

UNIVERSITE DE NANTES
UFR DE MEDECINE

ECOLE DE SAGES-FEMMES
DIPLOME D'ETAT DE SAGE-FEMME
Années universitaires 2015-2019

Évaluation des pratiques professionnelles concernant la place du DPNI
dans le dépistage de la trisomie 21 fœtale réalisées par les
professionnels libéraux des Pays de la Loire

Mémoire présenté et soutenu par :
Nathalie COURTEL
Née le 16 avril 1985

Directeur de mémoire : Docteur Anne-Sophie RITEAU

Remerciements

Je tiens à exprimer toute ma gratitude à ma directrice de mémoire, le Docteur Anne Sophie Riteau, gynécologue obstétricien, pour sa disponibilité et son soutien tout au long de ce projet.

Je souhaite remercier Madame Valérie Philippe, sage-femme enseignante, pour son aide et ses précieux conseils pour la rédaction de ce mémoire ainsi que toute l'équipe enseignante pour leurs soutiens durant les quatre dernières années.

Je remercie le Réseau Sécurité Naissance ainsi que tous les professionnels libéraux des Pays de la Loire, gynécologues, médecins, sages-femmes, qui ont participé à l'élaboration de ce mémoire.

Je souhaite aussi remercier tout particulièrement Mesdames Baud Leboeuf, Le Guillou, Moyon et Thomas avec lesquels j'ai énormément appris durant mes stages en cabinet libéral.

Je souhaite également remercier mon amie Rozenn qui a été d'une très grande aide dans l'analyse de mes données statistiques.

Je remercie tout particulièrement mon mari, ma maman ainsi que ma grand-mère sans lesquels cette reprise d'étude n'aurait pas été possible et qui ont su m'épauler chaque jour pour me soutenir dans la réussite de mon projet. Je tiens aussi à remercier mon beau-père pour sa relecture.

Un grand merci à mes deux enfants Antoine et Léa qui me donnent un peu plus de force et de courage chaque jour. Je suis extrêmement fière de vous.

Une petite pensée pour mon grand-père qui nous a quitté bien trop tôt ...

1. Introduction	7
2. Généralités : le dépistage de la trisomie 21	8
2.1. La trisomie 21	8
2.1.1. Définition.....	8
2.1.2. Épidémiologies	8
2.1.3. Facteurs de risques.....	9
2.1.4. Signes cliniques et pathologies associées	10
2.2. Les méthodes de dépistage de la Trisomie 21	10
2.2.1. La clarté nucale	11
2.2.2. Les marqueurs sériques	12
2.2.2.1. Le dépistage combiné du 1er trimestre	13
2.2.2.2. Le dépistage de la trisomie 21 au 2 nd trimestre	14
2.2.2.2.1. Les marqueurs sériques du 2 nd trimestre	14
2.2.2.2.2. Le risque séquentiel intégré du 2 nd trimestre.....	14
2.2.3. Le dépistage prénatal non invasif.....	14
2.2.3.1. Description	15
2.2.3.2. Technique.....	15
2.2.3.3. Les performances du DPNI	16
2.2.3.4. Les enjeux.....	16
2.2.3.4.1. Les enjeux de santé publique.....	16
2.2.3.4.2. Les enjeux financiers	18
2.2.3.4.3. Les enjeux éthiques	19
2.3. Les méthodes de diagnostics invasives.....	19
2.3.1. Les différentes techniques de diagnostics.....	19
2.3.1.1. L'amniocentèse	19
2.3.1.2. La biopsie de trophoblaste	19
2.3.1.3. Quelques chiffres sur les prélèvements invasifs.....	19
2.3.1.4. Les complications.....	20
2.4. Les recommandations concernant le DPNI	21
2.4.1. Les recommandations du CNGOF en 2016.....	21
2.4.2. Les recommandations de la HAS 2017	21
2.4.3. L'arrêté du 14/12/18	23
2.5. Le DPNI à l'étranger	23
3. Matériel et méthode	24

3.1.	Objectifs.....	24
3.2.	Recueil des données	24
3.3.	Traitement des données.....	24
4.	Résultats.....	25
4.1.	Caractéristiques des professionnels ayant répondu au questionnaire.....	25
4.1.1.	Caractéristiques sociodémographiques.....	25
4.1.2.	Lieu d'exercice.....	25
4.1.3.	Expérience.....	26
4.2.	Formations et souhaits de formations.....	26
4.3.	Activités professionnelles	27
4.4.	Audit des pratiques professionnelles	27
4.4.1.	Information des modalités et typologies de dépistage de la T21	27
4.4.2.	Information des patientes de l'existence du DPNI	28
4.4.3.	Taux de pertes fœtales lors de prélèvement invasif	29
4.5.	Motifs de non réalisation du dépistage de la T21	29
4.5.1.	Motif de non réalisation des marqueurs sériques	29
4.5.2.	Motif de non réalisation du DPNI	30
4.6.	Le DPNI	30
4.6.1.	Connaissance des nouvelles recommandations de la HAS	30
4.6.2.	Quelles sont les indications du DPNI ?.....	31
4.6.3.	Types d'aneuploïdies détectés par le DPNI.....	32
4.6.4.	Maitrise des spécificités du DPNI	32
4.6.5.	Les prescriptions de DPNI.....	33
4.6.5.1.	Nombre de prescriptions de DPNI par praticien	33
4.6.5.2.	Lien entre fréquence de prescription du DPNI et profession	33
4.6.5.3.	Lien entre fréquence de prescription et maitrise du DPNI	34
4.6.5.4.	Lien entre fréquence de prescription du DPNI et formation.....	34
4.6.5.5.	Lien entre fréquence prescription DPNI, formation et profession .	34
4.6.6.	Lien entre maîtrise des spécificités du DPNI et la formation.....	35
4.6.7.	Lieu de réalisation du DPNI	35
4.7.	Connaissance des recommandations de la HAS concernant le dépistage de la Trisomie 21	36
4.7.1.	Quel dépistage est recommandé en 1ere intention par la HAS ?.....	36
4.7.2.	Quelle est la prise en charge recommandée lorsqu'un résultat de dépistage de la trisomie 21 se situe entre 1/1 000 et 1/10 000 ?.....	36
4.7.3.	Quelle est la prise en charge recommandée lorsqu'un résultat de dépistage de la trisomie 21 se situe entre 1/1 000 et 1/250 ?.....	37

4.7.4.	Quelle est la prise en charge recommandée lorsqu'un résultat de dépistage de la trisomie 21 se situe entre 1/250 et 1/50 ?.....	38
4.7.5.	Quelle est la prise en charge recommandée lorsqu'un résultat de dépistage de la trisomie 21 est supérieur à 1/50 ?	39
4.7.6.	Quel examen est recommandé si la clarté nucale est supérieure à 3,5 mm lors de l'échographie du 1 ^{er} trimestre ?	40
4.7.7.	Respect des recommandations de la HAS en totalité.....	41
4.7.8.	Respect des recommandations de la HAS par profession	41
4.7.9.	Lien entre fréquence de prescription du DPNI et respect des recommandations de la HAS	42
4.7.10.	Lien entre respect des recommandations de la HAS, profession et formation complémentaire	42
4.8.	Le dépistage de la T21 en cas de grossesse multiple	43
5.	Discussion	44
5.1.	La population	44
5.1.1.	Les caractéristiques sociodémographiques.....	44
5.1.2.	Le biais de sélection	44
5.2.	La formation.....	44
5.3.	Les pratiques professionnelles	45
5.4.	Le taux de pertes fœtales	45
5.5.	Les recommandations de la HAS	45
5.6.	Les grossesses multiples.....	46
5.7.	Le DPNI	47
5.8.	Étude comparative.....	47
6.	Conclusion	48
7.	Bibliographie	49
8.	Annexes.....	52
8.1.	Schéma Trisomie 21 libre et homogène : Première division méiotique	52
8.2.	Schéma Trisomie 21 libre et homogène : Deuxième division méiotique.....	53
8.3.	Schéma de translocation chromosomique aboutissant à une T21.....	54
8.4.	Schéma présentant une translocation de novo ou héritée	55
8.5.	Questionnaire sur le dépistage prénatal non invasif (DPNI)	56
8.6.	Notice explicative du dépistage de la T21 de la HAS	64

Liste des abréviations

- HAS : Haute autorité de Santé
- DPNI : Dépistage prénatal non invasif
- DPANI : Dépistage prénatal avancé non invasif
- DPN : Diagnostic prénatal
- DAN : Diagnostic anténatal
- T21 : Trisomie 21
- IMG : Interruption médicale de grossesse
- SA : Semaines d'aménorrhée
- VPP : Valeur prédictive positive
- AFP : L'alpha-foetoprotéine
- HCG : Human Chorio-Gonadotrophin
- E3 : Oestriol non conjugué
- PAPP-A : Pregnancy Associated Plasma Protein-A
- FISH : Hybridation in situ Fluorescente
- ADN : acide désoxyribonucléique

1. Introduction

Le syndrome de Down ou trisomie 21 est l'anomalie chromosomique la plus fréquente et la première cause de retard mental en France. Elle est observée en moyenne lors de 27 grossesses sur 10 000 et sa fréquence augmente avec l'âge maternel. Elle fait l'objet en raison de sa fréquence et de sa gravité d'une stratégie de dépistage anténatal mise en place en 1997 et qui est systématiquement proposée aux futurs parents depuis 2009. [1]

La prévalence des nouveau-nés atteints de trisomie 21 a beaucoup chuté depuis la mise en place du dépistage qui est effectué par 85% des femmes enceintes ; l'interruption médicale de grossesse est demandée par 95% des parents lors d'un diagnostic de trisomie 21. [2]

Le dépistage de la trisomie 21 a beaucoup évolué ces dernières années pour devenir de plus en plus sensible et il a ainsi permis de diminuer énormément le nombre de prélèvements invasifs et donc le nombre de pertes fœtales liés à ce geste. En parallèle, une nouvelle méthode de dépistage de la trisomie 21 a vu le jour : Le dépistage prénatal non invasif (DPNI). Cette méthode repose sur l'analyse de l'ADN fœtal circulant dans le sang maternel et permet de mettre en évidence une surreprésentation chromosomique grâce au séquençage à très haut débit.

En avril 2017, la HAS a actualisé ses recommandations afin d'intégrer le DPNI dans la stratégie de dépistage de la trisomie 21 et ainsi définir sa place et ses conditions d'utilisation.

En France, le suivi de grossesse et donc le dépistage de la trisomie 21 peut être réalisé par différents professionnels de santé (gynécologue obstétricien, gynécologue médical, médecin généraliste, sage-femme).

Dans un contexte d'évolution constant des pratiques médicales, mon mémoire portera sur l'audit des pratiques des professionnels libéraux des Pays de Loire dans le dépistage de la trisomie 21. Et plus précisément, les nouvelles recommandations de la HAS concernant la place du DPNI dans le dépistage de la trisomie 21 fœtale sont-elles mises en œuvre par les professionnels de santé libéraux des Pays de Loire ?

Dans la première partie de ce mémoire, nous allons aborder la trisomie 21, son dépistage ainsi que les nouvelles recommandations de la HAS. Dans un second temps, nous présenterons les résultats de notre étude sur la pratique du DPNI. Enfin nous terminerons par l'analyse des résultats ainsi que des propositions afin d'optimiser le recours au DPNI.

2. Généralités : le dépistage de la trisomie 21

2.1. La trisomie 21

2.1.1. Définition

La trisomie 21 ou syndrome de Down est une aneuploïdie autosomique. C'est une anomalie chromosomique liée à la présence d'un chromosome 21 en partie ou en totalité surnuméraire. Elle est la plus fréquente des anomalies chromosomiques.

Chez l'homme, un caryotype normal se compose de 23 paires de chromosomes organisées en :

- 22 paires de chromosomes appelées « autosomes »
- 2 chromosomes sexuels appelés « gonosomes »

La trisomie 21 s'explique par la présence d'un troisième chromosome 21 qui entrainera un déséquilibre du génome.

Il existe plusieurs types de trisomie 21 qui entraînent une variabilité de la symptomatologie :

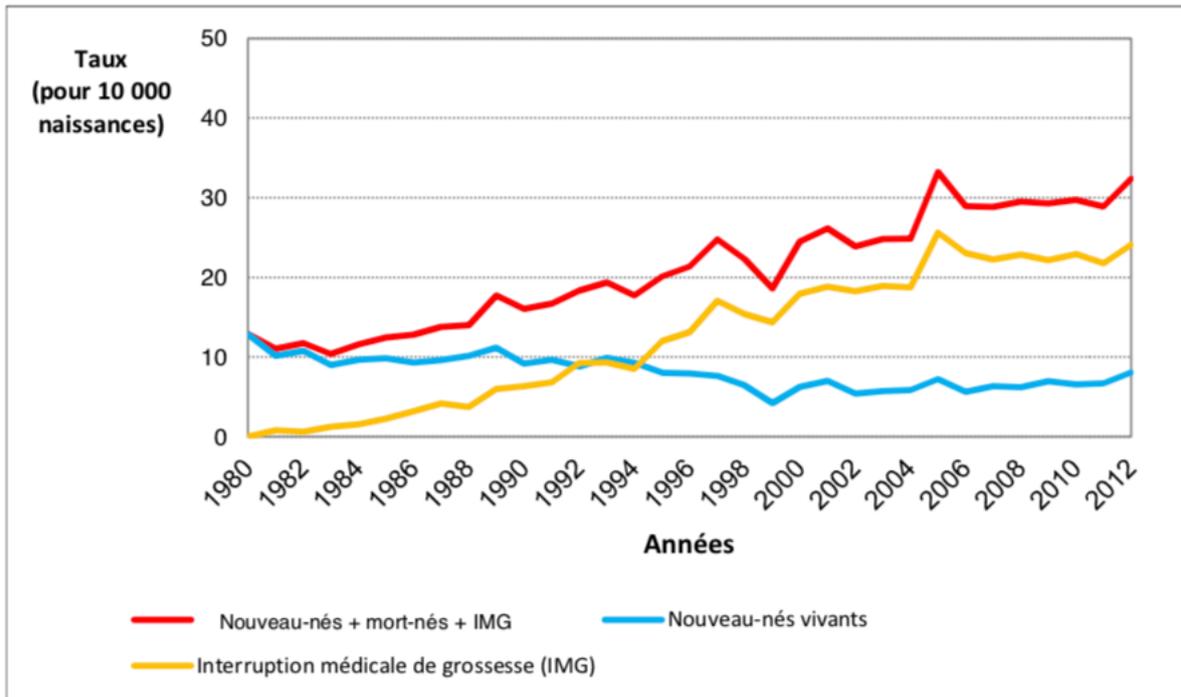
- La trisomie 21 peut être libre et homogène dans 94% des cas, ce qui correspond à la présence d'un chromosome 21 surnuméraire dans toutes les cellules du corps humain. L'origine de la trisomie 21 est due à une non-disjonction méiotique sur la première ou seconde méiose. (Annexes 1 et 2)
- La trisomie 21 peut être liée à une translocation dans 4% des cas : (Annexes 3 et 4)
 - soit une translocation Robertsonienne qui implique 95% des cas de translocation.
 - soit une translocation réciproque héritée de l'un des parents qui implique 5% des translocations.
- Enfin, la trisomie 21 peut être en mosaïque dans 2% des cas. Elle est liée à une non disjonction lors des premières divisions mitotiques ce qui implique la coexistence de cellules à 47 chromosomes dont 3 chromosomes 21 avec des cellules à 46 chromosomes avec 2 chromosomes 21 dans une proportion variable selon les tissus. La symptomatologie peut varier en fonction des cellules atteintes de trisomie 21. [3]

2.1.2. Épidémiologies

En 2011-2012, la prévalence de la trisomie 21 est de 27, 3 pour 10 000 grossesses et de 6,6 pour 10 000 naissances ce qui correspond à :

- 2270 grossesses avec un fœtus porteur de trisomie 21 soit un cas pour 370 naissances.
- 570 nouveau-nés vivants porteurs d'une trisomie 21 en 2012 soit un cas pour 1510 nouveau-nés vivants. [3]

Données épidémiologiques de la trisomie 21 selon les registres EUROCAT (1980-2012) [4]



On observe une augmentation régulière de la prévalence de la trisomie 21 (nouveau-nés + mort-nés + IMG) depuis 1980 puis une stabilisation depuis 2004. Cela s'explique par l'augmentation constante de l'âge de la maternité qui est l'un des facteurs de risque majeur de la trisomie 21. (24,5 ans en 1974 et 28,5 en 2015) [5]

Par ailleurs, on observe une augmentation constante des IMG et donc une baisse des nouveau-nés vivant porteurs de trisomie 21. Cela s'explique par la généralisation du dépistage et l'amélioration du taux de détection de trisomie 21.

2.1.3. Facteurs de risques

Le principal facteur de risque de la trisomie 21 est l'âge maternel au moment de la grossesse.

En effet, c'est un phénomène multifactoriel qui entraîne des non disjonctions chromosomiques lié aux mécanismes moléculaires contrôlant la méiose.

Le tableau ci-dessous montre l'augmentation du risque de trisomie 21 selon l'âge maternel. [6]

Age maternel	20 ans	30 ans	35 ans	38 ans	40 ans
Risque de T21	1/1537	1/965	1/427	1/214	1/128

Il existe d'autres facteurs de risques comme :

- La présence chez l'un des parents d'une anomalie chromosomique
- La présence d'une anomalie chromosomique lors d'une grossesse antérieure

2.1.4. Signes cliniques et pathologies associées

La trisomie 21 associe un retard intellectuel, une dysmorphie faciale ainsi que des possibles malformations congénitales.

Chez le nouveau-né, on retrouve :

- Une hypotonie marquée
- Une absence de reflexe de Moro
- Des difficultés de succion
- Un profil plat
- Un épicanthus bilatéral
- Des fentes palpébrales obliques en haut et en dehors
- Des anomalies des oreilles
- Une nuque plate avec excès de peau
- Une hyperlaxité articulaire
- Un pli palmaire transverse unique

A cette symptomatologie, s'associe certaines malformations :

- Des malformations cardiaques (30% à 40% des cas)

La plus fréquente est le canal atrio-ventriculaire (CAV) suivie par la communication Intraventriculaire, la tétralogie de Fallot et la persistance du canal artériel. Elles sont la première cause de décès dans l'enfance

- Des malformations digestives (10% des cas)

La plus fréquente est l'atrésie duodénale. On trouve aussi d'autres malformations digestives comme l'atrésie de l'œsophage, la maladie d'Hirschsprung, le pancréas annulaire, l'atrésie anale

- Des malformations rénales

Elles sont de types : Reflux vesico-urétéral, syndrome de la jonction, duplications ou hypospade.

- Des malformations cérébrales rares

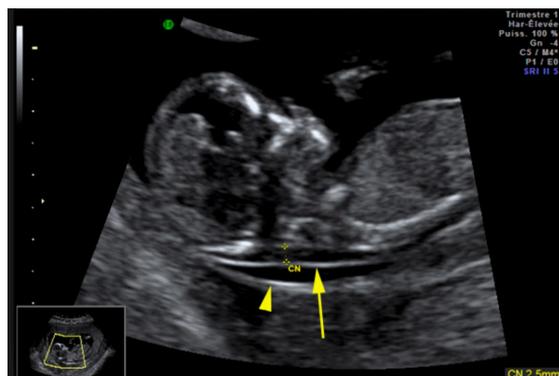
2.2. Les méthodes de dépistage de la Trisomie 21

Le dépistage prénatal de la trisomie 21 comprend l'ensemble des techniques offertes aux femmes enceintes afin d'identifier les fœtus ayant un haut risque de trisomie 21. Ceci dans le but de proposer un test diagnostique si le résultat est supérieur au seuil de risque. Il associe l'analyse de marqueurs biologiques à des mesures échographiques.

