

Statistiques élémentaires pour femmes enceintes redoutant une trisomie 21

Pr VALÉRIE JUNOD

Rev Med Suisse 2015; 11: 2342-5

Une femme enceinte de sept semaines vient voir son gynécologue pour faire confirmer sa grossesse. Elle est très inquiète à l'idée de porter un bébé atteint de malformations ou d'anomalies génétiques. Elle sait que son âge relativement avancé – 40 ans – la place dans une catégorie comparative-ment plus risquée. Elle s'est renseignée sur internet et y a lu des chiffres inquiétants sur son risque d'avoir un enfant atteint de trisomie 21.¹ Pour avoir déjà eu un enfant il y a de cela cinq ans, elle sait que vers la fin du trimestre, elle effectuera le classique test dit du premier trimestre. Mais, sur internet, ce dépistage est décrit comme assez peu fiable. Comme beaucoup d'autres femmes, elle a entendu parler d'un nouveau test génétique non invasif qui serait bien plus fiable. Toutefois, malgré ses efforts, la terminologie lue sur internet lui reste obscure: sensibilité du test, spécificité de celui-ci, faux positifs, faux négatifs, valeur prédictive positive ou négative. Elle voudrait comprendre ces pourcentages et ces chiffres qui lui semblent ambigus, voire contradictoires.² Elle se tourne vers son gynécologue pour y voir plus clair, et surtout pour décider avec lui les options qu'il convient de prendre et les tests qu'il s'agit d'entreprendre.

Comment l'aider à déchiffrer ces pourcentages? Voilà ce qu'on pourrait expliquer à une patiente qui n'est ni mathématicienne ni statisticienne et qui a quitté les bancs de l'école/l'université il y a près de deux décennies.

D'ABORD UN PEU DE CONTEXTE

En Suisse, chaque année, plus de 80000 enfants voient le jour (83753 en 2014). En moyenne, les femmes ont presque 31 ans lorsqu'elles donnent naissance à leur premier enfant. Même si notre patiente est nettement plus âgée, son cas reflète une tendance avérée, car l'âge des mères n'a cessé d'augmenter en Suisse comme dans

les autres pays occidentaux. L'Office fédéral de la statistique (OFS) indique ainsi que 6% de toutes les grossesses sont chez des femmes de 40 ans ou plus.³ Notre patiente est donc loin d'être seule à faire face à ce type de préoccupations.

La Suisse ne dispose malheureusement pas de chiffres précis sur le nombre d'enfants trisomiques qui viennent au monde chaque année. Les estimations disponibles suggèrent une centaine par an, en légère augmentation ces dernières années (donc bien en dessous de 1% du total des naissances). Ce chiffre ne révèle bien sûr pas le nombre de fœtus volontairement avortés en raison d'un diagnostic de trisomie annoncé à la mère – on estime qu'entre 80 et 98% des femmes recevant une telle nouvelle font, en Suisse, le choix de l'avortement. Il ne révèle pas davantage le nombre de fausses couches «naturelles» ayant conduit à la perte in utero du bébé trisomique (le risque de fausses couches est nettement augmenté dans le cas de trisomies).

Des estimations au niveau mondial donnent cependant une idée du risque de porter un enfant trisomique en fonction du seul âge de la mère. Ainsi, en moyenne, sur 1000 femmes enceintes, âgées de 25 ans, seule une porte un enfant trisomique.⁴ En revanche, sur 1000 femmes âgées de 40 ans, c'est le cas de dix-sept d'entre elles (en moyenne).⁵ Ce chiffre n'est guère rassurant pour notre patiente, d'où l'utilité de disposer de tests fournissant des indications sur sa situation personnelle.

