



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

RECOMMANDATION EN SANTÉ PUBLIQUE

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

Synthèse de l'argumentaire et recommandations

Date de validation par le collège : avril 2017

L'argumentaire scientifique et la synthèse de cette évaluation sont téléchargeables sur www.has-sante.fr

Haute Autorité de Santé

Service Communication – Information

5 avenue du Stade de France – F 93218 Saint-Denis La Plaine Cedex

Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00 – Fax : +33 (0)1 55 93 74 00

Sommaire

1. Introduction.....	4
1.1 Contexte et enjeux de l'évaluation	4
1.2 Saisine et objectifs.....	5
1.3 Périmètre de l'évaluation	5
1.4 Démarche méthodologique	5
2. Actualisation synthétique du volet 1	7
2.1 Le dépistage de la trisomie 21 en France.....	7
2.2 Les tests ADNICT21	7
3. Revue de la littérature médico-économique	9
3.1 Méthode.....	9
3.3 Conclusions	10
4. Évaluation médico-économique	11
4.1 Objectif et méthode	11
4.2 Résultats et conclusions.....	13
5. État des lieux sur les préférences sociétales concernant l'introduction des tests ADNICT21 dans le dépistage de la T21 fœtale	16
5.1 Objectif et méthode	16
5.2 Résultats.....	16
5.3 Conclusions	17
6. Évaluation des aspects éthiques.....	18
6.1 Objectif et méthode	18
6.2 Conclusions	18
7. États des lieux sur les problématiques organisationnelles.....	21
8. Avis du groupe de travail	22
8.1 Place du test dans le dépistage	22
8.2 Conditions de mise en œuvre	22
10. Recommandations de la HAS	30
Listes des tableaux, graphiques, organigrammes et schémas	33
Annexe 1. Participants	34
Annexe 2. Fiche descriptive.....	40

1. Introduction

1.1 Contexte et enjeux de l'évaluation

La trisomie 21 (T21) est une aneuploïdie autosomique définie par la présence, en partie ou en totalité, d'un 3^e exemplaire du chromosome 21. Elle est observée en moyenne lors de 27 grossesses sur 10 000¹ et sa fréquence augmente avec l'âge maternel. L'âge est ainsi le principal facteur de risque de survenue de la T21 ; les autres facteurs de risque sont le fait que l'un des parents soit porteur d'un remaniement de la structure chromosomique et une grossesse antérieure avec un fœtus porteur d'une trisomie 21.

L'objectif du dépistage prénatal de la T21 est de donner aux femmes enceintes ou aux couples le souhaitant une information sur le niveau de risque de T21 du fœtus afin de leur permettre de décider librement, après une information objective et éclairée, de la poursuite ou non de leur grossesse si une T21 fœtale a été diagnostiquée. L'arrêté du 23 juin 2009 a fixé l'organisation du dépistage de la T21 selon les trois procédures suivantes² :

- à titre principal, le dépistage combiné du 1^{er} trimestre, qui se fonde sur la mesure échographique de la clarté nucale (entre 11+0 et 13+6 semaines d'aménorrhée (SA) ou lorsque la longueur cranio-caudale est comprise entre 45 et 84 mm) et le dosage des marqueurs sériques du 1^{er} trimestre³ ;
- le dépistage par les marqueurs sériques seuls au 2^e trimestre de grossesse⁴ (le prélèvement sanguin pour les dosages biochimiques étant réalisé entre 14+0 SA et 17+6 SA) ;
- le dépistage séquentiel intégré, qui repose sur la mesure de la clarté nucale au 1^{er} trimestre de grossesse et le dosage des marqueurs sériques du 2^e trimestre.

Lorsque le niveau de risque estimé est supérieur ou égal à 1/250, une confirmation diagnostique par caryotype fœtal est proposée, nécessitant un examen invasif (amniocentèse ou choriocentèse) associé à un risque de perte fœtale.

Par ailleurs, en cas de clarté nucale $\geq 3,5$ mm ou autres signes d'appel échographiques, un caryotype fœtal peut être réalisé.

Les tests ADN libre circulant de la T21 (ADNlcT21) sont fondés sur la recherche d'une surreprésentation éventuelle du nombre de copies du chromosome 21 dans l'ADN libre circulant dans le sang maternel (sans différenciation des fractions fœtales et maternelles). Ces tests ne peuvent pas se substituer à l'ensemble des tests proposés dans le cadre du dépistage de la T21 fœtale, notamment aux examens échographiques et ne peuvent pas se substituer aux tests de confirmation diagnostique. En effet, en cas de résultat positif du test ADNlcT21, le diagnostic doit être confirmé par l'établissement d'un caryotype fœtal.

En France, les femmes ont déjà accès à ces tests ADNlcT21⁵, alors que l'évaluation de leur place dans le dépistage est en cours, que ces tests ne sont pas inscrits dans la nomenclature des actes de biologie médicale et que tous les dispositifs n'ont pas le marquage CE.

Ces tests représentent une innovation technologique indéniable et pourraient contribuer à :

- améliorer les performances du dépistage de la T21 fœtale, notamment augmenter le taux de détection ;

¹ Hors pertes fœtales spontanées (la survenue n'est pas connue avec précision).

² Faisant suite à la publication en 2007 par la Haute Autorité de Santé (HAS) de la recommandation en santé publique.

³ Le dosage de β -hCG (*human chorionic gonadotrophine*) et PAPP-A (*pregnancy associated placental protein-A*) dans le sérum maternel.

⁴ Le dosage de hCG totale ou sa sous-unité libre et AFP [alphafoetoprotéine] ou œstriol non conjugué.

⁵ Au début 2017, le nombre exact de tests effectués, bien que estimé faible, reste méconnu.

- diminuer le nombre de faux-positifs, donc le nombre d'indications pour examen invasif à visée diagnostique et, par conséquent, le nombre de pertes fœtales associées à ces derniers ;
- poser un diagnostic plus précocement et limiter les éventuelles interruptions médicales de grossesses tardives, avec des conséquences psychologiques plus lourdes.

1.2 Saisine et objectifs

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

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

- un premier volet portant notamment sur l'analyse de la performance des tests d'ADNlcT21 (volet 1, publié en novembre 2015 et disponible sur le site de la HAS)⁶ ;
- un second volet, objet de ce rapport, visant à définir la place de ces tests dans le dépistage de la T21 fœtale (volet 2).

1.3 Périmètre de l'évaluation

Seules les questions directement en lien avec la problématique de l'introduction des tests ADNlcT21 dans le dépistage de la trisomie 21 fœtale ont été abordées dans le cadre de cette évaluation. Notamment, les questions autour de la performance des tests ADNlc pour la détection d'autres anomalies chromosomiques (notamment la trisomie 18 ou 13) n'ont pas été traitées. Les enjeux liés au bien-fondé d'un dépistage de la trisomie 21 fœtale et les questions relatives au handicap ou à la prise en charge des enfants porteurs d'une trisomie 21 n'ont pas non plus été abordés.

L'évaluation cherche à définir la place des tests ADNlcT21 par rapport à la procédure de dépistage standard en place depuis 2009, et s'adresse donc à la population de femmes enceintes dans sa globalité. Ainsi, les problématiques spécifiques qui pourraient être soulevées pour certaines sous-populations de femmes enceintes (comme celles ayant eu recours à l'assistance médicale à la procréation (AMP)) n'ont pas été abordées. En outre, les grossesses multiples ont été exclues de l'évaluation (dépistage standard non validé au moment de la rédaction de ce rapport pour ce type de grossesses) ; pour autant, cela ne signifie pas que les tests ADNlcT21 ne devraient pas également être proposés à ces femmes.

1.4 Démarche méthodologique

Les dimensions de l'évaluation analysées et prises en compte ont été les suivantes⁷ :

- la performance de la procédure de dépistage intégrant un test ADNlcT21 (fondée sur l'analyse des performances des tests ADNlcT21 réalisée dans le volet 1) ;
- les aspects médico-économiques liés à l'introduction d'un test ADNlcT21 dans la procédure de dépistage afin de renseigner les impacts en termes de conséquences et de coût pour la collec-

⁶ Haute Autorité de Santé. Les performances des tests de dépistage de la trisomie 21 fœtale par analyse de l'ADN libre circulant. Volet 1. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2015.

http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-11/recommandation_trisomie_21.pdf

⁷ Des précisions sur le vocabulaire utilisé sont présentées dans le rapport complet, par exemple concernant les tests ADNlcT21, l'échographie fœtale, la personne à qui le dépistage est proposé, le niveau de risque de T21 fœtale, l'utilisation du terme « stratégie », l'utilisation du terme « marqueurs sériques ».

tivité (fondés sur une revue systématique de la littérature et le développement d'un modèle médico-économique *ad hoc*) ;

- les aspects éthiques afin de documenter les éventuels désaccords soulevés par une modification des recommandations concernant le dépistage de la T21 fœtale (selon le guide de la HAS 2013) ;
- les aspects sociaux, entendus comme préférences sociétales, afin de faire un état des lieux des préférences concernant l'introduction des tests ADNlct21 dans la procédure de dépistage ;
- les aspects organisationnels afin d'identifier les principales problématiques organisationnelles soulevées par l'introduction de ces tests dans la procédure de dépistage.

Ce travail d'évaluation repose également sur la participation de groupes d'experts multidisciplinaires : un groupe de travail composé de 25 membres⁸ et un groupe de lecture incluant 76 membres.⁹

Un comité qualité des données a été mis en place pour faciliter les échanges entre l'équipe-projet de la HAS et l'ensemble des équipes françaises susceptibles de fournir des données. Il a été consulté en ce qui concerne les données disponibles pour le modèle médico-économique, mais n'avait aucun pouvoir décisionnel sur le choix des données intégrées et les recommandations de la HAS.⁹

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

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

⁸ Les experts – professionnels de santé, représentants d'usagers, de l'Agence de la biomédecine et de l'Agence nationale de sécurité des médicaments et produits de santé, ainsi que des méthodologistes (liste détaillée en annexe) – ont été sollicités et sélectionnés sur la base de l'analyse de leur déclaration d'intérêts, conformément à la procédure en cours à la HAS.

⁹ La composition des groupes de travail et de lecture et du Comité Qualité des données est détaillée dans l'annexe.

2. Actualisation synthétique du volet 1

2.1 Le dépistage de la trisomie 21 en France

Chaque femme enceinte, quel que soit son âge, est informée de la possibilité de recourir au dépistage de la trisomie 21 fœtale.

Le changement des conditions de réalisation de ce dépistage, suite à l'arrêté du 23 juin 2009 modifiant son organisation, a eu pour conséquence la montée en charge assez rapide de l'utilisation du dépistage combiné du 1^{er} trimestre à la place du dosage des marqueurs sériques seuls du 2^e trimestre (76 % en 2014). Ce changement de pratiques a eu un impact sur le nombre de femmes enceintes estimées à haut risque de T21 (8,8 % en 2009 *versus* 4,1 % en 2014), ce qui a eu un impact direct sur le nombre de caryotypes fœtaux réalisés en vue d'une confirmation diagnostique (79 105 en 2009 *versus* 38 541 en 2014).

Les données de performance du dépistage actuel de la T21 montrent que :

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

Il convient de noter que la performance du dépistage n'est pas évaluée avec exactitude à l'échelon national en conditions réelles d'utilisation¹⁰ et qu'il n'existe pas, au moment de la rédaction de ce rapport, de suivi national exhaustif de toutes les grossesses, ni de registre national des naissances avec malformations congénitales¹¹.

2.2 Les tests ADNlct21

► Performance des tests ADNlct21

L'évaluation de la performance des tests ADNlct21 a reposé sur une méta-analyse réalisée par la HAS (cf. volet 1 publié en 2015). Cette méta-analyse incluait 33 études portant sur les femmes enceintes à haut risque de T21 fœtale ($\geq 1/250$) et 20 études en population générale.