2.2.1. La clarté nucale

Depuis 1990, des moyens de dépistage échographique permettant le dépistage des aneuploïdies au premier trimestre de la grossesse ont été découverts et plus particulièrement la mesure de la clarté nucale. Une relation a été démontrée entre l'existence d'une hyper clarté nucale et l'existence d'anomalies chromosomiques, tout particulièrement les aneuploïdies. D'autres malformations isolées, en particulier des cardiopathies sont également associées à une anomalie de la nuque fœtale.

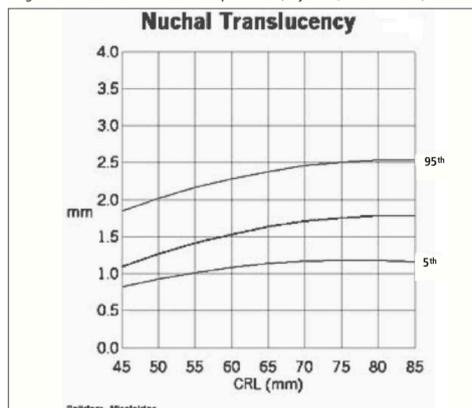
La clarté nucale correspond à une image liquidienne (anéchoïque) rétro-nucale qui est présente entre 10 et 14 semaines d'aménorrhée (SA) chez l'embryon. La mesure doit être réalisée entre 11 et 13 + 6 SA soit pour une longueur crano caudale (LCC) comprise entre 45 et 84 millimètres.



Au-delà de 14 SA, cette zone anéchoïque devient progressivement échogène du fait du développement des muscles, des tissus sous cutanés et de la peau rendant le paramètre inutilisable pour le dépistage des aneuploïdies.

La mesure de la clarté nucale doit être réalisée par un échographiste agréé par un réseau de Santé en Périnatalité afin d'être utilisée dans le dépistage de la trisomie 21. Pendant longtemps un seuil pathologique a été fixé à 2,5-3 mm, mais on dispose désormais de courbes de l'épaisseur de la clarté nucale en fonction de la longueur crano caudale exprimée en percentiles. Lorsque la clarté nucale est supérieure au 95^e percentile, on considère que des examens complémentaires sont nécessaires. [7]

Courbes de référence du King's College de la taille de la clarté nucale combinée à la longueur crano-caudale du 5^e au 99^e percentile (Snijders R, Nicolaidis KH)

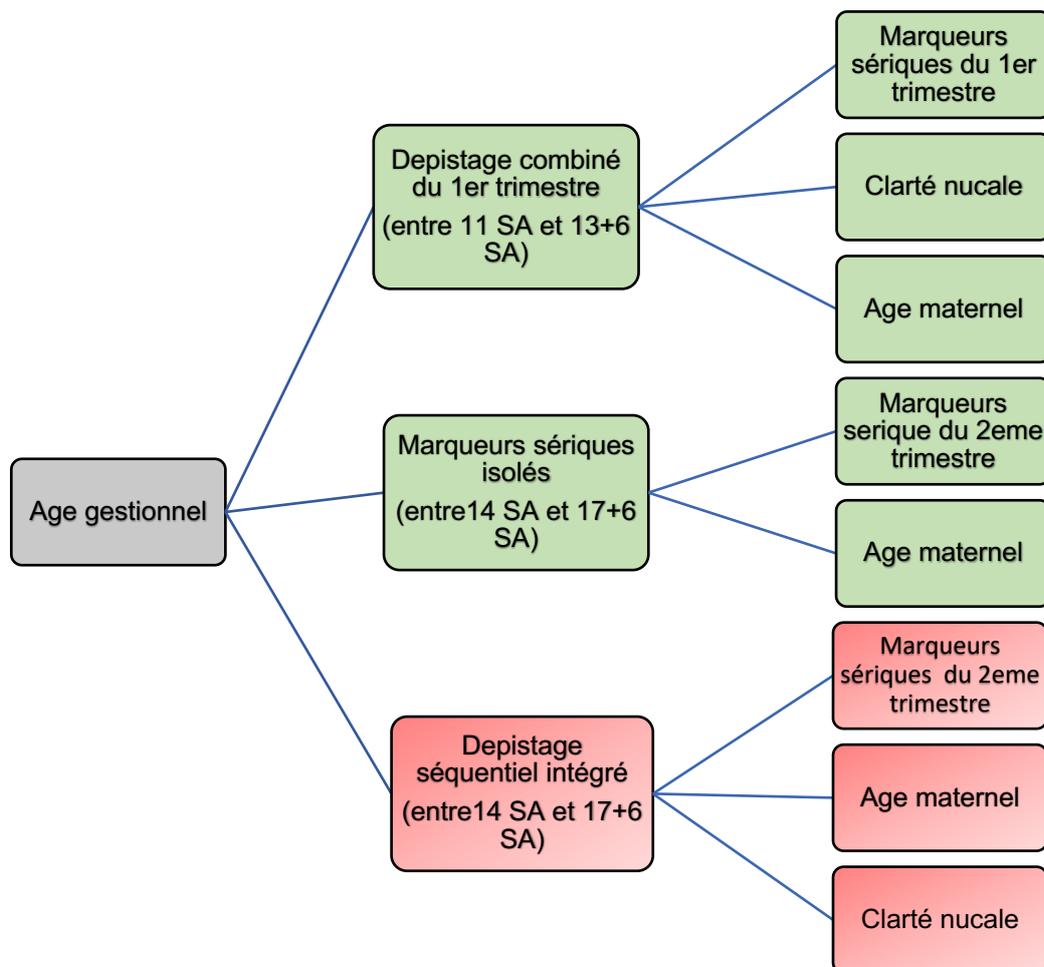


2.2.2. Les marqueurs sériques

Depuis la mise en place du dépistage de la trisomie 21 en France en 1997 et l'arrêté du 23 juin 2009 qui en fixe les modalités actuelles, il existe différentes méthodes de dépistage de la Trisomie 21 selon l'âge gestationnel du fœtus :

- Le dépistage combiné du 1^{er} trimestre
- Le dépistage par les marqueurs sériques seuls du 2^{eme} trimestre
- Le dépistage séquentiel intégré du 2^{eme} trimestre qui n'est plus recommandé par la HAS [8]

Vous trouverez ci-dessous un diagramme représentant les différentes méthodes de dépistages de la trisomie 21 selon l'âge gestationnel :



En 2014, l'agence de la biomédecine a comparé les trois procédures de dépistage standard de la trisomie 21. Elle a démontré que l'ensemble des procédures de dépistage de la trisomie 21 par les marqueurs sériques s'est améliorée depuis 2009 (La VVP passant de 1,3% à 4,1 %).

De plus, on observe que la valeur prédictive positive du dépistage combiné du 1^{er} trimestre était en 2014 plus élevée que celle du dépistage séquentiel intégré (5,6 % versus 2,3 %) ou celle des marqueurs sériques seuls du 2^e trimestre (5,6 % versus 1,6 %).

Indicateurs d'efficacité du dépistage prénatal de la trisomie 21 de 2009 à 2014 [9]

	2009	2010	2011	2012*	2013	2014
Dépistage par marqueur sérique (selon les 3 procédures standard)						
% des tests de dépistage de la T21 positifs	8,8	6,3	4,5	4,1	4,1	4,1
VPP du dépistage dans le groupe des femmes à haut risque de T21	1,3	2,5	3,6	4,0	4,0	4,1
Dépistage combiné du 1^{er} trimestre						
% des tests de dépistage de la T21 positifs	6,4	3,7	2,8	2,8	2,9	3,1
VPP du dépistage T21	ND	5,5	6,0	5,6	5,7	5,6
Dépistage séquentiel intégré						
% des tests de dépistage de la T21 positifs	NA	3,8	3,3	2,8	3,2	3,2
VPP du dépistage T21	NA	3,3	2,6	4,0	3,2	2,3
Dépistage du 2^e trimestre par les marqueurs sériques seuls						
% des tests de dépistage de la T21 positifs	8,8	8,7	9,4	9,8	10,1	9,9
VPP du dépistage T21	ND	1,7	1,9	1,9	1,5	1,6

ND : données non disponibles ; NA : donnée non appropriée car le dépistage séquentiel intégré n'avait pas commencé en 2009.

* Pour l'activité 2012 un laboratoire n'a transmis que le nombre total de trisomies 21 diagnostiquées (n = 6) sans préciser les indications de prélèvement qui ont conduit à la réalisation des caryotypes.

Source : données issues des laboratoires de cytogénétique transmises à l'Agence de la biomédecine, Le rapport médical et scientifique de l'Agence de la biomédecine, 2015.

2.2.2.1. Le dépistage combiné du 1er trimestre

Le dépistage combiné des aneuploïdies (Trisomies 13,18 et 21) se déroule entre 11 SA et 13+6 SA soit pour une longueur craniale caudale (LCC) de 45 à 84 mm. C'est le dépistage de 1^{ere} intention recommandé par la HAS depuis 2009 avec une sensibilité de 81,2% et une spécificité de 97,2%. [10]

Son développement a été très rapide puisqu'en 2012, 70 % des femmes qui ont choisi de faire un dépistage de la trisomie 21 par les marqueurs sériques l'ont fait au 1^{er} trimestre de la grossesse. [11]

Le dépistage combiné de la trisomie 21 associe un test échographique avec une analyse des marqueurs sériques maternels.

Le calcul du risque se base sur la combinaison de l'âge de la mère avec :

- La mesure de la clarté nucale lors de l'échographie du premier trimestre
- Dosage des β HCG dans le sang maternel
- Dosage de la PAPP-A dans le sang maternel

Des facteurs correctifs peuvent être intégrés au calcul de risque comme :

- Le poids

- L'origine géographique
- Le tabagisme
- Les antécédents de trisomie 21
- Le diabète

Les résultats sont exprimés sous forme d'une fraction représentant un niveau de risque que le fœtus soit atteint de T21 et pourront déclencher selon la valeur seuil, une procédure de diagnostic.

2.2.2.2. Le dépistage de la trisomie 21 au 2nd trimestre

Si le dépistage combiné du 1^{er} trimestre n'est pas réalisable, il est possible d'effectuer un dépistage au cours du 2nd trimestre de 14 SA à 17 SA + 6 jours. Il existe deux modalités de dépistage.

2.2.2.2.1. *Les marqueurs sériques du 2nd trimestre*

Ce test inclut uniquement les marqueurs du deuxième trimestre (L'hCG totale ou sa sous-unité libre, l'AFP (alphafoetoprotéine) +/- l'œstriol non conjugué) associé à l'âge maternel. C'est le dépistage de 1^{er} choix au second trimestre de la grossesse.

2.2.2.2.2. *Le risque séquentiel intégré du 2nd trimestre*

Le risque séquentiel intégré du 2nd trimestre inclut :

- L'âge maternel
- Le dosage des marqueurs sériques du 2nd trimestre :
 - Double test : L'hCG totale ou sa sous-unité libre et l'AFP (alphafoetoprotéine)
 - Triple test : L'hCG totale ou sa sous-unité libre, l'AFP (alphafoetoprotéine) et l'œstriol non conjugué
- La mesure de la clarté nucale
- La longueur cranio-caudale

Ce test de dépistage révèle une moins bonne performance et la HAS propose d'interrompre l'utilisation de cette modalité de dépistage et de la remplacer par le dosage des marqueurs sériques du deuxième trimestre seul, chaque fois qu'un dépistage combiné du 1^{er} trimestre n'aura pu être réalisé. [8]

2.2.3. Le dépistage prénatal non invasif

Afin d'offrir une nouvelle alternative aux prélèvements invasifs (amniocentèse, biopsie de trophoblaste) dans le diagnostic de la trisomie 21 et ainsi éviter les complications liées à ce type de gestes, la recherche s'est intéressée à la présence de l'ADN fœtal circulant dans le sang maternel et a mis au point un nouveau type de dépistage, le dépistage prénatal non invasif (DPNI).

2.2.3.1. Description

Le DPNI ou autrement appelé DPANI (Dépistage prénatal avancé non invasif) permet d'isoler de l'ADN libre fœtal en circulation dans le sang maternel, et de rechercher une surreprésentation éventuelle du nombre de copies des chromosomes 13,18 et 21. La découverte de la présence de cellules fœtales circulant dans le sang maternel date de 1994 [16] mais c'est en 1997 que l'ADN fœtal est isolé pour la première fois et permet d'envisager son implication dans le diagnostic prénatal non invasif [17].

L'ADN fœtal qui circule dans le sang maternel est majoritairement issu des cellules trophoblastiques placentaires et représente en moyenne 10% de l'ADN total en circulation. Il est détectable dès 5-6 semaines d'aménorrhée et il augmente avec l'âge gestationnel.

La demi-vie de l'ADN fœtal est très courte dans la circulation maternelle, il disparaît 48H après l'accouchement. Ce test peut s'effectuer dès 10 SA car la fraction d'ADN fœtal circulant est suffisante (environ 10,2 % à 10SA pour un seuil retenu pour la réalisation du test à > à 4%) [18].

2.2.3.2. Technique

Il existe deux techniques afin de réaliser le DPNI :

- Une approche globale où l'intégralité du génome sera analysée, c'est la technique de séquençage massif parallèle avancé (MPS) qui est la plus utilisée.
- Une approche plus spécifique dite ciblée où sont analysées les séquences spécifiques du chromosome 21.

Les tests ADN libre circulant reposent tous sur la technique du séquençage haut débit et se déroulent de la manière suivante :



Le résultat mettra en évidence ou non, une surreprésentation d'ADN fœtal provenant des chromosomes 21, 13 ou 18 sur la base d'un calcul statistique par rapport à une population de référence (échantillon de population aneuploïdies et euploïdies).

Le laboratoire peut rendre différents types de résultats :

- Le résultat est négatif

Le test est rassurant et n'a donc pas retrouvé de surreprésentation chromosomique mais il ne peut exclure une trisomie à 100%.

- Le résultat est positif

Un résultat positif indique une surreprésentation chromosomique qui peut donc correspondre à une trisomie et qui devra être confirmée par un caryotype fœtal.

- Le résultat est limite ou incertain

Ce résultat indique une suspicion de trisomie qui est faible mais non nulle et nécessite d'avoir recours à une consultation de génétique.

- Le résultat est ininterprétable

Le résultat peut être ininterprétable et nécessite un nouveau prélèvement dans certains cas :

- Une hémolyse du prélèvement sanguin
- Un volume d'ADN insuffisant
- Une fraction d'ADN fœtal basse (prélèvement effectué trop précocement ou IMC maternel élevé).

En effet, la part d'ADN fœtal varie en fonction de l'IMC maternel et on observe une fraction d'ADN fœtal qui diminue lorsque l'IMC maternel augmente [18].

2.2.3.3. Les performances du DPNI

Le DPNI est un test de dépistage très sensible avec une sensibilité pour la trisomie 21 de 99,2% (IC : 98,5-99,6), un taux de faux positif de 0,09 % (IC : 0,05-0,14), soit une spécificité de 99,91% (IC: 99,86-99,95) [19].

Lors des grossesses gémellaires, le DPNI présentait une sensibilité de 93,7 % (IC : 83,6-99,2), un taux de faux positifs de 0,23 % (IC: 0,00-0,02), soit une spécificité de 99,77 % (IC: 99,98-100). [19].

De plus, une étude comparant les différentes stratégies de dépistage de la trisomie 21 a montré que l'introduction du DPNI diminuait le taux de faux positif de 3,6% à 0,3% ($P < 0,001$) et augmentait le taux de Valeur Prédictive Positive (VPP) passant de 4,2% à 45,5% [20].

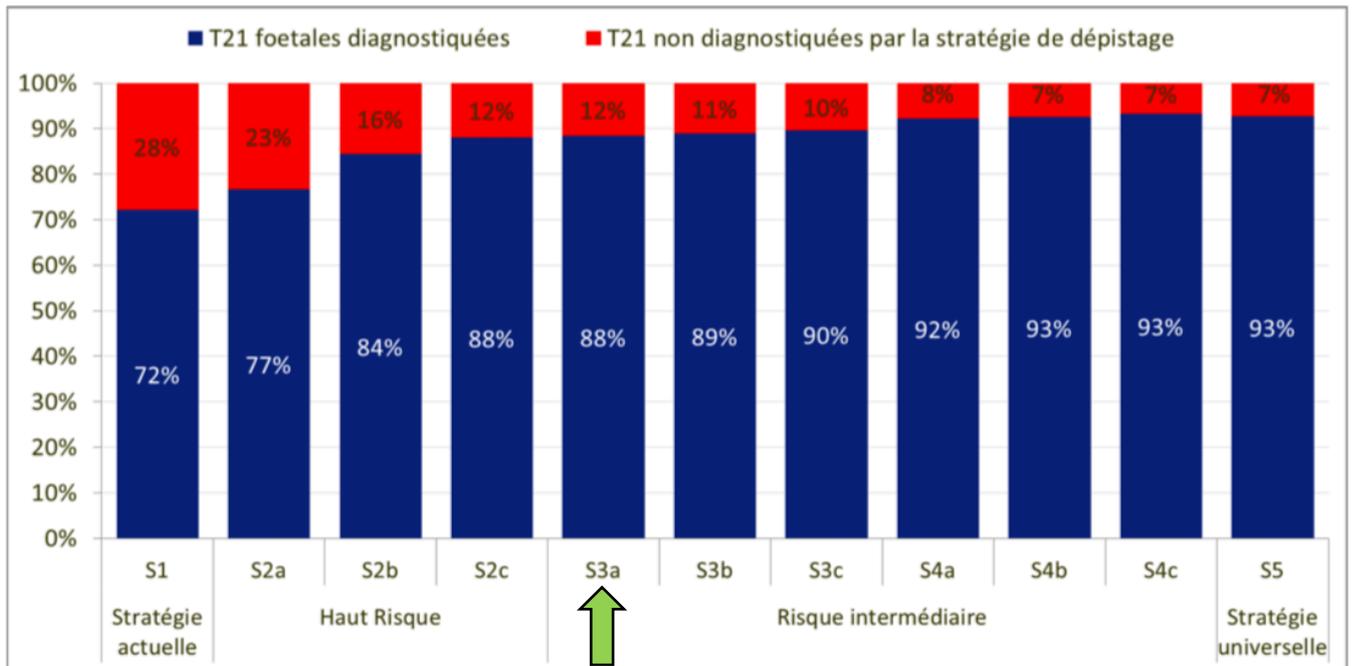
2.2.3.4. Les enjeux

2.2.3.4.1. *Les enjeux de santé publique*

L'intégration du DPNI dans la stratégie de dépistage de la trisomie 21 est un enjeu de santé publique car il permet à plus de 700 000 femmes enceintes chaque année de recourir à un dépistage fiable dans un contexte où l'on observe une augmentation de l'incidence de la trisomie 21 qui est de 27,3 pour 10 000 grossesses et permettrait ainsi de passer selon les projections de 72% à 88% de dépistage de la trisomie 21 [8].

