food and Drug Administration USA
NHS National Health Service United Kingdom
NICE National Institute for Clinical Excellence United Kingdom
PHARMAC Pharmaceutical Management Agency New Zealand

Annexe 3. Annexe de l'actualisation du volet-1

► Sources des différentes données épidémiologiques françaises sur la trisomie 21 et son dépistage

Les données épidémiologiques françaises et d'activité du dépistage sont issues de différentes sources : l'Agence de la biomédecine (ABM), l'Association des cytogénéticiens de langue française (ACLF), le Club des utilisateurs de BioNuQual (CUB), la Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (Drees), l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm), l'Institut de veille sanitaire (InVs), le réseau européen de registres de malformations (*European surveillance of congenital anomalies, Eurocat*⁷⁶) et l'Institut national de la statistique et des études économiques (INSEE).

Données épidémiologiques des registres de malformations congénitales à l'échelon locorégional

Le nombre de nouveau-nés, vivants ou mort-nés, porteurs d'une T21 n'est pas connu pour la France entière, mais des estimations nationales de la prévalence peuvent être obtenues par projection à partir des données des registres français de malformations congénitales qui couvrent 22 % des naissances en France et intègrent les maternités de 19 départements⁷⁷. Ces registres enregistrent en continu les cas de malformations et d'anomalies chromosomiques pour tous les nouveau-nés vivants ou morts et pour les interruptions médicales de grossesse (IMG) liées à des malformations⁷⁸ (exclusion des fausses couches spontanées). Les données produites par ces registres sont intégrées dans Eurocat. Les dernières estimations sont disponibles pour les années 2011-2012 dans les rapports d'activité des registres pour l'InVS⁷⁹ et dans le cadre de l'Eurocat⁸⁰.

Données des enquêtes nationales périnatales

Les enquêtes nationales périnatales, faites à intervalles réguliers, permettent de suivre l'évolution des principaux indicateurs périnataux, relatifs à la santé, aux pratiques médicales et aux facteurs de risque, et de fournir des données spécifiques, telles que les examens de dépistage et de diagnostic de la T21⁸¹. L'enquête est coordonnée à l'échelon national par la Drees et par l'Inserm. Ces enquêtes portent sur un échantillon⁸² d'enfants nés vivants ou mort-nés dont les résultats sont extrapolés à la population générale. Les informations sont recueillies à partir du dossier médical des maternités et d'un interrogatoire des femmes en suites de couches. Le dernier rapport de l'enquête nationale périnatale a été édité en 2010 et ne permet pas un recul suffisant pour évaluer la mise en place des examens de dépistage du risque de T21 au premier trimestre. Les résultats de l'enquête actualisée de 2016 seront publiés courant 2017.

⁷⁷ Antilles (Martinique, Guadeloupe), Auvergne (Allier, Cantal, Haute-Loire, Puy-de-Dôme), Bretagne (Ille-et-Vilaine, Côtes d'Armor, Finistère et Morbihan), Paris, la Réunion (île de la Réunion), Rhône-Alpes (Isère, Rhône, Savoie, Loire). Ces registres ont été mis en place par l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm) et coordonnés par l'Institut de veille sanitaire (InVS) dans le cadre d'un projet européen.

⁷⁸ Tous les diagnostics de T21 posés soit en anténatal soit en postnatal, quels que soient le terme et le statut vital du fœtus ou de l'enfant, avec vérification du caryotype. En cas de refus parental de pratiquer un caryotype, une confirmation clinique du diagnostic est requise. Une validation est faite avec les données du Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) (résumés d'unité médicale [RUM] de la mère et de l'enfant).

⁷⁹ Disponible sur le site de l'InVS (204) : <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Malformations-congenitales-et-anomalies-chromosomiques/Donnees>

⁸⁰ Données standardisées et disponibles sur le site : www.eurocat-network.eu.

⁸¹ Les questions posées concernent la mesure de la clarté nucale à l'échographie, le dépistage sanguin de la trisomie 21, le diagnostic prénatal (amniocentèse, choriocentèse) et le motif de l'amniocentèse dans le cas où celle-ci avait été réalisée.

⁸² La population d'analyse porte sur un échantillon de 15 418 enfants et 15 187 femmes. Les données sont extrapolées à la population générale.

Données d'activité du dépistage et du diagnostic prénatal

L'ensemble des laboratoires de cytogénétique et de biochimie prénatale en France est tenu de faire un bilan annuel d'activité qui est transmis de façon agrégée à l'ABM depuis 2009 (article L. 2131 2 du CSP).

Ce recueil a pour objectif d'évaluer l'impact de la stratégie de dépistage mise en place en 2009 sur les indicateurs suivants :

- fréquence des tests de dépistage positifs selon les tests réalisés ;
- fréquence des prélèvements invasifs selon les tests qui ont conduit à les réaliser ;
- nombre de diagnostics cytogénétiques prénatals d'anomalies chromosomiques en fonction des indications (marqueurs sériques positifs / CN \geq 3,5mm / autres...) ;
- valeur prédictive des tests de dépistage.

La synthèse des résultats est publiée dans le rapport médical et scientifique annuel de l'Agence de la bio-médecine.

Données de qualité des paramètres entrant dans le calcul de risque de dépistage combiné du 1^{er} trimestre de la T21

Les caractéristiques des paramètres du dépistage combiné du 1^{er} trimestre en termes de mesure de la clarté nucale et de dosage des marqueurs sériques⁸³ sont recueillies individuellement pour chaque femme enceinte participant au dépistage prénatal de la T21, auprès des laboratoires de biochimie prénatale, dans le cadre du dispositif de surveillance mis en place par l'ABM en 2010 et entériné par l'arrêté du 27 mai 2013 définissant les règles de bonne pratique en matière de dépistage et de diagnostic prénatal avec utilisation des marqueurs sériques maternels de la T21. Cette source de données fournit un suivi de l'activité des échographistes à destination des réseaux santé en périnatalité et notamment des informations exhaustives sur le nombre et le type de tests de dépistage réalisés et le nombre de femmes considérées à haut risque de T21⁸⁴. Elle permet également de comparer les valeurs médianes des mesures observées par rapport aux valeurs attendues, et d'identifier l'impact d'éventuelles sources de variation telles que le nombre d'années d'activité des échographistes, le choix des logiciels.

En parallèle, des données du parcours du dépistage et diagnostic de la T21 chez la femme enceinte sont disponibles à travers la base BioNuQual, données gérées par le Club des utilisateurs de BioNuQual (association regroupant le CFEF, le CNGOF et le CEPPIM) et issues des données transmises par l'ensemble des échographistes ayant réalisé au moins 50 échographies par an et pour qui 100 % des résultats du caryotype foetal pour les femmes à haut risque étaient disponibles. Cette base porte ainsi sur 197 417 patientes ayant fait un dépistage combiné du premier trimestre entre 2010 et 2014 (près de 9 % de la population générale), dont 2,7 % femmes enceintes avec un risque de T21 \geq 1/250. Dans cette base, les données de mesures des échographistes et des biologistes pour le test de dépistage standard sont appariées individuellement aux données de parcours de dépistage. Il s'agit du seul jeu de données présentant, selon le niveau de risque (haut et bas risque), le parcours de dépistage et diagnostic prénatal de la femme enceinte avec les mesures des échographistes et des biologistes. Mais le niveau d'exhaustivité génère de l'incertitude sur les résultats. Toutefois, les résultats des mesures dans cette base sont similaires à ceux observés en population générale en France (données ABM). Il permet toutefois de donner une indication sur la performance du dépistage combiné du 1^{er} trimestre par rapport à celle attendue et d'évaluer l'impact des mesures sur la performance de la stratégie actuelle.

Données des diagnostics cytogénétiques postnatals de trisomie 21

Le bilan d'activité des laboratoires de cytogénétique postnatale, portant sur les enfants nés vivants ou mort-nés en France, est recueilli par l'ABM annuellement sous forme agrégée, permettant de dénombrer les naissances d'enfants porteurs d'une trisomie 21 de façon exhaustive.

⁸³ Mesures échographiques (CN, LCC, MoM CN), marqueurs sériques maternels biochimiques (MoM PAPP-A et MoM β hCG) et le score de risque de trisomie 21 en fonction de l'âge de la mère.

⁸⁴ Absence de données sur l'issue de la grossesse.

Une étude épidémiologique a été réalisée par l'Association des cytogénéticiens de langue française (ACLF) en collaboration avec l'Agence de la biomédecine, permettant de dénombrer les cas de diagnostics postnatals de trisomie 21 chez les enfants dont la mère avait eu un résultat de test de dépistage faussement négatif. Le parcours de dépistage des mères (enfants ≤ 1 an nés en France avec T21) a été renseigné dans 60 % à 70 % des cas. Une estimation des taux de détections a été réalisée pour l'ensemble de la période étudiée (2010-2012) sur les diagnostics de T21 réalisés en postnatal.

Cette enquête permet d'estimer le nombre de diagnostics cytogénétiques et des cas de T21 diagnostiqués à la suite d'un test de dépistage positif ou négatif, de définir les profils des cas avec/sans dépistage par marqueurs sériques, le type et le résultat des tests (positifs / négatifs). La répartition de ces profils reste stable pour les différents jeux de données (2010-2012, 2014). Par ailleurs, il permet de donner une estimation de la sensibilité des tests de dépistage par marqueurs sériques (MS) maternels, par rapprochement des diagnostics de T21 prénatals et postnatals après tests par MS maternels.

Tableau 85 Sources des informations sur le dépistage standard en France

Source d'information	Gestionnaire coordinateur	Objectifs	Type de recueil	Type de données	Période	Population d'étude	Origine des données	Indicateurs produits	Avantages Points de vigilance
Registre des malformations	Inserm, InVS	Surveillance épidémiologique Évaluation des politiques de santé publique (incidence).	Individuel, locorégional, en continu	Données épidémiologiques.	2008, 2011 à 2012	Naissances (vivantes ou mort-nés), IMG pour malformation.	Maternités publiques et privées, CPDPN, données du PMSI.	Estimation du nombre de nouveau-nés porteurs de T21, du nombre d'IMG pour T21, de la prévalence de la T21.	Données couvrant 22 % des naissances en France et intégrant les maternités de 19 départements.
Enquêtes nationales périnatales (ENP)	Drees	Évaluation des politiques de santé publique et de l'organisation.	Individuel, national, échantillon annuel.	Données épidémiologiques de santé.	1995, 1998, 2003, 2010	Naissances (vivantes ou mort-nés), IMG pour malformation.	Maternités publiques et privées, femmes enceintes.	Taux d'amniocentèses, nombre d'échographies avec mesure de la clarté nucale, nombre de prélèvements sanguins pour le dosage des marqueurs sériques du dépistage standard par région.	La dernière enquête de 2010 ne permet pas un recul suffisant pour évaluer la mise en place du dépistage combiné du 1 ^{er} trimestre. La nouvelle enquête de 2016 sera publiée courant 2017.
Bilan annuel des laboratoires de cytogénétique et de biochimie prénatale	ABM	Évaluation des pratiques et de leur impact (bilan d'activité de dépistage prénatal).	Agrégé, national, annuel.	Données d'activité de dépistage.	2007 à 2014	Femmes enceintes ayant recours au dépistage prénatal.	Laboratoires de cytogénétique et de biochimie prénatale.	Nombre de femmes dépistées par type d'examen quelle que soit la procédure de dépistage standard, nombre de femmes ayant eu un test de dépistage standard positif, valeur prédictive des différentes procédures de dépistage, nombre de femmes avec un caryotype fœtal confirmant le T21, nombre de diagnostics prénatals de T21.	Données en vie réelle au niveau national. Pas de recueil systématique sur les issues des grossesses.

Place des tests ADN libre circulant dans le sang maternel dans le dépistage de la T21 foetale

Bilan des mesures des échographies et des marqueurs sériques	ABM	Évaluation de la qualité des pratiques et de l'organisation (suivi de l'activité des échographistes à destination des réseaux de périnatalité).	Individuel, national, semestriel.	Données d'évaluation de la qualité des pratiques.	2010 à 2014	2010-2012 : femmes ayant fait un dépistage combiné du 1 ^{er} trimestre. À partir du second semestre 2013 : toute femme ayant fait un dépistage de la T21 (hors grossesses gémeillaires).	Laboratoires de biochimie prénatale.	Analyse des disparités régionales par région et par réseau et organisme agréé pour les données suivantes : échographie du 1 ^{er} trimestre, marqueurs sériques, score de risque de T21, examen de cytogénétique prénatal, diagnostic de T21, numéro de l'échographiste.	Pas de données exhaustives sur les marqueurs sériques du 2 ^e trimestre (dépistage séquentiel intégré et marqueurs sériques seuls au 2 ^e trimestre).
Bilan annuel des laboratoires de cytogénétique postnatale	ABM	Évaluation des pratiques et de leur impact (bilan d'activité des laboratoires de cytogénétique postnatale).	Agrégé, national, annuel.	Données d'activité de dépistage	2007 à 2015	Femmes ayant accouché.	Laboratoires de cytogénétique postnatale.	Nombre de naissances avec T21. Profil des cas : avec/sans dépistage par marqueurs sériques, type et résultat des tests (positifs/négatifs).	Recueil exhaustif du nombre de naissances avec T21.

Place des tests ADN libre circulant dans le sang maternel dans le dépistage de la T21 foetale

Enquête postnatale de l'ACLF	ABM, ACLF	Évaluation des pratiques et de leur impact (estimation de la performance du dépistage).	Agrégé, national, annuel.	Données d'activité de dépistage et diagnostic et parcours de dépistage.	2010 à 2012, 2014	Naissances (vivantes ou mort-nés) avec T21.	Laboratoires de cytogénétique postnatale.	Par rapprochement des diagnostics de T21 prénatals et postnatals après tests par marqueurs sériques : nombre de diagnostics cytogénétiques et de cas de T21 diagnostiqués à la suite d'un test positif ou négatif.	Pas d'exhaustivité des parcours Répartition des profils stable pour les années 2010-2012, et 2014. Enquête nationale rétrospective de suivi de grossesses des femmes ayant accouché d'un enfant porteur de T21.
Données du Club des utilisateurs de BioNuQual	CUB	Évaluation des pratiques et de leur impact.	Individuel, échantillon, en continu.	Données d'activité de dépistage et parcours de dépistage.	2010 à 2016	Femmes enceintes ayant recours au dépistage prénatal.	Echographistes ayant réalisé au moins 50 échographies par an (2010-2014 : 197 417 femmes ayant fait un dépistage combiné du 1 ^{er} trimestre).	Sensibilité du dépistage prénatal de T21 standard. Profil des cas : avec/sans dépistage par marqueurs sériques, le type et le résultat des tests (positifs / négatifs). Données portant sur les programmes d'assurance qualité concernant la mesure de la clarté nucale.	Critère de sélection : échographistes ayant réalisé au moins 50 échographies/an, risque combiné exclusif, 100 % de résultats du caryotype foetal pour les femmes à haut risque de T21. Issues de grossesse exhaustives uniquement selon le critère de sélection de l'échantillon (10 % de la population générale). La population sélectionnée apparaît comparable à la population générale sur les indicateurs recherchés (distribution du calcul de risque, MoM de la CN). Appariement des indicateurs de mesures du test de dépistage standard et de l'issue de grossesse.
ABM : Agence de biomédecine ; ACLF : Association des cytogénéticiens de langue française ; CPDPN : Centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal ; CUB : Club des utilisateurs ; CN : Clarté nucale ;									

Drees : Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques ; IMG : Interruption médicale de grossesse ; Inserm : Institut national de la santé et de la recherche médicale ; InVS : Institut de veille sanitaire ; PMSI : Programme de médicalisation des systèmes d'information.