Bien que les analyses de sensibilité aient mis en évidence une hétérogénéité liée à la variabilité des caractéristiques des études incluses dans la méta-analyse (notamment, niveau de risque de T21, sous-populations retenues, type de test ADNlct21, valeur seuil du score de risque), les résultats de la méta-analyse ont montré que la sensibilité et la spécificité des tests ADNlct21 étaient élevées, que ce soit chez les femmes enceintes à haut risque de T21 fœtale ou en population générale, avec un taux de détection > 99 % et un taux de faux-positifs < 1 %.

¹⁰ La sensibilité du dépistage par marqueurs sériques (MS) peut être estimée à partir des données de diagnostic prénatal et postnatal de T21 (source ABM et Association des cytogénéticiens de langue Française (ACLF)).

¹¹ La France compte six registres de malformations congénitales qui couvrent 19 % des naissances en France et les maternités de 19 départements.

Les résultats de cette méta-analyse étaient concordants avec ceux de cinq méta-analyses publiées entre 2014 et 2016, que ce soit en population générale ou chez les femmes enceintes à haut risque de T21¹².

En France, quatre projets de recherche clinique (DANNI, DEPOSA, SAFE 21, SEHDA) ont eu pour objet d'évaluer la performance d'une procédure de dépistage de la T21 fœtale intégrant les tests ADNlct21 dans différentes populations (ex. à haut risque de T21 fœtale ou population générale) au regard des pratiques françaises. Les résultats disponibles de ces études montraient une performance semblable à celle observée au niveau international.

► Recommandations et prise en charge des tests ADNlct21 en France et à l'étranger en 2016

Les recommandations sont récapitulées dans le Tableau 1.

Tableau 1. Recommandations concernant la place des tests ADNlct21 dans la procédure de dépistage en France et à l'étranger (2010-2016)

Pays (Institutions et sociétés savantes)	Seuils de risque de T21 recommandés *	Utilisation, prise en charge actuelle
Test ADNlct21 recommandé en 2^e ligne au-dessus d'un certain seuil de risque de T21		
Canada, Australie-Nouvelle-Zélande, États-Unis, Israël, Royaume-Uni	≥1/250 ou 1/300	-
Suisse	≥1/1 000	Prise en charge depuis juillet 2015
Polynésie Française	≥ 1/250	Prise en charge depuis 2015
France (ACLF, CNGOF)	≥1/1 000	Tests ADNlct21 inscrits dans un dispositif hors nomenclature mais ne sont pas pris en charge par l'Assurance maladie
Test ADNlct21 recommandé en 2^e ligne entre deux seuils de risque		
Groupement international	[1/2 500 ; 1/100[
Suède	[1/1 000 ; 1/50[
Autriche, Allemagne	[1/1 000 ou 1/500 ; 1/10[Allemagne prise en charge prévue en 2017
Test ADNlct21 recommandé en 1^{ère} ligne		
Italie, Pays-Bas, États-Unis		Pays-Bas prise en charge prévue en 2017
Pas de recommandations claires concernant la place des tests ADNlct21		
Belgique, Australie, Canada	Modalités techniques, conditions déontologiques et éthiques à définir	Belgique prise en charge envisagée en 2017

* Le recours à un test ADNlct21 peut aussi être recommandé en présence d'autres facteurs de risque à l'exclusion de signes échographiques.

Entre 2010 et 2016, 23 recommandations ou avis d'experts, fondés sur une évaluation de la performance des tests ADNlct21, ont été publiés, dont deux comportaient une évaluation économique (Canada et Belgique).

¹² Gil MM et al. Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for fetal aneuploidies: updated meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015;45(3):249-66.

Gil MM et al. Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for aneuploidies: meta-analysis. *Fetal Diagn Ther* 2014;35(3):156-73

Taylor-Phillips S et al. Accuracy of non-invasive prenatal testing using cell-free DNA for detection of Down, Edwards and Patau syndromes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2016;6(1):e010002

UK National Screening Committee et al. Systematic review and cost-consequence assessment of cell-free DNA testing for T21, T13 in the UK. Final report. London: UKNSC; 2015.

Iwarsson E et al. Analysis of cell-free fetal DNA in maternal blood for detection of trisomy 21, 18 and 13 in a general pregnant population and in a high risk population - a systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2016.

3. Revue de la littérature médico-économique

3.1 Méthode

Une revue systématique de la littérature portant sur les études médico-économiques relatives au test ADNICT21 a été réalisée sur une période allant de 2009 au 4 avril 2016. Il s'agit d'une actualisation de la recherche réalisée par le Centre fédéral d'expertise des soins de santé belge (KCE)¹³ entre 2009 et 2013. La stratégie de recherche a porté sur les études médico-économiques dans lesquelles l'intervention ou le comparateur était le test ADNICT21 chez les femmes ayant une grossesse monofœtale.

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

3.2 Résultats

Vingt-deux études médico-économiques réalisées dans les huit pays (États-Unis, Canada, Australie, Belgique, Royaume-Uni/Angleterre, Allemagne, Pays-Bas, Suède) ont été analysées.

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

Les populations modélisées étaient majoritairement l'ensemble des femmes enceintes pouvant accéder au dépistage selon les procédures en vigueur dans chaque pays. Trois études portaient uniquement sur la population des femmes enceintes à haut risque¹⁴ de T21 fœtale, et trois études ne mentionnaient pas clairement la population modélisée.

Treize études ont appliqué un horizon temporel court correspondant à la durée de la grossesse. Cinq études ont appliqué un horizon temporel vie entière. Quatre n'ont pas précisé l'horizon temporel utilisé.

Les stratégies de dépistage étudiées étaient :

- des stratégies standard (ex : dépistage combiné du 1^{er} trimestre ou séquentiel intégré) ($n = 19/22$) ;
- des stratégies incluant un test ADNICT21 en 1^{ère} ligne, « stratégie universelle » ($n = 16/22$) ;
- des stratégies incluant un test ADNICT21 en 2^e ligne, « stratégie conditionnelle » ($n = 18/22$). La plupart des études ont utilisé un seuil de risque de 1/300 et/ou un seuil variant entre 1/150 et 1/1 600. Quatre études ont inclus dans leur analyse de référence plusieurs seuils de risque ;
- des stratégies incluant un test ADNICT21 en stratégie hybride ($n = 2/22$) : le test ADNICT21 était proposé en 1^{ère} ligne à toutes les femmes enceintes au-delà d'un certain âge et, pour les autres, en 2^e ligne, en fonction des résultats du dépistage standard.

Trois études ont considéré la possibilité de remplacer le caryotype fœtal par le test ADNICT21.

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

¹³ Belgian Health Care Knowledge Centre, Hulstaert F, Neyt M, Gyselaers W. The non-invasive prenatal test (NIPT) for trisomy 21: health economic aspects. Health Technology Assessment (HTA). KCE Reports 222. Brussels: KCE; 2014. https://kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/KCE_222_Non_invasive_prenatal_%20test_Report.pdf

¹⁴ Le haut risque était défini à partir des résultats du test de dépistage précédent et/ou les caractéristiques des femmes (ex. : âge, histoire médicale ou familiale).

3.3 Conclusions

Les principales conclusions telles que rapportées par les auteurs étaient les suivantes :

- Les publications préconisaient toutes l'utilisation du test ADNlcT21 (n = 21/21).
- La stratégie de dépistage avec test ADNlcT21 en 2^e ligne était :
 - plus efficace que les stratégies standards en termes de nombre de T21 diagnostiquées en prénatal, de réduction des pertes fœtales liées aux examens invasifs, et ce pour un coût similaire ;
 - sensiblement moins chère que celle avec test ADNlcT21 universel¹⁵.
- Les variables ayant le plus d'impact sur les résultats dans les analyses de sensibilité étaient : le coût unitaire du test ADNlcT21, le pourcentage de femmes enceintes ayant un accès au test (variable selon le seuil de risque), les performances des stratégies de dépistage, le taux de recours au dépistage et aux examens de confirmation diagnostique.

Les résultats des études identifiées sont cependant difficilement transposables au contexte français :

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

Il a donc été considéré qu'un modèle médico-économique spécifique au contexte français était nécessaire pour apprécier l'efficacité du test ADNlcT21 en fonction de sa place dans la stratégie de dépistage en France.

¹⁵ A titre informatif, le rapport entre le coût total de la stratégie ADNlcT21 universel et de la stratégie ADNlcT21 conditionnel était compris entre 1,9 et 16,7 suivant les publications.

4. Évaluation médico-économique

4.1 Objectif et méthode

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

Une analyse de type coût-conséquences sans pondération des critères de résultats (c.à.d. nombre de T21 fœtales diagnostiquées en prénatal, de pertes fœtales évitées, de faux-positifs, de faux-négatifs, d'arrêts du dépistage et d'échecs des tests ADNlcT21) et de coût a été réalisée. Un arbre de décision sur un horizon temporel inférieur à un an (c.à.d. à la fin de la phase de dépistage ou à la fin de la grossesse) a été développé sous Excel en adoptant une perspective collective. La population d'analyse est celle des femmes enceintes ayant une grossesse monofoetale évolutive au moment de la réalisation de l'échographie fœtale du 1^{er} trimestre susceptibles d'avoir recours au dépistage de la trisomie 21 fœtale.

Les stratégies comparées ont été définies sur le fondement de seuils de risque estimés à partir du dépistage combiné du 1^{er} trimestre¹⁶. Pour chaque stratégie, les bornes des intervalles de risque déterminent le choix de proposer un caryotype fœtal ou un test ADNlcT21 aux femmes enceintes. Des seuils de 1/250 (seuil actuel), de 1/1 000¹⁷ et de 1/2 500¹⁸ ont été retenus dans l'analyse de référence¹⁹.

Les stratégies comparées dans l'analyse de référence de la modélisation sont détaillées dans le Tableau 2.

¹⁶ Excepté dans le cas spécifique de la stratégie universelle pour laquelle le dosage des marqueurs sériques n'est pas effectué.

¹⁷ Le seuil de 1/1 000 est recommandé par l'Association des cytogénéticiens de langue française (ACLF) en se fondant sur les arguments suivants : avec ce seuil, le test ADNlcT21 concernerait 12 % de la population et permettrait le diagnostic de 50 % des fœtus porteurs d'une trisomie 21 non diagnostiqués par le dépistage standard. Le seuil de 1/1 000 a également été recommandé par le GNGOF en 2016.

¹⁸ Le seuil de 1/2 500 a été testé dans des études internationales, et les membres du groupe de travail ont souhaité que ce seuil soit également testé dans les stratégies comparées.

¹⁹ Des seuils supérieurs à 1/250 (ex. : 1/100 ou 1/50) n'ont pas été inclus car ceci reviendrait à limiter sensiblement la population dépistée (< 1 % des femmes) et donc à augmenter le nombre de faux-négatifs. Des seuils intermédiaires (ex. : 1/500 et de 1/700) n'ont pas été retenus en analyse de référence en raison du poids de la mesure de la clarté nucale dans le calcul du risque de T21 et de l'incertitude qui peut l'entourer.

Tableau 2. Stratégies testées

Stratégie	Définition du seuil de risque après le dépistage combiné du 1 ^{er} trimestre	Test proposé après un dépistage combiné du 1 ^{er} trimestre [+] au seuil de risque défini
S1	[1/250; 1[Caryotype fœtal
S2a	[1/250; 1[ADNlct21
S2b	[1/1 000; 1[ADNlct21
S2c	[1/2 500; 1[ADNlct21
S3a	[1/50; 1[Caryotype fœtal
	[1/1 000; 1/50[ADNlct21
S3b	[1/100; 1[Caryotype fœtal
	[1/1 000; 1/100[ADNlct21
S3c	[1/250; 1[Caryotype fœtal
	[1/1 000; 1/250[ADNlct21
S4a	[1/50; 1[Caryotype fœtal
	[1/2 500; 1/50[ADNlct21
S4b	[1/100; 1[Caryotype fœtal
	[1/2 500; 1/100[ADNlct21
S4c	[1/250; 1[Caryotype fœtal
	[1/2 500; 1/250[ADNlct21
S5	[0 ; 1[ADNlct21

A noter : suite à un test ADNlct21 positif, un examen invasif à visée diagnostique est toujours supposé être proposé.