LE TEST TRADITIONNEL (NON INVASIF) DU PREMIER TRIMESTRE

Vers la fin du premier trimestre (entre la onzième et la quatorzième semaine d'aménorrhée), on recommande fortement à toute femme enceinte d'effectuer le double test de la trisomie.⁶ On parle aussi de dépistage car presque toutes les femmes enceintes sont testées, peu importe la pré-

sence ou l'absence d'un facteur de risque (donc même les femmes jeunes).⁷

Première composante de ce test: la clarté nucale à l'échographie

Notre patiente se rendra donc dans un centre spécialisé pour effectuer une échographie non invasive du bébé.⁸ L'opérateur va mesurer la clarté nucale du fœtus, c'est-à-dire un espace visible à l'image au niveau de sa nuque. On sait depuis le début des années 90 que si l'espace (du liquide) entre la colonne vertébrale et la peau de la nuque est important (par exemple plus de 3 mm), le risque de trisomie est élevé.⁹ A l'inverse, si cette mesure est proche d'un millimètre, c'est rassurant.¹⁰ Entre deux, il y a bien sûr une gamme de risques.¹¹ De plus, derrière les expressions «test inquiétant ou rassurant» se cache une réalité plus contrastée. Pas tous les fœtus trisomiques ont ce liquide en quantité¹² et des fœtus sains peuvent aussi avoir une clarté nucale «épaisse». Donc à l'issue de ce test, même si l'opérateur (souvent une sage-femme) a une grande expérience,¹³ l'indication fournie à la patiente n'est qu'approximative.

C'est là qu'interviennent les notions de *sensibilité*, de *spécificité*, puis de *valeur prédictive* du test (pour un résumé sommaire de ces notions, se reporter au **tableau 1**). Supposons d'abord que notre patiente ait reçu la réponse «clarté nucale parfaite, tout est bon à l'écho». Le test lui est donc annoncé comme négatif. Que doit-elle comprendre? Son bébé est-il vraiment «sain» (dans le sens de non atteint de trisomie)? La réponse tirée de l'analyse de dizaines de milliers de tests effectués dans le passé peut être formulée de différentes manières. L'une d'elle – commune mais pas forcément la plus utile pour notre patiente – consiste à dire: en moyenne, sur 100 femmes portant un fœtus sain, le test annoncera correctement à environ 96 d'entre elles un résultat négatif, ce qui signifie une *spécificité* de 96%.¹⁴ Sur ces mêmes 100

TABLEAU 1

Résumé des différents concepts statistiques

Test positif (maladie annoncée)	Test négatif (maladie non annoncée)
<p>Sensibilité (pourcentage) (aussi: «taux de détection») = capacité à identifier les «malades» = nombre de tests positifs <i>corrects</i>, sur le total des personnes (testées) qui sont <i>réellement</i> positives = sur 100 «malades», x testeront positifs</p>	<p>Spécificité (pourcentage) = capacité à identifier les «sains» = nombre de tests négatifs <i>corrects</i>, sur le total des personnes (testées) qui sont <i>réellement</i> négatives = sur 100 «sains», x testeront négatifs</p>
<p>Valeur prédictive positive (pourcentage) = fiabilité d'un test positif = nombre de tests positifs <i>corrects</i> sur le total des positifs du test (<i>corrects et incorrects</i>) = sur 100 qui testent positifs, x sont réellement «malades»</p>	<p>Valeur prédictive négative (pourcentage) = fiabilité d'un test négatif = nombre de tests négatifs <i>corrects</i> sur le total des négatifs du test (<i>corrects et incorrects</i>) = sur 100 qui testent négatifs, x sont réellement «sains»</p>
<p>Taux de faux positifs (pourcentage) = nombre de tests positifs à <i>tort</i> sur le total des personnes (testées) qui sont réellement négatives = sur 100 «sains», x seront annoncés faussement «malades» = 100% - spécificité (en %)</p>	<p>Taux de faux négatifs (pourcentage) = nombre de tests négatifs à <i>tort</i> sur le total des personnes (testées) qui sont réellement positives = sur 100 «malades», x seront annoncés faussement «sains» = 100% - sensibilité (en %)</p>

femmes (en moyenne), le test sera annoncé comme positif à quatre d'entre elles, alors même que leur fœtus est sain; on parle d'un taux de *faux positifs* de 4%.¹⁵ Point à souligner, tant la spécificité que le taux de faux positifs sont calculés sur ces 100 femmes ayant un fœtus sain – et non pas sur 100 femmes effectuant le test¹⁶ (cf. plus loin les notions de valeur prédictive).