Le DPNI permettrait également une réduction du nombre de prélèvement invasif et donc du nombre de perte fœtale possiblement lié à ce geste même s'il est extrêmement faible.

Proportion de trisomie 21 diagnostiquée en prénatal selon la stratégie de dépistage mise en place avec l'intégration du DPNI et le choix de son seuil dans le cadre d'une démarche intégrant le dépistage combiné du 1^{er} trimestre et le DPNI [8]



- S1 : Dépistage combiné du 1^{er} trimestre puis caryotype proposé aux femmes à risque > 1/250
- S2a : Dépistage combiné du 1^{er} trimestre puis DPNI proposé aux femmes à risque > 1/250
- S2b : Dépistage combiné du 1^{er} trimestre puis DPNI proposé aux femmes à risque > 1/1000
- S2c : Dépistage combiné du 1^{er} trimestre puis DPNI proposé aux femmes à risque > 1/2500
- **S3a : Dépistage combiné du 1^{er} trimestre puis DPNI proposé aux femmes à risque (entre 1/1000 et 1/50) et caryotype proposé aux femmes à risque > 1/50**
 - -> **Stratégie choisie**
- S3b : Dépistage combiné du 1^{er} trimestre puis DPNI proposé aux femmes à risque entre (1/1000 et 1/100) et caryotype proposé aux femmes à risque > 1/100
- S3c : Dépistage combiné du 1^{er} trimestre puis DPNI proposé aux femmes à risque (entre 1/1000 et 1/250) et caryotype proposé aux femmes à risque > 1/250
- S4a : Dépistage combiné du 1^{er} trimestre puis DPNI proposé aux femmes à risque (entre 1/2500 et 1/50) et caryotype proposé aux femmes à risque (> 1/50)
- S4b : Dépistage combiné du 1^{er} trimestre puis DPNI proposé aux femmes à risque (entre 1/2500 et 1/100) et caryotype proposé aux femmes à risque (> 1/100)
- S4c : Dépistage combiné du 1^{er} trimestre puis DPNI proposé aux femmes à risque (entre 1/2500 et 1/250) et caryotype proposé aux femmes à risque (> 1/250)
- S5 : DPNI proposé à toutes les femmes.

2.2.3.4.2. Les enjeux financiers

Les enjeux financiers sont importants car le coût du dépistage de la trisomie 21 va être modifié selon la stratégie d'introduction du DPNI choisie. En effet, le DPNI est un test qui coûte encore actuellement 390€ même si son prix a fortement diminué depuis quelques années.

Coût des actes de dépistage de la trisomie 21 selon la CCAM

Libellé de l'acte	Coût
Échographie du 1 ^{er} trimestre	61,47€
Prélèvement sanguin	3,78€
Dépistage combiné du 1 ^{er} trimestre	48,06€
DPNI	390€
Dépistage séquentiel intégré du 2 nd trimestre	41,04€
Dépistage par les marqueurs sériques seuls au 2 nd trimestre	33,48€
Amniocentèse	68,58€
Biopsie des trophoblastes	71,07€
Caryotype	337,5€
FISH	135€

Coût moyen par grossesse dans le cadre d'une stratégie de dépistage de la trisomie 21 intégrant le dépistage combiné du 1^{er} trimestre et/ ou le DPNI [8]

Stratégie	Coût moyen par grossesse
S1	128€
S2a	129€
S2b	162€
S2c	215€
S3a	162€
S3b	162€
S3c	163€
S4a	215€
S4b	215€
S4c	216€
S5	451€

Ces deux tableaux montrent l'augmentation du coût du dépistage induit par le DPNI qui passe de 128€ par grossesse à 162€ avec la nouvelle stratégie mise en place (S3a).

Le DPNI est recommandé par la HAS depuis avril 2017 mais son remboursement par la CPAM n'est effectif que depuis janvier 2019. Les patientes jusqu'à cette date devaient donc financer la réalisation du DPNI pour un coût de 390€ ce qui soulevait un certain nombre de problèmes éthiques.

2.2.3.4.3. *Les enjeux éthiques*

La mise en place du DPNI a suscité certaines inquiétudes comme le développement d'un risque d'eugénisme. A contrario, le développement du DPNI mais surtout son remboursement depuis janvier 2019 a permis aux femmes enceintes de retrouver une certaine équité dans le dépistage de la trisomie 21. En effet, certaines femmes étaient informées de la possibilité de recourir à ces nouveaux tests de dépistage car se trouvant dans un groupe à risque mais elles ne pouvaient parfois pas en financer la réalisation.

2.3. Les méthodes de diagnostics invasives

Les méthodes que nous avons vues précédemment sont des méthodes de dépistages et non de diagnostic. Afin de confirmer ou infirmer une possible aneuploïdie, il faut effectuer un prélèvement afin d'étudier le caryotype fœtal.

Il existe deux méthodes de prélèvements : l'amniocentèse et la biopsie de trophoblaste.

2.3.1. Les différentes techniques de diagnostics

2.3.1.1. L'amniocentèse

L'amniocentèse consiste en un prélèvement d'une petite quantité de liquide amniotique entourant le fœtus dans l'utérus par ponction échoguidée à l'aide d'une aiguille fine à travers le ventre maternel afin de récupérer des cellules fœtales et ainsi établir le caryotype dans le dépistage des aneuploïdies. Cet examen peut se dérouler à partir de 15 SA et jusqu'au terme de la grossesse [12].

Afin de diagnostiquer une trisomie 21, on réalisera une étude du caryotype fœtale après culture cellulaire ou l'analyse des chromosomes en Hybridation in situ Fluorescente (FISH)

2.3.1.2. La biopsie de trophoblaste

La biopsie de trophoblaste ou prélèvement de villosités choriales a débuté en France en 1982 [13]. Il s'agit d'effectuer le prélèvement d'un fragment de trophoblaste qui correspond à la couche cellulaire formée de fibroblastes qui limite l'œuf et qui sera à l'origine du futur placenta sous guidage échographique. Il permet de réaliser une analyse en génétique chromosomique et/ou moléculaire dès la 11ème SA [14]

2.3.1.3. Quelques chiffres sur les prélèvements invasifs

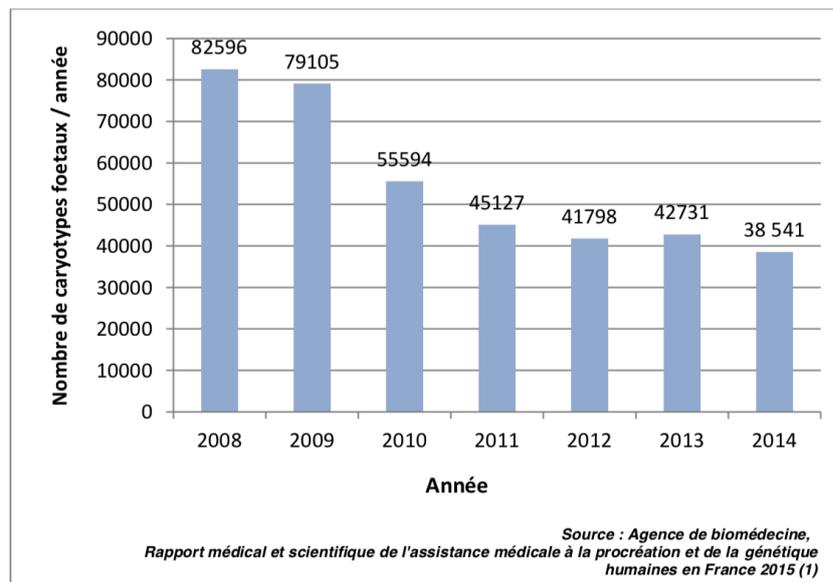
Depuis ces dernières années, on observe une baisse du nombre de caryotype fœtal et donc par conséquence une baisse du nombre d'amniocentèses ou de

choriocentèses. C'est ainsi qu'entre 2008 et 2014, on observe une baisse de -53% du nombre de caryotype fœtaux.

Cette diminution est liée à la conjoncture de plusieurs facteurs :

- L'augmentation du recours au dépistage combinée de la trisomie 21 à la place du dépistage du 2nd trimestre
- L'arrêt des caryotypes réalisés systématiquement chez les femmes de plus de 38 ans (30,8% des caryotypes en 2009 vers 4,1% en 2013) [3]
- Une amélioration de la performance du dépistage combinée de la trisomie 21

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



2.3.1.4. Les complications

La principale complication liée aux biopsies de trophoblaste et l'amniocentèse est la perte fœtale qui peut être due soit à une rupture prématurée des membranes, soit à un décollement placentaire. Dans une étude parue en 2015 [15], on estimait le risque de perte fœtale à :

- 0,11% pour l'amniocentèse
- 0,22% pour la biopsie des trophoblastes

Par ailleurs, l'étude SAFE 21 parue en 2018 souligne que l'utilisation du DPNI avant l'amniocentèse ne s'accompagne pas d'une diminution du taux de fausses couches en comparaison avec la réalisation d'un caryotype en fœtal en 1^{ere} intention. Le taux de fausses couches étant de 0,8% pour les deux groupes. [23]

2.4. Les recommandations concernant le DPNI

2.4.1. Les recommandations du CNGOF en 2016

Dès juin 2016, le CNGOF a émis des recommandations pour l'utilisation de l'ADN foetal circulant dans le sang maternel pour le dépistage de la Trisomie 21.

Il recommandait l'utilisation du DPNI dans le cadre du dépistage de la trisomie 21 lorsque :

- La patiente est considérée comme à risque ($\geq 1/1000$) après le dépistage de la trisomie 21 (1^{er} ou 2^{eme} trimestre) quelle que soit la stratégie utilisée (avec une CN < 3,5 mm et pas d'anomalie morphologique foetal)
- La patiente a ≥ 38 ans et n'a pas bénéficié du dépistage par les marqueurs sériques
- Un des parents est porteur d'une translocation robertsonienne impliquant un chromosome 21
- Les marqueurs sériques ne sont pas fiables (grossesse gémellaire, marqueurs sériques hors bornes)
- La patiente présente un antécédent de grossesse avec trisomie 21.

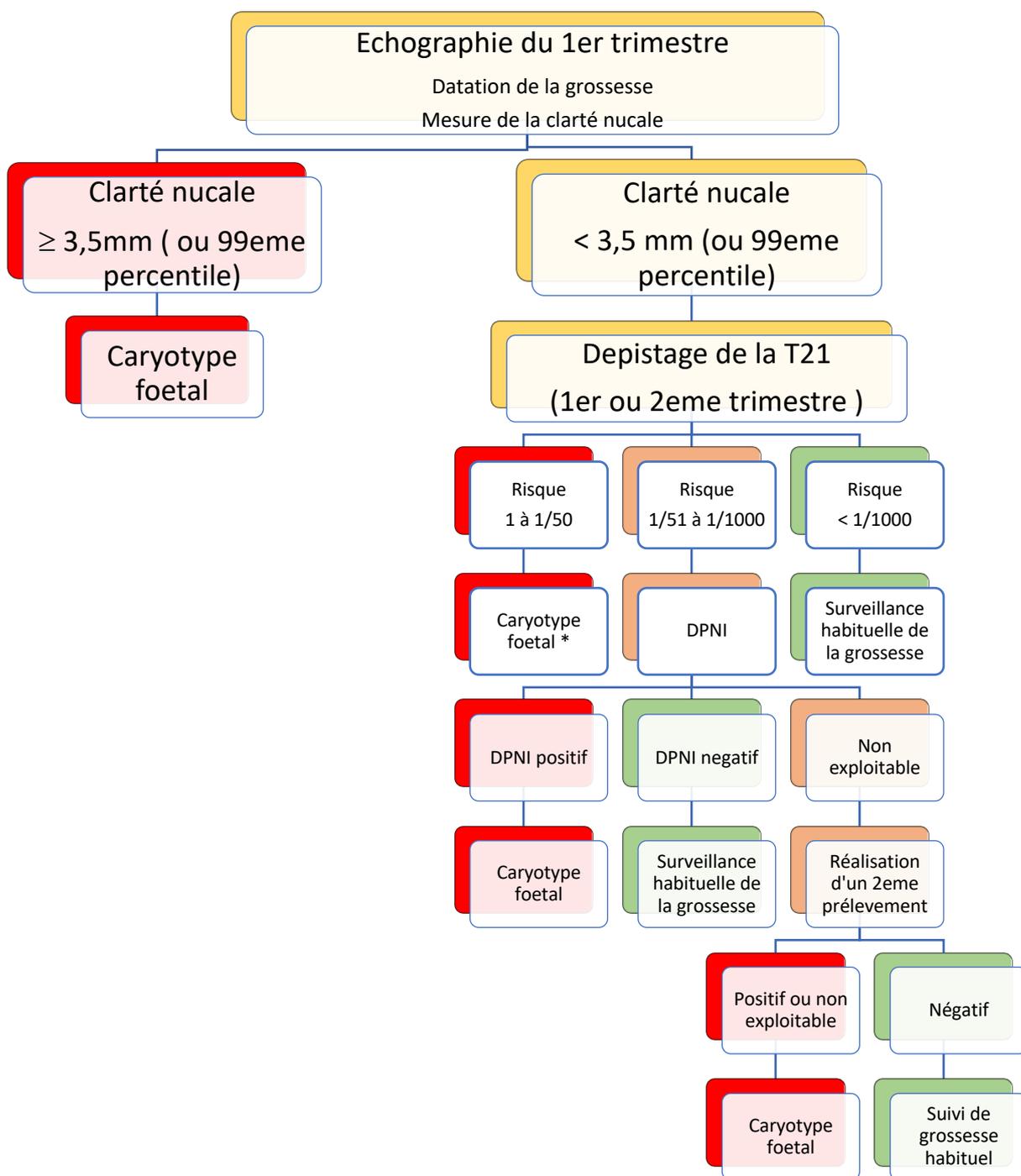
2.4.2. Les recommandations de la HAS 2017

En avril 2017, la HAS a émis des recommandations [8] sur la place des tests ADN libre circulant dans le sang maternel dans le dépistage de la trisomie 21 foetale (DPNI) dans le cas des grossesses mono foetales. Elle n'envisage pas le dépistage des autres aneuploïdies, en particulier des trisomies 13 et 18.

La HAS recommande que :

- soit proposé un DPNI à toutes les femmes enceintes dont le niveau de risque de trisomie 21 foetale est compris entre 1/1 000 et 1/51 à l'issue du dépistage par dosage des marqueurs sériques (à titre principal, dépistage combiné du 1^{er} trimestre) ;
- La possibilité de réalisation d'un caryotype foetal d'emblée à toutes les femmes enceintes dont le niveau de risque de trisomie 21 foetale est supérieur ou égal à 1/50 à l'issue du dépistage. Un test ADNlcT21 pourra cependant être réalisé avant un éventuel caryotype foetal selon la préférence de la femme enceinte.
- Un caryotype foetal devra être proposé d'emblée en cas de clarté nucale $\geq 3,5$ mm (ou > 99 percentiles) ou autres signes échographiques, conformément à la procédure standard.
- En cas de DPNI positif, un caryotype foetal devra être réalisé pour confirmation.

En synthèse sur le dépistage de la Trisomie 21



*Un DPNI pourra cependant être réalisé avant un éventuel caryotype foetal selon la préférence de la femme enceinte

2.4.3. L'arrêté du 14/12/18

L'arrêté du 14/12/2018 publié au journal officiel et mis en application le 18/01/19 a définitivement modifié l'arrêté du 23 juin 2009 en fixant les règles de bonnes pratiques en matière de dépistage et de diagnostic prénatal de la trisomie 21 [22].

Le DPNI devra être réalisé en 1ere intention dans les situations suivantes :

- Grossesse multiple
- Antécédent de grossesse avec trisomie 21
- Selon le conseil génétique pour les parents porteur d'une translocation robertsonnienne impliquant le chromosome 21
- La patiente a 38 ans ou plus et n'a pas bénéficié du dépistage par les marqueurs sériques (pas de remboursement pour cette indication)

Selon les résultats des marqueurs sériques maternels :

- Si le risque est $>$ à 1/50, un caryotype fœtal est proposé d'emblée sauf si la patiente ne souhaite pas de prélèvement invasif, un DPNI pourra alors être proposé.
- Si le risque est entre 1/51 et 1/1000, un DPNI sera alors proposé
- Si le risque est $<$ à 1/1000, une surveillance simple de la grossesse est poursuivie

Dans le cadre de ces recommandations, le DPNI est remboursé par la sécurité sociale depuis le 18/01/2019.

2.5. Le DPNI à l'étranger

Le dépistage de la trisomie 21 est proposé à toutes les femmes enceintes dans la plupart des pays développés via le dépistage combiné au 1^{er} trimestre ou le dosage des marqueurs sériques au 2eme trimestre.

A l'exception de l'Italie et la Belgique qui proposent le DPNI en 1ere intention dans le dépistage de la trisomie 21, l'ensemble des pays qui pratique ce dépistage recommande d'utiliser le DPNI en 2nd intention pour les femmes ayant un haut risque de trisomie 21.

3. Matériel et méthode

3.1. Objectifs

L'objectif de notre étude était d'évaluer les pratiques des professionnels libéraux des Pays de Loire dans le dépistage de la trisomie 21, et plus précisément, si les nouvelles recommandations de la HAS concernant la place du DPNI dans le dépistage de la trisomie 21 fœtale étaient mises en œuvre par les professionnels de santé libéraux des Pays de Loire.

3.2. Recueil des données

Les questionnaires ont été envoyés via le Réseau Sécurité Naissance aux professionnels libéraux des Pays de la Loire qui étaient inscrits sur la liste d'envoi du Réseau Sécurité Naissance.

Le questionnaire a été envoyé le 5 octobre 2018 et deux relances ont été effectuées les 26/10/2018 et 27/11/2018.

Le questionnaire avait donc été adressé avant la publication de l'arrêté du 14/12/18 et de sa mise en œuvre le 18/01/19.

Les données ont été recueillies grâce à un questionnaire anonyme en ligne via Google Forms. La participation à l'étude était basée sur le volontariat des professionnels.

3.3. Traitement des données

Les données recueillies ont été saisies dans un tableur Microsoft Excel[®]. Les résultats des variables quantitatives sont présentés sous forme de fréquences et pourcentages.

Les comparaisons de variables catégorielles entre deux groupes de sujets ont été réalisées par des tests du Chi2 afin d'évaluer la probabilité qu'une différence observée entre les deux ensembles soit due au hasard ou non.

Des tests de Kruskal Wallis ont été réalisés lors de croisement d'une variable quantitative avec une variable catégorielle.

Le seuil de significativité choisi pour l'ensemble des analyses statistiques était inférieur à 0,05.

4. Résultats

Les questionnaires ont été envoyés à 582 médecins généralistes, 278 sages-femmes libérales et 42 gynécologues libéraux soit 902 personnes au total.

Nous avons reçu 255 réponses sur la période du 05/10/2018 au 26/12/2018 soit un taux de retour de 28%.