► Résultats de l'actualisation des données sur le dépistage standard de la T21 en France

Tableau 86 Évolution de l'activité de dépistage et de diagnostic prénatal en France de 2009 à 2014

	2009	2010	2011	2012 ^f	2013	2014
Nombre d'accouchements issus de grossesses monofœtales ^(a)	807 525	812 117	802 605	801 609	791 903	798 333
Nombre d'accouchements de grossesse multiple ^(a)	13 445	14 586	14 343	13 837	13 898	14 300
Nombre de naissances ^(a)	834 622	841 563	831 513	829 508	819 917	827 128
Nombre de naissances issues de grossesses monofœtales ^(a)	807 525	812 117	802 605	801 609	791 903	798 333
Nombre d'attestations de particulière gravité délivrées en vue d'une IMG ^(b)	-	7 141	7 211	7 406	7 552	7 422
Nombre de femmes dépistées par une procédure de dépistage standard de la T21 ^(b)	673 444	716 149	695 072	687 986	700 842	688 671
Nombre de femmes dépistées pour la T21 /(nombre d'accouchements issus de grossesses monofœtales+IMG)	83,4 %	87,4 %	85,8 %	85,0%	87,7 %	85,5 %
Nombre de femmes dépistées par un dépistage combiné du 1^{er} trimestre ^(b) :	12 815 ^s	290 801	452 845	483 091	509 122	521 456
- Nombre femmes dépistées pour la T21 /(nombre d'accouchements issus de grossesse monofœtales +IMG)	-	35,5 %	55,9 %	59,7 %	63,7 %	64,7 %
- Nombre femmes dépistées pour la T21 /nombre total de femmes enceintes dépistées pour la T21 toutes procédures de dépistage standard	-	40,6 %	65,2 %	70,2 %	72,6 %	75,7 %
Nombre de femmes dépistées par un dépistage séquentiel intégré ^(b)	-	56 248	69 286	79 437	83 334	73 283
Nombre de femmes dépistées par les marqueurs sériques seuls au 2^e trimestre ^(b)	660 629	369 100	172 941	125 458	108 386	93 932
Nombre de femmes enceintes ayant un risque de T21 \geq 1/250 ^(b) identifiées par une procédure de dépistage standard :	58 941	45 260	31 132	27 864	28 415	27 982
- Dépistage combiné du 1 ^{er} trimestre		10 898	12 494	13 398	14 763	16 363
- Dépistage séquentiel intégré	-	2 158	2 300	2 253	2 666	2 350
- Dépistage par les marqueurs sériques seuls au 2 ^e trimestre		32 204	16 338	12 213	10 986	9 269
% de femmes enceintes ayant un risque de T21 \geq 1/250 ^(b) identifiées par une procédure de dépistage standard :	8,8 %	6,3 %	4,5 %	4,1 %	4,1 %	4,1 %
- Dépistage combiné du 1 ^{er} trimestre		3,7 %	2,8 %	2,8 %	2,9 %	3,1 %
- Dépistage séquentiel intégré	-	0,6 %	1,3 %	1,8 %	2,5 %	2,5 %
- Dépistage par les marqueurs sériques seuls au 2 ^e trimestre		71,2 %	52,5 %	43,8 %	38,7 %	33,1 %
Répartition des indications de caryotypes fœtaux ^(b)	79 105	55 594	45 127	41 798	42 731	38 541

Place des tests ADN libre circulant dans le sang maternel dans le dépistage de la T21 foetale

- Femmes enceinte ayant un risque de T21 \geq 1/250 quelle que soit la procédure de dépistage standard	33 135	28 223	22 183	20 048	21 362	18 560
- Femmes enceinte ayant un risque de T21 \geq 1/250 après un dépistage combiné du 1 ^{er} trimestre		5 206	8 915	10 547	11 814	11 372
- Femmes enceinte ayant un risque de T21 \geq 1/250 après un dépistage séquentiel intégré	-	1 692	2 067	1 532	1 984	1 419
- Femmes enceinte ayant un risque de T21 \geq 1/250 après un dépistage par les marqueurs sériques seuls au 2 ^e trimestre		16 601	9 929	7 801	7 468	5 661
- Femmes enceinte ayant un risque de T21 \geq 1/250 après un dépistage standard de la T21 (procédure non précisée)	33 135	4 724	1 272	168	96	108
- Clarté nucale augmentée (de façon isolée) avant 13 SA+6 j	5 359	4 307	3 639	3 473	3 650	3 147
- Autres signes d'appel échographiques	12 140	12 017	11 419	11 580	11 615	11 484
- Âge maternel isolé ou sans motif médical	24 278	6 615	3 385	2 418	1 770	1 173
- Test ADNlcT21 ^S positif	-	-	-	-	-	94
- Autres	37 328	32 655	26 684	24 327	25 696	22 643
% (nombre de prélèvements invasifs pour caryotype foetal / nombre d'accouchements issus de grossesses monofœtales)	9,8 %	6,8 %	5,6 %	5,2 %	5,4 %	4,8 %
Taux de recours au caryotype foetal chez les femmes enceintes ayant un risque de T21 \geq 1/250 par une procédure de dépistage standard : nombre de caryotypes foetaux / nombre de femmes enceintes ayant un risque \geq 1/250)^(b) :	74,5 %	81,4 %	69,0 %	66,7 %	66,5 %	72,6 %
- Nombre de caryotypes foetaux / nombre de femmes enceintes ayant un risque \geq 1/250 après un dépistage combiné du 1 ^{er} trimestre.		47,8 %	71,4 %	78,7 %	80,0 %	69,5 %
- Nombre de caryotypes foetaux / nombre de femmes enceintes ayant un risque \geq 1/250 après un dépistage séquentiel intégré.	74,5 %	78,4 %	89,9 %	68,0 %	74,4 %	60,4 %
- Nombre de caryotypes foetaux / nombre de femmes enceintes ayant un risque \geq 1/250 après un dépistage par les marqueurs sériques seuls du 2 ^e trimestre.		51,5 %	60,8 %	63,9 %	68,0 %	61,1 %
Nombre de diagnostics prénatals de T21 selon l'indication^(b) :	1 918	1 934	1 946	1 971	1 976	1 956
- Femmes enceintes ayant un risque de T21 \geq 1/250 après un dépistage combiné du 1 ^{er} trimestre		284	532	591	675	637
- Femmes enceintes ayant un risque de T21 \geq 1/250 après un dépistage séquentiel intégré	-	55	54	61	64	32
- Femmes enceintes ayant un risque de T21 \geq 1/250 après un dépistage par les marqueurs sériques seuls au 2 ^e trimestre		285	185	150	112	89
- Femmes enceintes ayant un risque de T21 \geq 1/250 après un dépistage standard de la T21 (procédure non précisée)	429	87	29	0	1	0
- Clarté nucale augmentée de façon isolée avant 13 SA+6 j	584	670	597	626	628	599
- Autres signes d'appel échographiques	490	451	480	492	457	477

Place des tests ADN libre circulant dans le sang maternel dans le dépistage de la T21 fœtale

- Âge maternel	382	67	29	16	16	13
- Test ADNlcT21 [§] positif	0	0	0	0	0	68
- Autres indications	33	35	40	35	23	41
Nombre de diagnostics T21 confirmés / nombre de caryotypes fœtaux	2,42 %	3,48 %	4,31 %	4,72 %	4,62 %	5,08 %

§ : Recueil non exhaustif.

§ : Deux laboratoires de génétique moléculaire ont déclaré leurs données pour l'année 2014.

μ : Les différentes indications étant exclusives (1 seule indication par prélèvement).

£ : Concernant l'activité 2012, un laboratoire n'a transmis que le nombre total de trisomies 21 diagnostiquées (n = 6) sans préciser les indications de prélèvement qui ont conduit à la réalisation du caryotype foetal

Sources :

(a) : Insee, statistique de l'état civil. Les accouchements comptabilisés sont ceux qui donnent naissance à au moins un enfant déclaré à l'état civil, qu'il soit vivant ou sans vie au moment de la naissance. Pour ces accouchements, tous les enfants déclarés à l'état civil sont pris en compte (en 2014, 818 565 enfants nés vivants et 8 563 enfants sans vie). Données sur la France entière hors Mayotte jusqu'en 2013 et inclusion de Mayotte à partir de 2014.

(b) : Données issues des laboratoires de biochimie ou de cytogénétique transmises à l'Agence de la biomédecine de 2014, https://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2015/donnees/diag-prenat/01-diag_prenat/synthese.htm.

► **Données sur le diagnostic postnatal de la trisomie 21 en France**

Tableau 87 Évolution du nombre de trisomies 21 diagnostiquées par caryotype postnatal en France de 2010 à 2014

	2010	2011	2012	2013	2014
Nombre de cas de trisomie 21 diagnostiquées par caryotype postnatal * (naissances vivantes)	453	535	488	500	563

*Diagnostic postnatal de trisomies 21 d'enfants nés vivants en France sans diagnostic prénatal

Source : Données issues des laboratoires de biochimie ou de cytogénétique transmises à l'Agence de la biomédecine de 2014, https://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2015/donnees/diag-prenat/01-diag_prenat/synthese.htm

► Recommandations et avis internationaux sur la place des tests ADNlcT21 dans la stratégie du dépistage de la T21

Les recommandations internationales sur les tests ADN libre circulant de la T21 ont été analysées selon une grille d'analyse standardisée qui concernait les points suivants :

- population concernée et professionnels cibles ;
- contexte de soin et questions traitées par la recommandation ;
- sources d'information et période de recherche de la littérature ;
- critères d'inclusion et d'exclusion des études ;
- modalité de résolution des désaccords et biais de sélection discutés ;
- système de gradation de la recommandation ;
- conclusions en adéquation avec les résultats des études et leur niveau de preuve.

Dès lors que la méthode d'élaboration n'était pas détaillée, les données scientifiques sous-tendant l'argumentaire non clairement présentées et que la qualité des données n'était pas cotée, la publication a été classée en « avis d'experts ».

Tableau 88 Liste des recommandations et avis d'institutions ou de sociétés savantes sur la place du test ADNlcT21 dans la stratégie du dépistage de la T21 de 2012 à novembre 2016

Pays, année	Institution, référence	Caractérisation
Recommandations d'institutions ou de sociétés savantes		
Australie, 2013	<i>Health Policy Advisory Committee on Technology, 2013 (51)</i>	Méthodologie peu détaillée. Présentation détaillée des résultats.
Australie-Nouvelle-Zélande, 2015	<i>Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists, 2015 (38)</i>	Pas de détail sur la méthodologie ou sur les données. Recommandations gradées.
Belgique, 2014	<i>Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE), 2014 (50)</i>	Recommandation intégrant un modèle économique. Méthodologie détaillée et explicite. Recommandations non gradées.
	<i>Conseil supérieur de la santé (CSS), 2014 (53)</i>	Méthodologie détaillée et explicite. Recommandations non gradées.
Canada, 2014	<i>Institute for Health Economics, 2014 (52)</i>	Recommandations intégrant un modèle économique. Méthodologie détaillée et explicite. Recommandations non gradées.

Place des tests ADN libre circulant dans le sang maternel dans le dépistage de la T21 foetale

Canada, 2013	<i>Société des obstétriciens et gynécologues du Canada (SOGS), 2013 (36)</i>	Méthodologie détaillée et explicite. Présentation détaillée des résultats. Recommandations gradées.
États-Unis, 2013	<i>BlueCross BlueShield Association , 2013 (40)</i>	Méthodologie détaillée et explicite. Recommandations non gradées.
États-Unis, 2012	<i>California Technology Assessment Forum, 2012 (39)</i>	Méthodologie peu détaillée. Recommandations non gradées.
Groupement international d'experts, 2015	<i>International Society for Prenatal Diagnosis (ISPD)*, 2015 (43)</i>	Méthodologie peu détaillée. Recommandations non gradées.
Canada, 2016	<i>Perinatal Services BC , 2016(37)</i>	Méthodologie peu détaillée.
Italie, 2015	<i>Ministero della Salute , 2015 (49)</i>	Méthodologie peu détaillée.
Suède, 2016	<i>Swedish Society of Obstetrics And Gynecology, 2016 (30)</i>	Méthodologie peu détaillée. Recommandations gradées.
Avis d'institutions ou de sociétés savantes		
Canada, 2014, 2016	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2014 (205)</i> <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 2016 (55)</i>	Ce n'est pas une recommandation mais une analyse critique de la littérature.
France, 2016	<i>Collège national des gynécologues et obstétriciens français, 2016 (26)</i>	Avis d'experts.
France, 2015	<i>Association des cytogénétiiciens de langue française. Version 1, 2015 (206)</i> <i>Association des cytogénétiiciens de langue française. Version 2, 2014 (25)</i>	Avis d'experts.
Europe, 2014	<i>International Society for Ultrasound in Obstetrics and Gynecology 2014 (44)</i>	Avis d'experts.
Europe & États-Unis, 2015	<i>European Society of Human Genetics (ESHG)[†] / American Society of Human Genetics (ASHG) 2015 (42)</i>	Avis d'experts.

Place des tests ADN libre circulant dans le sang maternel dans le dépistage de la T21 fœtale

Groupement international d'experts, 2014	<i>Fédération internationale de gynécologie et d'obstétrique (FIGO) 2014 (29)</i>	Avis d'experts.
Italie, 2015	<i>Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale, 2015 (47)</i>	Présentation succincte faite en congrès. En attente de la recommandation source. <i>Avis d'experts.</i>
Israël, 2014	<i>Israeli Society of Medical Genetics, 2014 (41)</i>	Avis d'experts.
Pays-Bas, 2013	<i>Health Council of the Netherlands, 2013 (46)</i>	Présentation succincte. Aucun élément sur la méthodologie. Recommandation en néerlandais (résumé en anglais).
Royaume-Uni, 2014	<i>Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 2014 (45)</i>	Avis d'experts.
Suisse, 2014	<i>Société suisse de génétique médicale, 2014 (207)</i>	Avis d'experts.
Recommandations et avis non retenus		
Australie, 2015	Royal College of Pathologists of Australasia, 2015 (208)	Hors sujet, organisation des soins.
France, 2013	Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé, (129)	Hors sujet, dimension éthique (pertinence, sécurité, égalité d'accès aux soins) et organisationnelle.
Suisse, 2012	Académie suisse des sciences médicales, 2012 (183)	Hors sujet, dimension éthique.
Belgique, 2016	Comité consultatif de bioéthique de Belgique, 2016 (34)	Hors sujet, dimension éthique.
Canada, 2016	BioéthiqueOnline, 2016 (186)	Hors sujet, dimension éthique.
International, 2015	UNESCO, 2015 (128)	Hors sujet, dimension éthique et juridique
Espagne, 2016	Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, 2016 (209)	Rapport en espagnol

* : l'*International Society for Prenatal Diagnosis* est une société pluridisciplinaire comprenant des membres dans plus de 40 pays (notamment : l'Argentine, la Belgique, le Canada, la Chine, l'Espagne, les États-Unis, Israël, les Pays-Bas, le Royaume-Uni). La mission principale de cette société est de soutenir et promouvoir l'enseignement, la recherche et la connaissance dans le domaine du diagnostic préna-

tal et la thérapie. Le positionnement de l'ISPD a pour objectif d'aider et faciliter la mise en œuvre de politiques de santé dans le domaine du diagnostic prénatal dans le monde entier (<https://www.ispdhome.org/>).

‡ : l'ISUOG est une association de professionnels spécialistes de génétique humaine, qui fournit des informations autour des ultrasons dans l'obstétrique et la gynécologie. Cette association fédère plus de 13 000 membres internationaux dans 128 pays (échographistes pour la plupart) (<http://www.isuog.org/>).

† : l'ESHG est une société qui promeut la recherche dans le domaine de la génétique humaine et médicale en Europe et est un des membres fondateurs de l'*International Federation of Human Genetics Societies* (<https://www.eshg.org/58.0.html>).

¥ : l'ASHG est une association professionnelle pour des spécialistes de génétique humaine dans le monde entier. La société regroupe presque 8 000 membres (chercheurs, académiciens, cliniciens, laboratoires de recherche et médicaux, conseillers en génétique, infirmières et autres personnes dans le domaine de la génétique humaine) (<http://www.ashg.org/>).

λ : la FIGO, créée à Genève en 1954, est une organisation professionnelle internationale qui regroupe des associations d'obstétrique et de gynécologie du monde entier (125 pays membres). Elle se consacre à l'amélioration de la santé et des droits des femmes et à la réduction des inégalités des soins offerts aux femmes et aux nouveau-nés, ainsi qu'aux progrès de la science et des pratiques en obstétrique et gynécologie (<http://www.figo.org/>).

