



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

RECOMMANDATION EN SANTE PUBLIQUE

# Les performances des tests de dépistage de la trisomie 21 foétale par analyse de l'ADN libre circulant

volet 1

Date de validation par le collège : **Septembre 2015**

Ce document fera l'objet d'une relecture orthographique et typographique

---

L'argumentaire scientifique de cette évaluation est téléchargeable sur  
[www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

Haute Autorité de santé  
Service communication – information  
2, 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

Introduction .....	5
<b>1. Objectifs et méthode de travail .....</b>	<b>6</b>
1.1 Rappel de la saisine .....	6
1.2 Objectifs du rapport d'évaluation .....	6
1.2.1 Questions traitées.....	6
1.2.2 Questions non traitées.....	6
1.3 Professionnels cibles .....	6
1.4 Modalités d'élaboration du rapport d'évaluation.....	6
1.4.1 Volet 1 .....	6
1.4.2 Volet 2 .....	7
1.5 Sources des données de la littérature du volet 1 .....	7
1.5.1 Stratégie de la recherche documentaire.....	7
1.5.2 Source des données épidémiologiques.....	8
1.5.1 Source des données sur la performance des tests DPNI de la T21.....	9
<b>2. Données épidémiologiques et contexte du dépistage.....</b>	<b>12</b>
1.1 Anomalies chromosomiques de la T21 .....	12
1.2 Facteurs de risque de trisomie 21.....	12
1.3 Prévalence à la naissance de la trisomie 21 en France.....	13
2.1 Le dépistage de la T21 en France .....	16
2.1.1 Le dépistage de la T21 au 1 <sup>er</sup> trimestre de grossesse.....	16
2.1.2 Le dépistage de la T21 au-delà du 1 <sup>er</sup> trimestre de la grossesse.....	17
2.1.3 Niveau de risque de T21 fœtale .....	17
2.2 Impact des recommandations 2009 sur le dépistage prénatal de la T21 en France.....	18
2.2.1 Une amélioration de la performance de la stratégie de dépistage .....	18
2.2.2 Une montée en charge du dépistage combiné au premier trimestre.....	22
2.2.3 Une identification des points critiques permettant d'améliorer les pratiques professionnelles.....	24
2.2.4 Conclusion et limites du dépistage combiné .....	26
<b>3. Descriptif technique des tests DPNI de la T21.....</b>	<b>27</b>
3.1 L'ADN fœtal libre dans la circulation sanguine maternelle.....	27
3.2 L'ADN circulant analysé par le test DPNI .....	27
3.3 Principe général du DPNI .....	27
3.4 Les étapes clés des tests DPNI .....	28
3.4.1 Déroulé d'un test DPNI de type MPS .....	28
3.4.1 Déroulé d'un test DPNI de type ciblé.....	30
3.4.2 Les échantillons contrôles .....	30
3.4.3 Les tests DPNI disponibles.....	31
3.5 Types de résultat .....	31
3.5.1 Le résultat est dit négatif .....	31
3.5.2 Le résultat est dit positif.....	32
3.5.3 Le résultat est dit limite.....	32
3.5.4 Résultats ininterprétables .....	32
3.5.5 Faux positifs et faux négatifs .....	32
3.5.6 Limites des tests DPNI .....	32
3.6 Le matériel utilisé pour les tests DPNI .....	33
3.6.1 Les séquenceurs .....	33
3.6.2 Le pipe-line informatique .....	34
3.7 Conditions d'utilisation des tests DPNI de la T21 en France .....	34
3.7.1 France métropolitaine.....	34
3.7.2 Outremer .....	35

3.8	Conclusion .....	35
<b>4.</b>	<b>Évaluation de la performance des tests DPNI de la T21 .....</b>	<b>37</b>
4.1	Méta-analyses identifiées par la recherche documentaire .....	37
4.1.1	Descriptif des méta-analyses .....	37
4.1.2	Résultats.....	39
4.1.3	Tests DPNI non réalisables .....	39
4.1.4	Présentation détaillée des méta-analyses de Gil 2014 et 2015 .....	41
4.2	Méta-analyse réalisée par la HAS .....	49
4.2.1	Objectifs.....	49
4.2.2	Méthode.....	49
4.2.3	Résultats de la méta-analyse HAS.....	50
4.2.4	Conclusion de la méta-analyse .....	62
4.3	Conclusion sur la performance des tests DPNI de la T21 .....	63
<b>5.</b>	<b>Recommandations internationales sur le dépistage de la trisomie 21 et les tests DPNI .....</b>	<b>64</b>
5.1	<i>La stratégie de dépistage de la trisomie 21 à l'étranger .....</i>	64
5.1	<i>Recommandations et Avis sur le DPNI publiés par des institutions et des sociétés savantes internationales .....</i>	66
5.1.1	Source des données.....	66
5.1.2	Conclusions des recommandations internationales sur les tests DPNI .....	68
5.1.3	Conclusions des avis publiés par des institutions ou des sociétés savantes internationales sur les tests DPNI .....	77
5.2	<i>Mise en perspectives des données françaises sur le dépistage de la trisomie 21 et des données étrangères.....</i>	82
5.3	<i>Conclusion sur le dépistage de la trisomie 21 à l'étranger.....</i>	83
	Conclusion générale .....	84
	Listes des tables et figures .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
	Abréviations .....	89
	Glossaire.....	91
	Bibliographie .....	92
	Annexe 1. Avis de la CEESP sur la feuille de route du volet 1.....	100
	Annexe 2. Recherche documentaire.....	101
	Annexe 3. Liste détaillée des sources des différentes données épidémiologiques françaises sur la T21 et son dépistage. ....	105
	Annexe 4. Fiche d'extraction de données des études incluses dans la méta-analyse HAS.....	106
	Annexe 5. Scores utilisés pour les rendu des résultats des tests DPNI de la T21.....	110
	Annexe 6. Participants .....	111
	Annexe 7. Fiche descriptive.....	112

## Introduction

La trisomie 21 (T21) est une anomalie chromosomique dont la prévalence à la naissance augmente avec l'âge maternel : 1/1 500 à 20 ans, 1/900 à 30 ans, 1/250 à 38 ans et 1/100 à 40 ans (1, 2).

Depuis la mise en place du dépistage de la trisomie 21 en 1997, la stratégie de ce dépistage a évolué et l'arrêté du 23 juin 2009 a fixé son organisation par l'étude des marqueurs sériques du 1<sup>er</sup> trimestre combinée à la mesure de la clarté nucale et à l'âge maternel (au 2<sup>ème</sup> trimestre un dépistage séquentiel peut également être proposé dont le mode de calcul prend en compte l'âge maternel et la clarté nucale). 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).

Le Décret n° 2014-32 du 14 janvier 2014 relatif aux diagnostics anténataux a mis à jour la liste des examens de biologie médicale et d'imagerie appartenant aux explorations pratiquées pendant la grossesse, défini l'échographie obstétricale et fœtale, décrit plus précisément les modalités d'information et de consentement de la femme enceinte et précisé la nature des règles de bonnes pratiques qui devront être établies.

Les données les plus récentes sur le dépistage de la T21 montrent que :

- 700 842 dépistages prénatals de la trisomie 21 avec prélèvement sanguins maternels et avec ou sans mesure de la clarté nucale par échographie fœtale ont été réalisés en 2013, (509 122 dans le cadre d'un dépistage combiné du 1<sup>er</sup> trimestre) (3);
- 4 % des femmes dépistées avaient un risque de T21  $\geq$  1/250 en 2013 (3) ;
- 1 enfant /1 510 nouveau-nés vivants était porteur d'une T21 en 2012 (4) ;
- 2 270 grossesses concernaient un fœtus porteur d'une T21 sur la période 2011-2012 (82 % étaient diagnostiqués en prénatal) (4).

Les tests DPNI (dépistage prénatal non-invasif) par séquençage haut débit sont de nouveaux tests développés depuis 2008, qui sont fondés sur la recherche d'une surreprésentation de séquences d'ADN fœtal provenant du chromosome 21 au sein de l'ADN fœtal libre circulant dans le sang maternel. En cas de résultat positif du DPNI, le diagnostic doit être confirmé par l'établissement d'un caryotype fœtal après amniocentèse ou choriocentèse.

En France, des femmes bénéficieraient de ces tests (le volume des tests DPNI de la T21 effectués en 2015 est méconnu<sup>1</sup>), alors que leur validation dans la stratégie de dépistage est en cours d'évaluation, que ces tests ne sont pas inscrits dans la nomenclature des actes de biologie médicale et que ces dispositifs sont en cours de marquage CE, conformément aux exigences réglementaires de la directive 98/79/CE relative aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro.

<sup>1</sup> L'Agence de biomédecine (ABM) dispose de données parcellaires pour l'année 2013, peu informatives du volume des tests réalisés, peu de laboratoires ayant renseigné les informations concernant les tests DPNI. Ainsi pour le rapport annuel 2014 de l'ABM, un seul laboratoire avait renseigné ces informations.

## 1. Objectifs et méthode de travail

### 1.1 Rappel de la saisine

L'objectif de la saisine est l'évaluation de la performance des tests prénatals DPNI de la T21, de la pertinence d'intégrer ces tests dans la stratégie de dépistage de la trisomie 21 et de préciser leur place dans cette stratégie, afin d'actualiser les recommandations publiées par la HAS en 2007 (5). La réévaluation de la stratégie de dépistage de la T21 est une demande de la Direction Générale de la Santé (DGS), la HAS ayant été saisie pour le programme de travail 2014. Cette saisine a été précédée de plusieurs réunions avec les parties prenantes, organisées par la DGS entre 2012 et 2014.

### 1.2 Objectifs du rapport d'évaluation

#### 1.2.1 Questions traitées

L'objectif de ce travail est de présenter les données les plus récentes sur la performance des tests DPNI de la T21. À cette fin, le volet 1 du rapport précisera le contexte (social, économique, législatif) du dépistage de la T21 en France, les données épidémiologiques françaises, le descriptif technique et les données de performances comparatives.

Dans un second temps (volet 2), une mise en perspective avec les recommandations internationales sur ces nouveaux tests et une identification des enjeux économiques, organisationnels et éthiques seront présentées.

#### 1.2.2 Questions non traitées

Les tests DPNI disponibles en 2015 peuvent inclure en plus du dépistage de la T21, le dépistage des aneuploïdies les plus fréquentes comme la trisomie 18 ou 13 et également le dépistage de certaines dysgonosomies (45,X ; 47,XXX ; 47,XXY ; 47,XYY). L'extension de ces dépistages soulevant des questions de performance (le DPNI est moins performant du fait des biais de séquençage liés au contenu élevé en guanine et cytosine (GC) de ces chromosomes), d'éthiques, et de stratégie organisationnelle, l'extension du dépistage à d'autres anomalies chromosomiques ne sera pas traitée dans le rapport HAS (volets 1 et 2).

### 1.3 Professionnels cibles

Ce rapport d'évaluation est destiné en priorité aux décideurs : DGS, Assurance Maladie.

En seconde intention il concerne tous les professionnels de la santé travaillant en périnatalité : gynécologues obstétriciens, médecins généralistes, sages-femmes, infirmières en périnatalité, médecins généticiens et conseillers en génétique, médecins biologistes.

### 1.4 Modalités d'élaboration du rapport d'évaluation

L'évaluation sera conduite au sein du service Évaluation économique et de santé publique (SEESP) et sera coordonnée par une équipe de chefs de projet. L'évaluation sera faite sous forme de 2 volets.

#### 1.4.1 Volet 1

Le volet 1 concerne l'évaluation de la pertinence des tests génétiques non invasifs, comprend les parties suivantes :

- 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 ;

- un descriptif technique des tests DPNI, de leurs contraintes et limites ;
- une évaluation de la performance des tests DPNI à partir des données de la littérature ;
- une analyse de la place donnée aux tests DPNI dans les recommandations internationales.

La version finalisée du volet 1 a été présentée, discutée et validée par le Collège de la HAS le 30 septembre 2015.

- Trois chefs de projets SEESP ont garanti la conformité de la méthode et assuré la coordination de l'ensemble du travail suivant les principes méthodologiques de la HAS (cf.1.3.2).
- Un groupe de lecture restreint a été sollicité pour ce volet 1, étant donné les délais courts qui ont été consacrés à son élaboration.
- La revue de la littérature a été limitée à la période 2006-2015 et aux revues systématiques de haut niveau de preuve, aux méta-analyses, aux études de validation clinique, en l'absence d'essais contrôlés randomisés, et aux recommandations (cf. 1.5).

La feuille de route du volet 1 a été présentée en Commission évaluation économique et santé publique (CEESP) le 25 mai 2015. (cf. avis CESSP en annexe 1)

## 1.4.2 Volet 2

Le volet 2 sera consacré à l'évaluation de la place des tests génétiques non invasifs dans la stratégie de dépistage de la T21 au regard des enjeux de Santé Publique, économiques, éthiques et organisationnels.

- Enjeux économiques : efficacité attendue des tests génétiques non invasifs en fonction de leur place dans la stratégie de dépistage.
- Enjeux éthiques : mise en exergue des principaux désaccords raisonnables et enjeux éthiques selon différentes options possibles concernant la place du test.
- Enjeux organisationnels : difficultés organisationnelles à prendre en compte selon la place du test.

Un cadrage sera réalisé à l'issue du volet 1 pour préciser les méthodes les plus adaptées à l'évaluation de ces différentes dimensions.

## 1.5 Sources des données de la littérature du volet 1

### 1.5.1 Stratégie de la recherche documentaire

La recherche documentaire initiale a porté sur la période de janvier 2006 à mai 2015. Une veille a ensuite été réalisée jusqu'à juillet 2015.

643 publications ont été identifiées sur la période 2006-2015, postérieurement au rapport HAS 2007 (5), sur la base de la stratégie de recherche définie ci-après. 365 références ont été analysées. 130 références (soit 36 %) ont été incluses dans le rapport (Tableau 1).

**Tableau 1 Type de littérature identifiée par la recherche documentaire (Medline et BDSP)**

Type de littérature identifiée sur la période 2006-2015	Nombre de références identifiées	Nombre de références incluses dans le rapport
- Recommandations et avis	23	1
- Méta-analyses et revues systématiques	4	2
- Etudes sur la performance des tests DPNI de la T21	201	30
- Données épidémiologiques	39	3
- Autres	98	94

La sélection de la littérature a été orientée en fonction des questions définies au préalable et n'a concerné que les publications en langue française ou anglaise du type suivant :

- études randomisées publiées sur les 5 dernières années.
- méta-analyses ;

- revues systématiques de bonne qualité méthodologique ;
- recommandations issues d'agences de santé françaises ou internationales ;
- données épidémiologiques.

Ont été exclus de l'actualisation de la littérature pour ce volet 1 :

- la performance des marqueurs sériques de dépistage de la T21 ;
- la comparaison des stratégies de dépistage de la T21 ;
- la place des tests génétiques non invasifs dans la stratégie de dépistage de la T21.

► **Les sources suivantes ont été interrogées :**

- pour la littérature internationale : la base de données Medline ;
- pour la littérature francophone : la base de données Pascal et la Banque de données en santé publique (BDSP) ;
- la Cochrane Library ;
- les sites internet publiant des recommandations et/ou des rapports d'évaluation technologique ;
- les sites internet des sociétés savantes compétentes dans le domaine concerné.

La stratégie de recherche et les sources interrogées sont détaillées en annexe 2.

### 1.5.2 Source des données épidémiologiques

Les données épidémiologiques françaises sont issues de différentes sources sont : l'agence de biomédecine (ABM), 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 national de veille sanitaire (InVs), le réseau européen de registres de malformations (*European surveillance of congenital anomalies*, EUROCAT<sup>2</sup>). La liste détaillée de ces sources est présentée en annexe 3.

► **Données épidémiologiques des Registres de malformations congénitales à l'échelon locorégional**

Le nombre de nouveau-nés, vivants ou mort-nés, porteur 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 départements<sup>3</sup>. 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 malformations<sup>4</sup> (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'activités des registres pour l'InVS<sup>5</sup> et dans le cadre de l'EUROCAT<sup>6</sup>.

<sup>2</sup> 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 naissances (31 % des naissances de l'union européenne).

<sup>3</sup> Antilles (Martinique, Guadeloupe), Auvergne (Allier, Cantal, Haute-Loire, Puy-de-Dôme), Bretagne (Ile et Vilaine, Côtes d'Armor, Finistère et Morbihan), Paris, la Réunion (Ile de la Réunion), Rhône-Alpes (Isère, Rhône-Alpes (Rhône, Isère, 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.

<sup>4</sup> Tous les diagnostics de T21 posés soit en anténatal, soit en post-natal, 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).

<sup>5</sup> Disponible sur le site de l'InVS : <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Malformations-congenitales-et-anomalies-chromosomiques/Donnees>

<sup>6</sup> Données standardisées et disponibles sur le site : [www.eurocat-network.eu](http://www.eurocat-network.eu) .

### ► Les enquêtes nationales périnatales

Les Enquêtes Nationales Périnatales, faites à intervalle régulier, 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 T21<sup>7</sup>. L'enquête est coordonnée à l'échelon national par la DREES et par l'Inserm. Ces enquêtes portent sur un échantillon<sup>8</sup> 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 sur les enquêtes nationales périnatales a été édité en 2010 (6) et ne permet pas un recul suffisant pour évaluer la mise en place des examens de dépistage du risque de T21 au premier trimestre.

### ► 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 (projet de loi relatif à la bioéthique, 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 par 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 ;
- valeur prédictive des tests de dépistage ;
- nombre de diagnostics prénatals de cas de T21.

La synthèse des résultats est publiée dans le rapport médical et scientifique annuel de l'Agence de la biomédecine (3).

### ► Données de qualité des paramètres entrant dans le calcul de risque du test de dépistage combiné du premier trimestre de la T21

Les caractéristiques des paramètres du dépistage combiné du 1<sup>er</sup> trimestre en termes de mesure de la clarté nucale et de dosage des marqueurs sériques<sup>9</sup> sont recueillies pour chaque femme enceinte, 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 des informations exhaustives sur le nombre et le type de tests de dépistage réalisés et le nombre de femmes considérées à haut risque de T21<sup>10</sup>. Elle permet également de comparer les valeurs moyennes des mesures observées par rapport aux valeurs attendues, et d'identifier l'impact d'éventuelles sources de variation telles que l'expertise des échographistes, le choix des logiciels et des organismes agréés.

#### 1.5.1 Source des données sur la performance des tests DPNI de la T21

L'analyse des données repose sur des méta-analyses publiées sur la performance des tests DPNI de la T21, complétées par une recherche ciblée des études publiées postérieurement à ces méta-analyses.

#### ► Méta-analyses

Les méta-analyses identifiées ont été analysées selon une grille standardisée qui concernait les points suivants :

<sup>7</sup> Les questions posées concernent la mesure de la clarté nucale à l'échographie, dépistage sanguin de la trisomie 21, diagnostic prénatal (amniocentèse, choriocentèse) et motif de l'amniocentèse dans le cas où celle-ci avait été réalisée.

<sup>8</sup> La population d'analyse porte sur un échantillon de 15 418 enfants et 15 187 femmes. Les données sont extrapolées à la population générale.

<sup>9</sup> Mesures échographiques (CN, LCC, MoM CN), Marqueurs sériques maternels biochimiques (MoM PAPPa et MoM hCGβ) et le score de risque de trisomie 21 en fonction de l'âge de la mère.

<sup>10</sup> Absence de données sur l'issue de la grossesse.

- présentation des méta-analyses sélectionnées : type, origine, questions évaluées, population, intervention, professionnels cibles, critères de jugement, contexte de soin ;
- méthode d'élaboration des méta-analyses sélectionnées : source d'information, période et type de recherche documentaire, langue des publications, méthodologie, critères d'inclusion et d'exclusion des études, résolution des désaccords sur la sélection des études, biais de sélection, nombre de références incluses et exclues ;
- questions traitées par la méta-analyse : liste des questions identifiées ;
- pour chaque question identifiée : descriptif des éléments de la méta-analyse évaluant la question concernée (type d'étude, intervention, description de la méthode, nombre, âge et sexe des sujets inclus, variables analysées) ;
- résultats des méta-analyses sur la question évaluée pour chaque question identifiée (résultat par variable, test d'hétérogénéité, commentaire) ;
- conclusions de la méta-analyse et préconisation pour chaque question identifiée.

### ► Études de performance

Les études de performances incluses dans les méta-analyses et celles nouvellement identifiées ont été analysées en se fondant sur une grille de lecture critique qui a été formalisée par des tableaux de résumé standardisé des études, appliqués à chaque publication selon un schéma spécifique au type de publication. Cette méthodologie a permis de rejeter dans un second temps les publications de qualité méthodologique insuffisante, qui avaient été retenues lors de la première sélection faite lors de la lecture des abstracts.

Les éléments suivants ont été pris en compte :

- présentation et méthodologie de l'étude : type, objectifs, période d'inclusion des sujets, population, groupe contrôle ou modalités de comparaison, variable mesurée, critère de jugement principal et secondaire ;
- Pour chaque étude : résultats en termes de sensibilité, spécificité, faux positifs et négatifs, valeur prédictive positive ou négative.

Une fiche d'extraction des données a été élaborée de façon à recueillir de façon systématique les données suivantes (cf. annexe 4) :

- conflits d'intérêts des auteurs ;
- test DPNI évalué ;
- critères de définition du haut risque<sup>11</sup> ;
- description de l'objectif de l'étude ;
- méthodologie de l'étude ;
- période d'inclusion ;
- lieu de recrutement ;
- critères de sélection de la population ;
- nombre d'échecs pré-analytiques et analytiques du test DPNI ;
- nombre d'exclusions et motifs ;
- nombre de femmes enceintes recrutées et nombre incluses au final dans l'analyse ;
- caractéristiques des femmes enceintes incluses (âge gestationnel, âge maternel, indice de masse corporel) ;
- nombre de cas de T21 ;
- nombre de tests invasifs (amniocentèse, choriocentèse) réalisés ; performance clinique en termes de réduction du nombre de gestes invasifs ou de pertes fœtales dans le cas d'une comparaison entre deux procédures de dépistage ;
- performance du test DPNI (vrai-positifs, faux-positifs, vrai-négatifs, faux-négatifs, sensibilité, spécificité, valeurs prédictives positive et négative, rapports de vraisemblance positif et négatif) ;
- issue de la grossesse ;
- test de référence (caryotype, examen clinique).

<sup>11</sup> Dans ce rapport, la terminologie de haut risqué de T21 concernant les femmes enceintes ayant un facteur de risqué de T21 identifié ou un test de dépistage combiné ou séquentiel intégré positif.

L'évaluation de la qualité méthodologique des études a été faite à l'aide de la grille d'évaluation QUADAS-2 (*Quality assessment tool for diagnostic accuracy studies*) (7). Cette grille permet de classer les études en fonction de leur risque de biais (validité interne) et de leur pertinence (validité externe) en prenant en compte 4 domaines : la sélection des patients, le test évalué, le test de référence et les aspects longitudinaux (flux des patients et chronologie).

En ce qui concerne le risque de biais lié à la sélection des patients, celui-ci a été estimé élevé si :

- l'article ne faisait pas mention d'une inclusion consécutive des patients ;
- il s'agissait d'une étude cas-témoin ;
- il était relevé un taux élevé d'exclusions.

Le risque de biais lié au test évalué a été estimé élevé si :

- l'interprétation du test n'a pas été réalisée en aveugle des résultats du test de référence (caryotype ou issue de la grossesse) ;
- si le seuil du z-score n'a pas été pré-spécifié.

Le risque de biais lié à la procédure de référence a été estimé faible si :

- la méthode utilisée pour poser le diagnostic de T21 était un caryotype pré ou post-natal en cas de T21 effective ;
- un caryotype ou l'examen clinique du nouveau-né en absence de T21.

Le risque de biais lié aux aspects longitudinaux de l'étude a été estimé faible si :

- toutes les femmes enceintes avaient des résultats disponibles pour les deux tests (test DPNI et test de référence) ;
- toutes les femmes enceintes ayant eu les deux tests ont été incluses dans l'analyse.

En ce qui concerne l'applicabilité des résultats des études au contexte d'évaluation en France, celle-ci a été considérée non évaluable si :

- les éléments rapportés dans l'étude étaient insuffisants pour pouvoir juger de la comparabilité des contextes d'utilisation du test ;
- les données révélaient des différences importantes entre le contexte français et celui de l'étude.

Les autres éléments pris en compte ont porté sur :

- la méthode d'estimation du risque, en particulier dans les études portant sur des femmes enceintes estimées à haut risque de T21 ;
- la place du test dans le processus de dépistage ;
- le test DPNI de la T21, notamment si celui-ci était susceptible d'être commercialisé en France ou s'il relevait d'une méthode similaire à celles d'autres tests utilisés en France.

### ► **Recommandations et avis internationaux**

Les recommandations internationales sur les tests DPNI 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 ».

## 2. Données épidémiologiques et contexte du dépistage

### 1.1 Anomalies chromosomiques de la T21

La trisomie 21 (ou syndrome de Down) est une anomalie chromosomique définie par la présence d'un chromosome 21 surnuméraire, ce chromosome supplémentaire pouvant être présent en totalité ou ne concerner qu'un fragment (on parle alors de trisomie partielle). Plusieurs formes de T21 sont connues pour lesquelles l'origine de l'anomalie chromosomique, la fréquence d'expression et la variabilité de la symptomatologie ont été observées.

- Dans 94 % des cas, la T21 est libre et homogène et correspond à la présence d'un chromosome 21 surnuméraire dans toutes les cellules de l'organisme. L'origine du chromosome 21 surnuméraire est due à une non-disjonction méiotique (sur la première ou seconde méiose (8)). Près de 90 % des trisomies 21 résultent d'une erreur au cours de la méiose maternelle et 8 % d'une erreur paternelle.
- Dans 4 % des cas, la T21 est liée à une translocation : soit une translocation robertsonienne (95 % des cas de translocation), les deux parents ayant un caryotype normal, soit une translocation réciproque (5 % des cas de translocation) qui est une translocation héritée, c'est-à-dire existant chez l'un des parents.
- Dans 2 % des cas, la T21 est en mosaïque et est liée à une non-disjonction qui se produit lors des premières divisions mitotiques (c'est-à-dire que des cellules à 47 chromosomes, dont 3 chromosomes 21, coexistent avec des cellules à 46 chromosomes dont 2 chromosomes 21)<sup>12</sup>.

### 1.2 Facteurs de risque de trisomie 21

Le principal facteur de risque de T21 est l'âge maternel au moment de la fécondation (9). L'effet de l'âge maternel sur la survenue des non-disjonctions chromosomiques est un phénomène multifactoriel faisant intervenir des facteurs intrinsèques aux mécanismes moléculaires contrôlant la méiose, mais aussi des facteurs environnementaux.

- Les femmes âgées de 35 ans et plus au moment de l'accouchement ont un risque plus élevé de donner naissance à un enfant porteur d'une anomalie chromosomique<sup>13</sup> comme la T21, le risque augmentant avec l'âge (1).
- Ainsi, le risque a été estimé à 1/1 500 naissances à 20 ans, 1/900 naissances à 30 ans, 1/350 naissances à 35 ans, 1/250 à 38 ans et 1/100 naissances à 40 ans (1, 2).

Les autres facteurs de risque identifiés sont la présence chez un des parents d'une anomalie chromosomique ou d'une anomalie chromosomique lors d'une grossesse antérieure.

- Les femmes ayant une T21 libre et homogène peuvent donner naissance aussi bien à des enfants atteints de trisomie 21 qu'à des enfants non atteints (les hommes atteints de trisomie 21 libre et homogène sont stériles, aucun cas de descendance n'a encore été décrit).
- En cas de translocation chez l'un des parents, le risque de récurrence lors d'une grossesse ultérieure varie avec l'anomalie chromosomique et le sexe du parent porteur de cette anomalie. Ainsi le risque de trisomie est plus important lorsque la translocation robertsonienne est présente chez la mère (10-15 %), par comparaison au père (2-5 %). En cas de translocation réciproque équilibrée, le risque de récurrence est également élevé dans la descendance du parent qui porte ce remaniement (le risque de transmission est de 1/3).

<sup>12</sup> La proportion des deux catégories de cellules varie d'un sujet à l'autre et, chez le même individu, d'un organe ou d'un tissu à l'autre.

<sup>13</sup> Plusieurs autres, dont les trisomies 13 et 18, et les anomalies des chromosomes sexuels XXY et XXX sont également diagnostiquées plus fréquemment dans ce groupe d'âge maternel.

- Le risque de récurrence, lors d'une grossesse ultérieure, chez une femme ayant eu un enfant porteur d'une T21, est lié à l'âge de la femme au moment de la grossesse suivante et serait d'autant plus élevé que la femme enceinte est jeune (10-12) (Tableau 2).

**Tableau 2 Risque de récurrence d'une grossesse avec T21 fœtale en fonction de l'âge de la mère**

Âge de la mère	n	Risque de récurrence
Cas index : < 30 ans Grossesse ultérieure : < 30 ans	2083	Risque lié à l'âge x 8
Cas index < 30 ans Grossesse ultérieure > 30 ans	1051	Risque lié à l'âge x 2,2
Cas index : > 30 ans Grossesse ultérieure > 30 ans	1722	Risque lié à l'âge x 1,6

Source: Warburton et al. Trisomy Recurrence: A Reconsideration Based on North American Data, Am. J. Hum. Genet. 75:376–385, 2004 (12)

### 1.3 Prévalence à la naissance de la trisomie 21 en France

En 2011-2012, la prévalence à la naissance de la T21 (hors fausses-couches spontanées) était estimée à 27,3 pour 10 000 grossesses et à 6,6 pour 10 000 naissances<sup>14</sup> :

- 2 270 grossesses concernaient un fœtus porteur d'une T21 (nouveau-nés vivants ou mort-nés et interruptions médicales de grossesses [IMG])<sup>15</sup> soit 1 cas pour 370 naissances ;
- 570 nouveau-nés vivants étaient porteurs d'une T21 en 2012 soit 1 cas pour 1 510 nouveau-nés vivants.

Les données issues des registres français et colligées dans Eurocat<sup>16</sup> montrent que (Figure 1, Tableau 3) (13) :

- la prévalence de la T21 ((nouveau-nés vivants ou mort-nés et IMG) a augmenté régulièrement depuis 1980, puis s'est stabilisé à partir 2004 ;
- la prévalence des interruptions médicales de grossesse (quel que soit le motif médical) a augmenté régulièrement depuis 1980, puis s'est stabilisée à partir de 2004 ;
- la prévalence des nouveau-nés vivants porteurs d'une T21 a diminué entre 1980 et 2012.

Ces données peuvent être expliquées par les éléments suivants :

- l'augmentation progressive et continue de l'âge moyen à la maternité (29,9 ans en 2009 et 30,3 ans en 2012<sup>17</sup>),
- la diffusion et l'amélioration du dépistage de la T21 dont le taux de détection était estimé à 1/770 naissances vivantes au début des années 1990 et à 1/500 naissances vivantes en 2011, du fait de l'âge plus tardif des grossesses (4) ;
- l'augmentation progressive de la proportion d'IMG faisant suite au diagnostic prénatal (38,6 % en 1990, 75,5 % en 2001 et 80,0 % en 2012).

<sup>14</sup> 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 (4).

<sup>15</sup> Ce chiffre ne prend pas en compte le nombre de fausses-couches spontanées, relativement important en cas de trisomie 21 fœtale.

<sup>16</sup> EUROCAT Website Database: <http://www.eurocat-network.eu/ACCESSPREVALENCEDATA/PrevalenceTables>

<sup>17</sup> Données de l'INSEE disponibles sur [http://www.insee.fr/fr/themes/tableau.asp?reg\\_id=0&ref\\_id=bilandemo3](http://www.insee.fr/fr/themes/tableau.asp?reg_id=0&ref_id=bilandemo3) - Fécondité totale, fécondité selon le groupe d'âges de la mère et âge moyen des mères à l'accouchement

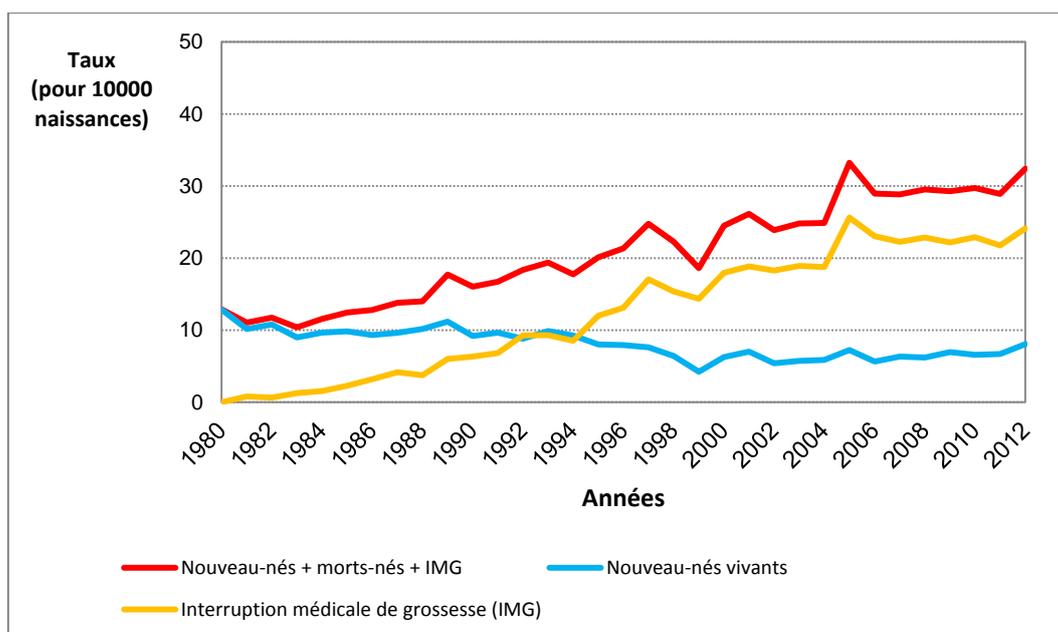


Figure 1 Données épidémiologiques issues des registres français colligés dans EUROCAT pour la période 1980-2012 (taux pour 10000 naissances)

Tableau 3 Données sur la T21 issues des registres français des anomalies congénitales

Période	Taux de nouveau-nés (vivants + mort-nés + IMG) pour 10 000 grossesses (IC <sub>95%</sub> )	Taux de nouveau-nés vivants porteurs de T21 pour 10 000 naissances (IC <sub>95%</sub> )
1980-2007	19,16 (18,73-19,60)	8,24 (7,95-8,53)
2008-2012	29,97 (28,61-31,37)	6,90 (6,26-7,60)
1980-2012	20,64 (20,22-21,06)	8,05 (7,79-8,32)

IC<sub>95%</sub>: Intervalle de confiance au seuil de risque de 5 % ; † : Extrapolation à partir des données de 6 registres d'anomalies congénitales et redressement sur l'âge des femmes ayant accouché en France pendant la période étudiée.

Nouveau-nés vivants : naissances vivantes à 22 semaines d'aménorrhée ou plus, que les cas aient été détectés en prénatal ou durant le séjour en maternité ; mort-nés : de 22 semaines d'aménorrhée ou plus.

IMG : Les IMG sont comptabilisées indépendamment du motif de l'IMG.

Données issues de Registres d'anomalies congénitales : Antilles, Auvergne (2002-2012), Bretagne, Paris (2008-2012), Réunion (2002-2012), Rhône-Alpes (200, Strasbourg (1982-2007), centre-Est (2009-2012). Estimation ajustée sur l'âge des femmes ayant accouché en France pendant la période considérée.

Source : Données EUROCAT Website Database: <http://www.eurocat-network.eu/ACCESSPREVALENCEDATA/PrevalenceTables> (mise à jour 06/01/2015)

Après ajustement sur l'âge moyen de la femme au moment de l'accouchement<sup>18</sup>, la comparaison des données internationales publiées dans le registre Eurocat montre que les données françaises de prévalence de la T21 sont comparables à celles des autres pays proposant un dépistage.

- L'analyse des données de l'ensemble des registres EUROCAT met en évidence une différence significative ( $p < 0,01$ ) de la proportion de mort-nés pour les fœtus T21 en fonction de l'âge maternel : les mères les plus jeunes ( $< 20$  ans) ont un taux de mort fœtale 2 fois supérieur à celui observé chez les mères plus âgées de 25 à 29 ans (14).
- L'impact de l'âge maternel et du diagnostic prénatal sur la prévalence de la T21, selon les résultats d'une étude internationale publiée par l'OISSAC<sup>19</sup>, montre que l'accès au dépistage prénatal et l'amélioration de son efficacité ont "compensé" l'effet de l'augmentation de prévalence liée à l'augmentation des naissances à un âge maternel avancé. Les taux

<sup>18</sup> Absence de données disponibles pour chaque registre qui soient ajustées sur le taux d'IMG.

<sup>19</sup> OISSAC: Organisation internationale des systèmes de surveillance des anomalies congénitales. International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research (15).

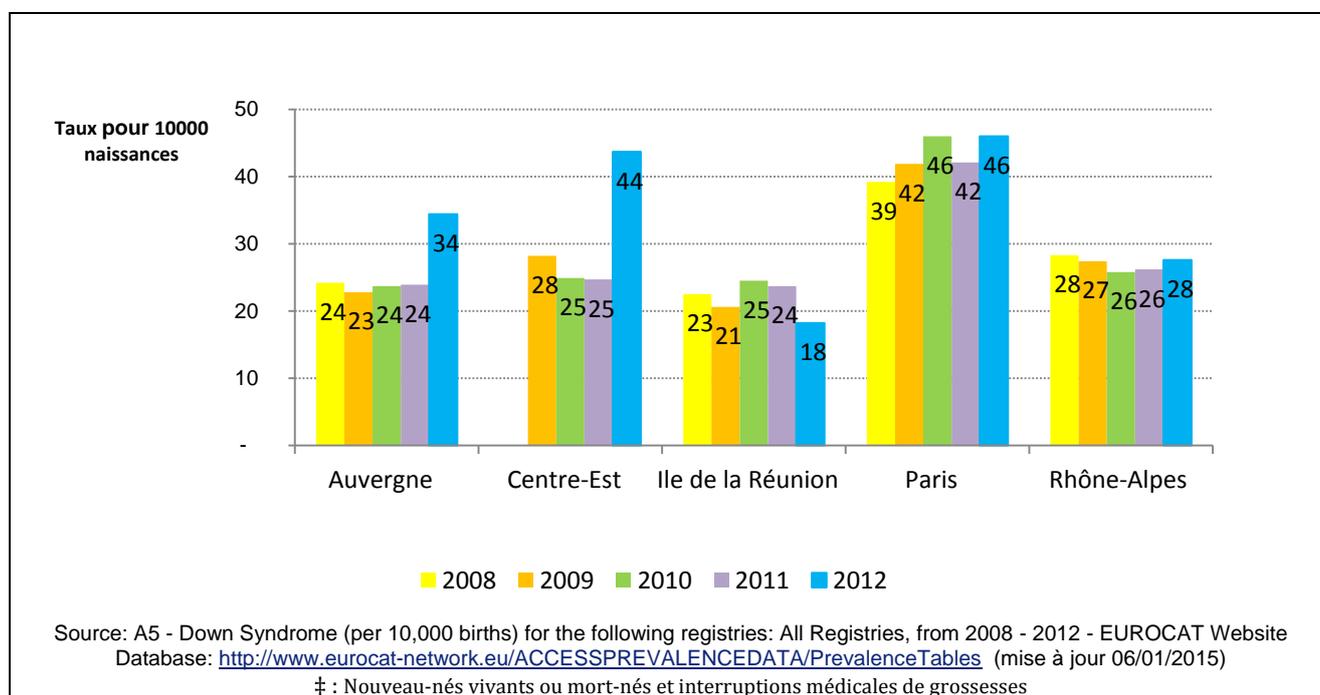
d'interruption de la grossesse les plus élevés sont observés dans les registres qui rapportent des proportions plus importantes de mères ayant conçu à un âge avancé (Tableau 4).

**Tableau 4 Prévalence de la T21 chez les femmes enceintes âgées de 35 ans ou plus en 2007 (étude internationale multicentrique)**

Région/pays	% de mères d'âge ≥ 35 ans	% d'IMG chez les mères d'âge ≥ 35 ans	Prévalence (pour 10 000 naissances)	
			Nouveau-nés vivants + morts nés	Nouveau-nés vivants + morts nés + IG
Texas (États-Unis)	11,4	5,4	49,3	52,1
Alberta (Canada)	15,5	40,0	51,5	85,9
Atlanta (États-Unis)	17,0	17,0	39,0	48,3
Suède	21,7	73,2	18,2	67,6
Paris (France)	28,6	83,1	8,0	47,5
Toscane (Italie)	32,1	70,6	10,1	34,2

Source : OISSAC: Organisation internationale des systèmes de surveillance des anomalies congénitales. International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research (15)

L'analyse des données des différents registres français met en évidence une disparité dans les données. Ainsi, le registre de Paris rapporte une prévalence de la T21 (figure 2) et un nombre d'interruption médicale de grossesse plus élevés que les autres registres. L'hypothèse qui a été proposée est que les femmes de la région parisienne sont plus âgées au moment de leur grossesse que dans le reste de la population française (35,4 % de femmes enceintes ≥ 35 ans *versus* 19,3 %). Les autres facteurs de variabilité peuvent être liés à des différences démographiques, socioculturelles ou socio-économiques.



**Figure 2 Données 2008-2012 de prévalence totale (10 000 naissances‡) issues des registres français**

## 2.1 Le dépistage de la T21 en France

### 2.1.1 Le dépistage de la T21 au 1<sup>er</sup> trimestre de grossesse

Le dépistage de la T21 a été mis en place en 1997 et ses modalités ont été modifiées en 2009 (articles L. 2131-1 et R. 2131-2 du CSP)<sup>20</sup>, Conformément à ces directives, toutes les femmes enceintes, quel que soit leur âge, sont informées de la possibilité de recourir au dépistage de la T21 au 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse (de 11 semaines d'aménorrhée (SA) + 0 jour à 13 SA + 6 jours<sup>21</sup>) par un test combinant un examen échographique et une analyse des marqueurs sériques maternels (**Erreur ! Source du renvoi introuvable.**).