4.1. Caractéristiques des professionnels ayant répondu au questionnaire

4.1.1. Caractéristiques sociodémographiques

Les caractéristiques de la population étudiée sont regroupées dans le tableau ci-dessous :

Population	Nombre	En %
Profession		
Sage-femme	137	54%
Médecin généraliste	110	43%
Gynécologue médical	5	2%
Gynécologue obstétricien	3	1%
Sexe		
Féminin	226	89%
Masculin	29	11%
Age		
20 - 30 ans	22	9%
31 - 40 ans	99	39%
41 - 50 ans	81	32%
51 - 60 ans	39	15%
Plus de 60 ans	14	5%

Les professionnels de santé ayant répondu à notre questionnaire étaient majoritairement des femmes à 89%. Concernant la profession, nous avons 54% de sages-femmes et 43% de médecins généralistes.

4.1.2. Lieu d'exercice

Dans les tableaux ci-dessous, vous trouverez les typologies de lieux d'exercices.

Lieu d'exercice	Nombre	En %
Département		
Loire Atlantique	135	53%
Vendée	49	19%
Maine-et-Loire	42	16%
Sarthe	19	7%
Mayenne	10	4%

Typologie de ville	Nombre	En %
Typologie de ville		
Plus de 2 000 habitants	62	24%
Plus de 5 000 habitants	92	36%
Plus de 20 000 habitants	38	15%
Plus de 50 000 habitants	25	10%
Plus de 200 000 habitants	38	15%

Type d'installation	Nombre	En %
En cabinet libéral	222	80%
En maison médicale	45	12%
En milieu hospitalier	13	5%
En PMI	2	1%
Autre	7	3%

On observait que majoritairement les professionnels de santé exerçaient en cabinet libéral ou en maison médicale à 92%. Les professionnels ayant une activité en milieu hospitalier avaient aussi une installation en libéral ce qui correspond à notre population cible.

4.1.3. Expérience

Le tableau ci-dessous représente le nombre d'années d'expérience depuis l'obtention du diplôme.

Expérience	Nombre	En %
Moins de 5 ans	24	9%
Entre 5 et 10 ans	69	27%
Entre 11 et 20 ans	75	29%
Plus de 20 ans	87	34%

Nous observons que les professionnels de santé ayant répondu à notre questionnaire étaient majoritairement expérimentés avec plus de 10 années d'expérience pour 63% d'entre eux.

4.2. Formations et souhaits de formations

Le tableau ci-dessous indique les professionnels de santé ayant une formation complémentaire en dépistage prénatal ainsi que la typologie de formation. Quant au tableau suivant, il regroupe les souhaits de formations des professionnels de santé.

Formations	Nombre	En %
Pas de formation complémentaire	139	49%
Formation complémentaire (FMC/DPC)	53	19%
Journée de formation du Réseau Sécurité Naissance	45	16%
Diplôme universitaire	25	9%
Autre	23	8%

Souhait de formation	Nombre	En %
Sur le dépistage prénatal		
Oui	197	77%
Non	58	23%
Sur le DPNI		
Oui	173	68%
Non	82	32%

La moitié de la population étudiée (51%) avait une formation complémentaire en dépistage prénatal. Mais cela n'empêchait pas 77% des professionnels de santé de souhaiter une formation complémentaire sur le dépistage prénatal et plus précisément sur le DPNI pour 68% d'entre eux.

4.3. Activités professionnelles

Le tableau ci-dessous représente l'activité de suivi de grossesses et le terme de fin de suivi par les professionnels de santé ayant répondu à notre questionnaire.

Activités professionnelles	Nombre	En %
Suivi des grossesses		
Oui	251	98%
Non	4	2%
Terme de fin de suivi de grossesse		
Uniquement le début de grossesse	5	2%
Jusqu'au 6eme mois	5	2%
Jusqu'au 7eme mois	187	75%
Jusqu'au 8eme mois	38	15%
Jusqu'au terme	16	6%

Plus de 98% des professionnels de santé interrogés suivaient des grossesses et étaient donc impliqués dans le dépistage de la trisomie 21.

4.4. Audit des pratiques professionnelles

4.4.1. Information des modalités et typologies de dépistage de la T21

Le tableau ci-dessous nous indique le pourcentage de praticiens effectuant une information des modalités de dépistage et la typologie de dépistage de la trisomie 21 prescrite en 1ere intention.

Information des modalités de dépistages de la trisomie 21	Nombre	En %
Oui	251	98%
Non	4	2%

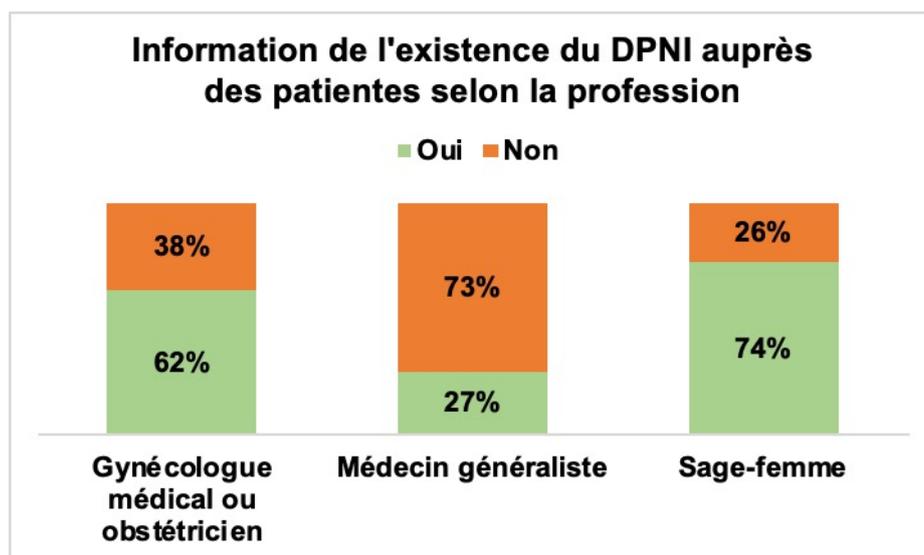
Typologie de dépistage T21 prescrit en 1ere intention	Nombre	En %
Le dépistage combiné du 1 ^{er} trimestre	240	94%
Prescription du dépistage T21 par un autre professionnel	14	5%
Le risque séquentiel intégré du 2eme trimestre	1	1%
Les marqueurs sériques du 2eme trimestre	0	0%
Le DPNI	0	0%

Les professionnels de santé informaient à 98 % des modalités de dépistage de la trisomie 21 en début de grossesse et prescrivait à 94% le dépistage combiné de la trisomie 21 au 1^{er} trimestre ce qui correspond aux recommandations de la HAS. On note un seul praticien prescrivant le risque séquentiel intégré du 2eme trimestre.

4.4.2. Information des patientes de l'existence du DPNI

Le tableau et le graphique ci-dessous représentent le pourcentage de professionnels de santé qui informe les patientes de l'existence du DPNI avant la prescription du dépistage de la trisomie 21.

Information des patients sur l'existence du DPNI	Nombre	En %
Oui	137	54%
Non	118	46%



54% des professionnels de santé informaient leurs patientes de l'existence du DPNI. Selon les professions, ce pourcentage différait énormément. En effet, 74% des sages-femmes et 62% des gynécologues effectuaient une information sur le DPNI contre 27% pour les médecins généralistes.

4.4.3. Taux de pertes fœtales lors de prélèvement invasif

Le tableau ci-dessous présente le pourcentage de pertes fœtales estimé par les professionnels de santé lors d'un prélèvement invasif (amniocentèse ou biopsie des trophoblastes).

Connaissance du taux de perte fœtal	Nombre	En %
Taux de perte fœtal < 1 %	77	30%
Taux de perte fœtal de 1 %	132	52%
Taux de perte fœtal de 5 %	38	15%
Taux de perte fœtal de 10 %	8	3%

Le taux de perte fœtale est actuellement estimé à 0,11% pour une amniocentèse et 0,22% pour une biopsie des trophoblastes [15].

Et selon l'étude SAFE 21, le taux de fausse couche après un prélèvement invasif était de 0,8% et ne différait pas significativement entre les 2 bras (prélèvement invasif versus DPNI) [23].

La majorité des professionnels de santé (70%) indiquait un taux de perte fœtale \geq à 1% à leurs patientes.

4.5. Motifs de non réalisation du dépistage de la T21

4.5.1. Motif de non réalisation des marqueurs sériques

Le tableau ci-dessous présente les motifs des patientes qui refusent la réalisation du dépistage de la trisomie 21 selon les professionnels de santé interrogés :

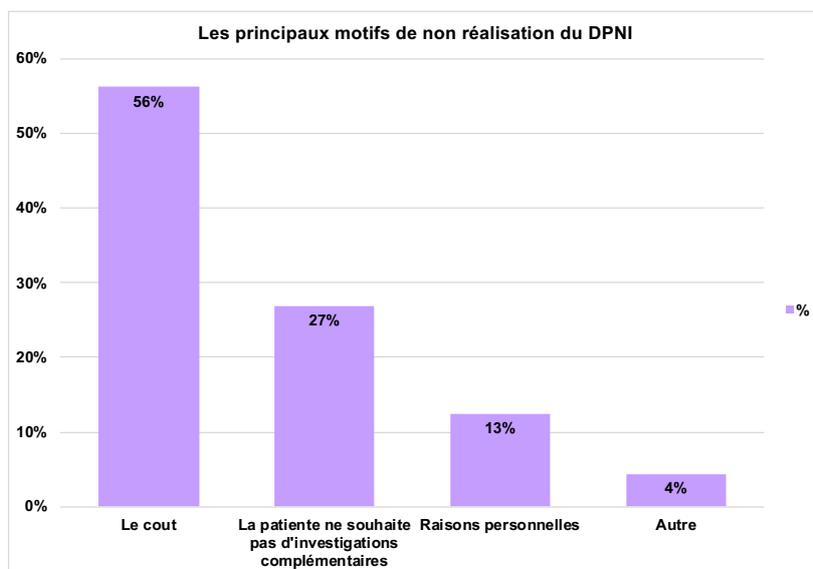
Motif de non réalisation du dépistage de la T21	Nombre	En %
Choix personnel (éthique, religieux ...)	210	65%
Terme trop avancé pour le prélèvement	56	17%
Barrière de la langue	15	5%
Absence d'information ou de prescription	11	3%
Information incomplète	5	2%
Autre	26	8%

On observe que selon les praticiens pour 65% des patientes qui refusaient le dépistage de la trisomie 21 c'était avant tout un choix personnel (motif éthique, religieux ...) Par contre, dans 17% des cas, les praticiens jugeaient la grossesse comme trop avancée pour qu'un dépistage puisse être réalisé.

Toutefois, il est intéressant de préciser qu'il est possible de réaliser des dosages des marqueurs sériques après 18 SA auprès du laboratoire de l'hôpital Robert Debré et il est aussi possible de proposer la réalisation d'un DPNI si la femme a plus de 38 ans au moment du prélèvement (pas de remboursement dans cette indication).

4.5.2. Motif de non réalisation du DPNI

Selon les praticiens, les motifs de non réalisation du DPNI par les patientes sont présentés dans le graphique ci-dessous :



Selon les professionnels, le DPNI était refusé dans 56% des cas à cause de son coût trop élevé. En effet, notre étude a été réalisée avant son remboursement en janvier 2019. On observait donc que c'était l'un des freins majeurs à son développement.

4.6. Le DPNI

4.6.1. Connaissance des nouvelles recommandations de la HAS

En avril 2017, la HAS a publié de nouvelles recommandations concernant la place du DPNI dans le dépistage de la trisomie 21. Le tableau ci-dessous mentionne les professionnels de santé ayant répondu au questionnaire et connaissant l'existence de ces recommandations et ainsi que l'origine de l'information.

Connaissance des nouvelles recommandations de la HAS	Nombre	En %
Connaissance		
Oui	213	84%
Non	42	16%
Modalité de connaissance		
Site de la HAS	63	20%
Réseau Sécurité Naissance	62	20%
Autre	60	19%
Formation FMC / DPC	53	17%
Revue médicale	47	15%
Par les patientes	18	6%
DU ou DIU	9	3%

Plus de 84% des personnes interrogées connaissaient l'existence des nouvelles recommandations de la HAS. Les modalités de connaissance étaient assez diverses, 20% ont eu cette information par le site de la HAS, 20% par le Réseau Sécurité Naissance, 17% par des formations complémentaires et 15% par des revues médicales.

4.6.2. Quelles sont les indications du DPNI ?

Nous avons interrogé les praticiens sur les indications qui pouvaient conduire à prescrire le DPNI.

Elles sont au nombre de 5 :

- La patiente est considérée comme à risque ($\geq 1/1000$) après le dépistage de la trisomie 21 (1^{er} ou 2^{eme} trimestre) quelle que soit la stratégie utilisée (avec une CN < 3,5 mm et pas d'anomalie morphologique fœtal)
- La patiente a ≥ 38 ans et n'a pas bénéficié du dépistage par les marqueurs sériques (hors nomenclature)
- Un des parents est porteur d'une translocation robertsonnienne impliquant un chromosome 21
- Grossesse multiple
- La patiente présente un antécédent de grossesse avec trisomie 21.

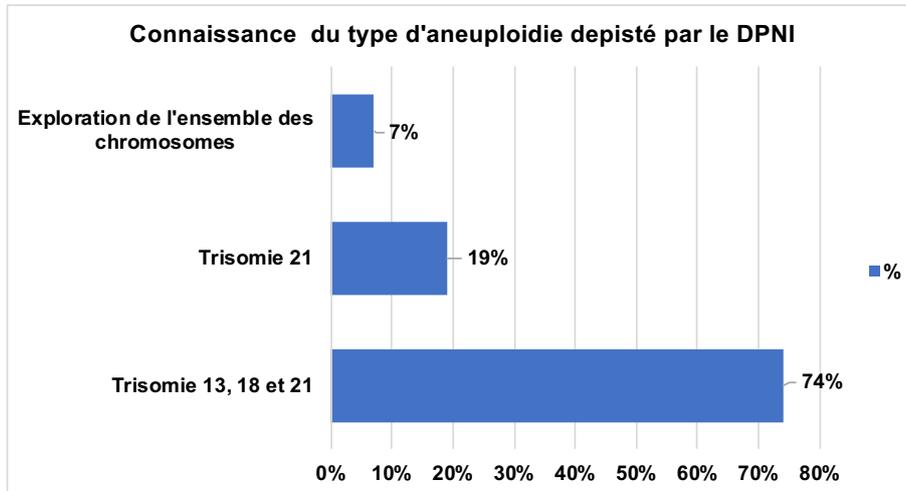
Le tableau ci-dessous présente donc le nombre de bonnes indications connues par les professionnels de santé interrogés.

Connaissance des indications du DPNI	Nombre	En %
0 sur 5	6	2%
1 sur 5	47	19%
2 sur 5	65	27%
3 sur 5	58	24%
4 sur 5	38	16%
5 sur 5	31	13%

Seulement 13% des praticiens connaissaient les 5 indications du DPNI et la moitié connaissaient de 0 à 2 indications.

4.6.3. Types d'aneuploïdies détectés par le DPNI

Nous avons interrogé les praticiens sur le type d'aneuploïdie détecté par le DPNI. Le DPNI permet actuellement de dépister les trisomies 13, 18 et 21.

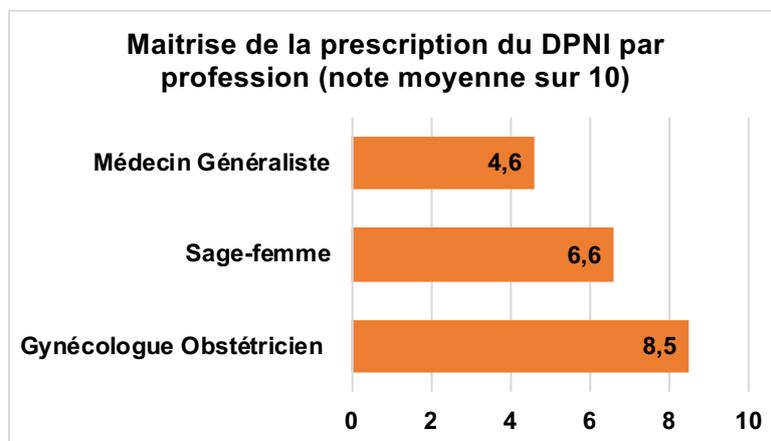


74% des praticiens connaissaient le type d'aneuploïdie dépistable par le DPNI.

4.6.4. Maitrise des spécificités du DPNI

Nous avons demandé aux praticiens de noter entre 0 et 10 s'ils se sentaient à l'aise pour expliquer les avantages, les limites et le déroulement du DPNI aux patientes.

Note DPNI	Nombre	En %
Note < 5	71	28%
Note entre 5 et 8	114	45%
Note > 8	70	27%



Test Kruskal-Wallis (p -value : $3,09 \times 10^{-11}$)

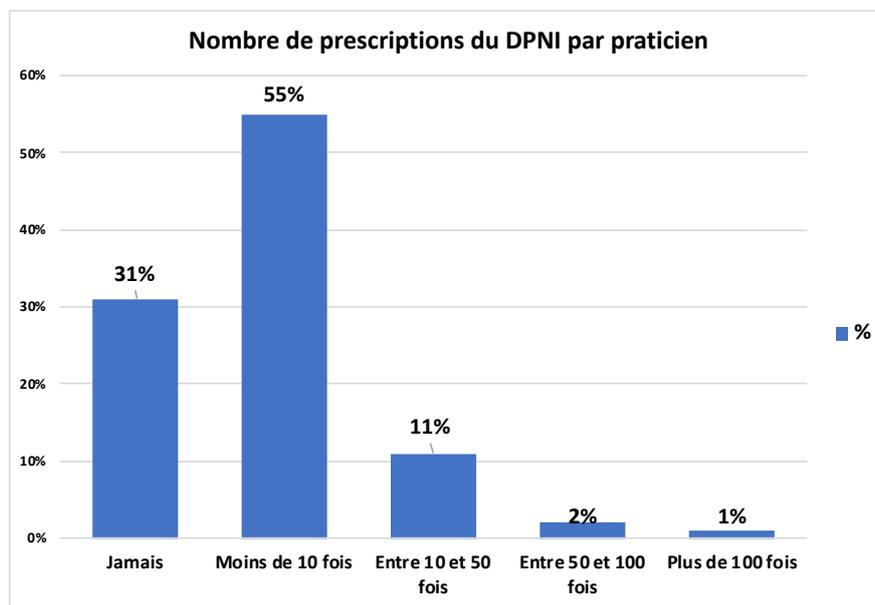
45 % des praticiens avait donné une note entre 5 et 8 et 27% avait donné une note > 8. Lorsque l'on regardait la répartition par profession, on observait que les gynécologues étaient les plus à l'aise avec une note moyenne de 8,5/10 suivi des

sages-femmes avec une note moyenne de 6,6/ 10 et enfin les généralistes avec une note moyenne de 4,6/10. Il existait donc un lien significatif entre la profession et la note moyenne de maitrise du DPNI.