Annexe 4. Annexe de la revue de la littérature médico-économique

► Références de la revue de littérature médico-économique

Tableau 89 Liste des publications retenues et extraites

Premier auteur, année, référence	Titre	Journal/source
Cuckle <i>et al.</i> 2013 (63)	Maternal cfDNA screening for Down syndrome: a cost sensitivity analysis.	Prenat Diagn
Garfield <i>et al.</i> 2012 (60)	Clinical and cost consequences of incorporating a novel non-invasive prenatal test into the diagnostic pathway for fetal trisomies.	J Managed Care Med
Ohno <i>et al.</i> 2013 (59)	The role of non invasive prenatal testing as a diagnostic versus a screening tool - a cost-effectiveness analysis	Prenat Diagn
O'Leary <i>et al.</i> 2013 (75)	Prenatal screening for Down syndrome in Australia: costs and benefits of current and novel screening strategies.	Aust New Zealand J Obst Gynaecol
Song <i>et al.</i> 2013 (58)	Clinical utility and cost of non-invasive prenatal testing with cfDNA analysis in high-risk women based on a US population.	J Matern Fetal Neonat Med
Wald <i>et al.</i> 2013 (69)	Incorporating DNA sequencing into current prenatal screening practice for Down's syndrome	Plos One
Gyselaers <i>et al.</i> 2015 (66)	Contingent non-invasive prenatal testing: an opportunity to improve non-genetic aspects of fetal aneuploidy screening.	Prenat Diagn
Benn <i>et al.</i> 2015 (61)	An Economic Analysis of Cell-Free DNA Non-Invasive Prenatal Testing in the US General Pregnancy Population.	Plos One
Walker <i>et al.</i> 2015 (72)	A Cost-Effectiveness Analysis of First Trimester Non-Invasive Prenatal Screening for Fetal Trisomies in the United States.	Plos One
Fairbrother <i>et al.</i> 2015 (56)	Prenatal screening for fetal aneuploidies with cell-free DNA in the general pregnancy population: a cost-effectiveness analysis.	J Matern Fetal Neonat Med
Kagan <i>et al.</i> 2015 (57)	Screening Performance and Costs of Different Strategies in Prenatal Screening for Trisomy 21.	Geburtshilfe Frauenheilkd
Neyt <i>et al.</i> 2014 (65)	Introducing the non-invasive prenatal test for trisomy 21 in Belgium: a cost-consequences analysis.	Br Med J
Evans <i>et al.</i> 2015 (62)	Cell-free fetal DNA screening in the USA: a cost analysis of screening	Ultrasound Obstet Gynecol
Kagan <i>et al.</i> 2015 (70)	First-trimester contingent screening for trisomies 21, 18 and 13 by fetal nuchal translucency and ductus venosus flow and maternal blood cell-free DNA testing.	Ultrasound Obstet Gynecol
Beulen <i>et al.</i> 2014 (71)	The consequences of implementing non-invasive prenatal testing in Dutch national health care: a cost-effectiveness analysis.	Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol

Place des tests ADN libre circulant dans le sang maternel dans le dépistage de la T21 foetale

Ayres <i>et al.</i> 2014 (74)	A cost-effectiveness analysis comparing different strategies to implement noninvasive prenatal testing into a Down syndrome screening program.	The Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists
Morris <i>et al.</i> 2014 (67)	Model-based analysis of costs and outcomes of non-invasive prenatal testing for Down's syndrome using cell free fetal DNA in the UK National Health Service.	Plos One
Okun <i>et al.</i> 2014 (68)	The price of performance: a cost and performance analysis of the implementation of cell-free fetal DNA testing for Down syndrome in Ontario, Canada.	Prenat Diagn
Walker <i>et al.</i> 2014 (64)	A cost-effectiveness analysis of cell free DNA as a replacement for serum screening for Down syndrome	Prenat Diagn
Institute for Health Economics 2014 (52)	First and second trimester prenatal screening update	Alberta STE report
Conner <i>et al.</i> 2015 (73)	First trimester contingent testing with either nuchal translucency or cell-free DNA. Cost efficiency and the role of ultrasound dating	Acta Obstet Gynecol Scand
Chitty <i>et al.</i> 2016 (54)	Uptake, outcomes, and costs of implementing non-invasive prenatal testing for Down's syndrome into NHS maternity care: prospective cohort study in eight diverse maternity units	Br Med J

Tableau 90 Articles analysés dans la revue systématique de la littérature du KCE - 2009 à Novembre 2013

Cuckle H, Benn P, Pergament E. Maternal cfDNA screening for Down syndrome: a cost sensitivity analysis. <i>Prenat Diagn.</i> 2013;33(7):636-42 (63).
Garfield SS, Armstrong SO. Clinical and cost consequences of incorporating a novel non-invasive prenatal test into the diagnostic pathway for fetal trisomies. <i>J Managed Care Med.</i> 2012;15(2):32-9 (60).
Ohno M, Caughey A. The role of noninvasive prenatal testing as a diagnostic versus a screening tool--a cost-effectiveness analysis. <i>Prenat Diagn.</i> 2013;33(7):630-5 (59)
O'Leary P, Maxwell S, Murch A, Hendrie D. Prenatal screening for Down syndrome in Australia: costs and benefits of current and novel screening strategies. <i>Aust New Zealand J Obst Gynaecol.</i> 2013;53(5):425-33.(19)
Palomaki GE, Kloza EM, Lambert-Messerlian GM, Haddow JE, Neveux LM, Ehrich M, <i>et al.</i> DNA sequencing of maternal plasma to detect Down syndrome: An international clinical validation study. <i>Genet Med</i> 2011;13(11):913-20 (75).
Song K, Musci TJ, Caughey AB. Clinical utility and cost of noninvasive prenatal testing with cfDNA analysis in high-risk women based on a US population. <i>J Matern Fetal Neonat Med.</i> 2013;26(12):1180-5 (58)
Wald NJ, Bestwick JP. Incorporating DNA sequencing into current prenatal screening practice for Down's syndrome. <i>Plos One</i> 2013;8(3):e58732 (69)

► **Fiche d'extraction de la revue de littérature médico-économique**

Tableau 91 Données extraites

Référence	Auteur principal		
	Année de publication		
	Titre de l'article		
	Journal		
	Volume		
	Numéro		
	Pages début-fin		
Points critiques	Conflit d'intérêts et/ou financement de l'étude		
Méthode générale	Pays/région dans le(s)quel(s) a été menée l'évaluation économique		
	Question étudiée tel que reporté par les auteurs		
	Type d'étude (ACU, ACE, ACB, minimisation de coût, etc.)		
	Type de modèle		
	Population	Population générale ou à haut risque	
		Trisomie T21 uniquement ou non	
	Stratégie modélisées		
	Place du nouveau test ADNlcT21		
	Seuils de risque		
	Intervention post-« échec Test ADNlcT21 »		
	Horizon temporel (Durée des cycles si Markov)		
Taux d'actualisation			
Perspective			
Coûts	Devise (année)		
	Postes de coûts pris en compte		
	Coût des tests ADNlcT21		
Données liées aux stratégies	- Taux de participation		
	- Dépistage		
- Diagnostic			
Efficacité des tests (ex. : sensibilité, spécificité, taux de détection, taux de faux-positifs)			
Taux de perte fœtale suivant un examen invasif			

QALY/ utilités		
Hypothèses sur les données utilisées		
Résultats et Conclusions - Pour T21 Seulement	Perte foetale liée aux examens invasifs	
	Examen invasif réalisé	
	Perte foetale spontanée	
	Nombre de naissances	
	T21 diagnostiquée	
	T21 dépistée	
	T21 née après un résultat faux-négatif	
	Coût total par stratégie de dépistage	
	Coût par T21 dépistée	
	Coût par T21 diagnostiquée	
	Coût par perte foetale évitée	
	Coût par femme dépistée	
	Autre	
	RDCR	
	Analyse de sensibilité	Type (déterministe / probabiliste)
		Paramètres modifiés
		Principaux leviers
Discussion (Forces, limites et considérations éthiques)		
Conclusion des auteurs		

Tableau 92 Liste des publications retenues mais non extraites

Type	Premier auteur référence	Année	Titre	Journal/source	Volume	Numéro
Résumé, poster ou conférence	Davidson (210)	2015	Costs and cost-effectiveness of non-invasive prenatal diagnosis (Nipt) for detection of trisomy 21 in Sweden	Value in Health J	18	7
Résumé, poster ou conférence	Hacker (211)	2015	Role of genetic sonogram and NIPT after EIF detection: A cost-effectiveness analysis	Am J Obstet Gynaecol	212	1
Résumé, poster ou conférence	Durst (212)	2014	A cost-effective analysis of non-invasive prenatal testing for trisomy 21 in low-risk women	Am J Obstet Gynaecol	210	1
Résumé, poster ou conférence	Evans (213)	2014	Combined first trimester screening for Down syndrome with nasal bone (NB) is cost advantageous over NIPS in younger advanced maternal age (AMA) patients	Am J Obstet Gynaecol	210	1
Résumé, poster ou conférence	Krantz (214)	2014	Utilization of a 1/1000 cutoff in combined screening for Down syndrome (DS) in younger AMA patients provides cost advantages compared with NIPS	Am J Obstet Gynaecol	210	1
Résumé, poster ou conférence	Lin (215)	2014	The effects, safety and cost-benefit analysis of four Down syndrome screening strategies in first trimester	Prenat Diagn	-	-
Résumé, poster ou conférence	Sutton (216)	2014	Non-invasive prenatal testing for trisomy 21 in high-risk women: A cost-effectiveness analysis	Am J Obstet Gynaecol	210	1
Résumé, poster ou conférence	Morris (217)	2013	Costs and outcomes of noninvasive prenatal testing for Down syndrome	Prenat Diagn	-	-
Résumé, poster ou conférence	Odibo (218)	2013	Introducing non-invasive prenatal testing (NIPT) into screening paradigms for trisomy 21 (T21): Is it cost-effective?	Am J Obstet Gynaecol	208	1
Résumé, poster ou conférence	Ohno (219)	2013	A cost-effectiveness analysis of using non-invasive prenatal testing as a screening tool for Down syndrome	Am J Obstet Gynaecol	208	1
Résumé, poster ou conférence	Ming (220)	2014	Cost-effectiveness of prenatal Down syndrome screening strategies: Should whole genome sequencing to be widely used?	J Matern Fetal Neonat Med	27	-
RSL pour les références croisées	KCE (50)	2014	The non-invasive prenatal test (NIPT) for trisomy 21 – health economic aspects	KCE Reports	-	-

RSL pour les références croisées	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, (205)	2014	Non-invasive Prenatal Testing: A Review of the Cost Effectiveness and Guidelines	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health	-	-
---	---	------	--	--	---	---

► Résultats de la revue de littérature médico-économique

Tableau 93. Pays d'origine des études sélectionnées

Pays	1 ^{er} auteur, année, référence
États-Unis	Cuckle <i>et al.</i> 2013 (63)
	Garfield <i>et al.</i> 2012 (60)
	Song <i>et al.</i> 2013 (58)
	Benn <i>et al.</i> 2015 (61)
	Ohno <i>et al.</i> 2013 (59)
	Evans <i>et al.</i> 2014 (62)
	Walker <i>et al.</i> 2014 (64)
	Walker <i>et al.</i> 2015 (72)
	Fairbrother <i>et al.</i> 2015 (56)
Canada	Okun <i>et al.</i> 2014 (68)
	Institute for Health Economics 2014 (52)
Australie	O'Leary <i>et al.</i> 2013 (75)
	Ayres <i>et al.</i> 2014 (74)
Belgique	Gyselaers <i>et al.</i> 2015 (66)
	Neyt <i>et al.</i> 2014 (65)
Royaume-Uni / Angleterre	Morris <i>et al.</i> 2014 (67)
	Wald <i>et al.</i> 2013 (69)
	Chitty <i>et al.</i> 2016 (54)
	Kagan <i>et al.</i> 2015 (70)
Allemagne	Kagan <i>et al.</i> 2015 (57)
Pays-Bas	Beulen <i>et al.</i> 2014 (71)
Suède	Conner <i>et al.</i> 2015 (73)

Tableau 94 Correspondance des terminologies et définitions des auteurs

Terme utilisé dans le rapport	Terme retrouvé dans la publication	Définition fournie par les auteurs
Test combiné du premier trimestre	<i>Combined test</i>	- Échographie T1 (clarté nucale) + tests sériques du premier trimestre (béta hCG libre + PAPP-A)
	<i>Combined test</i>	- Échographie T1 (clarté nucale) + tests sériques du premier trimestre (béta hCG libre + PAPP-A) + âge maternel et ATCD médicaux
	<i>First trimester screening</i>	- Échographie T1 (clarté nucale) + tests sériques du premier trimestre (béta hCG libre + PAPP-A)
	<i>First trimester combined test</i>	- Échographie T1 (clarté nucale) + tests sériques du premier trimestre (béta hCG libre + PAPP-A)
	<i>First combined test</i>	- Échographie T1 (clarté nucale) + tests sériques du premier trimestre (béta hCG libre + PAPP-A)
	<i>Combined first trimester screening</i>	- Échographie T1 (clarté nucale) + tests sériques du premier trimestre (béta hCG libre + PAPP-A)
	<i>Cube screening</i>	- Échographie T1 (clarté nucale) + tests sériques du premier trimestre (béta hCG libre + PAPP-A)
	<i>First trimester quadruple</i>	- Béta hCG libre + PAPP-A + PIGF + AFP + clarté nucale

	<i>screening with NT</i>	
Test par marqueurs sériques du 2^e trimestre	<i>Second trimester serum screening</i>	
	<i>Quadruple test</i>	- Test quadruple du second trimestre : AFP + hCG + uE3 + inhibin A
	<i>second trimester quad screening</i>	- Test quadruple du second trimestre : AFP + hCG + uE3 + inhibin A
	<i>Second trimester maternal serum screening tests</i>	- Test triple du second trimestre : AFP + hCG + uE3
Test intégré	<i>Integrated test</i>	- Test combiné du premier trimestre + tests sériques du second trimestre
Dépistage sérique intégré	<i>Serum integrated prenatal screening (SIPS)</i>	- PAPP-A à T1 puis AFP + uE3 + hCG + inhibin A à T2

Tableau 95 Perspective et postes de coûts

1 ^{er} auteur, année de publication, référence	Postes de coûts pris en compte dans le modèle médico-économique					Perspective
	Dépistage	Diagnostic	Grossesse	IMG	T21	
Beulen <i>et al.</i> 2014 (71)	Oui	Oui	Non	Non	Non	Soins
Evans <i>et al.</i> 2015 (62)	Oui	Oui	Non	Non	Non	Assurance
Chitty <i>et al.</i> 2016 (54)	Oui	Oui	Non	Non	Non	Le comité de dépistage national du Royaume-Uni
Gyselaers <i>et al.</i> 2015 (66)	Oui	Oui	Non	Oui	Non	Payeur
Neyt <i>et al.</i> 2015 (65)	Oui	Oui	Non	Oui	Non	Payeur
Walker <i>et al.</i> 2015 (72)	Oui	Oui	Non	Oui	Oui ^{(1), (2) et (3)}	Sociétale
	Oui	Oui	Non	Oui	Oui ^{(1) et (2)}	Gouvernementale
	Oui	Oui	Non	Non	Non	Payeur
Walker <i>et al.</i> 2014 (64)	Oui	Oui	Non	Oui	Oui ^{(1), (2) et (3)}	Sociétale
	Oui	Oui	Non	Oui	√ ^{(1) et (2)}	Gouvernementale
	Oui	Oui	Non	Oui	Oui ⁽¹⁾	Secteur de santé
	Oui	Oui	Non			Payeur
Ohno <i>et al.</i> 2013 (59)	Oui	Oui	Non	Oui	Oui	Sociétale
O'Leary (75)	Oui	Oui	Oui	Oui	Non	Secteur de santé publique
Institute for Health Economics 2014 (52)	Oui	Oui	Oui	Oui	Non	Payeur
Morris <i>et al.</i> 2014 (67)	Oui	Oui	Oui	Oui	Non	Programme de dépistage

Avec (1) : coûts de prise en charge d'une personne porteuse de T21 sur une vie en entière, (2) : coûts de l'éducation d'une personne porteuse de T21, (3) : coûts liés à la perte de productivité

Tableau 96 Publications comparant entre elles uniquement des stratégies avec le test ADNlcT21

Référence	Stratégies comparées
Ohno <i>et al.</i> 2013 (59)	<u>Stratégie 1</u>) Test ADNlcT21 pour stratégie de dépistage universel → examen invasif à visée diagnostique si positif
	<u>Stratégie 2</u>) Test ADNlcT21 pour dépistage universel seul (sans confirmation par un examen invasif à visée diagnostique)
Wald <i>et al.</i> 2013 (69)	<u>Stratégie 1</u>) Dépistage standard - test ADNlcT21 conditionnel → examen invasif à visée diagnostique si positif

	<u>Stratégie 2</u>) Dépistage par test ADNlcT21 universel → examen invasif à visée diagnostique si positif
Evans et al. 2015 (62)	<p><u>Stratégie 1</u>) Dépistage par test ADNlcT21 universel → examen invasif à visée diagnostique si positif</p> <p><u>Stratégie 2</u>) Dépistage standard - ADNlcT21 conditionnel → examen invasif à visée diagnostique si positif</p> <p><u>Stratégie 3</u>) Dépistage par test ADNlcT21 hybride : test ADNlcT21 universel pour les femmes au-delà de 35 ans, et test ADNlcT21 conditionnel pour les autres femmes → examen invasif à visée diagnostique si positif</p>

Tableau 97 Stratification des stratégies comparées en fonction de l'accessibilité géographique une échographie permettant la mesure de clarté

(d'après *Institute for Health Economics* 2014 (52))

Si l'examen permettant la mesure de la clarté nucale est accessible sur le territoire	Si l'examen permettant la mesure de la clarté nucale n'est pas accessible sur le territoire
<ul style="list-style-type: none"> - Dépistage séquentiel intégré - versus dépistage combiné du 1^{er} trimestre - versus dépistage avec test « quadruple du premier trimestre » + test ADNlcT21 conditionnel - versus dépistage par test ADNlcT21 universel - versus dépistage séquentiel intégré + test ADNlcT21 conditionnel - versus dépistage combiné du 1^{er} trimestre + test ADNlcT21 conditionnel 	<ul style="list-style-type: none"> - Dépistage séquentiel intégré - versus dépistage avec test « quadruple du premier trimestre » avec un taux de détection à 85 % + test ADNlcT21 conditionnel - versus dépistage avec test « quadruple du premier trimestre » avec un taux de détection à 90 % + test ADNlcT21 conditionnel - versus dépistage avec test « quadruple du premier trimestre » avec un taux de détection à 95 % + test ADNlcT21 conditionnel - versus test ADNlcT21 universel - versus dépistage séquentiel intégré + test ADNlcT21 conditionnel

