



<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>

Université Claude BERNARD LYON I

UFR de médecine et maïeutique LYON SUD - Charles MERIEUX

Site de Formation Maïeutique de BOURG-EN-BRESSE

Promotion 2014 - 2018



**DÉPISTAGE de la TRISOMIE 21 par
ANALYSE de l'ADN LIBRE CIRCULANT
ou DPNI (DÉPISTAGE PRÉNATAL
NON-INVASIF)**

Comment les femmes comprennent-elles cette étape du
dépistage ? Comment la vivent-elles ?

*Étude descriptive qualitative à partir de 7 entretiens semi-directifs auprès des
patientes et de 3 entretiens semi-directifs auprès des professionnels de santé*

Marietta BATY

*Mémoire présenté et soutenu le 22 Juin 2018 en vue de l'obtention
du diplôme d'État de Sage-femme*

Née le 06/12/1993

Remerciements

A Mme Michel, formatrice à l'école de sage-femme de Bourg-en-Bresse et encadrante pour ce mémoire, merci pour votre aide et votre soutien, vos conseils précieux et le temps que vous avez passé à relire ce travail ont été très appréciés.

A Mme Raymon, directrice de ce mémoire et M Nouchy, merci pour l'attention porté à ce travail dès le début et pour le temps que vous y avez consacré, vos conseils ont également été très précieux et appréciés.

Aux sages-femmes du centre hospitalier de Bourg-en-Bresse ayant participé à l'enquête de ce mémoire, merci pour vos explications et le temps accordé lors des entretiens. Merci pour votre aide dans le recrutement des patientes, durant toute la durée de cette étude.

Aux femmes enceintes qui ont accepté de venir parler de leur situation dans le cadre des entretiens, merci pour votre disponibilité, pour ces précieux échanges très intéressants et pour la confiance accordée.

A mon entourage, pour le soutien et l'aide apportés pendant toute la durée de ce mémoire mais également tout au long de mes années d'études. Merci à mes collègues de travail de la maison de retraite. Merci à mes amis, qui se reconnaîtront, et tout particulièrement merci à mes amies de promotion. Merci à ma famille et ma marraine sur qui je peux toujours compter. Enfin merci à toi, Baptiste, pour ton soutien à toute épreuve et tes encouragements.

Table des matières

Liste des abréviations	- 1 -
Introduction	- 6 -
1 Généralités.....	- 10 -
1.1 Qu'est-ce que la trisomie 21	- 10 -
1.2 Histoire de la découverte de la trisomie 21, et de son dépistage (avant Avril 2017).....	- 11 -
1.3 Histoire du DPNI.....	- 14 -
1.4 Qu'est-ce que le DPNI ?.....	- 16 -
1.5 Ethique et DPNI	- 23 -
1.6 Les recommandations actuelles.....	- 27 -
1.7 Nos voisins européens et ailleurs.....	- 30 -
1.8 L'organisation du dépistage de la trisomie 21 au CHB depuis la mise en application des nouvelles recommandations de la HAS	- 31 -
1.9 Objectifs de cette étude.....	- 32 -
2 Méthode, résultats et analyse.....	- 38 -
2.1 Méthode.....	- 38 -
2.1.1 Déroulement de l'enquête	- 38 -
2.1.2 Population	- 39 -
2.2 Résultats et analyses	- 40 -
2.2.1 Les professionnels de santé	- 40 -
2.2.1.1 Caractéristiques de la population.....	- 40 -
2.2.1.2 Difficultés rencontrées face à la publication de ces nouvelles recommandations.....	- 40 -
2.2.1.3 Explications données aux patientes	- 42 -
2.2.2 Les patientes.....	- 45 -
2.2.2.1 Caractéristiques de la population.....	- 45 -
2.2.2.2 Connaissance de la trisomie 21	- 47 -
2.2.2.3 Connaissance du dépistage	- 49 -
2.2.2.4 Sources d'informations pour avoir ces connaissances.....	- 55 -
2.2.2.5 Emotions et facteurs influençant les émotions générées par le DPNI	- 61 -
2.2.2.6 Sources de soutien	- 77 -
2.2.2.7 L'avis des patientes sur la mise en place du DPNI.....	- 84 -

3	Discussion	- 94 -
3.1	Forces et limites de l'enquête	- 94 -
3.1.1	Biais de l'étude et difficultés.....	- 94 -
3.1.2	Forces de l'études.....	- 96 -
3.2	Evaluation de la compréhension globale des femmes et de la qualité de leur choix éclairé. -	97 -
3.3	Motivations et freins à faire le DPNI.....	- 102 -
3.4	Contraintes actuelles liées à la mise en place du DPNI.....	- 105 -
3.5	Relation entre praticien et patient.....	- 108 -
3.6	Impact émotionnel.....	- 114 -
3.7	Subjectivité de l'information.....	- 119 -
	Conclusion.....	- 124 -
	Références bibliographiques	- 127 -
	Annexes.....	- 134 -
	Annexe I : La trisomie 21	- 136 -
	Annexe II : Histoire de la découverte de la trisomie 21, et de son dépistage (avant Avril 2017) (1,5-14,57)	- 139 -
	Annexe III : Histoire du DPNI (1,5,10,15-23).....	- 141 -
	Annexe IV : Performance des test ADNlc pour le dépistage de la T21 fœtale (D'après le volet 1 de la HAS (5))	- 142 -
	Annexe V : « Protocole de prélèvement et de stockage » pour le dépistage des trisomies 21, 18 et 13 par analyse de l'ADNlc, (disponible sur www.dpni-biomnis.com)	- 143 -
	Annexe VI : Coût unitaire des actes de dépistage de la trisomie 21, d'après la HAS (1).....	- 144 -
	Annexe VII : Protocol du réseau de périnatalité Aurore : « DEPISTAGE DE LA TRISOMIE 21 – Recommandations HAS 2017 »	- 145 -
	Annexe VIII : Algorithme produit par le réseau périnatal Aurore : « DEPISTAGE PRENATAL de la T21 et PLACE du DPNI ou TGPNI ».....	- 147 -
	Annexe IX : Fiche d'information destinée aux patientes avec leur consentement.....	- 148 -
	Annexe X : Trame d'entretien.....	- 149 -
	Annexe XI : Notice d'information concernant le dépistage prénatal non-invasif de la trisomie 21 -	151 -
	Annexe XII : Attestation d'information et consentement sur le dépistage des trisomies 21, 18 et 13 par analyse de l'ADN libre circulant (ADNlc ou DPNI).....	- 152 -

Liste des abréviations

ABM	Agence de BioMédecine
ACLF	Association des Cytogénéticiens de Langue Française
ADN	Acide Désoxyribo-Nucléique
ADNlc	ADN libre circulant (en anglais cfDNA)
A FDPHE	Association Française pour le Dépistage et le Prévention des Handicaps de l'Enfant
AFP	Alpha-Foeto-Protéine
AG	Âge Gestationnel
ARS	Agence Régionale de Santé
AURORE	Association des Utilisateurs du Réseau Obstétrico-pédiatrique REgional
CAV	Communication Atrio-Ventriculaire
CE	Conformité Européenne
cfDNA	cell free DNA (ADN libre circulant)
CGH-array	Puce d'hybridation génomique comparative (array Comparative Genomic Hybridization)
CHB	Centre Hospitalier de Bourg-en-Bresse
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CI	Contre-Indication
CIA	Communication Inter-Auriculaire
CIANE	Collectif Inter-associatif Autour de la Naissance
CIV	Communication Inter-Ventriculaire
CN	Clarté Nucale
CNAMTS	Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés
CNGOF	Collège National des Gynécologues Obstétriciens Français
CPAM	Caisse Primaire d'Assurance Maladie
CPDPN	Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Pré-Natal
DAN	Diagnostic Anté-Natal
DANSR	Digital Analysis of Selected Regions (en français : analyse digitale de régions sélectionnées)
DCR	Dosage Chromosomique Relatif
DGS	Direction Générale de la Santé
DPNI	Dépistage Prénatal Non-Invasif (en anglais NIPT : Non-Invasive Prenatal Testing)
Echo	Echographie
EPP	Evaluation des Pratiques Professionnelles
FCS	Fausse Couche Spontanée
FISH	Hybridation in situ en fluorescence (Fluorescence In Situ Hybridization)
FP	Faux Positifs
GB	Globule Blanc
GR	Globule Rouge
HAS	Haute Autorité de Santé
hCG	Hormone chorionique gonadotrope humaine (Human Chorionic Gonadotropin)
IC	Intervalle de Confiance
IMG	Interruption Médicale de Grossesse (plus couramment utilisé que IVGMT : Interruption Volontaire de Grossesse pour Motif Thérapeutique)

IU	In Utéro
IVG	Interruption volontaire de grossesse
K	Chromosome
LA	Liquide Amniotique
LCC	Longueur Cranio-Caudale
MFIU	Mort Fœtale In Utéro
MMIC	Multi-dimensional Measure of Informed Choice (en français : mesure multi-dimensionnelle du choix éclairé)
MoM	Multiple de la médiane (Multiple of Median)
MPS	Massively Parallel Sequencing (Séquençage Massivement Parallèle)
MSM	Marqueurs Sériques Maternels
NGS	Next Generation Sequencing (séquençage de deuxième génération)
OGE	Organes Génitaux Externes
OPN	Os Propres du Nez
PAPP-A	Protéine A plasmatique associée à la grossesse (Pregnancy-Associated Plasma Protein-A)
pb	Paires de Bases
PCA	Persistance du Canal Artériel
PCR	Polymerase Chain Reaction (ACP : Amplification en Chaîne par Polymérase)
PE	Pré-Eclampsie
PEC	Prise En Charge
Physio	Physiologique
PME	Pôle Mère Enfant
PVC	Ponction des Villosités Choriales, également appelée biopsie de trophoblaste
Reco	Recommandation
Rh D + / -	Rhésus D positif / négatif
RPM	Rupture Prématurée des Membranes
RSP	Réseaux de Santé en Périnatalité
RV + / -	Rapport de Vraisemblance positif / négatif
SA	Semaines d'Aménorrhées
SAE	Signe d'Appel Echographique
SNP	Single Nucleotide Polymorphism (en français : polymorphisme d'un seul nucléotide)
T1	Premier trimestre de grossesse
T _{1/2}	Temps de demi-vie
T2	Deuxième trimestre de grossesse
T21	Trisomie 21
TN	Tube neural
uE3	Estriol non-conjugué (Unconjugated Estriol)
X ^o p	Xème percentile
βhCG	Hormone chorionique gonadotrope humaine (Human Chorionic Gonadotropin) sous-unité β



Introduction

La trisomie 21, ou syndrome de Down, est l'anomalie chromosomique la plus fréquente. De plus, en France depuis 1997 est proposé un dépistage de ce syndrome encadré par des recommandations nationales et des lois évoluant au fil des années. Aujourd'hui, dans la pratique clinique de routine le dépistage de la trisomie 21 est souvent mal compris par les patientes, elles ne réalisent pas toujours les conséquences qu'il peut avoir. De plus ce sujet est difficile à aborder en tout début de grossesse pour les femmes enceintes tout comme pour les professionnels de santé. Depuis sa découverte en 1997, l'analyse de l'ADN libre circulant a offert des opportunités prometteuses dans le domaine du dépistage anténatal. Ainsi depuis un peu plus d'un an sont sorti les nouvelles recommandations de la HAS concernant la place des tests ADN libre circulant dans le sang maternel dans le cadre du dépistage de la trisomie 21 fœtale. Au vu de ce nouveau contexte il paraissait intéressant de récolter à la fois l'avis des professionnels de santé mais aussi celui des patientes, ainsi que leur ressenti et d'essayer d'évaluer leur compréhension. Ainsi on peut se demander comment les femmes comprennent cette étape de dépistage et comment elles la vivent. Pour cela nous avons réalisé une étude qualitative basée sur dix entretiens semi-directifs, réalisés auprès des professionnels de santé (trois entretiens) et des patientes (sept entretiens).

Dans une première partie nous rappellerons quelques généralités concernant la trisomie 21, et son dépistage. Il s'agira d'évoquer l'histoire de la découverte de cette anomalie chromosomique et de ses caractéristiques, jusqu'à la découverte et la mise en place de cette technique d'analyse novatrice et prometteuse. Il conviendra de rappeler quelques enjeux éthiques soulevés par ce nouveau test de dépistage et de comparer les différentes pratiques ailleurs dans le monde. Après avoir expliqué la méthodologie et résumé les caractéristiques de la population, la seconde partie sera consacrée aux résultats de cette étude concernant les entretiens réalisés auprès des professionnels de santé puis ceux auprès des patientes. Enfin dans une troisième et dernière partie, nous rappellerons dans un premier temps les forces et biais de cette étude. Puis nous évoquerons les résultats retrouvés dans la littérature en les comparant à ceux de notre enquête. Ceci afin de reprendre les aspects les plus importants concernant la compréhension et le vécu des patientes face à ce nouveau contexte de dépistage et les éléments clés permettant d'optimiser leur prise en charge.



Première partie

GENERALITES

1 Généralités

1.1 Qu'est-ce que la trisomie 21

La trisomie 21 ou syndrome de Down est une anomalie chromosomique, dont l'expression et la symptomatologie sont très variables. D'après la HAS, une grossesse sur 370 (27,3 / 10 000) en moyenne présente un fœtus atteint de trisomie 21. Alors qu'il y a en moyenne une naissance sur 1 515 (6,6 / 10 000) avec un enfant porteur de trisomie 21 (1).

Sur le plan cytogénétique, la trisomie 21 est une aneuploïdie autosomique. Elle se définit par la présence en partie (trisomie 21 partielle) ou en totalité d'un troisième chromosome 21 (2). L'origine de ce chromosome surnuméraire est multiple et rappelée en annexe I.

D'après *Rousseau et al.* l'âge maternel est impliqué dans un peu plus de 80% des cas de trisomie 21 (3,4). Il est donc important de le prendre en compte, mais ce n'est pas le seul critère à retenir pour dépister la trisomie 21, car approximativement 20% de trisomies 21 ne seraient pas diagnostiquées. Statistiquement, la prévalence augmente avec l'âge maternel (1,5) (cf annexe I, tableau 2 et graphique 1) :

- 1/1 500 à 20 ans,
- 1/900 à 30 ans,
- > 1/250 à 38 ans
- 1/100 à 40 ans.

D'autres facteurs de risques existent. Si l'un des parents est porteur d'une translocation impliquant le chromosome 21, le risque de trisomie fœtale est très élevé. Si les parents ont un antécédant de fœtus trisomique 21, et si cela est due à une mosaïque germinale, il y a également un risque de trisomie 21. Néanmoins la mosaïque germinale est peu recherchée (1).

Certains signes sont caractéristiques chez les individus porteurs de la trisomie 21, ils peuvent être notamment visibles à l'échographie prénatale. Ils sont résumés en annexe I. D'après Orphanet l'espérance de vie est aujourd'hui de plus de 50 ans (2).

Le seul moyen de diagnostic de trisomie 21 est le caryotype, obtenu en anténatal par la ponction des villosités chorales (PVC) à partir de 11 SA ou par l'amniocentèse à partir de 15 SA (2).

1.2 Histoire de la découverte de la trisomie 21, et de son dépistage (avant Avril 2017)

Afin de faciliter la lecture, une frise historique est disponible en annexe II résumant toute cette partie.

L'histoire de la trisomie 21 commence en 1866, bien avant les premières découvertes en cytogénétique, avec la première description clinique de la trisomie 21 par John Langdon Down, médecin britannique qui donnera son nom à ce syndrome (6,7). Puis, en 1959, l'équipe du Dr Lejeune découvre la présence d'un chromosome surnuméraire chez les enfants atteints de trisomie 21 (6). Pour perfectionner le diagnostic prénatal de la trisomie 21, les équipes médicales commencent à essayer de faire des prélèvements ovulaires, afin d'établir un caryotype anténatal du fœtus. Au décours des années 1960, sera réalisée la première analyse chromosomique à partir de cellules du liquide amniotique (par Kingler en 1965), le premier diagnostic anténatal de trisomie 21, puis le début de l'utilisation de l'amniocentèse, dont les premières en France datent de 1973 (6–8). En 1992, le caryotype fœtal entre dans la nomenclature des actes médicaux, avec une liste restrictive d'indications donnant lieu à un remboursement (6).

Parallèlement la technique d'échographie apparaît et se développe. C'est une méthode dérivée de la détection radar des sous-marins que Ian Donald, un scientifique écossais, applique au corps humain dans les années 1950 (9). Dans les années 1980, avec l'amélioration des techniques d'échographies, elle est petit à petit reconnue comme instrument de surveillance de la grossesse. Certaines malformations fréquemment observées à l'échographie du deuxième trimestre chez les fœtus trisomiques 21 (cardiopathies, atrésie duodénale ...) sont petit à petit mises en évidence. Les indications de caryotype sont alors étendues aux femmes présentant des signes d'appels échographiques (SAE) au second trimestre en 1988 (6). En 1990, les échographistes remarquent que l'hyper-clarté nucale visible au premier trimestre permettrait de dépister 60% des fœtus atteints de trisomie 21 (7).

Côté biochimie, les recherches montrent en 1984 que certaines hormones sont perturbées dans les cas de trisomie 21. Notamment l'AFP (alpha-foeto-protéine) et l'œstriol non conjugué (u-E3), dont le taux sérique maternel est diminué, contrairement à l'hCG qui est augmenté. En revanche, si l'AFP est augmentée, il s'agit d'une anomalie de fermeture du TN. En 1990, le dosage de l'hCG est remplacé par celui de la β hCG, car cela améliore la sensibilité du test de dépistage de la trisomie 21 (7). Quelques années plus tard, le dosage de l'inhibine-A est également étudiée dans certaines publications pour le dépistage au second trimestre de la grossesse, car elle est augmentée en cas de T21 (7).

Les arrêtés de janvier et mai 1997 permettent de donner un cadre légal au dépistage par les marqueurs sériques du deuxième trimestre (6,10). Le dosage d'au moins deux marqueurs (hCG ou β -hCG + AFP ou uE3) doit être proposé systématiquement à toutes les femmes enceintes de moins de 38 ans entre 14 SA et 17 + 6 SA. Ce dosage permettait d'établir un risque de fœtus atteint de trisomie 21. Si celui-ci était supérieur à 1/250, la réalisation d'un caryotype fœtal était alors proposée à la femme enceinte. 60 à 70 % des trisomies 21 étaient alors détectées avec le dosage seul des marqueurs sériques du second trimestre associé à l'âge maternel, pour 5 % de faux positifs (7). La mesure de la clarté de nuque n'était alors pas prise en compte dans le calcul de risque. Et un caryotype d'emblée était toujours proposé aux femmes âgées de plus de 38 ans. La mesure de la clarté nucale au premier trimestre s'est également imposée comme un moyen de dépister la trisomie 21. Comme il n'y avait pas de test combiné, prenant en compte les différents facteurs de risques de T21 (MSM, CN et âge maternel), le taux de faux positifs de chacun des tests s'additionnait, conduisant à un taux d'amniocentèse de 11 % parmi toute les femmes enceintes (6). Pour réduire ce taux, il faut calculer un risque en combinant la mesure de la clarté de nuque, celle des marqueurs sériques et l'âge maternel (7). Parallèlement des recherches sur les marqueurs du premier trimestre sont faites avec notamment la PAPP-A, abaissée en cas de trisomie 21 fœtale (7).

En juin 2007, la HAS sort son rapport sur les nouvelles modalités de dépistage de la trisomie 21 (7). Elle recommande 3 méthodes pour calculer le risque de trisomie 21 selon un modèle mathématique en combinant principalement l'âge maternel, des paramètres fœtaux (CN en fonction de la LCC et âge gestationnel), et des paramètres fœto-placentaires (marqueurs sériques maternels), qu'il faut convertir en multiples de la médiane (MoM) (5,7) :

- Le dépistage combiné du T1 : mesure de la clarté nucale entre 11 SA et 13 + 6 SA (soit une LCC entre 45 mm et 84 mm) + âge maternel + dosage des marqueurs sériques du T1 (β -hCG + PAPP-A) entre 11 SA et 13 + 6 SA (1,5,11),
- Le dépistage séquentiel intégré (si impossibilité de faire les MSM au T1, mais écho T1 faite avec la LCC et la CN) : mesure de la clarté nucale entre 11 SA et 13 + 6 SA (soit une LCC entre 45 mm et 84 mm) + âge maternel + dosage des marqueurs sériques du T2 (β -hCG + AFP ou uE3) entre 14 SA et 17 + 6 SA (1,5,11),
- Le dépistage par les marqueurs sériques seuls du T2 (si pas d'écho T1) : âge maternel + dosage des marqueurs sériques du T2 (β -hCG + AFP ou uE3) entre 14 SA et 17 + 6 SA (1,5,11).

D'autres facteurs correctifs peuvent être intégrés au calcul tel que le poids, l'origine géographique, le tabagisme, le(s) antécédent(s) de T21, le diabète (5). Le diagnostic par caryotype obtenu après un prélèvement invasif (PLA ou PVC) est proposé aux femmes ayant un risque supérieur à 1/250, comportant un risque faible de perte fœtale (entre 0,5 % et 1 %) (1). L'indication de caryotype d'emblée n'est maintenue que pour la mesure de clarté de nuque supérieure au 95^e percentile, elle n'en est plus une pour les femmes de plus de 38 ans, sauf si celles-ci n'ont pu bénéficier du dépistage dans les temps (grossesses de découverte tardive) (12). Le 23 juin 2009, un arrêté est publié, s'appuyant sur ces recommandations, pour encadrer les nouvelles modalités de dépistage de la trisomie 21 et son remboursement par l'assurance maladie (13). Ces nouvelles mesures ont permis de diviser environ par deux le nombre de prélèvements invasifs tout en conservant le niveau de diagnostic de trisomie 21 en période prénatale (10).