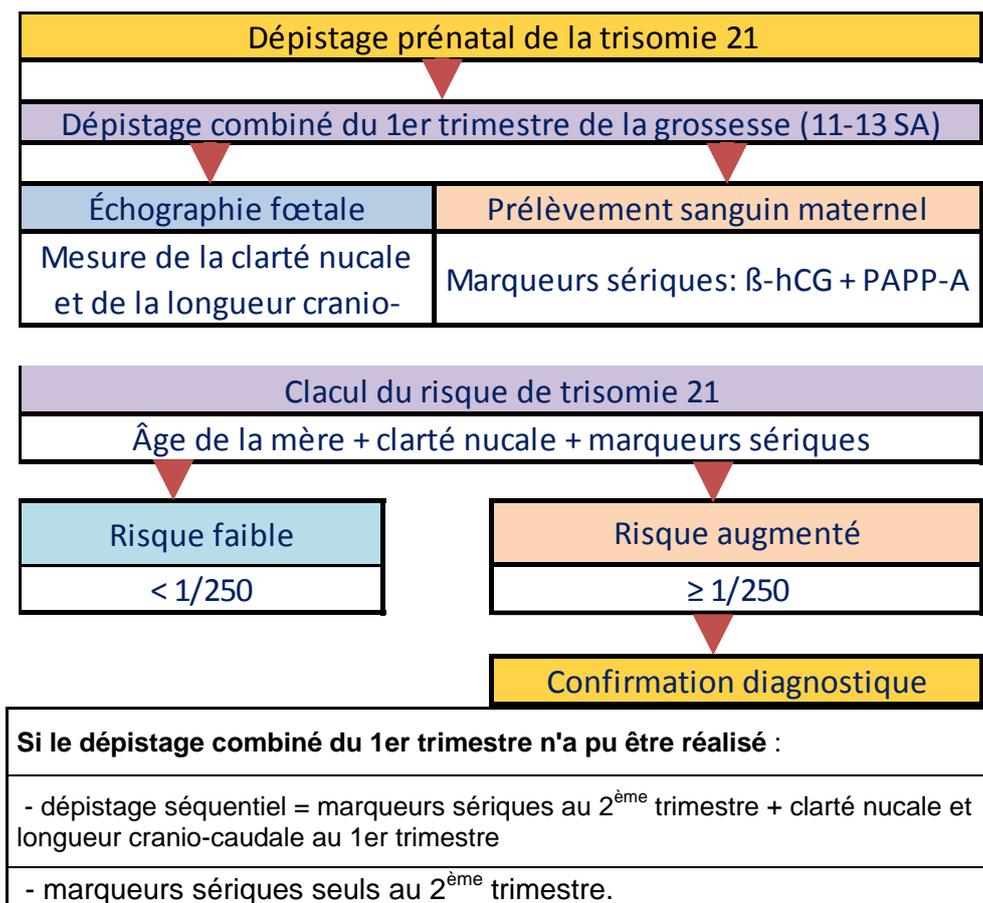


Figure 3 Schématisation du dépistage combiné de la T21

Le calcul du risque de T21 se fonde sur la combinaison de l'âge de la mère avec des paramètres fœtaux et fœtoplacentaires qui sont convertis en multiples de la médiane (MoM)<sup>22</sup> (24) :

<sup>20</sup> Le dépistage du risque de trisomie 21 fœtale est encadré par les textes législatifs suivants : 1) Encadrement général : Loi n° 94-654 du 29 juillet 1994 sur la bioéthique et décret n°95-560 du 6 mai 1995; 2) Autorisations de laboratoires : JO du 07/08/1996, décret du 22/12/2006 ; 3) Encadrement de la prescription lors de la consultation médicale et des analyses : décret du 28/05/1997, arrêté du 23/01/1997 (16), arrêté du 11/02/1999 (17), arrêtés du 23/06/2009 (18, 19), arrêtés du 19/02/2010 (20, 21), arrêté du 27/05/2013 (22), arrêté du 14/01/2014 (23) ; 4) Encadrement de l'archivage : décret du 28/05/1997 et arrêtés du 23/06/2009 (18, 19).

<sup>21</sup> La datation de la grossesse (date de début de la grossesse ou date de fécondation) est évaluée par la mesure de la longueur crânio-caudale du fœtus sur l'échographie du 1<sup>er</sup> trimestre.

<sup>22</sup> MoM : multiple de la médiane pour chaque âge gestationnel, sachant que pour chaque paramètre, la médiane est la valeur telle que 50 % des observations lui soient supérieures et 50 % lui soient inférieures.

- la mesure de la clarté nucale (œdème sous-cutané au niveau de la nuque du fœtus)<sup>23</sup> entre 11 et 14 SA ou lorsque la longueur crâniocaudale est comprise entre 45 et 84 mm ;
- le dosage de  $\beta$ -hCG (*human chorionic gonadotrophine*) et PAPP-A (*pregnancy associated placental protein-A*) dans le sérum maternel<sup>24</sup>.

Une mesure de la clarté nucale  $\geq 3,5$  mm au 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse peut conduire à la réalisation d'un caryotype sans être associée à un dépistage par marqueurs sériques maternels.

L'association des biologistes agréés (ABA) a publié en 2014 une revue de synthèse sur les facteurs cliniques qui influencent le calcul de risque et la prise en charge obstétricale de la femme enceinte, et a rappelé les commentaires pouvant être associés à certains profils biologiques particuliers (marqueurs sériques maternels atypiques<sup>25</sup>) (24).

### 2.1.2 Le dépistage de la T21 au-delà du 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse

En cas d'impossibilité d'effectuer un dépistage combiné au 1<sup>er</sup> trimestre de grossesse, il est proposé à la femme enceinte au cours du 2<sup>ème</sup> trimestre (de 14 SA + 0 jour à 17 SA + 6 jours) :

- soit un dépistage séquentiel intégré, qui comprend le dosage des marqueurs sériques du 2<sup>ème</sup> trimestre (l'hCG totale ou sa sous-unité libre et l'AFP [alphafoeto protéine] ou l'œstriol non conjugué) et, lorsque ces mesures sont disponibles, la clarté nucale au 1<sup>er</sup> trimestre et la longueur crânio-caudale ;
- soit un dépistage qui comprend uniquement les marqueurs sériques du 2<sup>ème</sup> trimestre, lorsque les mesures de la clarté nucale et de la longueur crânio-caudale ne sont pas disponibles ou qu'elles ne peuvent être prises en compte.

### 2.1.3 Niveau de risque de T21 fœtale

#### ► Les modalités de calcul du niveau de risque

Un modèle mathématique, reposant sur la comparaison de la distribution des valeurs des marqueurs (exprimés en MoM) chez les femmes ayant donné naissance à un enfant trisomique 21 et chez celles ayant donné naissance à un enfant euploïde, permet d'estimer le niveau de risque de T21. Les éléments pris en compte dans le calcul de risque sont les suivants :

- l'âge maternel ;
- l'âge gestationnel ;
- les données échographiques (clarté nucale et longueur crâniocaudale) ;
- les marqueurs sériques.

Des facteurs correctifs concernant la femme enceinte peuvent également être intégrés au calcul de risque :

- le poids ;
- l'origine géographique (Asie de l'Est [Chine, Japon, Corée], Afro-antillais [Afrique, Caraïbes, Afro-Américain], Asie du Sud [Bangladesh, Inde, Pakistan], Asie du Sud-Est [Indonésie, Malaisie, Thaïlande, Vietnam]) ;
- le tabagisme ;
- les antécédents de T21 ;
- le diabète.

<sup>23</sup> La mise en œuvre de ce dépistage s'est accompagnée d'un programme d'assurance qualité de l'échographie.

<sup>24</sup> En cas de fœtus porteur de trisomie 21, la concentration sérique de  $\beta$  hCG chez la mère les femmes est augmentée et la PAPP-A est diminuée.

<sup>25</sup> Valeur rarement observée, le plus souvent située en-deçà du 1<sup>er</sup> percentile et au-delà du 99<sup>ème</sup> percentile des distributions normales de ces marqueurs.

### ► L'interprétation du niveau de risque

Si le risque calculé est égal ou supérieur au seuil de positivité qui a été fixé en France à 1/250, la grossesse est considérée à risque de T21. Un caryotype fœtal après biopsie de villosités choriales (dès la 11<sup>ème</sup> semaine de gestation) ou amniocentèse (à partir de la 15<sup>ème</sup> semaine de gestation) est proposé à la femme enceinte si elle le souhaite, afin de confirmer ou infirmer le diagnostic de T21 fœtale.

- Exemple de risque élevé : un risque de 1/50 signifie que le fœtus a 1 risque sur 50 (soit 2 % de risque) d'être atteint de T21 et dans 49 cas sur 50 (soit 98 % des cas), ce fœtus n'est pas porteur de T21 ;
- Exemple de risque faible : un risque de 1/1000 signifie que le fœtus a 1 risque sur 1 000 (soit 0,1 %) d'être atteint de T21 et dans 999 cas sur 1 000 (99,9 % des cas) il n'est pas atteint de T21.

### ► Le choix de la valeur seuil

La valeur seuil de 1/250 a été choisie sur la base de l'estimation, qu'à cette valeur seuil, un maximum de 5 % de prélèvements invasifs serait effectué sur l'ensemble des femmes enceintes.

Le choix du seuil de positivité a un impact sur la sensibilité et la spécificité du dépistage :

- une valeur plus élevée (par exemple 1/250 au lieu de 1/300) augmentera la spécificité mais en réduira la sensibilité ;
- il en résultera que moins de femmes enceintes recevront un résultat faussement positif (pour lequel un test invasif leur aurait été proposé), mais que, moins de fœtus porteurs de T21 seront identifiés lors de cette procédure de dépistage.

Pour un seuil de risque de 1/250, la sensibilité du test de dépistage combiné au 1<sup>er</sup> trimestre a été estimée comprise entre 89 % et 91 % et la spécificité entre 93,7 % et 95,4 % (25).

## 2.2 Impact des recommandations 2009 sur le dépistage prénatal de la T21 en France

### 2.2.1 Une amélioration de la performance de la stratégie de dépistage

#### ► Amélioration de la valeur prédictive positive du dépistage

En théorie, le dépistage combiné permet de détecter 85 à 90 % des fœtus porteurs de T21 avec un taux de faux positif de 5 %. Une étude clinique prospective multicentrique française avait estimé en 2010, dans une cohorte de 12 768 femmes d'âge moyen de 30 ans, que la sensibilité du test combiné était de 81,2 % et que la spécificité était de 97,2 % (26).

La comparaison en 2013 des trois stratégies de dépistage (dépistage combiné au 1<sup>er</sup> trimestre, dépistage au 2<sup>ème</sup> trimestre [séquentiel intégré et dépistage avec les seuls marqueurs sériques]) a montré que le dépistage combiné aboutissait à un plus grand nombre de diagnostics de trisomies 21 avec une valeur prédictive positive (nombre de diagnostics de T21 parmi les caryotypes réalisés pour cette indication) meilleure (Tableau 5).

- La valeur prédictive positive (VPP) de la stratégie de dépistage est passée de 1,3 % à 4 % ( $p < 0,001$ ), du fait de la VPP élevée des tests combinés du 1<sup>er</sup> trimestre par rapport à celle des tests du 2<sup>ème</sup> trimestre (5,7 % *versus* 1,5 % en 2013,  $p < 0,001$ ) (3, 27).
- le taux de tests positifs était de 2,9 % pour le dépistage combiné, de 3,2 % pour le dépistage séquentiel intégré et de 10,1 % pour les marqueurs sériques du 2<sup>ème</sup> trimestre seuls (Tableau 5) (3)
- Il est à noter que 23 % des femmes considérées comme à haut risque à l'issue du dépistage en 2013 n'ont pas eu recours au caryotype, cela pourrait donc biaiser l'estimation de la VPP<sup>26</sup>, et que la fréquence observée des tests positifs pour le dépistage combiné au 1<sup>er</sup> trimestre est inférieure à celle qui était attendue (5 %) pour le seuil retenu de  $\geq 1/250$ .

<sup>26</sup> Il serait intéressant d'évaluer l'impact de la préférence des patientes par une étude ad hoc.

**Tableau 5 Indicateurs d'efficacité du dépistage prénatal de la T21 en France, en population générale, de 2009-à 2013**

	2009	2010	2011	2012*	2013
% des tests de dépistage de la T21 positifs	8,8	6,3	4,5	4,1	4,1
% de dépistages combinés au 1 <sup>er</sup> trimestre positifs	6,4	3,7	2,8	2,8	2,9
% de dépistages séquentiels intégrés positifs	NA	3,8	3,3	2,8	3,2
% de dépistages positifs par les marqueurs sériques seuls au 2 <sup>ème</sup> trimestre	8,8	8,7	9,4	9,8	10,1
VPP du dépistage dans le groupe des femmes à haut risque	1,3	2,5	3,6	4,0	4,0
VPP du dépistage combiné au 1 <sup>er</sup> trimestre	ND	5,5	6,0	5,6	5,7
VPP du dépistage séquentiel intégré	NA	3,3	2,6	4,0	3,2
VPP du dépistage au 2 <sup>ème</sup> trimestre par les marqueurs sériques seuls	ND	1,7	1,9	1,9	1,5
ND : Données non disponibles ; NA : Donnée non appropriée car le dépistage séquentiel intégré n'avait pas cours 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 transmis à l'Agence de biomédecine (3)					

► **Diminution du nombre de caryotypes fœtaux après amniocentèse ou choriocentèse**

Entre 2009 et 2013 une diminution du nombre d'amniocentèses ou de choriocentèses pour caryotype fœtal a été observée (

Tableau 6), ce qui a permis d'éviter 180 à 360 pertes fœtales en 2013 (estimation faite sur la base d'un risque de pertes fœtales liée aux tests invasifs compris entre 0,5 et 1 %).

- Le nombre de caryotype fœtaux faisant suite à une amniocentèse ou une choriocentèse est passé de 79 105 à 42 731 soit une diminution de 46 % (la proportion de femmes enceintes ayant un caryotype de 9,6 % en 2009 *versus* 5,3 % en 2013).
- Le nombre de caryotypes fœtaux a diminué de manière importante entre 2009 et 2010 puis de manière plus modérée ensuite (Figure 4) : diminution de 19 % entre 2010 et 2011 et de 7,5 % entre 2011 et 2012.

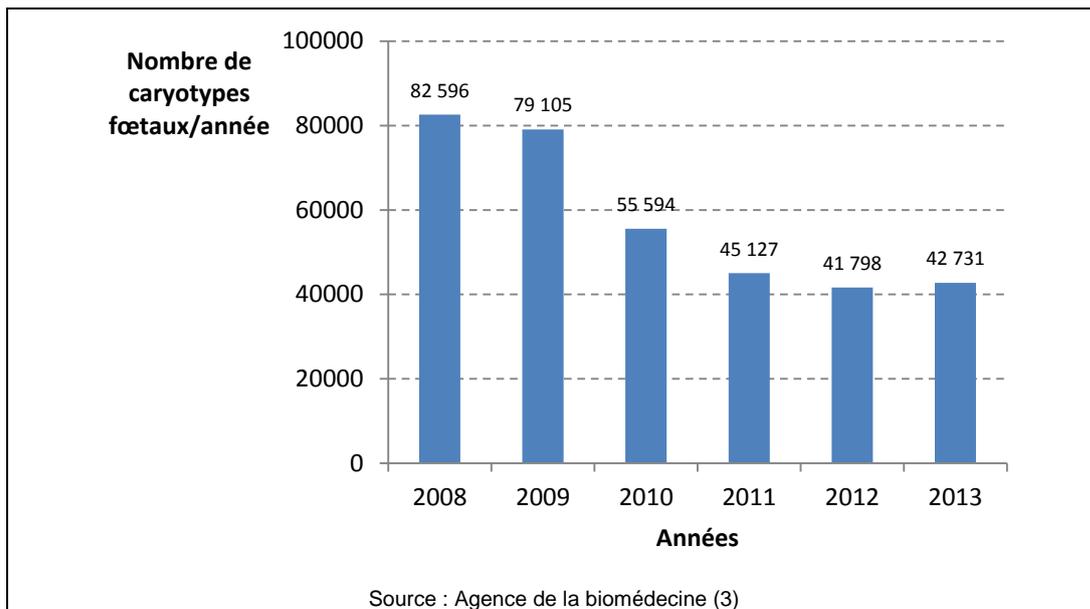
Cette diminution est liée à la conjonction des éléments suivants :

- la montée en charge de l'utilisation du dépistage combiné de la T21 à la place des tests de dépistage du 2<sup>ème</sup> trimestre, notamment chez les femmes enceintes âgées de plus de 38 ans (les caryotypes fœtaux réalisés sur l'indication exclusive d'un âge maternel avancé représentaient moins de 4 % en 2013 *versus* 31 % en 2009) ;
- une amélioration de la performance du test combiné et la diminution significative de la proportion de femmes considérées à risque élevé de T21 (risque  $\geq 1/250$ ), cette proportion passant de 8,8 % en 2009 à 4,0 % en 2013 ( $p < 0,001^{27}$ ) ;

<sup>27</sup> Tous tests confondus et après exclusion des femmes pour lesquelles l'examen échographique mettait en évidence une clarté nucale  $\geq 3,5$  mm.

**Tableau 6 Évolution entre 2009 et 2013 du nombre et type d'examens réalisés chez la femme enceinte pour diagnostiquer une T21 fœtale<sup>‡</sup>**

	2009		2013	
	N	%	N	%
<b>Répartition des indications ayant donné lieu à la réalisation d'un caryotype fœtal</b> (données par année et indication rapportées au nombre total de caryotypes [n = 79 105 en 2009, n = 42 731 en 2013])				
- Clarté nucale ≥ 3,5 mm	5 359	6,8	3 650	8,5
- Autres signes échographiques	12 140	15,3	11 615	27,2
- Âge maternel > 38 ans	24 378	30,8	1 770	4,1
- Dépistage combiné du 1 <sup>er</sup> trimestre positif	33 135	41,9	11 814	27,6
- Dépistage séquentiel intégré positif			1 984	4,6
- Dépistage du 2 <sup>ème</sup> trimestre positif			7 468	17,5
- Motif autres ou inconnu	4 093	5,2	4 430	10,4
- Toutes indications confondues	79 105	100,0	42 731	100,0
<b>Nombre et % de femmes enceintes à haut risque pour lesquelles le diagnostic de T21 fœtale a été confirmé par caryotype selon l'indication</b> (% calculé en rapportant le nombre de caryotypes fœtaux ayant confirmé le diagnostic de T21 par indication et année au nombre total de caryotype réalisés par indication et par année)				
- Clarté nucale ≥ 3,5 mm (n = 5 359 en 2009, n = 3 650 en 2013)	584	10,9	628	17,2
- Autres signes échographiques (n = 12 140 en 2009, n = 11 615 en 2013)	490	4,0	457	3,9
- Âge maternel > 38 ans (n = 24 378 en 2009, n = 1 770 en 2013)	382	1,6	16	0,9
- Dépistages positifs [combiné + séquentiel intégré + 2 <sup>ème</sup> trimestre] (n = 33 135 en 2009, n = 21 266 en 2013)	423	1,3	852	7,2
- Toutes indications confondues	1 918	2,4	1 976	4,6
<b>Répartition des diagnostics prénatals de trisomie 21 selon les principales indications</b> (données rapportées par indication et années au nombre total de diagnostics pré natals par année)				
- Clarté nucale ≥ 3,5 mm	584	30,5	628	31,8
- Autres signes échographiques	490	25,5	457	23,1
- Âge maternel > 38 ans	382	19,9	16	0,8
- Dépistage combiné du 1 <sup>er</sup> trimestre positif	423	22,1	675	34,2
- Dépistage séquentiel intégré positif			64	3,2
- Dépistage du 2 <sup>ème</sup> trimestre positif			112	5,7
- Autres indications	39	2,0	24	1,2
- Toutes indications confondues	1 918	100	1 976	100
‡ : Les données de dépistage par marqueurs sériques avec clarté nucale ≥ 3,5 mm ont été exclues. Source : Données issues des laboratoires de biochimie ou de cytogénétique transmis à l'Agence de biomédecine (3)				



**Figure 4 Diminution des caryotypes fœtaux depuis la mise en place du dépistage combiné de la T21**

Les estimations des risques de pertes fœtales liées aux biopsies de villosités chorales, et aux amniocentèses identifiées dans la littérature varient avec les études et selon le mode de prélèvement (en France, la proportion des prélèvements de villosités chorales est passée de 10 % en 2009 à 24 % en 2013). Le risque de perte fœtale est lié aux ruptures des membranes ou au décollement placentaire qui peuvent être consécutifs à ces examens invasifs.

Une méta-analyse publiée en 2015 (28) a estimé le sur-risque de perte fœtale à :

- 0,11 % (IC<sub>95</sub> % : -0,04 % - 0,26 %) en ce qui concernait l'amniocentèse (méta-analyse des données issues de 4 études publiées entre 2002 et 2012 et totalisant 42 716 femmes enceintes) ;
- 0,22 % (IC<sub>95</sub> % : -0,71 % - 1,16 %) en ce qui concernait le prélèvement de villosités chorale (méta-analyse des données issues de 7 études publiées entre 2002 et 2011 totalisant 8 899 femmes enceintes).

Une revue de la littérature publiée en 2015 par la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada (29) conclue que le risque de fausse-couche pour une grossesse monofœtale est compris entre 0,5 % et 1,0 % pour l'amniocentèse comme pour la choriocentèse.

### 2.2.2 Une montée en charge du dépistage combiné au premier trimestre

Depuis 2009, toutes les femmes enceintes, quel que soit leur âge sont informées de la possibilité de recourir au dépistage combiné au premier trimestre. L'impact de la mise en place du dépistage combiné a été important notamment en ce qui concerne les femmes âgées de plus de 38 ans et il a été observé une augmentation du taux de dépistage de 46 % entre 2009 et 2013 (figure 5).

- La montée en charge du dépistage combiné au 1<sup>er</sup> trimestre, a été rapide puisqu'en 2012, 70 % des femmes qui ont choisi de faire un dépistage de la T21 par les marqueurs sériques l'ont fait au 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse (27).
- Les femmes de 38 ans et plus ont majoritairement opté pour ce dépistage ne choisissant plus le prélèvement invasif d'emblée (avant 2009 ces femmes étaient orientées directement vers un prélèvement invasif). L'âge moyen des femmes enceintes au moment du dépistage était en 2013 de 29,7 ans (IC<sub>95</sub> % : 29,69-29,72) et 7,5 % des femmes étaient âgées de plus de 38 ans (3).

En 2009 98 % des dépistages de la T21 étaient faits au 2<sup>ème</sup> trimestre (sans mesure échographique).

Par comparaison, en 2013 (Figure 5, Tableau 7) (3) : 73 % des femmes dépistées ont eu recours au dépistage combiné, 12 % ont bénéficié d'un dépistage séquentiel intégré et 15 % ont eu un dosage des marqueurs sériques au second trimestre sans mesure de la clarté nucale.

**Tableau 7 Données sur le dépistage prénatal de la trisomie 21 en France en 2009 et en 2013**

	2009		2013	
	%	N	%	N
<b>Données de natalité</b>				
Nombre d'accouchements <sup>‡</sup>	-	820 970	-	805 081
Âge moyen des femmes à l'accouchement	30,1 ans		30,3 ans	
Femmes âgées de 38 ans et plus à l'accouchement	9,2	75 529	10,0	80 508
Femmes âgées de 38 ans dépistées	5,3	35 916	7,5	52 542
<b>Taux de couverture des tests de dépistage prénatal</b>				
- Dépistage par les marqueurs sériques	82,0*	673 444	87,0*	700 842
- Dépistage combiné du 1 <sup>er</sup> trimestre	1,9*	12 815	63,2*	509 122
- Dépistage séquentiel intégré	-	-	10,4*	83 334
- Dépistage du 2 <sup>nd</sup> trimestre <sup>†</sup>	98,1*	660 629	13,5*	108 386
<b>Taux de tests de dépistage positifs en fonction du type de stratégie</b>				
- Dépistage combiné du 1 <sup>er</sup> trimestre	6,4 <sup>¥</sup>	818	2,9 <sup>¥</sup>	14 767
- Dépistage séquentiel intégré	-	-	3,2 <sup>¥</sup>	2 666
- Dépistage du 2 <sup>nd</sup> trimestre <sup>†</sup>	8,8 <sup>¥</sup>	58 123	10,1 <sup>¥</sup>	10 986
- Tests de dépistage positif (toutes stratégies)	8,8 <sup>¥</sup>	58 941	4,1 <sup>¥</sup>	28 415
<b>Taux de tests de dépistage positifs en fonction de l'âge maternel</b>				
- Âge ≤ 34 ans	5,0 <sup>¥</sup>	27 806	2,0 <sup>¥</sup>	11 516
- Âge compris entre 35 et 37 ans	18,6 <sup>¥</sup>	15 281	7,5 <sup>¥</sup>	6 100
- Âge ≥ 38 ans	44,1 <sup>¥</sup>	15 854	20,6 <sup>¥</sup>	10 799
<sup>‡</sup> : Données de l'INSEE : nombre de naissance en France à l'exclusion de Mayotte. <sup>†</sup> : Dépistage du 2 <sup>nd</sup> trimestre n'incluant pas de mesure de clarté nucale (pas d'échographie faite au 1 <sup>er</sup> trimestre). * : Nombre de tests de dépistage de la stratégie concernée (risque de T21 ≥ 1/250) rapporté au nombre total d'accouchements. <sup>¥</sup> : Nombre de tests de dépistage positifs (risque de T21 ≥ 1/250) rapporté au nombre de tests de dépistage (selon le type de stratégie). Source : Données issues des laboratoires de biochimie ou de cytogénétique transmis à l'Agence de biomédecine (3)				

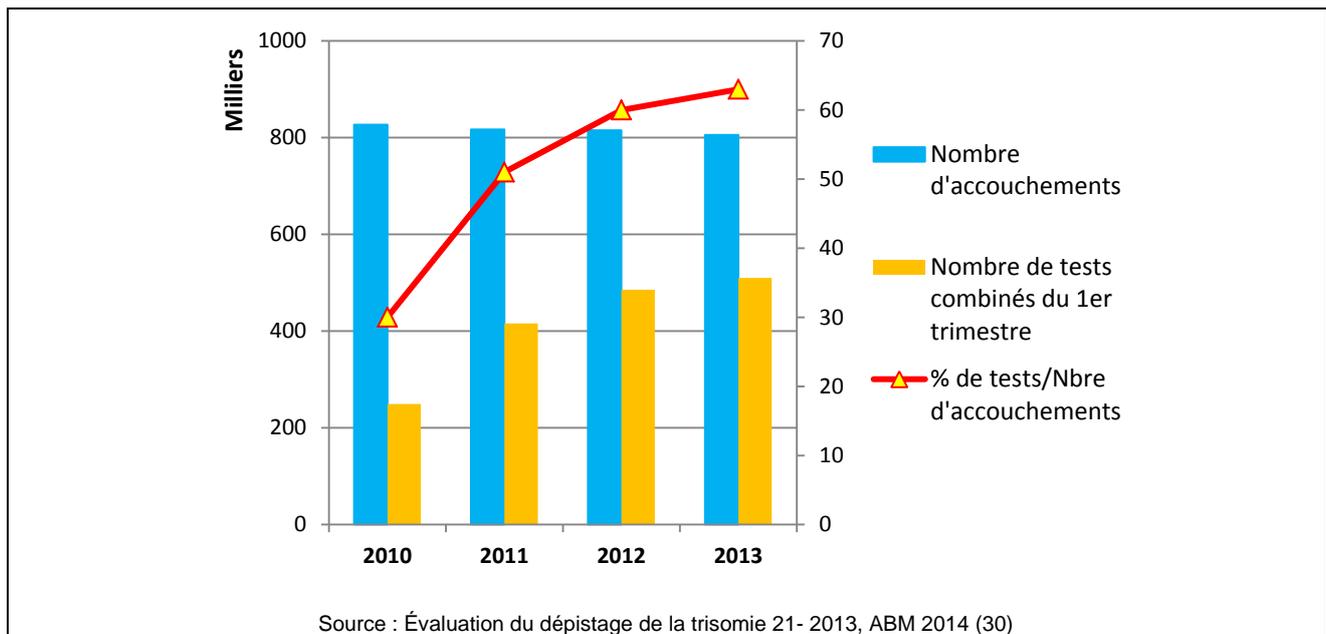


Figure 5 Montée en charge du dépistage combiné de la trisomie 2

### 2.2.3 Une identification des points critiques permettant d'améliorer les pratiques professionnelles

#### ► Qualité des dosages des marqueurs sériques

En 2013, 86 laboratoires de biochimie étaient autorisés à faire le dosage des marqueurs sériques. Les mesures des marqueurs sériques maternels étaient proches, au niveau national, d'une médiane de MoM égale à 1 (30).

Les opérations de contrôle du dépistage de la T21 fœtale par les marqueurs sériques maternels faites en 2013 montraient que (31) :

- conformément à la réglementation, les laboratoires participants travaillaient tous en système homogène : pour le dosage des marqueurs sériques et le calcul du risque, l'automate choisi était utilisé avec les réactifs provenant du même industriel et la (les) version (s) logiciel(s) associée(s) ;
- concernant le dépistage au 1<sup>er</sup> trimestre, la précision analytique des différentes troupes utilisées pour doser la  $\beta$ hCG et la PAPP-A était bonne (coefficient de variation<sup>28</sup> < 10%) ;
- cependant, pour la PAPP-A (comme en 2010, 2011 et 2012) quelle que soit la concentration étudiée, la dispersion des résultats exprimés en mUI/l ou en MoM était importante et l'écart intertechnique était insuffisamment corrigé par la transformation des résultats en MoM ;
- certains laboratoires ont tenu compte à tort d'un facteur tabac pour la transformation des résultats de  $\beta$ hCG en MoM ce qui accroissait la dispersion inter-laboratoires intra-réactif.

#### ► Qualité des échographies fœtales

Un arrêté publié le 12 juin 2013 a confié à la HAS la responsabilité de définir avec les professionnels de santé les conditions de l'assurance qualité des pratiques professionnelles en matière de dépistage de la T21. Un programme d'assurance qualité comprenant l'évaluation nationale des mesures faites dans le cadre du dépistage combiné du 1<sup>er</sup> trimestre par les échographistes a été proposé (formation continue et accréditation des échographistes<sup>29</sup>).

<sup>28</sup> Il s'agit ici du coefficient de variation non paramétrique calculé à partir de la médiane.

<sup>29</sup> Des organismes agréés ont été mis en place pour assurer la formation continue et les évaluations de la qualité des pratiques professionnelles.

La base d'analyse des données de contrôle qualité de 2013 comprenait 4 765 échographistes totalisant 509 986 échographies (0,9 % des échographies ayant été exclues de l'analyse).

- L'analyse des données concernant les multiples de la médiane (MoM) de la clarté nucale a mis en évidence que la médiane (50<sup>ème</sup> percentile) se situait à 0,86 en 2013 (*versus* 0,83 en 2010), alors que les logiciels d'estimation du risque étaient étalonnés sur une valeur médiane de 1<sup>30</sup>.
- Une disparité régionale importante (0,77 à 1,01 MoM) des médianes de MoM de la clarté nucale était observée mais elle diminuait entre 2010 et 2013 (cartographie régionale des médianes de MoM de CN de 2010 à 2013 (30)). En 2013, six régions avaient une médiane < 0,83: la Picardie, la Champagne, la Lorraine, l'Alsace, l'Auvergne et le Languedoc-Roussillon.
- Les évaluations faites par l'ABM concernant la courbe d'apprentissage des échographistes a montré une augmentation de la médiane de MoM de la clarté nucale avec la pratique échographique<sup>31</sup>. Cependant, 3 % des échographistes avaient en 2013 une médiane de MoM de la clarté nucale < 0,6 et 0,6 % une médiane de MoM  $\geq$  1,2.

### ► Qualité des logiciels de calcul du risque de T21

En 2010, un travail mené par le groupe d'experts de l'ANSM sur les dispositifs utilisables dans le cadre du dépistage de la T21 fœtale a permis de vérifier l'homogénéité de conception et de performances des logiciels CE (32). Les conclusions ont été les suivantes :

- la conception des logiciels s'appuyait sur des formules mathématiques appropriées et les facteurs de correction appliqués par les logiciels correspondaient à quelques variations près aux données rapportées dans la littérature ;
- les résultats d'un jeu de données constitué par le groupe de travail ont montré un classement satisfaisant des cas ;
- 2 cas sur 37 présentaient des divergences de conclusions pour le dépistage combiné (< ou > au seuil de 1/250). Les écarts constatés s'inscrivaient entre les risques 1/46 et 1/269 et entre 1/29 et 1/262. Ces divergences étaient probablement dues pour l'essentiel aux valeurs extrêmes<sup>32</sup> choisies pour ces cas (en limite ou au-delà des bornages) ;

La nouvelle enquête réalisée en 2014 par l'ANSM a montré que<sup>33</sup> :

- les équations/facteurs retenus par les fabricants étaient variables mais justifiés (il n'existe pas de référence imposée) ;
- les différents facteurs de correction étaient mis en œuvre de manière variable selon le fabricant : variabilité des facteurs appliqués pour le tabagisme, le diabète, l'ethnie (origine africaine), les antécédents de T21, le poids maternel<sup>34</sup> ;
- des changements dans la conception des logiciels ont été effectués par les fabricants depuis 2010 (médianes de référence, facteurs de correction,...).

<sup>30</sup> Les médianes de MoM des mesures biologiques étaient stables de 2010 à 2013 et proches de 1 sur les quatre années étudiées.

<sup>31</sup> Les échographistes ayant effectué en moyenne plus de 30 échographies par mois ont une MoM de CN proche de 0,90 (0,91 en 2013, 0,90 en 2012, 0,89 en 2011 et 0,90 en 2010), alors que les échographistes réalisant en moyenne 5 à 10 échographies par mois ont une médiane de MoM de CN proche de 0,81 (0,83 en 2013, 0,82 en 2012, 0,80 en 2011 et 0,80 en 2010). Cependant les échographistes réalisant le plus d'échographies sont minoritaires, seulement 13 à 18% des échographistes réalisent en moyenne plus de 15 échographies. (18% en 2013, 17% en 2012, 15% en 2011 et 13% en 2010).

<sup>32</sup> Pour ces valeurs extrêmes, l'ANSM a recommandé qu'une phrase d'avertissement soit inscrite à côté du risque calculé par le logiciel afin de permettre à l'utilisateur de mieux interpréter le risque global rendu.

<sup>33</sup> Surveillance des dispositifs impliqués dans le calcul de risque de la T21 fœtale par l'ANSM. Résultats de l'enquête menée concernant la conception des logiciels. ANSM, octobre 2014 (données non publiées).

<sup>34</sup> Ceci explique en partie la variabilité observée selon les fabricants de la fréquence moyenne des tests positifs (comprise entre 3,0 % et 4,2 %) et la médiane de MoM de la clarté nucale (comprise entre 0,85 et 0,93).

## 2.2.4 Conclusion et limites du dépistage combiné

Les données françaises recueillies en population générale mettent en évidence une amélioration de la performance du dépistage de la T21 depuis la mise en place du dépistage combiné en 2009, et soulignent l'impact important de la mesure de la clarté nucale sur le calcul du risque. Les données disponibles ont cependant pour limites un manque d'exhaustivité notamment en ce qui concerne le recueil systématique de l'issue de la grossesse pour l'ensemble des femmes enceintes :

- la France ne dispose pas, en 2015, d'un suivi national exhaustif de toutes les grossesses en cours, ni d'un registre national des naissances avec malformations congénitales (les 6 registres de malformations congénitales couvrent 22 % des naissances en France et les maternités de 19 départements) ;
- les données issues des laboratoires de cytogénétique et de biochimie prénatale français recueillent uniquement des informations sur les tests de dépistages réalisés. Les grossesses sans dépistage (par refus de la femme enceinte ou en raison d'une perte fœtale spontanée précoce) ou dont le résultat du test de dépistage est ininterprétable sont exclues de ce recueil de données. Le dépistage de la T21 est caractérisé, en France, par une grande accessibilité et une participation relativement élevée. Une variabilité de la performance du test combiné selon les expérimentateurs pourrait être à l'origine du taux de détection observé plus faible que le taux attendu.

Les femmes ont leurs enfants de plus en plus tard et les conditions d'accès au dépistage ont été améliorées, ce qui s'est traduit par une augmentation du taux de diagnostics prénatals de T21 fœtale (ce taux rapporté au nombre de naissances en France est passé de 0,23 % en 2009 à 0,24 % en 2013). Cette augmentation peut refléter :

- une augmentation des diagnostics prénatals : le nombre de cas de T21 diagnostiqués en prénatal est passé de 1 918 en 2009 à 1 976 en 2013 (augmentation de 3 %) ;
- une augmentation des diagnostics postnatals : le nombre de cas de T21 diagnostiqués en postnatal est passé de 453 à 500 entre 2009 et 2013 (augmentation de 9 %).

Le changement des conditions de réalisation du dépistage, en particulier la précocité dans l'évolution de la grossesse, a eu un impact sur la participation au dépistage de la T21 :

- le choix préférentiel des femmes pour le dépistage combiné au 1<sup>er</sup> trimestre s'est accru, ce qui est probablement lié à un meilleur accès à une échographie à 12 SA ;
- la diminution des caryotypes réalisés sur indication de l'âge maternel montre que les femmes âgées de 38 ans et plus (représentant 10 % de la totalité des femmes enceintes en 2010) ont majoritairement choisi le dépistage combiné plutôt qu'un prélèvement invasif d'emblée, tel qu'il était proposé par les professionnels de soin avant l'arrêté 2009.

Les données épidémiologiques concernant le dépistage de la T21 en France sont comparables aux évolutions observées dans d'autres pays européens après introduction du dépistage combiné au 1<sup>er</sup> trimestre (33, 34).

### 3. Descriptif technique des tests DPNI de la T21

Ce chapitre a été rédigé à partir de la lecture des documents d'agences (35), de publications scientifiques (36-42), de thèses (43), de présentations de congrès (44, 45) et des brochures des fabricants et laboratoire (Illumina, Cerba, Biomnis, Ariosa, Esperite, Unilabs, Prendia), les guides d'utilisateurs du Centre d'innovation Génome Québec et Université McGill, une présentation de la plateforme South Green.

#### 3.1 L'ADN fœtal libre dans la circulation sanguine maternelle

L'ADN fœtal qui est libéré dans la circulation sanguine maternelle :

- est majoritairement issu des cellules trophoblastiques placentaires (cellules du cytotrophoblaste) et dans une moindre mesure de la lyse ou apoptose des cellules fœtales passées dans la circulation sanguine maternelle par voie transplacentaire ;
- est détectable dès la 5<sup>ème</sup>-6<sup>ème</sup> SA et sa quantité augmente au fur et à mesure de l'avancée de la grossesse ;
- représente environ 10 % de l'ADN total en libre circulation dans le sang maternel ;
- est un ADN dégradé, constitué de moins de 200 paires de bases<sup>35</sup>, dont la demi-vie dans la circulation maternelle est brève (il est totalement éliminé de la circulation maternelle moins de 48 heures après l'accouchement).

Cette clairance rapide après l'accouchement annule le risque d'erreur d'analyse lié à la présence d'ADN d'une grossesse précédente ; il n'y a donc pas de risque de microchimérisme post-gestationnel.

#### 3.2 L'ADN circulant analysé par le test DPNI

L'ADN libre (cfDNA ou *cell-free DNA*) circulant est composé d'un mélange d'ADN maternel et fœtal. La part fœtale de cet ADN ou fraction fœtale varie avec :

- l'âge gestationnel (elle augmente au cours de la grossesse) ;
- la technique de dosage utilisée ;
- l'indice de masse corporelle (IMC) de la mère : lorsque l'IMC de la mère augmente, la fraction d'ADN maternel augmente par remodelage des adipocytes et la fraction d'ADN fœtal libre diminue.

Il a été montré que la proportion relative d'ADN fœtal et maternel libre était en grande partie constante pour l'ensemble du génome (49).

#### 3.3 Principe général du DPNI

L'objectif des tests DPNI de la T21 n'est pas d'analyser le génome du fœtus mais de rechercher dans l'ADN libre en circulation dans le sang maternel une surreprésentation éventuelle du nombre de copies du chromosome 21 (sans différenciation des fractions fœtales et maternelles).

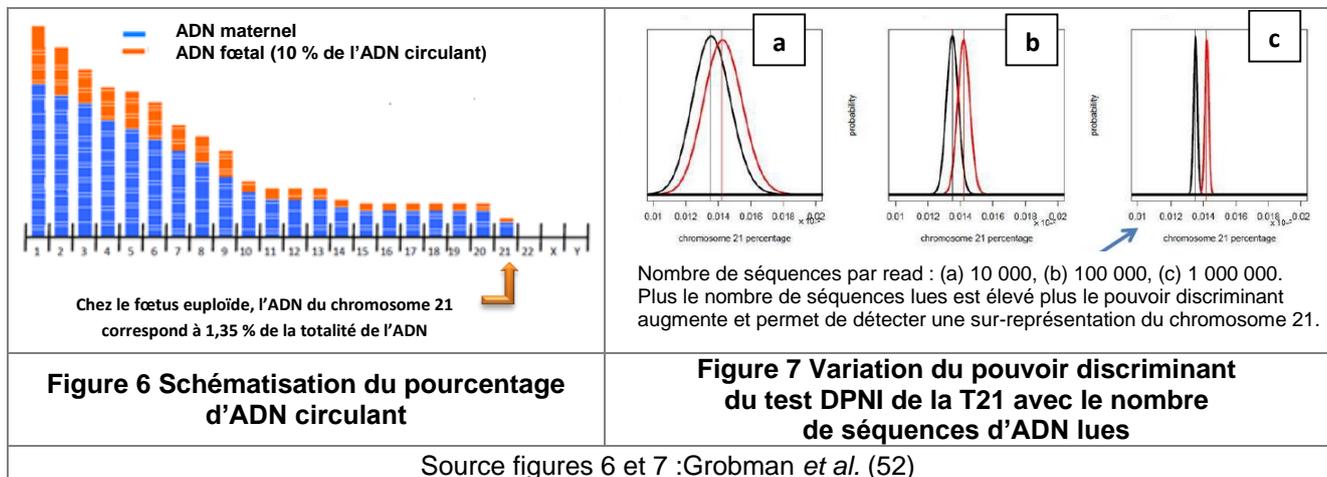
Cette approche nécessite de compter un grand nombre de molécules d'ADN circulant afin de pouvoir discriminer significativement les fœtus euploïdes des fœtus porteurs d'une T21. En cas de T21, l'analyse de plusieurs dizaines de milliers de séquences permet de mettre en évidence une surreprésentation statistique du nombre de molécules de chromosome 21.