Supposons maintenant qu'à l'inverse, à l'issue de l'échographie, la patiente ait reçu la réponse «un peu trop épais». Autrement dit, le test est annoncé – bien sûr avec les précautions d'usage – comme positif. Quel crédit notre patiente doit-elle y accorder? De nouveau, en se basant sur des études ayant contrôlé des milliers de résultats de tests chez des femmes de tout âge (et les ayant comparé avec le «résultat» à la naissance, c'est-à-dire trisomie ou non), on considère (toujours en moyenne) que sur 100 femmes portant un enfant atteint de trisomie, le test annoncera correctement à 72 d'entre elles un résultat positif (d'où une *sensibilité* de 72%).¹⁷ En moyenne, à 28 d'entre elles, le test annoncera un résultat négatif, alors même que le fœtus a l'anomalie chromosomique; il s'agit donc d'un taux de *faux négatifs* («FN»)¹⁸. De nouveau, tant la sensibilité que les faux négatifs sont calculés sur le total des femmes ayant un bébé atteint de trisomie.

Point un peu délicat à saisir pour le public laïc: la sensibilité (aptitude à détecter une trisomie) et la spécificité (aptitude à écarter) peuvent être augmentées, respectivement diminuées, en fonction de la valeur-seuil fixée au paramètre mesuré, ici la clarté nucale. La plupart des études fixe

le seuil à risque à 3 mm. Cependant, s'il est choisi de le fixer plus bas (par exemple 2,5 mm), le test va avoir une sensibilité plus élevée, au prix de davantage de faux positifs; la spécificité sera moins bonne, mais – point tout particulièrement important pour les patientes – les faux négatifs seront plus rares. Inversement, si ce seuil est fixé plus haut (par exemple «cutoff» à 3,5 mm), la sensibilité baisse, les faux positifs baissent, la spécificité augmente et les faux négatifs augmentent.

Une notion associée que notre patiente aura rencontré sur internet est la *valeur prédictive positive* (VPP), respectivement *négative* (VPN), du test. Concept pas forcément facile à saisir, c'est pourtant de loin le plus utile pour elle. Il indique la fiabilité d'un résultat négatif, respectivement positif. En d'autres termes, sur tous les tests annoncés positifs, combien sont justes (VPP); respectivement sur les tests annoncés négatifs, combien sont corrects (VPN). Si l'on ne se base que sur la clarté nucale, la VPP est très «mauvaise» (de l'ordre de 5% environ).¹⁹ Autrement dit, toujours en moyenne, ce n'est que rarement que le test parvient à annoncer à *raison* une trisomie. A l'inverse, la VPN est considérablement plus élevée à 99,8%;²⁰ autrement dit, en moyenne, si le test est annoncé négatif, il est plutôt fiable. On sera frappé par la différence entre VPP (5%) et VPN (>99%), ainsi que par la différence entre le pourcentage de faux positifs (4%) et celui de faux négatifs (28%). La raison est que les valeurs prédictives dépendent de la *prévalence* de la trisomie dans un échantillon large de la population de femmes testées.

Comme il n'y a finalement que peu de fœtus trisomiques chez l'ensemble des femmes enceintes (moins de 1%), la VPP est forcément basse.

Deuxième composante du test: l'analyse sur un échantillon de sang de la patiente

Généralement immédiatement avant ou après avoir effectué l'échographie de la clarté nucale, la femme enceinte donne un échantillon de sang pour qu'on analyse son taux de β -hCG (hormone chorionique gonadotrope) libre et son taux de PAPP-A (*pregnancy-associated plasma protein-A*).²¹ Depuis la fin des années 90, on sait que le taux de β -hCG libre est généralement plus élevé que la moyenne lorsque la mère porte un enfant trisomique, tandis que son taux de PAPP-A est plus bas que la moyenne.²² Mais de nouveau, ce n'est pas toujours vrai, puisqu'une femme peut porter un enfant sain et néanmoins avoir un taux de ces marqueurs sériques anormalement élevé ou bas; de même une femme peut porter un fœtus trisomique et son taux être parfaitement normal. Autrement dit, le résultat du test n'offre pas – non plus – de garantie, mais seulement une idée du risque.²³