Dernièrement, dans son rapport d'activité annuel du diagnostic prénatal de 2015, l'ABM pointe pour la deuxième année consécutive une différence dans les performances des tests entre le dépistage combiné du premier trimestre, le dépistage par les marqueurs sériques seuls du deuxième trimestre et le dépistage séquentiel intégré du deuxième trimestre. En effet, la fréquence des trisomies 21 diagnostiquées avec le test combiné du T1 et le dépistage par les marqueurs seul du T2 est respectivement de 0,0011 % et 0,0012 %. Elle est plus élevée qu'après un test séquentiel intégré du T2 (0,0007%) (14). L'ABM se questionne d'ailleurs sur l'intérêt de ce test évaluant un risque à partir de la mesure de la CN au premier trimestre et de la mesure des MSM du deuxième trimestre.

Cette observation est également présente dans le rapport de la HAS d'avril 2017 à propos du DPNI (1,14).

1.3 Histoire du DPNI

Afin de faciliter la lecture, une frise historique est disponible en annexe III résumant toute cette partie.

Avant de s'intéresser à l'ADN libre circulant fœtal dans le sang maternel, les scientifiques et médecins ont d'abord fait des recherches sur les cellules fœtales présentes dans le sang maternel (10). La première description de cellules fœtales dans la circulation maternelle remonte à 1893 par un médecin légiste Allemand, Christian Georg Schmorl (15,16). Bien des années plus tard, en 1969, *Walknowska et al.* mettent en évidence la présence de cellules ayant un caryotype masculin dans le sang de femmes enceintes (16). Pendant près de 50 ans, et encore aujourd'hui, différentes équipes tentèrent de mettre au point des techniques d'extraction et d'analyses des cellules fœtales (GR nucléés fœtaux, cellules trophoblastiques, lymphocytes fœtaux, cellules myéloïdes) (10). Même si les recherches ont bien avancé et que les techniques de séquençage de l'ADN sont de plus en plus puissantes, les moyens d'extraction des cellules fœtales présentes dans le sang maternel restent complexes et difficiles à mettre en pratique aujourd'hui (10).

La découverte de l'ADN libre circulant remonte à 1948, avec les travaux de P. Mandel et P. Métais. Ils ont montré qu'une petite quantité d'acides nucléiques extracellulaires provenant de la libération de matériel génétique par les tissus circulait librement dans le sang. Cet ADN est sous forme de petits fragments double-brin d'une taille moyenne de 60 à 200 paires de bases (17). Cette découverte fut d'abord profitable au domaine de l'oncologie, avant d'être mise à profit du dépistage en obstétrique avec la découverte, près de 30 ans plus tard, de fragments d'ADN fœtal circulant dans le sang maternel de la même manière.

Si l'année 1997 correspond au lancement du dépistage biochimique de la trisomie 21 en France, elle correspond aussi à la découverte de l'ADN libre circulant (ADNlc) fœtal par Dennis YM Lo, un scientifique de Hong Kong, et son équipe (10). Une petite quantité d'ADN circule librement dans le sang de manière physiologique. Lorsque la femme est enceinte, l'ADN de son fœtus y circule de la même manière. Cette trouvaille

a suscité un grand intérêt au sein de la communauté scientifique, conduisant petit à petit à la découverte des caractéristiques et propriétés de ces quelques fragments d'ADN et leurs applications en clinique. Lo et son équipe montrent en 1999 que l'ADNlc fœtal a une demi-vie courte ($T_{1/2} = 16$ min) et une clairance rapide après l'accouchement (quelques heures, disparition totale 48h après l'accouchement), garantissant qu'il n'y ait pas d'ADNlc appartenant à une précédente grossesse dans le sang maternel (5,18). Il s'agit d'ADN dégradé en fragments de moins de 200 à 300 paires de bases (5,10) et son origine est principalement trophoblastique (*Flori et al. & Chan et al., 2004*) (10).

Ces avancées en matière de dépistage anténatal n'auraient pas été possibles sans la découverte, petit à petit, des techniques de séquençage et d'analyse de l'ADN. Cela a commencé dans les années 1970 avec notamment la méthode de Sanger permettant le séquençage de l'ADN. Puis il y a eu l'apparition de la PCR (Polymerase Chain Reaction ou Amplification en Chaîne par Polymérase) dont la première fut réalisée à la fin des années 1980. Puis il y a eu l'invention de la PCR en temps réel ou quantitative en 1992 par Higuchi R qui permet de mesurer la quantité d'ADN polymérisée à chaque cycle grâce à des marqueurs fluorescents (19). C'est d'ailleurs avec cette technique de PCR quantitative que sont faites les premières études sur le DPNI d'aneuploïdies pour mettre en évidence une surreprésentation relative de certaines séquences du chromosome 21, par rapport à un génome de référence (10). La technologie progressant, en 2007 sont apparues de nouvelles machines encore plus performantes : les séquenceurs de nouvelle génération (NGS : Next-Generation Sequencing ou séquençage de deuxième génération) permettant de séquencer massivement des séquences d'ADN en parallèle (MPS : Massively Parallel Sequencing ou Séquençage Massivement Parallèle) (10,20).

Ce fut une avancée majeure pour le diagnostic anténatal, puisqu'en 2007, dix ans après sa découverte, Lo et son équipe utilisent l'ARNm fœtal dans le sang maternel pour mettre en évidence une aneuploïdie de manière non-invasive (18). Par la suite, deux équipes (*Chiu et al. & Fan et al.*) ont établi en 2008 une stratégie pour faire un dosage chromosomique relatif (DCR) des chromosomes 21 après MPS d'ADNlc fœtal et maternel présents dans le sang maternel (10,16,18). De très nombreuses études ont ultérieurement validé cette technique pour dépister les trois principales aneuploïdies (trisomie 13, 18 et 21) (10). Ces études ont d'abord été faites parmi la population à haut risque de trisomie 21, puis plus récemment dans la population générale, avec notamment la méta-analyse de la HAS de 2015 (5) donnant lieu aux recommandations sorties en avril

2017 et portant sur le dépistage de la trisomie 21 (1). Le développement du DPNI pour le dépistage des trisomies 13, 18 et 21 en France a commencé à être proposé aux patientes en 2013. Et selon le rapport d'activité annuel de l'ABM de 2015, le recours au DPNI aurait doublé entre 2014 et 2015. Et ce chiffre devrait augmenter davantage dans les années à venir avec les nouvelles recommandations publiées par les HAS en 2017 (14). Ce test analysant l'ADN libre du fœtus circulant dans le sang de la mère a d'ailleurs été inscrit sur la liste officielle des examens de diagnostic prénatal par le décret n° 2017-808 du 5 mai 2017 (21).

Les applications de l'étude de l'ADN fœtal libre circulant dans le sang maternel ne se limitent pas au dépistage d'aneuploïdie, elles permettent dans certains cas d'établir un diagnostic. Il est intéressant d'analyser la présence ou l'absence de séquences non-retrouvées dans le génome maternel, comme celles du rhésus D positif (Rh D +) si la mère est rhésus D négatif (Rh D -) ou celles présentes uniquement sur le chromosome Y (comme le gène SRY). Ce qui conduisit la HAS à établir des recommandations allant dans ce sens en 2015(14). Elle recommande l'étude de l'ADNlc pour rechercher le Rh D + dans le cas où la mère est Rh D - afin de limiter l'injection de Rophylac® (immunoglobulines humaines anti-rhésus D) aux mères qui ont réellement besoin pour prévenir le risque d'allo-immunisation fœto-maternel. Elle recommande également la détermination du sexe fœtal par l'étude de l'ADNlc pour les maladies liées au sexe masculin comme les maladies génétiques liées à l'X (myopathie de Duchenne, hémophilie...), et pour l'hyperplasie congénitale des surrénales (si risque d'HCS et fœtus masculin, pas de traitement par glucocorticoïdes pour la mère pendant la grossesse, si fœtus féminin, mise en place ce traitement pour limiter la virilisation IU des OGE liée à l'hyperproduction d'androgènes surrénaliens) (14,22). Le diagnostic prénatal non invasif du génotype rhésus D fœtal à partir de sang maternel est d'ailleurs remboursé par l'assurance maladie depuis le 13 juillet 2017 (23).

1.4 Qu'est-ce que le DPNI ?

Avec la découverte de *Lo et al.* en 1997, les recherches faites depuis sur l'ADNlc fœtal et l'apparition de nouvelles techniques de séquençage, il est désormais possible de proposer le dépistage prénatal non-invasif (DPNI) dans le cadre du dépistage de la trisomie 21 avec une sensibilité et une spécificité élevées (10). L'objectif du DPNI n'est

pas de faire un screening de l'ensemble du génome du fœtus, mais de mesurer s'il y a une surreprésentation du chromosome 21 par rapport à une population de référence, parmi tous les fragments d'ADN libre circulant fœtaux et maternels (5). S'il y a effectivement une surreprésentation d'ADN appartenant au chromosome 21, cela traduit vraisemblablement une trisomie 21 fœtale. Malgré la haute fiabilité de ce test de dépistage, il est nécessaire de pratiquer une amniocentèse (plus rarement une choriocentèse dont le résultat direct reflète les cellules placentaires) afin de réaliser un caryotype pour confirmer (ou infirmer) le diagnostic de trisomie 21 (5). C'est une technique invasive, pouvant paraître impressionnante pour certaines femmes et qui nécessite un repos de 24 à 48 heures après le geste. Elle comporte un risque faible de perte fœtale qui dépend en partie de l'expertise et de l'expérience de l'opérateur, mais aussi de la présentation fœtale. Les données de la littérature récentes estiment ce risque à 0,11 % pour la PLA et à 0,22 % pour la PVC (5,24). Néanmoins, les performances élevées du DPNI devrait permettre de réduire la fréquence du recours à ces méthodes invasives comportant des risques.

L'origine de l'ADN libre circulant (ADNlc) fœtal est majoritairement trophoblastique, et une petite partie provient de l'apoptose de cellules fœtales passées dans le sang maternel (5,10). Il faut donc garder à l'esprit que l'information obtenue à partir du DPNI ne provient non pas du fœtus lui-même, mais du placenta. Comme il peut y avoir des discordances fœto-placentaires, le DPNI reste un dépistage, et s'il est positif, il doit être confirmé par un prélèvement invasif à visée diagnostic (5). Compte-tenu de la demi-vie courte de l'ADNlc et de sa disparition rapide après l'accouchement (maximum 48 heures), il n'y a pas de risque d'erreur d'analyse liée à la présence d'ADNlc fœtal appartenant à une précédente grossesse (5,10). De plus, il a été montré que le génome fœtal entier est représenté dans le plasma maternel et que la proportion relative d'ADNlc fœtal par rapport à l'ADNlc maternel était en grande partie constante pour l'ensemble du génome, c'est-à-dire pour chaque chromosome (cf : figure 1) (5,25). Ce qui signifie qu'il est possible de mettre en évidence une surreprésentation en quantité d'ADN liée au chromosome 21. Mais pour discriminer significativement les fœtus euploïdes des fœtus porteurs d'une T21, il est nécessaire de compter un grand nombre de molécules d'ADN, cela est possible grâce aux nouvelles technologies de séquençage (NGS) (cf : figure 2). Il s'agit alors de plusieurs dizaines de milliers de séquences d'ADN lues simultanément qui ont été préalablement amplifiées par PCR (5). Chez le fœtus euploïde, l'ADN du

chromosome 21 correspond à 1,35 % de la totalité de l'ADN libre circulant fœtal et maternel, alors qu'elle représente 1,45 % chez un fœtus ayant trois chromosomes 21 (5).

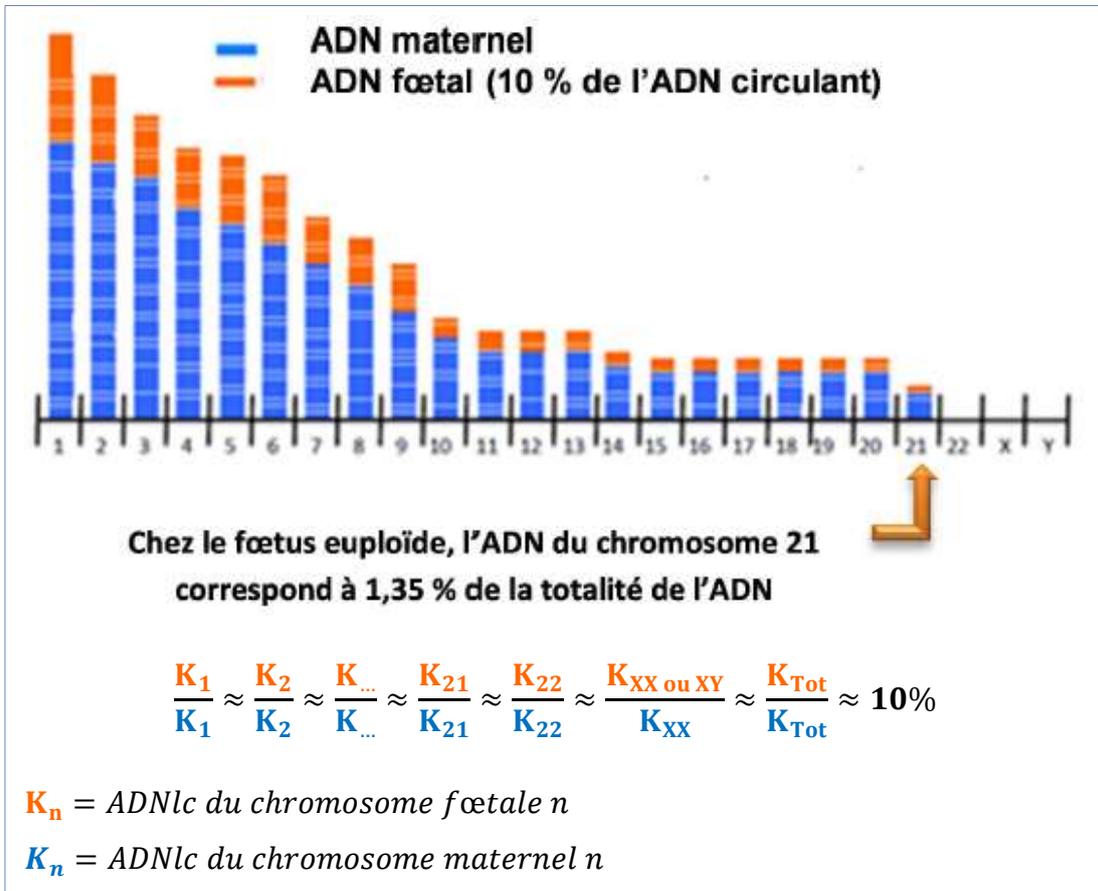


Figure 1 : Schématisation du pourcentage d'ADN libre circulant (extrait du volet 1 de la HAS) (5,25)

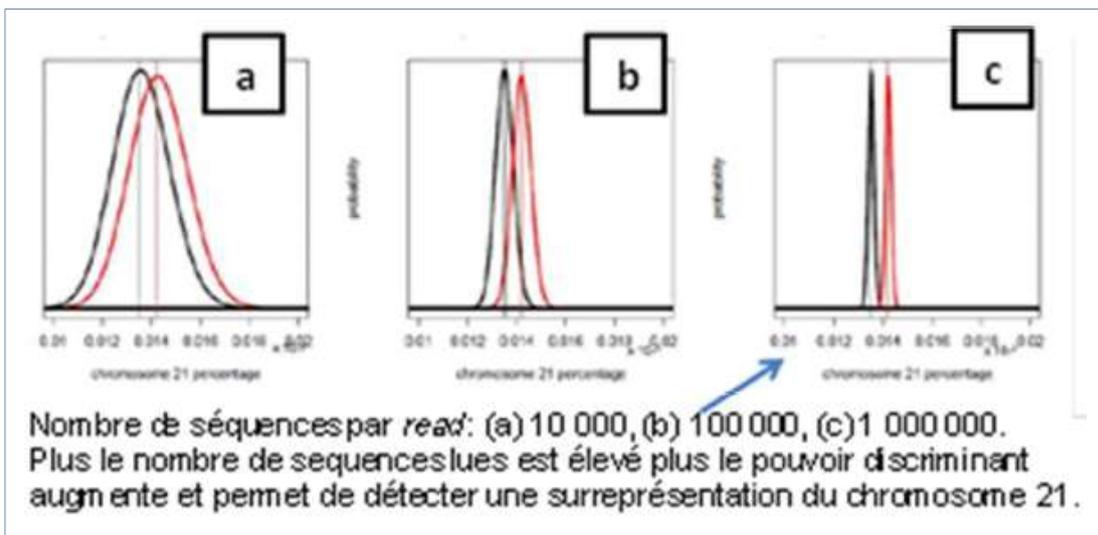


Figure 2 : Variation du pouvoir discriminant du test ADN libre circulant de la T21 avec le nombre de séquences d'ADN lues (extrait du volet 1 de la HAS) (5)

L'ADNlc fœtal peut être détecté dès 5 à 6 SA dans le sang maternel, il est alors en faible quantité (5,10). Autour de 10 à 11 SA la fraction fœtale, c'est-à-dire la

proportion d'ADNlc fœtal par rapport à l'ADNlc maternel, est en moyenne d'environ 10 %. Elle augmente en suite progressivement avec l'âge gestationnel, de 0,1 % en moyenne par semaine jusqu'à 21 SA (soit 11 % à 21 SA), puis de 1 % en moyenne par semaine jusqu'à terme (pour atteindre 20 à 30 % à la fin de la grossesse) (26). Il a également été démontré que la fraction fœtale est inversement proportionnelle au poids maternel (26,27). Cela pourrait s'expliquer par un phénomène de dilution plus important chez les personnes dont l'IMC est trop élevé, mais également par le fait qu'il y a un renouvellement accéléré des adipocytes, produisant plus d'ADNlc (27). D'autres caractéristiques mineures influeraient également la fraction fœtale. Par exemple l'origine ethnique : dans son étude *Ashoor et al.* (2013) a observé qu'il y avait un taux diminué de fraction fœtale parmi la population d'origine afro-caribéens par rapport à celle d'origine caucasienne. Il a également observé une augmentation de la fraction fœtale avec l'augmentation de la LCC, et des MSM du T1 (PAPP-A et β hCG), mais aussi avec le tabac et la trisomie 21 (27). Par contre il n'y aurait pas de variation significative de la fraction fœtale en fonction de l'âge ou de la taille maternels, du sexe fœtal, de la clarté nucale, de la méthode contraceptive utilisée avant la grossesse, et si le fœtus est porteur de trisomie 18 (27).

Le taux de la fraction fœtale est important afin d'effectuer un DPNI fiable. En effet, il est nécessaire d'avoir un taux de fraction fœtale supérieur à 4 %. C'est pour cela que la HAS ne recommande pas de faire le DPNI avant 10 SA, moment où la fraction fœtale est le plus souvent au-dessus de 4 % (5). En pratique, il semblerait qu'il soit possible de détecter de manière fiable une trisomie 13, 18 ou 21 dès 2 % de fraction fœtale.

Concernant sa fiabilité, les différentes études sur le DPNI montrent qu'elle est très élevée. La méta-analyse de la HAS (33 études (5)) évalue la sensibilité à 98 % [IC 95 % : 97,1 % - 98,6 %] et la spécificité à 99,9 % [IC 95 % : 99,8 % - 99,9 %] (5), avec des taux faibles de faux positifs et de faux négatifs, respectivement 0,2 % et 0,08 % (5). Les rapports de vraisemblances sont compris entre 42 et 3793 (médiane : 831) pour le RV + et entre 0,004 – 0,167 (médiane : 0,015) pour le RV - (5), ce qui signifie que ce test a un bon pouvoir discriminant pour détecter le trisomie 21. La sensibilité et la spécificité sont légèrement inférieures pour la trisomie 18, respectivement 98,1 % et 99,92 %, et pour la trisomie 13, respectivement 93,33 % et 99,54 % (10). En comparaison le dépistage classique de la T21 avec un seuil de risque à 1/250 a une sensibilité comprise entre 89 %

et 91 %, et une spécificité comprise entre 93,7 % et 95,4 %, avec un taux de faux positif de 5 % (5) et une valeur prédictive positive de 5,6 % (5).