Compte-tenu du fait que l'ADN fœtal libre représente moins de 10 % de l'ADN présent dans le sang maternel et que la part liée au chromosome 21 est infime par comparaison à l'ADN lié aux autres types de chromosomes (figures 6 et 7), le pouvoir discriminant du test est dépendant :

- du nombre de molécules de chromosome 21 comptées (nombre de *reads* de séquençage) ;

<sup>35</sup> Il a été montré que 80 % des fragments d'ADN plasmatique fœtal ne dépassaient pas 200 pb (46-48).

- de la proportion de l'ADN fœtal et c'est une des raisons pour lesquelles le test DPNI ne peut pas être réalisé trop tôt en début de grossesse, habituellement à partir de la 10<sup>ème</sup> SA (moment où la fraction fœtale est le plus souvent > 4 %, seuil le plus souvent retenu pour sa validation)<sup>36</sup>.



Les tests DPNI reposent sur l'une des approches suivantes :

- une approche globale, dite pangénomique, au cours de laquelle l'intégralité du génome sera analysée. On parle de séquençage massif parallèle d'ADN (*Massively-Parallel Sequencing* ou MPS) ;
- une approche dite ciblée qui consiste à analyser des séquences spécifiques du chromosome 21.

Quelle que soit l'approche, les tests DPNI utilisent tous la technique du séquençage haut débit qui se déroule selon les grandes étapes suivantes :

- la construction d'une banque d'ADN après extraction de l'ADN et amplification des fragments d'ADN dont la méthode va différer selon les séquenceurs utilisés ;
- le séquençage, dont la méthode va différer selon la technique utilisée qui va permettre d'identifier les bases constituant la séquence d'ADN étudiée ;
- l'analyse qui va permettre de comparer les séquences obtenues avec le séquenceur avec des séquences génomiques connues, les algorithmes d'analyse différant selon le système de séquençage ;
- l'interprétation des données avec une estimation statistique de la surreprésentation ou non du chromosome 21.

L'objectif des séquenceurs de nouvelle génération est le séquençage d'un volume important de molécules d'ADN dans un temps limité. Des facteurs interdépendants influent sur la vitesse de traitement : la rapidité intrinsèque de séquençage de la machine, le nombre d'échantillons multiplexés qui peuvent être combinés en un seul passage, la qualité et la longueur des séquences lues qui, à leur tour ont un impact sur la profondeur requise de couverture et l'alignement avec le génome.

### 3.4 Les étapes clés des tests DPNI

#### 3.4.1 Déroulé d'un test DPNI de type MPS

L'objectif du séquençage type MPS est de séquencer la totalité du génome. Il ne comporte pas d'étape de sélection préalable des régions qui seront soumises au séquençage. Les fragments d'ADN sont ligués à des adaptateurs de séquençage, possédant un index (code barre permettant

<sup>36</sup> La valeur du Z-score est corrélée positivement avec la valeur de la fraction fœtale (42, 50). De même la valeur de la fraction fœtale est corrélée positivement avec la taille des fragments d'ADN circulant libre (51).

un séquençage multiplex), qui sont nécessaires aux étapes de PCR (pour enrichissement), de capture (sur le support de séquençage) et de réaction de séquence (Tableau 8).

Le séquençage tout génome (*whole-genome shotgun*) ne classe pas les fragments génomiques obtenus mais les séquences dans un ordre aléatoire. Des programmes d'assemblage permettent de réordonner les fragments d'ADN par chevauchement des séquences communes (contigs). Une analyse bio-informatique permet de comparer chaque séquence à un génome de référence.

**Tableau 8 Les étapes clé du test DPNI de la trisomie 21**

Étape	Descriptif	Commentaire
① Prélèvement et préparation de l'échantillon	Le prélèvement veineux est effectué chez la femme enceinte dans des tubes spéciaux ou <i>Cell-free DNA BCT</i> (entreprise : Streck, mandataire européen : société Medimark Europe) qui ont le marquage CE-IVD, éventuellement dans des tubes avec anticoagulant EDTA*.	Les tubes <i>Cell-free DNA BCT</i> contiennent un agent fixateur sans formaldéhyde ayant la propriété d'éviter le relargage de l'ADN cellulaire et ainsi de conserver la fraction d'ADN fœtal libre circulant. Les prélèvements peuvent être conservés à température ambiante 5 à 10 jours. Passé ce délai il y a un risque élevé de lyse cellulaire et de dégradation de l'ADN.
	Les tubes de sang total sont centrifugés 2 fois : une première fois à vitesse lente (1600g), une seconde à vitesse rapide (ultracentrifugation, 16000g).	Cette étape permet de récupérer un plasma purifié des éléments figurés du sang. Après aliquotage, les échantillons de plasma peuvent être conservés 1 an à -80°C sans qu'il y ait dégradation de l'ADN. L'objectif est d'obtenir des échantillons de la plus grande qualité et pureté possible, car la qualité de l'extraction influe sur la concentration d'ADN dans l'échantillon.
② Extraction de l'ADN <sup>37</sup>	L'extraction de l'ADN contenu dans l'échantillon (mélange d'ADN maternel et fœtal) est soit automatisée, soit manuelle. Différentes techniques d'extractions sont disponibles : extraction à base de billes magnétiques, précipitation dans l'alcool, filtration sur colonne de silice.	Les échantillons d'ADN peuvent être conservés plusieurs jours à 4°C et à long terme à -20°C. La qualité de l'extraction influe sur la concentration d'ADN dans l'échantillon et sa pureté. Les échantillons sont normalisés avant analyse (50 ng/µl d'ADN génomique).
③ Préparation de la librairie d'ADN et amplification clonale	Les fragments d'ADN de la librairie sont liés à des adaptateurs (petits oligonucléotides de séquence connue) qui permettent leur amplification simultanément à partir d'amorces universelles. Le type d'amplification varie selon les séquenceurs : PCR en émulsion, PCR en pont.	La librairie est la banque de fragments d'ADN qui seront séquencés. L'amplification a pour finalité d'augmenter le signal de détection. Des <i>primers</i> d'indexage peuvent être utilisés pour attribuer un code-barre unique à chaque échantillon d'ADN, permettant de grouper plusieurs échantillons en une seule analyse de séquençage.
④ Séquençage	Les réactions enzymatiques du séquençage et le signal de détection varient avec le type de séquenceur : - pyroséquençage (chimiluminescence) ; - séquençage par synthèse avec terminateurs réversibles (fluorochromes) ; - séquençage par ligation d'un choix d'oligonucléotides (détection de l'ion	Des erreurs de séquençage (insertions, délétions ou substitutions) sont observées à un taux de l'ordre de 0,1 % à 1 %. Selon la technique, les erreurs de séquences peuvent être : des insertions/délétions dues aux régions homopolymères (répétitions identiques de la même base), des erreurs de substitution d'une base par une autre.

<sup>37</sup>. Le volume de l'échantillon et la concentration en ADN garantissant une réalisation technique varie avec le fournisseur et le DPNI de la T21.

	hydrogène produite lorsqu'un nucléotide est incorporé) ; - séquençage par nanomesures de pH.	
⑤ Fichiers de données issues du séquenceur	Un séquenceur d'ADN produit plusieurs types de fichiers de données : - un fichier image (excepté pour les technologies avec pyroséquençage ou pH-métrie) ; - un fichier sur la qualité du séquençage ; - un fichier de données d'alignement des <i>reads</i> classés par position d'alignement sur le génome ainsi qu'un score d'alignement associé.	Les appareils de séquençage haut débit étant capables de séquencer jusqu'à 600 milliards de nucléotides, la gestion et l'analyse des données générées correspond à des fichiers de plusieurs giga-octets. Les méthodes de calcul des scores de qualité ne sont pas explicitées par les fabricants de logiciels, ce qui rend la comparaison des logiciels impossible. Les seuils utilisés pour filtrer les séquences de mauvaise qualité varient d'un logiciel à l'autre.
⑥ Alignement	Les <i>reads</i> , ciblés ou non, sont affectés à leur chromosome d'origine par un logiciel bioinformatique. Chaque séquence est comparée à un génome de référence, de façon à identifier le site d'où provient chaque <i>read</i> dans le génome de référence.	Avec les technologies MPS, seuls les 30-40 premiers nucléotides d'un <i>read</i> sont lus ensuite le <i>read</i> est assignés à son chromosome. Avec la technologie SNP, le séquençage cible environ 384 loci non polymorphiques sur le chromosome 21.
⑦ Rendu des résultats	La proportion de chromosome 21 est comparée aux valeurs de référence de génomes euploïdes. L'excès (sur-représentation) peut être quantifié en Z score, en test de Student ou en L score	Un seuil de déviation par rapport à la moyenne des euploïdes est fixé en fonction du test DPNI et des performances souhaitées du test (sensibilité et spécificité). Pour certains tests, un algorithme statistique prend en considération, en plus de la détermination de la représentation chromosomique, certains facteurs comme l'âge maternel, l'âge gestationnel, la fraction d'ADN fœtal.

(\*) : Le prélèvement peut, sous certaines conditions, être fait dans un tube EDTA : il doit être conservé au froid et techniqué dans les 6 heures (53). La présence d'EDTA (éthylène diamine tétra-acétique) de détergents (ex. SDS) ou autres additifs (ex. formaldéhyde) pourrait inhiber certaines réactions enzymatiques lors de la préparation de la librairie.

### 3.4.1 Déroulé d'un test DPNI de type ciblé

Le déroulé des tests DPNI de type ciblé suit les mêmes étapes que les tests MPS, mais comporte une étape supplémentaire avant la préparation des librairies et le séquençage. Cette étape additionnelle a pour finalité d'isoler et d'amplifier les régions d'intérêt et d'éliminer les régions non ciblées. On parle de banques enrichies en régions d'intérêt.

Plusieurs méthodes ont été développées :

- l'analyse digitale de régions sélectionnées ou DANSR (*digital analysis of selected regions*) au cours de laquelle, après ciblage de loci spécifiques, les fragments du chromosome 21 sont amplifiés<sup>38</sup> ;
- le séquençage des SNP (*single nucleotide polymorphism sequencing*) qui cible des gènes spécifiques du chromosome 21 fœtal<sup>39</sup> ;
- des méthodes avec hybridation sur puces à ADN sont en cours de développement.

Pour l'amplification, différentes méthodes peuvent être utilisées : la capture par hybridation, l'enrichissement par réaction en chaîne par polymérase (PCR), la capture par sondes moléculaires inversées.

### 3.4.2 Les échantillons contrôles

Les tests DPNI nécessitent qu'un échantillon d'ADN de contrôle positif et de contrôle négatif soit inclus dans chaque analyse, qui est définie comme une série d'échantillons traités en parallèle.

<sup>38</sup> Cette méthode n'est plus associée au séquençage à haut débit et a été remplacée par l'analyse sur puces à ADN.

<sup>39</sup> Les SNP sont des séquences identiques entre la mère et le fœtus qui ne diffèrent que d'un seul nucléotide ou base.

L'échantillon d'ADN de contrôle positif doit être un échantillon bien caractérisé avec une variation connue dans la région d'intérêt.

### 3.4.3 Les tests DPNI disponibles

La liste des tests DPNI disponibles sur le marché international en 2015 est présentée ci-après. Plusieurs de ces tests sont marqués CE conformément aux exigences réglementaires de la directive 98/79/CE relative aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro, d'autres n'ont pas le marquage CE.

Tests DPNI recensés en 2015 utilisant la méthode de séquençage aléatoire sur l'intégralité du génome (*whole genome shotgun sequencing*) ou MPS (*massively parallel sequencing*) :

- Verifi (laboratoire Verinata Health) ;
- MaterniT21Plus (laboratoire Sequenom) ;
- Tranquility (marqué CE-IVD, laboratoire Esperite) ;
- Praena test (marqué CE-IVD, laboratoire Lifecodexx) ;
- NIFTY (laboratoire BGI) ;
- informaSeq (laboratoire LabCorp) ;
- Prendia EXPERT (marqué CE-IVD, laboratoire Genesupport).

Tests DPNI utilisant la méthode de séquençage ciblé :

- Panorama (laboratoire Natera) ;
- Harmony prenatal test (marqué CE-IVD, laboratoire Ariosa Diagnostics) ;
- Prendia START (marqué CE-IVD, laboratoire Genesupport).

## 3.5 Types de résultat

Quel que soit le test DPNI, le résultat s'appuie sur la mise en évidence d'une surreprésentation du chromosome 21 sur la base d'un calcul statistique (Z score, t-test, L-score) par rapport à une population de référence (cf. annexe 5 pour le mode de calcul). Les valeurs seuils varient selon les techniques et les laboratoires après validation à partir d'échantillons obtenus dans des populations aneuploïdes et euploïdes.

- La valeur seuil est dépendante de la technique utilisée, de l'algorithme statistique qui peut intégrer des indicateurs de précision comme l'âge maternel, l'âge gestationnel, la fraction fœtale, et du choix qui a été fait pour optimiser la performance du test (en fonction de la valeur seuil choisie le nombre de faux positifs et de faux négatifs variera).
- La valeur seuil est déterminée à partir d'une DNAtèque qui permet de la valider (constitution de séries d'échantillons : 50-200 euploïdes selon l'algorithme de calcul du Z score utilisé<sup>40</sup>, 10-20 échantillons trisomiques 21).

Selon le type de test DPNI le rendu du résultat peut être le suivant :

- positif / négatif (la valeur seuil du Z-score est classiquement fixée à 3) ;
- Haut risque de T21 / bas risque de T21 (le haut risque correspond à une probabilité > 99/100) ;
- T21 détectée / T21 suspectée / T21 non détectée (la trisomie 21 est suspectée si le Z score est compris entre 2,5 et 4) ;
- résultat ininterprétable.

### 3.5.1 Le résultat est dit négatif

Cela signifie que le test n'a pas mis en évidence la présence d'une T21 chez le fœtus. Ce résultat est rassurant mais ne peut exclure une trisomie 21 à 100%.

<sup>40</sup> Les algorithmes de calcul statistique type Wisecondor ou RapidR permettraient de diminuer le nombre d'échantillons témoins nécessaires tout en permettant de conserver une bonne fiabilité du calcul du Z score.

### 3.5.2 Le résultat est dit positif

En cas de résultat positif, ce résultat doit toujours être confirmé par la réalisation d'un caryotype fœtal après choriocentèse ou amniocentèse. En réalisant cette analyse, le statut du fœtus pour la T21 sera établi avec certitude.

### 3.5.3 Le résultat est dit limite

Pour certains tests, il peut être précisé que le résultat est « incertain » ou « limite ». Cela signifie qu'une T21 est suspectée, mais que la probabilité que le fœtus ait une anomalie chromosomique est faible, mais pas nulle. Il existe une faible possibilité que les résultats ne reflètent pas les chromosomes du fœtus mais qu'ils reflètent des changements au niveau du placenta ou de la femme enceinte. Ce résultat nécessite d'avoir recours à une consultation génétique.

### 3.5.4 Résultats ininterprétables

Le résultat peut être non-interprétable du fait de problèmes techniques (échec d'extraction de l'ADN, échec de préparation des bibliothèques, échec de séquençage) liés à :

- une durée de transport trop longue ;
- une hémolyse lors du prélèvement sanguin ;
- un volume d'ADN insuffisant ;
- une fraction fœtale basse<sup>41</sup> (prise de sang faite avant la onzième semaine de grossesse lorsqu'il n'y a pas encore assez d'ADN fœtal libre circulant dans le sang maternel, ou chez une mère en excès de poids<sup>42</sup>) ;

Il n'y a pas de consensus sur la conduite à tenir après un échec technique. Un nouveau prélèvement et test DPNI peuvent être proposés, mais l'association entre aneuploïdie fœtale et échec technique peut faire discuter la réalisation d'un caryotype fœtal d'emblée (notamment si le terme de la grossesse est déjà avancé).

### 3.5.5 Faux positifs et faux négatifs

Les faux positifs (estimés à 0,2 %) peuvent résulter d'une discordance fœtoplacentaire (mosaïque confinée au placenta), d'une anomalie du nombre de copies maternelles (mosaïque maternelle), d'une néoplasie maternelle (présence d'un ADN tumoral libre circulant), ou être lié à un jumeau évanescent qui serait porteur d'une T21.

Les faux négatifs (0,08 %) seraient liés à des mosaïques très faibles d'aneuploïdies 13,18 et 21, des anomalies de structures impliquant des segments chromosomiques (13,18 et 21) de très petite taille ou d'autres chromosomes que les 13, 18 et 21 (0,2 %) ou encore d'une triploïdie (69,XXX) ou une fraction fœtale basse.

### 3.5.6 Limites des tests DPNI

Les tests DPNI peuvent être utilisés en cas de grossesse gémellaire à la condition que la mesure de la fraction fœtale soit intégrée au test pour en faire une interprétation correcte.

Pour mémoire, le dépistage combiné n'est pas validé chez les femmes ayant une grossesse gémellaire et cette population n'a fait l'objet d'aucune évaluation par la HAS des stratégies de dépistage.

<sup>41</sup> Si la fraction fœtale est basse, alors cette valeur sera basse et proche du seuil de discrimination de 1/1000 (source : brochure fournisseur Prendia, <http://www.prendia.ch/fr/pour-les-medecins/limitations-du-test.html>).

<sup>42</sup> La fraction fœtale peut être augmentée en effectuant un deuxième prélèvement de sang deux semaines après le premier, ce qui enrichit naturellement la fraction fœtale, ou en ayant recours à une méthode expérimentale qui permet d'enrichir la fraction fœtale.

### 3.6 Le matériel utilisé pour les tests DPNI

Les tests DPNI reposant sur des techniques de biologie moléculaire qui incluent au moins une étape d'amplification génique pouvant générer des contaminations, leur mise en œuvre répond à des normes de bonnes pratiques strictes :

- salle dédiée à la biologie moléculaire (salle pré-PCR, salle PCR, salle post-PCR) ;
- manipulation sous hotte avec gants et masque ;
- autorisation de conservation des échantillons ADN (DNA thèque) ;
- autorisation des Agences régionales de santé (ARS) pour les locaux, l'agrément des praticiens, les critères régionaux d'installation des laboratoires de biologie moléculaire.

#### 3.6.1 Les séquenceurs

Les séquenceurs haut-débit sont principalement commercialisés par les sociétés Illumina, Roche et Life Technologies / Thermo Fischer (Tableau 9), qui ne cessent de faire évoluer leur gamme, tant sur le plan des équipements que sur le plan des capacités de séquençage.

Les séquenceurs de seconde génération ont eu pour évolution technologique une lecture de fragments plus longs d'ADN, une capacité de séquençage plus importante, une lecture de plusieurs échantillons en parallèle (multiplexage), des systèmes de correction automatique des erreurs.

L'offre des séquenceurs nouvelle génération s'est enrichie de machines intermédiaires telles que le MiSeq ou le NextSeq500 (Illumina), le 454 Junior (Roche) et les Ion Torrent et Ion Proton (Life technologies/Thermo Fisher) qui permettent, pour des coûts réduits, de faire du séquençage moyen débit.

**Tableau 9. Les types de plateformes de séquençage**

Société fabricant la plateforme	Méthode de séquençage	Méthode d'amplification	Durée du séquençage*
Roche	Pyroséquençage	PCR en émulsion	10 heures
Illumina	Synthèse avec terminateurs réversibles <sup>‡</sup>	PCR en pont	20 heures à 14 jours
Life technologies / Thermo Fisher	Nano-mesure de pH <sup>λ</sup>	PCR en émulsion	2-4 heures
	Ligation d'un choix d'oligonucléotides <sup>†</sup>		8-12 jours

(‡) : Cette technologie utilise une phase solide d'amplification où les adaptateurs sont liés à chaque extrémité de la séquence cible

(λ) : Technique de semi-conducteur avec détection de protons, la détection du signal s'appuie sur les variations de pH que provoque la libération d'un proton lors de l'incorporation d'un nucléotide au moment de la synthèse d'un brin d'ADN complémentaire.

(†) : Cette technologie utilise une ligase et des amorces marquées afin de déterminer l'ordre des nucléotides d'un brin d'ADN

PCR : *Polymerase chain reaction*.

À côté des technologies de séquençage à haut débit, est apparue depuis quelques années une technologie fondée sur l'utilisation de puces à ADN.

Des séquenceurs de 3<sup>ème</sup> génération sont en cours de commercialisation (Helicos, Ion torrent, Pacbio, Oxford nanopore).

- Ils ont pour évolution technologique un affranchissement de l'étape d'amplification des séquences et une capture du signal en temps réel.
- Ils ont comme avantage d'avoir des longueurs de *read* beaucoup plus élevées, jusqu'à plusieurs milliers de bases.

- Cependant, le taux d'erreur de séquençage est, en 2015, plus important que pour les séquenceurs de 2<sup>o</sup> génération mais ils sont plus rapides, moins onéreux et permettent du séquençage de molécules d'ADN unique.

### 3.6.2 Le pipe-line informatique

Dans le domaine de l'informatique, un pipeline est un assemblage de différents programmes (logiciels d'algorithmes mathématiques ou statistiques) qui permet d'analyser et d'interpréter la masse importante de données fournies par les séquenceurs, grâce à des logiciels spécifiques regroupés en une plateforme bio-informatique spécialisée dans l'analyse de ces données (Tableau 9).

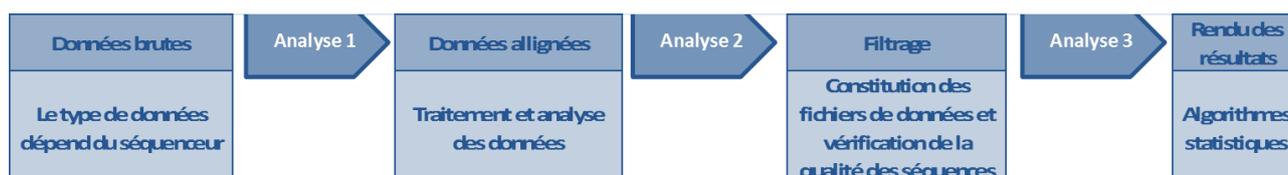


Figure 8 Analyse des données : du séquenceur au rendu des résultats.

Tableau 10 Les composantes du pipe-line informatique

Fonction du logiciel	Commentaire
Alignement	Les alignements sont réalisés par des programmes informatiques dont l'objectif est de maximiser le nombre de coïncidences entre les nucléotides dans les différentes séquences. Il existe un grand nombre de logiciels d'alignement.
Constitution des fichiers de données et vérification de la qualité des séquences	Les données de sortie des séquenceurs sont constituées : - d'un fichier comportant toutes les séquences produites (un algorithme permet la conversion des données sous forme de lettres en séquences [A,T,C,G]) formant le <i>read</i> ; - d'un fichier Qualité, associant pour chaque base séquencée un score de qualité.
Filtrage des séquences d'ADN	Ces logiciels ont pour objet de permettre de ne garder que les séquences de qualité que l'on estime suffisante.
Traitement et analyse des données ( <i>workflow</i> )	Ces logiciels permettent : - d'automatiser des processus d'analyse (idéalement répétitifs) en les reliant dans un pipeline ; - de lancer des analyses sur des architectures matérielles complexes telles des grilles de calculs ou des serveurs ; - de formaliser le processus d'analyse en vue d'une publication scientifique.
Algorithmes statistiques	Les algorithmes développés utilisent des valeurs de chromosome normalisées, établies sur la base d'un ensemble de données de séquençages provenant d'échantillons, parmi lesquels certains sont connus comme ayant un caryotype anormal.

#### ► Les interfaces de stockage de données

Certaines sociétés commercialisent des interfaces et *cloud* hébergeant des applications et des données permettant d'analyser les séquences en sortie de séquenceur (exemple : BaseSpace). Le *cloud* permet aux utilisateurs de délocaliser le stockage de leurs données.

## 3.7 Conditions d'utilisation des tests DPNI de la T21 en France

### 3.7.1 France métropolitaine

Les tests DPNI de la T21 ne sont pas, en 2015, intégrés dans la stratégie de dépistage et/ou de diagnostic prénatals. Leur utilisation en dépistage prénatal de la T21 n'est à ce jour pas validée et

n'est pas prise en charge par l'Assurance maladie (ni l'éventuel caryotype qui pourrait faire suite à un test DPNI de la T21 positif).

Les laboratoires, qui proposent en France aux femmes enceintes les tests DPNI de la T21 en parallèle au dépistage combiné, utilisent des tests non marqués CE, dont ils ont fixé les indications (données non publiées de l'ANSM).

### 3.7.2 Outremer

Depuis le 3 août 2015, le « test génétique non invasif de la trisomie 21 et autre aneuploïdies » est inscrit par arrêté (54) à la nomenclature des actes de biologie médicale de la Polynésie française.

Selon cet arrêté, le test peut être proposé dans les situations suivantes :

- femme à risque accru de T21 (risque  $\geq 1/250$ ) après un test de dépistage sérique, quelle que soit la stratégie utilisée en l'absence d'hyperclarté nucale (clarté nucale  $< 95^{\text{ème}}$  percentile) ;
- femme appartenant à un risque accru, en l'absence de tout signe d'appel échographique (femme ayant un antécédent de grossesse avec aneuploïdie fœtale, couples dont l'un des membres est porteur d'une translocation robertsonienne impliquant un chromosome 13 ou 21) ;
- femme  $\geq 38$  ans n'ayant pas pu bénéficier d'une évaluation du risque d'aneuploïdie fœtale par un test de dépistage sérique, en l'absence de tout signe d'appel échographique ;
- femmes ayant une grossesse gémellaire en cours, sans hyperclarté nucale ou autre anomalie échographique.

Les précisions complémentaires sont apportées par l'arrêté :

- le test ne devra pas être proposé aux femmes enceintes n'appartenant pas à un groupe à haut risque ou en cas de signes d'appels échographiques (dont une clarté nucale  $\geq 95^{\text{ème}}$  percentile) ;
- le test ne devra pas être réalisé avant la 10<sup>ème</sup> SA ;
- il ne dispense pas et ne remplace pas l'échographie du 1<sup>er</sup> trimestre qui doit être effectuée au préalable, afin de confirmer l'évolutivité de la grossesse, de permettre la datation précise de cette dernière, la mesure de la clarté nucale et l'identification éventuelle d'une grossesse multiple en cours ;
- le laboratoire Cerba est désigné comme laboratoire exécutant ;
- le consentement éclairé doit être signé par la femme enceinte et le médecin doit attester de lui avoir délivré une information « loyale, claire et adaptée ».

## 3.8 Conclusion

L'ADN fœtal libre est présent en tant que composant minoritaire dans l'ADN libre total du plasma maternel. Il provient du placenta et les informations obtenues à partir des tests DPNI de la T21 sont celles du placenta et non du fœtus lui-même, d'où le risque de faux positifs qui nécessite une confirmation diagnostique par analyse du caryotype du fœtus.

Pour pallier à la difficulté de mesurer de petits incréments de la concentration d'ADN libre du chromosome 21, les tests DPNI de la T21 font appel à une succession d'étapes techniques complexes qui permettent de séquencer et d'analyser la quantité d'ADN surnuméraire, sans nécessité de différencier l'ADN maternel de l'ADN fœtal. Les progrès technologiques des dix dernières années ont donné lieu à la mise sur le marché d'une nouvelle génération de séquenceurs dits à haut débit, plus rapides et plus puissants, dont l'évolution est constante. Des pipelines bioinformatiques complexes analysent les données de séquençage à l'aide de logiciels d'algorithmes de calcul.

Les tests DPNI de la T21 disponibles sur le marché varient selon la technique employée (MPS, DANSR, SNP), les anomalies génétiques analysées (trisomies, monosomies X, disomies, sexe du fœtus), les critères d'acceptabilité en ce qui concerne l'âge gestationnel (9 SA à 12 SA),

l'algorithme statistique de calcul de risque, la durée de rendu des résultats (4 à 15 jours) et la présentation des résultats. Différentes techniques sont disponibles :

- la quantification par séquençage massif en parallèle dans laquelle tous les fragments d'ADN de l'échantillon sont intégrés au calcul de risque (chromosome 21 et les autres chromosomes) ;
- une technique ciblée dite DANSR qui sélectionne des locus du chromosome 21 sur la base de leur faible variabilité et de leur propriété ;
- une technique ciblée sur les SNP, l'analyse portant uniquement sur des gènes absents du génome maternel et spécifiques du chromosome 21 ;
- des techniques avec hybridation sur puces à ADN sont en cours de développement.

La fiabilité des résultats rendus avec les tests DPNI de la T21 dépend, selon la technique utilisée, de la fraction fœtale, de la profondeur et de la qualité du séquençage, de l'algorithme d'estimation du niveau de risque (choix du seuil minimum pour distinguer les fœtus euploïdes des fœtus trisomiques 21).

Les tests DPNI de la T21 ne font pas partie, en 2015, de la stratégie de dépistage prénatal et leur utilisation dans le dépistage de la T21 n'est pas à ce jour pas validée en France et n'est pas prise en charge par l'Assurance maladie.

## 4. Évaluation de la performance des tests DPNI de la T21

La performance intrinsèque d'un test de dépistage est évaluée par sa sensibilité et sa spécificité qui sont définies et calculées en conditions expérimentales et sont indépendantes de la prévalence de l'événement considéré.

- Plus un test est sensible, moins il donnera lieu à des faux négatifs (tests négatifs chez des personnes atteintes de la maladie) et il permettra d'exclure la maladie, si le test est négatif avec d'avantage de certitude.
- Plus un test est spécifique, moins il donnera lieu à des faux positifs (tests positifs chez des personnes indemnes de la maladie) et il permettra de suspecter la maladie, si le test est positif, avec d'avantage de certitude.

La performance extrinsèque d'un test de dépistage est évaluée par les valeurs prédictives positives (VPP, probabilité d'être malade lorsque le test de dépistage est positif) et négatives (VPN, probabilité de ne pas être malade lorsque le test de dépistage est négatif).

- Les valeurs prédictives sont relatives à l'utilisation du test de dépistage pour une population donnée et diffèrent selon les caractéristiques de cette population et la prévalence de la maladie recherchée.
- Les valeurs prédictives sont définies et calculées en situation de dépistage et permettent d'apprécier la pertinence de l'utilisation du test dans une population donnée.

Les rapports de vraisemblance (RV) indiquent dans quelle mesure le résultat du test de dépistage réduit l'incertitude chez les sujets ayant la maladie (RV+) et chez les sujets n'ayant pas la maladie (RV-). Ils ont l'avantage de ne pas dépendre de la prévalence, mais uniquement de la sensibilité et de la spécificité du test de dépistage, tout en apportant une information utile en pratique clinique car ils permettent de calculer le risque post-test à partir du risque initial.

### 4.1 Méta-analyses identifiées par la recherche documentaire

#### 4.1.1 Descriptif des méta-analyses

Deux méta-analyses ont été identifiées par la recherche documentaire, toutes deux émanant de la même équipe et publiées à 1 an d'intervalle : Gil *et al.* 2014 (55) et 2015 (56), la deuxième étant une mise à jour de la première, selon la même méthodologie. Ces méta-analyses incluent au total 25 études dont les caractéristiques sont détaillées dans le Tableau 17.

#### ► Méthodologie des méta-analyses

La sélection des études a été effectuée par 2 investigateurs indépendants l'un de l'autre, complété d'un 3<sup>ème</sup> en cas de désaccord. Les données ont été analysées par type d'anomalie chromosomique recherchée : trisomie 21, 18, 13, monosomie X et autres anomalies des chromosomes sexuels (47,XXX ; 47,XXY ; 47,XYY). Les auteurs ont utilisé un modèle d'effets fixes pour l'analyse des résultats sommés (ce qui supposait que les études présentaient peu d'hétérogénéité), et un modèle d'effet aléatoire qui prend en compte l'hétérogénéité entre les études avec présentation en *forest plots*.

- La qualité méthodologique a été évaluée par la grille d'évaluation PRISMA et la recherche des différentes formes de biais (biais de sélection, biais de migration, biais d'information) par la grille QUADAS-2 et les graphiques type *funnel plot*.
- L'hétérogénéité entre les études a été évaluée par le test du Q de Cochrane et l' $I^2$  de Higgins.
- L'extraction des données a concerné le taux de détection et les faux positifs. Les données ont été analysées individuellement par étude, puis agrégées. En cas de donnée manquante une correction de Haldane de continuité a été adoptée, en remplaçant le 0 par 0,5.

### ► Nombre d'études incluses

La recherche documentaire a été effectuée dans 3 bases de données (PubMed, EMBASE et la Cochrane *library*) et a été limitée aux publications de langue anglaise et aux revues à comité de lecture. La période de recherche a été limitée aux 5 dernières années précédant la publication de la méta-analyse pour Gil *et al.* 2015 et aux 3 dernières années pour Gil *et al.* 2014.

Sur les 2 820 études identifiées dans les bases de données 2011-2015, les auteurs de la méta-analyse de Gil *et al.* 2015 (56) ont sélectionné 24 publications évaluant les performances des tests DPNI de la T21 :

- les 18 études, publiées entre 2011 et 2014, qui étaient incluses dans la méta-analyse de Gil *et al.* 2014 (55), à l'exception de l'étude de Zimmermann *et al.* 2012 (57) ;
- 7 nouvelles études publiées entre 2014 et début 2015 : Bianchi 2014 (58), Comas *et al.* 2014 (59), Pergament *et al.* 2014 (60), Porreco *et al.* 2014 (61), Shaw *et al.* 2014 (62), Quezada *et al.* 2015 (63), Song *et al.* 2015 (64).

### ► Types d'études incluses

Les critères d'inclusion étaient les suivants : études originales menées chez des femmes enceintes et portant sur l'utilisation et/ou l'évaluation du DPNI des aneuploïdies. Aucune étude randomisée n'avait été identifiée par la recherche documentaire.

- 15 études étaient multicentriques, dont 7 impliquaient entre 2 et 10 pays différents (Chiu *et al.*, 2011 (65), Guex *et al.*, 2013 (66), Norton *et al.*, 2012 (67), Palomaki *et al.*, 2011 (68), Pergament *et al.*, 2014 (60), Stumm *et al.*, 2014 (69), Verweij *et al.*, 2013 (70)).
- Toutes les études étaient des cohortes prospectives observationnelles, excepté 2 études rétrospectives cas-témoins (Guex *et al.*, 2013 (66). Ashoor *et al.*, 2012 (71)), 1 étude cas-témoin prospective (Palomaki *et al.*, 2011 (68) et 1 étude qui conjugait des données prospectives et rétrospectives (Chiu *et al.*, 2011 (65)).

Trois études avaient un pourcentage de sujets exclus élevé, compris entre 64 % et 92 % (Bianchi *et al.*, 2012 (72), Palomaki *et al.*, 2011 (68), Sehnert *et al.*, 2011 (73)), 12 études avaient un pourcentage de sujets exclus  $\leq 10$  % ;

### ► Populations incluses dans les études

Il s'agit de cohortes de femmes enceintes âgées de 29 à 37 ans pour les études exprimant l'âge en valeur moyenne, entre 30 et 39 ans pour les études exprimant l'âge en valeur médiane (valeurs extrêmes 18-52 ans). Ces cohortes comprenaient :

- 1 500 à 3 500 sujets pour 7 études (Bianchi *et al.*, 2014 (58), Nicolaïdes *et al.*, 2012 (74), Norton *et al.*, 2012 (67), Palomaki *et al.*, 2011 (68), Porreco *et al.*, 2014 (61), Quezada, 2015 (63), Song *et al.*, 2013 (75)) ;
- 500 à 1000 sujets pour 5 études (Bianchi *et al.*, 2012 (72), Chiu *et al.*, 2011 (65), Jiang *et al.*, 2012 (76), Pergament *et al.*, 2014 (60), Verweij *et al.*, 2013 (70)) ;
- moins de 300 sujets pour 8 études (Lau *et al.*, 2012 (77), Nicolaïdes *et al.*, 2013 (78), Sehnert *et al.*, 2011 (73), Shaw *et al.*, 2014 (62), Song *et al.*, 2015 (64), Sparks *et al.*, 2012 (79), Zimmermann *et al.*, 2012 (57)).

Les femmes enceintes incluses étaient issues de :

- populations à haut risque de T21 dans 15 études, les critères du haut risque variant selon l'étude (Ashoor *et al.*, 2012 (71), Chiu *et al.*, 2011 (65), Ehrich *et al.*, 2011 (80), Lau *et al.*, 2012 (77), Liang *et al.*, 2013 (81), Bianchi *et al.*, 2012 (72), Nicolaïdes *et al.*, 2013 (78), Norton *et al.*, 2012 (67), Palomaki *et al.*, 2011 (68), Porreco *et al.*, 2014 (61), Sehnert *et al.*, 2011 (73), Song *et al.*, 2015 (64), Sparks *et al.*, 2012 (79), Stumm *et al.*, 2014 (69), Verweij *et al.*, 2013 (70)) ;
- populations pour lesquelles les femmes n'étaient pas sélectionnées sur leur niveau de risque et ont été considérées comme 6 études en population générale (Bianchi *et al.*, 2014 (58), Comas *et al.*, 2014 (59), Guex *et al.*, 2013 (66) , Quezada *et al.*, 2015 (63), Song *et al.*, 2013 (75), Zimmermann *et al.*, 2012 (57)) ;

- population pour lesquelles, bien que le niveau de risque n'était pas précisé, ont été considérées comme des études chez des femmes à haut risque de T21 : soit parce que ces femmes enceintes avaient toutes bénéficié d'un caryotype foetal et l'hypothèse la plus probable était que ces femmes enceintes étaient à haut risque de T21 (Jiang *et al.*, 2012 (76)), soit parce que les populations des études étaient constituées pour moitié de femmes à haut risque de T21 ce qui ne permettait pas de les considérer comme des populations générales (Pergament *et al.*, 2014 (60), Shaw *et al.*, 2014 (62)).

#### ► Tests DPNI de T21 et tests de référence dans les études

Deux types de séquençage étaient utilisés pour les tests DPNI de la T21 :

- pour 10 études, le test DPNI comportait un séquençage ciblé sur les chromosomes d'intérêt (Ashoor *et al.*, 2012 (71), Comas *et al.*, 2014 (59), Nicolaïdes *et al.*, 2012 et 2013 (74, 78), Norton *et al.*, 2012 (67), Pergament *et al.*, 2014 (60), Quezada *et al.*, 2015 (63), Sparks *et al.*, 2012 (79), Verweij *et al.*, 2013 (70), Zimmermann *et al.*, 2012 (57)), pour le reste des études il concernait la technique génome entier ou MPS (*massively parallel sequencing*) ;
- l'examen de référence était le caryotype pour l'ensemble des études, et pour 5 études, le diagnostic de confirmation de T21 était fait par un examen clinique du nouveau-né lorsque le caryotype n'avait pu être réalisé (Bianchi *et al.*, 2014 (58), Comas *et al.*, 2014 (59), Nicolaïdes *et al.*, 2012 (74), Quezada *et al.*, 2015 (63), Song *et al.*, 2013 (75), Verweij *et al.*, 2013 (70)).

#### 4.1.2 Résultats

La méta-analyse de Gil *et al.* 2015 (56) a colligé les données de 1 949 femmes :

- Chez les femmes ayant une grossesse singleton (ou monofoetale), l'estimation agrégée de la sensibilité des tests DPNI de la T21 était de 99,2 % (IC<sub>95 %</sub> : 98,5-99,6) ; celle du taux de faux positif était de 0,09 % (IC<sub>95 %</sub> : 0,05-0,14), soit une spécificité de 99,91% (IC<sub>95 %</sub> : 99,86-99,95) ;
- Chez les femmes ayant une grossesse gémellaire, l'estimation agrégée de la sensibilité des tests DPNI de la T21 était de 93,7 % (IC<sub>95 %</sub> : 83,6-99,2) ; celle du taux de faux positifs était de 0,23 % (IC<sub>95 %</sub> : 0,00-0,02), soit une spécificité de 99,77 % (IC<sub>95 %</sub> : 99,98-100).
- Les 4 études comparant les tests DPNI de la T21 à la stratégie de dépistage standard dans le pays concerné (Bianchi *et al.*, 2014 (58), Nicolaïdes *et al.*, 2012 (74), Song *et al.*, 2013 (75), Quezada *et al.*, 2015 (63)) montraient que le taux de faux positifs était plus faible lorsque les tests DPNI étaient utilisés en complément de la procédure standard que lorsque la procédure standard était utilisée seule.

La méta-analyse de Gil *et al.* 2014 (55) rapporte des résultats similaires : l'estimation agrégée de la sensibilité du DPNI de la T21 était de 99,0 % (IC<sub>95 %</sub> : 98,2-99,6) ; le taux de faux positif était de 0,08 % (IC<sub>95 %</sub> : 0,03-0,14).

#### 4.1.3 Tests DPNI non réalisables

Toutes les femmes incluses initialement dans les 25 études de la méta-analyse de Gil *et al.* 2015 n'ont en définitive pas eu de tests DPNI de la T21 pour différents motifs qui sont listés dans le Tableau 11 ci-après.

- La valeur médiane du pourcentage d'exclusions sur l'ensemble des études était de 9,17 % (extrêmes : 0,5 %-88,9 %).
- Sur l'ensemble des motifs de non-réalisation des tests DPNI, la part respective médiane (en pourcentage) des échecs en pré-analytique et en analytique se répartissait de la manière suivante : 56,1 % en pré-analytique et 43,4 % en analytique.
- 7 études n'ont rapporté aucun motif d'échec en pré-analytique (Sparks *et al.*, 2012 (79) Pergament *et al.*, 2014 (60) Lau *et al.*, 2012 (77) Nicolaïdes *et al.*, 2013 (78) Guex *et al.*, 2013 (66) Jiang *et al.*, 2012 (76) Zimmermann *et al.*, 2012 (57)).