En général, les mesures de l'échantillon de sang ne sont pas rapportées à la patiente. En revanche, il est calculé un *score combiné* qui lui est communiqué de manière plus ou moins précise. On lui dira par exemple que son risque (d'avoir un fœtus trisomique) est jugé faible car «son pourcentage» est bien au-delà de 1 sur 380 (par exemple: 1:2000).²⁴ A l'inverse, on lui dira qu'elle est dans une classe à risque élevé car son risque est de 1:380 ou supérieur encore (par exemple 1:100). Ce score est malaisé à saisir pour un(e) laïque. En réalité, il correspond à la VPP propre à la femme testée; il lui donne son pourcentage de risque personnalisé. Ainsi, une femme dont on a calculé un risque de 1:200 a une *chance sur 200 de porter un bébé trisomique*. La frontière standard à 1:380 a été fixée largement arbitrairement il y a des décennies;²⁵ elle correspond au demeurant au seuil retenu par l'assurance-maladie pour rembourser des tests invasifs (l'amniocentèse ou la chorioncentèse).²⁶

Notre patiente se demandera peut-être comment ce score combiné est calculé. Le calcul se base sur un algorithme mathématique complexe²⁷ via un logiciel régulièrement mis à jour sur la base des résultats observés. Il tient compte du relevé d'épaisseur de la clarté nucale, du taux des deux dosages sanguins, de l'âge de la patiente, mais aussi notamment de sa taille, de son

poids, de son origine ethnique, de sa consommation éventuelle de tabac.²⁸

LE TEST GÉNÉTIQUE SANGUIN NON INVASIF: UNE ALTERNATIVE? UN COMPLÉMENT?

Après avoir reçu les résultats du test combiné du premier trimestre, pourtant «négatifs» (ou plus justement «risque faible»), notre patiente est néanmoins encore inquiète et envisage sérieusement le test génétique non invasif. Ce test relativement nouveau (introduit en 2012 en Suisse)²⁹ est effectué à partir d'une simple prise de sang chez la mère. Il existe en Suisse différents tests qui s'exécutent de manière analogue.³⁰ On les désigne parfois sous leur abréviation anglaise NIPS pour «non-invasive prenatal screening».³¹ Ces tests sont parfaitement sans danger pour le fœtus. L'inconvénient, mais il est de taille, réside dans le fait qu'ils ne sont – pour l'instant³² – pas remboursés par l'assurance-maladie.³³ Et ils coûtent environ CHF 1000.-.

Notre patiente voudrait donc être sûre que cette dépense en «vaut la peine». Elle demande à connaître les «chiffres». La réponse est plutôt réjouissante. Tant la sensibilité que la spécificité du test sont très élevées (sensibilité de 98-100%, à comparer avec une sensibilité de 72-93% pour le test classique combiné;³⁴ spécificité de 98-100%, comparée à 63-96% pour le test standard).³⁵ La VPN est aussi très élevée. Ainsi, si notre patiente avait reçu précédemment un score combiné de 1:2000 et que le NIPS n'a pas mis en évidence une trisomie 21, son risque propre recule encore de deux zéros environ (environ 1:200000).³⁶ Cependant, si à l'inverse elle avait reçu un score combiné inquiétant (1:100), le NIPS, s'il est positif, va considérablement renforcer le soupçon d'une trisomie dans son cas. Dans la population

en général (donc sans tenir compte de l'âge des femmes ou du résultat du test combiné), la VPP du test sanguin non invasif est en moyenne de l'ordre de 46-81% (comparée à 3-6% pour le test classique).³⁷ Parce que la VPP n'est pas de 100%, en cas de résultat positif, la patiente devra tout de même effectuer l'amniocentèse pour confirmer ou infirmer la suspicion – avec les délais d'attente que cela implique et l'inquiétude que cela génère.³⁸