4.6.5. Les prescriptions de DPNI

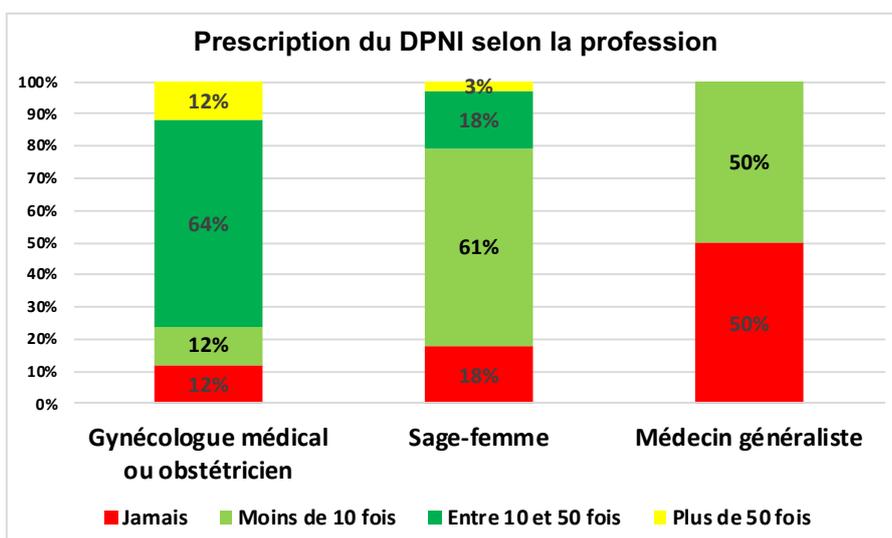
4.6.5.1. Nombre de prescriptions de DPNI par praticien

Le graphique ci-dessous présente le nombre de prescriptions du DPNI par praticien depuis son apparition.



La majorité des praticiens soit 55% avait prescrit moins de 10 fois le DPNI et 31% n'avait jamais prescrit le DPNI.

4.6.5.2. Lien entre fréquence de prescription du DPNI et profession



Dans le graphique ci-dessous, nous avons observé le nombre de prescriptions du DPNI selon la profession.

Test Chi 2 (p -value : $4,37^{E-12}$)

On observait que les gynécologues suivis des sages-femmes prescrivait le DPNI plus régulièrement que les médecins généralistes. En effet, 50% des médecins généralistes concernés n'ont jamais prescrit le DPNI contrairement aux sages-femmes qui était 18% et les gynécologues 12%. Il existait donc un lien significatif entre la fréquence de prescriptions et la profession.

4.6.5.3. Lien entre fréquence de prescription et maîtrise du DPNI

Dans le tableau ci-dessous, nous avons croisé la fréquence de prescription du DPNI avec la note moyenne de « maîtrise du DPNI ».

Fréquence de prescriptions du DPNI	Note moyenne « maîtrise du DPNI » (sur 10)	Test de Kruskal-Wallis
Jamais	4,13	p-value = 5,41 ^E -13
Moins de 10 fois	6,38	
Entre 10 et 50 fois	7,24	
Entre 50 et 100 fois	8,75	
Plus de 100 fois	10	

On observait que plus la fréquence de prescription du DPNI augmente, plus les praticiens se sentaient à l'aise. Il existait donc un lien significatif entre la fréquence de prescription et la maîtrise du DPNI.

4.6.5.4. Lien entre fréquence de prescription du DPNI et formation

Dans le tableau ci-dessous, nous avons souhaité observer si un lien pouvait être établi entre le fait d'avoir effectué une formation complémentaire en DAN et la fréquence de prescription du DPNI.

Formation	Fréquence de prescription du DPNI					Test Chi 2 P-value : 0,0570
	Jamais	Moins de 10 fois	Entre 10 et 50 fois	Entre 50 et 100 fois	Plus de 100 fois	
Oui	26%	56%	14%	3%	1%	
Non	36%	55%	9%	0%	0%	

Le test du Chi 2 s'étant avéré non significatif, le suivi de formation n'impactait pas de manière significative la fréquence de prescription du DPNI

4.6.5.5. Lien entre fréquence prescription DPNI, formation et profession

Dans le tableau ci-dessous, nous avons souhaité observer si un lien pouvait être établi entre le fait d'avoir effectué une formation complémentaire en dépistage prénatal selon la profession avec la fréquence de prescription du DPNI.

Profession	Formation	Fréquence de prescription du DPNI					Test Chi2
		Jamais	Moins de 10 fois	Entre 10 et 50 fois	Entre 50 et 100 fois	Plus de 100 fois	
Gynécologue	Oui	14%	0%	71%	14%	0%	P-value : 0,0460
	Non	0%	100%	0%	0%	0%	
Médecin généraliste	Oui	37%	63%	0%	0%	0%	P-value : 0,0218
	Non	61%	39%	0%	0%	0%	
Sage-Femme	Oui	17%	57%	19%	5%	2%	P-value : 0,1990
	Non	18%	66%	16%	0%	0%	

Comme observé à la question précédente, le suivi de formation n'impactait pas de manière significative la fréquence de prescription du DPNI.

Toutefois, si on analyse au niveau de la profession, il existait un impact significatif du suivi d'une formation vis-à-vis de l'augmentation de la fréquence de prescription du DPNI pour les médecins généralistes.

Il existait aussi un impact significatif de la formation pour les gynécologues (cependant le nombre de gynécologue étant faible, il est difficile de conclure réellement à un impact significatif). Concernant les sages-femmes, la formation n'avait pas d'influence sur le nombre de prescriptions du DPNI.

4.6.6. Lien entre maîtrise des spécificités du DPNI et la formation

Dans le tableau ci-dessous, nous avons croisé l'item d'une formation complémentaire avec la note moyenne de « maîtrise du DPNI ».

Formation	Note moyenne de maîtrise du DPNI (sur 10)	Test Kruskal-Wallis
Oui	6,5	(P-value : 2,09E-5)
Non	5,2	

Nous observons que les personnes ayant suivi une formation complémentaire en périnatalité se sentaient plus à l'aise pour maîtriser les spécificités du DPNI avec une note moyenne de 6,5/10 versus 5,2/10. Il existait donc un lien significatif entre le fait d'avoir suivi une formation et la note moyenne de maîtrise du DPNI

4.6.7. Lieu de réalisation du DPNI

Le tableau ci-dessous nous permet de déterminer le lieu où les professionnels libéraux adressent leurs patientes pour la réalisation du DPNI.

Lieu de réalisation du DPNI	Nombre	En %
Sur le lieu d'accouchement	120	48%
Au laboratoire d'analyse directement avec une prescription	68	27%
Au service de diagnostic anténatal du CHU	53	21%
Autre	9	4%

Nous observons que près de la moitié (48%) des DPNI étaient réalisés sur le lieu d'accouchement alors que le suivi de grossesse était initié en libéral. Les praticiens sont 27% à adresser directement au laboratoire pour la réalisation d'un DPNI.

4.7. Connaissance des recommandations de la HAS concernant le dépistage de la Trisomie 21

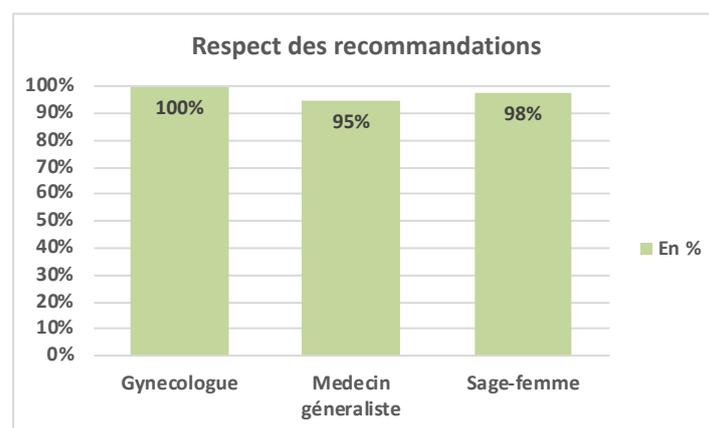
Dans cette partie, nous avons interrogé les professionnels de santé sur les dernières recommandations de la HAS concernant le dépistage de la trisomie 21 et la place du DPNI paru en avril 2017.

4.7.1. Quel dépistage est recommandé en 1ere intention par la HAS ?

En 1ere intention, la HAS recommande que le dépistage de la T21 soit réalisé par le biais d'un dépistage combiné du 1^{er} trimestre.

Typologie de dépistage T21	Nombre	En %
Dépistage combiné du 1 ^{er} trimestre	247	96%
Le DPNI	5	2%
Le risque séquentiel intégré du 2eme trimestre	2	1%
Les marqueurs sériques du 2eme trimestre	1	1%

96% des praticiens connaissaient cette recommandation de la HAS, et il n'y pas de différence significative entre les professions.



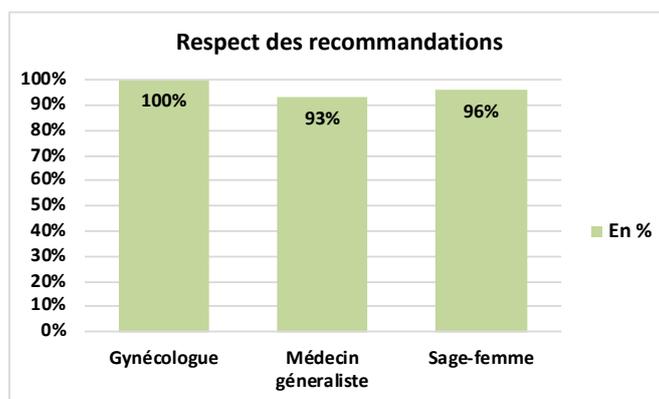
Test Chi 2 (p-value : 0,5012)

4.7.2. Quelle est la prise en charge recommandée lorsqu'un résultat de dépistage de la trisomie 21 se situe entre 1/1 000 et 1/10 000 ?

La HAS recommande lorsqu'un résultat de dépistage de la trisomie 21 est inférieur à 1/1000 de ne pas effectuer d'examen complémentaire et de poursuivre le suivi habituel de la grossesse.

Prise en charge si dépistage T21 < 1/1000	Nombre	En %
Pas de prise en charge spécifique : poursuite du suivi habituel	242	94%
Le DPNI	5	2%
Autre	5	2%
Caryotype fœtal	2	1%
Une échographie de contrôle	1	1%

94% des praticiens connaissaient cette recommandation de la HAS, et il n'y avait pas de différence significative entre les professions.



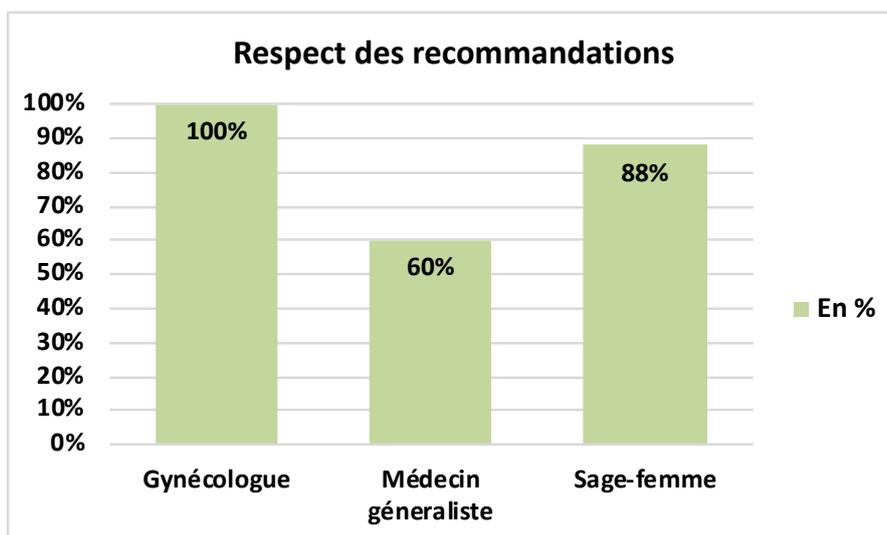
Test Chi 2 (p-value : 0,3501)

4.7.3. Quelle est la prise en charge recommandée lorsqu'un résultat de dépistage de la trisomie 21 se situe entre 1/1 000 et 1/250 ?

Le seuil de 1/250 n'est plus indiqué dans les dernières recommandations car la HAS recommande maintenant la réalisation d'un DPNI lorsque le résultat du dépistage de la trisomie 21 se situe entre 1/1000 et 1/50. Nous avons choisi d'interroger tout de même les praticiens sur ce seuil afin d'observer si les nouvelles recommandations étaient appliquées.

Prise en charge si dépistage T21 entre 1/1 000 et 1/250	Nombre	En %
DPNI	194	76%
Pas de prise en charge spécifique : poursuite du suivi habituel	38	15%
Autre	10	4%
Une échographie de contrôle	7	3%
Caryotype fœtal	6	2%

76% des praticiens connaissaient cette recommandation de la HAS, et il y avait une différence significative entre les professions. Le taux de mauvaises réponses était significativement plus élevé pour les généralistes et dans une moindre mesure pour les sages-femmes.



*Test Chi 2
(p-value : 7,84^{E-07})*

4.7.4. Quelle est la prise en charge recommandée lorsqu'un résultat de dépistage de la trisomie 21 se situe entre 1/250 et 1/50 ?

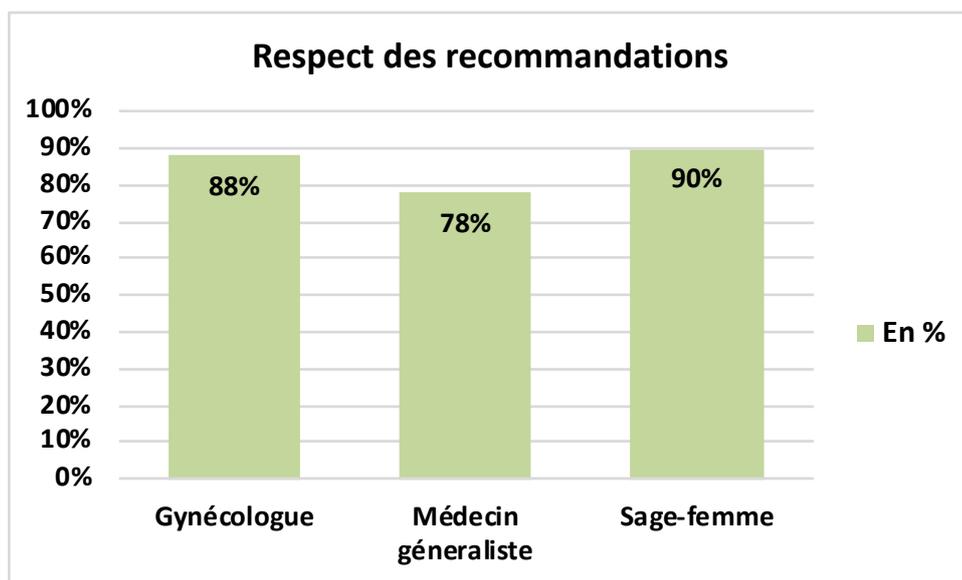
Comme nous l'avons vu précédemment, la HAS recommande maintenant la réalisation d'un DPNI lorsque le résultat du dépistage de la trisomie 21 se situe entre 1/1000 et 1/50.

Lorsque nous avons réalisé notre enquête en septembre 2018, le DPNI n'était pas encore remboursé, et il était proposé aux patientes qui ne pouvaient pas réaliser le DPNI d'effectuer un caryotype foetal si le dépistage de la trisomie 21 était supérieur à 1/250.

Nous avons donc considéré que le DPNI ou la réalisation d'un caryotype foetal étaient deux prises en charges adéquates.

Prise en charge si dépistage T21 entre 1/250 et 1/50	Nombre	En %
DPNI	136	53%
Caryotype foetal	80	31%
Autre	34	13%
Une échographie de contrôle	4	2%
Pas de prise en charge spécifique : poursuite du suivi habituel	1	1%

84% des praticiens avaient donc une prise en charge conforme aux recommandations de la HAS.



Test Chi 2 (p-value : 0,0410)

Le taux de mauvaises réponses était significativement plus élevé pour les généralistes que pour les sages-femmes et les gynécologues.

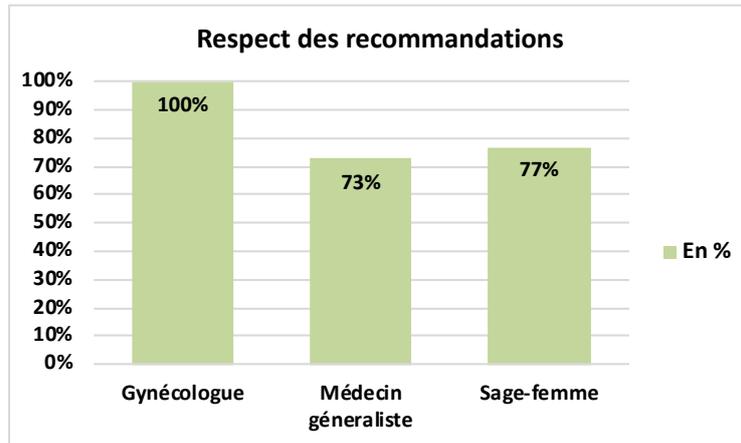
4.7.5. Quelle est la prise en charge recommandée lorsqu'un résultat de dépistage de la trisomie 21 est supérieur à 1/50 ?

La HAS recommande lorsqu'un résultat de dépistage de la trisomie 21 est supérieur à 1/50 d'effectuer un caryotype foetal par le biais d'une amniocentèse ou d'une biopsie de trophoblaste selon le terme.

A noter cependant que la HAS laisse la possibilité au praticien de prescrire un DPNI si la patiente refuse un geste invasif.

Prise en charge si dépistage T21 > 1/50	Nombre	En %
Caryotype foetal	194	76%
DPNI	31	12%
Autre	28	11%
Une échographie de contrôle	2	1%
Pas de prise en charge spécifique : poursuite du suivi habituel	0	0%

76% des professionnels interrogés avaient une prise en charge conforme aux recommandations de la HAS et il n'y avait pas de différences significatives entre les professions.



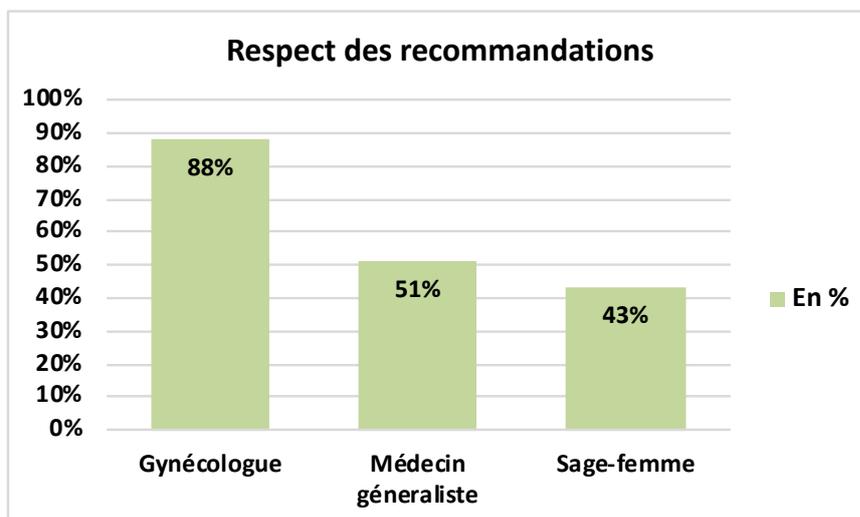
Test Chi 2 (p-value : 0,1901)

4.7.6. Quel examen est recommandé si la clarté nucale est supérieure à 3,5 mm lors de l'échographie du 1^{er} trimestre ?

La HAS recommande lorsqu'une clarté nucale est > à 3,5 mm à l'échographie du 1^{er} trimestre de réaliser d'emblée un caryotype fœtal par le biais d'une amniocentèse ou d'une biopsie de trophoblaste selon le terme sans attendre les résultats du dépistage combiné du 1^{er} trimestre.