La modélisation médico-économique a reposé sur des choix méthodologiques définis à partir des recommandations du guide de la HAS²⁰, d'une revue systématique de la littérature médico-économique portant sur l'introduction des tests ADNlct21 dans le dépistage de la T21 fœtale et des échanges avec les experts. Les données du modèle ont été extraites notamment à partir de recueils de données françaises et en intégrant l'évaluation des performances des tests ADNlct21.

Des analyses de sensibilité en scénario ont été réalisées afin d'explorer l'incertitude du modèle ; par ex. en prenant en compte les stratégies « de rattrapage » dans le dépistage standard, ou les préférences éventuelles des femmes enceintes, en modifiant les taux de réalisation des différents examens ou les seuils de risque.

Les principales hypothèses utilisées dans la modélisation du parcours de dépistage sont les suivantes :

- l'analyse de référence prend en compte uniquement le dépistage combiné du 1^{er} trimestre ;
- dans chaque stratégie, le dépistage comprend une séquence de tests incluant l'échographie du 1^{er} trimestre (systématiquement), et un ou plusieurs des tests suivants : dosage des marqueurs sériques (MS), test ADNlct21 ;
- lorsque le dépistage est positif, une confirmation diagnostique est proposée ; et aucun test supplémentaire n'est envisagé si le dépistage est négatif ;
- dans toutes les stratégies, seul le caryotype fœtal permet de conclure sur le statut T21 en phase prénatale. Si les femmes enceintes ne souhaitent pas le réaliser, elles peuvent, selon les stratégies testées, poursuivre le dépistage par un test ADNlct21 ou sortir du dépistage et se retrouver dans un état « Arrêt » ;

²⁰ Haute Autorité de Santé. Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS. Guide méthodologique. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2011.

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

- les femmes enceintes avec un 1^{er} test ADNlcT21 ininterprétable acceptent toutes un 2^e test ADNlcT21. Si le 2^e test est ininterprétable, elles sortent du dépistage et se retrouvent dans un état « Échec ».

Certaines variables susceptibles d'influencer les préférences des femmes enceintes ou les coûts ne sont pas prises en compte (durée du dépistage, anxiété, pertes d'information sur d'autres anomalies chromosomiques, coûts indirects, échographie du 2^e trimestre²¹, etc.).

4.2 Résultats et conclusions

Sur le fondement des critères de résultats non pondérés de l'évaluation médico-économique (c.à.d. nombre de T21 fœtales diagnostiquées en prénatal, nombre de pertes fœtales évitées, performances de la stratégie), l'intégration du test ADNlcT21 dans le parcours de dépistage prénatal de la T21 apparaît plus pertinente que la stratégie standard pour laquelle un examen invasif à visée diagnostique est proposé d'emblée aux femmes enceintes ayant un risque de T21 fœtale $\geq 1/250$. Ainsi, pour un prix du test ADNlcT21 supposé à 390 €, la stratégie S2a semble préférable à S1, sous la condition que le coût supplémentaire de 1 € par femme enceinte dépistée (440 000 € au total) soit supportable pour la collectivité. Pour annuler ce surcoût, il conviendrait d'abaisser le prix du test ADNlcT21 à 363 €.

Lorsque l'on compare les stratégies intégrant un test ADNlcT21 entre elles, les bornes basses 1/250 et 1/1 000, ainsi que les bornes hautes 1 et 1/50 apparaissent les plus pertinentes sur la base des résultats non pondérés :

- Borne basse : un élargissement de la population dépistée en utilisant une borne basse inférieure à 1/1 000 (ex : 1/2 500 ou 0) serait associé à des gains informationnels limités en termes de T21 fœtales diagnostiquées et de faux-négatifs évités, pour une augmentation importante du nombre de faux-positifs et du coût moyen par femme (ex. : en passant d'un seuil de 1/1 000 à 1/2 500, la proportion de T21 fœtales non diagnostiquées passe de 15 % à 13 %, pour un coût supplémentaire d'environ 30 M€ par an) [élimination des stratégies S2c, S4a, S4b, S4c et S5].
- Borne haute : proposer un examen invasif à visée diagnostique d'emblée pour une borne haute inférieure à 1/50 (ex : 1/100 ou 1/250) générerait autant, voire plus, de pertes fœtales que de T21 fœtales diagnostiquées supplémentaires [élimination des stratégies S3b et S3c].

Le choix de proposer un test ADNlcT21 à partir d'un seuil de risque de 1/1 000 plutôt que 1/250 (soit S3a *versus* S2a) permet de diagnostiquer 80 T21 fœtales supplémentaires suite au dépistage, de réduire le nombre de faux-négatifs de 85, pour un nombre de pertes fœtales évitées équivalent, mais un coût supplémentaire de 17,5 M€ par an.

Proposer un examen invasif à visée diagnostique d'emblée si le risque de T21 fœtale suite au dépistage combiné du 1^{er} trimestre est supérieur à 1/50 (soit S3b *versus* S3a) nécessite d'arbitrer entre une augmentation des pertes fœtales (+3) et des faux-positifs (~ +2 000) d'une part, et une augmentation du nombre de T21 fœtales diagnostiquées (~ +40) et une diminution des faux-négatifs (-9) d'autre part, pour un coût équivalent.

Le Tableau 3 présente l'ensemble des résultats de l'analyse de référence.

²¹ Le parcours des femmes enceintes n'étant pas connu (dépistage standard non réalisé, dépistage standard positif avec souhait de ne pas réaliser le caryotype fœtal, ou faux-négatif du dépistage standard), il est impossible de déterminer l'impact de l'introduction du test ADNlcT21 sur le nombre d'identifications de T21 lors de l'échographie du 2^e trimestre.

Tableau 3. Résultats de l'analyse de référence sur la cohorte annuelle de 524 788 femmes enceintes dans le cadre d'une stratégie de dépistage de la trisomie 21 intégrant le dépistage combiné et/ou un test ADNict21

Stratégie	Popula- tion	Nb tests ADN sans échec	Nb Caryo- types	Nb pertes foetales	Nb de T21 diagnosti- quées en prénatal par caryotype foetal	Coût/ femme	Coût total	Performance dépistage					
								VP	FP	VN	FN	Arrêt / T21* / non T21**	Echec T21* / non T21**
CN ≥ 3,5mm en T1	3 332	-	3 147	4,3	566 -	3 €	1 598 435 €	566	2 581	-	-	33 / 152	0 / 0
S1 (≥ 1/250) → Caryotype	16 180	-	14 146	19,5	742 (72%)	126 €	65 458 530 €	742	13 404	505 097	179	107 / 1928	0 / 0
S2a (≥ 1/250) → DPNI	16 180	16 059	816	1,1	788 (77 %)	126 €	65 899 015 €	788	29	520 378	193	46 / 2	1 / 20
S2b [1/1 000 ; 1[58 455	58 380	976	1,3	867 (84 %)	160 €	83 469 336 €	867	109	520 240	108	51 / 6	1 / 74
S3a [1/1 000 ; 1/50[58 455	55 804	3 014	4,1	909 (88 %)	160 €	83 350 529 €	909	2 105	518 247	99	19 / 6	0 / 71
S3b [1/1 000 ; 1/100[58 455	53 098	5 662	7,8	914 (89 %)	160 €	83 461 557 €	913	4 747	515 608	98	16 / 6	0 / 68
S3c [1/1 000 ; 1/250[58 455	44 252	14 408	19,8	921 (90 %)	161 €	83 867 920 €	921	13 487	506 880	96	11 / 5	0 / 57
S2c [1/2 500 ; 1[125 618	125 457	1 141	1,6	905 (88 %)	214 €	111 339 908 €	905	235	520 020	68	53 / 14	1 / 160
S4a [1/2 500 ; 1/50[125 618	122 880	3 178	4,4	947 (92 %)	213 €	111 221 102 €	947	2 231	518 026	58	22 / 14	1 / 157
S4b [1/2 500 ; 1/100[125 618	120 174	5 826	8,0	952 (93 %)	214 €	111 331 962 €	952	4 874	515 387	57	18 / 13	0 / 154
S4c [1/2 500 ; 1/250[125 618	111 329	14 572	20,0	959 (93 %)	214 €	111 738 492 €	959	13 614	506 660	56	13 / 12	0 / 143
S5 [0; 1[521 456	520 787	1 935	2,7	954 (93 %)	451 €	234 957 270 €	954	982	518 721	16	56 / 58	1 / 668

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

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

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

Afin de s'assurer de la validité externe de l'évaluation, les résultats (nombre de pertes fœtales associées aux examens invasifs, nombre de T21 fœtales diagnostiquées et coût total) ont été comparés à ceux de deux études internationales²² évaluant la place des tests ADNcT21 dans la stratégie de dépistage de la T21 (en Belgique en 2014²³ et en Angleterre en 2016²⁴). Les résultats sont cohérents.

Les données pouvant provenir de sources multiples et hétérogènes et parfois non exhaustives, il a été parfois nécessaire de redresser et d'ajuster certaines d'entre elles, ou de poser des hypothèses simplificatrices. Certains paramètres et hypothèses ayant un impact important sur les résultats du modèle, notamment les taux de recours à un examen invasif à visée diagnostique, ainsi que l'hypothèse de participation à l'ensemble des tests de dépistage ont été testés en analyse de sensibilité. Il a été montré que leur variation ne modifiait pas les conclusions générales de l'analyse.

En conclusion, les stratégies S2a [1/250 ; 1[, S2b [1/1 000 ; 1[et S3a [1/1 000 ; 1/50[apparaissent les plus pertinentes au vu des résultats de l'analyse médico-économique.

²² Aucune étude française n'a été identifiée.

²³ Neyt M, Hulstaert F, Gyselaers W. Introducing the non-invasive prenatal test for trisomy 21 in Belgium: a cost-consequences analysis. *BMJ Open* 2014;4(11):e005922.

²⁴ Chitty LS, Wright D, Hill M, Verhoef TI, Daley R, Lewis C, *et al.* Uptake, outcomes, and costs of implementing non-invasive prenatal testing for Down's syndrome into NHS maternity care: prospective cohort study in eight diverse maternity units. *BMJ* 2016;354:i3426.

5. État des lieux sur les préférences sociétales concernant l'introduction des tests ADNlcT21 dans le dépistage de la T21 fœtale

5.1 Objectif et méthode

L'objectif de cette analyse est de faire un état des lieux des préférences sociétales quant à l'intégration des nouveaux tests ADNlcT21 dans le dépistage de la T21 fœtale à partir des données de la littérature identifiées.

Seules les questions relatives aux préférences quant à l'introduction des tests ADNlcT21 dans le dépistage de la T21 fœtale sont abordées dans cette partie.

La place du dépistage et les choix en matière de reproduction sont très différents d'un pays à l'autre. Les études françaises ont donc été privilégiées. Cependant, une seule étude française dont les résultats sont publiés a été identifiée.

Considérant le peu d'études françaises, les études étrangères portant sur les préférences et leur bibliographie identifiées dans les différents listings de recherche documentaire (éthique, économique et politique de santé principalement) ont été analysées.

Une recherche documentaire systématique dans les bases de données internationales n'a pas été mise en œuvre. La méthode a été définie de façon à alimenter la réflexion sur les enjeux en termes de prise en compte des préférences sociétales, mais elle n'a pas eu vocation à permettre une analyse exhaustive et systématique de la littérature sur les préférences.

5.2 Résultats

Parmi les quatre études françaises identifiées grâce aux experts consultés, une seule a été publiée au moment de l'élaboration de ce rapport. Si les tendances observées dans cette étude ne sont pas applicables à un contexte où ces tests seraient pris en charge par l'Assurance maladie, cette étude confirme l'importance de l'information sur le dépistage et montre que toutes les femmes enceintes présentant un risque estimé de T21 fœtale supérieur à 1/250 ne souhaitent pas nécessairement un test ADNlcT21 en 1^{ère} intention.