**Tableau 11 Motifs de non-réalisation des tests DPNI dans les études des méta-analyses de Gil *et al.***

Motifs d'échecs en pré-analytique	Motifs d'échecs en analytique
- Absence de motif précisé	- Fraction foétale basse
- Refus de participation, perdues de vue	- Problème technique lié au laboratoire d'analyse
- Utilisé pour un autre essai	- Contrôle qualité insuffisant pour le séquençage
- Critères de qualité pré-analytiques insuffisants	- Perte de l'échantillon
- Hémolyse	- Échec technique (librairie, séquençage)
- Volume sanguin insuffisant	- Absence de Z statistique
- Étiquetage incorrect, délai d'envoi trop long	- Autre anomalie génétique que la T21
- DPNI fait après obtention du caryotype	
- Décès foetal, absence de caryotype, grossesse gémellaire	

Une description détaillée des études incluses dans les méta-analyses de Gil *et al.* 2014 et 2015 (55, 56) est présentée dans les tableaux 12 à 18 ci-après.

#### 4.1.4 Présentation détaillée des méta-analyses de Gil 2014 et 2015

**Tableau 12 Titre, origine, objectifs**

1 <sup>er</sup> auteur, référence, année de publication	Titre	Type, origine	Objectifs la méta-analyse
Gil <i>et al.</i> (56), 2015	- Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for fetal aneuploidies: updated meta-analysis.	- Méta-analyse anglaise	- Évaluer la performance (intrinsèque et extrinsèque) du dépistage des trisomies 21, 18 et 13, de la monosomie X et autres anomalies des chromosomes sexuels, par les tests DPNI. - Actualiser la méta-analyse de Gil 2014 (55) en incluant des études publiées postérieurement à décembre 2013.
Gil <i>et al.</i> (55), 2014	- Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for aneuploidies: meta-analysis.		- Évaluer la performance du dépistage des trisomies 21, 18 et 13 et la monosomie X par les tests DPNI chez les femmes enceintes (grossesse singleton et gémellaire). - Modélisation de l'utilisation des tests DPNI en pratique courante.

**Tableau 13 Population, intervention, professionnels cibles, critères de jugement, contexte de soin**

1 <sup>er</sup> auteur, référence, année de publication	Population	Intervention	Professionnels cibles	Critères de jugement	Contexte de soin
Gil <i>et al.</i> (56) Gil <i>et al.</i> (55)	- Femmes enceintes	- Test DPNI de la T21	- Gynécologues, obstétriciens, médecins généralistes, généticiens, sages-femmes	- Performance du test - Pertinence clinique	- Dépistage

**Tableau 14 Source d'information, période et type de recherche documentaire, langues des publications, méthodologie**

1 <sup>er</sup> auteur, référence, année de publication	Source d'informations	Période de la recherche documentaire	Langue des publications incluses	Type de recherche documentaire	Méthodologie
Gil <i>et al.</i> (56) 2015	Reprise des résultats de la méta-analyse de Gil <i>et al.</i> 2014 (55), complétée par une recherche sur PubMed, Embase, la Cochrane librairie	Janvier 2011-janvier 2015	Anglais	Automatisée	Méta-analyse de données individuelles Sélection des études par 2 relecteurs.
Gil <i>et al.</i> (55) 2014	PubMed, Embase, la Cochrane librairie	Janvier 2011-décembre 2013			

**Tableau 15 Critères d'inclusion et d'exclusion des études, résolution des désaccords sur la sélection des études, biais de sélection, nombre de références incluses et exclues**

1 <sup>er</sup> auteur, référence, année	Critères d'inclusion	Critères d'exclusion	Résolution des désaccords sur la	Risque de biais de sélection	Nombre de références	Nombre de références
--	----------------------	----------------------	----------------------------------	------------------------------	----------------------	----------------------

de publication			sélection des études		incluses	exclues
Gil <i>et al.</i> (56) 2015	- Études pour lesquelles étaient précisés la taille de l'échantillon, l'âge gestationnel, le type de test DPNI, le taux de détection des faux positifs.	- Études pour lesquelles le résultat du test DPNI n'a pas été possible à obtenir.	Consensus entre les relecteurs. Intervention d'un 3 <sup>ème</sup> relecteur si besoin.	- Analysés par le score QUADAS-2	37 (dont 24 pour la T 21)	1 362
Gil <i>et al.</i> (55) 2014		- Absence de revue par les pairs - hors sujet - revue systématique, avis d'auteurs			33 (dont 18 pour la T21)	801

T 21 : trisomie 21 ; DPNI : dépistage prénatal non-invasif.

Tableau 16 Objectif des études incluses dans les méta-analyses, commentaires sur les résultats, le design et les limites des études.

1er auteur, année de publication référence,	Objectifs de l'étude	Commentaires, limites
Ashoor <i>et al.</i> , 2012 (71)	Évaluation de la performance des tests DPNI des trisomies 21 et 18.	Étude cas-témoin appariés rétrospective.
Bianchi <i>et al.</i> , 2012 (72)	Évaluation de la performance des tests DPNI des aneuploïdies (trisomies 21, 18 et 13), de la monosomie X et de l'identification sexuelle.	Exclusion de 81 % des sujets initialement recrutés.
Bianchi <i>et al.</i> , 2014 (58)	Comparaison de la performance du test DPNI en population générale, <i>versus</i> dépistage combiné au 1 <sup>er</sup> trimestre de grossesse pour le dépistage des trisomies 21, 13 et 18.	Comparaison de la stratégie de dépistage standard avec le dépistage par un test DPNI. 28,5 % des tests DPNI ont été faits au cours du 3 <sup>ème</sup> trimestre de la grossesse, ce qui a pu contribuer à augmenter les performances du test étant donné que la fraction fœtale augmente avec l'âge gestationnel. Cependant une analyse de sensibilité avec exclusion de ces échantillons n'a pas montré d'effet significatif sur le taux de faux-positifs.
Chiu <i>et al.</i> , 2011 (65)	Validation des performances diagnostiques des tests DPNI chez les femmes enceintes à haut risque de T21.	Les données de deux populations ont été poolées, une étude prospective et une étude rétrospective. La définition du haut risque n'est pas précisée.
Comas <i>et al.</i> , 2014 (59)	Comparaison de la performance de deux tests DPNI des trisomies 21, 13 et 18, en population générale.	Cohorte de petite taille. Absence de précisions sur les seuils de décision.
Ehrich <i>et al.</i> , 2011 (80)	Évaluation de la performance des tests DPNI dans une cohorte de femmes enceintes à haut risque de trisomie 21.	Z score plus élevé que pour les autres études (2,5 <i>versus</i> 3).
Gues <i>et al.</i> , 2013 (66)	Évaluation de la faisabilité des tests DPNI des trisomies 21, 18, 13 et autres anomalies chromosomiques.	La qualité méthodologique de cette étude est faible : petit nombre de sujets, données manquantes : population, période d'inclusion, taux d'exclusion ....
Jiang <i>et al.</i> , 2012 (76)	Évaluation de la performance des tests DPNI des trisomies 21, 18, 13, 9, X, de la monosomie X, du syndrome de Klinefelter, de la disomie Y.	Aucune précision sur le seuil du Z score, la prise en compte de la fraction fœtale, le nombre de sujets exclus de l'analyse.
Lau <i>et al.</i> , 2012 (77)	Elaboration d'un algorithme bioinformatique d'un test DPNI de la trisomie 21 au 1 <sup>er</sup> trimestre de grossesse chez des femmes à haut risque.	Ce n'est pas à proprement parler une étude d'évaluation de la performance du DPNI, mais une étude qui a servi à élaborer un algorithme décisionnel. Procédure d'estimation du risque de T21 incomplètement décrite.
Liang <i>et al.</i> , 2013 (81)	Évaluation chez des femmes à haut risque de la performance des tests DPNI des trisomies 21, 18, 13, 9, X, de la monosomie X, du syndrome de Klinefelter, de la disomie Y.	Aucune précision sur le seuil du Z score, l'âge des femmes enceintes.

Nicolaïdes <i>et al.</i> , 2012 (74)	Évaluation de la performance des tests DPNI des trisomies 18 et 21, utilisés en routine au cours du 1 <sup>er</sup> trimestre de grossesse.	Comparaison de la stratégie de dépistage standard avec le dépistage par un test DPNI.
Nicolaïdes <i>et al.</i> , 2013 (78)	Évaluation de la performance des tests DPNI des trisomies 13, 18 et 21, de la monosomie X, du syndrome de Klinefelter, utilisés en routine au cours du 1 <sup>er</sup> trimestre de grossesse.	Cohorte de petite taille. Critères du haut risque non précisés.
Norton <i>et al.</i> , 2012 (67)	Évaluation de la performance des tests DPNI des trisomies 18 et 21 en population générale.	Z score plus bas que pour les autres études (1 <i>versus</i> 3). Évaluation de l'impact du surpoids et de la fraction fœtale sur les résultats.
Palomaki <i>et al.</i> , 2011 (68)	Évaluation de la performance des tests DPNI de la T21.	Étude ayant inclus un grand nombre de sujet et évalué l'impact de différents facteurs liés à la femme enceinte, la grossesse et le prélèvement sanguin sur la fraction fœtale.
Pergament, 2014 (60)	Évaluation de la performance des tests DPNI des trisomies 21, 13, 18, de la monosomie X et de l'identification sexuelle.	Étude sur 2 types de population : haut risque, bas risque (critères insuffisamment explicités).
Porreco <i>et al.</i> , 2014 (61)	Évaluation de la performance des tests DPNI chez les femmes enceintes à haut risque de trisomie 21, 18 et 13; et dépistage d'autres anomalies des chromosomes sexuels (45 X; 47 XXX; 47 XXY; 47 XYY) et une identification sexuelle;	Procédure d'estimation du risque de T21 incomplètement décrite.
Quezada <i>et al.</i> , 2015 (63)	Comparaison de la performance du test DPNI des trisomies 21, 13 et 18 en population générale, <i>versus</i> dépistage combiné au 1 <sup>er</sup> trimestre de la grossesse.	Comparaison de la stratégie de dépistage standard avec le dépistage par un test DPNI.
Sehnert <i>et al.</i> , 2011 (73)	Évaluation de la performance des tests DPNI chez les femmes enceintes à haut risque de trisomie 21, 18 et 13; avec également recherche d'anomalies des chromosomes sexuels (45 X; 47 XXX; 47 XXY; 47 XYY).	Petite cohorte (exclusion de 89 % des sujets initialement recrutés), sans justification des exclusions. Deux études successives (validation du protocole, évaluation du DPNI). Z score plus élevé que pour les autres études (4 <i>versus</i> 3).
Shaw <i>et al.</i> , 2014 (62)	Évaluation de la performance des tests DPNI des trisomies 21, 13, 18, 16, de la monosomie X et de la disomie Y, dans 2 populations (bas et haut risque d'aploïdie).	Cohorte de petite taille.
Song <i>et al.</i> , 2013 (75)	Évaluation de la performance des tests DPNI des trisomies 13, 18 et 21, utilisés en routine en population générale, au cours du 2 <sup>ème</sup> trimestre de grossesse.	Comparaison de la stratégie de dépistage standard avec le dépistage par un test DPNI.
Song <i>et al.</i> , 2015 (64)	Évaluation de la performance des tests DPNI des trisomies 16, 18, 21, monosomie X, syndrome de Klinefelter, dans une cohorte de femmes enceintes à haut risque de trisomie 21.	Étude pilote, cohorte de petite taille.
Sparks <i>et al.</i> , 2012 (79)	Développer un algorithme pour les DPNI des trisomies 21 et 18.	Deux études successives (validation du protocole, évaluation du DPNI). Cohortes de petites tailles.
Stumm <i>et al.</i> , 2014 (69)	Validation des tests DPNI des trisomies 13, 18 et 21.	Cohorte de petite taille.
Verweij <i>et al.</i> , 2013 (70)	Évaluation de la performance des tests DPNI de la T21.	48 % des femmes enceintes incluses ont un âge >35 ans.
Zimmermann <i>et al.</i> , 2012 (57)	Évaluation de la performance des tests DPNI des trisomies 16, 18, 21, monosomie X, syndrome de Klinefelter, de la disomie Y, dans une cohorte de femmes enceintes.	Cohorte de petite taille.

Tableau 17 Pour chaque étude incluse dans les méta-analyses : nombres d'inclusion et d'exclusions, âge gestationnel, type grossesse, risque de T21 évalué par la procédure standard

1er auteur, année de publication référence,	Nbre de femmes incluses	Âge des femmes enceintes	Âge gestationnel	Type de grossesse	Niveau de risque	Risque de trisomie 21		Nbre de femmes exclues (% <sup>‡</sup> )
						Méthode d'estimation du risque	Seuil de risque	
Ashoor <i>et al.</i> , 2012 (71)	397	Méd. (IQR <sup>1</sup> ) T21 : 39 (40-41) Te : 35 (30-38)	Extrêmes : 11-13	Singleton	Haut risque	- Marqueurs sériques (trimestre NP) - Clarté nucale - Malformation fœtale à l'échographie	1/300	3 (0,75 %)
Bianchi <i>et al.</i> , 2012 (72)	532	Moy. (écart-type) : 35 (18-46)	Moy. (écart-type) : 15 (10-23)	Singleton	Haut risque	- Marqueurs sériques (trimestre NP) - Clarté nucale - Âge de la femme enceinte (≥38 ans) - ATCD personnel de fœtus T21	NP	2 350 (81,5 %)
Bianchi <i>et al.</i> , 2014 (58)	1 909	Moy. (extrêmes) : 30 (18-46)	Méd. (extrêmes) : 17 (8-39)	Singleton	Tous niveaux	- Marqueurs sériques (1 <sup>er</sup> ou 2 <sup>ème</sup> trimestre) - Clarté nucale	NP	143 (7,0 %)
Chiu <i>et al.</i> , 2011 (65)	753	Méd. : 35 (58 % ont un âge > 35 ans)	Méd. : 13	Singleton	Haut risque	NP	NP	71 (8,6 %)
Comas <i>et al.</i> , 2014 (59)	315	Moy. (extrêmes) : 37 (21-46)	Moy. (extrêmes) : 15 (9-23)	Singleton	Tous niveaux	- Marqueurs sériques (trimestre NP) - Clarté nucale	NP	18 (5,4 %)
Ehrich <i>et al.</i> , 2011 (80)	449	Méd. (extrêmes) : 37 (18-47)	Méd. (extrêmes) : 16 (8-36)	Singleton	Haut risque	- Marqueurs sériques (trimestre NP) - Clarté nucale - Âge de la femme enceinte (>35 ans) - ATCD personnel ou familial de fœtus T21	NP	31 (6,5 %)
Guex <i>et al.</i> , 2013 (66)	Selon la cohortes : 81, 176, 276	NP	NP	Singleton	NP	NP	NP	NP
Jiang <i>et al.</i> , 2012 (76)	903	Extrêmes : 20-45	Extrêmes : 10-34	NP	Haut risque <sup>¥</sup>	NA	NA	NP
Lau <i>et al.</i> , 2012 (77)	108	Moy. (écart-type) : 37 (± 4) (75 % ont un âge > 35 ans)	Médiane (extrêmes) : 12 (11-28)	Singleton	Haut risque	- Suspicion de haut risque au 1 <sup>er</sup> trimestre (critères NP) - Malformation fœtale à l'échographie - ATCD personnel de fœtus T21	NP	NP
Liang <i>et al.</i> , 2013 (81)	412	NP	Extrêmes : 15-39	Singleton	Haut risque	- Marqueurs sériques (trimestre NP) - Malformation fœtale à l'échographie - Âge de la femme enceinte (âge NP) - ATCD personnel de fœtus T21	NP	23 (5,3 %)
Nicolaïdes <i>et al.</i> , 2012 (74)	1 949	Médiane (extrêmes) : 32 (28-35) <sup>†</sup>	Extrêmes : 11-13	Singleton	Tous niveaux	- Marqueurs sériques (trimestre NP) - Clarté nucale - Malformation fœtale à l'échographie	1/150	281 (12,6 %)

## Performance des tests génétiques non invasifs dans le dépistage de la trisomie 21

Nicolaïdes, 2013 (78)	229	Méd. (extrêmes) : 6 (18-46)	Méd. (extrêmes) : 13 (11-14)	Singleton	Haut risque	- Suspicion de haut risque au 1 <sup>er</sup> trimestre (critères NP)	1/300	13 (5,0 %)
Norton <i>et al.</i> , 2012 (67)	3 080	Moy. (écart-type) : 34 (18-50)	Moy. (écart-type) : 17 (10-39)	Singleton	Haut risque	NA	NA	922 (23,0 %)
Palomaki <i>et al.</i> , 2011 (68)	1 696	Moy. (écart-type) : 37 (5) 70-75 % ont un âge >35 ans	Moy. (écart-type) : 15 (8-21)	Singleton	Haut risque	- Marqueurs sériques (1 <sup>er</sup> et 2 <sup>ème</sup> trimestre) - ATCD familial de T21 - Malformation fœtale à l'échographie - Âge de la femme enceinte (âge ≥38 ans)	NP	2 968 (63,6 %)
Pergament <i>et al.</i> , 2014 (60)	966	Méd. (extrêmes) : 30 (18-47)	Médiane (extrêmes) : 14 (8-41)	Singleton	Haut risque <sup>λ</sup>	- Marqueurs sériques (trimestre NP) - Malformation fœtale à l'échographie - Âge de la femme enceinte (âge ≥35 ans)	NP	98 (9,2 %)
Porreco <i>et al.</i> , 2014 (61)	3 322	Méd. (extrêmes) : 36 (18-50) 64 % ont un âge >35 ans	Méd. (extrêmes) : 16 (9-37)	Singleton	Haut risque	- Marqueurs sériques (1 <sup>er</sup> ou 2 <sup>ème</sup> trimestre) - Clarté nucale - Âge de la femme enceinte (>35 ans) - ATCD personnel ou familial de fœtus T21	NP	848 (20,3 %)
Quezada <i>et al.</i> , 2015 (63)	2 836	Méd. (extrêmes) : 37 (20-52)	Méd. : 10 (10-17)	Singleton	Tous niveaux	- Marqueurs sériques (trimestre NP) - Clarté nucale - Âge de la femme enceinte (âge NP)	1/100	69 (2,4 %)
Sehnert <i>et al.</i> , 2011 (73)	47	Moy. (extrêmes) : 34 (18-46)	Moy. (extrêmes) : 15 (10-28)	Singleton	Haut risque	- Marqueurs sériques (trimestre NP) - Clarté nucale - Âge de la femme enceinte (≥35 ans) - Malformation fœtale à l'échographie	NP	528 (92,0 %)
Shaw <i>et al.</i> , 2014 (62)	200	Moy. (écart-type) : 35 (3)	Moy. (écart-type) : 16 (3)-17 (2)	Singleton + 4 grossesses gémeillaires	Haut risque <sup>μ</sup>	- Marqueurs sériques (1 <sup>er</sup> trimestre) - Clarté nucale - Âge de la femme enceinte (>35 ans)	1/30	1 (0,5 %)
Song <i>et al.</i> , 2013 (75)	1 741	Moy. (extrêmes) : 29 (20-34)	Moy. (écart-type) : 17 (2)	Singleton	Tous niveaux	- Marqueurs sériques (2 <sup>ème</sup> trimestre) - Malformation fœtale à l'échographie - ATCD personnel de fœtus T21	1/270	175 (9,1 %)
Song <i>et al.</i> , 2015 (64)	178	Moy. (extrêmes) : 37 (35-45)	Méd. (écart-type) : 9 (6)	Singleton	Haut risque	Âge de la femme enceinte (>35 ans)	NP	35 (16,4 %)
Sparks <i>et al.</i> , 2012 (79)	167	Moy. (extrêmes) : 33 (18-51)	Moy. (extrêmes) : 19 (11-36)	Singleton	Haut risque	NP	NP	0 (0 %)
Stumm <i>et al.</i> , 2014 (69)	471	Moy. (extrêmes) : 36 (19-47)	Moy. (extrêmes) : 16 (11-33)	Singleton	Haut risque	- Marqueurs sériques (trimestre NP) - ATCD personnel ou familial de T21 - Malformation fœtale à l'échographie - Âge de la femme enceinte (âge >35 ans)	NP	50 (9,8 %)
Verweij <i>et al.</i> , 2013 (70)	504	Moyenne (extrêmes) :36 (20-	Moyenne (extrêmes) :14	Singleton	Haut risque	- Marqueurs sériques (1 <sup>er</sup> trimestre) - Clarté nucale	NP	91 (15,3 %)

		47 48 % ont un âge >35 ans	(10-28)			- Âge de la femme enceinte (âge NP) - Malformation fœtale à l'échographie - ATCD personnel ou familial de fœtus T21		
Zimmermann <i>et al.</i> , 2012 (57)	145	NP	Médiane : 17	Singleton	Tous niveaux	NA	NA	21 (12,6 %)

‡ : nombre de femmes exclues rapporté au nombre initial de femmes recrutées ; † : Écart interquartile ; NA : non applicable ; NP : non précisé ; ATCD : Antécédent ; T21 : Trisomie 21 ; Te : Témoin ; ¥ : Dans cette étude incluant 903 femmes enceintes ayant toutes bénéficié d'un caryotype fœtal, l'indication sur le niveau de risque de T21 n'est pas précisé, mais l'hypothèse a été posée que si toutes les femmes avaient eu un caryotype, c'est qu'elles étaient à haut risque de T21 ; λ : Dans cette étude ayant inclus 966 femmes enceintes dont 492 était à haut risque de T21 (soit 50 % des femmes incluses), il a été considéré que la prévalence de la T21 dans la population de l'étude ne reflétait probablement pas celle observée en population générale, mais était plus élevée et donc s'approchait plus d'une population à haut risque de T21 ; μ : Dans cette étude ayant inclus 200 femmes enceintes dont 100 femmes haut risque de T21 (soit 50% des femmes incluses), il a été considéré que la prévalence de la T21 dans la population de l'étude ne reflétait probablement pas celle observée en population générale, mais était plus élevée et donc s'approchait plus d'une population à haut risque de T21.

**Tableau 18 Pour chaque étude incluse dans les méta-analyses : type d'étude, période d'inclusion, test DPNI et test de référence, procédure aveugle, prise en compte de la fraction fœtale et score**

1er auteur, année de publication référence	Type d'étude	Période d'inclusion	DPNI		Test de référence	Procédure en aveugle Prélèvement DPNI avant caryotype	Mesure de la fraction fœtale	Seuil du score du test DPNI
			Séquence	Nom de la firme, plateforme ou algorithme				
Ashoor <i>et al.</i> , 2012 (71)	- Monocentrique (Angleterre) - Étude rétrospective cas-témoin appariés	Mars 2006-août 2011	Ciblé	Aria Diagnostics Algorithme FORTE	Caryotype	Non NP	non	Z score > 3
Bianchi <i>et al.</i> , 2012 (72)	- Multicentrique (60 centres, États-Unis) - Prospective, observationnelle	Juin 2010-août 2011	Génome entier	Verinata Health ABI 3130 genetic	Caryotype	Oui Oui	non	Score de risque > 4
Bianchi <i>et al.</i> , 2014 (58)	- Multicentrique (21 centres, États-Unis) - Prospective comparative	Juillet 2012-janvier 2013	Génome entier	Verinata Health HiSeq 2000 (Illumina)	- Examen clinique du nouveau-né - Caryotype si disponible	Oui Oui	oui	Z scoré : (euploïde<3, T21 >4)
Chiu <i>et al.</i> , 2011 (65)	- Multicentrique (10 centres : Chine, Pays-Bas, Royaume-Uni) - Prospective + rétrospective	Étude prospective : octobre 2008-mai 2009 Étude rétrospective : octobre 2003-septembre 2008	Génome entier	Illumina GAII et GAIIx, (Illumina)	Caryotype	Oui Oui	non	Z score > 3

Comas <i>et al.</i> , 2014 (59)	- Monocentrique (Espagne) - Prospective, observationnelle	Janvier-décembre 2013	Ciblé pour les 2 tests	Panorama (Natera) Harmony (Ariosa diagnostics) Sequenum	- Caryotype - Examen clinique du nouveau-né	Oui Oui	Oui	NP
Ehrich <i>et al.</i> , 2011 (80)	- NP - Prospective observationnelle	Mai-août 2009	Génome entier	GAIx sequencer (Illumina) Algorithme CASAVA v°1.6	Caryotype	Oui Oui	Oui	Z score > 2,5
Guex <i>et al.</i> , 2013 (66)	- Multicentrique (Suisse, Royaume-Uni) Étude rétrospective cas-témoin	NP	Génome entier	Illumina HiSeq 2000 (Illumina)	Caryotype	Non NP	Non	NP
Jiang <i>et al.</i> , 2012 (76)	- Multicentrique (4 centres, Chine) - Prospective observationnelle	Juin 2009-août 2010	Génome entier	NIFTY (BGI) HiSeq 2000, GAIx (Illumina)	Caryotype	NP NP	Oui	NP
Lau <i>et al.</i> , 2012 (77)	- Monocentrique (Japon) - Prospective observationnelle	NP	Génome entier	Illumina HiSeq 2000 (Illumina)	Caryotype	Oui Oui	Non	Z score > 3
Liang <i>et al.</i> , 2013 (81)	- Multicentrique (3 centres, Chine) - Prospective observationnelle	Mars 2009-juin 2011	Génome entier	Berry Genomics HiSeq 2000 (Illumina)	Caryotype	NP Oui	Non	Z score > 3
Nicolaïdes <i>et al.</i> , 2012 (74)	- Multicentrique (2 centres au Royaume-Uni) - NP	Octobre 2010-janvier 2011	Ciblé	Harmony (Ariosa diagnostics)	- Caryotype - Examen clinique du nouveau-né	NP Oui	Oui	Score de risque > 99 %
Nicolaïdes <i>et al.</i> , 2013 (78)	- Monocentrique (Royaume-Uni) - NP	NP	Ciblé	Natera Algorithme NATUS (Natera)	Caryotype	Oui NP	Oui	Score de risque > 99,9 %
Norton <i>et al.</i> , 2012 (67)	- Multicentrique (Pays-Bas, Suède, États-Unis) - Prospective observationnelle	Août 2010-novembre 2011	Ciblé	DANSR Algorithme FORTE	Caryotype	Oui Oui	Oui	Score de risque > 1
Palomaki <i>et al.</i> , 2011 (68)	- Multicentrique (27 centres : Australie, Canada, Espagne, Hongrie, Irlande, Israël, Italie, République Tchèque, États-Unis) - Prospective cas-témoin (appariement sur l'âge gestationnel)	Avril 2009-février 2011	Génome entier	HiSeq 2000 (Illumina)	Caryotype	Oui Oui	Oui	Z score > 3
Pergament <i>et al.</i> , 2014 (60)	- Multicentrique (36 centres : États-Unis++, République Tchèque, Japon, Turquie, Irlande, Espagne, Pologne)	NP	Ciblé	NP	Caryotype	Oui Oui	Oui	NP

## Performance des tests génétiques non invasifs dans le dépistage de la trisomie 21

	- Prospective observationnelle							
Porreco <i>et al.</i> , 2014 (61)	- Multicentrique (31 centres, États-Unis) - Prospective, observationnelle	Septembre 2009-avril 2011	Génome entier	HiSeq 2000 (Illumina)	Caryotype	Oui Oui	Oui	Z score > 3
Quezada <i>et al.</i> , 2015 (63)	- Monocentrique (Royaume-Uni) - Prospective observationnelle	Octobre 2012-janvier 2014	Ciblé	Harmony prenatal test (Ariosa diagnostics)	- Caryotype - Examen clinique du nouveau-né	Non Oui	Oui	Score de risque > 99 %
Sehnert <i>et al.</i> , 2011 (73)	- Multicentrique - Prospective observationnelle - Étude cas-témoin	Avril 2009-juillet 2010	Génome entier	Verifi GAIIX (Illumina)	Caryotype	Oui NP	Non	Z score > 4
Shaw <i>et al.</i> , 2014 (62)	- Multicentrique (11 centres, Chine) - Prospective observationnelle	Juin-décembre 2012	Génome entier	HiSeq 2000 (Illumina) Algorithme SOAP2	Caryotype	Oui Oui	Non	Z score > 3
Song <i>et al.</i> , 2013 (75)	- Multicentrique (2 centres, Chine) - Prospective observationnelle	Avril-décembre 2011	Génome entier	HiSeq 2000 (Illumina)	- Caryotype - Examen clinique du nouveau-né	Oui Oui	Non	Z score > 3
Song <i>et al.</i> , 2015 (64)	- Monocentrique (Chine) - Prospective observationnelle	Mai 2012-août 2013	Génome entier	HiSeq 2000 (Illumina)	Caryotype	Oui Oui	Oui	Z score > 3
Sparks <i>et al.</i> , 2012 (79)	- NP - Prospective observationnelle	NP	Ciblé	DANSR Algorithme FORTE	Caryotype	Oui NP	Oui	Z score > 3
Stumm <i>et al.</i> , 2014 (69)	- Multicentrique (5 centres en Allemagne et Suisse) - Prospective observationnelle	NP	Génome entier	HiSeq 2000 (Illumina) Algorithme DAP.21 et DAP.plus	Caryotype	Oui Oui	Oui	Z score > 3
Verweij <i>et al.</i> , 2013 (70)	- Multicentrique (Pays-Bas, Suède) - Prospective observationnelle	NP	Ciblé	DANSR Algorithme FORTE	- Caryotype - PCR quantitative	Oui Oui	Oui	Score de risque > 99 %
Zimmermann <i>et al.</i> , 2012 (57)	- Monocentrique (pays NP) - NP	NP	Ciblé	GAIIX, HiSeq (Illumina) Algorithmes : Novoalign (Novocraft, Selangor, Malaysia), MATLAB (MathWorks, Natick, MA, USA)	Caryotype (pour 42 % des nouveau-nés euploïdes)	Oui Oui	Oui	NP
NP : non précisé ; PCR : <i>polymerase chain reaction</i> ; DANSR : <i>digital analysis of selected regions</i> .								

## 4.2 Méta-analyse réalisée par la HAS

### 4.2.1 Objectifs

L'objectif de cette nouvelle méta-analyse était triple :

- mettre à jour les méta-analyses de Gil *et al.* (55, 56) avec les dernières études disponibles ;
- estimer les performances des tests selon une méthode statistique appropriée (les méta-analyses de Gill *et al.* 2015 et 2014 n'ont pas utilisé une méthode d'estimation de la sensibilité et de la spécificité qui permette de prendre en compte la corrélation de ces deux paramètres) ;
- estimer les performances des tests en considérant deux populations, celle des femmes à haut risque de T21 et celle des femmes ne présentant pas de sur-risque.

### 4.2.2 Méthode

#### ► Sélection des études

La recherche documentaire a recherché les études publiées postérieurement aux méta-analyses de Gil *et al.* 2014 et 2015 (55, 56) et a vérifié l'exhaustivité des études sélectionnées sur la période d'inclusion de ces méta-analyses. Une recherche des références bibliographiques des recommandations internationales a également été faite. Enfin, la relecture d'une première version du rapport par les parties prenantes a permis d'identifier toute étude pertinente non identifiée par la recherche documentaire.

Les critères de sélection des études étaient les suivants : toute étude rapportant les résultats d'une validation clinique d'un test DPNI de la T21 ou de l'implémentation d'un test DPNI de la T21, dont les résultats de la grossesse étaient rapportés pour au moins 85 % de la population de femmes recrutées, dont les données étaient suffisantes pour calculer les nombres de vrai-positifs, faux-positifs, vrai-négatifs, et faux-négatifs nécessaires à la réalisation de la méta-analyse.

#### ► Evaluation de la qualité méthodologique des études et extraction des données

La qualité méthodologique des études a été réalisée en utilisant la grille QUADAS et l'extraction des données a été faite selon une grille standardisée comme décrit dans le chapitre 1.5.1.

#### ► Méthodes d'estimation des données de performance des tests DPNI de la T21

À partir du nombre de VP (vrais positifs), VN (vrais négatifs), FN (faux négatifs), FP (faux positifs), chez les femmes enceintes ayant eu un test DPNI de la T21 et une confirmation diagnostique (le test de référence étant soit le caryotype, soit l'examen clinique du nouveau-né), il a été calculé, pour chaque étude, la sensibilité et la spécificité, le rapport de vraisemblance positif et le rapport de vraisemblance négatif, avec leurs intervalles de confiance associés, en utilisant les formules proposées par Deeks *et al.* (82).

L'agrégation de ces données, pour obtenir une sensibilité et une spécificité moyennes, a nécessité de prendre en compte la corrélation intrinsèque des paramètres de sensibilité et de spécificité. Comme recommandé dans la littérature (83, 84) il a été adopté l'approche de la régression bivariée des sensibilité et spécificité décrite par Reitsma *et al.* (85).

Dans le cadre de cette évaluation, l'estimation des paramètres de performance a été réalisée à partir des données des études pour la population globale et en considérant deux sous-populations de femmes enceintes, celles ayant un haut niveau de risque de T21 et celles incluses dans les études quel que soit le niveau de risque (dite population « tout venant » ou population générale).

Tous les calculs ont été faits avec le package « mada » du logiciel libre R, version 3.1.2 (<http://www.r-project.org/>).

### 4.2.3 Résultats de la méta-analyse HAS

#### ► Études incluses dans la méta-analyse HAS

La recherche documentaire a permis d'identifier 8 études publiées postérieurement aux méta-analyses de Gil *et al.* (55, 56). Quatre études ont été retenues : Norton 2015 (86), Zhang *et al.* 2015 (87), Alberti *et al.* 2015 (88), Benachi *et al.* (89).

- Une était réalisée chez des femmes à haut risque : Alberti *et al.* (88) et rapportait les résultats du test DPNI de la T21 développé par une équipe de l'hôpital Necker-Enfants Malades à Paris ;
- Trois études étaient en population générale (Norton *et al.* (86), Zhang *et al.* (87), Benachi *et al.* (89)).

La vérification des résultats de la recherche documentaire effectuée par la HAS sur la période antérieure à janvier 2015, et la consultation des références des recommandations internationales publiées, ont conduit à la sélection de 8 études supplémentaires : Willems *et al.* 2014 (90), Norton *et al.* 2014 (91), Zhou *et al.* 2014 (92), Gil *et al.* 2013 (93), Dan *et al.* 2012 (94), Dar *et al.* 2014 (95), Futch *et al.* 2013 (96) et Lau *et al.* (97)).

Sur les 24 études incluses dans la méta-analyse de Gil *et al.* 2015, 21 ont été retenues : Ashoor *et al.*, 2012 (71), Bianchi *et al.*, 2012 (72) et 2014 (58), Chiu *et al.*, 2011 (65), Comas *et al.*, 2014 (59), Ehrich *et al.*, 2011 (80), Jiang, 2012 (76), Liang *et al.*, 2013 (81), Nicolaïdes *et al.*, 2012 (74) et 2013 (78), Norton *et al.*, 2012 (67), Palomaki *et al.*, 2011 (68), Pergament *et al.*, 2014 (60), Porreco *et al.*, 2014 (61), Quezada *et al.*, 2015 (63), Shaw *et al.*, 2014 (62), Song *et al.*, 2013 (75) et 2015 (64), Sparks *et al.*, 2012 (79), Stumm *et al.*, 2014 (69), Verweij *et al.*, 2013 (70), Zimmermann *et al.*, 2012 (57).

Au total, la méta-analyse faite par la HAS a inclus 33 études, les 21 études issues des méta-analyses de Gil *et al.* (55, 56), et 12 nouvelles études (4 études publiées postérieurement à ces méta-analyses et 8 études publiées antérieurement à janvier 2015). Une description détaillée de ces 12 nouvelles études est présentée dans les tableaux 19 et 20.

#### ► Études exclues de la méta-analyse HAS

Sur l'ensemble des 24 études incluses dans les méta-analyses de Gil *et al.* 2015 (56), 3 études, réalisées chez les femmes à haut risque de T21, ont été exclues de la méta-analyse HAS du fait de leur faiblesse méthodologique : Sehnert *et al.* 2011 (73), Lau *et al.* 2012 (77), et Guex *et al.* 2013 (66).

- L'étude de Lau *et al.* (77) n'était pas à proprement parler une étude d'évaluation de la performance des tests DPNI de la T21, mais une étude qui avait servi à élaborer un algorithme décisionnel.
- L'étude de Sehnert *et al.* (73) avait exclu 89 % des femmes initialement recrutées sans que ces exclusions soient justifiées et n'avait inclus au final qu'un petit nombre de sujets (< 50).
- L'étude de Guex *et al.* (66) portant sur 276 femmes, comportait un grand nombre de données manquantes notamment sur la période d'inclusion, le lieu de recrutement, les caractéristiques des femmes incluses, la définition du haut-risque.
- Enfin, aucune des trois études n'avait pris en compte la fraction fœtale.

Sur l'ensemble des études publiées postérieurement aux méta-analyses de Gil *et al.* (55, 56), 6 études ont été exclues car elles ne répondaient pas aux critères de sélection : Sago *et al.* 2015 (98), Wang *et al.* 2015 (99), Bevilacqua *et al.* 2015 (100), Kagan *et al.* 2015 (25), Meck *et al.* 2015 (101), Stokowski *et al.* (102).

- Deux études étaient non comparatives (Sago *et al.* 2015 (98), Wang *et al.* 2015 (99)).
- Une étude ne rapportait pas les résultats en termes de sensibilité et spécificité et avait pour objet de rechercher les facteurs limitant l'utilisation des tests dans le cas de grossesses gémeillaires (Bevilacqua *et al.* 2015 (100)).

- Deux études comparaient plusieurs stratégies de dépistage sur la base de données publiées (Kagan *et al.* 2015 (25)) et avaient poolé les résultats de petites cohortes utilisant différents types de tests DPNI (Meck *et al.* 2015 (101)).
- Une étude colligeait les données 9 études déjà incluses dans la méta-analyse HAS pour estimer la performance des tests DPNI (Stokowski *et al.* (102)).

## ► Présentation détaillée des 12 études complémentaires incluses dans la méta-analyse HAS

Table 19 Nombres d'inclusion et d'exclusions, âge gestationnel, type de grossesse, risque de T21 évalué par la procédure standard

1er auteur, année de publication référence,	Nombre de femmes incluses	Âge des femmes enceintes	Âge gestationnel	Type de grossesse	Niveau de risque	Risque de trisomie 21		Nbre de femmes exclues (% <sup>‡</sup> )
						Méthode d'estimation du risque	Seuil de risque	
Alberti <i>et al.</i> , 2015 (88)	976	Moyenne (écart-type) : 35 ± 7	Moyenne (écart-type) : 14 ± 2	Singleton	Haut risque	- Age de la femme enceinte - Marqueurs sériques 1er ou 2ème trimestre - Clarté nucale	1/250	751 (76,9 %)
Benachi <i>et al.</i> , 2015 SHEDA Obst Gyneco	886	Médiane (IQR <sup>†</sup> ) : 35 (30-39)	Médiane (IQR <sup>†</sup> ) 15 (10-35)	Singleton+ 7 grossesses gémeillaires	Haut risque	- Age de la femme enceinte (> 38 ans) - Marqueurs sériques 1 <sup>er</sup> ou 2 <sup>ème</sup> trimestre - ATCD personnel de fœtus T21	NP	14 (1,5 %)
Dan <i>et al.</i> , 2012 (94)	11 263	Médiane (extrêmes) : 31 (18-49)	Médiane : 20	Singleton	Tous niveaux	NP	NP	255 (2,3 %)
Dar <i>et al.</i> , 2014 (95)	31 030	Médiane (extrêmes) : 35 (14-60)	Médiane (extrêmes) : 13 (3-41)	Singleton	Tous niveaux	NP	NP	13 145 (42,4 %)
Futch <i>et al.</i> , 2013 (96)	6 123	Moyenne (extrêmes) : 35 (15-52) 70 % ont un âge >35 ans	Moyenne (extrêmes) : 16 (5-37)	Singleton	Tous niveaux	- Age de la femme enceinte (≥ 35 ans) - Dépistage standard - ATCD personnel de fœtus avec anomalie chromosomique- - Malformation fœtale à l'échographie	NP	322 (5,2 %)
Gil <i>et al.</i> , 2013 (93)	1 111	Médiane (extrêmes) 37 (20-49)	10 <sup>ème</sup> semaine de grossesse	Singleton + 10 grossesses gémeillaires	Tous niveaux	NP	NP	183 (11,4 %)
Lau <i>et al.</i> , (97)	1 982	Moyenne (extrêmes) : 36 (20-46) 64 % ont un âge >35 ans	Médiane (extrêmes) : 14,5 (12 à ≥ 21)	Singleton	Tous niveaux	- Dépistage standard au 1 <sup>er</sup> et 2 <sup>ème</sup> trimestre - ATCD personnel de fœtus avec anomalie chromosomique - ATCD familial de T21	oui	304 (15,3 %)
Norton <i>et al.</i> , 2014 (91)	68 990	<25 et >45	NP	Singleton	Haut risque	- Dépistage standard au 1 <sup>er</sup> et au 2 <sup>ème</sup> trimestre - Malformation fœtale à l'échographie	NP	65 997 (96,0 %)

## Performance des tests génétiques non invasifs dans le dépistage de la trisomie 21

Norton <i>et al.</i> , 2015 (86)	18 955	Moyenne (extrêmes) : 31 (18-4)	Moyenne (extrêmes) : 12 (10-14)	Singleton	Tous niveaux	- Marqueurs sériques - Clarté nucale	1/270	3 114 (16,4 %)
Willems <i>et al.</i> , 2014 (90)	3 000	Moyenne (extrêmes) : 36 (18-49)	Moyenne (extrêmes) : 13 (10-30)	Singleton	Haut risque	- Dépistage standard au 1 <sup>er</sup> trimestre - Age de la femme enceinte (> 37 ans) - ATCD personnel de fœtus avec anomalie chromosomique - Anomalie chromosomique chez l'un des parents - Anxiété de la mère	1/200 (Belgique), 1/300 (Pays-Bas)	32 (1,1 %)
Zhang <i>et al.</i> , 2015 (87)	147 314	Moyenne (extrêmes) : 31 (18-56)	Moyenne (extrêmes) : 19 (9-37)	Singleton + 802 grossesses gémellaires	Tous niveaux	- Age de la femme enceinte - ATCD personnel de fœtus avec anomalie chromosomique - Anomalie chromosomique chez l'un des parents	NP	34 645 (23,5 %)
Zhou <i>et al.</i> , 2014 (92)	7 705	40 % ont un âge >35 ans	NP	Singleton	Tous niveaux	- Age de la femme enceinte (> 35 ans) - Dépistage standard - Malformation fœtale à l'échographie	NP	4 (0,05 %)
‡ : nombre de femmes exclues rapporté au nombre initial de femmes recrutées ; NP : non précisé ; ATCD : Antécédent ; T21 : Trisomie 21.								