Prise en charge si CN > 3,5 mm	Nombre	En %
Caryotype fœtal	122	48%
DPNI	84	33%
Autre	32	13%
Une échographie de contrôle	16	6%
Pas de prise en charge spécifique : poursuite du suivi habituel	1	0%

Moins de la moitié des praticiens (48%) avaient une prise en charge conforme aux recommandations de la HAS et il y avait un taux de bonnes réponses significativement plus élevé pour les gynécologues.



*Test Chi 2
(p-value : 0,0349)*

4.7.7. Respect des recommandations de la HAS en totalité

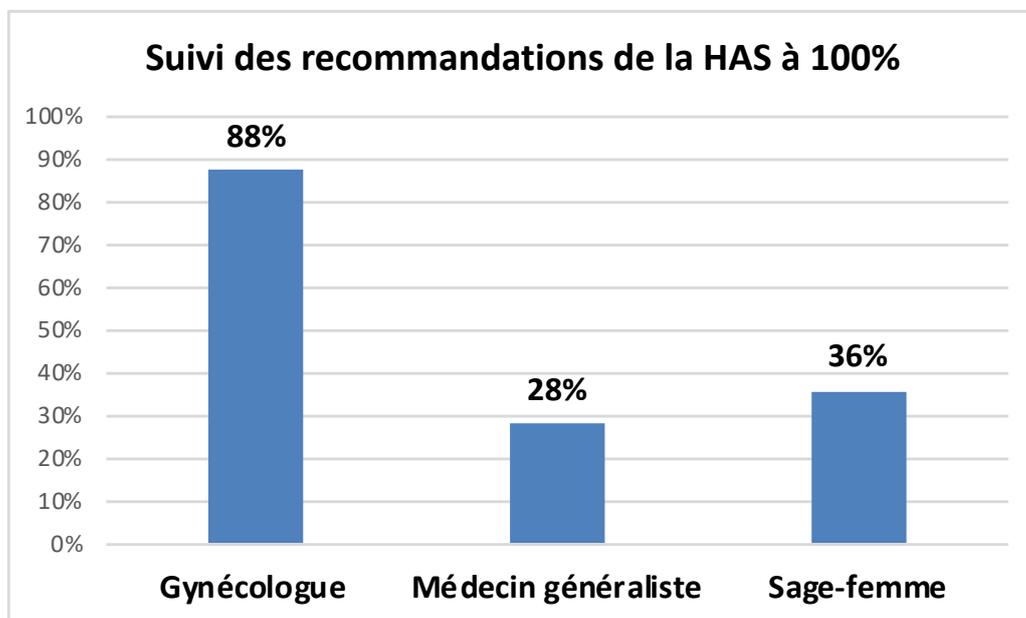
	Nombre	En %
Recommandations HAS suivies à 100 %	87	34%
Suivi des recommandations HAS < 100 %	168	66%

En combinant les 6 items précédents, nous avons observé que seulement 34% des praticiens suivaient à 100% les recommandations de la HAS et que 66% d'entre eux avaient une moins bonne connaissance de la place du DPNI dans le dépistage de la trisomie 21.

4.7.8. Respect des recommandations de la HAS par profession

En effectuant la même analyse que précédemment mais par profession, nous avons observé qu'il existait un lien significatif entre la profession et le respect des recommandations de la HAS.

	Non-respect des recommandations de la HAS		Respect des recommandations de la HAS		Test Chi 2
	Nombre	En %	Nombre	En %	
Gynécologue médical ou obstétricien	1	12%	7	88%	<i>P-value : 0,0024</i>
Médecin généraliste	79	72%	31	28%	
Sage-Femme	88	64%	49	36%	



Néanmoins si l'on effectuait un test du chi 2 en supprimant les gynécologues c'est-à-dire pour tester l'indépendance entre les généralistes et les sages-femmes vis-à-vis du % de praticien ayant répondu correctement à l'ensemble recommandations de la HAS, le test s'avérait non significatif (P value = 0,2588).

Nous ne pouvons donc conclure à l'existence d'une différence significative entre les généralistes et les sages-femmes.

En conclusion, seuls les gynécologues se démarquaient de manière significative par leur bonne connaissance des recommandations de la HAS avec 88% de bonnes réponses.

4.7.9. Lien entre fréquence de prescription du DPNI et respect des recommandations de la HAS

Dans le tableau ci-dessous, nous avons étudié si le respect des recommandations de la HAS influençait la fréquence de prescription du DPNI.

Fréquence de prescription du DPNI	Praticiens respectant les recommandations de la HAS en totalité (en %)	Test Kruskal-Wallis
Jamais	14%	P-value :1,60 ^E -07
Moins de 10 fois	40%	
Entre 10 et 50 fois	59%	
Entre 50 et 100 fois	50%	
Plus de 100 fois	0 %	

En effet, il existait un lien significatif entre les praticiens connaissant les recommandations de la HAS en totalité et la fréquence de prescription du DPNI.

Toutefois, nous avons observé que chez les prescripteurs réguliers du DPNI, le taux de conformité aux recommandations de la HAS était d'environ 50%.

4.7.10. Lien entre respect des recommandations de la HAS, profession et formation complémentaire

Nous avons étudié si le suivi d'une formation complémentaire en dépistage prénatal augmentait de manière significative le nombre de praticiens respectant les recommandations de la HAS.

Formations complémentaires	Praticiens respectant les recommandations de la HAS en totalité (en %)	Test Kruskal-Wallis
Oui	40%	P-value :0,0890
Non	29%	

Le suivi de formation n'augmentait pas de manière significative le nombre de praticiens respectant les recommandations de la HAS en totalité.

Profession	Praticiens respectant les recommandations de la HAS en totalité (en %)	
	Pas de formation	Formation
Gynécologue médical ou obstétricien	0%	100%
Médecin généraliste	20%	37%
Sage-femme	37%	34%

Cependant, si l'on effectuait un test de Kruskal–Wallis par profession, on observait que chez les généralistes (p-value = 0,05), le suivi d'une formation augmentait de manière significative le nombre de praticiens (37%) qui respectaient les recommandations de la HAS.

4.8. Le dépistage de la T21 en cas de grossesse multiple

Nous avons interrogé les praticiens sur la prise en charge proposée en cas de grossesse multiple.

Typologie dépistage T21 en cas de grossesse multiple	Nombre	En %
DPNI	92	38%
Le dépistage combiné du 1 ^{er} trimestre	55	23%
Autre	40	17%
Pas de dépistage de la trisomie 21	39	16%
Les marqueurs sériques du 2 ^{eme} trimestre	16	7%

38% des praticiens recommandaient le DPNI et 7% les marqueurs sériques du 2^{eme} trimestre.

5. Discussion

5.1. La population

5.1.1. Les caractéristiques sociodémographiques

On observe que notre population étudiée est à 89% de sexe féminin ce qui peut s'expliquer par le fait que 54% des professionnels de santé qui ont répondu à notre questionnaire sont des sages-femmes, profession majoritairement féminine.

On constate une répartition inégale des différentes professions médicales puisque les sages-femmes représentent 54% des personnes interrogées, les médecins généralistes 43% et les gynécologues seulement 3%. Ceci peut constituer un biais à notre analyse en sous-groupes lorsqu'une comparaison entre les différentes catégories professionnelles était effectuée.

A noter, plus de 53% des praticiens exercent en Loire Atlantique ce qui peut s'expliquer par une implantation médicale plus dense.

La population ayant répondu à notre étude correspond à la population que nous souhaitons cibler. Il s'agit de praticiens qui suivent dans 98% des cas des grossesses, qui sont expérimentés (63% ont plus de 10 ans d'expérience) et exercent tous en libéral.

5.1.2. Le biais de sélection

Les praticiens sollicités pour répondre à notre étude faisaient partie de la liste de diffusion du Réseau Sécurité Naissance des Pays de Loire. Ce sont des professionnels de Santé intéressés par la périnatalité et qui reçoivent régulièrement des newsletters avec l'actualité médicale ce qui permet une actualisation des connaissances. Nous pouvons donc supposer que les professionnels de santé ayant répondu sont des professionnels plus sensibles et plus formés à la périnatalité.

5.2. La formation

La moitié de la population étudiée (51%) a une formation complémentaire en dépistage prénatal. Mais cela n'empêche pas 77% des professionnels de santé de souhaiter une formation complémentaire sur le dépistage prénatal. C'est donc un sujet qui intéresse les professionnels de santé libéraux qui sont en première ligne dans le dépistage de la trisomie 21.

Les professionnels de santé ayant répondu à notre questionnaire sont majoritairement expérimentés avec plus de 10 années d'expérience pour 63% d'entre eux. Cette expérience permet d'acquérir certains automatismes dans le dépistage de la trisomie

21. En effet, 84% des praticiens connaissaient les nouvelles recommandations sur le dépistage de la T21 mais ils sont seulement 34% à les appliquer en totalité.

Nous observons que la formation a un impact sur la capacité à expliquer le DPNI, le prescrire à bon escient et gérer les résultats. En effet, les personnes ayant suivi une formation complémentaire en périnatalité se sentent plus à l'aise pour maîtriser les spécificités du DPNI avec une note moyenne de 6,5/10 versus 5,2/10.

La formation devrait prioritairement s'adresser aux médecins généralistes car nous avons pu observer dans notre étude qu'elle permettait une meilleure maîtrise du DPNI et un meilleur respect des recommandations de la HAS. En effet, les médecins généralistes sont 37% à respecter les recommandations de la HAS lorsqu'ils ont une formation (versus 20% sans formation)

5.3. Les pratiques professionnelles

Les professionnels ayant répondu à notre questionnaire sont des acteurs de la périnatalité puisqu'ils suivent à 98% des grossesses dans le cadre de leur activité professionnelle.

Ils informent systématiquement à plus de 98% leurs patientes de l'existence du dépistage de la trisomie 21 mais ils ne sont que 54% à informer de l'existence du DPNI dès la prescription du dépistage de la trisomie 21. Celui-ci n'est donc pas encore entré totalement dans les habitudes de prescriptions des praticiens et surtout des médecins généralistes.

La HAS a réalisé une notice explicative du dépistage de la T21 avec l'intégration du DPNI à destination des patientes. Ce document (en annexe 6) peut être distribué aux patientes pour permettre une meilleure information.

5.4. Le taux de pertes fœtales

Le taux de perte fœtales est estimé par 70% des praticiens à 1% ou plus alors qu'il se situe à 0,11% pour l'amniocentèse et 0,22% pour la biopsie de trophoblaste [15] et dans l'étude SAFE 21, le taux de pertes fœtales était de 0,8% [23].

Ces indications erronées auprès des patientes à haut risques peuvent majorer leurs appréhensions et les conduire à refuser la réalisation d'un caryotype.

5.5. Les recommandations de la HAS

La publication des recommandations de la HAS sur le DPNI était connue par 84% des praticiens. Nous avons donc 16% des professionnels de santé qui n'avaient pas eu connaissance de ces recommandations qui pourtant modifient profondément le dépistage de la trisomie 21.

96% des praticiens prescrivent un dépistage de la trisomie 21 conforme aux recommandations de la HAS.

Dans notre étude, nous avons montré que seulement 34% des praticiens suivent à 100% les recommandations de la HAS alors qu'ils étaient 84% comme vu précédemment à avoir eu connaissance des recommandations de la HAS.

Les praticiens sont 53% à connaître 3 indications ou plus (sur 5) du DPNI. De plus, ils connaissent la prise en charge des résultats à bas risque du dépistage de la T21 pour 94% d'entre eux. Cependant, lorsque le dépistage de la trisomie 21 révèle un risque intermédiaire ou élevé, ils sont 25% à ne pas connaître les recommandations de la HAS

Les praticiens savent prescrire le dépistage en 1ere intention mais ils connaissent moins bien les conduites à tenir lors de résultats pathologiques alors que le DPNI sera à l'avenir considéré comme du soin courant.

Enfin, lorsqu'une clarté nucale est supérieure à 3,5mm, les praticiens sont seulement 48% à adresser directement pour la réalisation d'un caryotype foetal. C'est une perte de chance pour les patientes qui passent souvent par l'étape inutile des marqueurs sériques et qui repoussent une prise en charge adaptée.

Cependant, les gynécologues se démarquent de manière significative avec 88% de praticiens respectant les recommandations de la HAS.

5.6. Les grossesses multiples

Concernant les grossesses multiples, 55% des professionnels interrogés n'ont pas connaissance du type de dépistage de la trisomie 21 à proposer, ce qui peut s'expliquer par le fait que dès la découverte d'une grossesse multiple, les patientes sont souvent rapidement adressées sur leurs lieux d'accouchements et n'ont pas forcément un suivi en libéral.

La HAS n'abordait pas le cas particulier des grossesses multiples. C'est l'arrêté du 14/12 /2018 qui a pris position en recommandant en première intention le DPNI pour les grossesses multiples. Cet arrêté n'était pas paru au moment où nous avons interrogé les praticiens. Toutefois 38% prescrivait d'emblée le DPNI et 7% les marqueurs sériques du 2eme trimestre.

Enfin, nous avons pu observer que 23% des praticiens prescrivaient des dépistages combinés du 1^{er} trimestre en cas de grossesse multiple ce qui n'a jamais été dans les recommandations.

5.7. Le DPNI

Concernant le DPNI, les sages-femmes et les gynécologues informent leurs patientes de son existence. Cependant, on observe que cette information est très faible chez les généralistes (27%) qui maitrise encore mal les spécificités du DPNI.

Ceci se confirme, lorsque l'on regarde la répartition par profession de la note moyenne de maitrise du DPNI que chaque professionnel s'est attribué. On observe que les gynécologues sont les plus à l'aise avec une note moyenne de 8,5/10 suivi des sages-femmes avec une note moyenne de 6,6/ 10 et enfin les généralistes avec une note moyenne de 4,6/10. Au final, toutes professions confondues, 27% se sentent à l'aise avec le DPNI.

Le DPNI est encore un dépistage peu prescrit puisque la majorité des praticiens soit 55% a prescrit moins de 10 fois le DPNI et 31% n'ont jamais prescrit le DPNI.

Ceci est d'autant plus fréquent pour les généralistes car ils sont 50% à n'avoir jamais prescrit le DPNI contrairement aux sages-femmes qui sont 18% et les gynécologues 12%.

Par ailleurs, on observe que plus la fréquence de prescription du DPNI augmente, plus les praticiens se sentent à l'aise avec une note moyenne de 4,13/10 pour les praticiens ne prescrivant jamais de DPNI et une note de 8,75/10 pour les praticiens ayant déjà prescrit plus de 50 fois le DPNI.

Enfin, les médecins, sages-femmes et gynécologues ont dans leurs champs de compétence la possibilité d'adresser directement les patientes au laboratoire pour la réalisation d'un DPNI (Ils ne sont que 27% à le faire). En effet, certaines maternités prenaient en charge le coût du DPNI quand il n'était pas encore remboursé par la sécurité sociale. Cela peut donc expliquer ce mode de fonctionnement qui va sans doute évoluer puisque le DPNI est remboursé depuis janvier 2019 et les professionnels peuvent désormais adresser leurs patientes directement aux laboratoires d'analyses. Cette évolution va permettre de raccourcir les délais de prise en charge et de fluidifier le circuit patient.

On observe donc que lors de notre étude, le DPNI est encore peu prescrit et peu maitrisé par les professionnels libéraux qui préfèrent adresser rapidement les patientes pour un 2nd avis.

5.8. Étude comparative

Nous aurions souhaité pouvoir comparer nos chiffres avec d'autres régions françaises afin d'observer si le suivi des recommandations était le même, cependant nous n'avons pas trouvé d'étude comparable sur le sujet. En effet, les recommandations sont très récentes.

6. Conclusion

La prévalence de la trisomie 21 augmente depuis 1980 ce qui s'explique par l'augmentation régulière et constante de l'âge maternel lors des grossesses. Il était donc primordial d'adopter un dépistage plus fiable de la trisomie 21 avec l'intégration du DPNI.

Le DPNI est une avancée considérable dans la politique de dépistage. En effet, cette stratégie de dépistage va permettre de dépister plus de 84% des trisomies 21 au lieu de 72% auparavant.

Dans notre étude, nous avons pu observer que 84% des professionnels ayant répondu connaissaient l'existence des recommandations de la HAS concernant la nouvelle stratégie de dépistage de la trisomie 21. En revanche l'intégralité des recommandations n'était connue que pour 34% des praticiens.

Les professionnels maîtrisaient bien la prescription du dépistage mais ils étaient plus ou moins à l'aise par la suite pour gérer ces résultats et prescrire le cas échéant le DPNI.

A noter que 46% des praticiens n'informaient pas les patientes de l'existence du DPNI au moment de la prescription du test de dépistage et que pour 70% des professionnels le taux de perte fœtale après un geste invasif était \geq à 1%. Il s'agissait pourtant de professionnels expérimentés et s'occupant régulièrement de suivi de grossesse et qui dans la moitié des cas avaient suivi une formation complémentaire en diagnostic prénatal.

Nous avons pu aussi observer l'impact bénéfique de la formation sur le suivi des recommandations. Il est donc important de proposer des formations sur le sujet surtout aux généralistes qui n'ont pas une pratique régulière du dépistage de la trisomie 21 comme les sages-femmes et les gynécologues. Cette formation pourrait prendre la forme d'un e-learning pour toucher le maximum de professionnels.

Le but est d'améliorer la connaissance des nouvelles recommandations HAS pour le dépistage de la trisomie 21, afin de rendre courant la prescription du DPNI lorsque celui-ci est recommandé. Cela permettra de raccourcir les délais de prise en charge, et de fluidifier le circuit patient.

Les limites du DPNI doivent également être bien connue des prescripteurs, celui-ci n'étant pas adapté en cas de signes échographiques, de clarté nucale supérieur à 3,5 mm ou de risque $>$ à 1/50.

Depuis janvier 2019, le DPNI est désormais remboursé. Le DPNI devrait donc devenir dans les mois à venir une stratégie de dépistage de 2nd ligne incontournable.

7. Bibliographie

[1] « Haute Autorité de Santé - Trisomie 21 : la HAS actualise ses recommandations concernant le dépistage prénatal de la trisomie 21 ». Consulté le 29 novembre 2018. https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2768535/fr/trisomie-21-la-has-actualise-ses-recommandations-concernant-le-depistage-prenatal-de-la-trisomie-21.

[2] « Article - Bulletin épidémiologique hebdomadaire ». Consulté le 29 novembre 2018. http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2015/15-16/2015_15-16_6.html.

[3] « Haute Autorité de Santé - Les performances des tests de dépistage de la trisomie 21 fœtale par analyse de l'ADN libre circulant ». Consulté le 29 novembre 2018. https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2572426/fr/les-performances-des-tests-de-depistage-de-la-trisomie-21-foetale-par-analyse-de-l-adn-libre-circulant?xtmc=&xtcr=4.

[4] « EUROCAT ». Consulté le 29 novembre 2018. <http://www.eurocat-network.eu/accessprevalencedata/keypublichealthindicators?tree=accessprevalencedata%2fkeypublichealthindicators>.

[5] « Un premier enfant à 28,5 ans en 2015 : 4,5 ans plus tard qu'en 1974 - Insee Première - 1642 ». Consulté le 29 novembre 2018. <https://www.insee.fr/fr/statistiques/2668280>.