Concernant la littérature étrangère, 24 études portant sur les préférences sociétales ont été analysées :

- 23 études réalisées dans cinq pays différents (Royaume-Uni, États-Unis, Pays-Bas, Japon, Chine), et une étude internationale (neuf pays, autres que la France) ;
- portant sur les préférences des femmes enceintes +/- leur partenaire (13/24) (dont principalement celles à haut risque de T21 fœtale (6/13)), de la population générale (3/24) et des professionnels de santé (5/24) ou visant à comparer plusieurs points de vue, notamment celui des femmes enceintes et des professionnels de santé (4/24).

Les populations d'étude dans les différentes études n'étaient pas les mêmes, y compris dans une même catégorie (par ex., la définition du risque pouvait varier d'une étude à l'autre). Les études se fondaient sur différentes méthodes et n'avaient pas le même objectif. Ces études pouvaient s'appuyer sur des méthodes quantitatives ou qualitatives pour évaluer les préférences. Toutes présentaient des biais et des limites à prendre en compte.

Ces études ont majoritairement souligné une attitude globalement positive quant à l'introduction des tests ADNlcT21. Elles insistaient également sur l'importance de l'information compte tenu de la variabilité des préférences, voire d'une certaine ambivalence à l'égard de ces tests ou du dépistage en général.

5.3 Conclusions

Cet état des lieux, s'il n'avait pas pour objet d'établir des conclusions robustes applicables au français, a néanmoins permis de montrer l'importance de l'information qui est délivrée et de la présentation des tests ADNlcT21 qui est faite aux femmes enceintes, mais également aux professionnels de santé en mettant en évidence son impact sur les préférences exprimées. En outre, les tendances suivantes, relevées à partir des études, sont notamment à considérer en cas de changement de procédure de dépistage :

- la variabilité potentielle des préférences entre les femmes enceintes d'une part et entre les femmes enceintes et les professionnels de santé d'autre part, associée à l'impact de la présentation des tests ADNlcT21 sur les choix exprimés renforçant l'importance d'une information neutre et complète ;
- les différences observées entre les réponses en situation hypothétique de choix et en situation réelle, et le fait que les femmes enceintes à risque intermédiaire de T21 sembleraient plus enclines à recourir à un test ADNlcT21 que celles à haut risque de T21 ;
- les facteurs individuels de choix à prendre en compte, en particulier le niveau de risque estimé de T21 fœtale par les tests de dépistage standard, l'âge maternel, le mode de conception (AMP *versus* naturelle), la parité, l'attitude face à l'interruption médicale de grossesse ou le moment de réalisation des différents tests de dépistage ;
- le fait qu'une proportion non négligeable de femmes enceintes ne souhaitent pas réaliser le dépistage de la T21 fœtale et qu'inversement, d'autres souhaitent l'information la plus fiable et la plus complète possible (même si cela représente un risque de perte fœtale).

Il est à noter qu'aucune étude cherchant à évaluer les préférences sociétales concernant le choix des seuils de risque dans l'orientation des femmes enceintes vers les différentes étapes d'une procédure de dépistage n'a été identifiée au moment de l'évaluation.

6. Évaluation des aspects éthiques

6.1 Objectif et méthode

L'objectif de l'évaluation des aspects éthiques est de déterminer si le recours à un test ADNlcT21 a un impact sur les arguments avancés dans les débats éthiques autour du dépistage prénatal de la T21 et si ces arguments sont différents selon la place de ces tests dans le dépistage. L'évaluation des aspects éthiques a été conduite en s'appuyant sur la méthode proposée dans le guide de la HAS sur « L'évaluation des aspects éthiques » publié en 2013²⁵, reposant sur trois étapes successives :

► Identification des arguments éthiques

Trois sources ont été utilisées pour identifier les arguments éthiques : la revue de la littérature qui a permis d'identifier 75 études, l'identification théorique des arguments éthiques (méthode visant à réinterpréter dans le cadre d'une situation où le test serait proposé à une autre place que celle envisagée dans l'étude) et la consultation des groupes de travail et de lecture.

► Présentation des arguments éthiques

Le cadre de référence retenu pour présenter les arguments éthiques est fondé sur les quatre principes de Beauchamp et Childress²⁶ : la bienfaisance, la non-malfaisance, le respect de l'autonomie et la justice²⁷.

Les arguments exprimés en faveur ou en défaveur de l'introduction des tests ADNlcT21 ont été classés selon les quatre principes retenus et leur portée qui peut être générale ou dépendre de leur introduction à une place déterminée dans la procédure de dépistage.

► Identification des principaux désaccords raisonnables²⁸

La confrontation des arguments permet de mettre en évidence les principaux désaccords raisonnables (ceux qui imposent un arbitrage entre différents principes ou arguments pour conclure) et enjeux éthiques (au sens d'exigences éthiques qui ne soulèvent pas de conflits, mais dont il est nécessaire de tenir compte) soulevés par l'introduction des tests ADNlcT21 dans le dépistage de la T21 fœtale.

6.2 Conclusions

Définir une procédure de dépistage unique pour toutes les femmes enceintes impose un arbitrage entre différents tests ne présentant pas les mêmes caractéristiques.

► Désaccords raisonnables associés aux principes de bienfaisance et de non-malfaisance :

- Durée du dépistage²⁹ : les procédures alternatives impliquant la réalisation d'un test ADNlcT21 après un dépistage standard augmentent la durée du dépistage pour les

²⁵ Haute Autorité de Santé. L'évaluation des aspects éthiques à la HAS. Guide méthodologique. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2013.

http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-05/evaluation_des_aspects_ethiques_a_la_has.pdf

²⁶ Beauchamp TL, Childress JF. Les principes de l'éthique biomédicale. Paris: Les Belles Lettres; 2008.

²⁷ Ces quatre principes éthiques ne sont pas les seuls qui ont pu être présentés comme étant importants dans le contexte de la réflexion éthique autour du dépistage de la trisomie 21 fœtale. Une interprétation suffisamment extensive de ces quatre principes est faite pour permettre l'intégration d'autres principes ou valeurs éthiques.

²⁸ Les désaccords raisonnables constituent les nœuds de la décision. En présence de tels désaccords, l'évaluation éthique ne peut pas aboutir à une conclusion, dans la mesure où elle n'a pas pour objet de porter de jugement de valeur.

femmes enceintes à bas risque et celles ayant un risque estimé supérieur à 1/250 pour lesquelles le test ADNlcT21 est positif. La prise en compte des échecs des tests allonge d'autant plus la durée du dépistage pour les femmes enceintes concernées. L'impact d'une procédure universelle sur la durée du dépistage est incertain. Cette procédure n'est pas (ou peu) susceptible d'allonger la durée totale du dépistage et pourrait même la réduire. Le cas échéant, l'obtention d'un résultat plus précoce, notamment compatible avec une interruption volontaire de grossesse ou imposant une attente avant la confirmation diagnostique, devrait être prise en compte.

- Performance : l'ensemble des procédures de dépistage alternatives testées améliore le taux de détection de la T21 fœtale. L'élargissement de la population concernée par les tests ADNlcT21 augmente le taux de détection, avec néanmoins une incertitude considérant les données disponibles.
- Complétude de l'information³⁰ : dans les procédures alternatives, lorsqu'un test ADNlcT21 est proposé après un dépistage standard, toutes les femmes enceintes pour lesquelles le test ADNlcT21 est négatif et qui auraient réalisé un caryotype fœtal sont susceptibles de perdre des informations sur les autres anomalies chromosomiques. Inversement, un élargissement de la population concernée par une poursuite du dépistage après un dépistage standard présente un possible gain d'information pour les femmes enceintes auxquelles aucun autre test n'aurait été proposé. La perte d'information sur d'autres anomalies pourrait être plus importante avec une procédure visant à remplacer le dosage des marqueurs sériques par un test ADNlcT21.
- Pertes fœtales associées aux examens : considérant les résultats de l'évaluation, l'ensemble des procédures de dépistage alternatives testées sont associées à une diminution du nombre de pertes fœtales.

► Désaccords raisonnables associés au principe de respect de l'autonomie

L'introduction des tests ADNlcT21 pourrait complexifier le respect du principe de l'autonomie par rapport à la procédure de dépistage standard, notamment si la procédure implique :

- un dépistage en plusieurs étapes avec des résultats hétérogènes ;
- une redéfinition des seuils de risque avec un élargissement de la population considérée comme présentant un risque ;
- une catégorisation du risque avec une borne haute différente de la borne basse.

La procédure universelle présente l'avantage de simplifier l'information à transmettre par rapport aux autres procédures évaluées. Compte tenu de la nature des résultats, les difficultés relevées dans les débats éthiques au sujet des pratiques actuelles concernant le respect de l'autonomie des femmes pourraient néanmoins être renforcées. En effet, à l'issue d'un test ADNlcT21, il n'est plus possible, pour celles qui n'auraient pas pu pleinement faire entendre leur souhait de ne pas recourir au dépistage, de rester dans une incertitude relative.

En définitive, les trois procédures de dépistage retenues comme pertinentes à l'issue de l'évaluation médico-économique soulèvent les mêmes désaccords raisonnables et se distinguent par la taille de la population concernée par chacun des désaccords raisonnables. Selon la place des tests ADNlcT21, la force de l'argument varie, mais pas sa nature. En revanche, si les mêmes principes sont en jeu, les désaccords raisonnables diffèrent lorsque les tests ADNlcT21 remplacent un dosage des marqueurs sériques.

► Enjeux éthiques

Des enjeux éthiques soulevés par le dépistage de la T21 fœtale sont importants à rappeler :

- l'accueil des personnes porteuses d'une trisomie 21 et le soutien apporté à leur famille ;

²⁹ Il est question du temps écoulé entre le premier test de dépistage effectué et l'obtention du résultat du dernier test réalisé.

³⁰ Il est à noter que les arguments identifiés présentent généralement l'information comme souhaitable ; ce point pourrait être discuté au regard des anomalies détectées et des conséquences de leur découverte pour les femmes enceintes.

- le respect de l'équité d'accès aux tests et à l'information ;
- l'information et l'accompagnement des femmes enceintes (ou des couples) avant la réalisation des tests et au moment du rendu de leurs résultats.

Deux enjeux éthiques dépassant le cadre de cette évaluation ont été identifiés :

- l'étendue des résultats susceptibles d'être recherchés par les différents tests réalisés dans le cadre de ce dépistage et la possibilité de faire des découvertes fortuites soulèvent des questionnements éthiques ;
- en lien avec le principe de justice, il convient de s'interroger, lors de la mise en place d'un changement de procédure, sur l'impact éventuel de son financement sur d'autres domaines de santé.

7. États des lieux sur les problématiques organisationnelles

Les enjeux organisationnels soulevés par l'introduction des tests ADNlcT21 ont été recensés et discutés, en se fondant sur les éléments de la littérature identifiés et l'avis des membres du groupe de travail et de lecture. Ainsi, les principales problématiques organisationnelles identifiées ont été les suivantes :

- la qualité de l'information donnée à la femme enceinte (temps nécessaire à l'information, formation des professionnels de santé, mise à disposition de supports d'information pour les femmes enceintes et définition de règles de décision concernant le moment de délivrance l'information et le circuit de l'information) ;
- la qualité technique de l'ensemble du dépistage (recoupant des problématiques associées au maintien de la qualité des examens de dépistage déjà existants et des problématiques portant spécifiquement sur l'élaboration de critères de qualité technique des tests ADNlcT21 dans un contexte évolutif et concurrentiel) ;
- l'accompagnement des femmes pour interpréter les résultats (format de rendu des résultats finaux, modalités de rendu et contenu des informations transmises, délai et cadre du rendu) et la disponibilité des ressources pour répondre à un besoin de conseil génétique pouvant être croissant ;
- l'équité en termes d'accès au dépistage, d'accès à une information appropriée et loyale, et de prise en charge financière (des différents examens en général et dans des situations particulières) ;
- la gestion et le stockage des données dans le respect de la confidentialité des données.