Il reste encore une question: pourquoi l'assurance ne se rembourserait-elle pas systématiquement et uniquement le test génétique non invasif, en lieu et place du test classique combiné? Une réponse complète ferait intervenir de multiples facteurs avant tout économiques (cela coûterait trop cher, possiblement CHF 80 millions par an)³⁹ et éthiques (on aboutirait possiblement à davantage d'interruptions de grossesse pour cause d'anomalies chromosomiques). Cependant, une raison médicale mérite d'être mise en avant en faveur du maintien du test du premier trimestre, tout particulièrement l'échographie. Celle-ci ne sert en réalité pas uniquement à cerner la clarté nucale. Grâce à elle, la sage-femme et le médecin sont en mesure de détecter quantité d'autres anomalies morphologiques. Il est donc médicalement indiqué de maintenir, en toute hypothèse, cette échographie du premier trimestre et de proposer, en cas d'anomalies échographiques, des tests plus poussés (généralement invasifs).⁴⁰

CONCLUSION

Si notre patiente ayant obtenu une réponse rassurante au test combiné du premier trimestre peut vivre avec une petite incertitude résiduelle (par exemple, 1:2000), elle s'arrêtera là.⁴¹ Si elle insiste pour diminuer encore davantage cette incertitude

(en passant à par exemple 1:200000), elle effectuera en sus le test génétique non invasif, puisqu'un résultat négatif pourra alors la rassurer quasi complètement. Cependant, pareille décision n'est pas sans risque pour elle. En effet, si le taux de faux positifs du NIPS est certes bas, il n'est pas nul. Dès lors, notre patiente avec un score combiné de 1:2000 se verra annoncer dans un cas sur 1000 environ que son fœtus est apparemment atteint de trisomie 21, alors que tel n'est pas le cas! Pour confirmer ou infirmer cette information, elle effectuera alors l'amniocentèse qui, elle aussi, n'est pas dénuée de risque, puisque la patiente risque alors de perdre son bébé (possiblement sain au vu de la VPP) dans un cas sur 100. Aussi, lorsque le risque de la patiente est a priori déjà très faible, son souhait d'être «absolument» rassurée quant à l'absence de trisomie doit être mis en balance avec l'objectif – tout aussi légitime – de prévenir des fausses couches d'amniocentèse, engendrées par un résultat erroné du NIPS. C'est pourquoi, dans un contexte où la garantie d'un bébé «sain» est de toute façon inatteignable⁴² et où des risques de différentes natures aux probabilités différentes doivent être pondérés, le corps médical recommande de réserver le NIPS aux patientes avec échographie du premier trimestre dans les limites de la norme et dont le test combiné révèle un risque élevé (1:380) ou intermédiaire (1:1000).⁴³

Remerciements: Au Pr Michel Boulvain (HUG, Obstétrique) et au Dr Siv Fokstuen (HUG, Médecine génétique) pour leurs précieuses réponses à mes nombreuses questions.

VALÉRIE JUNOD

Professeur de droit aux Universités de Genève et Lausanne
Université de Genève
1211 Genève 4
valerie.junod@unige.ch

1 Il existe trois principaux types de trisomies (T21, T18, T13), dont la plus fréquente à la naissance est la trisomie 21 (T21). Il ne sera question que de celle-ci dans le reste de l'article. A noter toutefois que les données valables pour la T21 ne le sont pas forcément pour les autres trisomies.

2 Sur les expériences et les attitudes des femmes enceintes en Suisse face au test diagnostique du premier trimestre, voir l'étude sociologique de C. Burton-Jeangros, dans Risques et informations dans le suivi de la grossesse: droit, éthique et pratiques sociales (Stämpfli & Bruylant, 2010). Voir aussi Favre R, et al. How important is consent in maternal serum screening for Down syndrome in France?