Le séquençage pas MPS est une technique non-ciblée permettant de mesurer s'il y a une surreprésentation du chromosome 21. Les grandes étapes permettant de donner le résultat du DPNI sont résumées dans la figure 3 ci-dessous :

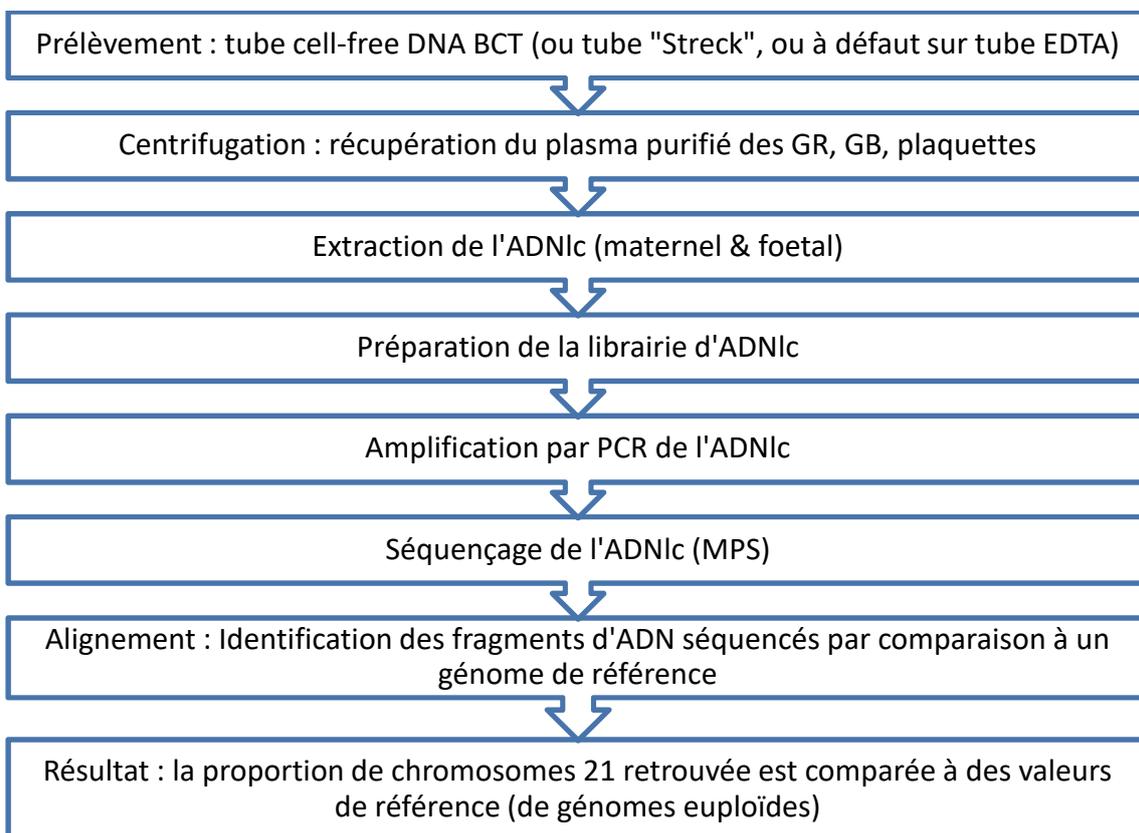


Figure 3: Résumé des étapes clés de l'analyse de l'ADN dans le cadre du DPNI (d'après le tableau 8 du volet 1 de la HAS : Performance des test ADNlc pour le dépistage de la T21 fœtale (5), disponible en annexe IV)

Pour le prélèvement, Eurofins Biomnis recommande (cf annexe V) d'utiliser un tube spécifique dit « Streck » (bouchon noir et blanc) de 10 ml et de bien le remplir. Il faut le conserver et le transporter à température ambiante et l'acheminer au laboratoire dans les cinq jours maximums suivants la prise de sang.

Si le prélèvement se fait sur un tube EDTA (tube violet), il doit être conservé au frais et techniqué dans les six heures, sinon cela pourrait altérer la préparation de l'ADN à séquencer (5).

Après centrifugation, l'extraction de l'ADN peut se faire de 3 manières : à base de billes magnétiques, précipitation dans l'alcool ou filtration sur colonne de silice. Au plus l'extraction de l'ADN est bonne, au mieux est la concentration de l'ADN dans l'échantillon. Avant l'analyse, la concentration en ADN génomique des échantillons est normalisée (concentration différente selon les techniques d'analyse). La banque d'ADNlc à séquencer est appelée « librairie » (5).

L'amplification par PCR a pour but d'augmenter le signal de détection. Il est possible d'analyser plusieurs échantillons en une seule analyse de séquençage si on utilise des primers dont le rôle est d'attribuer un code-barre à chaque échantillon d'ADN (5).

Lors de l'alignement, les différentes portions d'ADN séquencées sont affectées à leur chromosome d'origine en comparant les séquences grâce à un logiciel bio-informatique (5).

S'il y a une surreprésentation du chromosome 21, cela peut être statistiquement quantifié selon un score : Z-score, L-score, ou test de Student (5).

Il existe également un deuxième test dit ciblé pour mesurer s'il y a une surreprésentation des séquences appartenant au chromosome 21. Le déroulement est le même que pour le séquençage non-ciblé par MPS, mais les régions d'intérêt sont isolées, tandis que les autres sont enlevées (5). Deux méthodes existent aujourd'hui :

- Analyse digitale de régions sélectionnées ou DANSR (Digital Analysis of Selected Regions) : il s'agit d'une analyse à l'échelle de la molécule qui consiste à cibler les loci spécifique du chromosome 21 puis à les amplifier (5).
- Séquençage des SNP (Single Nucleotide Polymorphism Sequencing) et hybridation sur puce à ADN qui permet de cibler des gènes spécifiques au chromosome 21 fœtal après amplification, technique encore en court de développement (5).

Concernant le résultat du DPNI, il est classiquement « négatif », « positif » ou « ininterprétable » (selon le test statistique utilisé il peut aussi être : à « haut risque » ou « bas risque » de T21, ou indiquer une T21 « détecté », « suspecté » ou « non-détecté ») (5). Un résultat « négatif » est rassurant et diminue de beaucoup le risque de trisomie 21, mais le risque nul n'existe pas (5). Par exemple si le résultat du DPNI est négatif chez une patiente ayant un risque initial de T21 de 1/100, son risque passe à

1/10 000 (28). Un résultat positif indique avec une probabilité quasi-certaine que le fœtus est atteint de trisomie 21, mais il doit dans tous les cas être confirmé par un caryotype fœtal réalisé après amniocentèse ou choriocentèse (5). Parfois le résultat peut être « limite » ou « incertain », ce qui indique qu'une trisomie 21 est suspectée mais avec une probabilité plutôt faible, nécessitant une consultation en génétique (5). Après un résultat « ininterprétable », il y a deux options. Une nouvelle prise de sang peut être proposée en vue de faire un nouveau DPNI, ou la patiente peut avoir accès directement à une technique invasive (PLA ou PVC) pour effectuer un caryotype fœtal. Il n'y a pas de consensus établi lorsque cela se présente, il faut faire au cas par cas, en fonction notamment du terme, de la fraction fœtale, et toujours en discuter avec la patiente (5). Plusieurs raisons peuvent expliquer un résultat « ininterprétable » consécutif soit à un échec d'extraction de l'ADN, de préparation des librairies ou de séquençage (1,5) :

- Lors du prélèvement sanguin : il peut être insuffisant, il peut se produire une hémolyse ;
- Lors du transport du prélèvement : délai trop long entre le moment du prélèvement et la réception de celui-ci au laboratoire ;
- Lié à la qualité du prélèvement : volume d'ADN insuffisant, fraction fœtale trop basse (par exemple prélèvement effectué avant 10-11 SA, ou mère en excès de poids).

Le DPNI est un test très fiable mais dans de rares cas les résultats peuvent être faussement positifs (le fœtus n'est en réalité pas porteur d'une trisomie 21) ou faussement négatifs (le fœtus est en réalité porteur d'une trisomie 21). Le taux de faux positif est estimé à 0,2 %, il peut être lié à (par ordre de fréquence) (5) :

- Une discordance fœto-placentaire (mosaïque uniquement placentaire) : placenta T21 et fœtus euploïde ;
- Un jumeau évanescent porteur de T21 ;
- Une mosaïque présente dans les cellules maternelles ;
- Une néoplasie maternelle (ADNlc tumoral maternel).

Le taux de faux négatif est estimé à 0,08 %, il peut être lié à (5) :

- Une discordance fœto-placentaire (mosaïque uniquement fœtale) : fœtus T21 et placenta euploïde ;
- Une fraction fœtale trop basse.

Dans certains cas particuliers l'étude de l'ADN fœtal libre circulant ne permettra pas de mettre en évidence une trisomie, il s'agit des limites de ce test (5) :

- Une triploïdie (69 XXY, 69 XXX, 69 XYY) ;
- Des mosaïques très faibles d'aneuploïdies des chromosomes 13, 18 ou 21 ;
- Des anomalies de structures de très petites tailles sur les chromosomes 13, 18 ou 21 (ou plus rarement sur d'autres chromosomes).

Le dépistage de la trisomie 21 par DPNI dans les cas de grossesses gémellaires n'a pas été évalué par la HAS. Il peut néanmoins être utilisé à condition que la mesure de la fraction fœtale soit intégrée au test pour en faire une interprétation correcte (5).

Dans son deuxième volet sur le DPNI la HAS note que pour les femmes ayant eu une thérapie par cellules souches, une immunothérapie, une transplantation d'organe, une transfusion de sang juste avant le test, et celles traitées pour un cancer devraient pouvoir bénéficier du dépistage à l'ADNlc à condition d'accorder une vigilance importante à la valeur de la fraction fœtale. Il faudra donc définir les modalités spécifiques de dépistage de la trisomie 21 pour cette catégorie de la population (1).

1.5 Ethique et DPNI

En médecine, quel que soit le domaine, il y a quatre grands principes éthiques à considérer. Il s'agit des principes de bienfaisance, de non-maléficienne, d'autonomie et de justice. Ceux-ci soulèvent donc certains enjeux éthiques vis-à-vis de cette nouvelle technique de dépistage de la trisomie 21 qu'est le DPNI par l'étude de l'ADN fœtal libre circulant (1,29).

Avant d'aborder ces principes séparément il convient de rappeler les conditions permettant au DPNI d'être éthiquement acceptable. Premièrement il faut que ce test apporte un résultat fiable et véridique. Or les différentes études statistiques menées vont dans le sens d'une haute fiabilité. Rappelons que pour la trisomie 21, la sensibilité et la spécificité sont très élevées et que les taux de faux positif et faux négatif sont faibles. Ceci à condition qu'il y ait une fraction fœtale suffisante au moment du prélèvement, c'est-à-dire qu'il ne faut pas réaliser ce test avant 12 semaines d'aménorrhée (29). Cependant le résultat peut être faussé dans certains cas, il est donc important d'en prendre compte si cela est possible (jumeau évanescent, mosaïques placentaires...) (29). Deuxièmement il

convient de réaliser ce test à bon escient pour les indications appropriées. Aujourd'hui dans le cadre du dépistage de la trisomie 21 le DPNI sert uniquement à la recherche d'une surreprésentation du chromosome 13, 18 ou 21. En aucun cas ce test permet de détecter des microdélétions, des microduplications ou des translocations. Si la situation clinique justifie de faire une telle recherche il est alors plus adapté de réaliser un prélèvement invasif pour pouvoir réaliser une CGH-array (29). Pour finir, il faut s'assurer qu'un contrôle qualité du DPNI soit mis en place. En effet, l'étude de l'ADNlc est une technique compliquée et sophistiquée, nécessitant une bonne maîtrise de celle-ci par le laboratoire. Ni le patient, ni le clinicien ne peut juger de la bonne performance de l'analyse, garante de la fiabilité de ce test. Ceci implique que des contrôles réguliers soient effectués à l'échelle de chaque laboratoire. Il faut également qu'une instance publique responsable (telle que l'ABM) effectue un contrôle qualité au niveau national (29).

Concernant le principe de bienfaisance qui consiste à aider et contribuer au bien-être d'autrui plusieurs aspects peuvent être étudiés. Mais tout d'abord ce principe est complémentaire de son contraire : le principe de non-maléfience. Celui-ci consiste à ne pas blesser ou nuire à autrui. Les arguments de ces deux principes distincts se faisant écho, ils seront présentés simultanément (1). Tout d'abord, le DPNI présente un risque nul pour le fœtus contrairement à un geste invasif comme la PVC ou la PLA dont le risque principal, quoique faible, est celui d'une fausse couche (1,29). De plus ce test consiste en une simple prise de sang, il est donc facilement réalisable, moins impressionnant pour la femme et peut être refait facilement en cas d'échec (1,29). Contrairement aux marqueurs sériques, le DPNI peut être réalisé après 12 SA et à tout moment de la grossesse, cela peut être intéressant par exemple dans le cas de grossesses de découverte tardives ayant passées le délai pour le dépistage classique (1,29). Avec les nouvelles recommandations sur le DPNI, la population bénéficiant d'un second test est élargie, passant de toutes les patientes ayant un risque supérieur à 1/250 à toutes celles ayant un risque supérieur à 1/1000. Cela apporte donc un gain d'information pour les femmes et les couples (1,29). D'un autre côté, l'anxiété souvent associée au dépistage de la trisomie 21 concerne dorénavant un groupe plus important de patientes, au moins durant la période d'attente des résultats (1). Il est donc important de raccourcir au maximum ce délai. En effet, le fait de rassurer les femmes sur l'absence d'une anomalie génétique (trisomie 13, 18 ou 21) en cas de résultat négatif entraîne forcément une diminution importante de l'anxiété et du stress. De plus, si le DPNI est positif chez une patiente souhaitant garder la grossesse quel

que soit le résultat du dépistage, cela lui permet de se préparer à l'accueil de cet enfant, avec probablement un meilleur investissement de la grossesse et du bébé à venir. Malgré l'anxiété causée par l'attente du résultat, le DPNI peut permettre d'envisager une grossesse plus sereinement même parfois en cas de résultat positif, tout en évitant la crainte du risque de perte fœtale associé à un prélèvement invasif (29). Par contre si la patiente ne souhaite pas garder la grossesse en cas d'anomalie chromosomique et qu'elle est effectivement porteuse d'un fœtus trisomique 21, l'introduction du DPNI entraîne l'allongement de la phase de diagnostic, entraînant une IMG plus tardive et davantage d'anxiété (1). En outre, le DPNI a le désavantage de ne pas apporter autant d'information que le caryotype couplé à la CGH-array, obtenus uniquement après un prélèvement invasif. Et pour les femmes avec un DPNI négatif mais qui avaient la possibilité d'accéder directement à la PLA (risque supérieur à 1/250), il existe donc une perte d'information sur d'autres anomalies chromosomiques et génétiques (1).

Le principe d'autonomie est très important en ce qui concerne les dépistages de manière générale. En effet il implique que la personne puisse prendre ses propres décisions en fonction de ses convictions personnelles, de ses croyances et de ses valeurs, et qu'elle dispose de toutes les informations et l'accompagnement nécessaire à cela (1). Rappelons que d'après l'article L 2131-1 du code la santé publique relatif aux diagnostics anténataux : « Toute femme enceinte reçoit, lors d'une consultation médicale, une information loyale, claire et adaptée à sa situation sur la possibilité de recourir, à sa demande, à des examens de biologie médicale et d'imagerie permettant d'évaluer le risque que l'embryon ou le fœtus présente une affection susceptible de modifier le déroulement ou le suivi de sa grossesse » (30). L'information est au cœur du principe éthique d'autonomie et conditionne celui-ci. Elle doit être « loyale », « claire » et « adaptée ». La qualité des choix autonomes des patientes et des couples dépend de celle-ci. Elle n'est pas toujours facile à comprendre pour le DPNI puisqu'elle est complexe et multiple et nécessite souvent d'être répétée plusieurs fois (1,29). Pour cela il est indispensable que le professionnel de santé établisse une relation particulière avec la patiente et le couple pour permettre un dialogue respectueux de la personnalité, des valeurs et des souhaits de ceux-ci (29). De plus, si la patiente est dans un groupe à risque, lui proposer un DPNI avant un geste invasif permet de répéter l'information et surtout d'allonger le délai de réflexion. En effet, l'annonce du résultat du dépistage et l'information concernant les autres tests disponibles suscite de fortes réactions émotionnelles en raison de l'incertitude

qu'elle comporte. Elle peut s'accompagner d'enjeux d'espoir, selon comment la personne se représente son risque estimé de trisomie 21 (29). Proposer un DPNI permettrait de laisser retomber en partie ces premières émotions et d'accéder au raisonnement afin de permettre une meilleure analyse des informations et de la situation. Laisser le temps de la réflexion c'est aussi contrer les pressions sociales et familiales et éviter les décisions trop hâtives (29). Néanmoins l'absence de risque pour la mère comme pour le fœtus et le fait que ce test puisse devenir routinier avec le temps, peut conduire à ce que les professionnels de santé donnent une information plus succincte aux patientes et aux couples concernant le DPNI et incite davantage à réaliser ce test. Il faudra donc veiller à ce que l'information de la part des professionnels reste complète et adaptée à la situation et aux personnes qu'ils prennent en charge, et qu'elle ne soit pas davantage en faveur du test non-invasif (1,29). S'il peut être de plus en plus commun dans les prises-en-charge, le DPNI n'a rien d'un test de routine pour les patientes.

Pour terminer, le principe éthique de justice consiste à traiter chaque patiente de manière égale et à ne favoriser personne. Il comporte l'équité d'accès au test, et un protocole identique pour chaque patiente (1). Tout d'abord le DPNI est un test dont le résultat est plutôt rapide, entre 5 et 15 jours. Mais aujourd'hui peu de laboratoires maîtrisent la technique du DPNI et possèdent le matériel adéquat pour effectuer ce test. Cela peut donc réduire l'accès au DPNI et entraîner des problèmes liés au transport des prélèvements sanguins. Ainsi, selon l'endroit où la patiente fait son prélèvement, le délai de rendu des résultats peut aller du simple au double (29). Il est indispensable que des recommandations claires et précises, incluant tous les cas de figure où le DPNI est pertinent soient énoncées. Ceci dans le but d'éviter la proposition du DPNI pour des raisons non-justifiables, de garantir la même information à toutes les patientes, afin que chacune y ait accès facilement si nécessaire (1,29). Une absence d'équité demeure néanmoins. Il s'agit de l'absence de prise-en-charge financière par la CPAM du DPNI dans le cadre du dépistage de la trisomie 21. Le coût de ce test s'élève aujourd'hui à 390 euros. Il est évident que cela crée une injustice parmi les patientes puisque certaines ne pourront pas se permettre de payer une telle somme. De plus ce test est souvent remboursé en CHU, mais pas dans les hôpitaux périphériques, créant une autre absence d'équité entre les patientes selon le lieux où elles font suivre leur grossesse (1,29).

Finalement la mise en place du DPNI entraîne également certains défis éthiques. Il faut notamment veiller à ce que la généralisation de ce test n'ait pas un impact négatif

sur l'accueil et la prise en charge des personnes atteintes de trisomies 21 et sur le soutien apporté à leurs proches (1,29). Il est également important de garantir une information complète sur le dépistage de la trisomie 21 pour toutes les patientes et un respect de l'équité à l'accès au DPNI (29). Pour finir, il faut souligner à nouveau l'importance de l'accompagnement de chaque femme enceinte (ou couple) avant la réalisation des tests et au moment du rendu de leurs résultats et après (29).

1.6 Les recommandations actuelles

L'évaluation de la place du DPNI dans la procédure de dépistage de la trisomie 21 a été réalisée selon sa performance (objet du volet 1 du rapport de la HAS de septembre 2015), les aspects médico-économiques (en évaluant les coûts de différentes stratégies de dépistage), les enjeux éthiques, les problématiques organisationnelles et les préférences sociétales face à ce nouveau test.

La HAS recommande donc dans son rapport d'avril 2017 (volet 2) : « Place des tests ADN libre circulant dans le sang maternel dans le dépistage de la trisomie 21 fœtale » qu'après avoir effectué le dépistage avec les MSM (à titre principal le dépistage combiné du T1), il faut :

→ Proposer un DPNI aux femmes ayant un risque estimé de T21 par le dépistage standard entre 1/1000 et 1/51, à partir de 12 SA.

- Cependant le caryotype reste possible pour les femmes ayant un risque compris entre 1/250 et 1/51 si elles ont une contre-indication au DPNI, ou si elles ne souhaitent pas faire le DPNI.
- Suite à deux résultats ininterprétables consécutifs il est judicieux de solliciter l'avis d'un CPDPN et de proposer un caryotype (voire un conseil en génétique selon le résultat du caryotype) quel que soit le niveau de risque entre 1/1000 et 1/51.

→ Proposer un caryotype aux femmes ayant un risque supérieur ou égal à 1/50.

- Elles peuvent, si elles le souhaitent, faire un DPNI avant de peut-être faire le caryotype.

→ Dans les cas où la femme hésite entre le DPNI ou le caryotype (pour celles qui ont un risque compris entre 1/250 et 1/51, et celles qui ont un risque supérieur ou égal à 1/50) il est important de discuter des avantages et des inconvénients de chacun des examens tout en prenant en compte leur niveau de risque (perte d'information éventuelle sur d'autres anomalies chromosomiques avec le DPNI, possible allongement du temps de dépistage avec le DPNI, risque de pertes fœtale avec les techniques invasives mais diagnostic de certitude ...).

→ La HAS rejoint l'ABM sur un point concernant le dépistage par les marqueurs sériques : elle déconseille le dépistage séquentiel intégré du T2 (mesure de la CN au T1 et MSM au T2), et préconise le dépistage combiné du premier trimestre entre 11 SA et 13 + 6 SA (mesure de la CN et MSM) ou à défaut la mesure des MSM seul du second trimestre (entre 14 SA et 17 + 6 SA) (14).