[6] « Données numériques sur le risque de trisomie 21 lié à l'âge de la mère — Site des ressources d'ACCES pour enseigner la Science de la Vie et de la Terre ». Consulté le 29 novembre 2018. http://acces.ens-lyon.fr/acces/thematiques/sante/epidemiologie/depistage_trisomie21/Donnees-Illustrations/donnees_risque_age.

[7] « Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français ». *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* 34, n° 5 (septembre 2005): 513. [https://doi.org/10.1016/S0368-2315\(05\)82867-4](https://doi.org/10.1016/S0368-2315(05)82867-4).

[8] "Haute Autorité de Santé - Place Des Tests ADN Libre Circulant Dans Le Sang Maternel Dans Le Dépistage de La Trisomie 21 Foetale." Accessed February 3, 2019. https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2768510/fr/place-des-tests-adn-libre-circulant-dans-le-sang-maternel-dans-le-depistage-de-la-trisomie-21-foetale.

[9] « Agence de la biomédecine - rapport médical et scientifique ». Consulté le 29 novembre 2018. https://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2015/donnees/diag-prenat/01-diag_prenat/synthese.htm.

[10] Weingertner, A.-S., N.-T. Trieu, M. Kohler, B. Viville, G. Levy, Y. Montaya, R. Kutnahorsky, et al. « Dépistage combiné de la trisomie 21 au premier trimestre : à propos de cinq ans d'expérience prospective multicentrique ». */data/revues/03682315/v39i5/S0368231510001389/*, 12 août 2010. <http://www.em-consulte.com/en/article/262031>.

[11] Fabienne Pessione, et Dominique Royère. « ÉVALUATION DU DÉPISTAGE PRÉNATAL DE LA TRISOMIE 21 EN FRANCE, 2009-2012 », s. d., 6.

[12]http://www.cngof.fr/component/rsfiles/aperçu?path=Grand%20public/Informations%20patientes/cngof_info-amniocentese-OK.pdf

[13] Body G., Perrotin A., Guichet A. La pratique du diagnostic prénatal. Paris, France : Masson, 2001. XII-400 pages

[14] L. Sentilhes, D. Bonneau, P. Descamps, « Anomalies foétales : diagnostic et prise en charge », in : « Le diagnostic prénatal en pratique », Issy-les-Moulineaux, Elsevier, 2011, 523 pages.

[15] R. Akolekar, J. Beta, G. Picciarelli, C. Ogilvie, et F. D'Antonio. « Procedure-Related Risk of Miscarriage Following Amniocentesis and Chorionic Villus Sampling: A Systematic Review and Meta-Analysis ». *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 45, n° 1 (janvier 2015): 16-26. <https://doi.org/10.1002/uog.14636>.

[16] Y M Lo, "Non-Invasive Prenatal Diagnosis Using Fetal Cells in Maternal Blood." *Journal of Clinical Pathology* 47, no. 12 (December 1994): 1060–65. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC502193/>.

[17] Lo, Y. M., N. Corbetta, P. F. Chamberlain, V. Rai, I. L. Sargent, C. W. Redman, and J. S. Wainscoat. "Presence of Fetal DNA in Maternal Plasma and Serum." *Lancet (London, England)* 350, no. 9076 (August 16, 1997): 485–87. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(97\)02174-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(97)02174-0).

[18] Eric Wang , Annette Batey, Craig Struble, Thomas Musci, Ken Song, and Arnold Oliphant. "Gestational Age and Maternal Weight Effects on Fetal Cell-Free DNA in Maternal Plasma." *Prenatal Diagnosis* 33, no. 7 (July 2013): 662–66. <https://doi.org/10.1002/pd.4119>.

[19] M.M Gil, M. S. Quezada, R. Revello, R. Akolekar, and K. H. Nicolaides. "Analysis of Cell-Free DNA in Maternal Blood in Screening for Fetal Aneuploidies: Updated Meta-Analysis." *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 45, no. 3 (2015): 249–66. <https://doi.org/10.1002/uog.14791>.

[20] Bianchi, Diana W., R. Lamar Parker, Jeffrey Wentworth, Rajeevi Madankumar, Craig Saffer, Anita F. Das, Joseph A. Craig, et al. "DNA Sequencing versus Standard Prenatal Aneuploidy Screening." *The New England Journal of Medicine* 370, no. 9 (February 27, 2014): 799–808. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1311037>.

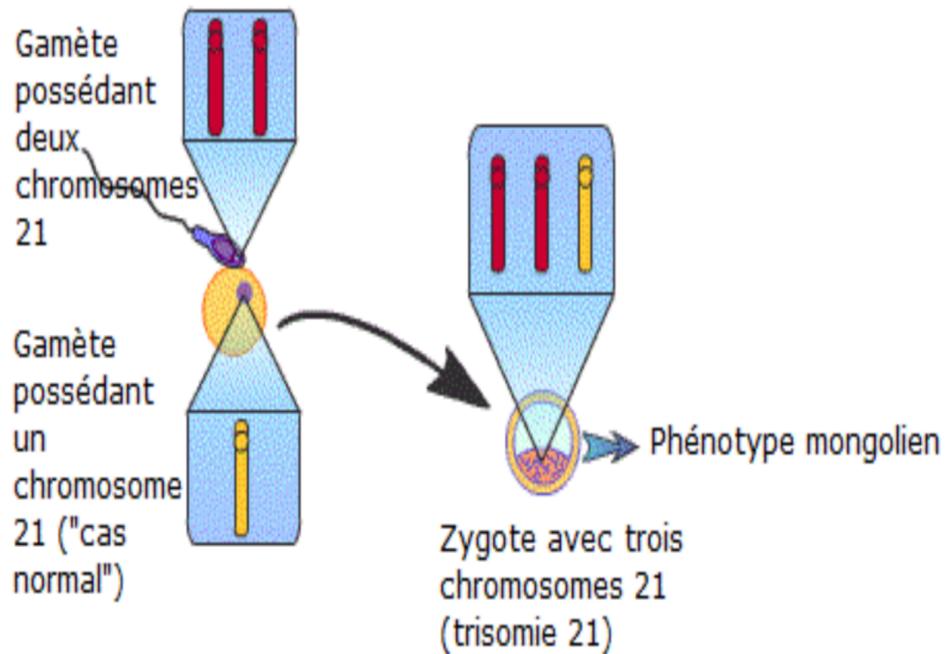
[22] Arrêté du 14 décembre 2018 modifiant l'arrêté du 23 juin 2009 modifié fixant les règles de bonnes pratiques en matière de dépistage et de diagnostic prénatals avec utilisation des marqueurs sériques maternels de trisomie 21 (n.d.). Accessed April 7, 2019.

[23] Valérie Malan, Laurence Bussi eres, Norbert Winer, Jean-Philippe Jais, Amandine Baptiste, Marc Le Lorc'h, Caroline Elie, et al. "Effect of Cell-Free DNA Screening vs Direct Invasive Diagnosis on Miscarriage Rates in Women With Pregnancies at High Risk of Trisomy 21: A Randomized Clinical Trial." *JAMA* 320, no. 6 (August 14, 2018): 557–65. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.9396>.

8. Annexes

8.1. Schéma Trisomie 21 libre et homogène : Première division méiotique

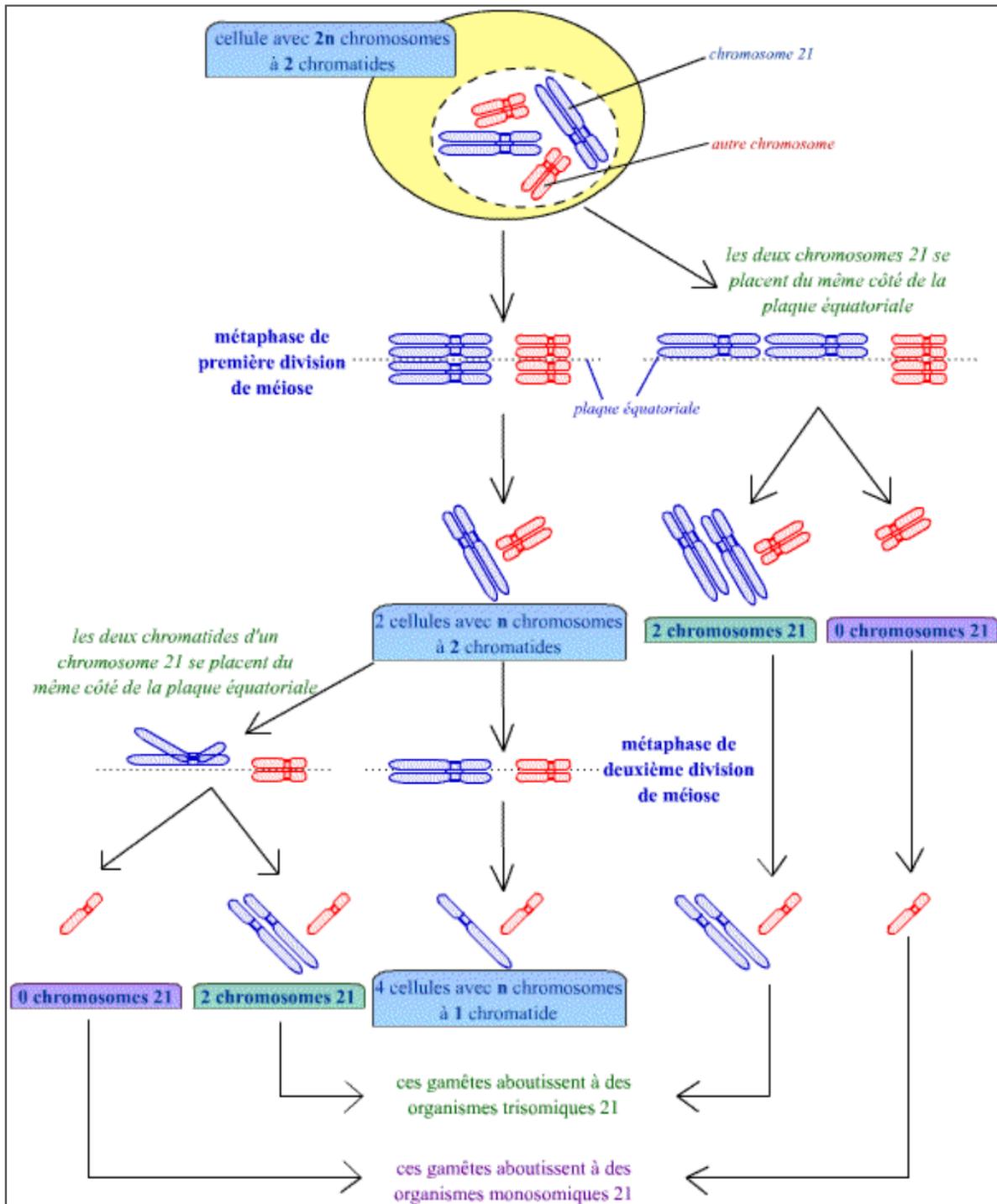
Trisomie 21 libre et homogène : Première division méiotique



Source : <https://planet-vie.ens.fr/article/1346/trisomie-21-origines-quelques-chiffres>

8.2. Schéma Trisomie 21 libre et homogène : Deuxième division méiotique

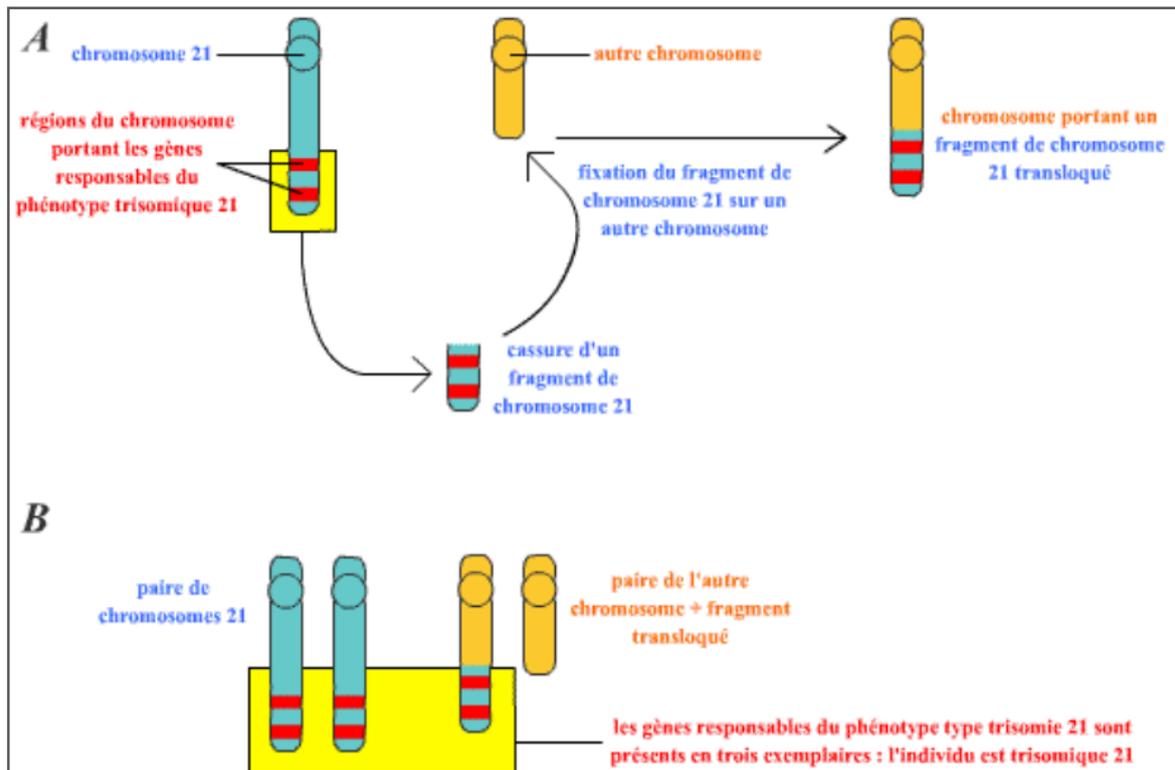
Trisomie 21 libre et homogène : Deuxième division méiotique



Source : <https://planet-vie.ens.fr/article/1346/trisomie-21-origines-quelques-chiffres>

8.3. Schéma de translocation chromosomique aboutissant à une T21

Translocation chromosomique conduisant à un phénotype de type trisomie 21



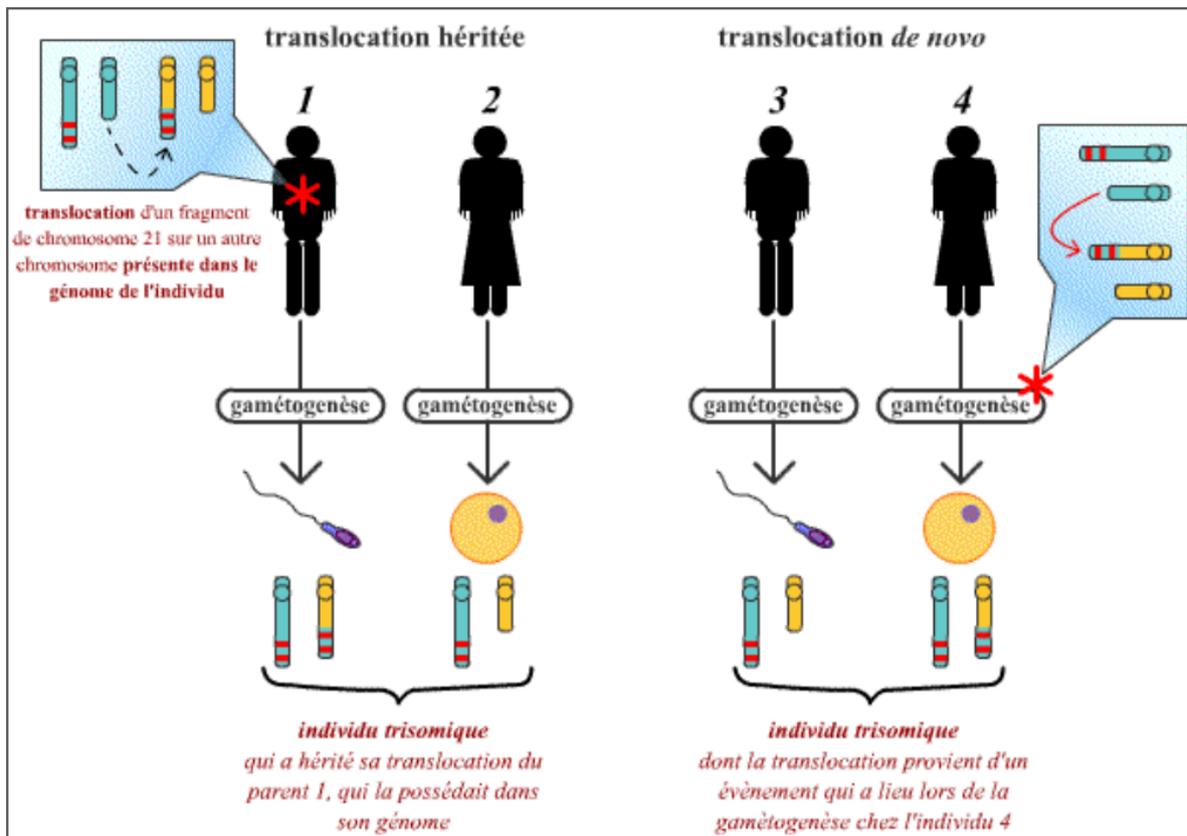
A. Représentation très schématique d'une translocation d'un fragment de chromosome 21 vers un autre chromosome.

B. Conséquence de la présence dans une même cellule d'un chromosome portant un fragment de chromosome 21 et d'une paire de chromosomes 21.

Source : <https://planet-vie.ens.fr/article/1346/trisomie-21-origines-quelques-chiffres>

8.4. Schéma présentant une translocation de novo ou héritée

Translocation de novo ou héritée



Source : <https://planet-vie.ens.fr/article/1346/trisomie-21-origines-quelques-chiffres>

8.5. Questionnaire sur le dépistage prénatal non invasif (DPNI)

La pratique du dépistage prénatal non invasif (DPNI)

Madame, Monsieur,

Je suis actuellement étudiante en 5eme année du cursus de Maïeutique à l'école de sages-femmes de Nantes. Dans le cadre de mon mémoire, réalisé sous la supervision du Dr Riteau, je réalise une enquête sur "l'évaluation des pratiques professionnelles concernant la place des tests ADN libre circulant dans le sang maternel (DPNI) dans le dépistage de la trisomie 21 foetale réalisés par les professionnels libéraux des Pays de la Loire".

Pour réaliser ce travail, je sollicite votre participation au travers de ce questionnaire qui est strictement ANONYME et à destination des professionnels libéraux réalisant des suivis de grossesses (gynécologue obstétricien, gynécologue médical, médecin généraliste et sage-femme).

Je vous remercie d'avance de votre collaboration et du temps que vous consacrerez aux réponses.

Veuillez agréer Madame, Monsieur, l'expression de mes sincères salutations.

Nathalie Courtel

***Obligatoire**

Renseignements généraux

1. **Etes-vous ? ***

Une seule réponse possible.

- Une femme
 Un homme

2. **Quel âge avez-vous ? ***

Une seule réponse possible.