Tableau 98 Publications évaluant une stratégie hybride incluant un test ADNlcT21

Référence	Stratégies comparées
Ayres et al. 2014 (74)	<u>Stratégie 1</u>) Dépistage standard → examen invasif à visée diagnostique si positif
	<u>Stratégie 2</u>) Dépistage test ADNlcT21 universel → examen invasif à visée diagnostique si positif
	<u>Stratégie 3</u>) Dépistage standard - ADNlcT21 conditionnel → examen invasif à visée diagnostique si positif
	<u>Stratégie 4</u>) Dépistage « hybride » : test ADNlcT21 universel pour les femmes au-delà de 35 ans ou au-delà de 40 ans, test ADNlcT21 conditionnel pour les autres femmes → examen invasif à visée diagnostique si positif → examen invasif à visée diagnostique si positif
Evans et al. 2015 (62)	<u>Stratégie 1</u>) Dépistage test ADNlcT21 universel → examen invasif à visée diagnostique si positif
	<u>Stratégie 2</u>) Dépistage standard - test ADNlcT21 conditionnel → examen invasif à visée diagnostique si

positif

Stratégie 3) Dépistage « hybride » : test ADNlcT21 universel pour les femmes au-delà de 35 ans, test ADNlcT21 conditionnel pour les autres femmes → examen invasif à visée diagnostique si positif

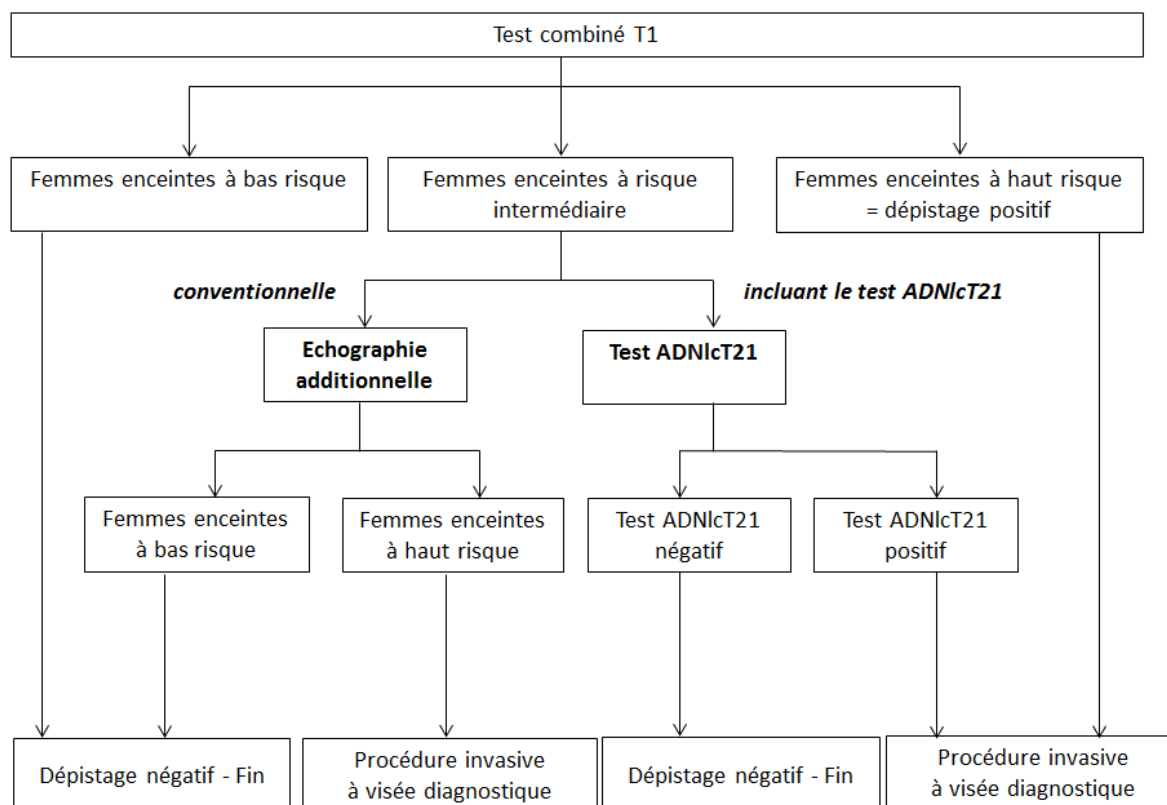
Figure 18 Stratégies conditionnelles comparées par Conner *et al.* 2015D'après Conner *et al.* 2015 (73)Stratégies de dépistages contingentées étudiées dans Conner *et al.* (2015)

Tableau 99 Devise (année) par publication

1 ^{er} auteur, année, référence	Devise (année)
Cuckle <i>et al.</i> 2013 (63)	US \$ (NR)
Garfield <i>et al.</i> 2012 (60)	US \$ (2012)
Ohno <i>et al.</i> 2013 (59)	US \$ (2012)
O'Leary <i>et al.</i> 2013 (75)	Australian \$ (2013)
Song <i>et al.</i> 2013 (58)	US \$ (2012)
Wald <i>et al.</i> 2013 (69)	NR
Gyselaers <i>et al.</i> 2015 (66)	€ (2011)
Benn <i>et al.</i> 2015 (61)	US \$ (2014)
Walker <i>et al.</i> 2015 (72)	US \$ (2013)
Fairbrother <i>et al.</i> 2015 (56)	US \$ (2014)
Kagan <i>et al.</i> 2015 (57)	€ (NR)
Neyt <i>et al.</i> 2014 (65)	€ (2013)
Evans <i>et al.</i> 2015 (62)	US\$ (2013-2014)
Kagan <i>et al.</i> 2015 (70)	€ (2014)

Beulen <i>et al.</i> 2014 (71)	€ (2014)
Ayres <i>et al.</i> 2014 (74)	Australian \$ (2014)
Morris <i>et al.</i> 2014 (67)	UK £ (2011-2012)
Okun <i>et al.</i> 2014 (68)	\$ (non précisé CAN/US) (NR)
Walker <i>et al.</i> 2014 (64)	US \$ (2013)
Institute for Health Economics 2014 (52)	CAN \$ (2013)
Conner <i>et al.</i> 2015 (73)	€ (NR)
Chitty <i>et al.</i> 2016 (54)	£ (2016)
NR : Non renseigné.	

Tableau 100 Publications par type de résultats présentés

Type de résultats présentés	Publications
Nombre de cas de T21 détectés	Song <i>et al.</i> 2013 (58), Ayres <i>et al.</i> 2014 (74), Morris <i>et al.</i> 2014 (67), Neyt <i>et al.</i> 2014 (65), Okun <i>et al.</i> 2014 (68), Institute for Health Economics 2014 (52), Benn <i>et al.</i> 2015 (61), Conner <i>et al.</i> 2015 (73), Fairbrother <i>et al.</i> 2015 (56), Gyselaers <i>et al.</i> 2015 (66), Kagan <i>et al.</i> 2015 (57), Kagan <i>et al.</i> 2015 (70), Walker <i>et al.</i> 2015 (72), Walker <i>et al.</i> 2014 (64), Chitty <i>et al.</i> 2016 (54)
Nombre de cas de T21 diagnostiqués	Garfield <i>et al.</i> 2012 (60), Beulen <i>et al.</i> 2014 (71), Walker <i>et al.</i> 2014 (64)
Nombre d'examens invasifs réalisés	Ohno <i>et al.</i> 2013 (59), O'Leary <i>et al.</i> 2013 (75), Song <i>et al.</i> 2013 (58), Morris <i>et al.</i> 2014 (67), Okun <i>et al.</i> 2014 (68), Benn <i>et al.</i> 2015 (61), Fairbrother <i>et al.</i> 2015 (56), Kagan <i>et al.</i> 2015 (70), Walker <i>et al.</i> 2014 (64), Chitty <i>et al.</i> 2016 (54)
Nombre de pertes fœtales dues à un examen invasif	Garfield <i>et al.</i> 2012 (60), Ohno <i>et al.</i> 2013 (59), O'Leary <i>et al.</i> 2013 (75), Song <i>et al.</i> 2013 (58), Ayres <i>et al.</i> 2014 (74), Beulen <i>et al.</i> 2014 (71), Neyt <i>et al.</i> 2014 (65), Morris <i>et al.</i> 2014 (67), Okun <i>et al.</i> 2014 (68), Institute for Health Economics 2014 (52), Benn <i>et al.</i> 2015 (61), Fairbrother <i>et al.</i> 2015 (56), Gyselaers <i>et al.</i> 2015 (66), Walker <i>et al.</i> 2014 (64), Chitty <i>et al.</i> 2016 (54)
Nombre de pertes fœtales spontanées	Ohno <i>et al.</i> 2013 (59)
Nombre de naissances avec un enfant porteur de T21	Ohno <i>et al.</i> 2013 (59), Beulen <i>et al.</i> 2014 (71), Neyt <i>et al.</i> 2014 (65), Gyselaers <i>et al.</i> 2015 (66), Walker <i>et al.</i> 2015 (64)
Nombre de naissances d'enfants porteurs de T21 et survenues après un dépistage faux-négatif	Beulen <i>et al.</i> 2014 (71), Neyt <i>et al.</i> 2014 (65), Gyselaers <i>et al.</i> 2015 (66)
Nombre de naissances d'enfants porteurs de T21 évitées	Ohno <i>et al.</i> 2013 (59), Beulen <i>et al.</i> 2014 (71), Benn <i>et al.</i> 2015 (61)
Coût total par stratégie de dépistage	Garfield <i>et al.</i> 2012 (60), Ohno <i>et al.</i> 2013 (59), O'Leary <i>et al.</i> 2013 (75), Song <i>et al.</i> 2013 (58), Ayres <i>et al.</i> 2014 (74), Beulen <i>et al.</i> 2014 (71), Morris <i>et al.</i> 2014 (67), Neyt <i>et al.</i> 2014 (65), Okun <i>et al.</i> 2014 (68), Fairbrother <i>et al.</i> 2015 (56), Gyselaers <i>et al.</i> 2015 (66), Kagan <i>et al.</i> 2015 (57), Kagan <i>et al.</i> 2015 (70), Walker <i>et al.</i> 2015 (72), Walker Pre <i>et al.</i> 2014 (64), Chitty <i>et al.</i> 2016 (54)
Coût par cas de T21 diagnostiqué	O'Leary <i>et al.</i> 2013 (75), Song <i>et al.</i> 2013 (58), Beulen <i>et al.</i> 2014 (71), Neyt <i>et al.</i> 2014 (65), Okun <i>et al.</i> 2014 (68), Conner <i>et al.</i> 2015 (73), Fairbrother <i>et al.</i> 2015 (56), Gyselaers <i>et al.</i> 2015 (66)

Coût total de la stratégie par femme dépistée	Song <i>et al.</i> 2013 (58), Wald <i>et al.</i> 2013 (69), Ayres <i>et al.</i> 2014 (74), Evans <i>et al.</i> 2015 (62), Okun <i>et al.</i> 2014 (68), Institute for Health Economics 2014 (52), Kagan <i>et al.</i> 2015 (57)
Ratio du coût de la stratégie par test ADNlcT21 conditionnel / universel	Wald <i>et al.</i> 2013 (69), Okun <i>et al.</i> 2014 (68)
Coût du test ADNlcT21 nécessaire à un coût-minimisation	Song <i>et al.</i> 2013 (58), Benn <i>et al.</i> 2015 (61), Fairbrother <i>et al.</i> 2015 (56), Walker <i>et al.</i> 2015 (72), Walker <i>et al.</i> 2014 (64)
Seuil optimal pour la stratégie de dépistage par test ADNlcT21 conditionnel	Evans <i>et al.</i> 2014 (62), Walker <i>et al.</i> 2015 (72)
Coût incrémental par cas de T21 détecté	Ayres <i>et al.</i> 2014 (74), Evans <i>et al.</i> 2014 (62), Neyt <i>et al.</i> 2014 (65), Yan <i>et al.</i> 2014 (52), Walker <i>et al.</i> 2015 (72), Walker <i>et al.</i> 2014 (64)
Coût incrémental par cas de T21 diagnostiqué en prénatal	Beulen <i>et al.</i> 2014 (71), Okun <i>et al.</i> 2014 (68), Yan <i>et al.</i> 2014 (52)
Coût incrémental par perte fœtale évitée	Cuckle <i>et al.</i> 2013 (63), Ayres <i>et al.</i> 2014 (74)
Coût incrémental par QALY	Ohno <i>et al.</i> 2013 (59)

Tableau 101 Coût par stratégie de dépistage

Région	Auteur principal	Pays	Poste de coûts pris en compte	Coût total de la stratégie standard	Coût total de la stratégie du test ADNlcT21 conditionnel	Coût total de la stratégie du test ADNlcT21 universel
Amérique du Nord	Okun <i>et al.</i> 2014 (68)	Canada	Dépistage, diagnostic	17,35 Millions \$ - 17,58 Millions \$	17,62 Millions \$ - 21,37 Millions \$	85,15 Millions \$
	Garfield <i>et al.</i> 2012 (60)	États-Unis	Dépistage, diagnostic	59,75 Millions \$ pour 100 000 grossesses	59,23 Millions \$ pour 100 000 grossesses (hypothèse d'une meilleure acceptation des femmes du test ADNlc T21 que du diagnostic invasif)	-
	Ohno <i>et al.</i> 2013 (59)	États-Unis	Dépistage, diagnostic, IMG, T21	-	-	Test ADNlc T21 pour dépistage universel et diagnostic : 1,309 Milliard \$/an Test ADNlc T21 pour dépistage universel - diagnostic par test invasif : 1,312 Milliard \$/an
	Song <i>et al.</i> 2013 (58)	États-Unis	Dépistage, diagnostic, IMG, T21	3,78 Milliards \$ - 3,92 Milliards \$	3,40 Milliards \$	-
	Walker Plos <i>et al.</i> 2015 (72)	États-Unis	Dépistage, diagnostic, IMG, T21	<u>Perspective sociétale</u> : 2,48 Milliards \$ <u>Perspective gouvernementale</u> : 7,11 Millions \$ <u>Perspective du payeur</u> : 1,43 Million \$	<u>Perspective sociétale</u> : 2,32 Milliards \$ <u>Perspective gouvernementale</u> : 6,94 Millions \$ <u>Perspective du payeur</u> : 1,48 Million \$	<u>Perspective sociétale</u> : 2,31 Milliards \$ <u>Perspective gouvernementale</u> : 8,14 Millions \$ <u>Perspective du payeur</u> : 3,28 Millions \$
	Fairbrother <i>et al.</i> 2015 (56)	États-Unis	Dépistage Dépistage, diagnostic, IMG, T21	3,88 Milliards \$	-	-

Place des tests ADN libre circulant dans le sang maternel dans le dépistage de la T21 fœtale

	Walker Pre <i>et al.</i> 2015 (64)	États-Unis	Dépistage, diagnostic, IMG, T21	2,20 Milliards \$ (<i>including screening cost and diagnostic testing costs + termination cost, lifetime medical costs, lifetime educational costs, lifetime indirect costs</i>) 1,75 Milliard \$ (<i>including screening cost and diagnostic testing costs</i>)	-	1,90 Milliard \$ (<i>including screening cost and diagnostic testing costs + termination cost, lifetime medical costs, lifetime educational costs, lifetime indirect costs</i>) 3,27 Milliards \$ (<i>including screening cost and diagnostic testing costs</i>)
Australie	O'Leary (75)	Australie	Dépistage, diagnostic, IMG, T21	3,56 Millions \$	3,91 Millions \$	-
	Ayres <i>et al.</i> 2014 (74)	Australie	Dépistage, diagnostic, grossesse	38,74 Millions \$ (<i>low cost estimate</i>), 154,20 Millions \$ (<i>high cost estimate</i>)	[37,81 Millions \$ - 68,91 Millions \$] (<i>low cost estimate</i>), [148,18 Millions \$ - 176,52 Millions \$] (<i>high cost estimate</i>)	173,37 Millions \$ (<i>low cost estimate</i>), 271,91 Millions \$ (<i>high cost estimate</i>)
Europe	Kagan Ult <i>et al.</i> 2015 (70) <i>et al.</i> 2015	Europe	Dépistage, diagnostic	15,86 Millions € à 35,01 Millions € (pour un <i>cut off</i> entre 1/10 à 1/3 000)	25, 82 Millions €	51,43 Millions €
	Kagan(Geb) <i>et al.</i> 2015 (57)	Allemagne	Dépistage, diagnostic	Dépistage basé sur l'âge maternel : 148,27 Millions €, <i>cut off</i> 35 ans [29 Millions € – 572,40 Millions €] pour un <i>cut off</i> entre 25 et 40 ans Dépistage combiné du 1 ^{er} trimestre : 156,83 Millions €, <i>cut off</i> 1/250 [117,62 Millions € – 444,57 Millions €] pour un <i>cut off</i> entre 1/50 et 1/1 000	- test ADNlc T21 conditionel sur l'âge maternel : 79,81 Millions € (si le coût du test ADNlcT21 = 500 € <i>and cut off</i> 35 ans) et [15,92 Millions € – 305,57 Millions €] pour un <i>cut off</i> entre 25 et 40 ans - test ADNlc T21 conditionel sur le test combiné du 1 ^{er} trimestre : [180,28 Millions € - 296,46 Millions €] pour un seuil de bas risque de T21 entre 1/1 000 et 1/5 000 et un <i>cut off</i> de haut risque de T21 entre 1/10 et 1/100	Test ADNlc T21 universel 360,30 Millions €
	Beulen <i>et al.</i> 2014 (71)	Pays-Bas	Dépistage, diagnostic	46,3 Millions €	56,1 Millions €	119,0 Millions €
	Gyselaers <i>et al.</i> 2015 (66)	Belgique	Dépistage, diagnostic, IMG	14,75 Millions €	[13,11 Millions € - 15,17 Millions €] pour un seuil entre 1/300 et 1/600	50,77 Millions €