→ Si SAE, en particulier $CN \geq 3,5$ mm (ou supérieure au 99^e percentile), proposer un caryotype d'emblée, pas d'intérêt de faire un DPNI qui pourrait d'ailleurs s'avérer être faussement rassurant (31).

→ Si le dépistage par DPNI est positif, ce résultat doit être confirmé par un caryotype après choriocentèse (entre 11 SA et 13 + 6 SA) ou amniocentèse (à partir de 15 SA), seul examen diagnostic.

→ Dans le cas des grossesses gémellaires il est possible de proposer un DPNI (en tenant compte de la fraction fœtale), même si la performance de ce test n'a pas été encore évaluée pour cette population.

Le libre choix éclairé des femmes enceintes est primordial pour un bon déroulement du dépistage. Concernant les informations délivrées aux femmes enceintes, la HAS met un accent sur :

→ Un accompagnement de qualité avec un accès équitable à une information adaptée.

→ Evoquer l'ensemble des étapes possibles du dépistage dès la première consultation dans le but de limiter l'anxiété et de laisser un temps de réflexion suffisant (cela suppose d'allonger la durée de la première consultation, voire d'envisager une revalorisation financière de celle-ci).

→ L'information délivrée doit permettre aux femmes enceintes de comprendre, entre autres, ce qu'est la trisomie 21, et les modalités de prise en charge de celle-ci. Mais elle doit aussi évoquer les avantages et les inconvénients de chaque test de dépistage et de diagnostic, et la prise en charge de la grossesse en cas de diagnostic de T21 fœtale.

→ Respecter les différents temps d'information et de rendu des résultats (plutôt qu'un temps unique) ce dans le but premier de permettre le libre choix des femmes enceintes quant à la poursuite (ou pas) de la procédure de dépistage.

Concernant l'étude médico-économique de l'intégration du DPNI au dépistage de la trisomie 21, d'après l'analyse de la HAS, cette stratégie augmenterait le coût moyen du dépistage par femme enceinte de 34 € (soit 17,5 millions d'euros par an). En comparaison, si le DPNI est proposé seulement aux femmes ayant un risque de trisomie 21 estimé supérieur ou égal à 1/250, le coût moyen supplémentaire serait de 1 € par femme (soit 440 mille euros par an). Cela permettrait de diagnostiquer autant sinon plus de T21, d'éviter les pertes fœtales liées aux examens invasifs, et de diminuer le taux de faux positifs. Mais proposer un DPNI à partir d'un seuil de risque de 1/1 000 plutôt que 1/250 permet de diagnostiquer 80 T21 fœtales supplémentaires, de réduire le nombre de faux-négatifs de 85, pour un nombre de pertes fœtales évitées équivalent (1). Un tableau regroupant les coûts de base de chaque acte intervenant dans le cadre du dépistage de la trisomie 21 ayant servi de base pour faire cette étude médico-économique est disponible en annexe VI.

La HAS souligne d'autre part plusieurs points à mettre en place avec l'arrivée du DPNI dans le processus de dépistage de la trisomie 21 :

→ Une harmonisation des résultats du DPNI (malgré les différents tests statistiques existants) afin que les professionnels de santé aient une meilleure compréhension du niveau de risque, et à fortiori les femmes enceintes également.

→ Il faut mettre un place un système d'assurance-qualité cohérent, adapté à l'intégration du DPNI, et dans la continuité de ce qui est déjà fait avec les marqueurs sériques et l'échographie du premier trimestre ainsi que l'accréditation des laboratoires. Par contre, il n'est pas opportun d'imposer un test plutôt qu'un autre, sous réserve que les dispositifs utilisés disposent du marquage CE (techniques et logiciels), mais il est important de

définir pour ces tests des critères de qualité à respecter (tel qu'un seuil d'activité pour les laboratoires, compétence des praticiens...).

→ Il faudra évaluer l'impact de l'intégration du DPNI au dépistage, notamment sur le plan médico-économique et sur celui des performances du test à l'ADN libre circulant.

- Organiser un suivi en vie réelle des performances de cette stratégie de dépistage, et sur les pertes fœtales évitées
- Mesurer l'impact que cela peut avoir en termes d'anxiété des femmes enceintes et des couples
- Evaluer la place du DPNI pour les grossesses obtenues après AMP
- Refaire une évaluation dans trois ans, comprenant par exemple l'impact médico-économique, l'impact organisationnel, les préférences observées, voire même le possible élargissement du DPNI au dépistage prénatal d'autres aneuploïdies ou délétions.

Ces recommandations de la HAS vont dans le même sens que celles évoquées par l'ACLF (10) et le CNGOF (32). Le réseau périnatal AUREOLE a repris ses recommandations dans un protocole en juillet 2017, modifié en février 2018 (disponible en annexe VII). Il a également élaboré un algorithme décisionnel concernant les nouvelles modalités du dépistage incluant le DPNI afin de faciliter sa compréhension par les professionnels de santé (disponible en annexe VIII).

1.7 Nos voisins européens et ailleurs

Les pratiques en matière de dépistage de la trisomie 21 fœtale varient forcément selon le pays. Cela s'explique par le fait qu'elles dépendent de paramètres économiques, culturels, sociaux et éthiques propres à chaque pays.

En Europe, la plupart des pays proposent un dépistage anténatal de la trisomie 21. Certains l'autorisent mais n'ont pas légiféré sa pratique (comme la Belgique, le Danemark, l'Espagne ...). Seule l'Irlande interdit ce dépistage(5). D'autres pays tels que l'Australie, le Canada, les Etats-Unis proposent également un dépistage et proposent un dépistage combiné au premier trimestre de grossesse, seul le seuil de risque de T21 peut varier allant de 1/200 (Pays-Bas) à 1/300 (Australie, Belgique, Suisse). Parfois ils proposent également un dépistage au second trimestre, en deuxième intention avec un

seuil pouvant aller de 1/200 (Pays-Bas) jusqu'à 1/380 (Espagne, Suisse), et certains proposent le triple ou le quadruple test (Australie, Royaume-Uni). Quant aux indications de prélèvement invasif pour caryotype, on retrouve d'abord l'âge maternel pouvant varier de 35 ans (Etats-Unis, Suisse, Italie, Royaume-Uni...) à 40 ans (Canada) pour tous les pays proposant le dépistage, sauf pour l'Espagne. Il y a également le dépistage combiné positif, une anomalie à l'échographie ou des situations à risque malformatif qui peuvent conduire à un prélèvement invasif dans la plupart des pays proposant ce dépistage (5).

Concernant l'introduction du DPNI à partir d'ADN libre circulant, beaucoup de pays ont émis des recommandations concluant à une haute performance de ce test, mais seul le Canada et la Belgique apportaient une évaluation économique. La majorité préconise une utilisation du DPNI en seconde ligne, pour le réserver aux femmes appartenant à un groupe à risque. Les seuils de risques pour lesquels le test à l'ADNlc est recommandé peuvent varier selon les pays. Par exemple en Allemagne et en Autriche, ils envisagent de proposer le DPNI pour les femmes ayant un risque de T21 compris entre 1/1000 ou 1/500 (toujours en cours de discussion) et 1/10. Néanmoins, d'autres pays tels que l'Italie, les Pays-Bas et les Etats-Unis ont recommandé récemment le DPNI en première ligne en remplacement du dépistage standard. Cela tend à aller dans ce sens en Belgique, mais d'autres investigations devraient avoir lieu avant sa mise en place dans ce pays. A noter que seuls trois pays envisagent le remboursement du DPNI, il s'agit de l'Allemagne, les Pays-Bas, et la Belgique. Quant à la Suisse, elle le rembourse déjà depuis juillet 2015 (1).

1.8 L'organisation du dépistage de la trisomie 21 au CHB depuis la mise en application des nouvelles recommandations de la HAS

Lors de l'échographie du premier trimestre le praticien (sage-femme ou médecin) délivre une information sur la trisomie 21 et son dépistage actuel (dépistage combiné, calcul du risque de trisomie 21 et DPNI). Cela peut parfois se faire lors de la première consultation prénatale. En principe, toutes les patientes ont déjà entendu parler de la possibilité d'un DPNI selon leur niveau de risque de trisomie 21.

Si ces patientes ont un risque supérieur ou égal à 1/1000 à la suite du premier dépistage (habituellement le dépistage combiné du premier trimestre), la sage-femme du

DAN leur téléphone pour leur donner le résultat du dépistage combiné. Lors de cet appel, elle leur explique ce que signifie ce résultat, et les choix qui s'offrent à elles si elles veulent poursuivre ce dépistage. Puis un rendez-vous d'une trentaine de minutes environ leur est proposé pour rediscuter de leur situation avec plus de précision et leur permettre de poser des questions. Lors de cet entretien la sage-femme discute avec les patientes et souvent les couples, des avantages et des inconvénients du DPNI et de l'amniocentèse. Certaines patientes ne sont pas suivies au CHB pour leur grossesse, mais peuvent être adressées par leur praticien de référence au PME de Bourg-en-Bresse pour un possible DPNI.

Si elles souhaitent faire le DPNI, le prélèvement sanguin est réalisé par la sage-femme à l'issue de l'entretien. Les tubes sont envoyés à Lyon pour analyse. Le résultat arrive souvent entre deux et trois semaines après le prélèvement. Dès réception du résultat, l'une des sages-femmes du DAN appelle la patiente pour lui communiquer son résultat, qu'il soit positif ou négatif. Si celui-ci est positif, ils essayent de programmer un rendez-vous dans la journée pour discuter avec la patiente de ses résultats et d'une éventuelle amniocentèse (plus rarement une choriocentèse).

Depuis septembre 2017, le CHB bénéficiait d'un partenariat avec un laboratoire pour pouvoir offrir une prise en charge du DPNI aux patientes en bénéficiant. Néanmoins depuis décembre 2017 ce partenariat a pris fin, et le DPNI est revenu à la charge des patientes.

1.9 Objectifs de cette étude

Le dépistage de la trisomie 21 n'est pas un sujet évident à aborder en début de grossesse. Tandis que dans la majorité des cas cette période est censée être un heureux évènement, les parents se projettent positivement et n'envisagent pas de parler de risque de trisomie 21, ou d'amniocentèse et du possible risque de fausse couche associée... Cela demande à la femme et aux futurs parents de la réflexion et de se projeter différemment.

En avril 2017, les nouvelles recommandations de la HAS, en ce qui concerne le dépistage incluant le DPNI sont sorties. Ce test est très performant et permet de réduire le nombre de faux positif et de faux négatifs, tout en diminuant le taux de prélèvement invasif et ainsi diminuer le risque de perte fœtale associé. Mais le prix de ce nouveau test

est élevé, aujourd'hui de 390 euros, il n'est pas encore pris en charge par l'assurance maladie.

D'après la HAS, avec ce nouveau protocole de dépistage incluant le DPNI, le nombre de femmes enceintes appartenant à un groupe à risque de trisomie 21 passe de 16 000 (pour un seuil à 1/250) à 58 000 (pour un seuil de 1/1000) par an. Donc une proportion non négligeable de patientes (42 000 femmes ayant un risque compris entre 1/250 et 1/1000) passe désormais dans un groupe dit « à risque intermédiaire » et se voient proposer un second test de dépistage. Ceci pourrait avoir un impact sur la façon dont les professionnels de santé appréhendent la notion même de risque de trisomie 21 fœtale. L'introduction du DPNI modifie, et complique inévitablement l'explication donnée par les professionnels de santé en début de grossesse concernant le dépistage de la trisomie 21. Aujourd'hui, le DPNI est accessible aux patientes ayant un risque compris entre 1/51 et 1/250 comme à celles ayant un risque compris entre 1/251 et 1/1000. A la seule différence qu'une patiente ayant un risque compris entre 1/51 et 1/250 peut bénéficier d'un caryotype d'emblée si elle le souhaite. Il s'agit là d'un changement d'approche considérable qui aura probablement des conséquences sur l'information comprise et retenue par les patientes et leur conjoint(e)s. L'introduction du DPNI dans le dépistage de la trisomie 21 pourra probablement augmenter l'anxiété générée auprès des femmes enceintes et des couples durant la phase de dépistage. Cela peut ainsi avoir des conséquences sur la relation mère-bébé, sur le couple en lui-même et l'investissement de leur grossesse.

Pour que toutes les patientes puissent faire un choix éclairé à chaque étape du dépistage de la trisomie 21, leur compréhension des différentes modalités de celui-ci dès le début de la grossesse est indispensable. C'est donc à la vue de ce nouveau contexte qu'il me paraît pertinent de s'intéresser à la compréhension de cette nouvelle étape de dépistage par les patientes bénéficiant du DPNI, ainsi qu'à leur ressenti. La problématique suivante se pose donc : comment les femmes (et les couples), comprennent-ils cette nouvelle étape de dépistage ? L'objectif de cette enquête est d'évaluer ce que comprennent les patientes appartenant à un groupe à risque de trisomie 21 compris entre 1/51 et 1/1000 vis-à-vis du DPNI. Secondairement nous nous intéresserons aux émotions générées par ce dépistage et l'impact que cela peut avoir sur la compréhension du DPNI par les patientes. Nous nous poserons également la question de savoir si les professionnels

de santé rencontrent des difficultés à la délivrance de cette nouvelle information auprès des patientes et si celle-ci est identique quel que soit le niveau de risque des patientes.



Deuxième partie

METHODES,
RESULTATS et
ANALYSES

2 Méthode, résultats et analyse

2.1 Méthode

2.1.1 Déroulement de l'enquête

Il s'agit d'une enquête qualitative réalisée à l'aide d'entretiens. Cette investigation se déroule en deux principales étapes, la première, divisée en deux parties, se déroule auprès des patientes et la seconde auprès des professionnels de santé.

La première étape est réalisée autour d'entretiens auprès de patientes appartenant à un groupe à risque de trisomie 21 fœtale compris entre 1/51 et 1/1000, à qui le DPNI est proposé. Ces patientes sont suivies au CHB dans le cadre de ce dépistage. Le professionnel prescripteur donne une fiche d'information aux patientes. Avec leur accord, me sont transmises leurs coordonnées (email et/ou téléphone) afin que je puisse contacter celles qui acceptent (fiche d'information en annexe IX). Chaque patiente a signé un consentement pour participer à cette enquête. Dans un premier temps un entretien d'une trentaine à une quarantaine de minutes (trame d'entretien en annexe X) est réalisé avec la patiente. Ils ont lieu à l'école de sage-femme de Bourg-en-Bresse après la prescription du DPNI et avant l'obtention de leur résultat. Si la patiente ne peut pas se déplacer au CHB, un entretien téléphonique est envisageable. La trame d'entretien est composée de questions ouvertes permettant la discussion sur la connaissance de la trisomie 21, les éventuels dépistages lors d'une précédente grossesse, et les connaissances sur le DPNI et leur ressenti. Dans un second temps, la patiente est recontactée pour un rapide entretien téléphonique après la remise de ses résultats de DPNI (trame d'entretien en annexe X), afin d'en discuter.

Dans une deuxième partie, un bref entretien est réalisé auprès des professionnels de santé appliquant ces nouvelles recommandations. Il est composé de questions ouvertes concernant l'explication du dépistage et du risque de trisomie 21 auprès des patientes éligibles au DPNI, ainsi que des éventuelles difficultés rencontrées lors de la mise en place de ces nouvelles recommandations (trame d'entretien en annexe X).

Chaque entretien est enregistré et retranscrit dans sa totalité afin de pouvoir procéder à leur analyse. Sonal®, un logiciel conçu spécifiquement pour l'analyse d'entretien, est utilisé afin de faciliter cette tâche. Une fois les entretiens tapés, ce même logiciel est utilisé pour les scinder selon les thèmes correspondant au plan de ma

deuxième partie (« Résultats et analyse »). Cela a permis d'établir des liens entre les différents entretiens pour une analyse plus globale.

2.1.2 Population

Les critères d'inclusion concernant les patientes pour cette enquête sont :

- Patientes enceintes nullipares, primipares ou multipares
- Grossesses mono-fœtales
- Patientes qui acceptent de participer à cette étude
- Patientes suivies dans des établissements et par des professionnels de santé appliquant ces nouvelles recommandations et faisant leur entretien pré-DPNI au CHB
- Patientes éligibles au DPNI après avoir été considérées comme appartenant à un groupe à risque de trisomie 21 fœtale, compris entre 1/51 et 1/1000, favorables ou non au DPNI

Les critères d'exclusion concernant les patientes pour cette enquête sont :

- Patientes ayant une indication de caryotype d'emblée (risque supérieur ou égal à 1/50, CN supérieure 99^o percentile ou singe d'appel échographique)
- Patientes ayant une grossesse multiple
- Patientes étant sages-femmes ou gynécologues obstétriciennes
- Patientes ne parlant pas français et n'ayant pas la possibilité d'avoir quelqu'un avec elle pour traduire
- Grossesse de découverte tardive (après 17+6 SA), du fait d'un dépistage impossible par les marqueurs sériques

Les patientes suivantes ne seront pas exclues :

- Patientes ayant un antécédent personnel de trisomie 21 : au moins un enfant atteint de trisomie 21, ou une interruption de grossesse pour diagnostic de trisomie 21
- Patientes ayant déjà fait l'amniocentèse suite au dépistage de la trisomie 21 lors d'une précédente grossesse (que le résultat soit négatif ou positif)
- Patientes ayant eu l'information sur le DPNI, mais refusant de le faire

Les critères d'inclusion concernant les professionnels de santé pour cette enquête sont :

- Praticiens (sage-femme ou obstétricien) prescripteurs du DPNI, et pratiquant l'entretien pré DPNI au CHB

2.2 Résultats et analyses

2.2.1 Les professionnels de santé

2.2.1.1 Caractéristiques de la population

Les trois sages-femmes du Centre Hospitalier de Bourg-en-Bresse qui s'occupent des entretiens pré-DPNI et de rendre les résultats aux patientes, ont été interrogées. Cet entretien est basé sur quatre questions ouvertes. Les entretiens se sont déroulés au CHB entre le 29/09/2017 et le 13/11/2017 et ont duré entre 6 minutes et 8 minutes 30.

2.2.1.2 Difficultés rencontrées face à la publication de ces nouvelles recommandations

« Je pense que moi ce qui m'a posé le plus de difficulté, c'est de parler du coût. Et de dire aux gens, tu ne le dis pas comme ça, mais de leur dire : toi t'as de l'argent, tu peux savoir et toi t'as pas d'argent, tant pis pour toi ». Cette phrase d'une sage-femme résume bien le principal problème lié à la mise en place de ce test. Le coût est perçu comme étant la principale difficulté. Les professionnels se voient dans l'obligation de proposer un test dont le prix est élevé, sans qu'il n'existe encore de remboursement par la CPAM. Pendant quelques mois, à la maternité de Bourg-en-Bresse, un partenariat a été mis en place permettant un remboursement. Cependant, cela n'a pas duré, et le problème du coût demeure aujourd'hui. Une autre sage-femme rappelle qu'en France, nous sommes « dans un pays où aujourd'hui, on prend tout en charge financièrement [...] Je pense que ça aurait été intelligent de sortir les recommandations et la nomenclature CPAM en même temps ». Mais ce n'est toujours pas le cas, et actuellement les professionnels regrettent que seules les personnes pouvant payer 390 euros (avec leurs ressources personnelles, ou grâce à une mutuelle) puissent avoir accès au test sur l'ADN libre circulant. Une sage-femme relate le cas d'une patiente appartenant à un groupe à risque intermédiaire de T21 et dont les ressources ne lui permettent pas de se payer le DPNI en

début de grossesse. Elle appartient à un groupe à risque intermédiaire et n'a donc pas accès à l'amniocentèse. Elle n'a pas d'autre choix que de refuser ce test. Par conséquent, elle vit une grossesse angoissée, à se demander à chaque consultation, à chaque échographie, si son bébé va bien, si une anomalie ne va pas être découverte.

Cela questionne l'aspect anxigène du DPNI. D'après les sages-femmes, le DPNI est souvent source d'angoisse pour les parents. Comme vu précédemment, il l'est dans la situation où la femme appartient à un groupe intermédiaire et ne peut pas se payer le DPNI. De plus, augmenter le seuil à partir duquel un second test est proposé crée de nombreuses inquiétudes chez plus de patientes. Pour limiter l'anxiété générée dans la catégorie de patientes à risque intermédiaire, les sages-femmes leur expliquent qu'avant on ne faisait pas de recherches complémentaires pour un risque compris entre 1/250 et 1/1000. *« Je leur explique qu'avant, on ne faisait pas de recherche au-dessous de 1/250, pour un peu les rassurer, parce qu'il y en a plein que ça stress énormément. J'essaye quand même de relativiser un peu le test, de leur dire que c'est récent »*. Proposer un examen en plus pour ces femmes-là sert davantage à les rassurer, mais à partir du moment où on évoque le risque intermédiaire de trisomie 21, *« ça les angoisse quand même, quoi qu'il arrive »*.

L'arrivée de ces nouvelles recommandations en Avril 2017 soulève une interrogation auprès des professionnels de santé. Que faire pour les patientes ayant un risque estimé de T21 entre 1/251 et 1/1000 et dont la grossesse est déjà avancée (plus de 20 SA environ) ? *« On s'est un peu posé la question, est-ce qu'on revient en arrière ? Est-ce qu'on ne va pas plutôt générer encore plus de stress, de ressortir des choses qui seraient antérieures. On a pris le parti d'effacer tout ce qui avait été fait avant, et de se dire que ça, ça ne vaudrait que pour toutes les patientes à venir, qui auraient des risques positifs »*. Quand et comment mettre en place ces nouvelles recommandations relève de la responsabilité de l'équipe de professionnels de santé. A Bourg-en-Bresse, ce sont les sages-femmes du DAN qui reçoivent les patientes pour un entretien pré-DPNI et qui les rappellent pour leur donner leurs résultats.