Tableau 20 Type d'étude, période d'inclusion, test DPNI et test de référence, procédure aveugle, prise en compte de la fraction fœtale et score

1er auteur, année de publication référence	Type d'étude	Période d'inclusion	Test DPNI de la T21		Test de référence	Procédure en aveugle Prélèvement DPNI avant caryotype	Mesure de la fraction fœtale	Seuil du score du test DPNI
			Séquençage	Nom de la firme, plateforme ou algorithme				
Alberti <i>et al.</i> , 2015 (88)	- Multicentrique (3 centres, France) - Prospective	Mars 2010-avril 2013	Génome entier	HiSeq 2000 (Illumina)	Caryotype	Oui Non	Oui	Z score > 3
Benachi <i>et al.</i> , 2015 SHEDA Obst Gyneco	- Monocentrique (29 centres, France) - Prospective observationnelle	Décembre 2012-octobre 2013	Génome entier	HiSeq 1500 (Illumina)	Caryotype	NP Oui	Oui	Z score > 3
Dan <i>et al.</i> , 2012 (94)	- Multicentrique (49 centres, Chine) - Prospective	Janvier 2010-avril 2012	Génome entier	(BGI) HiSeq 2000, GAIIx (Illumina)	Caryotype	Oui Oui		t score > 2,5 L score > 1
Dar <i>et al.</i> , 2014 (95)	- NP (États-Unis) - Rétrospective	Mars à septembre 2013	Ciblé	Algorithme NATUS (Natera)	- Caryotype - Examen	Oui NP	Oui	Score de risque

## Performance des tests génétiques non invasifs dans le dépistage de la trisomie 21

					clinique du nouveau-né			≥ 1/100
Futch <i>et al.</i> , 2013 (96)	- Multicentrique (44 centres aux États-Unis, 9 centres hors États-Unis). - Prospective observationnelle	Février à novembre 2012	Génome entier	Verifi (Verinata)	- Caryotype - Examen clinique du nouveau-né	NP Oui	NP	NP
Gil <i>et al.</i> , 2013 (93)	- Monocentrique (Londres) - Prospective	Octobre 2012-avril 2013	Ciblé	Harmony (Ariosa diagnostics)	Caryotype	NP NP	Oui	Score de risque > 99 %
Lau <i>et al.</i> , (97)	- Monocentrique (Hong-Kong) - Prospective	Août 2011-février 2013	Génome entier	NP	- Caryotype - Examen clinique du nouveau-né	Oui Oui	Oui	NP
Norton <i>et al.</i> , 2014 (91)	- NP (États-Unis) - Rétrospective	Avril 2009-décembre 2012	NP	NP	Caryotype	NP Non	NP	NP
Norton <i>et al.</i> , 2015 (86)	- Multicentrique (35 centres, 6 pays) - Prospective	Mars 2012-avril 2013	Ciblé	Harmony (Ariosa diagnostics)	- Caryotype - Examen clinique du nouveau-né	Oui Oui	Oui	Score de risque ≥ 1/100
Willems <i>et al.</i> , 2014 (90)	- Multicentrique (2 centre, Belgique, Pays-Bas)	Mars-décembre 2013	Ciblé	Harmony (Ariosa diagnostics)	Caryotype	NP Oui	Oui	NP
Zhang <i>et al.</i> , 2015 (87)	- Multicentrique (508 centres, États-Unis) - Prospective, observationnelle	Janvier 2012-août 2013	Génome entier	(BGI) HiSeq 2000, GAllx (Illumina)	- Caryotype - Examen clinique du nouveau-né	NP Oui	Oui	NP
Zhou <i>et al.</i> , 2014 (92)	- Monocentrique (Chine) - Prospective	Novembre 2010-juillet 2013	Génome entier	NIFTY (BGI) HiSeq 2000 (Illumina)	- Caryotype - Examen clinique du nouveau-né	Oui Oui	Oui	NP
NP : non précisé								

### ► Limites des études incluses dans la méta-analyse

La qualité méthodologique des études incluses dans la méta-analyse est marquée par différents biais ayant un impact sur les résultats. Une hétérogénéité existe du fait des différences entre les groupes de femmes enceintes étudiés, les niveaux de risque de T21 et les tests DPNI utilisés, notamment concernant les seuils de risque. L'applicabilité des résultats au contexte français est incertaine du fait du manque d'informations sur le contexte de l'évaluation et les caractéristiques techniques des tests étudiés.

Les biais et limites relevés ont été les suivants (Figure 9) :

- les études étaient soit des études de cohortes, soit des études cas-témoins ;
- il n'était pas systématiquement précisé si les inclusions des femmes se faisaient de façon consécutive pour éviter un biais de sélection ;
- le pourcentage de femmes enceintes ayant refusé de participer à l'étude n'était pas toujours rapporté ; le pourcentage de femmes enceintes incluses mais non prises en compte dans l'analyse variait entre 0,5 % et 96 % ;
- les femmes incluses dans les études avaient des caractéristiques variables en termes notamment d'âge gestationnel (pouvant avoir un impact sur les performances du test) et de niveau de risque de T21 ;
- la représentativité de la population de l'étude par rapport à la population générale dans le contexte de l'étude n'était jamais discutée ;
- l'applicabilité des résultats des études, dont une seule a été réalisée en France, à la population de femmes enceintes françaises était questionnable sur plusieurs aspects : la représentativité des femmes enceintes, la similarité du contexte de dépistage et la disponibilité du test dont les performances étaient évaluées ;
- en ce qui concernait le test évalué, la description de celui-ci n'était pas toujours rapportée et la valeur seuil du z-score, ayant un impact direct sur les performances du test, n'était pas systématiquement précisé ;
- la place du test DPNI de la T21 dans la stratégie de dépistage était rarement discutée, le test DPNI étant pratiquement toujours proposé en parallèle à la prise en charge courante ;
- la question de la préférence des femmes n'était pas investiguée.

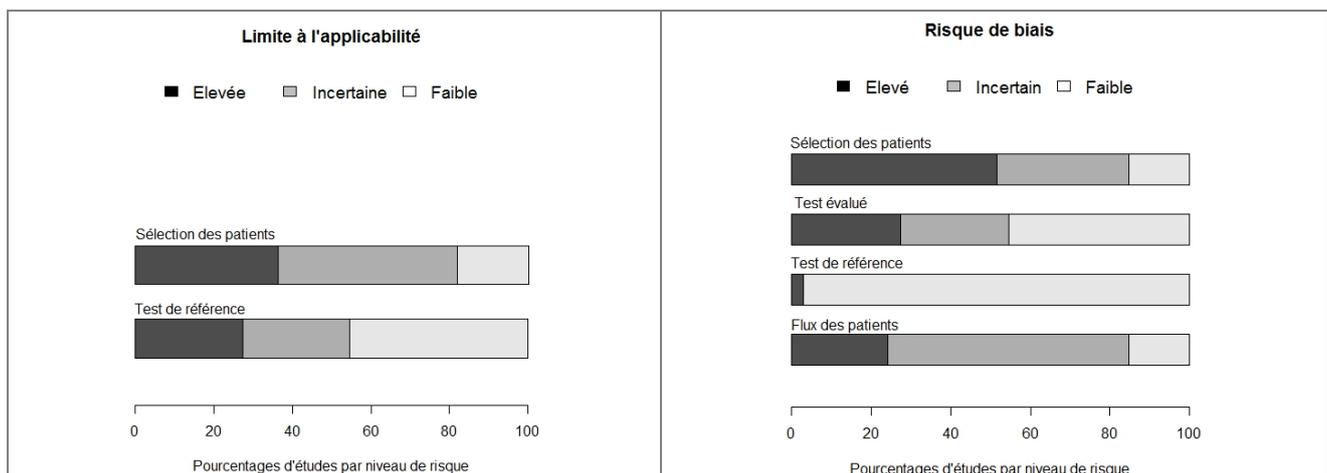


Figure 9 Résumé de la qualité des études incluses évaluée à partir de la grille QUADAS

### ► Estimations des paramètres par étude

La sensibilité et la spécificité des tests DPNI de la T21 sont élevées que ce soit en population de femmes à haut risque de trisomie 21 ou en population générale. Les estimations moyennes (Tableau 19) sont comprises entre 83,3 % et 99,6 % pour la sensibilité et entre 97,6 % et 100 % pour la spécificité.

- Chez les femmes à haut-risque, les estimations de la sensibilité moyenne se situent entre 83,3 % et 99,6 %, celles de la spécificité entre 97,6 % et 99,9 %.
- Chez les femmes de la population « tout venant », les estimations de la sensibilité moyenne se situent entre 87,6 % et 99,6 %, celles de la spécificité entre 99,7 % et 100 %.

En ce qui concerne l'estimation des rapports de vraisemblance qui sont le reflet de la capacité discriminante des tests DPNI sans dépendre de la prévalence de la T21 :

- les rapports de vraisemblance positifs (RV+) sont élevés et compris en moyenne entre 42 et 3 793 (médiane : 831) ;
- les rapports de vraisemblance négatifs (RV-) sont proches de 0 et compris en moyenne entre 0,004 et 0,167 (médiane : 0,015).

Tableau 21. Performances des tests génétiques dans les études pour les deux populations (haut risque et tout venant) (n = 33 études)

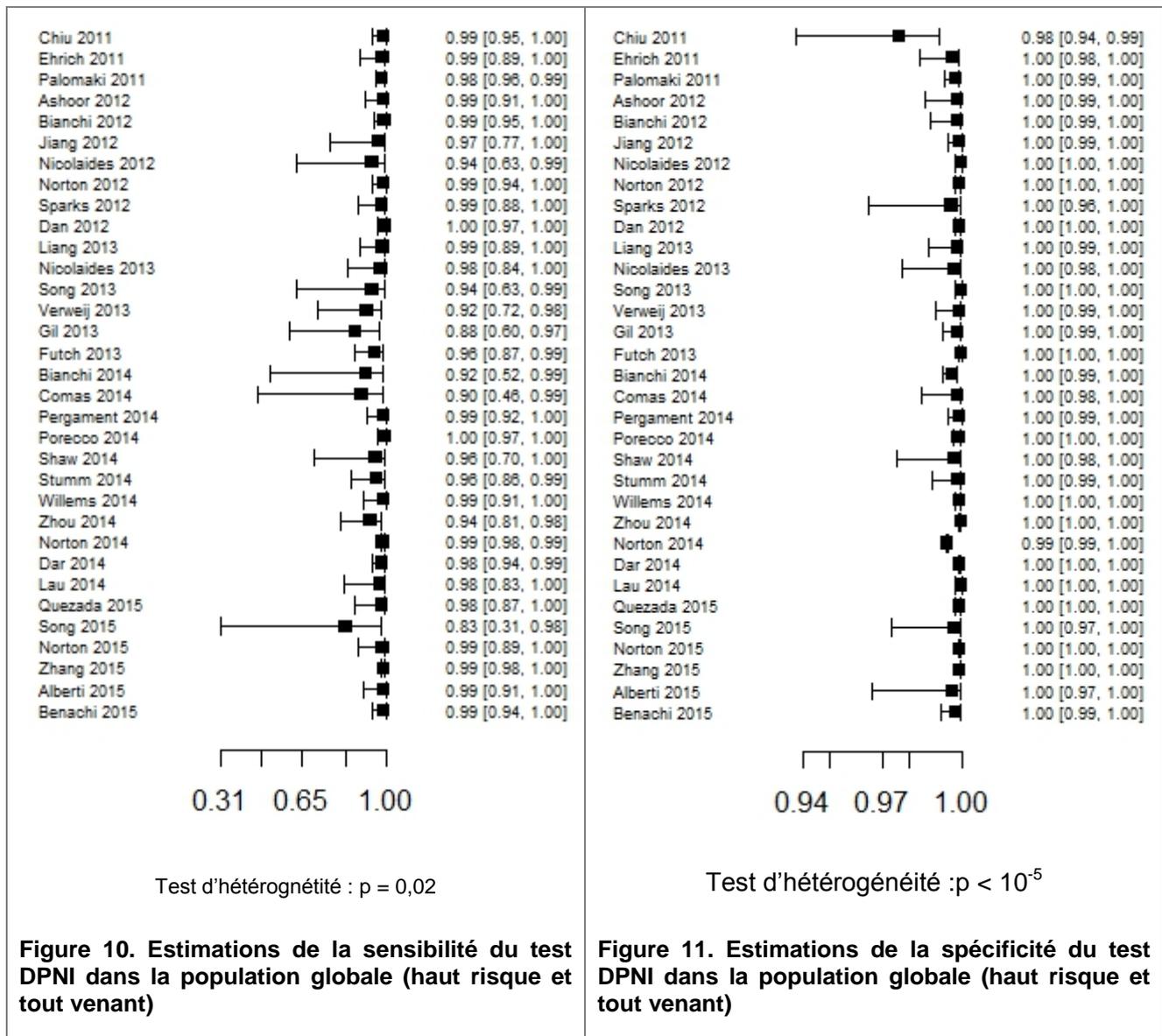
Auteur, année, référence	N	VP	FN	FP	VN	Se % [IC <sub>95%</sub> ]	Sp % [IC <sub>95%</sub> ]	RV+ [IC <sub>95%</sub> ]	RV- [IC <sub>95%</sub> ]
<b>Études chez les femmes à haut risque</b>									
Alberti <i>et al.</i> , 2015 (88)	183	47	0	0	136	99,0 [90,8-99,9]	99,6 [96,6-100]	271 [17-4 314]	0,010 [0,001-0,165]
Ashoor <i>et al.</i> , 2012 (71)	397	50	0	0	347	99,0 [99,6-99,9]	99,9 [98,6-100]	689 [43-10 998]	0,010 [0,001-0,155]
Benachi <i>et al.</i> , 2015 SHEDA Obst Gyneco	886	76	0	1	809	99,4 [94,1-99,9]	99,8 [99,2-100]	537 [109-2 658]	0,007 [0-0,130]
Bianchi <i>et al.</i> , 2012 (72)	493	89	0	0	404	99,4 [94,9-99,9]	99,9 [98,8-100]	806 [50-12 856]	0,006 [0-0,088]
Chiu <i>et al.</i> , 2011 (65)	232	86	0	3	143	99,4 [94,7-99,9]	97,6 [93,7-99,1]	42 [15-118]	0,006 [0-0,093]
Ehrich <i>et al.</i> , 2011 (80)	449	39	0	1	409	98,8 [89,1-99,9]	99,6 [98,4-99,9]	271 [55-1 337]	0,013 [0,001-0,197]
Jiang <i>et al.</i> , 2012 (76)	903	16	0	0	887	97,1 [77,1-99,7]	99,9 [99,5-100]	1 724 [108-27 571]	0,029 [0,002-0,452]
Liang <i>et al.</i> , 2013 (81)	412	40	0	0	372	98,8 [89,3-99,9]	99,9 [98,7-100]	737 [46-11 762]	0,012 [0,001-0,192]
Nicolaidis <i>et al.</i> , 2013 (78)	229	25	0	0	204	98,1 [84,0-99,8]	99,8 [97,7-100]	402 [25-6 410]	0,019 [0,001-0,300]
Norton <i>et al.</i> , 2012 (67)	2 963	81	0	1	2 881	99,4 [94,4-99,9]	99,9 [99,8-100]	1 910 [386-9 461]	0,006 [0-0,097]
Norton <i>et al.</i> , 2014 (91)	68 990	1 592	18	372	67 008	98,9 [98,2-99,3]	99,4 [99,4-99,5]	179 [162-198]	0,012 [0,007-0,018]
Palomaki <i>et al.</i> , 2011 (68)	1683	209	3	3	1 468	98,4 [95,6-99,4]	99,8 [99,4-99,9]	414 [145-1 178]	0,016 [0,006-0,047]
Pergament <i>et al.</i> , 2014 (60)	963	58	0	0	905	99,2 [92,4-99,9]	99,9 [99,5-100]	1 797 [112-28 705]	0,008 [0,001-0,134]
Porreco, 2014 (61)	3 322	137	0	3	3 182	99,6 [96,6-100]	99,9 [99,7-100]	907 [318-2 584]	0,004 [0-0,058]
Shaw <i>et al.</i> , 2014 (62)	200	11	0	0	189	95,8 [69,9-99,6]	99,7 [97,5-100]	364 [23-5 816]	0,042 [0,003-0,630]
Song <i>et al.</i> , 2015 (64)	178	2	0	0	176	83,3 [31,0-98,2]	99,7 [97,4-100]	295 [18-4 918]	0,17 [0,01-2,10]
Sparks <i>et al.</i> , 2012 (79)	167	36	0	0	131	98,6 [88,3-99,9]	99,6 [96,5-100]	260 [16-4 143]	0,014 [0,001-0,213]
Stumm <i>et al.</i> , 2014 (69)	471	40	1	0	430	96,4 [85,9-99,2]	99,9 [98,9-100]	831 [52-3 276]	0,036 [0,007-0,172]
Verweij <i>et al.</i> , 2013 (70)	504	17	1	0	486	92,1 [71,9-98,2]	99,9 [99,0-100]	897 [56-14 367]	0,079 [0,017-0,367]
Willems <i>et al.</i> , 2014 (90)	2 968	47	0	1	2920	99,0 [90,8-99,9]	99,9 [99,8-100]	1928 [389-9550]	0,01 [0,001-0,164]
<b>Études en population générale</b>									
Bianchi <i>et al.</i> , 2014 (58)	1 952	5	0	6	1 941	91,7 [51,7-99,1]	99,7 [99,3-99,8]	275 [123-614]	0,084 [0,006-1,188]
Comas <i>et al.</i> , 2014 (59)	315	4	0	0	311	90,0 [46,3-98,9]	99,8 [98,5-100]	562 [35-9 097]	0,100 [0,007-1,389]
Dan <i>et al.</i> , 2012 (94)	2 958	139	0	1	2 818	99,6 [96,7-100]	99,9 [99,8-100]	1 873 [378-9 278]	0,004 [0-0,057]
Dar <i>et al.</i> , 2014 (95)	28 739	138	2	14	28 585	98,2 [94,4-99,4]	99,9 [99,9-100]	1 937 [1 158-3 243]	0,018 [0,005-0,061]
Futch <i>et al.</i> , 2013 (96)	5 699	54	2	1	5 642	95,6 [86,8-98,6]	100 [99,9-100]	3 598 [726-17 838]	0,044 [0,013-0,147]
Gil, 2013 (93)	957	10	1	1	945	87,5 [59,8-97,1]	99,8 [99,3-100]	552 [110-2 773]	0,125 [0,028-0,559]

Performance des tests génétiques non invasifs dans le dépistage de la trisomie 21

Lau <i>et al.</i> , (97)	1 959	23	0	0	1 936	97,9 [82,8-99,8]	100 [99,8-100]	3 793 [237-60 661]	0,021 [0,001-0,324]
Nicolaidis <i>et al.</i> , 2012 (74)	1 949	8	0	0	1 941	94,4 [62,9-99,4]	100 [99,8-100]	3668 [228-58 891]	0,056 [0,004-0,822]
Norton <i>et al.</i> , 2015 (86)	15 841	38	0	9	15 794	98,7 [88,8-99,9]	99,9 [99,9-100]	1 642 [869-3 104]	0,013 [0,001-0,201]
Quezada <i>et al.</i> , 2015 (63)	2 771	32	0	1	2 738	98,5 [87,0-99,8]	99,9 [99,8-100]	1 799 [363-8 914]	0,015 [0,001-0,237]
Song <i>et al.</i> , 2013 (64)	1 741	8	0	0	1 733	94,4 [62,9-99,4]	100 [99,7-100]	3 275 [204-52 581]	0,056 [0,004-0,822]
Zhang <i>et al.</i> , 2015 (87)	112 669	720	6	61	111 882	99,1 [98,1-99,6]	99,9 [99,9-100]	1 804 [1 405-2 316]	0,009 [0,004-0,019]
Zhou <i>et al.</i> , 2014 (92)	7 705	36	2	2	7 665	93,6 [81,4-98,0]	100 [99,9-100]	2 871 [829-9 941]	0,064 [0,019-0,213]
N : nombre total de sujets analysés, FN : faux-négatifs ; FP : faux-positifs ; VN : vrais-négatifs ; VP : vrais-positifs ; Se : Sensibilité ; Sp : Spécificité, RV+ : Rapport de vraisemblance positif, RV- : rapport de vraisemblance négatif ; IC <sub>95</sub> % : intervalle de confiance au seuil de risque de 5 % ;									

### ► Hétérogénéité des données

Les graphiques en forêt (*forest plot*) des estimations des sensibilités et spécificités montrent des intervalles de confiance qui se recoupent mais une hétérogénéité a été mise en évidence par les tests d'hétérogénéité (figures 10 et 11, test d'hétérogénéité significatifs).

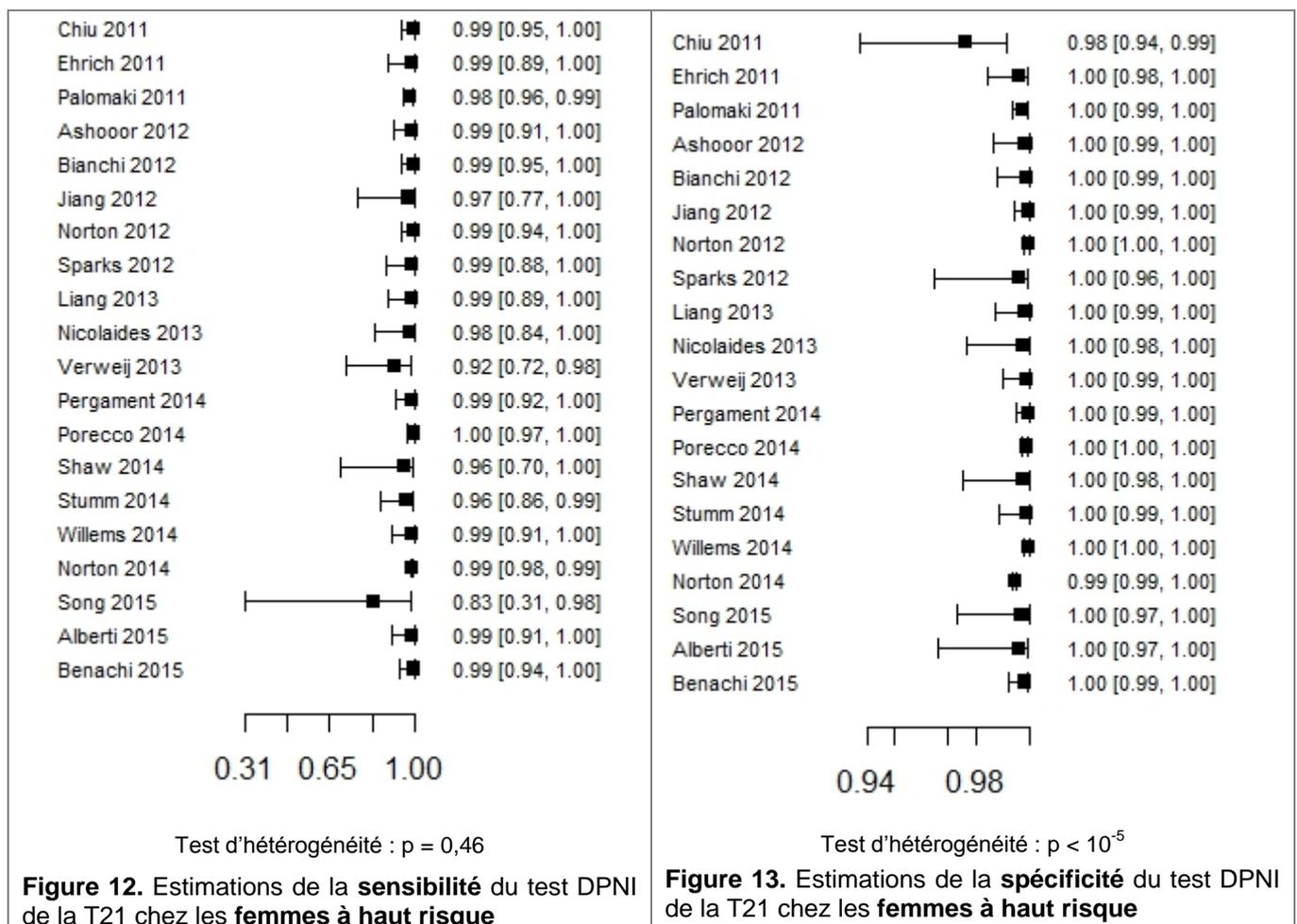


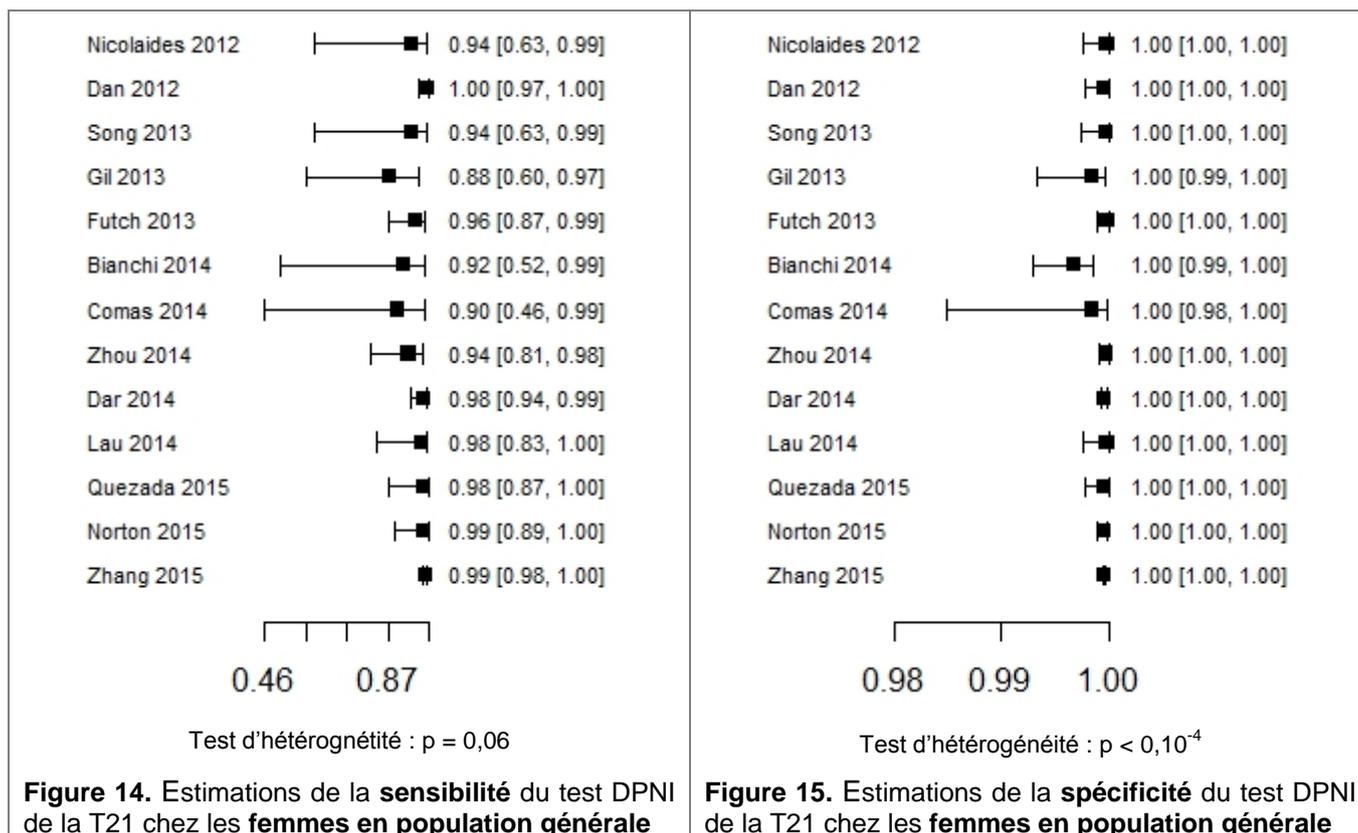
Partant de l'hypothèse que le type de population caractérisé par le niveau de risque peut être un facteur à l'origine de cette hétérogénéité, des analyses complémentaires ont été faites pour expliquer ces résultats d'hétérogénéité.

- Une analyse de régression complémentaire ayant pour objet de tester l'effet de la variable "type de population" sur la sensibilité et la spécificité a montré que cette variable avait un effet sur la spécificité.
- Une analyse par type de population a permis d'expliquer l'hétérogénéité des résultats en ce qui concerne la sensibilité (cf. figures 12 et 14) mais pas pour la spécificité (cf. figures 13 et 15).
- Une recherche des études pouvant être à l'origine de cette hétérogénéité nous a conduit à identifier l'étude de Norton (91), étude de grande taille (mais ayant également un des taux les plus élevés d'exclusions), réalisée chez les femmes à haut-risque, du fait de ses limites

méthodologiques, les tests DPNI n'ayant pas été faits en aveugle des résultats du caryotype. En excluant cette étude, une hétérogénéité subsistait seulement pour la spécificité en population « tout venant ».

En conclusion, la prise en compte du niveau de risque de T21 des populations a permis d'expliquer l'hétérogénéité sur la sensibilité mais n'a pas été suffisante pour expliquer celle concernant la spécificité. L'exclusion d'une étude de grande taille et de moins bonne qualité méthodologique a permis d'expliquer l'hétérogénéité dans la population à haut risque. Une hétérogénéité subsiste pour la spécificité dans la population « tout venant ». D'autres sources d'hétérogénéité ont été identifiées dans les études, notamment le type de test et la valeur seuil du score de risque choisie pour les tests DPNI de la T21. Ces facteurs n'ont pas pu être pris en compte dans l'analyse compte tenu de l'insuffisance des informations rapportées dans les études (pour les scores de risque des tests DPNI par exemple, 11 études sur 33 ne précisaient la valeur seuil). L'existence de cette hétérogénéité résiduelle impose d'utiliser des modèles à effets aléatoires et l'hétérogénéité se traduira par un plus grand intervalle de confiance autour des estimations agrégées, reflétant ainsi l'incertitude sur les données disponibles.





**Figure 14.** Estimations de la **sensibilité** du test DPNI de la T21 chez les **femmes en population générale**

**Figure 15.** Estimations de la **spécificité** du test DPNI de la T21 chez les **femmes en population générale**

## ► Résultats agrégés

### Analyse sur l'ensemble des études retenues

Les estimations agrégées obtenues montrent que la sensibilité et la spécificité des tests DPNI de la T21 est élevée de : la sensibilité globale est estimée à 98,0 % [IC95 % : 97,1 %-98,6 %] et la spécificité globale à 99,9 % [IC95 % : 99,8 %-99,9 %].

### Analyse par sous-populations

Chez les femmes à haut risque (20 études), la sensibilité agrégée est estimée à 98,4% [IC<sub>95</sub> % : 97,6 %-98,9 %] et la spécificité à 99,8 % [99,6 %-99,9 %]. En population générale (13 études), la sensibilité agrégée est estimée à 96,9 % [IC<sub>95</sub> % : 94,1 %-98,4 %] et la spécificité à 99,9% [IC<sub>95</sub> % : 99,9 %-100 %].

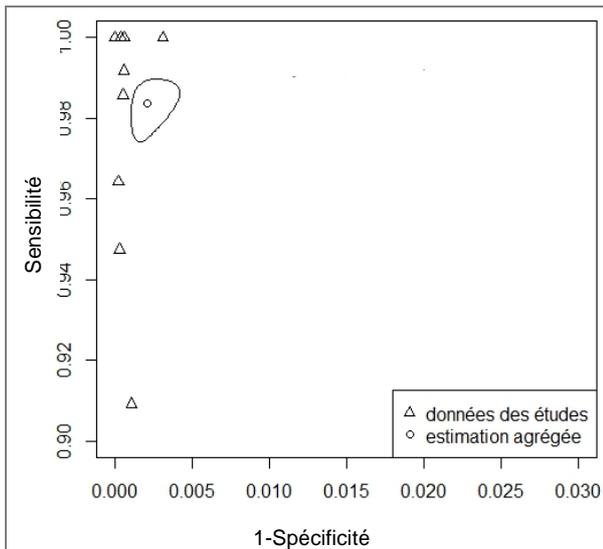
Les courbes ROC (*receiver operating characteristics*) qui sont une représentation graphique des valeurs des couples (Se, 1-Sp) et de leur région de confiance montrent que :

- dans la méta-analyse des études chez les femmes à haut risque de T21, l'incertitude sur la sensibilité et la spécificité du résultat agrégé est limitée (figure 16) ;
- dans la méta-analyse des études en population générale, l'incertitude sur la sensibilité du résultat agrégé est plus importante que chez les femmes à haut risque (figure 17).

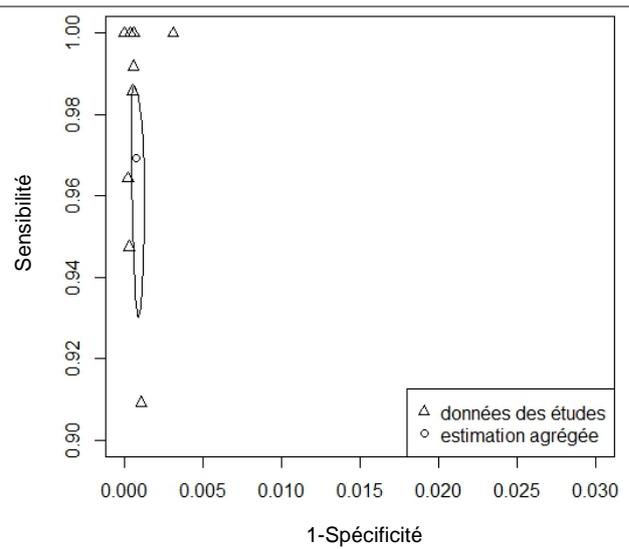
L'analyse de sensibilité, après exclusion de l'étude de Norton *et al.* (91), réalisée chez les femmes à haut risque, conduit aux estimations suivantes :

- chez les femmes à haut risque (19 études), la sensibilité agrégée est estimée à 98,2 % [IC<sub>95</sub> % : 97,0 %-98,9 %] versus 98,4 % [IC<sub>95</sub> % : 97,6 %-98,9 %] avec l'étude de Norton ;
- en population générale (13 études), la sensibilité agrégée est estimée à 97,8 % [IC<sub>95</sub> % : 96,8 %-98,6 %] versus 98,0 % [IC<sub>95</sub> % : 97,1 %-98,6 %] avec l'étude de Norton ;

Concernant les estimations de la spécificité quelle que soit la population, leurs valeurs ne sont pas modifiées après exclusion de l'étude de Norton *et al.* (91).



**Figure 10. Études chez les femmes enceintes à haut risque de T21.**



**Figure 11. Études chez les femmes en population générale (« tout venant »)**

Note. La région de confiance à 95 % autour du résultat agrégé est représentée sous forme d'ellipse.

#### 4.2.4 Conclusion de la méta-analyse

Trente-trois études étaient disponibles pour renseigner les performances des tests DPNI de la T21, 20 chez les femmes à haut-risque de T21 et 13 en population générale.

La qualité méthodologique de ces études est limitée du fait, d'une part de risque de biais important notamment concernant la sélection des patients et, d'autre part, de doutes sur la transposabilité des résultats à la pratique en France compte tenu du peu d'informations transmises sur l'aspect technique des DPNI évalués et des conditions de leur utilisation.

Les estimations de la performance des tests DPNI de la T21 sont élevées. Tout risque confondu, les estimations agrégées de la sensibilité et de la spécificité des tests DPNI de la T21 sont respectivement de 98,0 % [IC<sub>95</sub> % : 97,1 %-98,6 %] et de 99,9 % [IC<sub>95</sub> % : 99,8 %-99,9 %]. Les analyses par population (femmes enceintes à haut risque de T21 et femmes enceintes quel que soit le niveau de risque) montrent que les estimations de la sensibilité et de la spécificité sont également élevées.

La recherche documentaire sur la performance des tests DPNI de a été ciblée sur tous types d'études, mais aucune étude randomisée n'a été identifiée ; les analyses ont donc été restreintes aux études observationnelles prospectives et rétrospectives et aux études cas-témoin.

- Les études comparant le taux de détection de la T21 par les tests DPNI au caryotype (examen de référence exclusif) après prélèvement de villosités chorales ou amniocentèse ont concerné en majorité des grossesses à risque élevé de trisomie 21 (20 études chez les femmes à haut risque *versus* 2 études en population générale). Pour 11 études, la confirmation diagnostique de T21 était faite soit par caryotype, soit après examen clinique du nouveau-né.
- Aucune étude identifiée par la recherche documentaire n'a évalué la performance clinique des tests DPNI de la T21 en termes de réduction du nombre de caryotypes après choriocentèse ou amniocentèse, ou de mortalité fœtale liés à ces derniers.
- 16 études sur 33 ont validé l'utilisation des tests DPNI de la T21 dans des cohortes importantes (1 683 à plus de 100 000 femmes enceintes). 12 études concernaient des cohortes de moins de 500 femmes enceintes
- La majorité des études a été financée par les firmes commercialisant les tests DPNI.

### 4.3 Conclusion sur la performance des tests DPNI de la T21

Les tests DPNI disponibles sur le marché varient avec la technique employée (approche globale ou ciblée), les anomalies génétiques analysées (trisomies, monosomies X, disomies, sexe du fœtus), les critères d'acceptabilité en ce qui concerne l'âge gestationnel (9 SA à 12 SA), l'algorithme statistique de calcul de risque, le délai entre le prélèvement du sang maternel et l'édition du compte-rendu d'analyse (4 à 15 jours), la présentation des résultats.

Quelle que soit la technique, le principe général des tests DPNI de la T21 consiste à analyser la quantité d'ADN provenant du chromosome surnuméraire, sans nécessité de différencier l'ADN maternel de l'ADN fœtal. De nombreuses techniques ont été décrites dans la littérature, mais la méthode la plus utilisée fait appel à la quantification par séquençage massif en parallèle. Les progrès technologiques des dix dernières années ont permis le développement d'une nouvelle génération de séquenceurs dits à haut débit en constante évolution.

La fiabilité des tests DPNI dépend de différents facteurs dont la quantité et qualité du séquençage et la valeur de la fraction fœtale. Le seuil de positivité du test (le mode de calcul du score de risque variant selon le test DPNI) correspond au seuil minimum permettant de distinguer les fœtus euploïdes des fœtus trisomiques 21, la valeur de ce seuil étant déterminée de façon à optimiser la sensibilité et la spécificité du test.

La sensibilité et la spécificité du test DPNI de la T21 est élevée, que ce soit chez les femmes enceintes à haut risque de T21 ou chez celles n'ayant pas de sur-risque (données de la littérature et données de la méta-analyse faite par la HAS) avec un taux de détection > 99 % et un taux de faux positifs < 1 %.

En comparaison, le dépistage combiné au 1<sup>er</sup> trimestre a une valeur prédictive positive de 5,6 %; mais :

- la performance du test 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) ;
- le dépistage est fait, pour une partie des femmes, par le dépistage séquentiel (11 % des femmes ayant réalisé un dépistage prénatal) ou les seuls marqueurs sériques du second trimestre (15 % des femmes ayant réalisé un dépistage prénatal). Ces stratégies n'ont pas la même efficacité (VPP de 1,9 % pour le dépistage du 2<sup>ème</sup> trimestre n'incluant pas de mesure de clarté nucale).

Bien que les tests DPNI de la T21 nécessitent, en cas de résultat positif, de confirmer le diagnostic par un caryotype fœtal, leur performance élevée devrait permettre de diminuer le nombre de choriocentèse et d'amniocentèse. Ces techniques de prélèvement invasif ont l'inconvénient d'augmenter le risque de perte fœtale qui dépend de l'expertise de la personne qui réalise la ponction, de son expérience et aussi du mode de présentation du fœtus. Ce risque a cependant probablement été surestimé, les données de la littérature (méta-analyse publiée en 2015 (28)) rapportent un taux de 0,11% pour l'amniocentèse et 0,22 % pour la choriocentèse:

Les tests DPNI pourraient également permettre de réduire le nombre de cas de T21 qui ne sont pas identifiés par le dépistage combiné sous réserve de définir la place de ce test dans la stratégie de dépistage de la trisomie 21. En effet, les données de l'Agence de biomédecine montrent que la proportion de femmes ayant une grossesse considérée à haut risque de trisomie 21 avec un seuil  $\leq 1/250$  au test combiné est plus faible que la cible théorique attendue (2,9 % *versus* 5 %). En ciblant les femmes devant bénéficier du test DPNI, la performance du dépistage de la trisomie devrait être améliorée, les valeurs prédictives positive et négative du test dépendant du risque initial.

Enfin, les tests DPNI ne peuvent pas se substituer aux techniques de suivi des grossesses, étant donné que ce test porte uniquement sur quelques anomalies chromosomiques. Le suivi prénatal, et notamment le dépistage échographique, permet de déceler de nombreuses autres anomalies (y compris des anomalies non génétiques).

## 5. Recommandations internationales sur le dépistage de la trisomie 21 et les tests DPNI

### 5.1 La stratégie de dépistage de la trisomie 21 à l'étranger

Le texte de ce chapitre est issu des publications suivantes : Vassy et al.2014 (103), Conseil de l'Europe 2010 (104), Eurocat 2010 (105), Legendre 2010 (106).

La trisomie 21 fait l'objet d'une attention particulière dans la plupart des pays industrialisés, où son dépistage est proposé à l'ensemble des femmes enceintes. La plupart des pays proposent le dépistage de la trisomie 21 à toutes les femmes enceintes. Le test combiné au 1<sup>er</sup> trimestre de grossesse et le dosage de marqueurs sériques au 2<sup>ème</sup> trimestre sont les deux principales méthodes utilisées.

Cependant les politiques et les pratiques de dépistage varient d'un pays à l'autre et les modalités de l'interruption de grossesse changent également d'un pays à l'autre. Ainsi, 20 ont indiqué disposer d'un cadre juridique relatif au diagnostic génétique prénatal; mais le recours au diagnostic génétique prénatal est possible, même en l'absence d'une réglementation spécifique, à l'exception de l'Irlande ((104) Tableau 22).