8. Avis du groupe de travail

8.1 Place du test dans le dépistage

Concernant la place du test ADNlct21 dans le dépistage, la majorité des membres du groupe de travail considère, au regard de l'ensemble des éléments pris en compte dans l'évaluation, que :

- un test ADNlct21 devrait être proposé à toutes les femmes enceintes dont le niveau de risque de trisomie 21 fœtale est compris entre 1/1 000 et 1/51 à l'issue du dépistage reposant sur le dosage des marqueurs sériques maternels de la trisomie 21 (à titre principal dépistage combiné du 1^{er} trimestre) ;
- la possibilité de réalisation d'un test ADNlct21 ou d'un caryotype fœtal d'emblée devrait être évoquée avec la femme enceinte pour toute femme dont le niveau de risque de trisomie 21 fœtale est supérieur ou égal à 1/50 à l'issue du dépistage reposant sur le dosage des marqueurs sériques maternels de la trisomie 21 (à titre principal dépistage combiné du 1^{er} trimestre).

Concernant l'orientation des femmes enceintes ayant un risque supérieur à 1/50 à l'issue du dépistage sérique maternel de la trisomie 21, si certains membres du groupe considéraient qu'un caryotype fœtal pourrait être proposé d'emblée en 1^{ère} ligne, l'ensemble des membres du groupe de travail a insisté sur l'importance de laisser le choix aux femmes enceintes. Cela implique une présentation des avantages et inconvénients de chacun de ces deux tests, et que les femmes enceintes puissent bénéficier si besoin d'un conseil génétique. L'information transmise aux femmes enceintes devra notamment porter sur la perte d'information sur les éventuelles autres anomalies chromosomiques fœtales (non considérées dans le cadre de la modélisation de la HAS) en cas de réalisation d'un test ADNlct21 plutôt qu'un caryotype d'emblée. En effet, les membres du GT ont souligné l'importance de discuter des éventuels impacts liés à la perte d'information dans le cas où un caryotype fœtal ne serait pas proposé en première intention aux femmes enceintes dont le niveau de risque estimé par le dépistage sérique maternel de la trisomie 21 est supérieur ou égal à 1/50. L'information délivrée devra également préciser que les examens invasifs pour caryotype fœtal exposent la femme enceinte à un risque faible de perte fœtale.

Par ailleurs, le groupe de travail considère que la prise en charge du caryotype fœtal devrait être maintenue pour toutes les femmes enceintes dont le niveau de risque de trisomie 21 fœtale est supérieur ou égal de test à 1/250 à l'issue du dépistage sérique maternel de la trisomie 21 et qui n'auront pas eu ADNlct21 en 2^e ligne (liée à une contre-indication ou qui ne souhaitent pas de test ADNlct21). Concernant les tests ADNlct21 ayant conduit à des résultats ininterprétables, la prise en charge du caryotype fœtal devra être possible pour les femmes enceintes avec un risque lié aux marqueurs sériques supérieur ou égal à 1/1 000.

Certains membres du groupe de travail soulignent que l'intégration des tests ADNlct21 dans le dépistage de la trisomie 21 fœtale en 2^e ligne en cas de risque supérieur ou égal à 1/1 000 constitue un changement d'approche considérable qui ne sera pas sans conséquence sur l'appréhension de la notion même de risque et sur l'anxiété des femmes enceintes ou des couples, *a minima*, durant la phase de dépistage, voire sur la relation mère-enfant.

8.2 Conditions de mise en œuvre

Concernant les conditions de mise en œuvre d'une modification de la procédure de dépistage, le groupe de travail souhaite en souligner les implications en termes organisationnels, en insistant notamment sur l'importance :

► **De mettre en place un système d'assurance-qualité cohérent et adapté à l'utilisation et au développement de ces tests.**

Pour le groupe de travail, cela implique de développer un système d'assurance-qualité pour la réalisation des tests ADNlcT21 qui s'intègre dans la dynamique existante (pour les marqueurs sériques et l'échographie fœtale notamment) et la démarche d'accréditation des laboratoires. Par ailleurs, si, pour le groupe de travail, il n'est pas opportun d'imposer une technique sous réserve que les dispositifs utilisés disposent du marquage CE (techniques et logiciels), il est important de définir pour ces tests des critères de qualité à respecter (par exemple, niveau de performance, seuil d'activité pour les laboratoires, délai de rendu des résultats, compétence des praticiens).

► **De garantir aux femmes enceintes et aux couples un accès équitable à la meilleure information et à un accompagnement de qualité.**

Le groupe de travail rappelle que l'information reste un enjeu crucial du dépistage et que des améliorations dans l'organisation de la procédure sont souhaitables.

A ce titre, la 1^{ère} consultation au cours de la grossesse revêt une importance capitale et doit être suffisamment longue pour permettre une information complète et adaptée. Cela pose à nouveau et avec plus d'acuité la question de sa juste valorisation financière.

Concernant spécifiquement l'introduction des tests ADNlcT21 dans le dépistage, le groupe de travail considère en effet qu'il est essentiel d'évoquer l'ensemble des étapes possibles du dépistage dès la 1^{ère} consultation afin de limiter l'anxiété et de laisser un temps de réflexion suffisant pour la prise de décision du couple. Il souligne également l'importance de respecter les différents temps d'information et de rendu des résultats des différents tests plutôt qu'un temps unique, afin de permettre le libre choix des femmes enceintes et des couples quant à la poursuite de la procédure de dépistage. Cet accompagnement implique de favoriser si possible une prise en charge avec un interlocuteur unique qui suit la femme enceinte tout au long de la grossesse, et de garantir la délivrance d'une information appropriée en favorisant la formation des professionnels de santé. Il est important que soit pris en compte l'impact potentiel de la délivrance de l'information sur l'anxiété des femmes enceintes et des couples ainsi que sur le lien mère-enfant.

Le groupe de travail souligne le rôle des réseaux de santé périnatale dans l'élaboration et la mise en œuvre des modalités de formation et d'information les plus adaptées en direction des professionnels de santé comme des femmes enceintes.

Le groupe de travail souligne également la nécessité d'une harmonisation dans le rendu des résultats du test ADNlcT21, de façon à ce que les professionnels de santé et les femmes enceintes aient une meilleure compréhension du niveau de risque, sans ambiguïté sur le résultat.

Afin de garantir le meilleur accompagnement des femmes enceintes et des couples dans le cas où deux tests ADNlcT21 consécutifs ne permettraient pas d'obtenir un résultat interprétable, le groupe de travail considère que la conduite à tenir doit être la même quel que soit le niveau de risque à l'issue du dépistage reposant sur le dosage des marqueurs sériques maternels de la trisomie 21 : un avis d'un CPDPN et une orientation des femmes enceintes ou des couples vers un conseil génétique.

► **D'évaluer l'impact en population d'un changement de procédure de dépistage :**

- en organisant un suivi en vie réelle des performances du dépistage mis en place et de l'impact de l'introduction de ces tests notamment en termes d'anxiété des femmes enceintes et des couples ;
- en envisageant une réévaluation médico-économique à courte échéance après introduction des tests ADNlcT21 dans le dépistage.

Concernant l'entrée dans la procédure de dépistage, le groupe de travail souhaite profiter de ce travail sur l'introduction des tests ADNlcT21 pour :

- rappeler l'importance de l'échographie du 1^{er} trimestre réalisée selon les critères de qualité édictés par la HAS ;
- conforter l'indication de caryotype d'emblée en cas de clarté nucale $\geq 3,5$ mm ;
- insister sur le fait que la procédure standard de dépistage doit être le dépistage combiné du 1^{er} trimestre et que tout doit être fait pour que les marqueurs sériques du 1^{er} trimestre soient prélevés en temps opportun.

Le groupe de travail considère qu'en cas d'impossibilité de réalisation du dépistage combiné, il conviendra de proposer le dosage des marqueurs sériques seuls à partir de 15-16 SA (et pas plus tôt) et sans prise en compte de la mesure de la clarté nucale (pas de dépistage séquentiel intégré). Il souligne ainsi, au regard des données de performances constatées en population, que l'option d'un dépistage séquentiel intégré ne doit plus être envisagée.

Concernant les sous-populations non prises en compte dans le cadre de l'évaluation économique, le groupe de travail considère que :

- il serait opportun de laisser la possibilité d'utiliser des tests ADNlcT21 en cas de grossesse multiple selon les règles édictées pour les grossesses monofœtales, sachant que la performance de ces tests dans ces populations doit être évaluée ;
- les règles de bonnes pratiques pour les femmes enceintes présentant des dosages des marqueurs sériques atypiques doivent continuer d'être appliquées en l'état ;
- un dosage par les marqueurs sériques du 2^e trimestre seuls reste pertinent pour les grossesses dont le suivi débute tardivement ;
- la place des tests ADNlcT21 en cas de grossesse dans le cadre d'une AMP reste à définir.

Enfin, le groupe de travail recommande que soit évaluée la pertinence de l'introduction du dépistage par tests ADNlc des trisomies 13 et 18, mais surtout d'autres anomalies chromosomiques et microdélétions.

Il est à noter que deux membres du groupe de travail ont considéré qu'un test ADNlcT21 devrait être proposé pour un seuil $\geq 1/250$ afin de limiter le nombre de femmes enceintes à qui on va annoncer qu'elles ont un risque élevé de trisomie 21 fœtale (16 000 personnes *versus* 58 000 pour un seuil de risque à 1/1 000). Selon eux, « il s'agit de souligner la nécessité de limiter l'anxiété maternelle et ses effets négatifs sur le lien mère-enfant, car le potentiel anxiogène du dépistage prénatal a été largement montré par les sciences humaines et sociales ».

9. De l'évaluation aux recommandations : analyse croisée des différentes dimensions de l'évaluation

Les recommandations de la HAS se fondent sur un processus délibératif tenant compte des résultats de l'ensemble des dimensions de l'évaluation (performances, analyse coût-conséquences, préférences sociales, enjeux éthiques, questions organisationnelles) et des échanges avec les experts.

Pour participer à l'explicitation de l'élaboration des recommandations, et afin de faciliter la mise en évidence des arbitrages à réaliser entre les procédures de dépistage envisageables sur le fondement des différentes dimensions de l'évaluation, des tableaux résumant les conclusions de l'évaluation ont été proposés. Ainsi, les tableaux ci-dessous (Tableau 4 ; Tableau 5 ; Tableau 6) présentent les résultats de l'évaluation au regard des critères de l'évaluation médico-économique, ainsi que de l'impact des procédures de dépistage pour les femmes enceintes d'une part, et pour les professionnels de santé d'autre part.

L'évaluation médico-économique a mis en évidence qu'un élargissement de la population concernée par un test ADNlcT21 en deçà d'un seuil de risque de 1/1 000 n'était pas pertinent (c.à.d. était associé à des gains informationnels limités en termes de T21 fœtales diagnostiquées et de faux-négatifs évités, pour une augmentation importante du nombre de faux-positifs et du coût moyen par femme).

L'état des lieux des problématiques organisationnelles conforte le choix de ne pas retenir les procédures de dépistage S3c, S4c et S5 pour lesquelles la borne basse est inférieure à 1/1 000.

Le choix de proposer un test ADNlcT21 à partir d'un seuil de risque de 1/1 000 plutôt que 1/250 permet de diagnostiquer 80 T21 fœtales supplémentaires par rapport à la procédure standard, de réduire le nombre de faux-négatifs de 85, pour un nombre de pertes fœtales évitées équivalent, mais un coût supplémentaire de 17,5 M€ par an.

Proposer un caryotype fœtal d'emblée, si le risque de T21 fœtale suite au dépistage combiné du 1^{er} trimestre est supérieur à 1/50, nécessite d'arbitrer entre une augmentation des pertes fœtales (+3) et des faux-positifs (~ +2 000) d'une part, et une augmentation du nombre de T21 fœtales diagnostiquées (~ +40) et une diminution des faux-négatifs (-9) d'autre part, pour un coût équivalent.