- 20-30 ans
 31-40 ans
 41-50 ans
 51-60 ans
 Plus de 60 ans

3. Quelle est votre profession ? *

Une seule réponse possible.

- Gynécologue obstétricien
- Gynécologue médical
- Médecin généraliste
- Sage-femme

4. Quelle est votre année d'obtention du diplôme ? *

Une seule réponse possible.

- Moins de 5 ans
- Entre 5 et 10 ans
- Entre 11 et 20 ans
- Plus de 20 ans

5. Dans quel département exercez-vous ? *

Une seule réponse possible.

- Maine-et-Loire
- Loire Atlantique
- Mayenne
- Vendée
- Sarthe

6. Exercez-vous dans une commune de ? *

Une seule réponse possible.

- Plus de 2 000 habitants
- Plus de 5 000 habitants
- Plus de 20 000 habitants
- Plus de 50 000 habitants
- Plus de 200 000 habitants

7. Où exercez-vous ? (plusieurs réponses possibles) *

Plusieurs réponses possibles.

- En cabinet libéral
- En milieu hospitalier
- En maison médicale
- En PMI
- Autre

8. **Avez-vous une formation complémentaire sur le diagnostic prénatal ? (plusieurs réponses possibles) ***

Plusieurs réponses possibles.

- DU
- Formation complémentaire (FMC/DPC)
- Journée de formation du Réseau Sécurité Naissance
- Pas de formation complémentaire
- Autre

9. **Pensez-vous nécessaire de recevoir une formation sur le diagnostic prénatal ? (Journée d'actualisation, formation du Réseau Sécurité Naissance ...) ***

Une seule réponse possible.

- Oui
- Non

10. **Pensez-vous nécessaire de recevoir une formation spécifique sur le dépistage prénatal non invasif (DPNI) ? ***

Une seule réponse possible.

- Oui
- Non

A propos de votre activité

11. **Réalisez-vous des suivis de grossesses ? ***

Une seule réponse possible.

- Oui
- Non

12. **Jusqu'à quel terme suivez-vous les grossesses ? ***

Une seule réponse possible.

- Uniquement le début de grossesse
- Jusqu'au 6 eme mois
- Jusqu'au 7 eme mois
- Jusqu'au 8 eme mois
- Jusqu'au terme

13. **Informez-vous systématiquement vos patientes des modalités de dépistage de la trisomie 21 ? ***

Une seule réponse possible.

- Oui
 Non

14. **Avez-vous été informé des nouvelles recommandations de la HAS concernant le dépistage prénatal non invasif (DPNI) datant d'avril 2017 ? ***

Une seule réponse possible.

- Oui
 Non

15. **Si oui, comment avez-vous été informé ? (plusieurs réponses possibles)**

Plusieurs réponses possibles.

- Site de la HAS
 DU ou DIU
 Formation FMC / DPC
 Revue médicale
 Réseau Sécurité Naissance
 Par les patientes
 Autre

A propos de votre pratique

16. **Proposez-vous de manière préférentielle pour le dépistage de la trisomie 21 ? ***

Une seule réponse possible.

- Le dépistage combiné du 1er trimestre (entre 11SA et 13SA+6J)
 Les marqueurs sériques du 2eme trimestre isolés
 Le risque séquentiel intégré du 2eme trimestre
 Le DPNI
 Je ne prescris pas le dépistage de la T21 et je laisse le soin aux autres professionnels qui suivent la patiente de le faire.

17. **Quels sont les motifs de non réalisation du dépistage de la trisomie 21 chez vos patientes ? (Plusieurs réponses possibles) ***

Plusieurs réponses possibles.

- Choix personnel (éthique, religieux ...)
- Absence d'information ou de prescription
- Information incomplète
- Terme trop avancé pour le prélèvement
- Barrière de la langue
- Autre

18. **Informez-vous systématiquement les patientes lors de leur suivi de l'existence du DPNI ? ***

Une seule réponse possible.

- Oui
- Non

19. **Vous sentez-vous à l'aise pour expliquer le DPNI ainsi que ses limites, ses avantages et ses inconvénients auprès de vos patientes ? ***

Une seule réponse possible.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Pas à l'aise	<input type="radio"/>	Totalem à l'aise									

20. **Selon vous, la HAS recommande-t-elle en 1ere intention pour le dépistage de la trisomie 21 ? ***

Une seule réponse possible.

- Le dépistage combiné du 1er trimestre (entre 11 SA et 13SA+6)
- Les marqueurs sériques du 2eme trimestre
- Le risque séquentiel intégré 2eme trimestre
- Le DPNI

21. **Lorsqu'un résultat de dépistage de la trisomie 21 se situe entre 1/1 000 et 1/10 000, que proposez vous ? ***

Une seule réponse possible.

- Pas de prise en charge spécifique: poursuite du suivi habituel
- Une échographie de contrôle
- Le DPNI
- Un caryotype foetal (biopsie des trophoblastes ou amniocentèse)
- Autre

22. **Lorsqu'un résultat de dépistage de la trisomie 21 se situe entre 1/1 000 et 1/250, que proposez vous ? ***

Une seule réponse possible.

- Pas de prise en charge spécifique: poursuite du suivi habituel
- Une échographie de contrôle
- Le DPNI
- Un caryotype foetal (biopsie des trophoblastes ou amniocentèse)
- Autre

23. **Lorsqu'un résultat de dépistage de la trisomie 21 se situe entre 1/250 et 1/50, que proposez vous ? ***

Une seule réponse possible.

- Pas de prise en charge spécifique: poursuite du suivi habituel
- Une échographie de contrôle
- Le DPNI
- Un caryotype foetal (biopsie des trophoblastes ou amniocentèse)
- Autre

24. **Lorsqu'un résultat de dépistage de la trisomie 21 est supérieur à 1/50, que proposez vous ? ***

Une seule réponse possible.

- Pas de prise en charge spécifique: poursuite du suivi habituel
- Une échographie de contrôle
- Le DPNI
- Un caryotype foetal (biopsie des trophoblastes ou amniocentèse)
- Autre

25. **Si la 1ere échographie entre 11 SA et 13 SA+6 révèle une clarté nucale > 3,5 mm, que proposez vous ? ***

Une seule réponse possible.

- Pas de prise en charge spécifique: poursuite du suivi habituel
- Une échographie de contrôle
- Le DPNI
- Un caryotype foetal (biopsie des trophoblastes ou amniocentèse)
- Autre

26. En cas de grossesses multiples, que prescrivez-vous ?*Une seule réponse possible.*

- Le dépistage combiné du 1er trimestre
- Les marqueurs sériques du 2eme trimestre
- Le DPNI
- Pas de dépistage de la trisomie 21
- Autre

27. Quelles sont les recommandations principales de prescription du DPNI ? (Plusieurs réponses possibles)*Plusieurs réponses possibles.*

- Risque supérieur à 1/1000 par les marqueurs sériques maternels
- Age > 38 ans pour les patientes n'ayant pas pu bénéficier du dosage des marqueurs sériques maternels
- Antécédent de grossesse avec aneuploïdies foetales
- Grossesse gémellaire
- Patient porteur d'une translocation robertsonienne impliquant un chromosome 13 ou 21
- Autre

28. Selon vous, le taux de fausses couches ou de pertes foetales après un geste invasif (biopsie des trophoblastes ou amniocentèse) est de ? **Une seule réponse possible.*

- 10%
- 5%
- 1%
- < 1%

29. De quel type d'aneuploïdie, le DPNI permet-il le dépistage ? **Une seule réponse possible.*

- Trisomie 21
- Trisomie 13
- Trisomie 18
- Trisomie 13, 18 et 21
- Exploration de l'ensemble des chromosomes

30. **En cas de DPNI, où adressez-vous votre patiente ?**

Une seule réponse possible.

- Sur son lieu d'accouchement
- Au service de diagnostic anténatal
- Au laboratoire directement avec une prescription
- Autre

31. **Quels sont les principaux motifs de non réalisation du DPNI ? (plusieurs réponses possibles)**

Plusieurs réponses possibles.

- Le cout
- Raisons personnelles
- La patiente ne souhaite pas d'investigations complémentaires
- Autre

32. **Depuis l'apparition du DPNI, à combien de reprises l'avez-vous prescrit ? ***

Une seule réponse possible.

- Jamais
- Moins de 10 fois
- Entre 10 et 50 fois
- Entre 50 et 100 fois
- Plus de 100 fois

8.6. Notice explicative du dépistage de la T21 de la HAS



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

LE DÉPISTAGE DE LA TRISOMIE 21

Décembre 2018

Vous attendez un bébé



Pendant votre grossesse, vous êtes suivie par des professionnels de santé qui s'assurent que vous et votre bébé allez bien.

La loi prévoit que toutes les femmes soient informées de la possibilité de réaliser un dépistage de la trisomie 21 au cours de leur grossesse. Ce dépistage, pris en charge par l'assurance maladie, n'est pas obligatoire. Vous êtes libre de choisir si vous souhaitez ou non le réaliser. Votre consentement écrit sera demandé à chaque étape du dépistage.

Ce document explique le déroulement du dépistage et du diagnostic de la trisomie 21 afin de vous aider à faire votre choix. N'hésitez pas à en parler aux professionnels qui vous accompagnent.

Le dépistage évalue la probabilité de trisomie 21

Grâce à une échographie et des prises de sang, le dépistage évalue la probabilité que le fœtus ait ou non une trisomie 21.

Un diagnostic (par analyse des chromosomes du fœtus suite à un prélèvement à travers le ventre) pourra ainsi être proposé uniquement aux femmes chez qui cette probabilité est très élevée.

Si vous souhaitez réaliser ce dépistage, il est important de prendre vos rendez-vous le plus tôt possible afin que les examens puissent être faits dans le premier trimestre de votre grossesse.



Qu'est-ce que la trisomie 21 ?

La trisomie 21 est l'une des anomalies chromosomiques les plus fréquentes. Elle concerne environ 1 grossesse sur 700. Nous possédons 23 paires de chromosomes. Les personnes avec une trisomie 21 ont trois chromosomes 21 au lieu de deux.

Les conséquences les plus fréquentes sont un retard mental plus ou moins important, des malformations cardiaques ou digestives, des traits de visage caractéristiques mais qui n'empêchent pas l'enfant d'avoir une ressemblance avec ses parents.

La majorité des personnes avec une trisomie 21 peuvent, comme tout le monde, développer des relations affectives et mener une vie gratifiante pour elles-mêmes et leurs proches. L'éducation et l'accompagnement sont des facteurs importants pour le développement et l'épanouissement de ces enfants puis de ces adultes.

Pour en savoir plus rapprochez-vous de professionnels de santé et d'associations, telle que Trisomie 21 France (coordonnées à la fin de ce document).

Un test complémentaire de dépistage peut être proposé pour préciser le risque



Si la probabilité d'avoir un fœtus avec une trisomie 21 est comprise entre 1/1000 et 1/51, un test complémentaire vous est proposé.

Pendant la grossesse, le placenta libère de l'ADN fœtal dans votre sang. L'ADN du fœtus se trouve donc mêlé au vôtre. À partir d'une **prise de sang**, on peut trier et doser les différents fragments d'ADN présents dans votre sang.

Si l'ADN provenant du chromosome 21 est présent en quantité anormalement élevée, cela signifie que le fœtus a une forte probabilité d'avoir une trisomie 21.

Ce test est appelé test **ADN LC T21** (pour test ADN libre circulant de la trisomie 21), ou parfois test DPNI (pour dépistage prénatal non invasif).

Il faut en moyenne une semaine pour obtenir les résultats qui vous sont communiqués par votre médecin.

Quel résultat en attendre ?

↳ Si le résultat est négatif,

cela signifie que le test n'a pas décelé d'anomalie. Le suivi habituel de votre grossesse se poursuit.

↳ Si le résultat est positif,

la présence d'une trisomie 21 est presque certaine. Un examen diagnostique est cependant nécessaire pour le confirmer.

À savoir : dans de rares cas, le test ADN LC T21

ne donne pas de résultat.

Le professionnel de santé qui vous suit vous indiquera quelles sont les différentes options dans votre situation.

Si le risque est élevé, un examen diagnostique est proposé



Si le dépistage révèle une forte probabilité que le fœtus ait une trisomie 21, un examen diagnostique vous est proposé. Seul cet examen donne une information certaine sur l'absence ou la présence d'une trisomie 21. Là encore, le choix vous appartient.

L'examen consiste à analyser les chromosomes du fœtus soit, le plus souvent, après une **amniocentèse** (prélèvement d'un échantillon de liquide amniotique), soit après une **choriocentèse** (prélèvement d'un échantillon du placenta). Les prélèvements se font à travers le ventre de la femme enceinte.

Ces examens présentent un faible risque de fausse couche : 1 cas sur 1 000 pour l'amniocentèse et 2 cas sur 1 000 pour la choriocentèse selon les dernières études scientifiques.

La choriocentèse est possible à partir de 11 semaines d'aménorrhée (SA) et l'amniocentèse est possible à partir de 15 semaines d'aménorrhée (SA), c'est-à-dire au début du deuxième trimestre de votre grossesse.

Les résultats sont obtenus en moyenne en une quinzaine de jours et vous sont communiqués par votre médecin.

Et après ?

↳ Si le diagnostic montre que le fœtus n'a pas de trisomie 21, le suivi habituel de votre grossesse se poursuit.

↳ Si le diagnostic de trisomie 21

est confirmé, vous pourrez être accompagnée, prendre le temps de la réflexion, vous informer sur la trisomie 21, sur les possibilités de prise en charge et les aides que vous pourriez recevoir.

Vous aurez plusieurs possibilités :

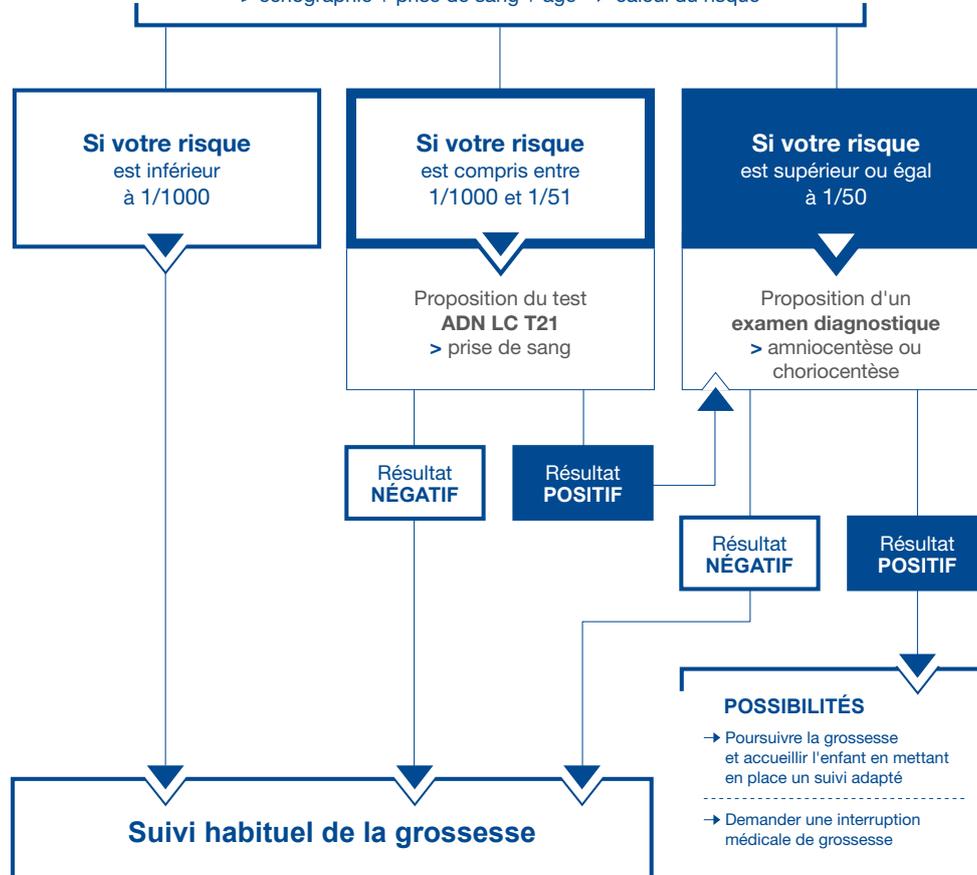
- poursuivre votre grossesse en vous préparant à la naissance d'un enfant avec une trisomie 21 et mettre en place un suivi adapté. La loi permet aussi de confier l'enfant aux services de l'Aide sociale à l'enfance;
- demander une interruption médicale de grossesse, comme le permet la loi.

Ce choix est difficile. Il peut être discuté au sein du couple. Dans tous les cas, il sera respecté et accompagné par les professionnels qui vous entourent.

En bref

1^{er} trimestre de la grossesse : proposition de dépistage de la trisomie 21

> échographie + prise de sang + âge → calcul du risque



Pour aller plus loin

www.trisomie21-france.org : Trisomie 21 France fédère des associations qui réunissent parents, personnes avec une trisomie 21 et professionnels. Elle comprend plusieurs antennes réparties partout en France et permet d'en savoir plus sur la vie avec une trisomie 21.

ciane.net : le Ciane est le collectif interassociatif autour de la naissance. Vous y trouverez notamment les coordonnées d'associations sur tout le territoire, qui peuvent vous accompagner pendant votre grossesse.

www.66millionsdimpatients.org : ce site est porté par France Assos Santé. Vous y trouverez des informations générales sur votre santé, vos droits, ou la qualité des soins.

www.has-sante.fr : la HAS est une autorité publique indépendante à caractère scientifique. Elle développe la qualité dans le champ sanitaire, social et médico-social.

Vous trouverez sur son site les modalités d'élaboration de ce document ainsi que des informations complémentaires sur le dépistage et le diagnostic prénatal de la trisomie 21.

Évaluation des pratiques professionnelles concernant la place du DPNI dans le dépistage de la trisomie 21 fœtale réalisées par les professionnels libéraux des pays de la Loire

Résumé

Le dépistage de la trisomie 21 a beaucoup évolué ces dernières années pour devenir de plus en plus sensible et il a ainsi permis de diminuer énormément le nombre de prélèvements invasifs. En parallèle, une nouvelle méthode de dépistage de la trisomie 21 a vu le jour : Le dépistage prénatal non invasif (DPNI). Cette méthode repose sur l'analyse de l'ADN fœtal circulant dans le sang maternel.

Notre étude a permis d'évaluer si les nouvelles recommandations de la HAS concernant la place du DPNI dans le dépistage de la trisomie 21 fœtale ont été mises en œuvre par les professionnels de santé libéraux des Pays de Loire.

Nous avons donc pu observer qu'une grande majorité des professionnels ayant répondu à notre étude connaissaient l'existence des recommandations de la HAS concernant la nouvelle stratégie de dépistage de la trisomie 21. En revanche l'intégralité des recommandations et leurs mises en pratique n'étaient connues que pour moins d'un tiers des praticiens.

Depuis janvier 2019, le DPNI est remboursé. Le DPNI devrait donc devenir dans les mois à venir une stratégie de dépistage de 2nd ligne incontournable dont la prescription sera réalisée par les professionnels libéraux et permettra ainsi de raccourcir les délais de prise en charge, et de fluidifier le circuit patient.

Mots-clés :

Trisomie 21, DPNI, recommandations, HAS, dépistage, professionnels libéraux, Pays de la Loire