Les grandes différences observées entre les pays européens et anglo-saxons sont : l'absence de législation pour certains pays, une recherche d'anomalies morphologiques ou biochimiques détectées différentes au cours des 1<sup>er</sup> et 2<sup>ème</sup> trimestres de grossesse, une amniocentèse proposée systématiquement aux femmes à partir de 35 ans pour certains pays (seuls le Danemark et la France ne proposent plus d'établir un diagnostic cytogénétique sur le seul critère de l'âge maternel) ((105, 106);(104) Tableau 23).

**Tableau 22 Le diagnostic prénatal en Europe**

Pays	Existence d'une réglementation	Autorisation	Pays	Existence d'une réglementation	Autorisation
Autriche	oui	oui	Malte	non	oui
Belgique	non	oui	Pays-Bas	oui	oui
Bulgarie	oui	oui	Norvège	oui	oui
Chypre	non	oui	Pologne	oui	oui
République tchèque	oui	oui	Portugal	-	oui
Danemark	non	oui	Roumanie	non	oui
Estonie	oui	oui	Fédération de Russie	oui	oui
Finlande	-	oui	Serbie	oui	oui
Slovaquie	non	oui	Géorgie	oui indirectement	oui indirectement
Slovénie	oui	oui	Allemagne	oui	autorisé
Espagne	non	Pas explicitement autorisé mais pas interdit non plus	Grèce	oui	oui
Suède	oui	oui	Irlande	non, pas par une Loi	Interdit
Suisse	oui	oui	Italie	oui	oui
Turquie	non	oui	Lettonie	oui	oui
Ukraine	oui	autorisé	Lituanie	oui	autorisé
Royaume-Uni	oui	autorisé	Luxembourg	non	autorisé

Source : Conseil de l'Europe (104)

**Tableau 23 Les stratégies de dépistage de la trisomie 21 au niveau international**

Pays	Stratégie de dépistage en 2010	Conditions de proposition du diagnostic cytogénétique
<b>Australie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Programme national coordonné de dépistage proposé à toutes les femmes.</li> <li>- En 1<sup>ère</sup> intention, test combiné au 1<sup>er</sup> trimestre avec un seuil de 1/300.</li> <li>- En 2<sup>ème</sup> intention, dépistage par les marqueurs sériques (quadruple tests)<sup>§</sup> au 2<sup>nd</sup> trimestre avec un seuil de 1/250.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Age maternel &gt; 35 ans ou &gt; 37 ans selon les régions.</li> <li>- Dépistage combiné positif.</li> <li>- Situations à risque de malformation (antécédent familial de maladies métaboliques).</li> <li>- Anomalie échographique.</li> <li>- Infection maternelle.</li> </ul>
<b>Belgique</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pas de coordination nationale.</li> <li>- En 1<sup>ère</sup> intention, test combiné au 1<sup>er</sup> trimestre avec un seuil de 1/300 ou 1/250 selon les régions.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Age maternel &gt; 35 ans.</li> <li>- Dépistage combiné positif.</li> <li>- Malformation chromosomique ou congénitale dans la fratrie.</li> <li>- Mère ou père porteur d'une anomalie chromosomique.</li> <li>- Antécédent familial de maladie métabolique ou génétique.</li> <li>- Anomalie fœtale à l'échographie.</li> </ul>
<b>Canada</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dépistage prénatal et échographie du 2<sup>ème</sup> trimestre proposé à toutes les femmes enceintes.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Age maternel ≥ 40 ans.</li> <li>- Dépistage combiné positif.</li> <li>- Antécédent d'aneuploïdie.</li> <li>- Anomalies liées au chromosome X.</li> <li>- ATCD d'irradiation thérapeutique.</li> <li>- Anomalie fœtale à l'échographie.</li> </ul>
<b>Espagne</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- En 1<sup>ère</sup> intention, test combiné au 1<sup>er</sup> trimestre avec un seuil de 1/250.</li> <li>- En 2<sup>nde</sup> intention, dépistage par les marqueurs sériques au 2<sup>nd</sup> trimestre avec un seuil de 1/380.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dépistage combiné positif.</li> <li>- ATCD de grossesse avec anomalie chromosomique.</li> <li>- Antécédent familial de maladie métabolique ou génétique.</li> <li>- Anomalie fœtale à l'échographie.</li> </ul>
<b>États-Unis</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pas de stratégie unique pour tous les Etats.</li> <li>- En 1<sup>ère</sup> intention : test combiné au 1<sup>er</sup> trimestre.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Age maternel ≥ 35 ans.</li> <li>- Dépistage combiné positif.</li> <li>- Consanguinité.</li> <li>- Maladie génétique.</li> <li>- Infertilité ou FIV.</li> <li>- ATCD de fausses-couches à répétition.</li> <li>- Malformation ou maladie génétique dans la famille.</li> <li>- Anomalie fœtale à l'échographie.</li> </ul>
<b>Italie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pas de programme national.</li> <li>- En 1<sup>ère</sup> intention, test combiné au 1<sup>er</sup> trimestre avec un seuil de 1/250.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Age maternel ≥ 35 ans.</li> <li>- Dépistage combiné positif.</li> <li>- Anomalie chromosomique chez la femme.</li> <li>- Parents de la mère ayant une anomalie chromosomique.</li> <li>- Maladie métabolique dans la famille.</li> <li>- Enfant ayant une anomalie chromosomique.</li> <li>- Anomalie fœtale à l'échographie.</li> </ul>
<b>Norvège</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- En 1<sup>ère</sup> intention, test combiné.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Age maternel ≥ 38 ans au terme prévu de la grossesse.</li> <li>- Anomalie chromosomique chez la femme.</li> <li>- Anomalie fœtale à l'échographie</li> </ul>
<b>Pays-Bas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- En 1<sup>ère</sup> intention, test combiné au 1<sup>er</sup> trimestre avec un seuil de 1/200.</li> <li>- En 2<sup>nde</sup> intention, dépistage par les marqueurs sériques (triple tests) au 2<sup>nd</sup> trimestre avec un seuil de 1/200.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Age maternel ≥ 36 ans.</li> <li>- Dépistage combiné positif.</li> <li>- Anomalie chromosomique dans le couple.</li> <li>- Enfant ayant une anomalie chromosomique.</li> <li>- Anomalie fœtale à l'échographie.</li> <li>- Grossesse obtenue par FIV.</li> <li>- Risque augmenté d'avoir un enfant avec une maladie autosomique récessive ou dominante transmise par l'X.</li> <li>- Femme ayant une maladie mitochondriale héréditaire.</li> </ul>

<b>Royaume-Uni</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- En 1<sup>ère</sup> intention : test combiné au 1<sup>er</sup> trimestre.</li> <li>- En 2<sup>nde</sup> intention, dépistage intégré (avec ou sans mesure de la clarté nucale).</li> <li>- En 3<sup>ème</sup> intention, dépistage par les marqueurs sériques (triple ou quadruple tests) au 2<sup>nd</sup> trimestre.</li> <li>- Pas de dépistage proposé en Irlande du Nord.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Age maternel <math>\geq 35</math> ans.</li> <li>- Dépistage combiné positif.</li> <li>- ATCD familial d'anomalie chromosomique.</li> <li>- Anomalie fœtale à l'échographie.</li> <li>- Pas de diagnostic proposé en Irlande du Nord.</li> </ul>
<b>Suisse</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- En 1<sup>ère</sup> intention, test combiné au 1<sup>er</sup> trimestre avec un seuil de 1/300.</li> <li>- En 2<sup>nde</sup> intention, dépistage par les marqueurs sériques au 2<sup>nd</sup> trimestre avec un seuil de 1/380.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Age maternel <math>\geq 35</math> ans.</li> <li>- Dépistage combiné positif.</li> <li>- Anomalie fœtale à l'échographie.</li> </ul>

† : Femme enceinte >35 ans, parent porteur d'un remaniement de la structure chromosomique, antécédents personnel d'un premier enfant atteint de T21. \$ : Dosages de la  $\beta$ hCG totale (*human chorionic gonadotropin*), de l'AFP (*alpha-fœto-protein*), de l'estriol non conjugué (uE3), et de la DIA (*dimeric inhibin assay* or DIA.)  
ATCD : antécédent ; T21 : Trisomie 21.  
Sources : Eurocat 2010 (105); Legendre 2010 (106); Conseil de l'Europe 2010 (104)

## 5.1 Recommandations et Avis sur le DPNI publiés par des institutions et des sociétés savantes internationales

### 5.1.1 Source des données

La recherche documentaire a identifié des recommandations et des avis sur le dépistage de la T21 et les tests DPNI, publiées entre 2013 et 2015 par les institutions ou sociétés savantes de différents pays.

#### ► Recommandations d'institutions ou de sociétés savantes

Les recommandations identifiées par la recherche documentaire étaient issues des pays, institutions et sociétés savantes suivantes (**Erreur ! Source du renvoi introuvable.**) :

- Australie/Nouvelle Zélande (Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists et Health Policy Advisory Committee on Technology);
- Belgique (Centre fédéral d'expertise des soins de santé ou KCE et Conseil supérieur de la santé) ;
- Canada (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, Institute of Health Economics, Société des obstétriciens et gynécologues du Canada) ;
- États-Unis (Blue Cross Blue Shield Association, California Technology Assessment Forum).

#### ► Avis d'institutions ou de sociétés savantes

Les avis identifiés par la recherche documentaire étaient issues des pays, institutions et sociétés savantes suivantes (**Erreur ! Source du renvoi introuvable.**) :

- Canada (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health) ;
- France (Association des cytogénéticiens de langue française) ;
- Israël (Israeli Society of Medical Genetics)
- Italie (Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale) ;
- Pays-Bas (Health Council of the Netherlands) ;
- Royaume-Uni (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists) ;
- Suisse (Office fédéral de la santé publique Suisse et Société Suisse de Génétique Médicale) ;
- Europe (International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology [ISUOG]) ;

- Europe & États-Unis (European Society of Human Genetics [ESHG], American Society of Human Genetics [ASHG]) ;
- Groupement international d'experts (Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique [FIGO]).

La présentation des recommandations est détaillée dans les tableaux 25 à 28, celle des avis dans le tableau 29.

**Tableau 24 Recommandations internationales et avis identifiés sur le dépistage de la T21 et les tests DPNI**

Pays, année	Institution, référence	Caractérisation
<b>Recommandations d'Institutions ou de sociétés savantes</b>		
Australie, 2013	Health policy advisory committee on technology (107)	Méthodologie peu détaillée. Présentation détaillée des résultats.
Australie-Nouvelle-Zélande, 2015	The royal Australian and New Zealand college of obstetricians and gynaecologists (108)	Pas de détail sur la méthodologie ou sur les données. Recommandations gradées.
Belgique, 2014	Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE) (109)	Recommandation intégrant un modèle économique. Méthodologie détaillée et explicite. Recommandations non gradées.
	Conseil supérieur de la santé (CSS) (110)	Méthodologie détaillée et explicite. Recommandations non gradées.
Canada, 2014	The institute of health economics (111)	Recommandation intégrant un modèle économique. Méthodologie détaillée et explicite. Recommandations non gradées.
Canada, 2013	Conseil de la société des obstétriciens et gynécologues (SOGS) (112)	Méthodologie détaillée et explicite. Présentation détaillée des résultats. Recommandations gradées.
États-Unis, 2013	Blue cross blue shield association - Technology evaluation center (113)	Méthodologie détaillée et explicite. Recommandations non gradées.
États-Unis, 2012	California Technology Assessment Forum (114)	Méthodologie peu détaillée. Recommandations non gradées.
Groupement international d'experts, 2015	International society for prenatal diagnosis (ISPD*), 2015 (115)	Méthodologie peu détaillée. Recommandations non gradées.
<b>Avis d'Institutions ou de sociétés savantes</b>		
Canada, 2014	Canadian agency for drugs and technologies in health (116)	Ce n'est pas une recommandation mais une analyse critique de la littérature.
France, 2015	Association des cytogénéticiens de langue française (117)	Avis d'experts.
Europe, 2014	International Society for Ultrasound in Obstetrics and Gynecology <sup>†</sup> (118)	Avis d'experts
Europe & États-Unis, 2015	European Society of Human Genetics (ESHG) <sup>†</sup> / American Society of Human Genetics European Society of Human Genetics (ASHG) <sup>‡</sup> (119)	Avis d'experts
Groupement international d'experts, 2014	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique (FIGO) <sup>^</sup> (120)	Avis d'experts.
Italie, 2015	Agenzia sanitaria e sociale regionale, 2015 (121)	Présentation succincte faite en congrès <i>En attente de la recommandation source.</i>
Israël, 2014	Israel Society of Medical Geneticists (122)	Avis d'experts.

Pays Bas, 2013	Health council of the Netherlands (123)	Présentation succincte. Aucun élément sur la méthodologie. Recommandation en néerlandais (résumé en anglais)
Royaume-Uni, 2014	Royal college of obstetricians and gynaecologists (124)	Avis d'experts.
Suisse, 2014	Société Suisse de Génétique Médicale (125)	Avis d'experts
<b>Recommandations et avis non retenus</b>		
Australie, 2015	Royal College of Pathologists of Australasia, (126)	Hors sujet, organisation des soins
France, 2013	Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé (127)	Hors sujet, dimension éthique (pertinence, sécurité, égalité d'accès aux soins) et organisationnelle
Suisse, 2012	Académie suisse des sciences médicales (128)	Hors sujet, dimension éthique
<p>(*) : 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 prénatal 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 (<a href="https://www.ispdhome.org/">https://www.ispdhome.org/</a>).</p> <p>(‡) : L'ISUOG : 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) (<a href="http://www.isuog.org/">http://www.isuog.org/</a>).</p> <p>(†) : 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 (<a href="https://www.eshg.org/58.0.html">https://www.eshg.org/58.0.html</a>)</p> <p>(¥) : L'ASHG est une association professionnelle pour des spécialistes de génétique humains dans le monde entier. La Société regroupe presque 8 000 membres (chercheurs, académiciens, cliniciens, laboratoire de recherches et médicaux, conseillers en génétique, infirmières et autres personnes dans le domaine de la génétique humaine) (<a href="http://www.ashg.org/">http://www.ashg.org/</a>).</p> <p>(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 de soins offerts aux femmes et aux nouveau-nés, ainsi qu'aux progrès de la science et des pratiques en obstétrique et gynécologie (<a href="http://www.figo.org/">http://www.figo.org/</a>).</p>		

### 5.1.2 Conclusions des recommandations internationales sur les tests DPNI

Les recommandations internationales sur la place des tests DPNI dans la stratégie de dépistage de la T21 sont principalement fondées sur l'évaluation de la performance des tests DPNI (en termes de sensibilité, spécificité, taux de détection de la T21) et sur la diminution estimée du nombre de prélèvements invasifs.

Deux recommandations intègrent une évaluation économique (109, 111).

Bien que la stratégie du dépistage et le contexte épidémiologique de chaque pays diffèrent, la performance du test DPNI de la T21 est considérée comme étant supérieure au dépistage standard par l'ensemble des pays ayant émis des recommandations (Tableau 28).

Toutefois, les auteurs rappellent que les tests DPNI ne peuvent pas remplacer le caryotype.

- La majorité des pays n'ont pas recommandé d'utiliser les tests DPNI en 1<sup>ère</sup> ligne.
- Le Canada (Société des obstétriciens et gynécologues canadiens), et l'Australie-Nouvelle-Zélande (Royal Australian and New Zealand college of obstetricians and gynaecologists) pré-

conisent de proposer ces tests aux femmes à haut risque de T21 ou ayant un dépistage standard positif.

- Les États-Unis (California Technology Assessment Forum) proposent le test DPNI en 2<sup>nd</sup>e ligne pour les femmes à haut risque de T21.
- la Belgique (Conseil supérieur de la santé) et l'Australie (Health policy advisory committee on technology) ne se prononcent pas sur la place à donner aux tests DPNI dans la stratégie de dépistage de la T21, estimant ne pas disposer de suffisamment de données (des critères économiques, sociaux, organisationnels, ou éthiques devant être intégrés pour examiner l'utilité de l'introduction des tests DPNI dans la stratégie de dépistage).

Tableau 25 Questions traitées et dimensions abordées dans les recommandations internationales

<i>Pays, institution, année, référence</i>	<i>Thème de la recommandation</i>	<i>Liste des questions traitées</i>	<i>Dimensions abordées</i>
<b>Australie / Nouvelle-Zélande, 2015, 2013</b>			
Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists, 2015 (108)	Stratégie de dépistage des aneuploïdies (T21, T13, T18).	- Place des tests DPNI dans la stratégie de dépistage des aneuploïdies (en 1 <sup>ère</sup> ligne ou en 2 <sup>nd</sup> ligne).	- Performance clinique
Health Policy Advisory Committee on Technology, 2013 (107)	Stratégie de dépistage des aneuploïdies (T21, T13, T18).	- Les tests DPNI de la T21 sont-ils une alternative ou un complément du dépistage standard ?	- Éthique, culturelle, religieuse, économique (coût des infrastructures).
<b>Belgique, 2014</b>			
Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE), 2014 (109)	Stratégie de dépistage efficiente de la T21.	- Comment intégrer les tests DPNI de la T21 dans le processus de dépistage ? - Quel est l'impact de l'introduction des tests DPNI de la T21 en termes de bénéfices et d'inconvénients ?	- Santé publique (bénéfice/risque), performance clinique, économique (impact budgétaire, coût unitaire).
Conseil supérieur de la santé (CSS), 2014 (110)	Stratégie de dépistage de la T21, modalités techniques.	- Quelle est la valeur ajoutée de l'introduction des tests DPNI de la T 21 dans le dépistage prénatal ? - Quelles sont les conditions préalables à l'introduction des tests DPNI de la T21 ?	- Santé publique (bénéfice/risque), organisationnel (conditions d'introduction des tests DPNI), éthique.
<b>Canada, 2014, 2013</b>			
Institute of Health Economics, 2014 (111)	Stratégie de dépistage des aneuploïdies (T21, T13, T18).	- Quelle est la performance clinique des tests DPNI de la T21 ? - Quelle est la qualité des études sur les tests DPNI de la T21 ? - Quelle est la valeur ajoutée de l'introduction des tests DPNI de la T21 dans le dépistage prénatal ? - Coût-efficacité et impact budgétaire de l'introduction des tests DPNI ?	- Santé publique (bénéfice/risque), performance clinique, économique (impact budgétaire).
Conseil de la Société des obstétriciens et gynécologues (SOGS), 2013 (112)	Tests DPNI des aneuploïdies (T21, T13, T18).	- Performance clinique des tests DPNI de la T21.	- Santé publique (bénéfice/risque), performance clinique.
<b>États-Unis, 2013, 2012</b>			

Blue Cross Blue Shield Association, 2013 (113)	Stratégie de dépistage de la T21.	- Comparaison des stratégies de dépistage de la T21 avec ou sans tests DPNI.	- Santé publique (bénéfice/risque), performance clinique.
California Technology Assessment Forum, 2012 (114)	Stratégie de dépistage des aneuploïdies (T21, T13, T18).	- Les tests DPNI peuvent-ils remplacer le diagnostic invasif par amniocentèse ou choriocentèse ? - Les tests DPNI peuvent-ils remplacer stratégie standard de dépistage ? - Les tests DPNI peuvent-ils jouer un rôle en 2 <sup>nd</sup> ligne pour les femmes enceintes pour lesquelles le dépistage combiné était positif ?	- Santé publique (bénéfice/risque), performance clinique.
<b>Autre, 2015</b>			
International Society for Prenatal Diagnosis (ISPD*), 2015 (115)	Stratégie de dépistage des aneuploïdies	- Évaluation de l'utilisation en 1 <sup>ère</sup> ligne des tests DPNI dans le dépistage prénatal.	- Performance clinique, Santé publique (bénéfice/risque).
(*) : 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).			

Tableau 26 Méthodologie des recommandations identifiées

Pays, institution, année, référence	Population cible	Critères de jugement	Scénarii étudiés	Limites, commentaires des auteurs
<b>Australie / Nouvelle-Zélande, 2015, 2013</b>				
The Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists, 2015 (108)	- Femmes enceintes à haut risque de trisomie 21.	- Sensibilité, spécificité.	- Test DPNI en 1 <sup>ère</sup> ligne (femmes enceintes à haut risque de T21). - Test DPNI en complément de la stratégie standard en 2 <sup>nd</sup> ligne.	- Peu d'études concernent les grossesses gémellaires et ces études ont inclus de petites cohortes de femmes enceintes. - Le dépistage chez les femmes enceintes n'ayant pas de sur-risque de T21 devrait avoir une performance moins bonne du fait de la prévalence basse de la T21 dans cette population.
Health Policy Advisory Committee on Technology, 2013 (107)	- Femmes enceintes sans sur-risque de T21. - Femmes enceintes à haut risque de T21.	- Nombre de caryotypes. - Nombre de prélèvements invasifs. - Nombre de fœtus T21 dépistés.	- Test DPNI en 1 <sup>ère</sup> ligne (femmes enceintes à haut risque de T21). - Test DPNI en complément de la stratégie standard en 2 <sup>nd</sup> e ligne.	- Manque d'études avec un effectif suffisant. - Manque de données sur les populations spécifiques (ex. grossesses gémellaires). - Manque de données d'études de bon niveau de preuve sur les femmes enceintes à faible risque de T21.

<b>Belgique, 2014</b>				
Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE), 2014 (109)	- Femmes enceintes sans sur-risque de T21 (hors grossesses gémeillaires).	- Nombre de fœtus T21 dépistés. - Nombre de complications liées au prélèvement invasif. - Nombre de faux négatifs. - Coût moyen par T21 dépistée et coût marginal (pas d'analyse sur le coût incrémental par QUALY)	- Procédure standard (dépistage combiné). - Test DPNI en 2 <sup>nd</sup> e ligne chez les femmes enceintes ayant un seuil de risque au test combiné de 1/300 ou de 1/600 ou de 1/700. - Test DPNI en 1 <sup>ère</sup> ligne.	- Manque de données de performance du dépistage combiné de la T21 (grande variabilité au niveau national de la qualité du dépistage combiné). - Données sur la performance du dépistage combiné en vie réelle plus basses que celles utilisées dans les modèles. - Incertitude concernant la participation au dépistage.
Conseil supérieur de la santé (CSS), 2014 (110)	- Femmes enceintes sans sur-risque de T21 (hors grossesses gémeillaires).	- Nombre de prélèvements invasifs - Nombre de faux négatifs.	- Dépistage standard (dépistage combiné). - Test DPNI en 2 <sup>nd</sup> e ligne chez les femmes enceintes ayant comme seuil de risque au test combiné : 1/300 ou 1/600 ou 1/1200. - Test DPNI en 1 <sup>ère</sup> ligne.	- Manque de données de performance du dépistage combiné de la T21 (grande variabilité au niveau national de la qualité du dépistage combiné). - Les modèles prennent en compte les valeurs basses théoriques de la performance du dépistage de la trisomie 21, mais ne prennent pas en compte le taux d'échecs de réalisation des tests DPNI (taux compris entre 0,7 % et 6 %). - Manque de données pour évaluer à long terme. - Problèmes éthiques soulevés et non étudiés - Efficience non étudiée.
<b>Canada, 2014, 2013</b>				
The Institute of Health Economics, 2014 (111)	- Femmes enceintes sans sur-risque de T21 (1 <sup>er</sup> trimestre de grossesse).	- Performance, sécurité, efficacité thérapeutique, impact sur le suivi de la grossesse.	- Dépistage combiné de la T21 au 1 <sup>er</sup> trimestre suivi ou pas d'un test DPNI.	- Aucune étude empirique n'a évalué l'efficacité de l'utilisation des tests DPNI (performance réelle dans le contexte d'un programme de dépistage). - Étude multicentrique en cours de réalisation au Canada qui a pour objet d'évaluer l'utilisation des tests DPNI en 1 <sup>ère</sup> ligne.
Conseil de la Société des obstétriciens et gynécologues (SOGS), 2013 (112)	- Femmes enceintes à haut risque de T21.	- Nombre de fœtus T21 dépistés. - Nombre de faux positifs.	- Performance du test DPNI.	- Les différences de méthodologie et d'analyse des données de séquençage entre les études empêchent de procéder à la sommation des résultats.

<b>États-Unis, 2013, 2012</b>				
Blue Cross Blue Shield Association - Technology Evaluation Center, 2013 (113)	- Femmes enceintes à haut risque âgées de plus de 35 ans. - Femmes sans sur-risque de T21 de tous âges.	- Nombre de fœtus T21 dépistés.	- Test DPNI à la place du dépistage standard. - Test DPNI en 2 <sup>nd</sup> e ligne chez les femmes ayant un test standard positif.	- Une majorité des études utilisées sont peu informatives quant à l'inclusion et l'exclusion des sujets. Toutefois selon les auteurs, ce biais aurait un impact faible sur les résultats de performance. - Absence de standardisation des méthodes de laboratoire garantissant la qualité du DPNI.
California Technology Assessment Forum American, 2012 (114)	- Femmes enceintes à haut risque T21.	- Nombre de fœtus T21 dépistés. - Sensibilité et spécificité des tests.	- Dépistage standard. - Dépistage DPNI en 2 <sup>nd</sup> e ligne chez les femmes à haut risque de T21.	- Recommandation fondée sur 2 études analysant la performance des tests DPNI pour le dépistage des 3 principales aneuploïdies (T21, T13, T18). - Taille des cohortes incluses dans les études est faible et limite la portée des conclusions.
<b>Autre, 2015</b>				
International Society for Prenatal Diagnosis (ISPD*), 2015 (115)	- Femmes enceintes.	- Nombre de fœtus T21 dépistés. - Nombre de faux positifs. - VPP.	- Test DPNI en 2 <sup>nd</sup> e ligne. - Test DPNI en 1 <sup>ère</sup> ligne.	- Avancées technologiques importantes modifiant la performance des tests et le spectre des anomalies détectées.  - Difficulté d'évaluer la performance du DPNI en situation réelle de dépistage (pas d'évaluation de l'impact sur la performance des dépistages dans des populations particulières (grossesses multiples, don d'ovocytes, grossesses par FIV...)).
(*) : 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). T21 : Trisomie 21 ; DPNI : Dépistage prénatal non-invasif ; Se : Sensibilité ; Sp : Spécificité ; VPP : Valeur prédictive positive ; VPN : Valeur prédictive négative.				

Tableau 27 Résultats et conclusions des recommandations identifiées

<b>Pays, institution, année, référence</b>	<b>Résultats rapportés dans la recommandation</b>	<b>Conclusions de la recommandation, commentaires</b>
<b>Australie / Nouvelle-Zélande, 2015, 2013</b>		
The Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists, 2015 (108)	<u>Points forts des tests DPNI</u> - Performance élevée (Se > 99 %, Sp = 90 %, taux de faux positif = 0,5%). Par comparaison, le taux de faux positif du dépistage combiné est de 3-5 %. - Élargissement de la fenêtre disponible (10 SA).	- Le dépistage combiné reste le test de 1 <sup>ère</sup> intention pour le dépistage de la T21. - Les tests DPNI peuvent être une option proposée aux femmes enceintes à haut risque ou aux femmes qui peuvent autofinancer ce test.

	<p>- Possibilité d'élargir le dépistage à d'autres anomalies : trisomie 18 et 13 et monosomies X.</p> <p><u>Points faibles des tests DPNI</u></p> <p>- Coût élevé, variable avec le fournisseur</p> <p>- Absence de subvention par l'assurance maladie gouvernementale ou privée.</p> <p>- Délai de rendu des résultats (10 j).</p>	
Health Policy Advisory Committee on Technology, 2013 (107)	<p>- La performance du dépistage de T21 est élevée chez les femmes enceintes à haut risque avec les tests DPNI.</p> <p>- Les tests DPNI ciblés (DANSR) ont une meilleure performance que les tests DPNI tout génome (MPS) DANSR : Se = 100 % ; MPS : Se = 98,6-100 %).</p>	<p>Impossibilité de statuer sur la place des tests DPNI en 1<sup>ère</sup> ligne étant donné l'insuffisance de données chez les femmes enceintes n'ayant pas de sur-risque de T21 :</p> <p>- performance dans population des femmes enceintes à faible risque de T21 ;</p> <p>- performance dans différents types de sous-populations : grossesses gémellaires, grossesses ayant eu recours au don d'ovocyte.</p>
<b>Belgique, 2014</b>		
Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE), 2014 (109)	<p>L'utilisation des tests DPNI, en 1<sup>ère</sup> ou 2<sup>nde</sup> ligne, améliore le ratio bénéfice/risque du dépistage de la T21, mais l'utilisation des tests DPNI en 1<sup>ère</sup> ligne est préférable à une utilisation en 2<sup>nde</sup> ligne.</p> <p><u>% tests invasifs</u></p> <p>- DPNI en 1<sup>ère</sup> ligne avec un taux de participation de 90 % : 0,66 %.</p> <p>- DPNI en 2<sup>nde</sup> ligne après un dépistage combiné positif au seuil de risque <math>\geq 1/600</math> : 1,32 %.</p> <p>- DPNI en 2<sup>nde</sup> ligne après un dépistage combiné positif au seuil de risque <math>\geq 1/300</math> : 1,25 %.</p> <p><u>Taux de faux négatifs</u></p> <p>- DPNI en 1<sup>ère</sup> ligne avec un taux de participation de 90 % : 2/240 soit 0,8 %.</p> <p>- DPNI en 2<sup>nde</sup> ligne après un dépistage combiné positif au seuil de risque <math>\geq 1/600</math> : 29/184 soit 15,8 %.</p> <p>- DPNI en 2<sup>nde</sup> ligne après dépistage combiné positif au seuil de risque <math>\geq 1/300</math> : 42/169 soit 24,8 %.</p> <p>- Dépistage actuel : 41/170 soit 24,1%.</p> <p><u>Efficiences</u></p> <p>- La stratégie introduisant les tests DPNI en 2<sup>nde</sup> ligne est la stratégie permettant de minimiser les coûts avec un seuil de niveau de risque pour le test combiné compris entre 1/600 et</p>	<p>- Le dépistage de la T21 avec les tests DPNI en 1<sup>ère</sup> ligne permet aux femmes enceintes de prendre une décision éclairée en raison d'une amélioration de performance de la stratégie de dépistage de la T21 avec l'intégration des tests DPNI (grade II-2a).</p> <p>- La réduction des examens invasifs et des faux négatifs est plus importante avec test DPNI en 1<sup>ère</sup> ligne qu'en 2<sup>nde</sup> ligne.</p> <p>- La question de l'acceptation par la société de prendre en charge un dépistage dont le coût sera augmenté par l'introduction du test DPNI reste posée.</p>

	<p>1/700.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- DPNI 1<sup>ère</sup> ligne avec un taux de participation de 90 % : coût de 238 113 €/T21 détectée.</li> <li>- DPNI en 2<sup>nde</sup> ligne après un dépistage combiné positif au seuil de risque <math>\geq 1/600</math> : coût de 82 746 € /T21 détectée.</li> </ul>	
Conseil supérieur de la santé (CSS), 2014 (110)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- La stratégie de dépistage de la T21 avec les tests DPNI en 1<sup>ère</sup> ligne <i>versus</i> en 2<sup>nde</sup> ligne est dominante car elle permet de détecter d'avantage de T21 (n = 64 T21 de plus) et évite 4 700 tests invasifs.</li> <li>- Si la performance du dépistage combiné augmente (qualité des examens échographiques) la stratégie avec les tests DPNI en 2<sup>nde</sup> ligne devient alors dominante.</li> </ul>	<p>Les auteurs ne se prononcent pas sur la place des tests DPNI dans la stratégie de dépistage de la T21 pour les raisons suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- l'absence de discussion des problématiques éthiques et sociétales ;</li> <li>- l'hétérogénéité du dépistage combiné (seuil de risque variant entre 1/250 et 1/300 suivant les régions, qualité des échographies) rend difficile la comparaison du dépistage combiné et des tests DPNI de la T21 ;</li> <li>- les contre-indications au dépistage par les tests DPNI ne sont pas prises en compte dans les scénarii ;</li> <li>- les taux d'échecs des tests DPNI (0,7 %-6 %) ne sont pas pris en compte</li> </ul>
<b>Canada, 2014, 2013</b>		
The Institute of Health Economics, 2014 (111)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Les résultats de 2 études suggèrent que l'utilisation des tests DPNI puisse être une alternative appropriée et utile au dépistage de la T21 au cours du 1<sup>er</sup> trimestre.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Aucune étude empirique n'a évalué avec exactitude l'efficacité de l'utilisation des DPNI pour le dépistage prénatal de la T21 (performance dans le contexte d'un programme de dépistage en situation réelle).</li> </ul>
Conseil de la Société des obstétriciens et gynécologues (SOGS), 2013 (112)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Les taux de détection de T21 des 9 études retenues sont proches de 100 %, avec un taux de faux positif inférieur en moyenne à 1 %.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Le dépistage prénatal par un test DPNI génome entier (MPS) des trisomies 21, 18 et 13 devrait être proposé aux femmes enceintes ayant un niveau de risque de T21 élevé (Grade II-2A). Seules celles ayant un DPNI positif auront un examen invasif.</li> <li>- Aucune IMG ne devant être pratiquée sans confirmation diagnostique par le caryotype. (Grade II-2A).</li> <li>- Chez les femmes enceintes n'ayant pas un sur-risque de T21, des études de performance ainsi qu'une baisse considérable des coûts de la technologie s'avèrent requises avant que celle-ci puisse remplacer la stratégie de dépistage standard de la T21 Grade III-A).</li> <li>- Les données de la littérature ne sont pas transposables au contexte canadien.</li> </ul>
<b>États-Unis, 2013, 2012</b>		

Blue Cross Blue Shield Association - Technology Evaluation Center, 2013 (113)	<p>La performance des tests DPNI est élevée :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Se = 99,1 %-100 % quel que soit le niveau de risque ;</li> <li>- Sp = 99,7 %-100 % quel que soit le niveau de risque ;</li> <li>- VPN = 100 % quel que soit le niveau de risque ;</li> <li>- VPP = 55 % chez les femmes enceintes n'ayant aucun sur-risque de T21 et 83 % chez les femmes enceintes à haut risque de T21.</li> </ul>	<p>Les auteurs ne se prononcent pas sur la place des tests DPNI dans la stratégie de dépistage de la T21 mais concluent, après modélisation, que les tests DPNI utilisés seuls en 1<sup>ère</sup> ligne ont une efficacité (taux de détection augmenté et nombre d'examen invasifs diminué) supérieur à une stratégie les plaçant en 2<sup>nde</sup> ligne.</p>
California Technology Assessment Forum, 2012 (114)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Chez les femmes enceintes à haut risque, les tests DPNI permettent de diminuer de 66 % le nombre de tests invasifs.</li> <li>- L'introduction des tests DPNI dans la stratégie augmente la performance du dépistage : Se = 90 %-95 %, taux de faux positifs = 3-5 %.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Les tests DPNI ne peuvent pas remplacer le diagnostic par caryotype après examen invasif.</li> <li>- Les tests de DPNI peuvent être proposés en 2<sup>nde</sup> intention pour les femmes à haut risque.</li> </ul>
<b>Autre, 2015</b>		
International Society for Prenatal Diagnosis (ISPD*), 2015 (115)	<p>- Les auteurs considèrent que l'évaluation de la performance des tests DPNI est limitée par le fait qu'il s'agit d'une nouvelle technologie qui n'a pas été appliquée en situation réelle de dépistage mais dans le cadre de protocoles d'études.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Les auteurs préconisent un dépistage de la T21, T13 et T18 avec les tests DPNI chez les femmes enceintes à haut risque (haut risque identifié sur un dépistage combiné positif, sur l'âge maternel, sur la découverte d'une anomalie fœtale à l'échographie).</li> <li>- Les auteurs estiment que les performances des tests DPNI devraient être moins bonnes en population générale (femmes enceintes n'ayant pas un sur-risque de T21) et que la généralisation de l'utilisation de ces tests risque de poser des problèmes de disponibilité des services.</li> </ul>
<p>(*) : 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).          DPNI : Dépistage prénatal non-invasif ; IMG : Interruption médicale de grossesse ; Se : Sensibilité ; Sp : Spécificité ; T21 : Trisomie 21 ; VPP : Valeur prédictive positive ; VPN : Valeur prédictive négative.</p>		

### 5.1.3 Conclusions des avis publiés par des institutions ou des sociétés savantes internationales sur les tests DPNI

En ce qui concerne les avis émis par des institutions ou des sociétés savantes les préconisations sont les suivantes (**Erreur ! Source du renvoi introuvable.**) :

- En France, l'ACLF considère que le test DPNI de la T21 n'est pas un test de dépistage de 1<sup>ère</sup> ligne de la T21 au regard des données disponibles en 2015, mais préconise son utilisation chez les femmes :
  - ayant un risque de T21 par le dépistage standard  $\geq 1/250$  ;
  - ayant un âge maternel  $\geq 38$  ans qui n'ont pas pu bénéficier d'un dépistage standard ;
  - pour lesquelles les résultats de dépistage par les marqueurs sériques maternels ne sont pas fiables ;
  - porteuse (ou si le père est porteur) d'une translocation robertsonnienne impliquant le chromosome 21,
  - ayant un antécédent de grossesse avec aneuploïdie fœtale.
- La Suisse a préconisé le dépistage de la T21 avec un test DPNI en 2<sup>nde</sup> ligne (Office fédéral de la santé publique) et propose, depuis le 15 juillet 2015, une prise en charge par l'assurance obligatoire des soins (AOS, assurance de base) pour les femmes ayant un test combiné du 1<sup>er</sup> trimestre en première intention, dont le résultat met en évidence un risque de T21  $> 1/1000$ .
- L'Italie (Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale) préconise de mettre en 1<sup>ère</sup> ligne les tests DPNI dans la stratégie de dépistage de la T21.
- Le Royaume-Uni (Royal college of obstetricians and gynaecologists) préconise les tests DPNI pour les femmes à haut risque de T21 ou ayant un dépistage standard positif.
- Les Pays-Bas (Health council of the Netherlands) ne recommandent pas d'utiliser les tests DPNI en 1<sup>ère</sup> ligne.
- Israël (Israel Society of Medical Geneticists) ne recommande pas de remplacer la stratégie de dépistage de la T21 par les tests DPNI, mais préconise de les utiliser chez les femmes à haut risque de T21.
- Les groupements internationaux (Europe ESHG, États-Unis ASHG et FIGO) ne préconisent pas le remplacement de la stratégie de dépistage de la T21 par les tests DPNI.
- Le groupement européen ISUOG recommande que le test combiné au 1<sup>er</sup> trimestre reste le dépistage de 1<sup>ère</sup> ligne de la T21, et le groupement international FIGO recommande que les tests DPNI soient proposés en 2<sup>nde</sup> ligne pour les femmes ayant un risque intermédiaire de T21  $\geq 1/2500$ .

**Tableau 28 Questions traitées, résultats et préconisations des avis sur le dépistage de la T21 et des tests DPNI publiés par des institutions ou des sociétés savantes étrangères**

<b>Pays, année, institution, référence</b>	<b>Liste des questions traitées</b>	<b>Résultats rapports dans l'avis</b>	<b>Conclusions et préconisation des auteurs</b>
Canada, 2014 Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (116)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Quelles sont les données probantes sur l'utilisation des tests DPNI dans le dépistage de la T21 ?</li> <li>- Quelle est le rapport coût-efficacité des tests DPNI de la T21 ?</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Les études internationales comparant les programmes standards de dépistage de la T21 à ceux intégrant les tests DPNI montrent que les coûts des programmes incluant le DPNI étaient augmentés dans 3 études et diminués dans 1 étude. Les hypothèses et les conditions de réalisation du dépistage dans ces études étaient différentes et ne permettaient pas de comparer les données et de conclure.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Les auteurs ne se prononcent pas sur la place des tests DPNI dans la stratégie de dépistage de la T21, considérant que d'autres dimensions devraient être étudiées avant toute prise de décision (questions éthiques, sociétales).</li> <li>- Les études économiques sont fondées sur plusieurs hypothèses, ne prenant pas en compte les comportements attendus et les préférences des femmes enceintes, ce qui pourrait avoir un impact sur les résultats.</li> <li>- Les études économiques internationales varient en ce qui concerne : les hypothèses posées, les designs (comparateur ...), ce qui rend la comparaison des études difficile.</li> </ul>
France, 2015 Association des cytogénéticiens de langue française (ACLF) (117)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Définir les anomalies chromosomiques recherchées</li> <li>- Définir les indications du DPNI.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- De nombreuses études ont confirmé et validé cliniquement l'utilisation du DPNI (ciblée ou globale) sur de larges cohortes de femmes enceintes appartenant à un groupe à haut risque de T21 (sensibilité = 99,64 %, spécificité = 99,96 %, valeur prédictive positive = 99,44 %).</li> <li>- Bien que les performances du DPNI en population générale semblent supérieures à celles du dépistage par les marqueurs sériques maternels, le nombre d'études publiées est encore insuffisant pour le recommander en dépistage primaire.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Des limitations d'ordres biologiques et techniques de ces tests ne permettent pas de considérer le DPNI comme un test diagnostique, mais comme un test de dépistage.</li> <li>- L'ACLF ne recommande pas l'utilisation des tests DPNI en 1<sup>ère</sup> ligne pour le dépistage de la T21.</li> <li>- L'ACLF préconise d'utiliser les tests DPNI chez les femmes enceintes ayant un risque de T21 <math>\geq</math> à 1/250 (marqueurs sériques du 1<sup>er</sup> ou 2<sup>nd</sup> trimestre intégrant ou non la mesure de la clarté nucale au 1<sup>er</sup> trimestre).</li> <li>- L'ACLF préconise d'utiliser les tests DPNI chez les femmes enceintes âgées de 38 ans ou plus, ou si l'un des futurs parents est porteur d'une translocation robertsonienne impliquant le chromosome 21 ou chez une femme enceinte ayant dans ses antécédents une grossesse avec aneuploïdie fœtale.</li> <li>- L'ACLF préconise d'utiliser les tests DPNI chez les femmes enceintes n'ayant pas pu bénéficier du dépistage par les marqueurs sériques maternels ou</li> </ul>

			chez qui les résultats des dosages des marqueurs sériques ne sont pas fiables (grossesses gémellaires, marqueurs sériques hors bornes d'après les logiciels de biochimie).
Europe, 2014  International Society for Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (118)	- Evaluation de la place des tests DPNI dans la stratégie de dépistage de la T21 (en première ligne et en 2 <sup>nde</sup> ligne)	- 70 % des anomalies chromosomiques en population générale concernent les trisomies 21, 18 ou 13, - La plupart des directives publiées ne préconisent d'utiliser les tests DPNI que chez les femmes à haut risque de T21.	- Les tests DPNI ne doivent pas remplacer le caryotype. - Il existe des anomalies qui ne sont pas détectées par DPNI. - Le test combiné au 1 <sup>er</sup> trimestre reste le dépistage de 1 <sup>ère</sup> ligne de la T21. - Les tests DPNI ne peuvent en l'état actuel des connaissances être proposés comme tests de 2 <sup>nde</sup> ligne pour des femmes ayant un risque faible de T21.
Europe & États-Unis, 2015  European Society of Human Genetics / American Society of Human Genetics (119)	- Évaluation de l'introduction des tests DPNI dans la stratégie de dépistage des aneuploïdies (T21, T13, T18). - Place des tests DPNI : en 2 <sup>nde</sup> ligne ou en 1 <sup>ère</sup> ligne ? - Pertinence de l'extension possible du dépistage prénatal à la détection d'autres anomalies chromosomiques avec les tests DPNI.	- Concernant la performance des tests DPNI, les auteurs s'appuient sur une méta-analyse publiée en 2014 sur la performance des tests DPNI de la T21 et 2 études (2014 (58), 2015 (86) qui rapportent une sensibilité et une spécificité des tests DPNI élevées.	- Le remplacement du test de dépistage standard par le DPNI n'est pas préconisé. - La stratégie de dépistage ne sera modifiée que si d'autres dimensions que l'aspect technique (performance des tests) auront montré leur pertinence (notamment, la diminution du coût du dépistage). - La question d'étendre le dépistage à d'autres anomalies chromosomiques avec les tests DPNI (insertions, délétions, mutations...) est à évaluer.