Les autres dimensions de l'évaluation ont montré que la procédure de dépistage dans laquelle un examen invasif à visée diagnostique était proposé d'emblée aux femmes enceintes ayant un risque de T21 fœtale supérieur ou égal à 1/50 estimé par un dépistage combiné du 1^{er} trimestre permettrait de réduire la durée de la phase de dépistage pour les femmes enceintes à très haut risque, d'éviter une perte d'information éventuelle sur d'autres anomalies chromosomiques, et pourrait être davantage en accord avec les préférences générales des femmes.

Finalement, sur le fondement de ces éléments et suite au processus délibératif incluant les échanges avec les membres des groupes de travail et de lecture, il a été conclu de maintenir la procédure de dépistage combiné du 1^{er} trimestre avec proposition d'un test ADNlcT21 aux femmes enceintes dont le niveau de risque de trisomie 21 fœtale est compris entre 1/1 000 et 1/51 et possibilité de réalisation d'un caryotype fœtal d'emblée pour les femmes enceintes dont le niveau de risque de trisomie 21 fœtale est supérieur ou égal à 1/50. Un test ADNlcT21 pourra cependant être réalisé avant un éventuel caryotype fœtal selon la préférence de la femme enceinte (dans le cadre d'un arbitrage individuel).

Tableau 4. Synthèse des résultats de l'évaluation médico-économique

	S1 [1/250;1[Stratégie standard sans test ADNcT21	S2a [1/250;1[Stratégie standard + test ADNcT21	S2b [1 /1 000; 1[Stratégie standard + test ADNcT21	S3a [1/1 000; 1/50[Stratégie standard + test ADNcT21
Nombre de femmes concernées* (hors femmes dont le fœtus a une CN \geq 3, 5mm)	16 180	16 180	58 455	58 455
Nombre de tests ADNcT1 (sans échec)	-	16 059	58 380	55 804
Nb de trisomies 21 fœtales diagnostiquées en prénatal par caryotype fœtal (hors confirmation après échographie du 2^e T)	742 (72 %)	788 (78 %)	867 (84 %)	909 (88 %)
Nombre de caryotypes fœtaux	14 146	816	976	3 014
Nombre de pertes fœtales	19	1	1	4
Coût total en millions d'euros	65,46 M€	65,90 M€	83,47 M€	83,35 M€
Coût par femme en euros	126 €	126 €	160 €	160 €
Nombre de FP	13 404	29	109	2 105
Nombre de FN	179	193	108	99
Nombre d'arrêts de la stratégie (T21** / non T21***)	107 / 1 928	46 / 2	51 / 6	19 / 6
Nombre d'échecs des tests ADNcT21 (tests ininterprétables) de la stratégie (T21** / non T21***)	0 / 0	1 / 20	1 / 74	0,5 / 71

*Conformément à l'évaluation, les femmes enceintes dont le fœtus a une clarté nucale \geq 3,5 mm ne sont pas concernées par ces stratégies.

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

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

Tableau 5. Impact des procédures de dépistage alternatives par rapport au dépistage standard pour les femmes enceintes

	S2a [1/250;1[Stratégie standard + test ADNlcT21	S2b [1/1 000; 1[Stratégie standard + test ADNlcT21	S3a [1/1 000; 1/50[Stratégie standard + test ADNlcT21	S5 Echographie T1 et test ADNlcT21
Pertes d'information : dépistage ciblé T21 vs. autres anomalies chromosomiques	Perte d'information éventuelle sur d'autres anomalies chromosomiques pour les femmes ayant un risque estimé de T21 fœtale $\geq 1/250$ et un test ADNlcT21 négatif		Perte d'information éventuelle sur d'autres anomalies chromosomiques pour les femmes ayant un risque estimé de T21 fœtale compris entre 1/51 et 1/250 et un test ADNlcT21 négatif	Perte d'information éventuelle sur d'autres anomalies chromosomiques (ou non) pour les femmes qui auraient eu un risque estimé de T21 fœtale $\geq 1/250$ avec le dépistage standard ou des marqueurs sériques atypiques conduisant à leur proposer des examens supplémentaires.
Durée de la phase de dépistage et ses conséquences par rapport à la procédure standard sans test ADNlcT21	Retard au diagnostic chez les femmes avec test ADNlcT21 positif	Retard au diagnostic chez les femmes avec risque estimé $\geq 1/250$ et avec test ADNlcT21 positif par rapport à S1	Retard au diagnostic chez les femmes avec un risque estimé de T21 fœtale compris entre 1/51 et 1/250 et avec test ADNlcT21 positif par rapport à S1	Durée incertaine (délai de résultats pour cette population inconnu). Si l'organisation de la procédure de dépistage permettait un résultat plus précoce, alors la possibilité d'un résultat du dépistage (non confirmé par un examen de diagnostic) compatible avec une interruption volontaire de grossesse devrait être prise en compte.
		Durée augmentée pour les femmes enceintes avec risque estimé de T21 fœtale compris entre 1/250 et 1/1 000		
	Durée augmentée + en cas d'échec du test ADNlcT21			Durée augmentée en cas d'échec et conduite à tenir non discutée
Anxiété liée à la réalisation et à l'attente des résultats d'exams	Diminuée pour les femmes enceintes ayant un test ADNlcT21 négatif.	Diminuée pour les femmes enceintes ayant un risque de T21 fœtale estimé $\geq 1/250$ (et $< 1/50$ pour S3a) et un test ADNlcT21 négatif. Augmentée pour les femmes enceintes		Aucun impact excepté si durée du dépistage implique une attente avant la confirmation diagnostique, laquelle

		ayant un risque de T21 fœtale estimé compris entre 1/1 000 et 1/250.	pourrait être perçue comme très difficile par les femmes enceintes.
Anxiété liée à la nature du résultat du dépistage (performance des procédures intégrant un test ADNlcT21 supérieure au dépistage combiné du 1^{er} trimestre mais inférieure au caryotype fœtal)	Diminuée pour les femmes enceintes avec test ADN négatif, excepté celles non rassurées par le test.	<p>Diminuée pour les femmes enceintes avec risque estimé de T21 fœtale > 1/250 et celles ayant un risque estimé de T21 fœtale compris entre 1/250 et 1/1 000 non rassurées à l'issue du dépistage combiné du 1^{er} trimestre et rassurées par un test ADNlcT21 négatif.</p> <p>Augmentée pour les femmes enceintes ayant un risque estimé de T21 fœtale > 1/250 (et < 1/50 dans S3a) non rassurées par un test ADNlcT21 négatif.</p>	Considérant les difficultés liées à l'information des femmes enceintes en amont de la procédure de dépistage et la nature du résultat, l'anxiété suscitée par l'obtention d'un éventuel résultat positif alors que la femme enceinte ne souhaitait pas recourir au dépistage devrait être prise en compte.

Tableau 6. Impact des procédures de dépistage alternatives par rapport au dépistage standard pour les professionnels de santé

<i>Versus S1</i>	S2a [1/250;1[Stratégie standard + test ADNlCt21	S2b [1 /1 000; 1[Stratégie standard + test ADNlCt21	S3a [1/1 000; 1/50[Stratégie standard + test ADNlCt21 Et [1/50; 1[stratégie standard + caryotype fœtal	S5 Echographie T1 et test ADNlCt21
Prescripteurs du dépistage (gynécologues, généralistes, sages-femmes)	Modification du contenu et du niveau de l'information à transmettre à la femme enceinte en amont et en aval du dépistage → augmentation possible de la durée et/ou du nombre de consultations de suivi de la grossesse en lien avec la complexité de l'information à transmettre. Complexité de l'information à transmettre :			
	+	++	+++	+/-
	Risque de routinisation et taille de la population concernée (importance de donner une information loyale, neutre et complète en une fois) :			
	+	+	+	+++
Acteurs du dépistage combiné du 1^{er} trimestre (biologistes et échographistes)	Aucune modification attendue en termes de volume d'activité pour les échographistes et les biologistes			Modification importante en termes de volume d'activité pour les biologistes Impact incertain pour les échographistes (ex. modifications des pratiques et cadre garantissant l'impossibilité du test ADNlCt21 avant une échographie)
Acteurs des tests ADNlCt21 (généticien, cytogénéticien)	Augmentation de l'activité de génétique moléculaire et importance des problématiques liées au stockage des données			
	+	++	++	+++
Acteurs du diagnostic de confirmation	Baisse de l'activité de prélèvement invasif pour caryotype fœtal associée à la confirmation d'une T21 fœtale			
	+++	+++	+	++
Autres acteurs concernés dans le dépistage	En lien avec l'information et l'anxiété (CPDPN, organisme de formation, réseaux de santé, médecins généticiens, conseillers en génétique, etc.)			
	+	++	+++	Incertain

10. Recommandations de la HAS

Les présentes recommandations, élaborées à la demande de la Direction générale de la santé, portent sur la place des tests ADN libre circulant dans le sang maternel dans le dépistage de la trisomie 21 fœtale (tests ADNlcT21), dans le cas des grossesses monofœtales. Elles n'envisagent pas le dépistage des autres aneuploïdies, en particulier des trisomies 13 et 18.

Les recommandations ont été élaborées à partir d'une revue systématique de la littérature portant sur les performances³¹ et les études médico-économiques des tests ADNlcT21. Une modélisation médico-économique a également été réalisée par la HAS afin de comparer les coûts et conséquences de différentes stratégies de dépistage selon la place des tests ADNlcT21 et par rapport à la procédure de dépistage de la trisomie 21 définie dans l'arrêté du 23 juin 2009 (en cours d'application au moment de la rédaction de ce rapport). Une évaluation des aspects éthiques et la prise en compte des préférences sociales liées à l'introduction de cette nouvelle technique ainsi qu'une analyse des enjeux organisationnels plus spécifiques à la mise en œuvre des procédures de dépistage considérées comme les plus pertinentes, ont complété les travaux.

Un groupe de travail a formulé un avis sur la place des tests ADNlcT21 et les conditions de mise en œuvre de leur introduction dans le dépistage de la T21.

L'ensemble de ces travaux a fait l'objet d'une relecture par un groupe élargi d'experts, professionnels de santé et représentants de patients et d'usagers.

Au regard de ces différents éléments, la HAS a émis les recommandations suivantes :

Concernant la place des tests ADNlcT21 dans le dépistage

La HAS recommande que :

- un test ADNlcT21 soit proposé à toutes les femmes enceintes³² dont le niveau de risque de trisomie 21 fœtale 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 fœtal d'emblée soit proposée à toutes les femmes enceintes dont le niveau de risque de trisomie 21 fœtale est supérieur ou égal à 1/50 à l'issue du dépistage par dosage des marqueurs sériques (à titre principal, dépistage combiné du 1^{er} trimestre). Un test ADNlcT21 pourra cependant être réalisé avant un éventuel caryotype fœtal selon la préférence de la femme enceinte.

La HAS souligne que cette intégration du test ADNlcT21 permettra d'améliorer le taux de détection tout en limitant le nombre d'examens invasifs pour caryotype fœtal, mais impliquera, en l'état actuel du prix du test, l'allocation de ressources supplémentaires par rapport à la procédure de dépistage proposée en 2016.

La HAS insiste sur le fait que :

- le test ADNlcT21 ne remplace pas le caryotype fœtal pour la confirmation diagnostique de trisomie 21 fœtale ;
- la procédure standard de dépistage par marqueurs sériques préconisée est le dépistage combiné reposant sur la mesure échographique de la clarté nucale et le dosage des marqueurs sériques du 1^{er} trimestre ;
- l'accès de toutes les femmes à une échographie biométrique et morphologique réalisée entre 11+0 et 13+6j semaines d'aménorrhée selon les critères de qualité édictés par la HAS doit être garanti ;

³¹ Volet 1 publié en novembre 2015 (5).