Information and consent evaluation in maternal serum screening for Down syndrome: A French study. Prenat Diagn 2007;27:197-205; Seror V, Ville Y. Prenatal screening for Down syndrome: Women's involvement in decision-making and their attitudes to screening. Prenat Diagn 2009;29:120-8.

3 En 2012, les mères de 40 ans ou plus ont donné naissance à 5000 enfants. Cf. OFS, Newsletter Démos n° 1, mai 2014.

4 Pour être précis, 1 femme sur 901 si l'on fait le calcul au moment de la 12^e semaine d'aménorrhée. Le risque est un peu plus faible encore (1 femme sur 1351) si l'on se base sur le taux à l'accouchement, car il y a passablement de fausses couches spontanées dans le cas de fœtus

atteints de trisomie. Cf. Le test du 1^{er} trimestre, informations pour les cabinets médicaux.

5 Cf. le tableau de M. Boulvain, et al. Dépistage anténatal de la trisomie 21: quelques notions d'épidémiologie. Rev Med Suisse 2008;4:2276-80 – le risque est calculé à 16 semaines, et non à la naissance.

6 Un tel test ne peut jamais être imposé à la patiente, qui demeure libre de refuser sans faire état de raisons.

7 Il ne s'agit en revanche pas d'un test diagnostique, terme réservé usuellement aux tests plus fiables comme l'amniocentèse et la choriocentèse (même si ceux-ci ne le sont pas non plus à 100%).

8 Généralement, cette échographie se fait par voie externe (transabdominale), et

non transvaginale.

9 Une clarté nucale trop importante peut aussi être un indice d'une série d'autres maladies/anomalies du fœtus, en sus de la trisomie. Cf. Nicolaidis. Nuchal translucency and other first-trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities. Am J Obst Gynecol 2004; 191:47.

10 A l'échographie, on vérifie aussi la présence visible d'un os nasal et le fonctionnement du cœur. Il s'agit d'indices supplémentaires pouvant, eux aussi, évoquer une trisomie.

11 La clarté nucale en millimètre dépend aussi de l'âge précis du fœtus. Si le test est effectué à la 10^e semaine d'aménorrhée, l'espace attendu sera plus petit que s'il est effectué vers la fin de la 13^e. Cf.

Nicolaides (2004), supra note 9, p. 49.
 12 On estime que c'est le cas de 75% des fœtus atteints de trisomie 21. Cf. Nicolaides, supra note 9, p. 45-67.
 13 L'expérience de l'opérateur, la technologie de l'instrument utilisé et le contrôle qualité mis en œuvre rendent la mesure de la clarté plus précise et plus fiable. Cf. Boulvain et al. déjà cité. Cf. aussi Holzgreve et al., Recommandations, détermination individuelle du risque d'anomalie chromosomique lors de la première phase de la grossesse (11^e à 14^e semaine).
 14 Dans l'étude en cause (Snijders et al. UK multicentric project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal-translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. *Lancet* 1998; 351:343-6), 91267 tests ont été annoncés à raison comme négatifs sur un total de 95476 fœtus sains. D'autres études parviennent à des pourcentages légèrement supérieurs ou légèrement inférieurs. L'étude de Snijders et coll. a toutefois le mérite d'être parmi les plus grandes en nombre de participants inclus.
 15 Ce résultat est également tiré de l'étude de Snijders et coll. de 1998. Nicolaides (2004) a agrégé les résultats d'une vingtaine d'études entre 1995 et 2001 et arrive à la conclusion suivante: sur un peu plus de 200000 femmes testées, la sensibilité était d'environ 77% (669 détectés sur 871 fœtus atteints) pour un taux de faux positifs de 4%.
 16 En réalité, le résultat du test n'est que rarement positif; ainsi, dans l'étude de Snijders et coll. sur plus de 95000 femmes, il y a eu moins de 4500 tests retournés positifs (moins de 5%).
 17 On trouve aussi dans la littérature le terme «detection rate» ou «true positive rate». Dans l'étude en cause (Snijders et coll.), 234 tests ont été annoncés positifs à raison sur 326 enfants effectivement trisomiques. De nouveau, d'autres études parviennent à des pourcentages un peu supérieurs ou inférieurs. Pour un aperçu de ces autres études, voir le tableau en III de l'article de K. Nicolaides, supra note 9, p. 45-67.
 18 Dans l'étude de Snijders et coll., 92 tests ont été annoncés à tort négatifs sur 326 fœtus trisomiques.
 19 234 tests positifs étaient corrects sur le total des 4443 tests positifs annoncés. Ces chiffres sont tirés de l'étude de Snijders et coll. de 1998 conduite sur 96127 femmes et utilisant comme valeur seuil une clarté nucale supérieure au 95^e percentile. De