<p>Groupement international d'experts, 2014</p> <p>Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique (FIGO) (120)</p>	<p>- Évaluation de la performance des tests de dépistage de routine.</p> <p>- Recommandations en ce qui concerne le programme national de dépistage de la T21.</p>	<p>- Dépistage de la T21 en fonction de l'âge maternel : taux de détection = 30-50 %, faux positifs = 5-20 %.</p> <p>- Dépistage combiné de la T21 : taux de détection = 90 %, faux positifs = 5 %.</p> <p>- Ajouts d'autres marqueurs échographiques : taux de détection = 95%, faux positifs = 2%.</p> <p>- Dépistage de la T21 par les tests DPNI : taux de détection = 99%, faux positifs = 0,08%.</p>	<p>- Dépistage de la T21 qui ne prendrait en compte que l'âge maternel n'est pas performant.</p> <p>- En première ligne, le dépistage de la T21 devrait être réalisé par le test combiné.</p> <p>- Le test combiné pourrait être amélioré en introduisant des marqueurs échographiques supplémentaires (longueur des os propres du nez, flux sanguin triscupidien ou dans le canal d'Arantius ou <i>ductus venosus</i>).</p> <p>- En second ligne la stratégie pourrait être la suivante :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ test DPNI ou caryotype pour les femmes avec un haut risque (risque calculé par le dépistage combiné &gt; 1/100) ;</li> <li>✓ test DPNI pour les femmes avec un risque intermédiaire [compris entre 1/2500 et 1/100] ;</li> <li>✓ aucun test complémentaire pour les femmes avec un risque faible &lt;1/2500.</li> </ul>
<p>Italie, 2015</p> <p>Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale (121)</p>	<p>- Les tests DPNI de la T21 sont-ils une alternative ou un complément du dépistage standard en fonction du niveau de risque (1/250, 1/100-1/1000) ?</p>	<p><u>Comparaison de 2 stratégies</u></p> <p>- A1: les tests DPNI remplacent les tests combinés (en 1<sup>er</sup> intention)</p> <p>- A2 : les tests DPNI sont proposés en 2<sup>nd</sup>e intention, si le dépistage combiné en 1<sup>ère</sup> intention est positif (seuil de risque <math>\geq 1/250</math>).</p> <p><u>Sensibilité</u></p> <p>- Stratégie A1 : 99,43 %.</p> <p>- Stratégie A2 : 98,05 %.</p> <p>Dépistage combiné seul : 85,00 %.</p> <p><u>Spécificité</u></p> <p>- Stratégie A1 : 99,81 %.</p> <p>- Stratégie A2 : 99,91 %.</p> <p>Dépistage combiné seul : 95,00 %.</p> <p><u>Nombre de tests invasifs</u></p> <p>- Stratégie A1 : 175.</p> <p>- Stratégie A2 : 119.</p> <p>Dépistage combiné seul : 2112</p>	<p>- Les auteurs recommandent de remplacer le dépistage combiné par les tests DPNI en 1<sup>ère</sup> intention.</p> <p>- Pour appuyer leur conclusion, les auteurs se sont fondés sur des critères économiques et organisationnels, et sur des critères prenant en compte la complexité du processus de diagnostic, l'anxiété des femmes, la précocité du dépistage.</p>

<p>Israël, 2014</p> <p>Israel Society of Medical Geneticists (122)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Quels sont les fondements scientifiques des tests DPNI ?</li> <li>- Les tests DPNI de la T21 peuvent-ils remplacer les tests utilisés en routine ?</li> <li>- Quelle est la population cible ?</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- La plupart des études identifiées se concentrent sur des femmes à risque élevé de T21.</li> <li>- La performance des tests DPNI de la T21 est élevée : sensibilité = 98,6-100 %, spécificité = 97,9-100 %.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Les auteurs ne proposent pas de remplacer les tests utilisés en routine (peu coûteux et rentables) par les tests DPNI.</li> <li>- Les tests DPNI devraient être utilisés chez les femmes à haut risque de T21.</li> <li>- Les tests DPNI sont des tests de dépistage et ne sont pas des tests diagnostiques.</li> <li>- Les auteurs considèrent que les caractéristiques de performance des méthodes disponibles pour les tests DPNI sont comparables.</li> </ul>
<p>Pays Bas, 2013</p> <p>Health Council of the Netherlands (123)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Quelle est la valeur ajoutée de l'introduction des tests DPNI de la T 21 (en 1<sup>ère</sup> ou 2<sup>nde</sup> ligne) dans le dépistage prénatal des femmes à haut risque ?</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- La performance du dépistage de la T21, en intégrant les tests DPNI en 2<sup>nde</sup> ligne après le dépistage combiné permet de diminuer le nombre de tests invasifs (de 1/28 soit 3,6 % à 1/500 soit 0,2 %).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Les auteurs ne recommandent pas d'utiliser les tests DPNI en 1<sup>ère</sup> ligne.</li> <li>- Les auteurs préconisent de mettre en place une étude coût-efficacité sur l'introduction des tests DPNI dans la stratégie de dépistage de la T21.</li> </ul>
<p>Royaume-Uni, 2014</p> <p>Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (124)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Évaluation de la place des tests DPNI dans le programme de dépistage prénatal.</li> <li>- Évaluation des options de mise en œuvre des tests DPNI (1<sup>ère</sup> ligne, 2<sup>nde</sup> ligne).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- L'intégration des tests DPNI dans la stratégie de dépistage de la T21 permet de diminuer le nombre de tests invasifs.</li> <li>- La réorganisation du dépistage doit être progressive en vue de mettre à terme en 1<sup>ère</sup> intention les tests DPNI.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Le devenir de la technologie est de passer en 1<sup>ère</sup> ligne de la stratégie de dépistage mais les auteurs conseillent dans un premier temps de la laisser en 2<sup>nde</sup> ligne pour les femmes ayant un dépistage combiné positif qui sont réticentes à l'amniocentèse.</li> <li>- L'accès aux structures de santé est un point à prendre en considération dans la place des tests DPNI dans la stratégie de dépistage de la T21.</li> </ul>
<p>Suisse 2014</p> <p>Office fédéral de la santé publique, 2015 (129) &amp; Société Suisse de Génétique Médicale (125)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Évaluation de la performance des tests DPNI de la T21.</li> <li>- Évaluation de la place des tests DPNI dans le programme de dépistage prénatal.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Les premières études réalisées chez les femmes enceintes avec un faible risque de T21 confirment l'utilité du DPNI comme test de dépistage.</li> <li>- La performance des tests DPNI est élevée : sensibilité = 99 %, taux de faux-positifs = 1 %.</li> <li>- Les tests DPNI permettent d'éviter un geste invasif (choriocentèse, amniocentèse) associé à un risque augmenté de fausse-couche.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Depuis le 15 juillet 2015, l'assurance obligatoire des soins (AOS, assurance de base) rembourse les tests DPNI, sous certaines conditions : après un test combiné du 1<sup>er</sup> trimestre en première intention, dont le résultat met en évidence un risque de T21 &gt; 1/1000.</li> <li>- Les tests DPNI ne sont pas des tests diagnostiques.</li> <li>- En cas de DPNI positif, une confirmation diagnostique par un caryotype après amniocentèse ou choriocentèse est obligatoire.</li> <li>- Les tests DPNI pourraient être proposés aux femmes ayant un risque de T21 modérément élevé.</li> </ul>

## 5.2 Mise en perspectives des données françaises sur le dépistage de la trisomie 21 et des données étrangères

Sur le fondement de l'augmentation de la prévalence de la T21 avec l'âge de la mère, la plupart des pays européens et anglo-saxons ont mis en place, à partir de la fin des années 1970, une politique de dépistage proposant l'accès au diagnostic prénatal chromosomique à toute femme âgée de plus de 35 ans (notamment, 38 ans en France et en Italie, 36 ans aux Pays-Bas, 35 ans en Grande-Bretagne (5)).

Les limites du dépistage fondé sur l'âge maternel ont motivé le développement de nouvelles méthodes de détection des grossesses à risque élevé de T21 et le dépistage combiné au 1<sup>er</sup> trimestre de grossesse permet de disposer d'un diagnostic plus précoce.

Quel que soit le pays, la généralisation du dépistage s'est accompagnée d'un encadrement réglementaire des pratiques professionnelles de prescription du dépistage et du diagnostic prénatal, avec, notamment en France, l'obligation d'informer les femmes enceintes de la possibilité de faire un dépistage de la T21.

La comparaison des données internationales montre que (Table 29) :

- la prévalence totale de la T21 était estimée selon les registres et les périodes entre 18 et 30 pour 10 000 dans la plupart des pays proposant un dépistage aux femmes enceintes, à l'exception du registre de Paris (43 pour 10 000) (105) et des États-Unis (12 pour 10 000) (106) ;
- Le taux d'IMG pour T21 en Europe variait selon les registres (données des registres Eurocat) et les périodes entre 50 % et 65 %, à l'exception de la France (taux compris entre 58 % et 80 %) et l'Italie (63-73 %)(105) (données du Canada et des États-Unis non disponibles). La comparaison des politiques de dépistage de la T21 entre la France, l'Angleterre et les Pays-Bas pour la période 1991-2012 (103) suggère que les différences entre les taux d'IMG entre ces trois pays seraient liées aux différences de mise en œuvre de la politique de dépistage de la T21, à l'accessibilité et à la performance de la stratégie de dépistage.

**Table 29 Prévalence de la T21 et taux d'IMG dans différents registres internationaux**

Pays	Registre	Période	Prévalence totale <sup>§</sup> / 10 000 naissance	% d'IMG*
<b>Australie</b>	Victoria <sup>†</sup>	2008-2012 <sup>¶</sup>	18,2	ND
<b>France</b>	Auvergne <sup>†</sup>	2008-2012 <sup>¶</sup>	26,0	77,8
	Paris <sup>†</sup>	2008-2012 <sup>¶</sup>	43,0	78,5
	Ile de la Réunion <sup>†</sup>	2008-2012 <sup>¶</sup>	22,5	58,5
	Rhône-Alpes <sup>†</sup>	2008-2012 <sup>¶</sup>	27,0	79,6
	Bretagne <sup>†</sup>	2008-2012 <sup>¶</sup>	24,7	74,9
	Antilles <sup>†</sup>	2008-2012 <sup>¶</sup>	30,4	60,3
<b>Belgique</b>	Anvers <sup>†</sup>	2008-2012 <sup>¶</sup>	16,0	50,3
	Hainaut <sup>†</sup>	2008-2012 <sup>¶</sup>	23,0	77,9
<b>Canada</b>	Alberta <sup>‡</sup>	2006	13,4	ND
<b>États-Unis</b>	Atlanta <sup>‡</sup>	2008	10,9	ND
	Texas <sup>‡</sup>	2008	11,8	
	Utah <sup>‡</sup>	2008	11,9	
<b>Italie</b>	Emilie Romagne <sup>†</sup>	2008-2012 <sup>¶</sup>	20,8	62,6
	Toscane <sup>†</sup>	2008-2012 <sup>¶</sup>	24,5	73,3

<b>Pays bas</b>	Nord <sup>†</sup>	2008-2012 <sup>‡</sup>	18,8	43,9
<b>Royaume-Uni</b>	Est des Midlands & Sud du Yorkshire <sup>†</sup>	2008-2012 <sup>‡</sup>	21,4	50,2
	Région Nord <sup>†</sup>	2008-2012 <sup>‡</sup>	23,8	48,9
	Région Sud <sup>†</sup>	2008-2012 <sup>‡</sup>	29,7	57,9
	Thames Valley <sup>†</sup>	2008-2012 <sup>‡</sup>	26,5	61,1
	Pays de Galles <sup>†</sup>	2008-2012 <sup>‡</sup>	22,2	47,7
	Wessex <sup>†</sup>	2008-2012 <sup>‡</sup>	30,0	63,5

ND : Donnée non disponible ; IMG : Interruption médicale de grossesse.

\* : Interruption médicale de grossesse pour malformation ou anomalie chromosomique quel que soit le terme de la grossesse. Les IMG sont comptabilisées indépendamment du motif de l'IMG. Le taux d'IMG est rapporté au nombre de T21 (naissances vivantes T21 + naissances décédés T21 + IMG).

‡ : Les données de prévalence sont ajustées sur l'âge de la femme au moment de l'accouchement.

§ : Nombre de T21 (naissances vivantes T21 + naissances décédés T21 + IMG) / nombre de naissances.

Sources :

† : Eurocat (European Surveillance of Congenital Anomalies) <http://www.eurocat.ulster.ac.uk> ;

‡ : (106).

### 5.3 Conclusion sur le dépistage de la trisomie 21 à l'étranger

Dans la majorité de pays européens, les pouvoirs publics ont choisi de rendre accessible le dépistage de la trisomie 21 à toutes les femmes enceintes. Les variations nationales dans la mise en œuvre du dépistage de la T21 mettent en évidence la conjonction de plusieurs facteurs : scientifiques, politiques, économiques, culturels, sociaux et éthiques.

Les tests DPNI de la T21 pourraient modifier les stratégies de dépistage et l'analyse des recommandations internationales montrent que les politiques de dépistage de la T21 variables selon les pays, influencera les choix de ces stratégies. Pour l'ensemble des pays ayant émis des recommandations ou des avis sur la performance du test DPNI, les conclusions convergent sur la performance élevée des tests. Les évaluations de la place du test DPNI dans la stratégie de dépistage de la T21 ont reposé principalement sur la performance du test et pour quelques recommandations, sur une évaluation économique.

Au vu des seules données de performance, la majorité des pays ne recommandent pas d'utiliser les tests DPNI en 1<sup>ère</sup> ligne (à l'exception de l'Italie), mais plutôt en 2<sup>nde</sup> ligne après un test de dépistage combiné positif.

La Suisse est le seul pays à avoir mis en place une prise en charge financière des tests DPNI chez les femmes après dépistage combiné (sous la condition que le risque calculé soit >1/1000).

La Polynésie française a inscrit dans sa nomenclature des actes de biologie médicale le dépistage de la T21 par le DPNI, dans certaines conditions.

En Belgique, certaines assurances complémentaires de santé prennent en charge financièrement la totalité ou une partie du coût des tests DPNI.

## Conclusion générale

### Le contexte

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 multiple :

- donner aux couples des éléments d'information le plus fiable possible sur le niveau de risque de T21 de leur enfant à naître ;
- permettre aux femmes enceintes de décider librement, après une information objective et éclairée, de la poursuite ou non de leur grossesse si une trisomie 21 a été diagnostiquée chez leur fœtus.
- diminuer le nombre de faux positifs afin de réduire le nombre de caryotypes après amniocentèse ou choriocentèse associé à un risque de perte fœtale. ;
- minimiser le nombre de faux négatifs afin de réduire le nombre d'IMG avec fœtus non trisomique (femmes enceintes refusant le caryotype).

Pour répondre à ces objectifs, le dépistage de la trisomie 21 est fondé depuis 2009 sur l'étude combinée de marqueurs échographiques et marqueurs biologiques du premier trimestre de la grossesse (un dépistage séquentiel ou sur les seuls marqueurs sériques peut être proposé aux femmes n'ayant pas bénéficié du dépistage combiné au 1er trimestre).

Ainsi, entre 2009 et 2012, le nombre de caryotypes après amniocentèse ou choriocentèse a diminué de moitié consécutivement :

- à la montée en charge du dépistage combiné pour lequel beaucoup moins de femmes sont dépistées à tort à risque ;
- au fait que les femmes âgées de 38 ans et plus ont été orientées vers le dépistage combiné et n'ont plus eu d'emblée une amniocentèse ou une choriocentèse.

### Les données connues

La stratégie de dépistage standard de la trisomie 21, telle qu'elle a été mise en place en 2009, offre une performance acceptable en termes de diminution des examens invasifs et de taux de tests de dépistage de la T21 positifs.

La valeur prédictive positive du dépistage combiné est plus élevée que celle du dépistage par les marqueurs sériques seuls (5,7% *versus* 1,5% en 2013).

La montée en charge du dépistage combiné au 1<sup>er</sup> trimestre a été rapide, témoignant d'une adhésion massive des femmes enceintes et de leurs médecins, malgré les difficultés pour certaines régions de disposer d'un nombre suffisant d'échographistes, et l'absence de moyens financiers spécifiques alloués aux réseaux de santé périnatale<sup>43</sup>.

Les tests DPNI utilisent une technologie fondée sur l'analyse de l'ADN fœtal libre circulant dans le sang maternel et bénéficie des avancées technologiques que sont le séquençage haut débit et les pipelines bio-informatiques.

Le principe de base des tests DPNI est, quelle que soit la technologie utilisée (tout génome ou ciblé) et le séquenceur, d'estimer statistiquement par rapport à un génome référent euploïde, la surreprésentation du chromosome 21 dans l'échantillon testé (exprimé en Z score ou en pourcentage de risque).

Si le test DPNI de la T21 est positif, il nécessite, comme pour le dépistage standard, une confirmation diagnostique par un caryotype après amniocentèse ou choriocentèse.

<sup>43</sup> La DGOS mène en 2015 un travail ayant pour objet d'actualiser et d'harmoniser les missions de ces réseaux et d'accompagner leur évolution dans un cadre régional, y compris en ce qui concerne leur contractualisation avec leur ARS.

Les tests DPNI de la T21 ont une sensibilité et une spécificité élevées, supérieure au dépistage standard.

Bien que l'introduction des tests DPNI dans la stratégie de dépistage de la T21 ne soit pas validée en 2015, on observe en France depuis novembre 2013, un développement de leur utilisation, sans qu'on puisse chiffrer le nombre de tests DPNI réalisés annuellement, accompagné d'une forte pression commerciale concernant ces tests.

### Les questions en suspens

Au regard des performances élevées des tests DPNI, que ce soit en population de femmes enceintes à haut risque de T21 ou en population n'ayant pas de sur-risque de T21, des questions restent en suspens.

- Quelles seront les performances de la stratégie de dépistage en situation réelle et en fonction de la place du test DPNI dans cette stratégie ?
- Quel sera l'impact des faux positifs et des faux négatifs (correspondant à l'ensemble des femmes dépistées avec un résultat du test de dépistage T21 inexact), lorsque ces tests seront introduits dans la stratégie de dépistage de la trisomie 21 ; le dépistage combiné ou séquentiel intégré donnant lieu également à des faux positifs et négatifs ?

Le nombre d'amniocentèses ou de choriocentèses, et par conséquent le nombre de pertes fœtales, devrait *a priori* diminuer grâce à l'intégration des tests DPNI dans la procédure de dépistage de la T21.

- Combien de DPNI entraîneront une interruption médicale de grossesse (IMG) tardive ?
- Quel sera l'impact des faux positifs, en termes de pertes fœtales consécutives aux examens invasifs ?
- Quelle sera la conduite à tenir en ce qui concerne la prise en charge de femme enceinte ayant un test DPNI de la T21 ininterprétable ?
- Combien de femmes enceintes demanderont un caryotype, y compris en cas de test DPNI négatif ?

Selon le type de test DPNI, les pratiques de mise en œuvre, le rendu des résultats, les problèmes techniques comme par exemple l'intégration de facteurs correctifs, soulèvent un certain nombre de questions :

- Quel sera l'impact du choix de la technique mise en œuvre dans les laboratoires (seuil de positivité, harmonisation des pratiques en termes de formulation du résultat) et quels critères de qualité devront être définis ?
- Quel sera l'impact de la variété des techniques de DPNI et du volume d'activité des laboratoires de biologie publics ou privés sur la qualité des pratiques (nombres et types de laboratoires pouvant proposer de réaliser des tests DPNI de la T21, volume d'activité minimum) ?
- Quel sera l'impact de la méthode de mesure de la fraction fœtale et de la prise en compte ou de la non-prise en compte, selon le test DPNI, de cette valeur et quelle sera sa valeur minimale nécessaire à la réalisation des tests DPNI ?
- Quelles modalités spécifiques devront être appliquées pour certaines sous-populations de femmes enceintes : grossesse gémellaires, femmes enceintes en surpoids ou obèses, grossesses dans le cadre d'une assistance médicale à la procréation ?

D'autres problématiques, dont l'impact sera à évaluer, sont également à discuter.

- L'impact de la décision qui sera prise in fine par les femmes enceintes : acceptabilité et préférences des femmes vis-à-vis de la nouvelle procédure de dépistage, acceptation du caryotype pour celles qui auront un test positif, délai de rendu des résultats.

- L'impact économique en termes de coût de la technique : la technologie DPNI nécessite l'achat de licences et de kits propriétaires, ainsi que des investissements lourds en termes de matériels et ressources humaines.
- L'impact économique lié à la prise en charge des tests DPNI, des examens échographiques, des IMG.
- L'impact organisationnel en termes de nombre et de durée des consultations de conseil génétique (le système de santé est-il en capacité de faire face à la nécessité d'offrir des conseils à un nombre croissant de femmes qui souhaitent utiliser le DPNI); de délai de rendu des résultats (délai entre la réception du prélèvement et la transmission du résultat au professionnel de la santé et à la femme enceinte).
- L'impact du DPNI de la T21 sur les pratiques échographiques (maintien de la qualité des actes, gestion de la découverte d'une anomalie chez une femme avec DPNI négatif).
- L'impact éthique et organisationnel de la délocalisation du stockage des données issues des séquenceurs (*cloud*).

Les tests DPNI disponibles en 2015 peuvent inclure en sus du dépistage de la T21, le dépistage d'autres anomalies chromosomiques comme la trisomie 18 ou 13 (pour lequel le test DPNI est moins performant) mais également de dysgonosomies (45,X ; 47,XXX ; 47,XXY ; 47,XYY). Cette problématique nécessite une évaluation spécifique de la performance des tests DPNI dans le dépistage de ces autres anomalies chromosomiques et une analyse de l'impact organisationnel de l'introduction de ces dépistages. De surcroît, elle élargit le débat éthique en termes d'impact de l'étude du génome foetal sur les pratiques médicales (notamment les IMG), sur le libre-arbitre et sur la préférence des femmes enceintes. Cette question ne sera pas traitée dans ce rapport / est hors champ de l'évaluation

### Recommandations internationales

Les pratiques de dépistage sont hétérogènes dans le monde et sont soumises à des contraintes économiques, culturelles, sociales et éthiques. La plupart des pays européens proposent un dépistage de la T21 à toutes les femmes enceintes par un test combiné au 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse ou, à défaut, un dosage de marqueurs sériques au 2<sup>ème</sup> trimestre.

Les recommandations internationales sur la place des tests DPNI dans la stratégie de dépistage publiées entre 2010 et 2015 concluent pour la plupart à une utilisation en 2<sup>nde</sup> ligne, après la procédure de dépistage combiné, et préconisent de réserver les tests DPNI aux femmes ayant un risque élevé de T21.

Un groupement international d'experts (FIGO) a recommandé l'utilisation des tests DPNI en 2<sup>nde</sup> intention pour les femmes ayant un risque « intermédiaire » de T21 (risque calculé > 1/2500).

La Suisse propose une prise en charge financière de ces tests pour les femmes enceintes chez qui le dépistage combiné a mis en évidence un niveau de risque de T21 > 1/1000.

L'Italie est le seul pays à préconiser l'utilisation des tests DPNI en 1<sup>ère</sup> ligne en remplacement de la stratégie de dépistage en cours.

### Conclusion

L'objet de ce rapport en 2 volets est d'évaluer la pertinence de mise en place d'une stratégie de dépistage de la trisomie 21 intégrant les tests DPNI et de discuter de ses modalités de mise en œuvre (place dans la stratégie, coût de mise en œuvre, aspects éthiques et organisationnels).

Le volet 1 avait pour objet de rappeler le contexte du dépistage de la trisomie 21 en France, de présenter un descriptif technique des tests DPNI, d'évaluer la performance intrinsèque de ces tests et d'analyser les modalités de dépistage au niveau international. L'analyse des performances des tests DPNI montre que ce sont des tests performants pour lesquels il est pertinent d'évaluer l'efficacité de leur introduction dans la stratégie de dépistage de la trisomie 21 ayant cours en France en 2015.

Dans le volet 2, les différents enjeux suivants seront discutés :

- enjeux de santé publique : résultats attendus de la stratégie de dépistage fonction de la place des tests dans la stratégie thérapeutique et donc de la population concernée.
- enjeux économiques : efficacité attendue des tests génétiques non invasifs en fonction de sa place dans la stratégie de dépistage.
- enjeux éthiques : mises en exergue des principaux désaccords raisonnables et enjeux éthiques selon différentes options possibles concernant la place du test.
- enjeux organisationnels : difficultés organisationnelles à prendre en compte selon la place du test, maintien de l'assurance qualité de la procédure de dépistage.

## Perspectives

Quatre projets, deux français et un canadien, ayant pour objet d'évaluer la mise en situation réelle d'une stratégie de dépistage intégrant les tests DPNI, sont en cours.

- 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 (69 centres en France) randomisée qui a pour objet d'évaluer l'utilisation des tests DPNI chez les femmes enceintes à haut risque de T21 (défini par un seuil de risque au test combiné de  $> 1/250$ ). Le but de l'étude est d'évaluer l'impact du DPNI sur le nombre de prélèvements invasifs et leurs complications (le projet prévoit cependant qu'un prélèvement invasif sera proposé en cas d'échec technique ou chez les femmes ayant un DPNI négatif mais qui ne seront pas rassurées ou en cas d'anomalie échographique fœtale découverte en cours de suivi, ou chez les femmes non éligibles d'emblée du fait de particularités de la mesure de la clarté nucale ou des marqueurs sanguins). Le projet prévoit également : 1) d'analyser, par l'intermédiaire de questionnaire 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 DPNI ; 2) d'évaluer l'effet de l'absence d'information sur le caryotype du fœtus (donc des potentielles autres anomalies chromosomiques fœtales) ; 3) d'évaluer l'impact économique de l'intégration des tests DPNI dans la stratégie de dépistage de la T21 ; 4) d'évaluer l'impact de l'introduction des tests DPNI sur les pratiques médicales prénatales.
- Le projet DEPOSA, coordonné par le Pr A Benachi à l'hôpital Antoine Béchère, (promoteur AP-HP dans le cadre d'un partenariat de recherche AP-HP/CERBA) est une étude prospective interventionnelle multicentrique qui a pour objet d'évaluer l'utilisation d'un test DPNI réalisé en même temps que la procédure de dépistage de routine par les marqueurs sériques. Deux populations à bas risque seront étudiées dont une population de femmes ayant bénéficié d'une procédure d'assistance médicalisée à la procréation. Ce projet permettra : 1) l'évaluation des performances du test dans ces populations ; 2) l'analyse du choix des femmes enceintes en fonction des résultats des deux tests et de leur contexte procréatif ; 3) l'évaluation de l'acceptation de la non réalisation d'un caryotype et de du risque de passer à côté d'une anomalie chromosomique autre que T21, 18 et 13 ; 4) d'estimer le nombre de prélèvements évités par l'utilisation du DPNI et le nombre d'échographies supplémentaires ( $> 3$ ) générées par cette nouvelle modalité de prise en charge ; 5) de proposer une conduite à tenir en cas de valeurs extrêmes du dépistage par les marqueurs sériques.
- Le projet PEGASE (Personnalisation par la Génomique du dépistage des Aneuploïdies dans le Sang maternel) est une étude canadienne multicentrique sur l'intégration des tests DPNI dans le dépistage de la T21 chez les femmes enceintes (entre 10 et 23 semaines de grossesse) considérées à haut risque sur l'un des critères suivants: âge  $\geq 40$  ans à l'accouchement, dépistage « standard » positif, anomalie fœtale à l'échographie, antécédent de grossesse avec un fœtus T21, mère ou père porteur d'une translocation sur le chromosome 21. Les objectifs de cette étude sont les suivants : 1) comparer en situation de dépistage réel les différentes méthodes de tests DPNI ; 2) évaluer le rapport coût-

efficacité des algorithmes des tests DPNI ; 3) analyser les problématiques éthiques, juridiques et sociales liées à l'introduction des tests DPNI ; 4) développer des outils d'aide à la décision destinés aux couples et des outils de formation pour les médecins.

- Une étude du NHS (National Health Service) dont le protocole a été publié en 2014 a pour objet d'évaluer l'intégration des tests DPNI dans le programme de dépistage de la trisomie 21 au Royaume-Uni (130). Les tests DPNI seront proposés en 2<sup>de</sup> ligne chez les femmes enceintes ayant un niveau de risque de T21 intermédiaire (compris entre 1/1000 et 1/151) ainsi qu'aux femmes ayant un risque élevé (risque >1/150). Dans le cadre de cette étude il est prévu de faire une évaluation économique de la stratégie de dépistage, de l'acceptation et de la préférence des femmes.

## Abréviations

<b>ADN</b>	.....	Acide désoxyribonucléique
<b>ABA</b>	.....	Association des biologistes agréés
<b>ADN</b>	.....	Acide désoxyribonucléique
<b>BDSP</b>	.....	Banque de données en santé publique
<b>CEESP</b>	.....	Commission évaluation économique et santé publique
<b>CN</b>	.....	Clarté nucale
<b>DANSR</b>	.....	Digital analysis of selected regions (analyse digitale de régions sélectionnées)
<b>DPNI</b>	.....	Dépistage prénatal non-invasif
<b>DREES</b>	.....	Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques
<b>FN</b>	.....	Faux négatifs
<b>FP</b>	.....	Faux positifs
<b>hCG</b>	.....	Human chorionic gonadotrophine
<b>IMC</b>	.....	Indice de masse corporelle
<b>IMG</b>	.....	Interruption Médicale de Grossesse
<b>Inserm</b>	.....	Institut national de la santé et de la recherche médicale
<b>InVS</b>	.....	Institut de veille sanitaire
<b>LCC</b>	.....	Longueur cranio-caudale
<b>MoM</b>	.....	Multiple de la médiane
<b>MPS</b>	.....	Massively-Parallel Sequencing
<b>MS</b>	.....	Marqueurs sériques
<b>NABM</b>	.....	Nomenclature des actes de biologie médicale
<b>NHS</b>	.....	National Health Service
<b>NIPT</b>	.....	Non-invasive prenatal testing (test prénatal non invasif)
<b>PAPP-A</b>	.....	Pregnancy associated plasma protein A
<b>PCR</b>	.....	Polymerase chain reaction (Réaction en chaîne par polymérase)
<b>PMSI</b>	.....	Programme de médicalisation des systèmes d'information
<b>PVC</b>	.....	Prélèvement des villosités choriales
<b>QUADAS</b>	.....	Quality assessment tool for diagnostic accuracy studies
<b>ROC</b>	.....	Receiver operating characteristics
<b>RUM</b>	.....	Résumés d'unité médicale
<b>RV-</b>	.....	Rapport de vraisemblance négatif
<b>RV+</b>	.....	Rapport de vraisemblance positif
<b>SA</b>	.....	Semaines d'aménorrhée
<b>Se</b>	.....	Sensibilité
<b>SEESP</b>	.....	Service Évaluation économique et de santé publique
<b>SNP</b>	.....	Single nucleotide polymorphysm sequencing
<b>Sp</b>	.....	Spécificité
<b>β-hCG</b>	.....	Human chorionic gonadotrophine

**STIC** ..... Soutien aux Techniques Innovantes et Coûteuses  
**T21** ..... Trisomie 21  
**VN** ..... Vrais négatifs  
**VP** ..... Vrais positifs  
**VPN** ..... Valeur prédictive négative  
**VPP** ..... Valeur prédictive positive

## Glossaire

### Aneuploïdie

Correspond à une anomalie du nombre de chromosomes.

### Euploïdie

Correspond au fait d'avoir un nombre de chromosome normal (46 chromosomes dans l'espèce humaine).

### Faux négatifs

Ensemble des femmes dont le fœtus est atteint de trisomie 21 et qui n'ont pas été détectées « à risque » lors du dépistage (dépistage négatif – diagnostic de trisomie 21 posé ultérieurement).

### Faux positifs

Ensemble des femmes dont le fœtus n'est pas trisomique mais qui sont détectées « à risque » lors du dépistage (dépistage positif – diagnostic de trisomie 21 non confirmé).

### Fraction placentaire

Proportion d'ADN fœtal libre rapporté à l'ADN total libre dans la circulation sanguine maternelle.

### Taux de détection

Ce taux correspond à la **sensibilité** du test, c'est-à-dire au pourcentage de femmes considérées à risque parmi les femmes porteuses d'un fœtus T 21. Ce taux est indépendant de la prévalence de la trisomie 21 en population, mais augmente avec l'âge maternel dans la mesure où le risque lié à l'âge est inclus dans le calcul de risque du test.

### Taux de faux positifs

C'est le pourcentage de femmes considérées « à risque » lors du dépistage (faux positifs) alors que le fœtus n'est pas trisomique. Il est égal à :  $1 - \text{spécificité}$  du test de dépistage. Ce taux est indépendant de la prévalence de la trisomie 21 en population, mais augmente avec l'âge maternel dans la mesure où le risque lié à l'âge est inclus dans le calcul de risque du test.

### Taux de tests de dépistage positifs

C'est le pourcentage de tests positifs, correspondant à la somme des vrais positifs et des faux positifs, parmi l'ensemble des tests de dépistage réalisés. Ce critère doit être pris en compte quand la proportion des vrais positifs devient une part importante de l'ensemble des tests positifs. Dans cette situation, le taux de tests de dépistage positifs peut être nettement supérieur au taux de faux positifs.

### Valeur prédictive positive

C'est la proportion de femmes porteuses d'un fœtus atteint de trisomie 21 parmi l'ensemble des femmes considérées comme à risque. La VPP dépend de la prévalence de la trisomie 21 en population et des performances intrinsèques du test de dépistage.

## Bibliographie

1. Snijders RJ, Holzgreve W, Cuckle H, Nicolaidis KH. Maternal age-specific risks for trisomies at 9-14 weeks' gestation. *Prenat Diagn* 1994;14(7):543-52.
2. Herman A, Dreazen E, Herman AM, Batukan CEM, Holzgreve W, Tercanli S. Bedside estimation of Down syndrome risk during first-trimester ultrasound screening. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;20(5):468-75.
3. Agence de la biomédecine. Diagnostic prénatal 2013. Rapport médical et scientifique de l'assistance médicale à la procréation et de la génétique humaine en France. Saint-Denis La Plaine: ABM; 2014.  
[http://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2014/donnees/diag-prenat/01-diag\\_prenat/pdf/dpn.pdf](http://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2014/donnees/diag-prenat/01-diag_prenat/pdf/dpn.pdf)
4. 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>
5. 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](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/rapport_evaluation_des_strategies_de_depistage_de_la_trisomie_21.pdf)
6. Direction de la recherche des études de l'évaluation et des statistiques, Institut national de la santé et de la recherche médicale, Blondel B, Kermarrec M. Enquête nationale périnatale 2010. Les naissances en 2010 et leur évolution depuis 2003. Paris: DREES; 2011.  
[http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Les\\_naissances\\_en\\_2010\\_et\\_leur\\_evolution\\_depuis\\_2003.pdf](http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Les_naissances_en_2010_et_leur_evolution_depuis_2003.pdf)
7. Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, *et al.* QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med* 2011;155(8):529-36.
8. Pellestor F, Anahory T, Hamamah S. Effect of maternal age on the frequency of cytogenetic abnormalities in human oocytes. *Cytogenet Genome Res* 2005;111(3-4):206-12.
9. Penrose LS. The relative effects of paternal and maternal age in mongolism. *J Genet* 1933;27(2):219-24.
10. De Souza E, Halliday J, Chan A, Bower C, Morris JK. Recurrence risks for trisomies 13, 18, and 21. *Am J Med Genet A* 2009;149A(12):2716-22.
11. Morris JK, Mutton DE, Alberman E. Recurrences of free trisomy 21: analysis of data from the National Down Syndrome Cytogenetic Register. *Prenat Diagn* 2005;25(12):1120-8.
12. Warburton D, Dallaire L, Thangavelu M, Ross L, Levin B, Kline J. Trisomy recurrence: a reconsideration based on North American data. *Am J Hum Genet* 2004;75(3):376-85.
13. Rousseau T, Amar E, Ferdynus C, Thauvin-Robinet C, Gouyon JB, Sagot P. Variations de prévalence de la trisomie 21 en population française entre 1978 et 2005. *J Gynécol Obstet Biol Reprod* 2010;39(4):290-6.
14. Loane M, Morris JK, Addor MC, Arriola L, Budd J, Doray B, *et al.* Twenty-year trends in the prevalence of Down syndrome and other trisomies in Europe: impact of maternal age and prenatal screening. *Eur J Hum Genet* 2013;21(1):27-33.
15. International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research. Annual report 2009 with data for 2007. Roma: ICBDSR; 2009.  
<http://www.icbdsr.org/filebank/documents/ar2005/Report2009.pdf>
16. Arrêté du 23 janvier 1997 modifiant l'arrêté du 3 avril 1985 fixant la Nomenclature des actes de biologie médicale. *Journal Officiel* 1997;26 janvier(22).
17. Arrêté du 11 février 1999 modifiant l'arrêté du 3 avril 1985 fixant la Nomenclature des actes de biologie médicale *Journal Officiel* 1999;16 février(39).
18. 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 *Journal Officiel* 2009;3 juillet(152).
19. Arrêté du 23 juin 2009 relatif à l'information, à la demande et au consentement de la femme enceinte à

la réalisation d'une analyse portant sur les marqueurs sériques maternels et à la réalisation du prélèvement et des analyses en vue d'un diagnostic prénatal in utero prévues à l'article R. 2131-1 du code de la santé publique Journal Officiel 2009;3 juillet (152).

20. Arrêté du 19 février 2010 modifiant l'arrêté du 23 juin 2009 relatif à l'information, à la demande et au consentement de la femme enceinte à la réalisation d'une analyse portant sur les marqueurs sériques maternels et à la réalisation du prélèvement et des analyses en vue d'établir un diagnostic prénatal in utero prévues à l'article R. 2131-1 du code de la santé publique Journal Officiel 2010;2 mars(51).

21. Arrêté du 19 février 2010 modifiant 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. Journal Officiel 2010;3 mars(52).

22. Arrêté du 27 mai 2013 modifiant 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 Journal Officiel 2013;27 mai(134).

23. Arrêté du 14 janvier 2014 fixant le modèle des documents mentionnés au III de l'article R. 2131-2 du code de la santé publique Journal Officiel 2014;16 janvier(13).

24. 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.

25. 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.

26. Weingertner AS, Trieu NT, Kohler M, Viville B, Levy G, Montaya Y, *et al.* Dépistage combiné de la trisomie 21 au premier trimestre : à propos de cinq ans d'expérience prospective multicentrique. J Gynécol Obstet Biol Reprod 2010;39(5):353-61.

27. Pessione F, Simon-Bouy B, Zebina A, Levy P, Royère D. Évaluation du dépistage prénatal de la trisomie 21 en France, 2009-2012. BEH 2015;(15-16):272-7.

28. 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.

29. Société des obstétriciens et gynécologues du Canada. Interventions et techniques de diagnostic prénatal visant l'obtention d'un prélèvement fœtal à des fins diagnostiques : Risques et avantages pour la mère et le fœtus. J Obstet Gynaecol Can 2015;37(7):s1-7.

30. Agence de la biomédecine. Evaluation nationale de la mise en place du dépistage combiné de la trisomie 21 au 1er trimestre. 2009-2013. Rapport final. Saint Denis La Plaine: ABM; 2014.

31. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Annales du Contrôle National de Qualité des analyses de biologie médicale. Marqueurs sériques maternels de la trisomie 21. Saint Denis: ANSM; 2014.

[http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/6f7fd11da6079716d0e32f6137928360.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/6f7fd11da6079716d0e32f6137928360.pdf)

32. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Evaluation des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* impliqués dans le calcul de risque de trisomie 21 fœtale (logiciels + réactifs). Saint Denis: AFSSAPS; 2010.

[http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/1b054dbc2b92f5a769d879f3c170b061.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/1b054dbc2b92f5a769d879f3c170b061.pdf)

33. Ekelund CK, Jørgensen FS, Petersen OB, Sundberg K, Tabor A. Impact of a new national screening policy for Down's syndrome in Denmark: population based cohort study. BMJ 2008;337:a2547.

34. Peuhkurinen S, Laitinen P, Honkasalo T, Ryyanen M, Marttala J. Comparison of combined, biochemical and nuchal translucency screening for Down syndrome in first trimester in Northern Finland. Acta Obstet Gynecol Scand 2013;92(7):769-74.

35. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Concept paper : le séquençage à haut débit. Méthodes et enjeux en médecine, pharmacologie et toxicologie. Saint-Denis: AFSSAPS; 2011.