Place des tests ADN libre circulant dans le sang maternel dans le dépistage de la T21 foetale

	Neyt <i>et al.</i> 2015 (65)	Belgique	Dépistage, diagnostic, IMG	14,75 Millions €	13, 11 Millions €	50,77 Millions €
	Morris. <i>et al.</i> 2014 (67)	Royaume-Uni	Dépistage, diagnostic, grossesse, IMG	279 000 £, pour une cohorte 10 000 femmes	[213 000 £ - 898 000 £] pour un <i>cut off</i> compris entre 1/150 et 1/2000 et un coût du test ADNlcT21 variable entre 50 £ et 750 £	3,55 Millions £
	Chitty <i>et al.</i> 2016 (54)	Royaume-Uni	Dépistage, diagnostic	Pour une cohorte de 698 500 femmes avec un risque $\geq 1/1\ 000$ 17 Millions €	Entre 17 et 23,8 Millions € pour un <i>cut off</i> compris entre 1/150 et 1/1 000	-

Tableau 102 Résultats des stratégies de dépistage présentés par les auteurs

Présentation des résultats	Référence	Résultats
Nombre de cas de T21 fœtale diagnostiqués	Garfield <i>et al.</i> 2012 (60)	- Stratégie standard : 148 - Test ADNlcT21 conditionnel : 170
	Beulen <i>et al.</i> 2014 (71)	- Stratégie standard : 294 - Test ADNlcT21 conditionnel : 399 - Test ADNlcT21 universel : 452
	Chitty <i>et al.</i> 2016 (54))	- Stratégie standard : 577 - Test ADNlcT21 conditionnel : 688 à 732
Nombre de cas de T21 fœtale détectés	Song <i>et al.</i> 2013 (58)	- Stratégie standard : 3364 à 3 760 - Test ADNlcT21 conditionnel : 4 823
	Gyselaers <i>et al.</i> 2015 (66)	- Stratégie standard : 170 - Test ADNlcT21 conditionnel (1/300) :169 - Test ADNlcT21 conditionnel (1/600) : 184 - Test ADNlcT21 universel : 215
	Benn <i>et al.</i> 2015 (61)	- Stratégie standard: 6 687 - Test ADNlcT21 universel : 7 783
	Walker <i>et al.</i> 2015 (72)	- Stratégie standard : 2516 - Test ADNlcT21 conditionnel : 2 729 à 3 077 - Test ADNlcT21 universel : 3 409
	Fairbrother <i>et al.</i> 2015 (56)	Par rapport à la stratégie standard, la stratégie de dépistage par test ADNlcT21 détecte 15 % de cas supplémentaires.
	Kagan <i>et al.</i> 2015 (57)	- Stratégie fondée sur l'âge maternel : 1 131 à 1 716 - Stratégie standard : 1 649 à 1 779 - Test ADNlcT21 conditionnel : 536 à 1 699 - Test ADNlcT21 universel : 1 770
	Neyt <i>et al.</i> 2014 (65)	- Stratégie standard : 170 - Test ADNlcT21 conditionnel : 169 - Test ADNlcT21 universel : 215
	Ayres <i>et al.</i> 2014 (74)	- Stratégie standard : 534 - Test ADNlcT21 conditionnel : 531 - Stratégie hybride (40 ans) : 590 - Stratégie hybride (35 ans) : 610 - Test ADNlcT21 universel : 657
	Morris <i>et al.</i> 2014 (67)	- Stratégie standard : 13,24 - Test ADNlcT21 conditionnel : 11,26 à 12,78 - Test ADNlcT21 universel : 16,49
	Okun <i>et al.</i> 2014 (68)	- Stratégie standard : 154 - Test ADNlcT21 conditionnel : 253 à 337 - Test ADNlcT21 universel : 297

	Walker <i>et al.</i> 2014 (64)	<ul style="list-style-type: none"> - Stratégie standard : 1 474 - Test ADNlcT21 universel : 1 915
	Institute for Health Economics, 2014 (52)	<p>Si la mesure de clarté nucale est possible :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Stratégies standards : 121 à 125 - Test ADNlcT21 conditionnel : 120 à 124 - Test ADNlcT21 universel : 137 <p>Si la mesure de la clarté nucale n'est pas possible :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Stratégies standards : 121 - Test ADNlcT21 conditionnel : 117 à 130 - Test ADNlcT21 universel : 137
Nombre de cas de nouveaux porteurs d'une T21 après un résultat faux-négatif	Gyselaers <i>et al.</i> 2015 (66)	<ul style="list-style-type: none"> - Stratégie standard : 41 - Test ADNlcT21 conditionnel (1/300) : 42 - Test ADNlcT21 conditionnel (1/600) : 29 - Test ADNlcT21 universel : 2
	Neyt <i>et al.</i> 2014 (65)	<ul style="list-style-type: none"> - Stratégie standard: 41 - Test ADNlcT21 conditionnel : 42 - Test ADNlcT21 universel : 2
	Beulen <i>et al.</i> 2014 (71)	<ul style="list-style-type: none"> - Stratégie standard: 189 - Test ADNlcT21 conditionnel : 137 - Test ADNlcT21 universel : 114

Tableau 103 Nombre d'examens invasifs et nombre de pertes fœtales induites par leur réalisation, selon la stratégie de dépistage de la T21 considérée

Référence	Nombre d'examens invasifs réalisés	Nombre de pertes fœtales consécutives à ces examens
Garfield <i>et al.</i> 2012 (60)	NR	<ul style="list-style-type: none"> - Test ADNlcT21 conditionnel : <i>et al.</i>20 - Stratégie standard : 60
Ohno <i>et al.</i> 2013 (59)	<ul style="list-style-type: none"> - Test ADNlcT21 à visée diagnostique : 0 - Test ADNlcT21 universel : 5 780 	<ul style="list-style-type: none"> - Test ADNlcT21 à visée diagnostique : 0 - Test ADNlcT21 universel : 29
O'Leary <i>et al.</i> 2013(75)	<ul style="list-style-type: none"> - Test ADNlcT21 conditionnel : 110 - Stratégie standard : 885 	<ul style="list-style-type: none"> - Test ADNlcT21 conditionnel : < 1 - Stratégie standard : 6
Song <i>et al.</i> 2013 (58)	<ul style="list-style-type: none"> - Test ADNlcT21 conditionnel : 5 330 - Stratégie standard/ dépistage combiné : 108 364 - Stratégie standard / dépistage séquentiel intégré : 108 760 	<ul style="list-style-type: none"> - Test ADNlcT21 conditionnel : 3 - Stratégie standard / dépistage combiné du 1^{er} trimestre : 525 - Stratégie standard / dépistage séquentiel intégré : 525
Gyselaers <i>et al.</i> 2015 (66)	NR	<ul style="list-style-type: none"> - Test ADNlcT21 universel : 26 - Test ADNlcT21 conditionnel (1/300) : 34 - Test ADNlcT21 conditionnel (1/600) : 35 - Stratégie standard : 76
Benn <i>et al.</i> 2015 (61)	<ul style="list-style-type: none"> - Test ADNlcT21 universel : 9 010 - Stratégie standard : 53 813 	<ul style="list-style-type: none"> - Test ADNlcT21 universel : 13 - Stratégie standard : 246
Fairbrother <i>et al.</i> 2015 (56)	Le test ADNlcT21 universel réduit de 88 % le nombre d'examens invasifs par rapport à la	Le test ADNlcT21 universel réduit de 94 % le nombre de pertes fœtales liées aux examens

Place des tests ADN libre circulant dans le sang maternel dans le dépistage de la T21 fœtale

	stratégie standard.	invasifs par rapport à la stratégie standard.
Neyt <i>et al.</i> 2014 (65)	NR	<ul style="list-style-type: none"> - Test ADNlct21 universel : 26 - Test ADNlct21 conditionnel : 34 - Stratégie standard : 76
Beulen <i>et al.</i> 2014 (71)	<ul style="list-style-type: none"> - Stratégie standard : 29 examens invasifs pour 1 cas de T21 (29 : 1) - Test ADNlct21 conditionnel : 12 : 1 - Test ADNlct21 universel : 12 : 7 	<ul style="list-style-type: none"> - Test ADNlct21 universel : 12 - Test ADNlct21 conditionnel : 17 - Stratégie standard : 30
Ayres <i>et al.</i> 2014 (74)	NR	<ul style="list-style-type: none"> - Test ADNlct21 universel : 11 - Stratégie hybride (35 ans) : 7 - Stratégie hybride (40 ans) : 6 - Test ADNlct21 conditionnel : 5 - Stratégie standard : 101
Morris <i>et al.</i> 2014 (67)	Pour 10 000 femmes dépistées : <ul style="list-style-type: none"> - Test ADNlct21 universel : 22,03 - Test ADNlct21 conditionnel : 11,48 à 13,63 (seuils entre 1/150 et 1/2 000) - Stratégie standard : 160,59 	<ul style="list-style-type: none"> - Test ADNlct21 universel : 0,11 - Test ADNlct21 conditionnel : 0,06 à 0,07 (seuils entre 1/150 et 1/2 000) - Stratégies standard : 0,80
Okun <i>et al.</i> 2014 (68)	<ul style="list-style-type: none"> - Test ADNlct21 universel : 394 - Test ADNlct21 conditionnel : entre 293 et 1 621 - Stratégie standard : 3 211 à 4 247 	<ul style="list-style-type: none"> - Test ADNlct21 universel : 1 - Test ADNlct21 conditionnel : 0 à 13 - Stratégie standard : 31 à 41
Walker <i>et al.</i> 2014 (64)	<ul style="list-style-type: none"> - Test ADNlct21 universel : 687 - Stratégie standard : 11 972 	<ul style="list-style-type: none"> - Test ADNlct21 universel : 5 - Stratégie standard : 91
Institute for Health Economics, 2014 (52)	NR	Si accessibilité à l'examen de clarté nucale : <ul style="list-style-type: none"> - Test ADNlct21 universel : 5 - Test ADNlct21 conditionnel : 1 - Stratégies standards : 11 à 19 Si la mesure de clarté nucale n'est pas possible : <ul style="list-style-type: none"> - Test ADNlct21 universel : 5 - Test ADNlct21 conditionnel : 1 à 2 - Stratégies standards : 11
Kagan <i>et al.</i> 2015 (70)	<ul style="list-style-type: none"> - Test ADNlct21 universel : 1,4 % - Test ADNlct21 conditionnel : 1,8 % - Stratégie standard : 0,9 % à <i>et al.</i> 20,0 % 	NR
Chitty <i>et al.</i> 2016 (54)	<ul style="list-style-type: none"> - Stratégie standard : 3 733 - Test ADNlct21 conditionnel : 1 544 à 1 576 	<ul style="list-style-type: none"> - Stratégie standard : 29 - Test ADNlct21 conditionnel : 12

NR : Non renseigné.

Tableau 104 Coût par trisomie 21 diagnostiquée en fonction de la stratégie de dépistage.

Pays	Auteur principal	Coût par T21 fœtale diagnostiquée (cout total stratégie / nombre de cas de T21 diagnostiqués)		
		Stratégie standard	Stratégie du test ADNlcT21 conditionnel	Stratégie du test ADNlcT21 universel
Australie	O'Leary (75)	51 372 \$	56 360 \$	-
États-Unis	Song <i>et al.</i> 2013 (58)	1 042 417 \$-1 125 314 \$	705 528 \$	-
États-Unis	Fairbrother <i>et al.</i> 2015 (56)	497 909 \$	-	-
Canada	Okun <i>et al.</i> 2014 (68)	112 919 \$-114 391 \$	69 583 \$	286 428 \$
Belgique	Gyselaers <i>et al.</i> 2015 (66)	86 932 €	77 687 €-82 745 € (variabilité en fonction du seuil 1/300-1/600)	236 436 €
Belgique	Neyt <i>et al.</i> 2015 (65)	86 944 €	77 696 €	236 436 €
Pays-Bas	Beulen <i>et al.</i> 2014 (71)	257 €	312 €	661€
Suède	Conner <i>et al.</i> 2015 (73)	42 000 €	28 000-77 111 € (variable en fonction de la méthode de datation de la grossesse)	-

Tableau 105 Coût par femme dépistée

Auteur principal, réf.	Coût par femme dépistée		
	Stratégie standard	Stratégie du test ADNlcT21 conditionnel	Stratégie du test ADNlc T21 universel
Song <i>et al.</i> 2013 (58)	946,42 \$-979,84 \$	850,71 \$	-
Wald <i>et al.</i> 2013 (69)	-	-	Coût/femme enceinte dépistée multiplié par trois si coût du test ADNlcT21 multiplié par dix par rapport au dépistage standard Le coût/femme enceinte dépistée par un test ADNlcT21 est de 1,2 à 37 fois supérieur au coût/femme enceinte dépistée par un test séquentiel intégré si le taux de femmes participant au test ADNlcT21 est compris entre 10 % et 90 % et que le coût du test ADNlcT21 est 2,5 à 40 fois supérieur au coût du test séquentiel intégré
Evans <i>et al.</i> 2015 (62)	386,00 \$-530,00 \$	291,00 \$-487,00 \$ (seuil 1/600) 300 \$-515 \$ (seuil 1/300)	1 017,00 \$
Ayres <i>et al.</i> 2014 (74)	129,00 \$-513,00 \$	126 \$-494 \$	578,00 \$ - 906,00 \$
Okun <i>et al.</i> 2014	179,00 \$-182,00 \$	182,00 \$	879,00 \$

Place des tests ADN libre circulant dans le sang maternel dans le dépistage de la T21 fœtale

(68)			
Institute for Health Economics, 2014 (52)	372,27 \$-530,47 \$	391,07 \$-562,51 \$	1068,81 \$
Kagan <i>et al.</i> 2015 (57)	219,55 €-232,22 €	300,73 € (si le coût du test ADNlcT21 = 500 €)	533,51 €

Tableau 106 Résultats par perspective

Perspective	Stratégie comparée	Résultats
Société	- Dépistage par test ADNlcT21 universel - Absence de dépistage - Stratégie standard - Dépistage par test ADNlcT21 conditionnel	- Dominante - Dominée - Dominée - Dominée
Gouvernement	- Absence de dépistage - Stratégie standard - Stratégie de dépistage par test ADNlcT21 universel <i>versus</i> conditionnel	- Dominée - Dominée - 0,20 million \$ / cas additionnel de T21 détecté
Payeur	- Stratégie standard - Stratégie de dépistage par test ADNlcT21 conditionnel <i>versus</i> stratégie standard - Stratégie de dépistage par test ADNlcT21 universel <i>versus</i> conditionnel	- Dominée - 0,025 million \$ / cas additionnel de T21 détectée - 0,26 million \$ / cas additionnel de T21 détecté

D'après Walker *et al.* 2015 (72)
 Dominée : stratégie à la fois moins efficace et plus coûteuse. Dominante : stratégie plus efficace et moins coûteuse. Les stratégies intégrant le test ADNlcT21 sont dites coût-efficaces dès lors qu'elles dominent la stratégie standard, de façon stricte ou par extension.