Ces difficultés présentées ci-dessus sont principalement soulignées par les sages-femmes ayant connu le changement, avant et après les nouvelles recommandations sur le DPNI. La dernière difficulté pointée concerne la quantité de documents à remplir (sur l'ordinateur, un dossier papier, la feuille de soins...). Mais cela a aussi un avantage : «

c'est ça qui est bien avec les papiers, c'est qu'on vérifie quinze mille fois les mêmes choses, donc on voit bien toutes les hormones ».

Le coût du test est le principal problème lié à ces nouvelles recommandations selon les professionnels de santé. De plus, ils sont conscients qu'il y a davantage de personnes anxieuses, puisque le DPNI est proposé aux patientes ayant un risque allant jusqu'à 1/1000. Ils essayent d'en tenir compte dans leurs explications pour aider les patientes à relativiser sur leur situation. Malgré ces difficultés, les professionnels de la grossesse tentent d'expliquer au mieux le risque de trisomie 21 et le DPNI. Dans un second temps, les explications données aux patientes seront abordées.

2.2.1.3 Explications données aux patientes

Les premières explications concernant le DPNI sont présentées aux patientes lors de l'échographie du premier trimestre. En expliquant la mesure de la clarté de nuque, le professionnel explique également le dépistage combiné, le résultat de celui-ci avec les différents groupes à risques. Il décrit également les examens complémentaires pouvant être réalisés si la patiente a un risque élevé ou intermédiaire de trisomie 21, le DPNI et l'amniocentèse.

Un rendez-vous est proposé à toutes les patientes appartenant à un groupe à risque de trisomie 21, qu'il soit élevé ($\geq 1/250$) ou intermédiaire ($< 1/250$ et $\geq 1/1000$). Cet entretien avec l'une des sages-femmes du DAN a pour but de leur expliquer correctement leur résultat, et le ou les examen(s) complémentaire(s) au(x)quel(s) elles ont accès. Le professionnel donne toutes les informations nécessaires à la patiente, pour qu'elle comprenne et qu'elle puisse faire son propre choix. Pour cela, certaines sages-femmes utilisent des images afin de simplifier l'information. L'une d'elle parle du poids de l'ADN dans le sang : *« j'explique comment on étudie un petit peu les chromosomes, avec l'histoire du poids »*. On mesure dans le sang le poids des chromosomes : le poids normal est connu, le poids pour une grossesse gémellaire l'est également. Lorsque le poids est trop élevé, c'est qu'il y a probablement une trisomie 21. Elle précise également qu'il s'agit uniquement de *« l'étude de quelques chromosomes »*.

Plusieurs paramètres influencent l'explication donnée à chaque patiente. Il faut tenir compte de son niveau de risque. *« On rediscute quand même pour celles entre 1/50*

et 1/250 de la possibilité de réaliser quand même un examen invasif d'emblée, si elles le souhaitent, en donnant les avantages et les inconvénients pour chaque technique ». Tandis que les patientes en dessous de 1/250 n'auront logiquement que l'information sur le DPNI. Pour une sage-femme, il est important que les patientes comprennent « qu'avec le DPNI, on est à la frontière entre le dépistage et le diagnostic, on est presque sur du diagnostic mais qu'il reste un tout petit pourcentage d'incertitude. [...] C'est-à-dire qu'on est au-delà de 99 %, mais qu'il y a toujours une petite part d'incertitude ». Une sage-femme ajoute également : « je leur dis que c'est une recherche sur le placenta, par rapport aux risques de faux positif ». Cela est notamment dû à une éventuelle mosaïque entre le placenta et le fœtus.

Plusieurs sages-femmes expliquent qu'il faut également regarder l'âge, les paramètres échographiques et biologiques influençant le calcul de risque. Elles portent attention à la qualité des clichés échographiques, la mesure de la nuque par rapport à la LCC, la valeur des MoM. Elles regardent également d'autres éléments qui ne sont pas pris en compte dans le calcul du risque de T21, tels que : la présence des os propres du nez, le doppler du ductus venosus, s'ils ont été faits. « Je pense qu'on essaye de rester totalement objectif dans notre entretien. Mais néanmoins, on va aller étudier de près les examens qui ont abouti à ce calcul de risque. Ça veut dire l'échographie [...] les dosages hormonaux ». Avec des MoM classiques et une échographie bien faite avec une CN normale, une sage-femme dit : « moi je sais que je pense potentiellement les orienter sur le DPNI, en insistant simplement plus sur le délai de rendu de résultat qui sera un peu plus long si on doit passer par une confirmation ». Puis elle ajoute : « mais c'est vrai que si j'ai une nuque non-interprétable, ou des MoM un petit peu atypiques, une HCG un petit peu élevée avec une PAPP-A un peu basse, une nuque limite, on va forcément avoir un discours un peu plus dirigé, par exemple sur un geste invasif. Mais on voit bien qu'en pratique, les femmes sont presque toutes demandeuses d'un DPNI, plus que d'un geste invasif ». Et même en dessous de 1/250, l'explication fournie par le professionnel peut varier simplement selon le niveau de risque : « une dame qui hésite et qui est à 1/999, je ne vais peut-être pas la pousser de la même façon qu'une dame qui est à 1/260 ». Comme vu précédemment, la différence entre le dépistage de la trisomie 21 avant et après les recommandations de la HAS, est parfois rappelée aux patientes à risque intermédiaire dans le but de les rassurer. Concernant la fiabilité du test, les sages-femmes ne donnent pas davantage de détails, comme par exemple l'influence de la fraction fœtale, sauf si la

patiente a des questions. Celle-ci ne figure d'ailleurs pas sur tous les comptes-rendus de résultats de DPNI, selon le laboratoire effectuant l'analyse.

De plus, une sage-femme explique qu'elle reparle toujours avec les patientes au sujet de la trisomie 21. *« Je pense que dans le dépistage c'est indispensable de savoir si les gens savent ce que c'est que la trisomie 21. [...] Parfois quand on voit des patientes qui viennent pour un résultat positif de marqueurs sériques, elles n'ont pas très bien compris. Elles te disent parfois que c'est un handicap, mais ça représente finalement presque un peu tous les handicaps, ce n'est pas forcément ciblé sur la trisomie 21 »*. Cela semble important que les patientes commencent par savoir quelle est la maladie recherchée avant de savoir comment le dépistage est fait.

Concernant le rendu des résultats, ceux-ci sont toujours donnés au téléphone, sauf si la patiente ne le souhaite pas. Selon les sages-femmes, cela n'est pas un problème, et c'est la meilleure alternative. Une sage-femme explique justement : *« c'est difficile d'aller dire aux secrétaires de les appeler pour leur donner un RDV. Elles savent ce qu'on cherche. [...] Je pense que l'annonce téléphonique, ce n'est pas un problème, à mon sens, si ça a été préparé. Après on pourrait dire on va rendre tous les normaux par téléphone et puis les anormaux... Alors dès lors qu'on la convoque elle saura déjà que ce n'est pas normal »*. En revanche il faut rester vigilant au téléphone et ne pas hésiter à s'adapter en fonction de la patiente et de sa réaction : *« je pense juste que si on sent qu'au téléphone il y a quelque chose qui n'est pas compris, ou que si on annonce un résultat positif, il faut être en mesure de recevoir la femme le jour même en consultation »*. Normalement, chaque patiente récupère sa feuille de résultat de DPNI, à sa prochaine consultation.

Pour conclure, l'explication donnée aux patientes concerne le déroulement du dépistage, les tests possibles et les avantages et les inconvénients de chacun. Elle s'adapte à chaque patiente en fonction de leur niveau de risque, mais également d'autres paramètres tels que la qualité des clichés échographiques, la valeur des MoM... Une sage-femme rappelle qu'il est important de reprendre avec la femme ce qu'est la trisomie 21. Enfin, les résultats sont toujours communiqués par téléphone, c'est le moyen qui semble le mieux adapté par les professionnels de santé. De plus, une sage-femme rappelle, à juste titre, qu'en tant que professionnel de santé, *« il est clair, que l'on a un rôle déterminant dans la décision que va prendre la femme »*. Il est important de fournir des explications adaptées à chaque patiente selon les différents paramètres listés.

2.2.2 Les patientes

2.2.2.1 Caractéristiques de la population

Sept patientes sont interrogées entre le 24/10/2017 et le 12/02/2018. L'enquête se déroule en deux parties, la première après la prescription du DPNI et avant le résultat de celui-ci et la seconde après ce résultat. Les premiers entretiens durent entre 32 minutes et 1 heure 10 minutes. Quatre patientes se sont déplacées jusqu'au CHB, les trois autres sont faits par téléphone, dont un en deux temps. Le second entretien se déroule au téléphone et dure entre 4 minutes et 10 minutes 30. Seules six patientes ont passé ce deuxième entretien. Pour l'une d'elle, la grossesse s'est malheureusement arrêtée quelques jours après avoir reçu son résultat de DPNI.

Entre Octobre 2017 et Février 2018, quinze patientes ont accepté d'être contactées afin de réaliser un entretien. Sept patientes ont pu être interrogées. Parmi les huit autres, quatre n'ont jamais répondu, deux patientes ne parlent pas français et personne n'a pu venir avec elle pour traduire. De plus, une patiente a répondu trop tard après avoir reçu son résultat, et la dernière n'avait pas beaucoup de disponibilité pour l'entretien et aucun moment n'a été trouvé pour réaliser celui-ci (cf figure 4).

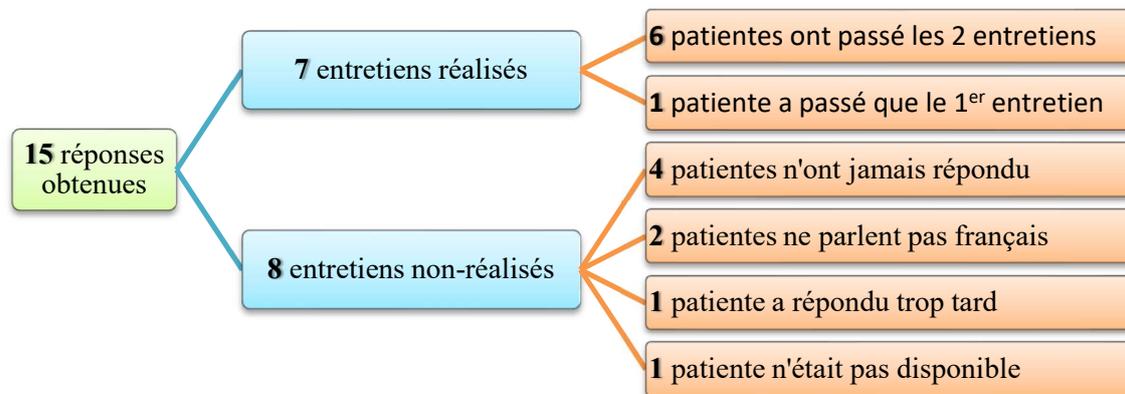


Figure 4 : Répartition des patientes ayant donné leur consentement pour participer à l'enquête

Les caractéristiques des patientes interrogées dans le cadre de cette étude sont répertoriées dans le tableau 1 ci-dessous :

Risque estimé de T21	Age	Terme (SA)	Parité / Gestité	Précédents dépistages	T21 dans l'entourage	Etudes / métier	Résultat DPNI	2 ^{ème} entretien téléphonique	Lieu de suivi	Prise en charge financière
TC T1 : 1/81	37	16 + 4	G4 P2	> 1/1000	Non	Bac + 1 / profession non-médicale	Négatif	Non-fait	CHB	Par la patiente
TC T1 : 1/139	37	15 + 4	G3 P2	> 1/1000	Cadre professionnel	Bac + 1 / profession paramédicale	Négatif	Fait <u>avant</u> le prochain RDV de suivi de grossesse	Extérieur	Partenariat avec le CHB
TC T1 : 1/158	37	16	G2 P1	Amniocentèse normale	Non	Bac + 4 / profession non-médicale	Echec puis négatif	Fait <u>après</u> le prochain RDV de suivi de grossesse	Extérieur	Partenariat avec le CHB
TC T1 : 1/293	30	17 + 6	G2 P1	> 1/1000	Non	Bac + 5 (DUT génie biologique) / profession non-médicale	Négatif	Fait <u>avant</u> le prochain RDV de suivi de grossesse	CHB	Partenariat avec le CHB
TC T1 : 1/500	33	16 + 5	G2 P1	> 1/1000	Non	Bac + 3 / profession non médicale	Négatif	Fait <u>avant</u> le prochain RDV de suivi de grossesse	CHB	Par une mutuelle
TSI T2 : 1/581	37	20 + 2	G3 P2	> 1/1000	Cadre familial	Bac + 3 / profession non médicale	Négatif	Fait <u>après</u> le prochain RDV de suivi de grossesse	CHB	Partenariat avec le CHB
TC T1 : 1/799	37	15	G3 P2	> 1/1000	Cadre professionnel	Bac = 5 / profession paramédicale	Négatif	Fait <u>après</u> le prochain RDV de suivi de grossesse	Extérieur	Partenariat avec le CHB

TC T1 = Test Combiné du T1 / TSI T2 = Test Séquentiel Intégré du T2

Tableau 1 : Résumé des principales caractéristiques des patientes

Les sept patientes interrogées ont entre 30 et 37 ans, sont de futures deuxième ou troisième paires. Elles ont toutes déjà fait le dépistage de la trisomie 21 pour leur(s) précédente(s) grossesse(s). Seule l'une d'elle a déjà été placée dans un groupe à risque et a alors bénéficié d'une amniocentèse pour sa première grossesse. Seulement une patiente connaît une personne atteinte de trisomie 21 dans sa famille, deux autres ont déjà travaillé avec des personnes atteintes de cette maladie, les autres n'en connaissent pas. Elles ont un niveau d'étude compris entre bac + 1 et bac + 5. Toutes les patientes ont un emploi au moment de l'entretien, aucune ne travaille comme gynécologue-obstétricienne ou sage-femme. Néanmoins, certaines ont fait des études scientifiques (DUT génie biologique, école d'ostéopathie) ou travaillent dans le secteur de la santé (aide-soignante, ostéopathe). Le terme de leur grossesse au moment du premier entretien est compris entre 15 SA et 20 SA et 2 jours. Le risque estimé de trisomie 21 est compris entre 1/799 et 1/81. Trois patientes appartiennent à un groupe à risque élevé de trisomie 21, avec des risques de

1/81, 1/139 et 1/158. Les quatre autres patientes appartiennent à un groupe à risque intermédiaire, avec des risques de 1/293, 1/500, 1/581 et 1/799. Toutes ont bénéficié du test combiné du premier trimestre, sauf une qui a fait le test séquentiel intégré. Toutes ont fait le DPNI, l'une d'elle a dû le refaire car son prélèvement est revenu en échec. Les résultats sont tous revenus négatifs. Au moment de l'entretien téléphonique, sur les six patientes qui l'ont fait, aucune patiente n'avait reçu son compte-rendu de résultat. Celui-ci a probablement été réalisé trop tôt pour trois patientes puisqu'elles n'avaient pas encore eu de rendez-vous de suivi de grossesse. Deux d'entre elles sont suivies au CHB. Les trois autres patientes ont déjà eu leur rendez-vous de suivi de grossesse, mais on ne leur a pas remis le compte-rendu de leur résultat de DPNI. Parmi elles, seulement une est suivie au CHB.

2.2.2.2 *Connaissance de la trisomie 21*

Quand les patientes parlent de la trisomie 21, elles évoquent globalement un « handicap important » ou « lourd », une « maladie » ou « déficience mentale », un « retard mental ». Elles en ont toutes déjà entendu parler, elles mentionnent également une « apparence physique » et un « faciès particulier et reconnaissable ». La notion de trisomie 21 reste vague pour la plupart des patientes, toutes parlent de l'apparence physique caractéristique d'un individu porteur et du retard mental associé. Le nom de ce handicap leur est à la fois familier et étranger puisqu'elles ont dans l'ensemble du mal à définir de quoi il s'agit. « Je connais de nom. Je sais plus ou moins les symptômes. Après, je n'y ai jamais été confrontée. » Une patiente a confié que ce n'est pas évident d'expliquer ce qu'est la trisomie 21, « ma fille m'a demandé ce qu'était la trisomie, et... c'est très dur de mettre des mots dessus. » Pour chaque patiente qui a accepté de faire cet entretien, il n'était pas évident de définir ce handicap, elles cherchent souvent leurs mots, et le ton de la voix est fréquemment hésitant.

Néanmoins, certaines patientes apportent quelques précisions supplémentaires. Elles disent qu'il s'agit d'une « maladie chromosomique » voire d'une « anomalie génétique », mais cette notion reste plutôt vague en général : « c'est, le... le chromosome 21 qui a trois X, si je me trompe pas ? ». Ainsi, elles ont parfois connaissance qu'il s'agit d'une anomalie chromosomique, mais cette notion est souvent floue et la confusion entre anomalie génétique et chromosomique est fréquente.

Deux patientes peuvent cependant en expliquer davantage. L'une d'elles côtoie des personnes atteintes de trisomie 21 dans son travail. Elle sait que l'espérance de vie est diminuée. Une autre ayant fait des recherches sur internet, sait qu'il peut y avoir beaucoup de maladies associées : *« je n'en savais pas plus, du coup je suis allée voir sur internet. C'est vrai que la liste des maladies possibles, ça fait un peu peur »*. Ces patientes qui en savent un peu plus sur la trisomie 21 travaillent au contact de personnes atteintes de ce handicap ou sont allées chercher davantage d'informations, le plus souvent sur internet.

Deux patientes ont également évoqué l'éventuel accueil d'un enfant atteint de ce handicap. Celle qui a fait des recherches sur internet explique qu'elle a réfléchi aux conséquences que pouvaient avoir le dépistage dès sa première grossesse. Elle parle de la trisomie comme d'un handicap ayant des conséquences sur leur vie, mais aussi sur celle de leur entourage : *« on s'est dit : « on fait un dépistage pour la trisomie, mais s'il est trisomique qu'est-ce qu'on fait ? »*. *Ce qui ne change pas le choc de la nouvelle. Mais c'est bien de réfléchir avant aux conséquences sur notre vie, celle des autres, de notre entourage, ce n'est pas que nous. »* La patiente qui a dans sa famille une personne trisomique a surtout parlé de la lourdeur du handicap et de la prise en charge pesante pour les parents. *« C'est une maladie lourde je pense, à supporter par les parents (insiste sur le mot "lourde"). [...] la tante de mon mari elle est toujours... tout tourne autour de cette maladie. [...] Quand il est bébé ça va, mais après quand il grandit, c'est lourd à supporter par les parents. »* C'est d'ailleurs le seul aspect de la trisomie 21 qu'elle a évoqué. En côtoyant quelqu'un atteint de cette maladie, c'est la seule chose qui lui venait à l'esprit et surtout qui la préoccupait : c'est-à-dire la prise en charge difficile de cet enfant handicapé, à court comme à long terme.

Enfin certaines patientes trouvent que l'information sur la trisomie 21 n'est pas suffisante. L'une d'elle estime ne pas avoir eu assez d'explications. Elle aurait aimé en apprendre davantage en consultation *« sur la trisomie, pour savoir aussi si on est sûr ou pas de faire le DPNI. De vraiment se dire, voilà si j'ai un enfant trisomique, voilà ce que ... ce qui risque de lui arriver. Et donc, de se dire oui, je veux vraiment faire ce test, parce que j'ai besoin de savoir de toute façon, parce que je ne me sens pas capable d'assumer ça derrière. Ou alors, on se dit, oui, la trisomie 21, je me sens capable de l'assumer. [...] Mais de savoir, et en fonction, on sait si le DPNI on va le faire ou pas »*. En effet, il

semble logique et important de connaître ce qui est recherché avant de décider de faire un dépistage.

En résumé, les connaissances sur la trisomie 21 restent d'ordre général. De plus, elles sont souvent évoquées sur un ton hésitant, les mots viennent difficilement. L'apparence physique et le retard mental sont le plus souvent cités. Peu de patientes en savent davantage et certaines auraient souhaité plus d'information de la part des professionnels de santé. Qu'en est-il des connaissances sur le dépistage de la trisomie 21 et sur le DPNI ?

2.2.2.3 Connaissance du dépistage

- Connaissance sur le schéma général du dépistage de la trisomie 21

Toutes les patientes comprennent globalement que l'âge, la clarté de nuque et les marqueurs sériques sont pris en compte dans le calcul de risque de trisomie 21. Par exemple, une patiente explique : *« j'ai demandé comment était calculé le risque. Parce que je savais qu'il y avait la clarté nucale, les tranches d'âge [...] Et on m'a dit que c'était peut-être c'est les hormones »*. Cette notion, reprise par la sage-femme lors de l'entretien pré-DPNI, est plutôt claire. Toutes les patientes expliquent que c'est l'âge qui les a faites basculer dans une catégorie à risque (élevé ou intermédiaire selon les patientes).