³² Dans les présentes recommandations, seules les femmes enceintes sont évoquées, en cohérence avec la réglementation actuelle. Cependant, cela ne néglige pas le fait que le couple dans son ensemble est impliqué dans les choix à réaliser aux différentes étapes de la procédure de dépistage.

- l'intégration du test ADNlcT21 dans le dépistage de la trisomie 21 fœtale ne remet pas en question la proposition de caryotype fœtal d'emblée (ou d'une analyse chromosomique sur puce à ADN) en cas de clarté nucale $\geq 3,5$ mm (ou $> 99^{\text{e}}$ percentile) et autres signes échographiques, conformément à la procédure standard.

Concernant les conditions de mise en œuvre

La HAS considère que l'intégration des tests ADNlcT21 dans le dépistage de la trisomie 21 fœtale doit respecter certaines conditions afin de garantir la qualité de la procédure de dépistage et le libre choix éclairé des femmes enceintes. Elle souligne en effet que les modifications introduites dans la procédure de dépistage pourraient avoir un impact sur la façon dont les femmes enceintes et les professionnels de santé appréhendent la notion même de risque de trisomie 21 fœtale et sur l'anxiété éventuelle des femmes enceintes.

La HAS recommande ainsi la mise en place d'un système d'assurance-qualité pour la réalisation des tests ADNlcT21 qui s'intègre dans la dynamique existante (pour les marqueurs sériques, l'échographie fœtale et l'activité de cytogénétique, notamment) et la démarche d'accréditation des laboratoires. Il conviendra en particulier de réfléchir à la mise en place d'un contrôle de qualité externe, à la définition de critères de performances minimales des tests et de critères de qualité (notamment, taux de non-rendu et délai de rendu des résultats, compétence des praticiens, éventuellement seuil d'activité pour les laboratoires), à une harmonisation du format de rendu des résultats de ces tests et à une clarification de l'encadrement juridique concernant le type de données à conserver et leur durée de conservation.

La HAS insiste également sur la nécessité de garantir aux femmes enceintes un accès équitable à une information adaptée et à un accompagnement de qualité. Il apparaît ainsi essentiel d'évoquer l'ensemble des étapes possibles du dépistage dès la première consultation afin de limiter l'anxiété et de laisser un temps de réflexion suffisant pour la prise de décision de la femme enceinte, ce qui devrait avoir un impact sur la durée de la consultation. Il convient également de respecter les différents temps d'information et de rendu des résultats des différents tests plutôt qu'un temps unique, afin de permettre le libre choix des femmes enceintes quant à la poursuite de la procédure de dépistage. Cet accompagnement implique de garantir la délivrance d'une information appropriée et harmonisée par les différents professionnels compétents impliqués dans la procédure de dépistage (aux différents temps de dépistage et de diagnostic), ce qui nécessitera une attention particulière en ce qui concerne la formation des professionnels de santé. Les réseaux de santé en périnatalité, en lien avec les Centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal (CPDPN) et les sociétés savantes ont un rôle important à jouer dans l'élaboration et la mise en œuvre des modalités de formation et d'information les plus adaptées en direction des professionnels de santé comme des femmes enceintes.

La HAS rappelle également que l'information à délivrer à toutes les femmes enceintes doit leur permettre de comprendre ce qu'est la trisomie 21, de connaître les modalités de prise en charge des personnes porteuses de trisomie 21 et d'aide aux familles (prise en charge coordonnée, médicale, sociale, éducative et psychologique), les modalités de dépistage existantes, les avantages et inconvénients des tests proposés, la notion de risque et la distinction entre risque et diagnostic de certitude, les possibilités qui s'offrent à elles en matière de prélèvement pour le diagnostic prénatal et en matière de prise en charge de la grossesse en cas de diagnostic de trisomie 21 fœtale. Le dépistage prénatal, comme l'interruption médicale de grossesse, ne doivent en aucun cas être présentés comme une obligation. Cette information devra permettre d'éclairer les choix des femmes enceintes aux trois temps de la décision (dépistage, diagnostic et poursuite ou non de la grossesse, en cas de diagnostic d'une trisomie 21 fœtale). Un outil pédagogique d'information présentant aux femmes enceintes les différentes étapes du dépistage, la place des différents tests et les informations qu'ils permettent de recueillir devra être élaboré de façon consensuelle.

Afin de garantir le meilleur accompagnement des femmes enceintes dans le cas où deux tests ADNlcT21 consécutifs ne permettraient pas d'obtenir un résultat interprétable, la HAS considère que la conduite à tenir doit être la même quel que soit le niveau de risque entre 1/1 000 et 1/51 à

l'issue du dépistage par dosage des marqueurs sériques (à titre principal, dépistage combiné du 1^{er} trimestre) : un avis d'un CPDPN et une orientation des femmes enceintes ou des couples vers un conseil génétique selon les résultats du caryotype fœtal. Dans ce cas particulier, la prise en charge par l'Assurance maladie du caryotype fœtal devra être possible pour les femmes enceintes avec un risque de T21 fœtale estimé supérieur ou égal à 1/1 000.

Concernant les conditions de suivi et d'évaluation

La HAS souligne l'importance d'évaluer l'impact de l'intégration des tests ADNlcT21 dans la procédure de dépistage de la trisomie 21 fœtale et de la modification des seuils de risque. Elle recommande ainsi que :

- soit organisé un suivi en vie réelle de l'utilisation des tests ADNlcT21 et des performances de la procédure mise en place et de l'impact de l'introduction de ces tests, notamment en termes de pertes fœtales évitées, d'anxiété des femmes enceintes ;
- soit envisagée une réévaluation à courte échéance (3 ans) après l'introduction des tests ADNlcT21 dans la procédure de dépistage de la trisomie 21 (ex. : analyse médico-économique sur données observées, impact organisationnel en vie réelle, préférences observées, pertinence d'un éventuel élargissement de la population dépistée, etc.) et notamment que soit associée une évaluation du dépistage prénatal des autres aneuploïdies et microdélétions.

En l'état des connaissances scientifiques début 2017, la HAS renvoie vers l'avis formulé par le groupe de travail et les éventuelles recommandations des sociétés savantes pour le dépistage de la trisomie 21 fœtale dans les situations particulières telles qu'elles ont été évoquées en introduction du rapport d'évaluation.

Enfin, bien que ce point n'ait pas été l'objet des présents travaux d'évaluation, la HAS relève les moins bonnes performances du dépistage séquentiel intégré reposant sur la mesure de la clarté nucale entre 11+0 et 13+6j semaines d'aménorrhée et le dosage des marqueurs sériques du 2^e trimestre, à la suite des membres du groupe de travail et du groupe de pilotage de l'Agence de la biomédecine « dépistage de la trisomie 21 au premier trimestre ». Elle rappelle que ce dernier propose « d'interrompre l'utilisation de cette modalité [de dépistage] et de la remplacer par le dosage des marqueurs sériques du deuxième trimestre, chaque fois que la coordination entre la date de l'échographie et la date du prélèvement sanguin pour les marqueurs sériques du premier trimestre n'a pas pu être satisfaite »³³.

³³ Relevé de décision de la réunion du groupe de pilotage de l'Agence de la biomédecine « Dépistage de la trisomie 21 au premier trimestre » du 15 novembre 2016.

Listes des tableaux, graphiques, organigrammes et schémas

Tableau 1. Recommandations concernant la place des tests ADNlcT21 dans la procédure de dépistage en France et à l'étranger (2010-2016).....	8
Tableau 2. Stratégies testées.....	12
Tableau 3. Résultats de l'analyse de référence sur la cohorte annuelle de 524 788 femmes enceintes dans le cadre d'une stratégie de dépistage de la trisomie 21 intégrant le dépistage combiné et/ou un test ADNlcT21.....	14
Tableau 4. Synthèse des résultats de l'évaluation médico-économique.....	26
Tableau 5. Impact des procédures de dépistage alternatives par rapport au dépistage standard pour les femmes enceintes.....	27
Tableau 6. Impact des procédures de dépistage alternatives par rapport au dépistage standard pour les professionnels de santé.....	29

Annexe 1. Participants

► Équipe ayant participé à l'élaboration du volet 2

Sous la direction de Catherine RUMEAU-PICHON, chef du service évaluation économique et santé publique et adjointe au directeur de la direction de l'évaluation médicale économique et de santé publique, et d'Olivier SCEMAMA, adjoint du service évaluation économique et santé publique, les chefs de projet SEESP ayant participé à la rédaction ont été les suivants :

- Magali COGNET ;
- Annick COHEN-AKENINE ;
- Roselyne DELAVEYNE ;
- Sylvain DRUAIS ;
- Cléa SAMBUC.

Le secrétariat a été assuré par Laurence TOUATI.

La recherche documentaire a été réalisée par Sophie DESPEYROUX, documentaliste, assistée de Sylvie LASCOLS et Maud LEFEVRE, sous la direction de Frédérique PAGES, chef de service.

Plusieurs internes aux SEESP ont participé à la rédaction : Anne BERTHELOT, Marion BOURDONCLE, Alexandre DREZET et Jacques LI.

Les rapporteurs CEESP étaient Jean-Claude K. DUPONT, Emmanuel RUSCH et Jérôme WITTWER.

► Groupe de travail

Le groupe de travail était constitué des professionnels suivants :

Pr Yannick AUJARD, pédiatre néonatalogiste, Hôpital Robert Debré, Paris

Dr Joëlle BELAISCH-ALLART, gynécologue obstétricienne, Centre Hospitalier des 4 Villes, Saint-Cloud

Dr Maguy BERNARD, biologiste, Hôpital La Pitié Salpêtrière, Paris

Mme Régine CHOISEAU, sage-femme, CHU Dijon, Dijon

Dr Charles COUTTON, biologiste médical, CHU Grenoble, Grenoble

Dr Marianne DESCHENES, ANSM, Saint-Denis

Mme Anne EVRARD, représentante de l'association CIANE, Lyon

Pr Claude FEREC, généticien moléculaire, Université de Bretagne occidentale, Brest

Pr Marie FLORI, médecin généraliste, Lyon

Dr Marianne FONTANGES, échographiste fœtale, Bruges

Pr Guillaume GORINCOUR, échographiste, Hôpital de la Timone, Marseille

Pr Philippe JONVEAUX, généticien médical, CHRU Nancy, Vandœuvre-lès-Nancy

Pr Jean-Marie JOUANNIC, gynécologue obstétricien, Hôpital Trousseau, Paris

Mme Gaëlle LE BRUN, ANSM, Saint-Denis

Dr Valérie LEDOUR, médecin de planification familiale et protection maternelle, Mairie de Paris, Paris

Dr Annie LEVY-MOZZICONACCI, diagnostic prénatal, Hôpital Nord, Marseille

Dr Valérie MALAN, cytogénéticienne, Hôpital Necker, Paris

Dr Tanguy MARTIN-DENAVIT, généticien médical, Laboratoire Alpigène, Lyon

Dr Françoise MULLER, biologiste biochimie prénatale, Hôpital Robert Debré, Paris

Pr Dominique ROYERE, Agence de la biomédecine, Saint-Denis

Dr Marc-Alain ROZAN, gynécologue obstétricien, Neuilly-sur-Seine

Pr Loïc SENTILHES, gynécologue obstétricien, CHU Angers, Angers

Dr Raha SHOJAI, gynécologue obstétricien échographiste, L'Etoile maternité catholique de Provence, Puyricard

Dr Brigitte SIMON-BOUY, Agence de la biomédecine, Saint-Denis

Mme Carine VASSY, Université Paris 13, Bobigny

► **Sociétés savantes et associations professionnelles sollicitées**

Association des biologistes agréés pour le dépistage de la trisomie 21

Association des cytogénéticiens de langue française

Association des familles d'enfants handicapés

Association française pour la recherche sur la trisomie 21

Association Le Lien

Association nationale des praticiens de génétique moléculaire

Club de périfœtologie

Collectif interassociatif autour de la naissance

Collège d'évaluation des pratiques professionnelles en imagerie médicale

Collège de médecine générale

Collège des économistes de la santé

Collège des enseignants de radiologie de France

Collège des praticiens et enseignants de génétique médicale

Collège français d'échographie foétale

Collège national des gynécologues et obstétriciens de France

Collège national des sages-femmes de France

Fédération des associations d'information et de formation continue des praticiennes de l'obstétrique