Tableau 107 RCDR - Coût par cas additionnel de T21 détecté

Référence	Stratégie de dépistage étudiée	Stratégie comparée	Résultat
Neyt <i>et al.</i> 2014 (65)	Test ADNlcT21 conditionnel	Stratégie standard	2,73 millions €/cas additionnel de T21 détecté
	Test ADNlcT21 universel	Stratégie par test ADNlcT21 conditionnel	0,84 million €/cas additionnel de T21 détecté
Evans <i>et al.</i> 2015 (62)	Hybride	Stratégie standard	3,7 millions \$ à 11,6 millions \$/cas additionnel de T21 détecté
	Test ADNlcT21 conditionnel (aux seuils de 1/300 à 1/1 000)		3,0 millions \$ à 16,0 millions \$/cas additionnel de T21 détecté
Ayres <i>et al.</i> 2014 (74)	Hybride (40 ans)		-0,019 à 0,08 million \$/cas additionnel de T21 détecté
	Hybride (35 ans)	0,29 à 0,40 million \$ /cas additionnel de T21 détecté	
	Test ADNlcT21 universel	0,96 à 1,09 million \$ /cas additionnel de T21 détecté	
Institute for Health Economics, 2014 (52)	Accès à l'examen de clarté nucale garanti		
	Dépistage combiné « quadruple du premier trimestre » + test ADNlcT21 conditionnel	Stratégie standard (dépistage séquentiel intégré)	1,26 million \$/cas additionnel de T21 détecté
	Test ADNlcT21 universel	Dépistage combiné	4,76 millions \$/additionnel de T21

		« quadruple au premier trimestre » + test ADNlcT21 conditionnel	déecté
Accès à l'examen de clarté nucale non garanti			
	Test combiné (taux de détection 0,95) + test ADNlcT21 conditionnel	Test ADNlcT21 conditionnel	1,22 million \$/cas additionnel de T21 déecté
	Test ADNlcT21 universel	Test combiné (taux de détection 95 %) + test ADNlcT21 conditionnel	5,37 millions \$/cas additionnel de T21 déecté

Tableau 108 RDCR - Coût par cas additionnel de T21 diagnostiqué

Référence	Stratégie de dépistage étudiée	Stratégie comparée	Résultat
Beulen <i>et al.</i> 2014 (71)	Test ADNlcT21 conditionnel	Stratégie standard	0,09 million €/cas additionnel de T21 diagnostiqué
	Test ADNlcT21 universel		0,46 million €/cas additionnel de T21 diagnostiqué
Okun <i>et al.</i> 2014 (68)	Test ADNlcT21 conditionnel		0 à 0,023 million \$/cas additionnel de T21 diagnostiqué
	Test ADNlcT21 universel		0,47 million \$ /cas additionnel de T21 diagnostiqué
Institute for Health Economics, 2014 (52)	Accès à l'examen de clarté nucale garanti		
	Dépistage séquentiel intégré + test ADNlcT21 conditionnel	Dépistage séquentiel intégré	555 \$/cas additionnel de T21 diagnostiqué
	Accès à l'examen de clarté nucale non garanti		
	Dépistage séquentiel intégré + test ADNlcT21 conditionnel	Dépistage séquentiel intégré	555 \$ /cas additionnel de T21 diagnostiqué

Tableau 109 RDCR - Coût par perte fœtale évitée

Référence	Stratégie étudiée	Stratégie comparée	Résultat
Cuckle <i>et al.</i> 2013 (63)	Test ADNlcT21 conditionnel	Stratégie standard	1,85 million \$ /perte fœtale évitée
	Test ADNlcT21 universel		9,47 millions \$ / perte fœtale évitée
	Dépistage combiné du 1 ^{er} trimestre + Test ADNlcT21 à visée diagnostique		0,12 million \$ /perte fœtale évitée
	Marqueurs sériques + Test ADNlcT21 à visée diagnostique		0,11 million \$ /perte fœtale évitée
Ayres <i>et al.</i> 2014 (74)	Test ADNlcT21 conditionnel		-0,01 à -0,06 million \$ /perte fœtale évitée
	Hybride (40 ans)		-0,01 à 0,05 million \$ /perte fœtale évitée
	Hybride (35 ans)		0,24 à 0,32 million \$ /perte fœtale évitée
	Test ADNlcT21 universel		1,31 à 1,50 million \$ /perte fœtale évitée

Annexe 5. Annexe de la partie modélisation médico-économique

► Données issues de la littérature

Tableau 110 Études internationales rapportant un taux d'échec au 1^{er} test ADNICT21

1 ^{er} auteur, année de publication, référence	Taux d'échec du 1 ^{er} test ADN	Nombre de tests ADNICT21	Nombre d'échecs du test ADNICT21	Années de l'étude	Type de test ADN libre circulant de la T21	Type de population
Alberti <i>et al.</i> , 2015 (221)	50,67 %	225	114	2010-2013	Génome entier	Haut risque
Ashoor <i>et al.</i> , 2012 (222)	7,0 5%	397	28	2006-2011	Ciblé	Haut risque
Benachi <i>et al.</i> , 2015 (24)	0,68 %	886	6	2012-2013	Génome entier	Haut risque
Bianchi <i>et al.</i> , 2012 (223)	23,87 %	532	127	2010-2011	Génome entier	Haut risque
Bianchi <i>et al.</i> , 2014 (224)	0,89 %	1 909	17	2012- 2013	Génome entier	Tous niveaux
Chitty <i>et al.</i> , 2016 (54)	3,77 %	2 493	94	2013-2015	NP	Tous niveaux
Chiu <i>et al.</i> , 2011 (225)	7,57 %	753	57	2003-2008 2008- 2009	Génome entier	Haut risque
Dan <i>et al.</i> , 2012 (226)	1,26 %	1 909	24	2010-2012	Génome entier	Tous niveaux
Dar <i>et al.</i> , 2014 (227)	3,85 %	753	29	2013	Ciblé	Tous niveaux
Ehrich <i>et al.</i> , 2011 (228)	6,90 %	449	31	2009	Génome entier	Haut risque
Gil <i>et al.</i> , 2016 (82)	2,68 %	3 698	99	2013-2015	Ciblé	Haut risque + risque intermédiaire
Gil <i>et al.</i> , 2013 (229)	4,17 %	984	41	2012-2013	Ciblé	Tous niveaux
Koumbaris <i>et al.</i> , 2016 (230)	3,17 %	631	20	2009-2013	Ciblé	NP

Place des tests ADN libre circulant dans le sang maternel dans le dépistage de la T21 foetale

Lefkowitz et al., 2016 (231)	3,48 %	1 208	42	NP	Génome entier	Haut risque
Liang et al., 2013 (232)	5,58 %	412	23	2009-2011	Génome entier	Haut risque
MA et al., 2016 (233)	0,16 %	2 429	4	NP	Génome entier	56 % sont à haut risque
Manotaya et al., 2016 (234)	0,08 %	4 736	4	2012-2014	Génome entier	Tous niveaux
McCullough et al., 2014 (235)	1,93 %	100 000	1928	2012-2013	Génome entier	NP
McLennan et al., 2016 (236)	2,45 %	5 267	129	2013-2014	NP	Tous niveaux
Nicolaïdes et al., 2012 (237)	8,72 %	1 949	170	2010-2011	Ciblé	Tous niveaux
Nicolaïdes et al., 2013 (238)	5,68 %	229	13	NP	Ciblé	Haut risque
Norton et al., 2015 (239)	3,30 %	1275	42	2009-2012	NP	Tous niveaux
Norton et al., 2012(240)	4,81 %	3 080	148	2010-2011	Ciblé	Tous niveaux
Palomaki et al., 2011 (241)	6,84 %	1 696	116	2009- 2011	Génome entier	Haut risque
Papageorghiou et al., 2015 (242)	1,13 %	442	5	2008-2014	Génome entier	Haut risque
Pergament et al., 2014 (243)	8,80 %	966	85	NP	Ciblé	Haut risque ^A
Persico et al., 2016 (157)	3,86 %	259	10	???	Ciblé	Haut risque
Pescia et al., 2016 (244)	3,05 %	6 388	195	NP	NP	Tous niveaux

Place des tests ADN libre circulant dans le sang maternel dans le dépistage de la T21 foetale

Porreco et al., 2014 (245)	1,63 %	3 322	54	2009-2011	Génome entier	Haut risque
Revello et al., 2016 (160)	3,03 %	10 698	324	2012-2015	Ciblé	NP
Shaw et al., 2014 (246)	0 %	200	0	2012	Génome entier	Haut risque ^u
Song et al., 2013 (247)	4,19 %	1 741	73	2011	Génome entier	Tous niveaux
Song et al., 2015 (248)	0,56 %	178	1	2012- 2013	Génome entier	Haut risque
Sparks et al., 2012 (249)	6,72 %	119	8	NP	Ciblé	Haut risque
Stumm et al., 2014 (250)	6,79 %	471	32	NP	Génome entier	Haut risque
Taylor-Phillips et al., 2016 (21)	0-12,7 %	NP	NP	Méta-analyse	NP	NP
UK National Screening Committee 2015 (22)	2,5 % (0 % à 12,7 %)	36 3572	8968	Modèle médico-économique	Pool de 50 études	Tous niveaux
Van Wymersch et al., 2015 (251)	1,46 %	683	10	2013-2014	Génome entier	Haut risque
Verweij et al., 2013(252)	3,37 %	504	17	NP	Ciblé	Haut risque
Willems et al., 2014 (253)	5,58 %	412	23	2013	Ciblé	Haut risque
Zhang et al., 2015 (254)	10,21 %	1949	199	2012-2013	Génome entier	Tous niveaux
Zhou et al., 2014 (255)	5,68 %	229	13	2010- 2013	Génome entier	Tous niveaux
Zimmermann, 2012 (256)	14,48 %	145	21	NP	Ciblé	Tous niveaux

Tableau 111 Études internationales rapportant les pertes fœtales liées aux examens invasifs pour caryotype foetal

Référence	Type d'étude	Commentaire	Amniocentèse	Choriocentèse
SOGC 2015 (257)	Revue systématique de la littérature	-	0,17 %-1,53 %	0,5 %-1,0 %
Akolekar 2015 (14)	Méta-analyse	-	0,11 % (IC ₉₅ % : 0,04 %-0,26%)	0,22 % (IC ₉₅ % : 0,71 %-1,16 %)
Theodora 2015 (11)	Étude rétrospective (1996-2010)	12 413 femmes enceintes ayant une amniocentèse (dont 77,4 % pour un âge maternel avancé)	1,25 % (IC ₉₅ % : 1,05 %-1,45 %) <u>Taux de fausse-couche en fonction de l'âge</u> - < 25 ans : 0,30 % - 25-29 ans : 0,68 % - 30-34 ans : 1,27 % - 35-40 ans : 1,29 % - > 40 ans : 1,57 %	Sur les 15 ans d'étude, le taux de fausses-couches a diminué régulièrement. Au cours des 7 dernières années d'étude, il est resté stable à 1 %.
Wulff 2016 (12)	Étude ayant inclus 147 987 femmes enceintes entre 2007 et 2010	-	<u>Pourcentage cumulé de pertes fœtales quelle que soit la technique</u> - Arrêt de la grossesse (pas de définition) : 0,79 % - Fausse-couche avec perte fœtale avant 22 semaines de grossesse : 0,55 % - Fausse-couche avec perte fœtale après 22 semaines de grossesse : 0,31 % - Non renseigné : 0,75 %	-
Wulff 2016 (12)	Étude ayant inclus 147 987 femmes enceintes entre 2007 et 2010	-	-	Risque relatif de perte fœtale après choriocentèse par comparaison à une population n'ayant pas subi cet examen invasif : <u>perte fœtale avant 22 semaines de grossesse</u> - 0,08 % [IC ₉₅ % : 0,64-0,47] à 3 j - 0,21 % [IC ₉₅ % : 0,58-0,15] à 21 j <u>perte fœtale après 22 semaines de grossesse</u> - 0,18 % [IC ₉₅ % : 0,50-0,13] à 3 j - 0,27 % [IC ₉₅ % : 0,58-0,04] à 21 j
Alfirevic 2009 (10)	Revue systématique d'études publiées entre 1996 et 1998 + 1 étude en 2004	Voir ci-dessous	1,9 % (IC ₉₅ % : 1,4-2,5)	2,0 % (1,4-2,6)
Tabor 2009 (13)	Registre de 64 207 femmes enceintes (monofœtale) ayant une amniocentèse ou une	- Le taux de fausses-couches est corrélé négativement avec le nombre d'actes/an/centre	1,4 % (IC ₉₅ % : 1,3-1,5)	1,9 % (IC ₉₅ % : 1,7-2,0)

	choriocentèse entre 1996 et 2006	- Le taux de fausses-couches n'est pas corrélé avec l'âge maternel		
--	----------------------------------	--	--	--

Dans la revue Cochrane 2009 (10); d'autres complications des examens invasifs sont évaluées; dont les risques relatifs [intervalles de confiance à 5 %] sont présentés ci-après :

Amniocentèse versus controle (n = 14 606)

- Nécessité de faire un second test invasif : 41,04 [2,48; 678,07]
- Problème d'analyse par le laboratoire : 27,02 [1,61; 454,31]
- Saignement vaginal : 0,95 [0,66; 1,37]
- Fuite de liquide amniotique : 3,90 [1,95; 7,80]
- Perte foetale : 1,41 [0,99; 2,00]
- Interruption volontaire de grossesse : 2,50 [0,97; 6,44]
- Fausse-couche avec perte foetale : 1,60 [1,02; 2,52]
- Décès perinatal : 0,63 [0,28; 1,38]
- Enfant mort-né : 0,83 [0,36; 1,93]
- Décès néonatal : 0,11 [0,01; 2,06]

Chorocentèse versus amniocentèse au second trimestre (n≈3 000)

- Problème avec l'échantillon 3,09 [1,98; 4,82]
- Nécessité de plusieurs ponctions au cours du même examen 4,85 [3,92; 6,01]
- Nécessité de faire un second test invasif 2,83 [1,94; 4,13]
- Problème d'analyse avec le laboratoire 0,77 [0,29; 2,06]
- Contamination avec le sang maternel 8,90 [0,48; 165,26]
- Saignement vaginal (choriocentèse par voie transcervicale versus amniocentèse) 11,48 [2,58; 51,08]
- Fuite de liquide amniotique 0,55 [0,18; 1,64]
- Saignement vaginal après 20 semaines 0,99 [0,69; 1,42]
- Hospitalisation antenatale 0,90 [0,75; 1,08]
- Accouchement avant 37 semaines 1,33 [1,13; 1,57]
- Accouchement avant 33 semaines (choriocentèse par voie transcervicale versus amniocentèse) 2,16 [0,94; 4,94]
- Pertes foetales totales 1,43 [1,22; 1,67]
- Interruption volontaire de grossesse 1,42 [0,96; 2,11]
- Fausse-couche avec perte foetale 1,51 [1,23; 1,85]
- Fausse-couche au décours de l'examen invasif 3,46 [2,21; 5,42]
- *Perinatal deaths* 1,21 [0,65; 2,24]
- Enfant mort-né 0,99 [0,35; 2,81]
- Décès néonatal 2,64 [0,70; 9,93]

► Résumé des données de la modélisation

Les Tableaux 112, Tableau 113 et Tableau 114 résument les données utilisées dans la modélisation respectivement pour le dépistage combiné, le dépistage séquentiel intégré et le dépistage par les marqueurs sériques seuls au 2^e trimestre.