Les patientes sont en général prévenues dès le début de toutes les étapes constituant le dépistage : *« quand elle m'a prescrit le dépistage tout au début, la sage-femme m'avait déjà expliqué qu'il y avait des nouveaux barèmes et qu'il y avait le groupe intermédiaire et le groupe élevé et que je risquais d'avoir une convocation pour m'expliquer si j'étais dans un de ces groupes, et ce qu'il fallait faire. Elle m'avait un peu expliqué »*. Quelques patientes ne connaissent pas l'existence du DPNI avant qu'on leur en parle à l'entretien pré-DPNI. *« On ne nous en parle pas quand on fait la première échographie. On nous en parle que là ! On n'en a pas du tout parlé pour ma première grossesse, vu que c'était bon. Et là, ça devient vraiment concret. »* Quand on lui demande si elle avait voulu, en amont, plus d'informations à propos de l'ensemble du dépistage de la trisomie 21, elle répond : *« oui, je pense. Même si au final, on finit avec un résultat comme pour ma première grossesse à 1/8500. C'est très haut, enfin, c'est bien. Mais au*

moins on sait ! » Et elle termine en expliquant que cela peut aussi permettre d'apporter un soutien à des copines qui feraient le dépistage. Toutes les patientes ayant eu des explications complètes dès la prescription des MSM (du test combiné, jusqu'à l'amniocentèse, en passant par le DPNI) ont apprécié pouvoir être informées dès le début du dépistage. « *Elle nous a déjà parlé de l'amniocentèse, du DPNI, si jamais les marqueurs sériques revenaient pas bon. Elle nous a dit que de toute façon s'il n'y avait pas de soucis, elle ne nous appelait pas. S'il y avait un souci, elle nous appelait. Bon c'est vrai que quand elle appelle, on se dit tout de suite qu'il y a un souci* ». Une autre patiente tient un discours similaire, « *lors du premier examen, elle m'a déjà parlé, sur ce deuxième examen (le DPNI). Donc quand on me l'a annoncé par téléphone, franchement, ça ne m'a pas perturbé, parce que je m'y attendais* ». Cela souligne clairement l'importance d'offrir une information complète sur le dépistage et de préparer à l'annonce du résultat pour toutes les femmes. De ce fait, les patientes sont dans de meilleures dispositions pour recevoir un résultat les plaçant dans un groupe à risque de trisomie 21.

Concernant les examens proposés à la suite d'une estimation de risque élevé de trisomie 21, toutes les patientes savent en général qu'elles peuvent avoir accès à l'amniocentèse. Mais quelques-unes n'en sont pas certaines : « *je me doutais que selon le résultat de la prise de sang, ils m'auraient dit oui ou non s'ils m'orientaient vers l'amniocentèse* ». Elles comprennent que l'amniocentèse est une technique invasive comportant un risque de fausse couche. Mais elles n'en sont pas toujours sûres, et ce risque est plus ou moins important selon les patientes : *un risque de fausse couche sur trois, enfin je ne sais plus ce qu'il m'a dit* ». Alors qu'une patiente qui, en plus des rendez-vous médicaux, a fait énormément de recherches sur internet a su expliquer précisément : « *il y a entre 0,5 et 1 pourcent de fausse couche. Après il y a le risque d'infection aussi sur l'amniocentèse. Après, si c'est positif (le DPNI) de toute façon, c'est un risque qu'il faut prendre* ». Elle appartient au groupe à risque élevé de trisomie 21 (1/81) et est plutôt stressée par sa situation. De ce fait, elle connaît relativement bien tout le déroulement du dépistage, les risques de chaque examen, leurs avantages et inconvénients.

La plupart des patientes savent que rien n'est obligatoire dans le dépistage, sauf deux. « *Je pensais que c'était obligatoire, qu'on le faisait pour tout le monde* ». Pour une autre femme, « *c'est juste une question de principe, faire le test, parce qu'il est obligatoire, pour la suite logique des choses* ». Cependant, elles expliquent souvent qu'elles trouvent que la prise de sang avec les marqueurs sériques est assez systématique.

« Je me suis dit, oui, on va faire la prise de sang pour la toxo. On va faire celle-là aussi. Moi je suis allée au labo comme ça (petit rire). C'était une prise de sang comme une autre. » Il y a une certaine légèreté dans l'explication de cette patiente. Le dépistage s'ancre dans une certaine routine en début de grossesse, sans que cela conduise à d'autres questionnements. Une autre patiente a également dit que « après ça fait un peu partie du package des prises de sang à faire les premiers mois. Pour ma part, je n'ai pas tant questionné. Il y avait toute une liste à faire. Entre le fer, il a fallu aussi refaire le VIH, tout ça [...] on a l'impression que les premiers mois, vous avez toutes ces prises de sang à faire. On ne fait pas trop la distinction (entre les bilans obligatoires et facultatifs), elles font partie de l'ordonnance ». Tout le bilan du début de grossesse se fait souvent au même moment que les MSM, et peut être prescrit sur la même ordonnance. Cela n'aide pas les patientes à faire la différence et à réaliser qu'elles font également le dépistage de la trisomie 21 en début de grossesse. En revanche, elles savent toutes qu'elles peuvent décider d'arrêter le dépistage à n'importe quel moment.

Ainsi les patientes regrettent de ne pas avoir eu davantage d'explications sur le déroulement du dépistage en tout début de grossesse. On note que les patientes ayant eu toutes ces explications dès le départ l'ont appréciées. Néanmoins, une confusion persiste quant au caractère facultatif de ce dépistage. L'information donnée sur celui-ci semble noyée parmi d'autres et la prise de sang des MSM se confond avec toutes celles systématiques en début de grossesse. Cependant, au moment de l'étude, les femmes connaissent globalement les critères permettant de calculer un risque de T21. Elles savent qu'une amniocentèse est possible selon les cas, et que cet examen comporte un risque. Pas toutes les patientes sont informées au début de leur grossesse de l'introduction d'un nouveau test, et de l'apparition du groupe à risque intermédiaire. Qu'en est-il de leur connaissance sur le test avec l'ADN libre circulant après l'entretien pré-DPNI ?

- Connaissances sur le dépistage par analyse de l'ADN libre circulant (communément appelé DPNI)

Toutes comprennent qu'il s'agit d'un dépistage dont la fiabilité est élevée. En parlant du DPNI, l'une d'elle dit simplement que c'est « une prise de sang un peu plus approfondie que la première, plus précise que la première ».

Mais certaines sont en mesure d'apporter plus de précision : « à partir d'un certain stade, il y a un pourcentage d'ADN fœtal qui est dans mon sang. Donc, dans la prise de sang, on pèse l'ADN, enfin les chromosomes. Et, en gros, si c'est un poids qui est pas normal, enfin qui est au-dessus, on suppose qu'il y a un chromosome en plus. Et éventuellement, ça peut détecter la trisomie 13 et 18. » Une autre patiente résume bien le DPNI en expliquant : « ils vont rechercher les chromosomes 18, 21 et 13, je crois. [...] Pour voir si ces maladies-là sont détectables dans mon sang, dû au rejet du placenta, c'est ça ? [...] Ils vont analyser juste la quantité. Si elle est très importante ou pas. Mais ils ne vont pas analyser justement le chromosome en question ». Une troisième parle des résultats et du risque de faux positifs : « il peut aussi y avoir des faux positifs. Toute façon dans le cas où c'est positif, il faut faire l'amniocentèse pour s'assurer que ce ne soit pas un faux positif. Et l'amniocentèse, c'est là où on va savoir ce qui pêche ». Deux de ces patientes sont très stressées par leur résultat de test combiné. Pourtant, elles n'ont pas le même niveau de risque. L'une appartient à un groupe à risque élevé de trisomie 21 (1/81), tandis que l'autre appartient à un groupe à risque intermédiaire (1/293). De plus, du fait de leur état émotionnel, elles ont toutes deux cherchées beaucoup d'informations sur internet. La troisième patiente n'a pas un risque élevé puisqu'il est estimé à 1/500 et semble moins stressée. En revanche, elle ne peut bénéficier du remboursement par l'hôpital et est en attente d'une réponse de sa mutuelle au moment de l'entretien. Le prix de ce test étant élevé, on peut également supposer que la patiente retienne plus d'informations à ce sujet. D'ailleurs, la patiente ayant un risque estimé à 1/81 paye le DPNI par ses propres moyens.

Mais toutes les patientes ne sont pas capables de donner autant de précisions sur le DPNI. Quelques patientes ne se préoccupent guère de la technique d'analyse de l'ADN libre circulant, ce qui est important c'est « le déroulement du dépistage plutôt que la technique, on s'en fou un peu ». Mais elles comprennent le schéma global du dépistage : test combiné puis DPNI si risque intermédiaire ou élevé puis amniocentèse si résultat positif. C'est notamment le cas de la patiente qui a eu une amniocentèse pour sa première grossesse : « c'est vrai que je n'ai pas forcément posé de questions, ayant connu l'amniocentèse, je parlais sur le fait qu'un prélèvement sanguin était plus simple. Après elle n'est pas rentrée dans les détails ». Tout au long de l'entretien, cette patiente attache plus d'importance au déroulement du dépistage qu'à la technique d'analyse de l'ADN libre circulant. Pour elle, il est plus important de connaître le but de ce dépistage, ce qu'on

recherche et les conséquences en fonction des résultats, plutôt que la manière dont le test est réalisé.

Néanmoins, certaines confusions persistent à propos du test à l'ADNlc. Trois patientes pensent qu'un caryotype est réalisé grâce au DPNI, car elles croient « *qu'ils analysent les chromosomes* ». Mais c'est en réalité la quantité d'ADN de certains chromosomes qui est analysée, et cette notion n'est pas évidente à comprendre pour les patientes. L'une d'elle relate : « *on a fait une prise de sang et on va voir si, grâce à différentes cellules mon enfant est porteur, et si je suis peut-être porteuse aussi, et si mon enfant est atteint de trisomie, alors soit 21, mais il y a aussi les différentes trisomies possibles* ». Elle doit probablement penser que la trisomie 21 est héréditaire, or cela l'est seulement dans de très rares cas. Selon les patientes, il est parfois difficile de comprendre certaines notions quant au DPNI et à la T21. Il semble que toutes ces patientes n'ont pas fait d'études scientifiques, en conséquent elles ne sont pas familières avec ce sujet.

Concernant le résultat du DPNI, aucune patiente n'a de souci à les comprendre. Ils sont tous négatifs et elles n'ont donc pas d'autres questions. « *Il y a deux possibilités, soit positif, ou négatif, et donc c'est en fonction, s'il est positif, on fera une miocentèse.* » Elles auraient pu avoir plus d'interrogations s'il avait été positif, mais « *à partir du moment où c'était négatif, c'était bon* ».

Une patiente affirme que le DPNI est proposé aux femmes ayant un risque jusqu'à 1/1000 pour faire des statistiques. Elle pense aussi qu'elle allait attendre un mois et demi pour avoir les résultats, car des personnes qu'elle a côtoyées lui ont dit « *ça m'a bousillé un mois et demi de grossesse* ».

L'information donnée à chaque patiente lors de l'entretien pré-DPNI est globalement similaire. Pourtant, certaines différences sont observables dans leur compréhension de ce test. Si toutes comprennent que le DPNI a une fiabilité très élevée, le reste des connaissances est disparate. Plusieurs facteurs peuvent l'influencer :

- Le niveau de stress, les poussant parfois à faire des recherches complémentaires notamment sur internet ;
- Le remboursement ou pas du DPNI, si la patiente doit payer elle-même son test, peut-être qu'elle retient davantage d'informations ;
- Le niveau de risque, au plus il est élevé, au plus la patiente retient les informations données ;

- Le métier et les études faites par les patientes peuvent parfois aider à comprendre certains points du dépistage ;
- L'entourage et les informations qu'elles peuvent recevoir sur le dépistage par d'autres personnes que des professionnels au décours de discussions.

En revanche aucune patiente n'éprouve de difficultés à comprendre le résultat de son DPNI. Cependant, ceux-ci sont tous négatifs. Mais un résultat positif pourrait susciter davantage d'interrogations.

- **Différence entre dépistage et diagnostic**

Les patientes ont du mal à faire la différence entre ces deux termes. Dans l'ensemble il apparaît que le dépistage n'est pas un test sûr tandis que le diagnostic l'est. Une patiente a simplement et justement dit que « *un diagnostic c'est quand c'est sûr* ». Mais les explications sont souvent imprécises et approximatives « *Un dépistage c'est quand on va chercher la maladie, c'est ça ? Et un diagnostic, je pense que la maladie y est déjà, donc c'est faire, heu, une recherche un peu approfondie.* » Une autre explique similairement : « *Dépistage je pense que c'est la recherche de la maladie, c'est le commencement. Et le diagnostic, c'est le résultat de cette recherche. Mais tout combiné, le diagnostic c'est le résultat de tous ces examens* ». Tout n'est pas complètement faux dans ces explications, mais les mots sont difficiles à trouver, et les patientes hésitent : « *dépistage, c'est qu'on cherche, heu, s'il y a un... on va dire un problème, enfin un risque d'avoir la trisomie. Et le diagnostic il va plus poser (rire), les mots ne sont pas toujours faciles (en riant), il va plutôt vraiment avérer si le risque est présent ou pas. [...] Avec le DPNI on dé-piste (ton hésitant), pour moi c'est plutôt un dépistage* ». La différence entre dépistage et diagnostic est globalement comprise mais difficile à expliquer pour les femmes.

Cependant, deux patientes pensent que le DPNI est un diagnostic : « *dépistage on est sûr au moins, et diagnostic c'est juste un avis* ». Plus précisément, la deuxième pense que le DPNI est à la fois un dépistage et un diagnostic : « *le dépistage je dirais que c'est plutôt le test. Et le diagnostic c'est plutôt le résultat, moi je le vois comme ça. (Le DPNI) je l'ai considéré plutôt comme un dépistage et les résultats (du DPNI) plutôt le*

diagnostic ». Cela confirme le fait que ce sont des notions floues et que les patientes ne sont pas familières avec ce vocabulaire.

Finalement, les patientes pensent qu'il est important de donner les explications sur toutes les étapes du dépistage dès le début de la grossesse. Il faut insister sur le caractère facultatif de ce dépistage et bien le différencier des autres examens proposés également en début de grossesse. Elles savent globalement comment est calculé le risque de trisomie 21 et qu'une amniocentèse est parfois possible mais qu'elle comporte des risques. De plus toutes les patientes s'accordent à dire que le DPNI est un test très fiable. Néanmoins, si certaines patientes comprennent bien le pourquoi de ce test, elles ne s'intéressent guère à la manière dont ce test est réalisé. Le niveau de compréhension est également différent selon les patientes. En revanche, aucune n'exprime de difficultés à comprendre les résultats du DPNI. Enfin, la différence entre dépistage et diagnostic reste floue pour les patientes, même si certaines en comprennent l'idée générale. Sont alors questionnées les différentes sources d'informations à la disposition des patientes, afin de se renseigner au sujet du dépistage de la trisomie 21.

2.2.2.4 Sources d'informations pour avoir ces connaissances

- Par l'information délivrée par les professionnels

La principale source d'information provient majoritairement des professionnels de santé : gynécologues et sages-femmes. Les patientes apprécient pouvoir rencontrer un professionnel avant de réaliser le DPNI, cela permet notamment de poser des questions. *« Le DPNI je pense que c'est bien que la sage-femme nous l'explique de vive voix, plutôt que de le lire. Quand il y a des questions, elles sont venues au fur et à mesure si on en avait. »* En effet, cela favorise également un échange direct entre la patiente et le professionnel, afin d'encourager la discussion et d'exposer les questions des patientes et des couples.

Il n'y a pas que la sage-femme chargée de l'entretien pré-DPNI au CHB qui délivre une information à propos de ce test basé sur la recherche de l'ADN libre circulant. Il y a bien sûr la personne qui prescrit le dépistage combiné du premier trimestre, c'est souvent celle qui fait l'échographie du T1 avec la mesure de la clarté de nuque. Cette personne peut être un professionnel ne travaillant pas au CHB et y adressant sa patiente

pour qu'elle puisse avoir accès au DPNI. Le professionnel prescripteur des marqueurs sériques maternels reçoit les résultats du dépistage de la trisomie 21. Lorsque ceux-ci classent la patiente dans un groupe à risque intermédiaire ou élevé de T21, il est chargé de lui téléphoner pour lui expliquer son résultat.

Dans certaines situations, d'autres personnes sont amenées à donner des explications sur ce dépistage. Une patiente angoissée par ses résultats du test combiné du premier trimestre (risque estimé à 1/81), et n'ayant pas encore eu son entretien pré-DPNI, profite d'un rendez-vous avec son médecin généraliste pour lui poser des questions par rapport à son résultat. *« Je me dis qu'il nous connaît bien, c'est notre médecin de famille, je vais lui en parler un peu. Alors ce n'est pas un professionnel non plus au niveau grossesse. [...] Enfin, il n'a pas été rassurant non plus, on est sorti de là, on s'est dit : c'est foutu ... »* A la suite de cette consultation, la patiente n'a pas eu beaucoup d'informations supplémentaires, et finalement, cela n'a pas diminué son angoisse. Cette patiente n'a pas pu bénéficier du remboursement du DPNI, et souhaite attendre le moins possible pour avoir son résultat. Elle est donc allée directement à Biomnis à Lyon, pour se faire prélever. Elle a eu un entretien un généticien à cette occasion. En somme, elle a rencontré quatre personnes concernant le dépistage de la trisomie 21, sans compter la sage-femme chargée de son suivi mensuel. En effet, les patientes sont souvent amenées à rencontrer au moins deux personnes différentes concernant le dépistage, sinon plus. Néanmoins, aucune n'a confié que cela lui posait un problème. Simplement, une patiente exprime sa satisfaction après avoir retrouvé la sage-femme qui lui avait fait sa première échographie lors de son entretien pré-DPNI : *« je pense que ce n'est pas plus mal, parce que du coup elle me connaissait déjà »*. Une autre patiente a apprécié pouvoir rencontrer des professionnels de santé (gynécologue et sage-femme) à plusieurs reprises car : *« je suis un peu plus rassurée, oui. Moi, plus j'en parle avec les médecins, enfin avec les professionnels et mieux c'est pour moi, ça me rassure »*.

Certaines patientes disent qu'elles ne voient pas l'intérêt d'avoir d'autres sources d'informations, comme internet, car l'explication fournie par la sage-femme est complète et suffisante. *« Je n'ai pas envie de me mettre sur internet. Je sais que si je vais sur des forums, où il y a de tout, ce sera du stress en plus. Je me dis que la sage-femme m'a bien expliqué. »* Pour d'autres, malgré de bonnes explications de la part de la sage-femme, elles sont aussi allées chercher sur internet : *« j'ai regardé un peu sur internet les explications. Mais elle m'avait déjà bien expliqué la sage-femme »*.

Une information bien faite, est celle où la patiente comprend toutes les données nécessaires à son choix, mais où elle n'est pas influencée afin d'effectuer celui-ci. Dans l'ensemble, aucune patiente ne s'est sentie obligée de faire le DPNI. L'une d'elle a quand même exprimé son regret de ne pas avoir entendu une opinion plus tranchée de la part du professionnel de santé : *« elle m'a dit, c'est une décision à vous de voir le pour et le contre. Elle ne m'a pas plus influencée que ça. [...] Justement, je voulais qu'elle m'oriente sur quelque chose qui parait soit impératif, enfin pas impératif, mais qui parait quand même à déconseiller plus logiquement, ou à conseiller ».*

De plus quelques patientes trouvent important que le professionnel de santé se mette à leur portée et à leur niveau pour délivrer l'information de manière optimale, et faciliter sa compréhension : *« elle a su m'expliquer avec des mots simples ».* Ainsi les patientes se sentent entendues, plus à l'aise, et sont libres de pouvoir poser leurs questions plus facilement. *« C'était très clair. Je pense qu'elle a bien jugé notre niveau de connaissance et elle nous a parlés très clairement, en nous mettant à l'aise, si on avait des questions à poser. »* Une autre patiente ajoute à propos de la sage-femme qui a fait son entretien pré-DPNI : *« elle a su répondre à mes questions. Mais je pense que l'outil, le papier qu'on nous donne au début de la consultation avec la sage-femme, c'est très bien ».* Globalement, les patientes sont satisfaites de l'explication délivrée par les professionnels de santé.