nouveau, les pourcentages peuvent varier légèrement selon les études.
 20 Dans l'étude de Snijders et coll., 91267 tests négatifs étaient corrects sur 91455 tests négatifs (corrects et incorrects) annoncés.
 21 Ces abréviations sont pour «serum free β -human chorionic gonadotropin», respectivement pour «pregnancy-associated plasma protein A».
 22 Ces mesures sont indépendantes de la clarté nucale, raison pour laquelle leur prise en compte renforce la sensibilité du dépistage.
 23 Sur la base d'une étude de 2005 menée sur de grands effectifs, il a été calculé que la sensibilité du test combiné (clarté nucale + marqueurs sériques) est de 93% (pour un cut-off de 1:300) et que sa spécificité est de 92% (pour ce même cut-off). Cf. Avgidou K, et al. Prospective first-trimester screening for trisomy 21 in 30564 pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192:1761-7. Une autre étude se fondant sur un cut-off de 1:300 conclut à une sensibilité du test combiné de 92% et à une spécificité de 63%. Cf. Huderer-Duric K, et al. The triple-marker test in predicting fetal aneuploidy: A compromise between sensibility and specificity. *Eur J Obst Gynecol* 2000;88:49-55.
 24 Le score de 1 sur 380 évalue le risque au moment du terme, donc la naissance, et non pas à 14 semaines; pour le risque à 14 semaines, 1:380 équivaut à 1:300.
 25 Pour être complet, le seuil avait été sélectionné à l'époque dans l'idée de mettre en balance d'une part, le risque de donner naissance à un enfant trisomique à cause d'un dépistage inefficace et d'autre part, le risque de perdre un fœtus pourtant sain à cause d'une fausse couche provoquée par une amniocentèse décidée à la suite d'un test faussement positif. De l'avis de nombreuses patientes, les deux risques ne sont toutefois pas de même nature et peuvent difficilement être mis en balance.
 26 Art. 13 de de l'Ordonnance du Département fédéral de l'intérieur sur les prestations de l'assurance de soins. En réalité, cette limite à 1:380 ne vaut que pour les femmes âgées de moins de 35 ans, l'amniocentèse étant en principe remboursée pour celle de plus de 35 ans. Toutefois, depuis longtemps déjà, les médecins ne recommandent plus l'amniocentèse systématique aux mères de plus de 35 ans.
 27 Cf. Nicolaides (2004), supra note 9, p. 49.