Tableau 112 Données utilisées dans la modélisation du dépistage combiné du 1^{er} trimestre

Dépistage combiné T1		Risque	T21	ADN[+]	VPP	VPN	VP	FP	VN	FN
Haut risque	[1/50; 1]	0,55 %	22,48 %	22,28 %	99,30 %	99,54 %	22,12 %	0,16 %	77,36 %	0,36 %
	[1/100; 1]	1,13 %	12,14 %	12,12 %	98,55 %	99,78 %	11,94 %	0,18 %	87,69 %	0,19 %
	[1/250; 1]	3,10 %	5,24 %	5,35 %	96,46 %	99,91 %	5,16 %	0,19 %	94,57 %	0,08 %
	[1/1 000; 1]	11,21 %	1,60 %	1,65 %	94,03 %	99,95 %	1,55 %	0,10 %	98,30 %	0,05 %
	[1/2 500; 1]	24,09 %	0,78 %	0,85 %	88,35 %	99,98 %	0,75 %	0,10 %	99,12 %	0,02 %
Risque in-term.	[1/1 000; 1/50[10,66 %	0,53 %	0,61 %	83,81 %	99,98 %	0,52 %	0,10 %	99,37 %	0,02 %
	[1/1 000; 1/100[10,08 %	0,41 %	0,50 %	80,07 %	99,99 %	0,40 %	0,10 %	99,49 %	0,01 %
	[1/1 000; 1/250[8,11 %	0,20 %	0,30 %	66,39 %	99,99 %	0,20 %	0,10 %	99,70 %	0,01 %
	[1/2 500; 1/50[23,54 %	0,27 %	0,37 %	72,71 %	99,99 %	0,27 %	0,10 %	99,63 %	0,01 %
	[1/2 500; 1/100[22,96 %	0,22 %	0,31 %	67,66 %	99,99 %	0,21 %	0,10 %	99,68 %	0,01 %
	[1/2 500; 1/250[20,99 %	0,12 %	0,21 %	52,96 %	100,00 %	0,11 %	0,10 %	99,78 %	0,00 %
Bas risque	[0; 1/250[96,90 %	0,04 %	0,13 %	25,56 %	100,00 %	0,03 %	0,10 %	99,86 %	0,00 %
	[0; 1/1 000[88,79 %	0,02 %	0,12 %	16,30 %	100,00 %	0,02 %	0,10 %	99,88 %	0,00 %
	[0; 2 500[75,91 %	0,01 %	0,11 %	11,29 %	100,00 %	0,01 %	0,10 %	99,89 %	0,00 %

FN : faux-négatif ; FP : faux-positif ; VPN : valeur prédictive négative ; VPP : valeur prédictive positive ; VN : vrai-positif ; VP : vrai-négatif

Tableau 113 Données utilisées dans la modélisation du dépistage séquentiel intégré

Dépistage combiné du T1		Risque	T21	ADN[+]	VPP	VPN	VP	FP	VN	FN
Haut risque	[1/50; 1]	0,51 %	9,91 %	9,93 %	98,19 %	99,82 %	9,75 %	0,18 %	89,91 %	0,16 %
	[1/100; 1]	1,11 %	5,20 %	5,31 %	96,43 %	99,91 %	5,12 %	0,19 %	94,61 %	0,08 %
	[1/250; 1]	3,16 %	2,61 %	2,76 %	92,94 %	99,96 %	2,56 %	0,19 %	97,20 %	0,04 %
	[1/1 000; 1]	10,39 %	1,62 %	1,79 %	89,02 %	99,97 %	1,59 %	0,20 %	98,18 %	0,03 %
	[1/2 500; 1]	21,24 %	0,86 %	1,04 %	80,97 %	99,99 %	0,84 %	0,20 %	98,94 %	0,01 %
Risque intermédiaire	[1/1 000; 1/50[9,88 %	1,19 %	1,25 %	92,11 %	99,96 %	1,15 %	0,10 %	98,71 %	0,04 %
	[1/1 000; 1/100[9,28 %	1,19 %	1,25 %	92,12 %	99,96 %	1,16 %	0,10 %	98,71 %	0,04 %
	[1/1 000; 1/250[7,23 %	1,19 %	1,25 %	92,10 %	99,96 %	1,15 %	0,10 %	98,71 %	0,04 %
	[1/2 500; 1/50[20,72 %	0,63 %	0,71 %	86,06 %	99,98 %	0,61 %	0,10 %	99,27 %	0,02 %
	[1/2 500; 1/100[20,13 %	0,62 %	0,70 %	85,76 %	99,98 %	0,60 %	0,10 %	99,28 %	0,02 %
	[1/2 500; 1/250[18,07 %	0,55 %	0,63 %	84,30 %	99,98 %	0,53 %	0,10 %	99,35 %	0,02 %
Bas risque	[0; 1/250[96,84 %	0,12 %	0,21 %	53,45 %	100 %	0,11 %	0,10 %	99,78 %	0,00 %
	[0; 1/1 000[89,61 %	0,03 %	0,13 %	23,66 %	100 %	0,03 %	0,10 %	99,87 %	0,00 %
	[0; 1/2 500[78,76 %	0,02 %	0,12 %	15,59 %	100 %	0,02 %	0,10 %	99,88 %	0,00 %

FN : faux-négatif ; FP : faux-positif ; VPN : valeur prédictive négative ; VPP : valeur prédictive positive ; VN : vrai-positif ; VP : vrai-négatif

Tableau 114 Données utilisées dans la modélisation du dépistage par les marqueurs sériques seuls au 2^e trimestre

Dépistage combiné du T1		Risque	T21	ADN[+]	VPP	VPN	VP	FP	VN	FN
Haut risque	[1/50; 1]	1,85 %	5,09 %	5,20 %	96,35 %	99,91 %	5,01 %	0,19 %	94,72 %	0,08 %
	[1/100; 1]	3,86 %	2,95 %	3,10 %	93,73 %	99,95 %	2,90 %	0,19 %	96,86 %	0,05 %
	[1/250; 1]	9,73 %	1,52 %	1,70 %	88,38 %	99,98 %	1,50 %	0,20 %	98,28 %	0,02 %
	[1/1 000; 1]	30,06 %	0,59 %	0,78 %	74,43 %	99,99 %	0,58 %	0,20 %	99,21 %	0,01 %
	[1/2 500; 1]	53,76 %	0,35 %	0,54 %	63,13 %	99,99 %	0,34 %	0,20 %	99,45 %	0,01 %
Risque intermédiaire	[1/1 000; 1/50[28,21 %	0,29 %	0,38 %	73,95 %	99,99 %	0,28 %	0,10 %	99,61 %	0,01 %
	[1/1 000; 1/100[26,21 %	0,24 %	0,33 %	70,01 %	99,99 %	0,23 %	0,10 %	99,66 %	0,01 %
	[1/1 000; 1/250[20,34 %	0,14 %	0,24 %	57,83 %	100 %	0,14 %	0,10 %	99,76 %	0,00 %
	[1/2 500; 1/50[51,90 %	0,18 %	0,27 %	63,24 %	99,99 %	0,17 %	0,10 %	99,72 %	0,01 %
	[1/2 500; 1/100[49,90 %	0,15 %	0,24 %	58,53 %	100 %	0,14 %	0,10 %	99,75 %	0,00 %
	[1/2 500; 1/250[44,03 %	0,09 %	0,18 %	45,78 %	100 %	0,08 %	0,10 %	99,81 %	0,00 %
Bas risque	[0; 1/250[90,27 %	0,05 %	0,15 %	34,47 %	100 %	0,05 %	0,10 %	99,85 %	0,00 %
	[0; 1/1 000[99,41 %	0,03 %	0,13 %	21,90 %	100 %	0,03 %	0,10 %	99,87 %	0,00 %
	[0; 1/2 500[46,24 %	0,02 %	0,12 %	18,24 %	100 %	0,02 %	0,10 %	99,88 %	0,00 %

FN : faux-négatif ; FP : faux-positif ; VPN : valeur prédictive négative ; VPP : valeur prédictive positive ; VN : vrai-positif ; VP : vrai-négatif

Annexe 6. Compte rendu des auditions

Auditions du Comité Qualité des données organisées dans le cadre de la réunion du Groupe de travail du 6 octobre 2016.

Dans le cadre de la 2^e réunion du GT de la HAS sur « *L'évaluation de la place des tests ADN libre circulant dans le dépistage de la trisomie 21 fœtale* », chaque équipe du Comité Qualité des données a présenté aux membres du GT ses études ou données relatives au dépistage de la trisomie 21 fœtale (T21) et à l'utilisation des tests ADNlcT21 dans ce cadre. Deux aspects ont été abordés lors de ces présentations :

- description des objectifs et des principaux résultats des études menées ou des données recueillies et apport possible de ces données dans le cadre de l'évaluation médico-économique menée par la HAS ;
- retour d'expérience sur l'utilisation du test ADNlcT21 (avantages, inconvénients de ces tests, intérêt/points de vigilance par rapport à l'intégration des tests ADNlcT21 dans la stratégie de dépistage de la T21) et sur des problèmes organisationnels ou techniques dans le cadre de leur pratique.

► Présentation données du Club des utilisateurs de BioNuQual

Présentation M. Fries

- Les données issues de la base BioNuQual sont issues des données transmises par l'ensemble des échographistes ayant réalisé au moins 50 échographies par an et pour qui 100 % des résultats du caryotype fœtal pour les femmes à haut risque étaient disponibles.
- Les données portent ainsi sur 197 417 patientes ayant fait un dépistage combiné du 1^{er} trimestre, dont 2,7 % des femmes enceintes avec un risque de T21 \geq 1/250.
- La population sélectionnée apparaît comparable à la population générale sur les indicateurs recherchés (distribution du niveau de risque, MoM CN, etc.).
- La prévalence de la T21 attendue est de 0,26 % (calculée en fonction de l'âge maternel et de l'âge gestationnel à partir de *Maternal age-and gestation specific risk for trisomy 21*, RJM Sniiders, and K.H Nicolaidis), avec une VPP du dépistage combiné du 1^{er} trimestre de 7,6 % (VPP ABM de 5,6 %).
- Les T21 diagnostiquées en prénatal l'ont été par un dépistage combiné du 1^{er} trimestre positif (88,3 % des cas) ou sur signes d'appel échographiques (7,9 %), et 3,74 % des T21 de la cohorte ont été diagnostiquées en postnatal.
- Le taux de faux-négatifs du dépistage standard est de $17/197\ 417 = 0,008$ %.
- La sensibilité du dépistage combiné du 1^{er} trimestre pour cette cohorte est comprise entre 78 % (valeur attendue) et 88 % (valeur observée) pour un risque \geq 1/250.
- En cas de réalisation d'un caryotype, 32 % des anomalies retrouvées concernent une anomalie autre que la T21.
- La qualité de l'échographie T1 (au regard de la MoM de la CN) a un impact majeur sur le taux de dépistage.
- L'âge gestationnel auquel l'échographie T1 est réalisée a un impact sur la qualité de la mesure de la clarté nucale.

Remarques faites par M. Fries

- 7 % à 8 % des T21 fœtales seraient identifiées par l'échographie du 2^e trimestre.
- Plus la mesure de la clarté nucale est réalisée tôt par rapport à l'âge gestationnel, meilleure est la sensibilité de la mesure.
- Dans la population BioNuQual, il y aurait seulement 12 % des femmes enceintes qui refusent l'examen invasif pour caryotype fœtal après un test de dépistage combiné du 1^{er} trimestre positif.
- L'introduction des tests ADNlcT21 est responsable d'un allongement du délai d'obtention des résultats en comparaison au dépistage standard (2-3 semaines).

- Il apparaît essentiel de maintenir les programmes d'assurance qualité concernant la mesure de la clarté nucale quelle que soit la stratégie recommandée.

► **Présentation résultats préliminaires du STIC Safe 21**

Présentation M. Salamon

Cette étude multicentrique prospective randomisée (caryotype *versus* test AN-DLcT21+/-caryotype) a inclus des femmes enceintes à haut risque de T21 (risque compris entre 1/50 et 1/250 dans le cadre d'un dépistage combiné du 1^{er} trimestre, ou un dépistage séquentiel intégré).

L'objectif principal de l'étude était d'évaluer le risque de perte fœtale tout au long de la grossesse chez les femmes à haut risque réalisant un caryotype fœtal et celles réalisant un test ADNlc T21 (+/-caryotype).

2 111 femmes ont été incluses dans l'étude, dont 1 049 avec un test ADNlcT21 et un caryotype fœtal. Les critères d'exclusion étaient les suivants : clarté nucale > 3 mm et/ou PAPP-A et/ou hCG < 0,3 MoM ou > 5 MoM, signes d'appel échographiques, grossesse multiple.

Les résultats de cette étude sont en cours d'analyse.

Remarques faites par M. Salomon

Les données de Safe 21 sont incomplètes : il manque à ce jour les issues de grossesse.

Le bénéfice attendu de l'introduction du test ADNlcT21 serait de limiter le nombre de caryotypes fœtaux réalisés et non les risques liés aux examens invasifs qui apparaissent, dans la pratique, beaucoup moins fréquents que ceux rapportés dans la littérature.

Aux Pays-Bas, l'échographie du 1^{er} trimestre serait remplacée par un test ADNlcT21 (changement de pratiques récent). M. Salomon est en défaveur d'un tel changement et considère que le test ADNlcT21, même en 1^{re} ligne, doit toujours être précédé d'une échographie du 1^{er} trimestre de grossesse.

Désavantages

M. Salomon rappelle que la VPP des tests ADNlcT21 est diminuée en population générale, les taux d'échecs et les faux-positifs sont augmentés.

► **Présentation résultats des études DEPOSA et SHEDA**

Présentation Mme Benachi

Les données des études DEPOSA et SHEDA ont été présentées au groupe de travail.

• **L'étude SEHDA**

Cette étude multicentrique prospective a inclus des femmes enceintes à haut risque de T21 (dépistage combiné du 1^{er} trimestre, clarté nucale augmentée, signes d'appel échographiques, âge de la mère > 38 ans, ATCD d'anomalie chromosomique lors d'une grossesse antérieure ou chez l'un des parents).

L'objectif de l'étude était d'évaluer la performance du test ADNlcT21 chez les femmes à haut risque de T21.

Quelques chiffres :

- 900 femmes ont été incluses dans l'étude, dont 886 avec un test ADNlcT21 et un caryotype fœtal, quel que soit le résultat du test ADNlcT21.

Se : 100 % (IC₉₅ % [95,3 % - 100 %]), Spe : 99,9 % (IC₉₅ % [99,3 % - 100 %])

- Taux d'échecs du test ADNlcT21 : 0,67 %

- Prévalence de la T21 dans la population de l'étude : 8,69 %
- Taux de faux-négatifs : 0 %

- **L'étude DEPOSA**

Cette étude multicentrique prospective a inclus les femmes enceintes quel que soit le niveau de risque de T21 (à l'exclusion des grossesses avec signes d'appel échographiques, ou une clarté nucale > 3,5 mm, et inclusion des grossesses gémeillaires) et ayant accepté un dépistage par les marqueurs sériques. Les données présentées concernaient 933 femmes enceintes, dont 129 après PMA (13,8 %).

L'objectif principal de l'étude était d'évaluer la performance du test ADNlcT21 (trisomies 13, 18 et 21 évaluées) chez les femmes quel que soit le niveau de risque de T21 (population générale puis en sous population - grossesse gémeillaire spontanée ou après AMP).

Résultats provisoires concernant la population générale (933 patientes) :

- taux d'échec du test ADNlcT21 : $2/933 = 0,21$ % ;
- prévalence de la T21 dans la population de l'étude : $7/933 = 0,75$ % ;
- diminution du nombre d'exams invasifs : de 54 à 5.

Résultats provisoires concernant la sous-population des grossesses gémeillaires (348 femmes) :

- taux d'échec du test ADNlcT21 : 0,66 % ;
- prévalence de la T21 dans la population de l'étude : $3/348 = 0,86$ % ;
- taux de faux-positifs : $1/348 = 0,29$ % ;
- taux de fraction foetale (FF) minimale pour un rendu fiable : 8 %.
- le test ADNlcT21 apparaît faisable en cas de grossesse gémeillaire :
Se et Sp comparables aux grossesses monofœtales ;
- pas d'augmentation du taux de non-rendu de résultat (NR) si seuil de FF = 8 % ;
- pas de faux-négatif dans cette série, taux de FP pour la T21 = 0,3 % ;
- pas d'influence de l'AMP sur les taux de FF et de NR.

Questions posées/Remarques faites par les membres du GT

Il ne faut pas proposer un test ADNlcT21 aux femmes enceintes ayant des signes d'appel échographiques car on passerait alors à côté des autres anomalies chromosomiques identifiées par le caryotype foetal.

Le taux de tests ADNlcT21 ininterprétables apparaît plus faible dans les études Safe 21 et Deposa que dans la littérature. Il est suggéré que cela pourrait être lié au choix du seuil de fraction foetale (4 %).

Remarques faites par Mme Benachi

Aucune femme enceinte n'a demandé un caryotype foetal lorsque le test ADNlcT21 était négatif, indépendamment du niveau de risque de T21 estimé par le dépistage combiné.

La population des femmes enceintes de l'analyse est plus âgée que la population française avec un âge moyen de 36 ans (proportion de femmes enceintes après une AMP importante dans la population d'analyse).

► Présentation données du CHU de Lyon

Présentation M. Sanlaville :

Étude prospective multicentrique DANNI (Dépistage anténatal non invasif des maladies génétiques). Les données présentées concernent 568 femmes enceintes. La méthode de séquençage utilisée est du séquençage massif en parallèle.

L'objectif de cette étude était d'évaluer la performance du test ADNlcT21 (trisomie 21, mais aussi 13 et 18) chez des femmes enceintes à haut risque de T21 (risque $\geq 1/250$ au dépistage combiné du 1^{er} trimestre ou séquentiel intégré, signes d'appel échographiques, ATCD familiaux).

Quelques chiffres :

- Se : 100 % (IC₉₅ % [94,2 % - 100 %]), Spe : 100 % (IC₉₅ % [99,2 % - 100 %]);
- Taux d'échec du test ADNlcT21 : 0,5 % ;
- Prévalence de la T21 dans la population de l'étude : 64/568 = 11,27 % ;

Les limites, avantages, problèmes logistiques d'organisation liés aux tests ADNlcT21 ont été présentés (appui pour l'argumentaire sur la partie organisationnelle du rapport HAS) :

- limites biologiques : discordances fœto-placentaires non détectables ;
- point de vigilance : confirmation par prélèvement invasif de tout résultat positif ;
- délai de rendu < 3 semaines ;
- réalisation possible en cas de grossesses gémellaires ;
- nombre de tests maximum par an : 1 000-1 500 sur le Ion Proton avec extraction manuelle ;
- problèmes organisationnels : stockage du plasma, coût du stockage de l'information, formation et personnel dédié, nécessité d'une automatisation (coût).