Normalement la sage-femme donne à chaque patiente une feuille d'information lors de l'entretien pré-DPNI : « Notice d'information concernant le dépistage prénatal non-invasif de la trisomie 21 » disponible en annexe XI. Mais seules cinq patientes sur sept reçoivent cette feuille en consultation. Parmi ces patientes, toutes apprécient ce document car *« elle explique bien »*, ou encore : *« la feuille, ça c'était bien, puis c'est bien expliqué. Ils disent bien justement que ce n'est pas sûr à 100 % ».* Les patientes prennent le temps de lire ce document, souvent avec leur conjoint : *« elle nous a donné une feuille qu'on a lue tous les deux ».* Sauf une pour laquelle les informations reçues en consultation suffisent et qui n'a que relu brièvement cette feuille d'information : *« c'est vrai que tout est clair au rendez-vous, elle m'a bien expliqué. Donc je ne voulais pas aller dans les détails, j'ai lu un petit peu le document, mais voilà ».* Une patiente reconnaît que ça l'a aidé afin d'expliquer le DPNI à son entourage, et pour retrouver des informations qu'elle peut avoir oubliées lors de l'entretien. *« Je trouve aussi que c'est bien pour nos parents, pour retranscrire l'entretien. Et pour se dire « est-ce que j'ai bien tout*

entendu ? » aussi, parce que c'est vrai que quand on est émotionnellement... quand psychologiquement c'est très dur, peut-être qu'on entend que les choses négatives ou que les chose qui vont nous rassurer. Au moins, c'est tout écrit dessus. » En revanche, toutes les patientes ont une fiche d'attestation d'information et de consentement, indispensable à la réalisation du DPNI. Celle du laboratoire Eurofins Biomnis est disponible en annexe XII. Une patiente qui n'a pas la feuille d'information délivrée par le CHB affirme que les explications contenues sur la feuille de consentement a permis de compléter ce qu'elle a appris lors sa consultation pré-DPNI : *« avec la sage-femme on n'a pas trop évoqué l'éventualité d'un échec. Après j'ai vu que c'était marqué sur le petit papier qu'ils nous ont donné. Enfin il y avait juste une phrase »*. Ainsi, les patientes qui ont cette fiche d'information (du CHB) et la fiche de consentement les ont appréciées. Elles se révèlent être un bon support si certaines interrogations se présentent ou pour en parler à des personnes de l'entourage.

Certaines patientes suggèrent qu'une fiche d'information, ou un flyer avec des schémas remis par les professionnels de santé pourraient être bien : *« peut-être un petit schéma sur un petit flyer »*. L'une d'elle n'ayant reçu que la fiche d'attestation d'information et de consentement, pas celle du CHB, confie : *« enfin c'est dans les grandes lignes, c'est la feuille sur laquelle on signe le consentement. Il n'y a pas de petits fascicules avec un peu plus de détails, des choses comme ça »*. Une autre patiente ne voit pas la nécessité d'un document supplémentaire pour elle car *« ça avait été bien expliqué »* mais elle pense que *« c'est peut-être bien de le proposer, enfin il y a peut-être des personnes qui ont besoin d'avoir un peu plus d'informations »*. Deux patientes, dont une qui a les deux documents d'informations (celui du CHB et celui du laboratoire), expliquent qu'il serait probant de connaître les différentes étapes du dépistage dès le départ, avec les différentes catégories de risques. Tout ceci peut être résumé sur un document. La première donne quelques conseils pour rédiger un éventuel schéma : *« là vous avez fait la prise de sang classique qui s'appelle comme ça, là vous allez à l'hôpital pour faire le DPNI. Vous pouvez mettre une petite phrase sur l'histoire que c'est les chromosomes 21 qu'on va calculer, donc on calcule un risque. Et après, que c'est un dépistage, et après, si on est positif ou pas, vous savez avec des flèches. Et puis après éventuellement, la troisième étape, le caryotype. C'est visuel quoi. [...] Mais plutôt sur le déroulement du dépistage plutôt que la technique, on s'en fou un peu »*. La deuxième va dans le même sens, elle suggère *« qu'il aurait pu être mis en place une petite notice*

explicative disant que, le mode de prélèvement, enfin d'analyse avait été modifiée, et qu'il y avait plusieurs catégories. Peut-être expliquer la suite logique des choses, au lieu d'attendre forcément le rendez-vous d'après pour savoir la suite, pour savoir la suite, pour savoir la suite (en mimant chaque étape à franchir) ». Puis elle rajoute : « ça évite d'aller chercher sur internet ». Au-delà d'une fiche d'information, une patiente propose également « qu'ils nous donnent le lien d'un site, ou sur le site de l'hôpital, dire « vous allez à tel endroit, et vous aurez les explications ». Plutôt que d'aller sur n'importe quel site internet et de voir n'importe quoi ». Si la sage-femme avait conseillé un site internet bien fait, avec des explications sur la trisomie 21, son dépistage et le DPNI, une autre dit : « j'aurai été voir, oui, j'aurai été voir, maintenant, il y a plusieurs sites qui sont pas mal ».

Concernant les résultats du DPNI, ceux-ci sont toujours donnés par la sage-femme au téléphone. Une fiche contenant ces résultats doit toujours être remise à la patiente. Néanmoins ce n'est pas toujours le cas, parmi les patientes interrogées aucune ne l'a eu au moment du deuxième entretien au téléphone. Pourtant plusieurs patientes affirment qu'elles aimeraient l'avoir. *« J'aimerais bien avoir les résultats quand même. [...] J'aurais bien aimé avoir un peu plus de détails avec cette feuille, avec les résultats écrits dessus ».* Elles souhaiteraient avoir accès au contenu de ce document. *« J'aimerais bien avoir ce document-là, et puis voir ce qui est écrit dedans ».* Sauf une patiente pour qui cette feuille ne change rien : *« ils me l'ont dit donc, non, ça ne va pas changer grand-chose, que je le vois écrit ou pas. Je leur fait confiance. Je ne crois pas qu'ils se soient trompés ».*

Dans l'ensemble, les patientes sont satisfaites des informations reçues lors de discussions avec les différents professionnels de santé, majoritairement par les sages-femmes et les gynécologues obstétriciens. Elles apprécient également le document récapitulatif lorsque celui-ci leur a été remis. Certaines expriment le besoin d'un document plus visuel, avec des schémas reprenant chaque étape du dépistage et donné dès le départ aux patientes. Néanmoins presque la totalité des patientes interrogées vont chercher des informations complémentaires, en majorité sur internet. La seule patiente qui ne l'a pas fait est celle qui a connu l'amniocentèse pour sa première grossesse. En effet, elle a déjà une expérience poussée concernant le dépistage. En dehors d'internet, y a-t-il d'autres sources d'informations utilisées par les patientes ?

- Par d'autres sources d'informations

Les autres sources d'informations consultées par les patientes proviennent principalement d'internet. *« J'ai regardé sur internet. De toute façon je crois qu'on fait tous pareil. J'ai regardé sur internet pour voir de quoi ça parlait. »* C'est un outil facile d'accès, pratique et rapide : *« on s'est majoritairement renseigné sur internet parce que c'est plus rapide »*. Même sur le téléphone portable, toujours à portée de main, on peut chercher des informations à tout moment, surtout lorsqu'on est très inquiète : *« je lis beaucoup de choses là-dessus, enfin je passe mon temps sur mon téléphone à chercher des infos »*. Une patiente souligne tout de même que *« internet ne remplace pas le médecin non plus »*. Elles y trouvent des sites dédiés à l'explication de la trisomie 21 et son dépistage, les sites des laboratoires proposant le DPNI, et elles consultent souvent les forums. Une patiente évoque le forum « Petite Emilie ». Elle est très angoissée et a eu un délai d'une semaine entre l'annonce de son risque à 1/81 et l'entretien pré-DPNI. Etant donné son état émotionnel, elle a besoin de trouver des réponses à ses questions et va chercher beaucoup d'informations sur internet. *« Du coup, je suis rentrée chez moi, j'ai cherché sur internet. 1/81, qu'est-ce qui faut faire, qu'est-ce que... ? Et puis voilà, ça se met en route. [...] J'ai cherché sur des forums, des trucs, le DPNI ce que c'est. Je savais que l'amniocentèse c'était risqué. »* Elle est allée jusqu'à voir comment ça se passait s'il fallait faire une IMG : *« les forums, il y en a à prendre et à laisser, parce que sinon, on pleure tout le temps. Et puis, après pour la suite ou pas, sur l'IMG il y a un forum qui s'appelle, la Petite Emilie, ou un truc comme ça. [...] Il est bien fait, il y a beaucoup d'explications »*. Comme elle le dit, il faut faire le tri de ce qu'on trouve sur internet, et certaines patientes en sont consciente et en parlent : *« internet est dangereux finalement parce qu'on lit un peu tout et n'importe quoi. Et puis on sait plus. C'est pour ça que l'entretien, finalement, derrière toutes mes infos, bonnes ou mauvaises, l'entretien avec la sage-femme était important [...] Il faut aussi faire confiance aux vrais professionnels qu'on a devant nous [...] Internet c'est bien, mais il faut savoir faire le tri »*. Internet ne remplace pas une consultation avec un médecin ou une sage-femme, comme le souligne cette patiente, il est même important de rencontrer un professionnel pour faire le point sur les informations recueillies, et trier les bonnes des mauvaises.

Il existe néanmoins d'autres sources d'information concernant la trisomie 21 et son dépistage. La patiente ayant une personne atteinte de ce handicap dans sa famille témoigne : *« je pense que, le fait d'avoir ce genre de maladie dans la famille, déjà, ça*

nous a aidés en fait à vite comprendre ». Certaines personnes en discutent parfois avec des collègues, ou des amis. Une patiente en a parlé à son amie sage-femme qui l'a un peu rassurée. « *Bah j'en ai parlé avec ma copine sage-femme. Parce que du coup, oui, je pense que ça aide, en fait. [...] Elle m'a dit « accroche toi à la clarté nucale, elle est bonne, allez* » enfin, voilà. » D'autres patientes font des études scientifiques ou dans le domaine de la santé et se rappellent certaines notions, comme par exemple l'amniocentèse ou la trisomie 21 : « *oui j'en ai entendu parler, à l'école d'aide-soignante* ». De plus, l'expérience des grossesses précédentes peut servir. Notamment pour la patiente qui a déjà eu une amniocentèse : « *après c'est vrai que je n'ai pas forcément posé de questions, ayant connu l'amniocentèse* ». Les autres sources d'informations se trouvent donc soit dans l'entourage (personne atteinte de T21 ou personnes travaillant dans le secteur de la périnatalité), soit parmi les expériences personnelles.

Ainsi les explications délivrées par les professionnels de santé représentent la principale source d'information, suivi d'internet et des documents remis aux patientes. Néanmoins, d'autres sources sont évoquées par les patientes. Certaines aimeraient avoir un document récapitulatif de toutes les étapes du dépistage dès le début de celui-ci, quelque chose de visuel et compréhensible. D'autres évoquent l'idée que le professionnel de santé fournisse des sites internet fiables où trouver davantage de renseignements. Les patientes expriment aussi l'envie de recevoir leur feuille de résultat du DPNI, puisqu'aucune ne l'a au moment des entretiens téléphoniques. Mais recevoir une information telle qu'un résultat de dépistage et les explications qui en découlent provoque des réactions émotionnelles. Il est alors pertinent de questionner la nature de ces émotions et comment les patientes y font face.

2.2.2.5 Emotions et facteurs influençant les émotions générées par le DPNI

- L'annonce d'un risque de trisomie 21

Ce stress lié au niveau de risque de trisomie 21 est décrit avec plus ou moins d'importance selon les patientes. Mais toutes expliquent qu'il est déclenché par l'appel du professionnel de santé annonçant à la patiente qu'elle est dans un groupe à risque intermédiaire ou élevé de trisomie 21. Lors de cet appel le professionnel propose à la

patiente un rendez-vous afin qu'elle puisse recevoir plus d'explications sur sa situation et les examens complémentaires qui lui sont proposés. Néanmoins ce premier échange concernant le risque de trisomie 21 est déclencheur d'un stress, souvent intense, pour les patientes. *« Je ne vous dis pas dans quel état j'étais vendredi matin, quand il m'a appelée... J'étais à table, ça m'a coupé l'appétit. »* Cette patiente a un risque estimé à 1/139. Une autre avec un risque moins important (1/581) dit : *« c'est vrai que sur le coup, j'ai pris un petit coup »*. Le stress ne semble pas être aussi prononcé selon le niveau de risque.

Une patiente se révèle encore plus stressée par cette annonce. Elle le reçoit plus de deux semaines après sa prise de sang des marqueurs sériques alors qu'elle pensait avoir passé la période de rendu des résultats du dépistage combiné. *« On nous avait dit « si vous n'avez pas de nouvelles d'ici environ quinze jours après la prise de sang, c'est que c'est bon ». Je n'ai pas eu de nouvelles, dans ma tête c'était un dossier qui était réglé (insiste sur le mot réglé). [...] Ce qui a été compliqué c'est que là c'était classé pour moi, c'était fait. J'avais fait ma prise de sang il y a plus de trois semaines, et on ne m'avait pas appelé, comme pour ma première grossesse, pour moi ça voulait dire que c'était bon. »* Cette patiente a un risque estimé à 1/293, elle est donc dans un groupe à risque intermédiaire mais reste néanmoins très stressée en attendant ses résultats de DPNI.

Une autre patiente apprécie que son médecin se rende disponible pour discuter avec elle, dans un premier temps, de ce résultat au téléphone : *« elle m'a appelée à 20h le soir, on a eu un petit peu peur, elle m'a laissée un message, elle m'a dit qu'il fallait que je la rappelle. [...] Elle s'est rendue disponible. Donc c'était agréable. Pour éviter de passer la nuit là-dessus »*. Cette patiente a un risque estimé à 1/799, elle dit qu'elle s'est *« inquiétée tout de suite »*, mais elle se dit non choquée par cette nouvelle comme d'autres patientes. En effet, elle a par exemple un risque bien moins élevé que la patiente précédente.

Une autre apprend qu'elle appartient à un groupe à risque intermédiaire de trisomie 21 lors de son rendez-vous avec sa sage-femme de suivi de grossesse, l'arrivée de son résultat concordant avec le moment de ce rendez-vous. Elle apprécie d'être en présence d'un professionnel au moment de l'annonce de son résultat : *« je préfère l'avoir su en entretien devant ma sage-femme qu'au téléphone, un appel que j'aurai pu recevoir au travail ou n'importe où... Ça aurait été très compliqué »*. En effet, lors de l'appel

téléphonique, la patiente peut ne pas être dans les conditions optimales indispensables à la compréhension de son résultat.

Dès la prescription des MSM, les patientes reçoivent normalement les explications sur tout le déroulement du dépistage de la trisomie 21, y compris le DPNI. Comme vu précédemment, plusieurs patientes apprécient cela, car elles sont préparées à recevoir un appel éventuel concernant les résultats du dépistage combiné. *« Je n'étais pas surprise... enfin, si j'étais surprise du résultat, parce que je ne m'attendais pas à appartenir à un groupe intermédiaire. Mais je n'étais pas surprise qu'on me dise de revenir pour discuter là-dessus. [...] De toute façon, on m'avait déjà expliqué au moment de la prescription de la première prise de sang. »* Néanmoins, une autre patiente n'a pas eu toutes ces explications dès le départ et elle le regrette. *« On m'a dit ce « 1/293 », et ça a été tout de suite la catastrophe, comme je connaissais le chiffre de 1/250, je me suis dit c'est très mauvais. Et peut-être que si on avait connaissance des tranches de risque avant et ce qui peut nous être proposé en fonction, je pense que je n'aurais pas réagi pareil. Ça aurait été moins la catastrophe, même si je pense qu'au final c'est toujours dur. Mais en se disant, bon allez, c'est une zone intermédiaire. »* Cette situation est très difficile à vivre pour cette patiente. Cela s'entend simplement au ton de sa voix. Elle souligne également que ces explications, dès le début du dépistage, sont importantes car *« on n'est pas préparé à éventuellement recevoir cette mauvaise nouvelle (voix bouleversée) »*. En effet le stress généré pour cette patiente augmente au moins dans un premier temps car elle ne sait pas qu'elle appartient à un groupe à risque intermédiaire. Ces deux exemples rappellent l'importance d'une information complète dès le début du dépistage de la trisomie 21.

Le délai entre l'appel et le rendez-vous pré-DPNI est également un facteur à prendre en compte dans le niveau de stress de la patiente. L'une d'elles n'estime pas avoir eu les explications qu'elle souhaitait au téléphone lorsque la sage-femme lui annonce son résultat du dépistage combiné. De plus, son rendez-vous pré-DPNI n'était prévu qu'une semaine après. Elle souhaiterait rencontrer un professionnel de santé plus tôt car elle est très stressée par l'annonce de son résultat de dépistage combiné. D'autant plus qu'elle a un risque élevé, estimé à 1/81. Cette situation d'attente contribue à accroître ses inquiétudes, puisqu'elle souhaite comprendre pourquoi son risque est si élevé. Elle regrette que la sage-femme au téléphone n'ait pas pris le temps : *« d'ouvrir mon dossier, de regarder l'écho et au moins de me rassurer »*. Elle aimerait que la sage-femme lui

donne plus d'explications sur le calcul de son risque au téléphone. Elle dit que le plus dur « *c'est la semaine d'attente* ». Elle préférerait qu'on lui propose un rendez-vous plus rapide : « *au moins pour avoir les explications tout de suite* ». Elle n'a pas pu le demander à la sage-femme au téléphone car sur le coup, elle n'arrive pas à réfléchir. « *C'était trop brutal. Je n'étais ni au bon endroit, ni au bon moment. C'est vrai que quand elle m'a dit « j'ai déjà bloqué le rendez-vous jeudi prochain ». Sur le coup j'étais tellement scotché que je n'ai pas trop... bon jeudi, ça ira vite. Puis en fait ça ne va pas vite du tout. C'est comme là d'attendre le résultat, ça ne va pas vite du tout.* » Cette patiente décrit bien l'état de sidération au téléphone face à l'annonce de son niveau de risque. Elle n'est à ce moment-là pas en capacité de discuter avec la sage-femme, de lui donner son avis. Dans tous les cas, un rendez-vous plus rapide réduit le stress engendré par cette nouvelle, d'autant plus qu'elle a un risque élevé. Une autre patiente décrit cette difficulté de réflexion au moment de l'annonce du résultat : « *quand on vous dit que vous êtes dans la tranche à risque, c'est vrai que sur le coup on n'a pas le temps de trop réfléchir* ». Pourtant, elle appartient à un groupe à risque intermédiaire de trisomie 21 avec un risque estimé à 1/581. Parfois, certaines patientes peuvent ne pas retenir toutes les informations données du premier coup lors de cet appel téléphonique, car cela est un choc pour elle. Cette patiente l'explique : « *je pense qu'elle m'a bien expliqué les choses. Peut-être que je n'ai pas tout imprimé, parce que je n'ai peut-être pas voulu non plus tout imprimer (petit rire), il y a peut-être un peu de ça aussi* ». La patiente dont le risque est estimé à 1/799, a également attendu une semaine avant son rendez-vous pré-DPNI, mais cela lui a laissé le temps de réfléchir. Au début, elle n'était pas sûre de faire le DPNI. En parlant de sa gynécologue qui lui a téléphoné, elle témoigne : « *elle m'a dit : « je vous propose quand même la date de rendez-vous, comme ça, je la bloque avec la sage-femme, et vous avez une semaine pour réfléchir et l'annuler.* » Donc c'était bien ». Dans ce cas, cette semaine d'attente est bien. Compte tenu de son niveau de risque, elle a besoin de temps pour réfléchir à la possibilité d'un DPNI. De plus, d'autres patientes estiment qu'une rencontre rapide avec un médecin ou une sage-femme est indispensable. « *Au téléphone il m'a annoncé ça. Je n'étais pas bien, et il a voulu me voir le lendemain, parce qu'il faut qu'on en parle. Il a pu me caller un rendez-vous assez tôt le matin et on a discuté. Après il m'a expliqué toutes les démarches. [...] En plus mon gynécologue avait déjà pris le rendez-vous avec la sage-femme, donc impeccable, c'était vite fait. Vraiment, il a tout fait dans la foulée le docteur, donc c'est vrai que c'était bien.* » Ainsi, au plus le délai entre l'annonce du risque de trisomie 21 et le rendez-vous avec un professionnel de santé est

court, au plus cela est un moyen de réduire le stress généré. Ceci est important à prendre en compte afin d'accompagner au mieux la patiente. De plus, si le niveau de risque est élevé, il semble préférable de réduire l'attente de la patiente pour avoir un rendez-vous.

En résumé, le stress est déclenché par l'annonce d'appartenance à un groupe à risque. Il est donc préférable que cet éventuel appel soit préparé en amont, dès le début du dépistage. La patiente n'est pas toujours dans de bonnes dispositions pour recevoir cet appel et comprendre ce qu'implique l'appartenance à un groupe à risque de trisomie 21. D'autant plus qu'elle peut parfois être sidérée face à cette annonce et ne pas pouvoir exprimer ses besoins et attentes au téléphone. Le professionnel doit garder cela à l'esprit, et dans la mesure du possible proposer un rendez-vous le plus rapidement. Ce sont des paramètres sur lesquels on peut jouer pour réduire le stress de la patiente, même si celui-ci reste présent, tant qu'elle n'a pas reçu son résultat. L'anxiété est donc à prendre en compte, c'est une émotion qui peut varier en fonction du niveau de risque de trisomie 21.

- Stress influencé par le niveau de risque de trisomie 21

Pour certaines patientes, appartenir à un groupe à risque de trisomie 21 et avoir accès au DPNI « *c'est un petit coup de stress* », alors qu'une autre affirme à ce propos : « *j'ai peur, j'ai très peur* » ; une autre le caractérise comme « *un coup de massue quand on vous donne le résultat* ». La première patiente a un risque estimé à 1/581, tandis que la deuxième a un risque estimé à 1/81 et la troisième 1/139. Les émotions générées dépendent en grande partie du niveau de risque de T21. Par exemple, cette patiente dont le risque est estimé à 1/500 avoue : « *ça m'ennuie de savoir que j'étais dans un groupe intermédiaire, mais ça ne m'a pas non plus stressée, je suis pas affolée* ». Et pourtant, une autre patiente appartenant également au groupe à risque intermédiaire, mais avec un risque plus élevé à 1/293, est plus affectée par sa situation : « *physiquement ça va, moralement, je n'ai pas trop le moral* ». La patiente dont le risque de trisomie 21 est estimé à 1/799 semble être beaucoup moins stressée que les autres patientes : « *on relativise, mais sur le coup, ça brasse quand même [...] on ne va pas se créer du stress pour rien [...] pour nous c'était plus un contrôle* ». Le niveau de risque estimé de trisomie 21 influence en partie l'état de stress de la patiente.