Fédération française de génétique humaine

Fédération française des centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal

Fédération française des réseaux de santé en périnatalité

Fédération nationale des collèges de gynécologie médicale

Société de biologie

Société française de biologie clinique

Société française de génétique humaine

Société française de gynécologie

Société française de médecine périnatale

Société française de médecine prédictive et personnalisée

Société française de néonatalogie

Société française de radiologie

Société française de santé publique

Société française en économie de la santé

Trisomie 21 France

Union nationale des associations familiales

► **Comité qualité des données**

Pr Alexandra BENACHI (Gynécologie-obstétrique / Hôpital Antoine Béclère)

Mme Laurence BUSSIERES (Safe 21)

Dr Jean-Marc COSTA (Génétique moléculaire / Laboratoire CERBA)

Dr Grégory EGEA (Biologiste medical / Biomnis)

Dr Nicolas FRIES (BioNuQual)

Dr François JACQUEMARD (Hôpital Américain de Paris)

Dr Pascale KLEINFINGER (Cytogénétique / Laboratoire CERBA)

Dr Pascale LEVY (Génétique / Agence de la Bio-médecine)

Dr Fabienne PESSIONE (Epidémiologie / Agence de la Biomédecine)

Pr Dominique ROYERE (Médecine et biologie du développement et de la reproduction / Agence de la biomédecine)

Pr Laurent SALOMON (Obstétrique-médecine et chirurgie foetales / Hôpital Necker)

Pr Damien SANLAVILLE (Génétique-cytogénétique / CHU Lyon-Hôpital Femme-Mère-Enfant)

Dr Brigitte SIMON-BOUY (Médecin généticien / CH Versailles et Agence de la Biomédecine)

Pr Yves VILLE (Hôpital Necker)

► Groupe de lecture

Mme Madeleine AKRICH, représentante des usagers, CIANE.

Mme Lydie ANCELOT, économiste de la santé, Université de Poitiers, IRIAF, CRIEF, Poitiers.

Mme Anne ASSOULINE, Sage-femme - Ingénieur qualité évaluation stratégie des soins, CHU, Toulouse

Dr Elie AZRIA, Gynécologue Obstétricienne, Groupe hospitalier Saint-Joseph, Maternité Notre-Dame-de-Bon-Secours, Paris.

Dr Bernard BAILLEUX, Gynécologue obstétricien, retraité / PH contractuel, Armentières.

Mme Marie-Pierre BALZING, Sage-femme - Enseignante, Ecole universitaire de Maïeutique, Marseille.

Pr Alexandra BENACHI, Gynécologue-obstétricienne, Hôpital Antoine Béchère, Paris.

Dr Guillaume BENOIST, Gynécologue-obstétricien, CHU Caen, Caen.

Dr Jean-Pierre BERNARD, Gynécologue-obstétricien, Paris.

Dr Eléonore BLONDIAUX, Radiologue, Hôpital Armand Trousseau, Paris.

Dr John BOUDJARANE, Cytogénéticien, hôpital pour enfants la Timone, Marseille.

Mme Paule BOUFFERET, Représentante des usagers, CIANE.

Mme Karine BOURDER-VACHER, Directrice, Ingénieure biomédical, CHU Clermont-Ferrand

Dr Philippe COQUEL, Radiologue, Cluses.

Dr Jean-Marc COSTA, Biologiste, généticien moléculaire, Laboratoire Cerba, Saint-Ouen.

Dr Marie De CRECY, gynécologue, Sainte-Geneviève-des-Bois.

Dr Pia De REILHAC, Gynécologue médicale, Nantes

Pr Véronique DEBARGE, Gynécologue-obstétricienne, Lille.

Pr Marc DELPECH, Généticien moléculaire, Hôpital Cochin, Paris.

Pr Claude D'ERCOLE, Gynécologue obstétricien, hôpital Nord, Marseille.

Pr Martine DOCO-FENZY, Généticienne médicale, Laboratoire Cytogen, CHU Reims

Dr Sophie DREUX, Biologiste, hôpital Robert Debré, Paris.

Pr Jean-Michel DUPONT, Cytogénéticien, Hôpital Cochin, Université Paris Descartes, Paris.

Dr Gregory EGEEA, Biologiste, Laboratoire Eurofins Biomnis, Lyon.

Pr Romain FAVRE, Gynécologue-obstétricien, CHU Strasbourg.

Dr Nicolas FRIES, Gynécologue-échographiste, CHU, Montpellier.

Pr Denis GALLOT, gynécologue-obstétricien, Hôpital d'Estaing, Clermont-Ferrand.

Dr Gilles GRANGE, Gynécologue-obstétricien, Echographiste, Hôpital Cochin, Maternité de Port Royal, Paris.

Dr Paul GUEGUEN, Biologiste, généticien moléculaire, CHU Brest.

Dr Georges HADDAD, Généticien et Echographiste fœtale, Mosaïque Santé et CH, Blois.

Mme Gezabelle HAURAY, Représentante des usagers, CIANE.

Dr Isabelle HERON, Gynécologue, Clinique Mathilde, Rouen.

Dr Anne-Sylvie HINZELIN Pharmacienne, Formatrice, Nancy.

Pr Cyril HUISSOUD, Gynécologue-obstétricien, Maternité de la Croix-Rousse, Lyon.

Dr François JACQUEMARD, Gynécologue-obstétricien, Coordinateur CPDP, Hôpital Américain de Paris.

Dr Sophie JULIA, Généticienne médicale, CHU Purpan, Toulouse.

Dr Pascale KLEINFINGER, Cytogénéticienne, Laboratoire Cerba, Hôpital René Dubos, Pontoise.

Dr Isabelle LACROIX, Biologiste, Laboratoire Cerba, Pontoise.

Dr Carole LAFARGUE, Médecine générale, Direction de la santé, Papeete

Dr Patrick LEBLANC, Gynécologue obstétricien, Centre hospitalier de Béziers.

Pr Didier LEMERY, Gynécologue-obstétricien, Hôpital d'Estaing, Clermont-Ferrand.

Pr Jacqueline LONDON, Pathologiste moléculaire, Vice-présidente de l'Association française

pour la recherche sur la trisomie 21, Université Diderot, Paris.

Dr Pascale MAZIERE, Gynécologue médicale, Blanquefort.

Mme Christine MORIN, Sage-femme, Enseignante, Ecole de sages-femmes, hôpital Pellegrin, Bordeaux.

Pr Emmanuel MUSEUX, Radiologue Clinique mutualiste de l'Estuaire, Saint-Nazaire.

Pr Israël NISAND, Gynécologue-obstétricien, hôpital de Hautepierre, Strasbourg.

Pr Sylvie ODENT, Généticienne, Hôpital Sud, Université Rennes I, Rennes.

Pr Jean-François OURY, Gynécologue-obstétricien, Hôpital Robert Debré, Paris.

Dr Elisabeth PAGANELLI, Gynécologue médicale, Tours.

Dr Sophie PARAT, Pédiatre, hôpital Port Royal, Paris.

Dr Corine PEDRIX, Médecin généraliste, Université Claude Bernard Lyon 1, Villeurbanne.

Pr Pascal PUJOL, Généticien médical, CHU, Montpellier.

Dr John RENDU, Pharmacien biologiste, généticien moléculaire, CHU, Grenoble.

Dr Elisabeth RIVOLLIER, médecine générale, CHU de Saint Etienne.

Dr Caroline ROORYCK-THAMBO, Généticienne moléculaire, hôpital Pellegrin, Université Bordeaux.

Pr Laurent SALOMON, Gynécologue obstétricien,

hôpital Necker, Paris.

Pr Damien SANLAVILLE, Généticien, Cytogénéticien, Hospices civils de Lyon.

Dr Corinne SAULT, Biologiste médical, Laboratoire Eurofins Biomnis, Lyon.

Dr Lydia Marie SCEMAMA, Gynécologue obstétricienne, Boulogne Billancourt.

Dr Michèle SCHEFFLER, Gynécologue-obstétricienne, Nancy.

Pr Marie-Victoire SENAT, Gynécologue-obstétricienne, Hôpital Bicêtre, Paris.

Mme Aurélie SERRY, représentante des usagers, CIANE.

Dr Olivier THIEBAUGEORGES, Gynécologue obstétricien, Toulouse.

Dr Dominique TURPIN, Gynécologue obstétricien, Coordinatrice réseau périnatal, Centre hospitalier de Blois et CHU de Tours.

Pr Philippe VAGO, Cytogénéticien, CHU Estaing, Clermont Ferrand.

Pr Christophe VAYSSIERE, Hôpital Paule de Viguier, INSERM, Toulouse.

Dr Françoise VENDITTELLI, Gynécologue obstétricienne, CHU Clermont Ferrand.

Pr Eric VERSPYCK, Gynécologue obstétricien, CHU de Rouen.

Pr François VIALARD, Cytogénéticien, CHI Poissy-Saint-Germain-en-Laye, Université Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines, Poissy.

Pr Michel VIDAUD, Généticien moléculaire, Hôpital Cochin, Université Paris Descartes, Paris.

Annexe 2. Fiche descriptive

Recommandation en santé publique	Place des tests ADN libre circulant dans le sang maternel dans le dépistage de la trisomie 21 fœtale
Méthode de travail	Recommandation en santé publique
Date de mise en ligne	17 mai 2017
Date d'édition	Uniquement disponible sous format électronique
Objectif(s)	L'objectif de cette évaluation est d'actualiser les recommandations concernant le dépistage de la T21 fœtale en tenant compte de la disponibilité des tests ADNlcT21. L'évaluation de la place des tests dans le dépistage de la T21 fœtale a été réalisée selon plusieurs dimensions (les performances du test et des différentes procédures de dépistage, les aspects médico-économiques, les enjeux éthiques, les préférences des parties prenantes et les problématiques organisationnelles).
Professionnel(s) concerné(s)	Les professionnels concernés par cette recommandation de santé publique sont, d'une part, les médecins généralistes, les sages-femmes, les gynécologues médicaux et les gynécologues-obstétriciens, les échographistes, les radiologues spécialisés en imagerie fœtale, les biologistes médicaux, les cytogénéticiens, les infirmières en périnatalité, les généticiens et les conseillers en génétique qui participent au dépistage de la trisomie 21, et, d'autre part, les réseaux de santé en périnatalité (RSP) et les organismes professionnels qui accompagnent et organisent l'analyse des pratiques (OAP DT 21) et/ou la formation (OF DT 21).
Demandeur	Direction générale de la santé
Promoteur	Haute Autorité de Santé
Pilotage du projet	Coordination HAS : Cléa Sambuc (chef de projet SEESP) ; Olivier Scemama (Adjoint au chef de service SEESP), HAS Saint-Denis (chef de service Catherine Rumeau-Pichon) Secrétariat : Laurence Touati
Participants	Collèges professionnels ; sociétés savantes ; représentants des usagers ; institutions ; groupe de travail ; comité qualité de données ; groupe de lecture
Recherche documentaire	Sophie Despeyroux, documentaliste, Sylvie Lascols et Maud Lefèvre, assistantes documentalistes, Frédérique Pagès, chef de service Janvier 2006 à décembre 2016
Auteurs de l'argumentaire	Magali Cognet ; Annick Cohen-Akenine ; Roselyne Delaveyne ; Sylvain Druais ; Cléa Sambuc, chefs de projet SEESP ; et Olivier Scemama, adjoint au chef de service Internes : Anne Berthelot ; Marion Bourdoncle ; Alexandre Drezet ; Jacques Li
Validation	par la CEESP le 11 avril 2017 par le Collège de la HAS le 26 avril 2017
Autres formats	Argumentaire Téléchargeable gratuitement sur www.has-sante.fr
Documents d'accompagnement	Argumentaire

~