Remarques faites par M. Sanlaville

Le CHU de Lyon utilise la technique de séquençage Ion-Proton et le logiciel de traitement de données WiseCondor. La médiane de fraction foetale est de 7,3 %.

Les collaborateurs de l'équipe du CHU de Lyon ont constitué un consortium dont Jean-Michel Dupont (hôpital Cochin, Paris) est le coordinateur.

Dans la population de femmes du CHU de Lyon, 43,6 % ont un risque de T21 $\geq 1/250$ et 1,8 % ont des signes d'appel échographiques (pour augmenter le nombre de trisomies 21).

Parcours de soins des femmes enceintes dans le cadre du dépistage de la T21

Le circuit des femmes enceintes est le suivant :

- L'information initiale sur le dépistage de la T21 est faite par la sage-femme ou le médecin conseil en génétique qui propose le test ADNlcT21 et donne à la femme une notice explicative ;
- Si le test ADNlcT21 est positif, une discussion a lieu en CPDPN, puis la femme enceinte rencontre un généticien qui lui rend les résultats.

Avantages des tests ADNlcT21 avec la technologie Ion Proton

Fiabilité, utilisation possible pour les grossesses gémellaires.

Désavantages

Fiabilité du matériel variable, pas de *backup*, pas d'analyse de la fraction foetale facilement.

Par ailleurs, les tubes pour conserver les échantillons sanguins (spécifiques ADN) sont en verre : il y a donc un risque élevé de casse. Il faudrait des tubes en plastique.

Formation spécifique à la technologie du personnel nécessaire (prévoir 1 mois de formation).

Problème du stockage des données de sortie du séquenceur : le coût de stockage au CHU de Lyon est de 100 000 € pour 100 téraoctets en *backup* (solution ISILON). Il existerait une réglementation sur le stockage des données qui imposeraient une durée de 25-30 ans.

Il faut également tenir compte de la capacité de traitement des laboratoires, qui, par exemple pour le CHU de Lyon, est de 1 000 tests ADNlcT21 par an (5 patientes/run).

Le coût est élevé : 600 €, la technique n'étant pas totalement automatisée.

Questions posées par les membres du GT

En cas de signes d'appel échographiques, M. Sanlaville précise qu'est réalisé soit un caryotype foetal soit une CGH array : faut-il intégrer le coût de la CGH array dans le modèle ?

Il faudrait homogénéiser l'expression des résultats des tests ADNlcT21 (positif/négatif, probabilité de T21).

Faut-il un agrément spécifique pour les laboratoires faisant des tests ADNlcT21 ?

► Présentation données CERBA

Présentation Mme Kleinfinger :

Les données présentées concernent 9 741 femmes enceintes qui ont bénéficié d'un test ADNlcT21 d'octobre 2013 à mars 2016 (âge médian de 38 ans, dont 900 grossesses multiples). La modification de la population d'analyse à partir de décembre 2015 (d'une population à haut risque de T21 à la population générale) ne semble pas avoir modifié les caractéristiques des patientes selon l'âge.

- Taux d'échec du test ADNlcT21 : 0,3 % (le taux de non-rendu augmente avec les grossesses multiples).
- Prévalence de la T21 dans la cohorte : $174/9741 = 1,79\%$.
- Taux de faux-positifs : $9/272 = 3,3\%$.
- VPP de 95,1 % (174/183).
- Rendement croissant depuis 2013 pour réaliser 600 analyses au mois de mars 2016.

Remarques faites par Mme Kleinfinger

CERBA utilise une technologie tout génome pour le test ADNlcT21, mais ne rend les résultats aux femmes enceintes que pour les T21, T13 et T18.

La technologie utilisée est accréditée COFRAC.

La population pour laquelle les données sont présentées à un âge médian de 38 ans (9 802 femmes).

Les femmes ayant un test ADNlcT21 en 1^{re} ligne ont un âge médian de 38 ans.

Le Z-score est de 3 (T21) et la fraction foetale minimale de 4 %.

Le délai moyen de rendu des résultats est de 11 jours.

Le volume d'activité possible est de 15 000 tests ADNlcT21/an.

Le taux de tests ADNlcT21 ininterprétables après deux tests ADNlcT21 est de 0,3 % (0,2 % pour les grossesses monofoetales et 2,8 % pour les grossesses multiples).

3 % des femmes enceintes refusent le second test ADNlcT21.

66 % des causes de test ADNlcT21 ininterprétable sont liées à une fraction foetale basse.

Le FISH sur liquide amniotique permet un rendu des résultats plus rapide que le caryotype foetal, qui nécessite une culture cellulaire.

Questions posées/Remarques faites par les membres du GT

Il est important de préciser, dans le cadre de l'information apportée aux femmes enceintes, qu'un caryotype foetal sera nécessaire en cas de test ADNlcT21 positif. En effet, une partie de ces femmes choisissent le test ADNlcT21 pour éviter *a priori* le caryotype foetal. Ce point devrait être discuté dans le rapport.

Si on introduit un test ADNlcT21 en 1^{re} ligne, il faudra revoir les critères d'information des femmes enceintes.

Réponse de Mme Kleinfinger

La VPP des tests ADNlcT21 est mal connue des professionnels de santé et des femmes enceintes. Ce qui compte dans le dépistage, c'est la VPN.

Même si la VPP chute en population générale, elle reste supérieure à celle du dépistage combiné.

► Présentation données Biomnis

Présentation M. Egea :

Les données présentées concernent 5 188 femmes enceintes qui ont bénéficié d'un test ADNlcT21 (dont 58 % de femmes enceintes considérées comme à haut risque de T21 foétale après dépistage standard).

12 % des tests ADNlcT21 sont faits pour convenance personnelle (jusqu'à 20 %)

Résultats :

- taux d'échec du test ADNlcT21 : 0,24 % ;
- prévalence de la T21 dans la cohorte : $105/5\ 188 = 2,02\ %$;
- taux de faux-positifs : $1/5\ 188 = 0,019\ %$;
- 105 T21, 1 faux-positif, 3 mosaïques T21.

Les limites, avantages, problèmes logistiques d'organisation des tests ADNlcT21 ont été présentés en détail, ce qui fournira des éléments utiles pour la partie organisationnelle du rapport HAS.

- Test automatisable (jusqu'à 20 000 tests/an).

M. Egea a rapporté les résultats d'une étude menée par Illumina/Verinata sur plus de 85 000 patientes montrant les performances de la technique (documents en pièce jointe).

Remarques faites par M. Egea

Biomnis utilise la technologie Illumina, avec des séquenceurs Hiseq et l'algorithme Verinata. Le seuil utilisé pour la T21 est de 2,4. Le délai de rendu des résultats est de 7 jours ouvrés entre la réception de l'échantillon et la validation du résultat.

Il est souligné les limites des données présentées : la majeure partie de l'activité porte sur la période février 2016 à fin août 2016 ; les issues de grossesse ne sont donc pas encore connues.

Avantages et limites

Si on abaisse le seuil de risque du dépistage combiné du 1^{er} trimestre (risque intermédiaire), les laboratoires auront-ils la capacité d'absorber le volume d'activité en ce qui concerne les tests ADNlcT21 (> 80 000) ?

Biomnis a un rendement de 20 000 tests ADNlcT21/an (technologie automatisable). L'automatisation garantit une meilleure reproductibilité, mais nécessite un gros volume d'échantillons car les automates disponibles traitent 48 ou 96 échantillons en même temps pour être rentables financièrement.

En pratique, l'implantation de la technologie ADNlcT21 sur le territoire national et son choix dépendront du volume annuel de tests à faire, qui dépendra de la stratégie de dépistage qui sera recommandée par la HAS.

La température de transport requise pour l'échantillon est ambiante (18/25°C) et suppose le recours à un transporteur disposant d'un réseau national étoffé sous température dirigée.

En ce qui concerne le stockage des données de séquençage : 1 patient = 1 Giga. Quelles seront les règles de sécurité à appliquer ? (les données sur les marqueurs sériques sont conservées pendant 3 ans).

A côté du stockage des données de séquençage, il ne faut pas oublier qu'il y a également le stockage des échantillons et celui des réactifs nécessaires à l'utilisation de la technologie (stockage à -20°C).

En ce qui concerne les tubes en verre ADN spécifiques, Biomnis utilise des sur-tubes en plastique pour limiter la casse, ce qui augmente le coût en matériel.

Question de la HAS

Quels ont été les critères de choix de la technologie ADNlcT21 utilisée ?

- Réponse Biomnis : la performance ;
- Réponse CHU de Lyon : il s'agissait de la seule technique disponible au moment où ils ont commencé à l'utiliser ;
- Deposa : il s'agissait là aussi de la seule technique disponible au moment de l'étude.

► Présentation des données de l'Hôpital Américain de Paris

Présentation M. Jacquemard :

Les données de l'Hôpital Américain concernent 3 917 femmes (âge moyen de 38 ans, 9 % de grossesses après AMP, 5 % de grossesses gémellaires) ayant bénéficié d'un dépistage standard suivi éventuellement d'un test ADNlcT21 (élargissement de l'indication : 28 % risque > 1/250, risque compris entre 1/250 et 1/500 ou risque compris entre 1/500 et 1/1 000 ; SAE ; âge de la mère ; ATCD familiaux) à partir de janvier 2013.

Taux de non-rendu du test ADNlcT21 : 20 premiers tests ADNlcT21 ininterprétables, 19 2^{es} tests refaits, cinq échecs à ce 2^e test, avec un taux de non-rendu qui augmente avec les grossesses multiples

Taux de faux-positifs : 3/62 = 4,8 %
VPP de 93,6 % (44/47)

Remarques faites par M. Jacquemard

Les données de l'Hôpital Américain portent sur une population qui n'est pas représentative de la population générale des femmes enceintes (âge moyen de 38 ans et taux d'AMP et de grossesses gémellaires plus élevé que dans la population générale).

L'organisation est très codifiée, avec une consultation initiale par un généticien ou conseiller en génétique. Le délai de rendu des résultats est de 5 à 8 jours. Les résultats sont commentés par le médecin qui a réalisé le conseil prénatal.

Les prélèvements sont adressés au laboratoire Sequenom à San Diego, compte tenu de son antériorité et de la validation de ses résultats, ainsi qu'au Laboratoire Cerba.

Les tests ADNlcT21 sont tarifés 360 € par l'Hôpital Américain(en janvier 2013, 1 500 €).

Points de vigilance

Le délai de rendu des résultats risque de retarder l'âge gestationnel de réalisation de l'IMG.

Si les résultats peuvent être donnés tôt dans l'évolution de la grossesse, cela permettra une augmentation des IMG par aspiration (au 1^{er} trimestre de grossesse) et non après accouchement sous prostaglandines (aux 2^e et 3^e trimestres), ce qui est plus traumatisant pour la femme enceinte.

► Présentation des données de l'ABM

Présentation de Mme Pessione :

L'ABM dispose d'un ensemble de sources de données pour suivre l'activité de dépistage standard et sa performance : bilan d'activité des laboratoires de cytogénétique prénatale, bilan d'activité des laboratoires de cytogénétique postnatale, bilan d'activité des laboratoires de biochimie, suivi des tests par marqueurs sériques des laboratoires de biochimie avec des formats agrégés ou individuels.

La performance de la stratégie de dépistage standard est estimée en rapprochant des données de diagnostics prénatals et postnatals de T21 après dépistage par marqueurs sériques. Cette estimation est peu précise, en raison de la non-exhaustivité des données de parcours de dépistage et de diagnostic de la femme enceinte (taux d'exhaustivité 60 % à 70 %). Toutefois, il est souligné que les résultats sur la répartition des profils (avec/sans dépistage par marqueurs sériques, type et résultat des tests positifs / négatifs) par type d'indication sont stables sur plusieurs années.

L'analyse de l'activité de dépistage et de diagnostic prénatals de 2014 et 2015 met en évidence:

- Une diminution du nombre de prélèvements invasifs (-10 % en 2014, -18 % en 2015) quelle que soit l'indication, mais plus importante pour les marqueurs sériques.
- Une diminution du nombre de diagnostics prénatals de T21 : -20 (1 %) en 2014 et -18 (1 %) en 2015.
- Une diminution du nombre de diagnostics prénatals de T21 sur dépistage combiné du 1^{er} trimestre compensée en partie par une augmentation des diagnostics sur les indications « SAE » et « Autres ».
- Concernant l'activité de diagnostic postnatal :
- On ne note pas d'augmentation du nombre de diagnostics postnatals de T21 en 2014 et 2015.

Depuis peu, l'ABM recueille des données d'activité annuelle des tests ADNlcT21 :

- Environ 3 000 tests ont été réalisés en 2014 par les deux principaux laboratoires français.
- La VPP T21 est de 96 %.
- Le taux de tests non interprétables est de 0,5 %.

Remarques faites par Mme Pessione

Les données de l'enquête postnatale (ABM et ACLF) ne sont pas exhaustives en ce qui concerne les parcours de dépistage des grossesses. Des hypothèses ont donc été posées pour estimer la valeur de ces données manquantes ; notamment, il a été fait l'hypothèse que les données manquantes étaient réparties au hasard sur l'ensemble des stratégies de dépistage. Ces hypothèses sont probablement à l'origine d'une surestimation de la performance du dépistage standard.

Depuis 2013, il y a une diminution du nombre de T21 fœtales diagnostiquées en prénatal. En parallèle, il y a une augmentation des indications et des diagnostics de T21 sur signes d'appel échographiques. Le nombre de T21 diagnostiquées en postnatal est variable (en + ou en -) et aucune tendance n'a pu être dégagée au cours du temps. Il n'y a pas de diminution du taux de recours aux marqueurs sériques au cours du temps.

► **Conclusion**

En réponse aux questions posées par certaines équipes du Comité Qualité des données, la HAS indique que le chapitre sur le modèle sera envoyé aux membres du Comité Qualité des données pour avis et qu'une présentation leur sera faite des résultats de la modélisation.

La prochaine étape est une nouvelle réunion du GT qui aura lieu fin novembre-début décembre 2016.

A cette occasion, l'avis du GT sera formalisé et systématiquement inclus dans des encadrés dans le rapport HAS.

Il est demandé aux membres du Comité Qualité des données s'ils acceptent de transmettre la présentation qu'ils ont réalisée.

Annexe 7. Fiche descriptive

Recommandation en santé publique	Place des tests ADN libre circulant dans le sang maternel dans le dépistage de la trisomie 21 fœtale
Méthode de travail	Recommandations en santé publique
Date de mise en ligne	17 mai 2017
Date d'édition	Uniquement disponible sous format électronique
Objectif(s)	L'objectif de cette évaluation est d'actualiser les recommandations concernant le dépistage de la T21 fœtale en tenant compte de la disponibilité des tests ADNcT21. L'évaluation de la place des tests dans le dépistage de la T21 fœtale a été réalisée selon plusieurs dimensions (les performances du test et des différentes procédures de dépistage, les aspects médico-économiques, les enjeux éthiques, les préférences sociétales et les problématiques organisationnelles)
Professionnel(s) concerné(s)	Les professionnels concernés par ces recommandations en santé publique sont, d'une part, les médecins généralistes, les sages-femmes, les gynécologues médicaux et les gynécologues-obstétriciens, les échographistes, les radiologues spécialisés en imagerie fœtale, les biologistes médicaux, les cytogénéticiens, les infirmières en périnatalité, les généticiens et les conseillers en génétique qui participent au dépistage de la trisomie 21, et, d'autre part, les réseaux de santé en périnatalité (RSP) et les organismes professionnels qui accompagnent et organisent l'analyse des pratiques (OAP DT 21) et/ou la formation (OF DT 21)
Demandeur	Direction générale de la santé
Promoteur	Haute Autorité de Santé
Pilotage du projet	Coordination HAS : Cléa Sambuc (chef de projet SEESP) ; Olivier Scemama (Adjoint au chef de service SEESP), HAS Saint-Denis (chef de service Catherine Rumeau-Pichon) Secrétariat : Laurence Touati
Participants	Collèges professionnels ; sociétés savantes ; représentants des usagers ; institutions ; groupe de travail ; Comité Qualité de données ; groupe de lecture
Recherche documentaire	Sophie Despeyroux, documentaliste, Sylvie Lascols et Maud Lefèvre, assistantes documentalistes, Frédérique Pagès, chef de service Janvier 2006 à décembre 2016
Auteurs de l'argumentaire	Magali Cagnet ; Annick Cohen-Akenine ; Roselyne Delaveyne ; Sylvain Druais ; Cléa Sambuc, chefs de projet SEESP ; et Olivier Scemama, adjoint au chef de service Internes : Anne Berthelot ; Marion Bourdoncle ; Alexandre Drezet ; Jacques Li
Validation	Par la CEESP le 11 avril 2017 Par le Collège de la HAS le 26 avril 2017
Autres formats	Synthèse Téléchargeable gratuitement sur www.has-sante.fr
Documents d'accompagnement	Synthèse de l'argumentaire

~



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