[http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/0edd877424b6f7301df42c2aff2a9a5a.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/0edd877424b6f7301df42c2aff2a9a5a.pdf)

36. JP Morgan North America Equity Research, Peterson TW, Nam SJ, Darby A. Next Gen Sequencing Survey [En ligne] 2010.

<http://www.genomicslawreport.com/wp-content/uploads/2011/04/JP-Morgan-NGS-Report.pdf>

37. Mardis ER. Next-generation DNA sequencing methods. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2008;9:387-402.
38. Wang E, Batey A, Struble C, Musci T, Song K, Oliphant A. Gestational age and maternal weight effects on fetal cell-free DNA in maternal plasma. *Prenat Diagn* 2013;33(7):662-6.
39. Ashoor G, Syngelaki A, Poon LC, Rezende JC, Nicolaides KH. Fetal fraction in maternal plasma cell-free DNA at 11-13 weeks' gestation: relation to maternal and fetal characteristics. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013;41(1):26-32.
40. Boon EMJ, Faas BHW. Benefits and limitations of whole genome versus targeted approaches for noninvasive prenatal testing for fetal aneuploidies. *Prenat Diagn* 2013;33(6):563-8.
41. Zhang J, Chiodini R, Badr A, Zhang G. The impact of next-generation sequencing on genomics. *J Genet Genomics* 2011;38(3):95-109.
42. Canick JA, Palomaki GE, Kloza EM, Lambert-Messerlian GM, Haddow JE. The impact of maternal plasma DNA fetal fraction on next generation sequencing tests for common fetal aneuploidies. *Prenat Diagn* 2013;33(7):667-74.
43. De Smet C. Place du test non invasif de la trisomie 21 fœtale dans le suivi de grossesse : évaluation diagnostique au sein de la stratégie de dépistage actuelle : revue de la littérature entre 1997-2014 [mémoire]. Aix-Marseille: Faculté de médecine; 2014.
44. Bole-Feysot C, Plateforme génomique Imagine. Le séquençage de nouvelle génération [En ligne] 2014. <http://www.math-info.univ-paris5.fr/~rozen/Analyse-Genome-Tumoral/Exposes%202014/Christine-BOLE-FEYSOT.pdf>
45. Costa JM. Analyse de l'ADN fœtal dans le sang maternel : application à la trisomie 21. 5èmes journées de biologie praticienne, Mazagan, 4-5 avril 2014. Cergy Pontoise: Laboratoire Cerba; 2014.
46. Chan KC, Zhang J, Hui AB, Wong N, Lau TK, Leung TN, *et al.* Size distributions of maternal and fetal DNA in maternal plasma. *Clin Chem* 2004;50(1):88-92.
47. Chan KC, Yeung SW, Lui WB, Rainer TH, Lo YM. Effects of preanalytical factors on the molecular size of cell-free DNA in blood. *Clin Chem* 2005;51(4):781-4.
48. Fan HC, Blumenfeld YJ, Chitkara U, Hudgins L, Quake SR. Noninvasive diagnosis of fetal aneuploidy by shotgun sequencing DNA from maternal blood. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105(42):16266-71.
49. Lo YM, Chan KC, Sun H, Chen EZ, Jiang P, Lun FM, *et al.* Maternal plasma DNA sequencing reveals the genome-wide genetic and mutational profile of the fetus. *Sci Transl Med* 2010;2(61):61ra91.
50. Hudecova I, Sahota D, Heung MM, Jin Y, Lee WS, Leung TY, *et al.* Maternal plasma fetal DNA fractions in pregnancies with low and high risks for fetal chromosomal aneuploidies. *PLoS One* 2014;9(2):e88484.
51. Yu SCY, Chan KCA, Zheng YWL, Jiang P, Liao GJW, Sun H, *et al.* Size-based molecular diagnostics using plasma DNA for noninvasive prenatal testing. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014;111(23):8583-8.
52. Grobman W. Non-invasive prenatal testing: a consumer's guide. Dans: Annual Medical Genomics Symposium 2013. <http://www.illinoisgenetics.org/web/wp-content/uploads/2013/02/Grobman-Non-invasive-prenatal-testing-update.pdf>
53. Wong D, Moturi S, Angkachatchai V, Mueller R, DeSantis G, van den Boom D, *et al.* Optimizing blood collection, transport and storage conditions for cell free DNA increases access to prenatal testing. *Clin Biochem* 2013;46(12):1099-104.
54. Arrêté n°932 CM du 9 juillet 2015 portant modification de l'arrêté n°42 CM du 12 janvier 2012 modifié fixant la nomenclature des actes de biologie médicale de Polynésie française. *Journal Officiel de la Polynésie française* 2015;17 juillet.
55. Gil MM, Akolekar R, Quezada MS, Bregant B, Nicolaides KH. Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for aneuploidies: meta-analysis. *Fetal Diagn Ther* 2014;35(3):156-73.
56. Gil MM, Quezada MS, Revello R, Akolekar R, Nicolaides 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.
57. 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.

58. 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.
59. Comas C, Echevarria M, Rodríguez MA, Prats P, Rodríguez I, Serra B. Initial experience with non-invasive prenatal testing of cell-free DNA for major chromosomal anomalies in a clinical setting. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2014:1-6.
60. 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.
61. 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.
62. 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.
63. Quezada MS, Gil MM, Francisco C, Oròsz G, Nicolaides KH. Screening for trisomies 21, 18 and 13 by cell-free DNA analysis of maternal blood at 10-11 weeks' gestation and the combined test at 11-13 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015;45(1):36-41.
64. 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.
65. 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.
66. Guex N, Iseli C, Syngelaki A, Deluen C, Pescia G, Nicolaides KH, *et al.* A robust second-generation genome-wide test for fetal aneuploidy based on shotgun sequencing cell-free DNA in maternal blood. *Prenat Diagn* 2013;33(7):707-10.
67. 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.
68. 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.
69. 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.
70. 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.
71. 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.
72. 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.
73. Sehnert AJ, Rhee B, Comstock D, de Feo E, Heilek G, Burke J, *et al.* Optimal detection of fetal chromosomal abnormalities by massively parallel DNA sequencing of cell-free fetal DNA from maternal blood. *Clin Chem* 2011;57(7):1042-9.
74. Nicolaides 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.
75. 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.
76. Jiang F, Ren J, Chen F, Zhou Y, Xie J, Dan S, *et al.* Noninvasive Fetal Trisomy (NIFTY) test: an advanced noninvasive prenatal diagnosis methodology for fetal autosomal and sex chromosomal aneuploidies. *BMC Med Genomics* 2012;5:57.

77. Lau TK, Chen F, Pan X, Pooh RK, Jiang F, Li Y, *et al.* Noninvasive prenatal diagnosis of common fetal chromosomal aneuploidies by maternal plasma DNA sequencing. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012;25(8):1370-4.
78. Nicolaides 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.
79. 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.
80. 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.
81. 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.
82. Deeks JJ. Systematic reviews in health care: Systematic reviews of evaluations of diagnostic and screening tests. *BMJ* 2001;323(7305):157-62.
83. Macaskill P, Gatsonis C, Deeks JJ, Harbord R, Takwoingi Y. Chapter 10: Analysing and presenting results. Dans: Deeks JJ, Bossuyt PM, Gatsonis C, ed. *Cochrane handbook for systematic reviews of diagnostic test accuracy. Version 1.0: The Cochrane Collaboration; 2010.*  
<http://dta.cochrane.org/sites/dta.cochrane.org/files/uploads/Chapter%2010%20-%20Version%201.0.pdf>
84. Reitsma JB, Moons KG, Bossuyt PM, Linnert K. Systematic reviews of studies quantifying the accuracy of diagnostic tests and markers. *Clin Chem* 2012;58(11):1534-45.
85. Reitsma JB, Glas AS, Rutjes AW, Scholten RJ, Bossuyt PM, Zwinderman AH. Bivariate analysis of sensitivity and specificity produces informative summary measures in diagnostic reviews. *J Clin Epidemiol* 2005;58(10):982-90.
86. Norton ME, Jacobsson B, Swamy GK, Laurent LC, Ranzini AC, Brar H, *et al.* Cell-free DNA Analysis for Noninvasive Examination of Trisomy. *N Engl J Med* 2015;372(17):1589-97.
87. 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.
88. Alberti A, Salomon LJ, Le Lorc'h M, Couloux A, Bussi eres 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.
89. 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.
90. Willems PJ, Dierickx H, Vandenakker E, Bekedam D, Segers N, Debouille 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.
91. Norton ME, Jelliffe-Pawlowski LL, Currier RJ. Chromosome abnormalities detected by current prenatal screening and noninvasive prenatal testing. *Obstet Gynecol* 2014;124(5):979-86.
92. 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.
93. Gil MM, Quezada MS, Bregant B, Ferraro M, Nicolaides KH. Implementation of maternal blood cell-free DNA testing in early screening for aneuploidies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013;42(1):34-40.
94. 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.
95. 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.
96. Futch T, Spinosa J, Bhatt S, de Feo E, Rava RP, Sehnert AJ. Initial clinical laboratory experience in non-invasive prenatal testing for fetal aneuploidy from ma-

- ternal plasma DNA samples. *Prenat Diagn* 2013;33(6):569-74.
97. Lau TK, Cheung SW, Lo PSS, Pursley AN, Chan MK, Jiang F, *et al.* Non-invasive prenatal testing for fetal chromosomal abnormalities by low-coverage whole-genome sequencing of maternal plasma DNA: review of 1982 consecutive cases in a single center. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014;43(3):254-64.
98. Sago H, Sekizawa A. Nationwide demonstration project of next-generation sequencing of cell-free DNA in maternal plasma in Japan: 1-year experience. *Prenat Diagn* 2015;35(4):331-6.
99. Wang JC, Sahoo T, Schonberg S, Kopita KA, Ross L, Patek K, *et al.* Discordant noninvasive prenatal testing and cytogenetic results: a study of 109 consecutive cases. *Genet Med* 2015;17(3):234-6.
100. Bevilacqua E, Gil MM, Nicolaidis KH, Ordonez E, Cirigliano V, Dierickx H, *et al.* Performance of screening for aneuploidies by cell-free DNA analysis of maternal blood in twin pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015;45(1):61-6.
101. Meck JM, Dugan EK, Matyakhina L, Aviram A, Trunca C, Pineda-Alvarez D, *et al.* Noninvasive prenatal screening for aneuploidy: positive predictive values based on cytogenetic findings. *Am J Obstet Gynecol* 2015;213(2):214.e1-5.
102. Stokowski R, Wang E, White K, Batey A, Jacobsson B, Brar H, *et al.* Clinical performance of non-invasive prenatal testing (NIPT) using targeted cell-free DNA analysis in maternal plasma with microarrays or next generation sequencing (NGS) is consistent across multiple controlled clinical studies. *Prenat Diagn* 2015.
103. Vassy C, Rosman S, Rousseau B. From policy making to service use. Down's syndrome antenatal screening in England, France and the Netherlands. *Soc Sci Med* 2014;106:67-74.
104. 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](http://www.coe.int/t/dg3/healthbioethic/Source/INF_2010_6_dpdpn_fr.pdf)
105. European Surveillance of Congenital Anomalies. Prenatal screening policies in Europe. Antrim: EURO-CAT; 2010. <http://www.eurocat-network.eu/content/Special-Report-Prenatal-Screening-Policies.pdf>
106. 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.
107. Health Policy Advisory Committee on Technology. Non-invasive prenatal testing (NIPT). Technology brief. Brisbane: State of Queensland; 2013. <http://www.health.qld.gov.au/healthpact/docs/briefs/WP142.pdf>
108. 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. <http://www.ranzcog.edu.au/doc/prenatal-screening-chromosomal-abnormalities.html>.
109. 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](https://kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/KCE_222_Non_invasive_prenatal_%20test_Report.pdf)
110. Conseil supérieur de la santé Belge. 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. Bruxelles: CSS; 2014. [http://www.health.belgium.be/internet2Prd/groups/public/@public/@shc/documents/ie2divers/19095725\\_fr.pdf](http://www.health.belgium.be/internet2Prd/groups/public/@public/@shc/documents/ie2divers/19095725_fr.pdf)
111. 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](http://www.ihe.ca/download/first_and_second_trimester_prenatal_screening_update.pdf)
112. 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.
113. BlueCross BlueShield Association. Sequencing-based tests to determine fetal Down syndrome (trisomy 21) from maternal plasma DNA. *Tec Assess Progr* 2013;27(10).
114. California Technology Assessment Forum, Walsh J. Fetal aneuploidy detection by maternal plasma DNA sequencing. San Francisco: CTAF; 2012.

[http://ctaf.org/sites/default/files/assessments/cfDNA%20June%202012\\_0.pdf](http://ctaf.org/sites/default/files/assessments/cfDNA%20June%202012_0.pdf)

115. 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%20Statements/PositionStatement\\_Current\\_8Apr2015.pdf](https://www.ispdhome.org/docs/ISPD/Society%20Statements/PositionStatement_Current_8Apr2015.pdf)

116. 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>

117. Association des cytogénéticiens de langue française. Recommandations de l'ACLF pour le dépistage non invasif des anomalies chromosomiques fœtales. Reims: ACLF; 2015.

<http://www.eaclf.org/docs/recommandation-ACLF-DPNI-V1.pdf>

118. 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.

119. 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.

120. 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](http://www.sego.es/Content/pdf/Best_practice_advice-July_2014.pdf)

121. 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 [poster]. 12th HTAi annual meeting, Oslo, 15-17 June 2015 ; 2015.

122. 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.

123. Health Council of the Netherlands. Population Screening Act: noninvasive prenatal test for increased risk of trisomy. Executive summary. The Hague: HCN; 2013.

[http://www.gr.nl/sites/default/files/summary\\_201335NIP\\_T\\_bij\\_verhoogd\\_risico\\_op\\_trisomie.pdf](http://www.gr.nl/sites/default/files/summary_201335NIP_T_bij_verhoogd_risico_op_trisomie.pdf)

124. 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](https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/sip_15_04032014.pdf)

125. Société suisse de génétique médicale. Avis de la SSGM au sujet du dépistage prénatal non-invasif (DPNI) [En ligne] 2014.

[http://www.sgmq.ch/user\\_files/images/Committee%20opinion%20DPNI\\_French\\_SGMG\\_final.pdf](http://www.sgmq.ch/user_files/images/Committee%20opinion%20DPNI_French_SGMG_final.pdf)

126. 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>

127. Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé. Questions éthiques associées au développement des tests génétiques fœtaux sur sang maternel. Avis n°120. Paris: CCNE; 2013.

<http://www.ccne-ethique.fr/sites/default/files/publications/avis-120.pdf>

128. 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. *Bull Méd Suisses* 2012;93(48):1784.

129. Office fédéral de la santé publique. Dépistage prénatal de la trisomie. Berne: OFSP; 2015.

<http://www.news.admin.ch/NSBSubscriber/message/attachments/40279.pdf>

130. Hill M, Wright D, Daley R, Lewis C, McKay F, Mason S, *et al.* Evaluation of non-invasive prenatal testing (NIPT) for aneuploidy in an NHS setting: a relia-

ble accurate prenatal non-invasive diagnosis (RAPID) protocol. BMC Pregnancy Childbirth 2014;14:229.

## **Annexe 1. Avis de la CEESP sur la feuille de route du volet 1**

La feuille de route du projet a été présentée en Commission évaluation économique et santé publique (CEESP) le 25 mai 2015. La feuille de route proposée a identifié deux volets : le premier sur la performance des tests DPNI de la T21, le second sur la stratégie de dépistage et ses aspects éthiques.

### **Avis sur la méthode de travail et la feuille de route du volet 1**

La CEESP a émis les avis suivants :

- La distinction entre les deux volets paraît cohérente et pertinente même s'il sera peut être difficile de les dissocier.
- L'importance, ou même le caractère éventuellement majeur, de l'innovation représentée par les tests DPNI devra être précisément documentée, en termes de bénéfice pour les parents et d'efficacité. Cet aspect d'efficacité est identifié dans le volet 2.
- Concernant le premier volet, au vu de la contrainte temporelle mise en avant, la méthode par revue de la littérature et la période retenue 2010-2015 paraissent pertinentes.

La CEESP a mis en avant les points critiques suivants :

- la méthodologie retenue est celle de la revue de littérature qui a l'avantage de la maîtrise du calendrier mais l'inconvénient d'une procédure fermée, sans interaction avec des experts ou parties-prenantes ;
- la revue de la littérature permettra-t-elle d'identifier ou d'isoler les résultats des tests en termes de validité interne (sensibilité, spécificité) indépendamment des contextes, des groupes à risques (avec prévalences variables de la T21) ou des stratégies de dépistage ;
- la procédure standard de dépistage repose sur l'indication d'une confirmation diagnostique à partir d'un seuil de risque pour le fœtus d'être porteur d'une T21 ( $\geq 1/250$ ). Un rappel du rationnel de ce seuil de risque serait utile ;
- les résultats de l'étude française multicentrique SAFE 21, destinée à évaluer l'utilité clinique en pratique courante et l'impact médico-économique du dépistage de la T21, risquent de ne pas être disponibles pour ce volet 1 ;
- l'évaluation n'inclut pas d'analyse du marché des tests génétiques, alors que celui-ci semble fortement concurrentiel.

### **Discussion sémantique**

Lors de la présentation en commission CEESP le 26 mai 2015, la terminologie utilisée pour les tests DPNI (dépistage prénatal non-invasif) a été discutée. En particulier, la question du caractère dit non invasif de ces tests, par contraste avec l'amniocentèse ou la choriocentèse a été soulevée. Les prélèvements sanguins sont considérés en général et de manière consensuelle comme non-invasifs ou peu invasifs bien qu'ils impliquent au sens strict une effraction de la peau. De ce fait, il est courant dans la littérature de qualifier les tests DPNI comme étant non invasifs. La CEESP a cependant rappelé que, si la stratégie de dépistage utilise le test DPNI de la T21 et que ce test est positif, il sera nécessaire de réaliser un caryotype, après amniocentèse ou choriocentèse, pour confirmer le diagnostic, car les tests DPNI de la T21 ne sont pas des tests diagnostiques.

Il pourrait être proposé comme terminologie pour désigner les tests DPNI l'appellation suivante : dépistage génétique de la T21 par l'analyse de l'ADN libre circulant.

## Annexe 2. Recherche documentaire

### 1 - 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 30 présente la stratégie de recherche dans la base de données Medline. Dans cette table, des références doublons peuvent être présentes entre les différents thèmes et/ou types de d'études.

**Tableau 30 Stratégie de recherche dans la base de données Medline**

Type d'étude / sujet Termes utilisés	Période	Nombre de références
<b>Dépistage de la trisomie 21</b>		
<b>Recommandations</b>	01/2006 – 05/2015	<b>23</b>
Etape 1 Down Syndrome/de OR (down syndrome* OR down's syndrome* OR downs syndrome* OR mongolism OR trisomy 21)/ti,ab		
ET		
Etape 2 (Mass Screening OR Diagnosis OR Prenatal Diagnosis OR Ultrasonography, Prenatal OR Cervical Length Measurement OR Nuchal Translucency Measurement OR Biological Markers 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 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 choriongonin 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 (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		
<b>Performance du test prénatal non-invasif dans le dépistage de la trisomie 21</b>		
<b>Recommandations</b>	01/2006 – 05/2015	<b>3</b>
Etape 1		
ET		
Etape 4 (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* OR NIFTY OR MaterniT21* OR Harmony prenatal test*		

	OR DANSR* OR digital analysis of selected regions OR verify OR Harmony OR Panorama OR PrenaTest OR BambniTest OR informaSeq OR VisibiliT OR Prendia Start OR Praenatest OR DPNI OR test genetique non invasif des trisomies*)/ti,ab OR ((maternal blood OR maternal plasma)/ti AND DNA/ti)		
ET			
Etape 5	(Sensitivity and Specificity OR Limit of Detection OR Reference Standards OR Predictive Value of Tests OR False Positive Reactions OR False Negative Reactions OR Reproducibility of Results OR Observer Variation)/de OR Evaluation Studies/pt OR (performance* OR diagnosis performance* OR false negative* OR false positive* OR predictive value* OR prognostic value OR reliabilit* OR reliable OR reproducibility* OR OR sensibility* OR sensitive OR sensitivit* OR specific OR specificity OR efficient* OR effective* OR accuracy OR evaluat* OR feasible OR feasibility)/ti,ab		
ET			
Etape 3			
<b>Méta-analyses, revues systématiques</b>		01/2006 – 05/2015	<b>4</b>
Etape 1 ET Etape 4 ET Etape 5			
ET			
Etape 6	(metaanalys* OR meta-analys* OR meta analysis OR systematic review* OR systematic overview* OR systematic literature review* OR systematical review* OR systematical overview* OR systematical literature review* OR systematic literature search)/ti OR meta-analysis/pt OR cochrane database syst rev/ta		
<b>Essais contrôlés randomisés</b>		01/2006 – 05/2015	<b>23</b>
Etape 1 ET Etape 4 ET Etape 5			
ET			
Etape 7	(random*/ti OR (randomly OR randomized OR placebo)/ti,ab OR (Random Allocation OR Double-Blind Method OR Single-Blind Method OR Cross-Over Studies)/de OR (randomized controlled trial OR controlled clinical trial)/pt		
<b>Etudes observationnelles</b>		01/2006 – 05/2015	<b>16</b>
Etape 1 ET Etape 4 ET Etape 5			
ET			
Etape 8	(cohort* OR longitudinal stud* OR follow-up stud* OR prospective stud* OR retrospective stud*)/ti OR (Cohort Studies OR Longitudinal Studies OR Follow-Up Studies OR Prospective Studies OR Retrospective Studies)/de		
<b>Essais Clinique non contrôlés, études comparatives</b>		01/2006 – 05/2015	<b>15</b>
Etape 1 ET Etape 4 ET Etape 5			
ET			
Etape 9	(clinical trial* OR comparative stud* OR versus )/ti OR Clinical Trial OR Comparative Study)/pt		
<b>Revues</b>		01/2006 – 05/2015	<b>26</b>
Etape 1 ET Etape 4 ET Etape 5			
ET			
Etape 10	Review/ti OR Review/pt		
<b>Autres types d'études</b>		01/2006 – 05/2015	<b>122</b>
Etape 1 ET Etape 4 ET Etape 5			
SAUF	Etape 3 OU Etape 6 OR Etape 7 OU Etape 8 OR Etape 9 OU Etape 10		
<b>Données épidémiologiques sur le dépistage de la trisomie 21 en France</b>			
<b>Tout type d'étude</b>		01/2006 – 04/2015	<b>23</b>
Etape 1 ET Etape 2			
ET			
Etape 11	(Mortality OR Morbidity OR Prevalence OR Incidence)/de OR epidemiology/subheading OR (mortality OR morbidity OR prevalence OR incidence OR epidemiolog* OR trends)/ti,ab		

de : descriptor ; ti : title ; ab : abstract ; ta : journal title

## 2 – Sites consultés

Agence de la biomédecine  
Association française des ingénieurs biomédicaux  
Bibliothèque médicale Lemanissier  
Catalogue et index des sites médicaux francophones – CISMeF  
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  
Évaluation des technologies de santé pour l'aide à la décision – ETSAD  
Expertise collective INSERM  
Société française de biologie clinique  
Société française de génie biologique et médical  
Société française de médecine générale – SFMG

Adelaide Health Technology Assessment – AHTA  
Agency for Healthcare Research and Quality – AHRQ  
Alberta Heritage Foundation for Medical Research – AHFMR  
Alberta Medical Association  
American College of Medical Genetics and Genomics  
American College of Physicians – ACP  
American Congress of Obstetricians and Gynecologists - ACOG  
Australia and New Zealand Horizon Scanning  
Australian Safety and Efficacy Register of New Interventional Procedures – Surgical – ASERNIPS  
Blue Cross Blue Shield Association – BCBS - Technology Evaluation Center  
BMJ Clinical Evidence  
California Technology Assessment Forum – CTAF  
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health – CADTH  
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 Reviews and Dissemination databases  
Clinical Practice Guidelines Portal  
CMA Infobase  
Cochrane Library  
Euroscan  
Genetic Society of Israel  
Guideline Advisory Committee – GAC  
Guidelines and Protocols Advisory Committee – GPAC  
Guidelines International Network – GIN  
Gynécologie suisse  
Health Services Technology Assessment Text – HSTAT  
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  
International Federation of Gynecology and Obstetrics – FIGO  
International Society for Prenatal Diagnosis  
Medical Services Advisory Committee – MSAC  
National Association for Down Syndrome  
National Coordinating Centre for Health Technology Assessment – NCCHTA  
National Down Syndrome Society  
National Guideline Clearinghouse – NGC  
National Health and Medical Research Council – NHMRC  
National Health Services Evidence  
National Horizon Scanning Centre – NHSC  
National Institute for Health and Clinical Excellence – NICE  
National Society of Genetic Counselors  
New Zealand Guidelines Group – NZGG  
New Zealand Health Technology Assessment – NZHTA

Office fédéral de la santé publique  
Ontario Health Technology Advisory Committee – OHTAC  
Public Health Agency of Canada – Diseases Prevention and Control Guidelines  
Royal College of General Practitioners  
Royal College of Obstetricians and Gynaecologists – RCOG  
Royal College of Pathologists of Australasia  
Scottish Intercollegiate Guidelines Network – SIGN  
Singapore Ministry of Health  
Société des obstétriciens et gynécologues du Canada – SOGC  
Société Suisse de Génétique Médicale – SSGM  
Society for Maternal Fetal Medicine  
Tripdatabase  
U.S. Preventive Services Task Force  
Veterans affairs, Dep. Of Defense Clinical practice guidelines  
West Midlands Health Technology Assessment Collaboration – WMHTA  
World Association of Societies of Pathology and Laboratory Medicine

### **3 - Veille**

En complément, une veille a été réalisée dans Medline jusqu'à fin août 2015, sur la base des équations du tableau 30.

### Annexe 3. Liste détaillée des sources des différentes données épidémiologiques françaises sur la T21 et son dépistage.

Source d'information	Registre des malformations	Enquêtes nationales périnatales	Bilan annuel des laboratoires de cytogénétique et de biochimie prénatale	Bilan des mesures des échographies et les marqueurs sériques
Gestionnaire coordinateur	INSERM, InVS	DREES	ABM	ABM
Objectifs	- Surveillance épidémiologique - Évaluation des politiques de santé publique	- Évaluation des politiques de santé publique	- Évaluation des pratiques et de leur impact	- Évaluation de la qualité des pratiques et de l'organisation
Type de recueil	- Individuel. - Locorégional. - En continu.	- Individuel. - National. - Échantillon annuel	- Agrégé. - National. - Annuel.	- Individuel. - National. - Semestriel.
Type de données	- Données épidémiologiques	- Données épidémiologiques	- Données d'activité de dépistage	- Données d'évaluation de la qualité des pratiques
Période	- 2008 <sup>1</sup> , 2011-2012	- 1995, 1998, 2003, 2010 <sup>2</sup>	- 2007-2013	- 2010-2013
Population d'étude	- Naissances (vivantes ou mort-nés). - IMG pour malformations.	- Naissances (vivantes ou mort-nés). - IMG pour malformations.	- Femmes enceintes.	- 2010-2012 : femme ayant fait un dépistage combiné au 1er trimestre. - À partir du second semestre 2013 : toute femme ayant fait un dépistage de la T 21 (hors grossesse gémellaire)
Origine des données	- Maternité publiques et privées, CPDPN, données du PMSI.	- Maternité publiques et privées, femmes enceintes.	- Laboratoires de cytogénétique et de biochimie prénatale.	- Laboratoires de biochimie prénatale.
Indicateurs produits	- Estimation du nombre de nouveaux porteurs de T21. - Estimation du nombre d'IMG pour T21. - Estimation de la prévalence de la T21.	- Taux d'amniocentèses. - Nombre d'échographies de mesure de la clarté nucale. - Nombre de dépistages sanguins du risque de T21 par région.	- Nombre de femmes dépistées par type de test de dépistage. - Nombre de femmes ayant eu un test positif par test de dépistage. - Valeur prédictive des différents tests de dépistage. - Nombre de femmes ayant eu un diagnostic de fœtus avec T21. - Nombre de diagnostics pré-natals de cas de T21.	- Données par région des mesures (échographies, marqueurs sériques, score de risque de T21). - Analyse des disparités régionales.

† : Ces données n'incluent pas les femmes ne participant pas au dépistage prénatal (refus de participation au dépistage, résultats du test de dépistage ininterprétables).

ABM : Agence de la biomédecine ; CPDPN : Centre pluridisciplinaires de diagnostic prénatal ; 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 ; T21 : Trisomie 21.

## Annexe 4. Fiche d'extraction de données des études incluses dans la méta-analyse HAS

### TYPE D'ÉTUDE

Comparative

Si Oui, quel est le comparateur :

Série appariée (le sujet bénéficie des 2 tests)  Série non appariée  Etude cas-témoin

Prospective

Multicentrique

### TEST DE RÉFÉRENCE

Résultat de la grossesse

Caryotype obtenu par test invasif (amniocentèse ou biopsie des villosités choriales)

Autre :

### TEST DPNI DE LA TRISOMIE 21 ÉVALUÉ

**Nom de marque :**

**Laboratoire :**

- type de technique :  MPS  CSS  SNP

- la technique est-elle décrite avec précision ?  Oui  Non

- le seuil du z-score est-il annoncé ?  Oui  Non

Si Oui, préciser la valeur seuil :

### MÉTHODOLOGIE DE L'ÉTUDE

**Conduite de l'étude** (éléments significatifs uniquement) :

Prélèvements sanguins réalisés avant le test de de comparaison :  Oui  Non  Non rapporté

Réalisation des tests en aveugle (des résultats du test de référence) :  Oui  Non  Non rapporté

Autre :

**Méthodologie statistique**

CJP annoncé :

Calcul du NSN rapporté

Gestion des perdus de vue et données manquantes rapportée

Méthodes d'estimation et tests statistiques utilisés rapportés

### POPULATION D'ÉTUDE

**Période d'inclusion :**

**Lieu de recrutement :**

**Critères d'inclusion**

**Critères de non-inclusion**

**Critères de définition du haut risque le cas échéant**

- Marqueur sérique (préciser lesquels : sous-unité  $\beta$ -hCG libre, PAPP-A, autre)
- Clarté nucale (définition)
- Âge de la femme enceinte (préciser la tranche d'âge)
- Autre (préciser)
- Calcul du risque (valeur seuil définie)

## FEMMES ENCEINTES INCLUSES

### Flow chart

Nombre de femmes recrutées	
Nombre total d'exclusions	
Echecs pré-analytiques (volume insuffisant, problème logistique, ...) :	
Echecs analytiques (fraction fœtale insuffisante, ...) :	
Nombre de perdues de vue	
Autres motifs exclusions	
Nombre de femmes finalement <u>incluses dans l'analyse</u>	

### Caractéristiques des femmes enceintes incluses

Age gestationnel (semaines)	
Age maternel	
IMC/poids	
Tabac	
Autres (les lister si besoin)	

## RÉSULTATS

**Nombre de caryotypes réalisés :**

Méthode :  Amniocentèses :  Biopsies villosités choriales :  
 Produits de la conception :  Sur nouveau-né :

**Résultats de la grossesse**

Nouveau-nés vivants :  Morts-nés :  
 Arrêt de grossesse :  Pertes fœtales :  Inconnu :

**Nombre de cas T21 :**

Performance	Tests DPNI de la trisomie 21	Comparateur	Significativité
<input type="checkbox"/> Vrai-positifs (VP)			
<input type="checkbox"/> Faux-positifs (FP)			
<input type="checkbox"/> Vrai-négatifs (VN)			
<input type="checkbox"/> Faux-négatifs (FN)			
<input type="checkbox"/> Sensibilité			
<input type="checkbox"/> Spécificité :			
<input type="checkbox"/> VPP			
<input type="checkbox"/> VPN			

<input type="checkbox"/> Rapport de vraisemblance (RV) positif			
<input type="checkbox"/> Rapport de vraisemblance (RV) négatif			
<input type="checkbox"/> AUC			

**Notes :** noter les IC<sub>95%</sub> entre [ ], préciser quand ils ne sont pas rapportés

### Performance clinique (en termes de réduction de)

- Non rapportée
- Prélèvements invasifs (amniocentèse, biopsie de trophoblaste, ponction de sang fœtal) :
- Pertes fœtales liées aux gestes invasifs :

## DISCUSSION

### Rapporter les éléments de la discussion pertinents

## CRITIQUE METHODOLOGIQUE

### RISQUE DE BIAIS

#### 1. Sélection des patients

- Patients recrutés de façon consécutive ou échantillon aléatoire :  Oui  Non  Non rapporté/incertain
  - Etude cas-témoin :  Oui  Non
  - Exclusions excessives :  Oui  Non  Non rapporté/ incertain
- ⇒ **Risque 1 :**  élevé  faible  incertain

#### 2. Test évalué

- L'interprétation du test faite en aveugle des résultats du test de référence (caryotype ou résultats de la grossesse) ?  Oui  Non  Non rapporté/ incertain
  - Seuil du z-score pré-spécifié ?  Oui  Non  Non rapporté/ incertain
- ⇒ **Risque 2 :**  élevé  faible  incertain

#### 3. Test de référence

- Méthode utilisée pour poser le diagnostic de T21 : caryotype pré ou post-natal en cas de T21, un caryotype ou l'examen clinique du nouveau-né en absence de T21 ?
- Oui  Non  Non rapporté/incertain
- ⇒ **Risque 3 :**  élevé  faible  incertain

#### 4. Flux et timing Conséquences dans l'analyse des résultats

- Tous les patients ont eu les deux tests avec des résultats disponibles pour les deux tests ?
- Oui  Non  Non rapporté/ incertain
- Tous les patients (avec les 2 tests) ont-ils été inclus dans l'analyse ?
- Oui  Non  Non rapporté/ incertain
- ⇒ **Risque 4 :**  élevé  faible  incertain

## APPLICABILITE

### 1. Sélection des patients

- Place du test dans la stratégie de dépistage ?
- Pays d'étude
- Description des femmes enceintes (âge gestationnel, haut risque, ...)

⇒ **Limite à l'applicabilité** :  élevée  faible  incertaine

### 2. Test évalué

- Technologie décrite ?  Oui  Non  Partiellement
- Test susceptibles d'être utilisés en France ?  Oui  Non  Incertain

⇒ **Limite à l'applicabilité** :  élevée  faible  incertaine

### 3. Test de référence

⇒ **Limite à l'applicabilité** :  élevée  faible  incertaine

---

## CONFLITS D'INTÉRÊT

---

- Financier privé, préciser lequel :
- Conflit d'intérêt déclaré des auteurs

## Annexe 5. Scores utilisés pour les rendu des résultats des tests DPNI de la T21

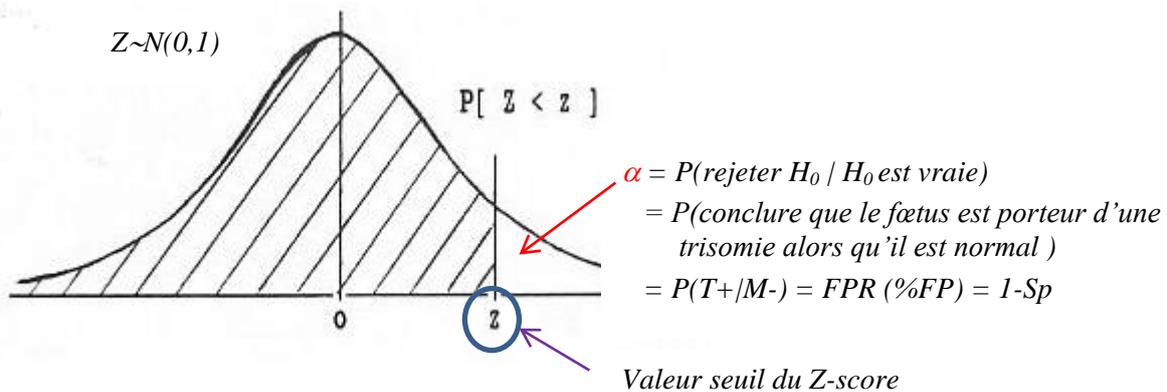
### Le Z score

Le Z-score est un test de comparaison d'un pourcentage observé (échantillon) à une norme (foetus euploïde). On rejette l'hypothèse d'égalité des pourcentages (c'est-à-dire on conclut que le foetus est porteur d'une T21) si la valeur du Z-score calculée pour l'échantillon est supérieure à une valeur seuil déterminée. La valeur du seuil correspond au risque consenti alpha de 1<sup>ère</sup> espèce, c'est-à-dire, à la probabilité de conclure à un test positif à tort, c'est-à-dire le pourcentage de faux-positifs.

- Par exemple, si on fixe  $\alpha$  à 5 %, la valeur seuil correspondante est 1,645 et donc tout sujet pour lequel le Z-score est  $> 1,645$  est considéré comme ayant un test positif. Le pourcentage de faux-positif du test sera de 5 %.
- Le plus souvent, le seuil de Z-score est fixé à 2,5 ou 3, ce qui correspond à un risque alpha très faible (risque de faux positifs), respectivement de 0,62 % et de 0,14 %.
- Un Z-score égal à 3 s'interprète comme une distance de 3 écart-types par rapport à la norme.

Cependant, en limitant le pourcentage de faux-positifs du test, on diminue sa sensibilité.

Il est à noter que la puissance du test, c'est-à-dire, la probabilité de conclure à une différence si elle existe, soit  $P(T+ | M+) =$  sensibilité, dépend également de la taille  $n$  de l'échantillon.



Soit  $P$ , le pourcentage observé dans un échantillon de  $t$

Soit  $\Pi_0$ , le pourcentage normal,

Sous l'hypothèse nulle,  $H_0$ , d'égalité des pourcentages (et sous réserve que les conditions de validité  $n\Pi_0$  et  $n(1-\Pi_0) > 5$ , sont respectées) :

$$Z = \frac{P - \Pi_0}{\sqrt{\frac{\Pi_0(1 - \Pi_0)}{n}}} \sim N(0,1)$$

### Le L score

Le L-score est un ratio de probabilité logarithmique de comparaison de deux tests  $t$  se Student binaires répondant aux hypothèses suivantes :

1er test  $t$  :  $H_0$  (hypothèse nulle) = foetus euploïde,  $H_1$  = foetus trisomique ;

2ème test  $t$  :  $H_0$  = foetus trisomique,  $H_1$  = foetus euploïde.

Lorsque le L score est  $> 1$ , le résultat est dit positif, c'est-à-dire que le risque de T21 est élevé.

$$L_{i,j} = \log \left( \frac{p(t_{i,j}, \text{first}, \text{DOF} H_0)}{p(t_{i,j}, \text{sec ond}, \text{DOF} H_1)} \right)$$

DOF = degré de liberté du test

## **Annexe 6. Participants**

### **Équipe ayant participé à l'élaboration du volet 1**

Les chefs de projets SEESP ayant participé à la rédaction sont : Annick Cohen-Akenine, Roselyne Delaveyne, Leslie Pibouleau, 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.

- Le secrétariat a été assuré par Aurore Hernie.
- 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.

Les rapporteurs CEESP étaient : Emmanuel Rusch, santé publique et épidémiologie, et Jean-Claude K. Dupont, chercheur philosophe, sous la direction de Jean-Luc Harousseau, président de la CEESP et président du Collège de la Haute Autorité de Santé.

### **Relecteurs**

**Le rapport a été envoyé en relecture auprès des personnes suivantes :**

- Benachi Alexandra, Hôpital Antoine Béchère, Clamart ;
- Bussièrès Laurence, CHU Necker Enfants Malades, Paris
- Choma Catherine, Direction Générale de la Santé, Ministère de la Santé, Paris ;
- Coutton Charles, CHU de Grenoble ;
- Deschênes Marianne, ANSM, Saint-Denis ;
- Le Brun Gaëlle, ANSM, Saint-Denis ;
- Malan Valérie, CHU Necker Enfants Malades, Paris ;
- Rendu John, CHU de Grenoble, Grenoble ;
- Romana Serge, laboratoire de cytogénétique, CHU Necker Enfants Malades, Paris ;
- Royère Dominique, Agence de la biomédecine, Saint-Denis ;
- Salomon Laurent, CHU Necker Enfants Malades, Paris ;
- Sanlaville Damien, CHU de Lyon, Lyon ;
- Ville Yves, Hôpital Necker Enfants Malades, Paris

## Annexe 7. Fiche descriptive

Intitulé	TITRE
Méthode de travail	Recommandation en santé publique
Date de mise en ligne	18 novembre 2015
Date d'édition	Uniquement disponible sous format électronique
Objectif(s)	<p>L'objectif du rapport (volet 1) était d'étudier les données sur les performances de nouveaux tests de dépistage de la trisomie 21, fondés sur la recherche d'une surreprésentation de séquence d'ADN fœtal provenant du chromosome 21 au sein de l'ADN fœtal libre circulant dans le sang maternel.</p> <p>Un second volet sera consacré à l'étude de la place de ces tests dans la stratégie de dépistage actuelle.</p>
Professionnel(s) concerné(s)	Biologiste, infirmière en périnatalité, gynécologue obstétricien, médecin généraliste, médecins généticien, pédiatre radiologue, sage-femme.
Demandeur	Direction Générale de la Santé
Promoteur	Haute Autorité de Santé
Pilotage du projet	<p>Coordination HAS : Annick Cohen-Akenine, Dr Roselyne Delaveyne, Leslie Pibouleau, chefs de projet HAS-SEESP, Saint-Denis (chef de service : Catherine Rumeau-Pichon)</p> <p>Secrétariat : Aurore Hernie</p> <p>Recherche documentaire : Sophie Despeyroux, documentaliste, Sylvie Lascol et Maud Lefèvre, assistantes documentaliste, HAS, Saint-Denis (chef de service de documentation : Frédérique Pagès)</p>
Participants	Groupe de lecture (cf. «Participants », en annexe 6)
Recherche documentaire	Janvier 2006 à mai 2015 et veille documentaire jusqu'à juillet 2015.
Auteurs de l'argumentaire	Annick Cohen-Akenine, Dr Roselyne Delaveyne, Leslie Pibouleau
Validation	Collège de la HAS du 30 septembre 2015
Autres formats	Téléchargeable gratuitement sur <a href="http://www.has-sante.fr">www.has-sante.fr</a>
Documents d'accompagnement	

~





Toutes les publications de la HAS sont téléchargeables sur :  
[www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)