28 Si, dans le passé, la femme a porté un enfant trisomique, son risque est également jugé plus élevé pour sa grossesse ultérieure.
 29 Sur le développement du test, voir par exemple, Chitty LS. Realising the promise of non-invasive prenatal testing. *BMJ* 2015; 350:h1792; sur son fonctionnement, voir par exemple Fokstuen S, et al. Gynécologie-obstétrique – Diagnostic prénatal: la révolution des nouvelles technologies. *Rev Med Suisse* 2014;10:49-52.
 30 Les marques connues en Suisse sont Harmony, Panorama, Praenatest, Verifi et Prendia; leurs noms diffèrent à l'étranger.
 31 Le mot «screening» ou dépistage signale clairement que ces tests ne sont pas (non plus) diagnostiques. Comme expliqué plus bas, leur valeur prédictive positive laisse encore à désirer.
 32 L'OFSP pourrait cependant (à brève échéance) modifier l'Ordonnance sur les prestations de l'assurance-maladie et rembourser à certaines conditions le test génétique non invasif.
 33 En soi, le coût d'un (seul) test génétique est inférieur au coût d'une (seule) amniocentèse. Toutefois, si l'usage du test génétique devait être généralisé à toutes les femmes, il engendrerait des coûts globaux bien supérieurs aux coûts globaux actuels des amniocentèses. En revanche, s'il devait n'être remboursé qu'aux femmes à haut risque, son coût global serait compensé par les dépenses évitées d'amniocentèse.
 34 Cf. Bianchi DW, et al. DNA sequencing versus standard prenatal aneuploidy screening. *N Engl J Med* 2014;370:799; Norton ME, et al. Cell-free DNA analysis for noninvasive examination of trisomy. *N Engl J Med* 2015;372:1589-97. Pour un récapitulatif de plusieurs études, voir Liao GJW, et al. Non-invasive prenatal testing using cell-free DNA in maternal circulation. *Clinical Chimica Acta* 2014;428:44-50; Mersy E, et al. Noninvasive detection of fetal trisomy 21: Systematic review. *Hum Reprod Update* 2013;19:318-29.
 35 Le taux de faux positifs est donc très bas, à 0,06%, comparé à 4-5% pour le test classique. Cf. Norton ME, et al., supra note 34.
 36 Dans l'étude de Norten et al., la VPN était de 100%, même chez les femmes à bas risques (c'est-à-dire, femmes âgées de moins de 35 ans ou femmes ayant eu un score combiné indiquant un faible risque).
 37 Cf. Norten et al., supra note 34. Selon l'étude susmentionnée de Bianchi et coll.,

la VPP dans ce groupe de femmes considérée à bas risque a été calculée à 45,5%, il y a eu 6 faux positifs sur 1909 femmes testées génétiquement (contre 69 faux positifs avec le dépistage classique). Cette VPP du test génétique est cependant nettement meilleure que celle du test traditionnel du 1^{er} trimestre (autour de 5-6%). Contrairement à la VPN, la VPP varie très fortement selon les études et la population étudiée. Voir Mersy et coll., note 34, tableau III.
 38 L'incertitude, l'anxiété et la tristesse ressenties par les femmes qui reçoivent un résultat positif au test de dépistage militent indéniablement pour un conseil médico-socio-génétique avant et après le test. Comment ce conseil doit être prodigué sort cependant du cadre du présent article. A ce sujet, voir la discussion approfondie par Dondorp W, et coll. Non-invasive prenatal testing for aneuploidy and beyond. *Eur J Hum Genet* 2015 (Joint ESHG/ASHG position) p. 1-13.
 39 Voir l'étude de Neyt M, et coll. Introducing the non-invasive prenatal test for trisomy 21 in Belgium: A cost-consequences analysis, *BMJ Open* 2014; e005922 («the price [du test génétique] should be lowered to about \$150 to keep the screening cost per T21 diagnosis constant» dans le cas d'une utilisation en première intention).
 40 Suivant les résultats de l'échographie, voir le score du test combiné (échographie + marqueurs sériques), les décisions médicales à prendre seront différentes. Par exemple, certaines anomalies ou un score combiné très élevé plaident parfois en faveur d'un test invasif effectué d'emblée, sans passer par le diagnostic génétique non invasif.
 41 Bien sûr, si la patiente est de toute façon disposée à accueillir un enfant atteint de trisomie, elle n'en fera aucun. Comme indiqué plus haut, il n'y a jamais la moindre obligation pour la mère d'effectuer un test sur son fœtus.
 42 Le taux de malformation congénitale à la naissance est de toute façon autour de 3%. En d'autres termes, le risque d'avoir un bébé atteint d'une malformation est déjà bien plus élevé que le risque d'avoir un enfant trisomique en cas de score combiné rassurant.
 43 Le cut-off le plus souvent évoqué est aujourd'hui de 1:1000. Avec pareil seuil, le taux de faux positifs du NIPS est à peu près similaire au risque «résiduel» d'avoir un bébé atteint de trisomie 21.