L'attitude face au DPNI peut également être différente si la patiente appartient à un groupe intermédiaire ou élevé de risque. L'une d'elles, avec un risque estimé à 1/500, explique que lorsque l'on appartient à un groupe intermédiaire, il ne faut pas stresser sans connaissance du résultat du DPNI : « *pour un risque élevé, c'est sûr que ça doit être plus stressant. Mais en risque moyen, comme ça, je pense qu'il ne faut pas aller dans ce sens-là tant qu'on a pas les résultats* ». D'ailleurs, elle n'a pas encore réfléchi à ce qu'elle ferait si le DPNI revenait positif : « *je n'ai même pas encore réfléchi, si le test était positif... Enfin chaque chose en son temps. [...] Parce que ça ne sert à rien de faire des plans sur la comète. Parce que, c'est un petit peu, si le résultat est négatif* ». Une autre patiente dont le risque est de 1/581 reconnaît également : « *je ne sais pas, je n'ai pas envie de penser à ça, c'est juste une petite mauvaise expérience. Ça va passer et je vais profiter pleinement de ma grossesse. [...] je suis optimiste, je me dis, non, non, tout va très bien se passer* ». Comme si elle préférerait ne pas trop réfléchir à cette situation. Tandis que d'autres patientes aux risques plus élevés préfèrent se poser toutes les questions dès le départ. Tout comme cette patiente dont le risque est estimé à 1/81 : « *moi sincèrement, je pense que je ne veux pas d'un enfant trisomique. Et là aujourd'hui, je me dis, je suis prête en fait, parce que je me suis renseignée déjà, je sais même jusqu'à l'IMG, où ça va, ce qu'on va me faire, comment ça va se passer. Parce que je veux vraiment y être préparée tout de suite. [...] Je me dis, il faut être préparé à ce que ça se passe bien, mais aussi à ce que ça ne se passe pas bien. Et, c'est important d'être prête en fait. Et là je suis prête. J'ai peur, mais en même temps, je sais où je vais* ». Une autre patiente dont le risque est bien plus faible (1/293) mais qui est également très inquiète explique : « *on s'est dit, oui, on va quand même se poser les questions avant, parce que ce n'est pas quand on aura un résultat, par exemple positif, qu'il faudra se poser la question* ». Une autre patiente, avec un risque estimé à 1/158 relate : « *nous, on n'envisage pas de... continuer la grossesse. Donc, c'est difficile de s'investir dans une grossesse et en même temps de se protéger aussi. L'attente est longue* ». Lorsqu'elle dit cette phrase, sa voix devient chevrotante. Cela ne semble pas facile à envisager, mais elle préfère néanmoins y avoir réfléchi en amont. Ainsi ces patientes envisagent de manière totalement différente l'attente du résultat du DPNI. Elles préfèrent anticiper même si cela est difficile, car il existe l'éventualité d'interrompre la grossesse. La patiente avec un risque estimé à 1/293 décrit bien le paradoxe dans lequel ces femmes se trouvent en attendant leur résultat de DPNI : « *je me dis si c'est positif, je vais commencer à le sentir bouger, et de devoir interrompre une grossesse, même si c'est notre décision. Je sais qu'on y a réfléchi. Mais je me dis que c'est quand même ... Enfin*

c'est interrompre une vie, du coup c'est compliqué (beaucoup de sanglots lors de cette explication) ». Deux catégories de patientes sont perceptibles, indépendamment du groupe à risque élevé ou intermédiaire de T21. Il y a celles qui préfèrent se dire que tout ira bien, ne pas envisager un résultat positif. Dans l'étude, celles-ci ont un risque inférieur à 1/500, soit trois patientes. Et il y a celles qui préfèrent tout envisager, et penser à ce qu'elles feraient si le DPNI revenait positif. Il s'agit dans cette étude de quatre patientes dont le risque est compris entre 1/81 et 1/293.

Ainsi le stress généré auprès des patientes par ce résultat semble être influencé par le niveau de risque estimé de trisomie 21. L'attitude des femmes face au résultat du DPNI peut varier en fonction du niveau de risque. Y aurait-il d'autres facteurs influençant le stress éprouvé par les patientes ?

- Stress influencé par l'état psychologique, la personnalité et l'histoire de la patiente

La patiente qui a un risque de trisomie 21 estimé à 1/293 est très bouleversée par sa situation : *« rien que d'en parler je pense que je vais repleurer (voix bouleversée, puis pleure vraiment). De toute façon c'est plus fort que moi, quand j'en parle, ça ressort »*. Cette patiente pleure pendant presque la totalité de l'entretien. Je lui propose quelques fois qu'on s'arrête si c'est trop dur, mais elle insiste : *« non je pense que c'est important. [...] Je veux vraiment faire l'entretien car je trouve ça important »*. Au-delà du DPNI, cette patiente explique que depuis le début de sa grossesse : *« psychologiquement par rapport à ma première grossesse où j'étais super joyeuse et tout, là je ne fais que de pleurer »*. Elle évoque également son sentiment de solitude depuis qu'elle est enceinte, son mari étant en déplacement. Une grossesse dont le début est plus difficile, auquel s'ajoute un risque intermédiaire de trisomie 21, rend la période d'attente des résultats encore plus difficile à traverser pour la patiente. Ainsi, l'état psychologique, la personnalité et l'histoire de chaque patiente semblent être des éléments à prendre en compte pour optimiser leur prise en charge. La patiente qui a déjà connu l'amniocentèse évoque le fait d'avoir ressenti une nouvelle fois une angoisse similaire à celle de sa première grossesse. Cependant, elle ajoute : *« j'ai plus culpabilisé pour ma première grossesse. Parce que je m'étais vraiment mis en pause, et après j'appréhendais, je m'en voulais parce que je me disais, j'ai perdu un gros mois de grossesse, où j'avais peur que*

mon bébé ait ressenti ça. Là je sais que ce n'est pas le cas, je pense pas, mais c'est des semaines, oui, où on se met en pause, en effet ». Avoir déjà vécu une situation de dépistage similaire une première fois semble l'aider à traverser cette épreuve aujourd'hui, d'autant plus que l'amniocentèse était négative et que son premier enfant est en bonne santé. Mais cela ne l'empêche pas de s'inquiéter. Néanmoins, en discutant avec cette patiente qui a un risque estimé à 1/158, on peut supposer qu'elle semble être moins stressée par le DPNI que la première patiente dont le risque est plus faible (1/293). Cependant, à cause de la solitude, cette dernière avait mal vécu son début de grossesse. Une autre patiente raconte son début de grossesse : *« on a mis un an à tomber enceinte. [...] Puis enceinte de deux mois, torsion de l'ovaire et kyste dermoïde sur un ovaire unique, donc on s'en est sorti. [...] J'avais déjà tellement peur de le perdre au moment de l'opération, je ne veux pas recommencer [...] Là, il arrive encore ça... Enfin je me dis la prochaine fois, c'est quoi ? enfin (voix chamboulée et soupir). Moi, ça fait beaucoup !* ». Ainsi, après avoir traversé ces épreuves, apprendre que l'on appartient à un groupe à risque élevé, est une nouvelle source d'angoisse et la période d'attente de résultats est extrêmement difficile. Une autre patiente confie également qu'un résultat de dépistage combiné à risque est source d'inquiétude, ajouté à une grossesse déjà difficile à obtenir : *« en plus ce n'est pas une grossesse facile. Enfin, c'est par insémination artificielle »*.

Souvent les patientes comparent leurs résultats de dépistage combiné avec ceux des précédentes grossesses, et cela les inquiète puisqu'elles voient une grande différence de niveau de risque. *« Je suis passée en quatre ans de 1/10 000 à 1/500, alors c'est moyennement rassurant, quand on retrouve les chiffres d'avant (rire). Mais bon après je suis pas non plus en dessous des 250, je ne suis pas au risque élevé, mais ça fait quand même une grosse baisse d'un coup. »* Une autre patiente connaît même les valeurs des MoM et des CN en plus du risque de ses précédentes grossesses neuf et douze ans en arrière, celle-ci dit : *« j'avais déjà regardé mes résultats des enfants avant. Et 1/80 par rapport à 1/4000, c'est un peu dur »*. Une troisième patiente donne des explications allant dans le même sens : *« je suis retournée voir, 1/8448 ! C'était bien haut. Du coup, là quand on m'a dit 1/293, je me suis dit « ah ouais ... ! »*. Seulement une seule patiente a déjà connu l'amniocentèse et s'exprime ainsi : *« ça nous replonge 5 ans en arrière. Forcément il y a de l'angoisse qui remonte »*. Les grossesses antérieures servent de point de comparaison et se référer aux anciens résultats inquiète souvent les patientes. Pourtant,

elles ont besoin de comparer, cela les aide également à comprendre le niveau de risque de trisomie 21 auquel elles appartiennent.

L'une des patientes a d'ailleurs dû refaire la prise de sang du DPNI, car la première est revenue en échec. « *Ça vous remet un coup quand même. Ça rallonge le délai d'attente, je vais réattendre encore quinze jours ou trois semaines, donc ce n'est pas évident. [...] On a l'impression de repartir un peu à zéro de toute façon puisque c'est vraiment un échec, il n'y a pas du tout de résultat au final.* » Comme elle le dit, cela rajoute de la difficulté à l'attente du résultat. Une autre patiente confie ses inquiétudes si jamais son résultat revenait en échec. Elle est trop stressée et elle a beaucoup de mal à le supporter. « *S'il faut recommencer une prise de sang, alors je me dis, non mais là, ce n'est pas possible quoi (voix bouleversée). Je me dis ça doit être encore pire enfin, je veux dire, on prolonge l'attente, c'est vraiment... (sanglot). [...] Ça doit être l'horreur. Là j'ai envie de dire « faites-moi l'amniocentèse tout de suite ». Enfin, quitte à rallonger les délais.* » Pourtant elle ne peut pas avoir accès à la PLA car elle appartient à un groupe à risque intermédiaire avec un risque estimé à 1/293.

Le niveau de risque n'est pas le seul facteur générateur de stress : l'histoire de la patiente, le résultat de ses précédentes grossesses, et le contexte de celles-ci sont des éléments importants à considérer. De plus, lorsqu'une DPNI revient en échec, ce qui a été le cas pour une patiente, cela rallonge la période d'attente et la rend encore plus difficile. Si l'attente des résultats du DPNI est angoissante pour les patientes, elles affirment toutes qu'elles font ce test dans le but de se rassurer.

- Le DPNI, un test stressant pour se rassurer

Comme le rappelle cette patiente, le DPNI est un test stressant : « *de toute façon je crois qu'on n'est jamais prêt à recevoir ce type de nouvelle. [...] C'est l'anxiété que ça crée qui est la plus grosse problématique. [...] C'est le côté psychologique qu'il faudrait vraiment travailler* ». Néanmoins, le DPNI est également rassurant pour la plupart d'entre elles : « *c'est plus pour me rassurer. [...] Surtout dans un premier temps, parce que là je me dis que j'ai un risque sur 500* ». Une autre patiente avec un risque plus élevé à 1/139 reconnaît : « *Oui, ça va me rassurer, c'est fait pour ça ces examens-là. [...] Je laisse toutes les chances de notre côté* ». Une autre va dans le même sens, en insistant sur

l'absence de risque du DPNI : « *c'est rassurant finalement, d'autant plus qu'il n'y a pas de risque* ». Tandis qu'une autre y voit un moyen d'être « *tranquille pour la grossesse* », elle se rassure pour ne plus avoir à s'inquiéter au sujet de ce risque, jusqu'au terme de sa grossesse : « *je préfère le faire que d'attendre neuf mois, que de vivre ma grossesse dans un stress permanent* ». Néanmoins, pour l'une d'elle, il est difficile de dire si le DPNI la rassure ou l'angoisse : « *les deux à la fois [...] C'est inquiétant dans le sens où on attend, où on ne sait pas. D'être dans l'incertitude, c'est ce qui est dur. Et en même temps, ça sera rassurant, parce que je me dis, s'il n'y avait pas eu le DPNI, on m'aurait laissée finir ma grossesse sans que je sache. Et là, psychologiquement, je pense que ça aurait été très compliqué* ». Elle est d'ailleurs bouleversée en finissant cette phrase. Son risque est estimé à 1/293, et savoir qu'aujourd'hui un DPNI lui est proposé la rassure. Or, cela n'aurait pu être le cas quelques mois en arrière. Cette patiente fait le choix du DPNI, source d'anxiété pour elle, mais préfère cela à l'incertitude.

C'est plutôt l'attente du résultat du DPNI qui est difficile : « *c'est long... C'est long, les journées ne passent pas* ». En effet, six patientes sur sept trouvent cette période difficile à vivre : « *le plus dur, c'est l'attente. C'est vraiment ... (sanglots, soupir) on compte les jours (pleure un peu). Je me dis, allez, aujourd'hui, on a fait une semaine de moyenne, du coup je me dis, allez, encore une ou deux.* » Une autre patiente trouve également l'attente du résultat du DPNI difficile : « *j'attends le résultat avec impatience, c'est stressant parce qu'il y a toujours un petit truc dans la tête qui trotte [...] plus le résultat approche, plus je suis anxieuse* ». Et en même temps, elle exprime le besoin de connaître son résultat « *pour passer à autre chose, pour profiter de ma grossesse* ». Elle n'est pas la seule à aller dans ce sens-là. « *Après, ça va m'aider à avancer, une fois que j'aurai vraiment les résultats la semaine prochaine, je pourrais me dire, « voilà, ça va être une grossesse ... plus cool ». [...] Je serai bien, vraiment, que quand ça sera tout terminé.* ». La seule patiente pour laquelle l'attente ne semble pas être difficile, est celle qui a un risque estimé à 1/799 : « *j'attends les résultats sans les attendre, ça ne me traverse pas la tête tous les jours. J'avais peur d'ailleurs de ça* ». Elle dit également qu'elle « *n'allait pas se stresser pour rien. [...] Que c'était plus un contrôle* », mais que ce n'était tout de même pas rassurant qu'on lui propose un examen complémentaire avec un risque de trisomie 21 si faible : « *ça crée du stress un peu inutile, quand on a un score pas trop mal* ». Elle fait néanmoins ce test afin de se rassurer puisqu'on le lui a proposé. En conséquent, elle prend du recul et ne s'inquiète pas inutilement.

C'est donc l'attente du résultat du DPNI qui est stressante pour ces patientes, et ce stress semble augmenter au plus le risque de trisomie 21 est élevé. Faire le DPNI a plutôt un caractère rassurant pour la majorité d'entre-elles, afin de leur permettre de vivre leur grossesse plus sereinement, une fois le résultat reçu. On peut donc se demander comment les patientes réagissent face au stress provoqué par l'attente du résultat.

- Réactions face au stress

L'attente des résultats du DPNI est source de stress. Plusieurs patientes décrivent cette période de leur grossesse, comme un moment « *entre parenthèses en attendant le résultat* ». Une patiente explique, tout en étant bouleversée : « *c'est comme si j'avais mis sur « pause », et quand j'aurai le résultat, on verra, si je ... si je réappuie sur « play » et si on repart normalement (sanglots, patiente émue en donnant ces explications)* ». Ces pensées sont angoissantes et difficiles pour une femme au quatrième mois de sa grossesse. Une autre parle de moins investir sa grossesse pour se protéger : « *c'est long, c'est difficile... on se protège. C'est des semaines où je m'investis moins aussi sur mon corps... Je parle forcément moins avec mon bébé. Enfin oui, on se protège un peu, donc on met de la distance, ce n'est pas évident. Ce ne sont pas des semaines non plus où je me projette, ni dans les achats, ni dans... c'est pas les semaines où on choisit des prénoms...* ». Elle évoque le besoin de se protéger d'une éventuelle interruption de grossesse. Pour cela, elle préfère ne pas trop s'attacher à son bébé, elle met de la distance. L'une d'elles se confie au sujet de cette même difficulté : « *il y a des jours où je ne me sens pas enceinte. Ça c'est vraiment horrible, j'en suis presque à la moitié et je me dis, punaise, je préfère ne pas y penser, c'est très dur* ». Une autre dit également : « *j'espère pouvoir souffler. Là, j'ai hâte de savoir parce que... Ouais, on espère pouvoir être serein. Et je me dis, j'espère qu'il ne va pas nous tomber encore un truc dessus. C'est bon là, moi je veux pouvoir la vivre cette grossesse. Mais là on est en standby* ». S'éloigner de leurs bébés semble nécessaire pour ces patientes, afin de se protéger, et en même temps très difficile à vivre. Elles voient les semaines de grossesses défilier, se mettre en pause est pesant pendant l'attente des résultats.

Pour pouvoir passer cette période qu'elles mettent en « *pause* », en « *standby* » ou « *entre parenthèse* », certaines patientes font en sorte de s'occuper. Pour cette patiente, c'est grâce à son activité professionnelle : « *je vais travailler, ça me change les idées moi,*

carrément, ça me change beaucoup les idées ». Pour ne pas passer ses vacances à angoisser, cette patiente s'occupe notamment avec ses enfants : *« là je suis en vacances donc je m'occupe beaucoup de mes enfants cette semaine, on fait plein de choses, donc ça me dégage l'esprit. Je m'occupe, je m'occupe beaucoup pour ne pas y penser. Après si je ne m'occupe pas, non, ça va me... »*. Elle ne termine pas sa phrase, comme pour accentuer le fait qu'elle ne veut pas y penser. Une autre s'occupe de ses enfants pour leur permettre de ne pas y penser : *« faut que je les occupe, parce qu'il faut que je m'occupe moi aussi. Puis, malgré tout, on ne peut pas voir tout noir non plus avec eux, parce que... ils sont là, et ils savent, ils attendent aussi un petit frère ou une petite sœur. Et puis ça ne doit pas être non plus facile pour eux je pense »*. Même si ce n'est pas toujours aisé d'être là pour ses enfants quand ça ne va pas : *« on est entre deux, je fais plein de conneries, mon mari, c'est pareil. Enfin c'est des petites choses, c'est idiot mais on est complètement ailleurs. Les enfants me posent une question, « maman, t'es là ? », oui maman elle est là, oui, mais pas vraiment en fait »*. Même si elles essaient de trouver des stratégies pour rester occupées, leur vie est forcément impactée par ce stress durant cette période d'attente. Elles peuvent partiellement adapter leur quotidien, comme cette patiente : *« je fais moins attention à ce que je fais. [...] Moi je passe plus dans les rayons bébé. Samedi on a une sortie, il me faut absolument un pantalon noir, mais... Est-ce que ça vaut le coup d'acheter un pantalon de grossesse maintenant ? »*.

Beaucoup disent que ça peut être difficile de sentir son bébé bouger. *« Depuis ce coup de fil, je me mets dans le lit le soir et il bouge. Et les premières fois, je mets ma main sur le ventre et puis tu pleures toute la nuit. Et puis après, on rejette un peu, et puis après on se dit non, il va bien... Et puis on ne sait pas en fait »*. Une autre tient un discours similaire : *« surtout, là je commence à sentir le bébé bouger et tout, donc à la fois de la joie, et à la fois je me dis, comment il est ? Comment, comment il est ? »* Plus tard, elle confie qu'elle n'y pensait pas trop durant la journée, car elle est occupée, mais le soir : *« et puis il y a dans la tête en rentrant le soir à la maison, tout le truc qui revient... Ouais, surtout quand je le sens bouger »*. Une autre ajoute à propos des mouvements de son bébé : *« c'est comme s'il me disait "houhou je suis là", et... il bouge, il bouge. Et puis finalement, on le sent, on se dit qu'on l'aime déjà, qu'il bouge, qu'il est bien là... (émue) »*. Elles essaient de mettre de côté leur grossesse en remplissant leurs journées mais il y a toujours un moment où le corps et leur bébé, leur rappelle qu'il est là. C'est paradoxal et difficile à vivre pour les patientes.

Il existe néanmoins des moyens de réduire ce stress pendant cette période d'attente des résultats. Plusieurs patientes expriment avoir ressenti un soulagement après avoir fait leur prise de sang du DPNI : « *je n'étais pas bien quand il m'a annoncé ça par téléphone [...] Avant la prise de sang, je n'étais pas bien du tout [...] mais quand j'ai fait la prise de sang, j'étais mieux après* ». Une autre patiente évoque la période avant la prise de sang pour le DPNI : « *pour moi ça a été le plus difficile. Maintenant je me dis, voilà le DPNI est fait, de toute façon les dés sont jetés* ». Néanmoins, se rassurer n'est pas si facile pour toutes les patientes, notamment pour celle qui a un risque estimé à 1/81 : « *on se dit, on le fait pour être sûrs. Mais on arrive quand même à se rassurer un peu, même si... Même si ce n'est pas tout le temps* ».

Il y a un facteur qui est clairement apparu comme étant réducteur de stress chez toutes les patientes. Il s'agit de pouvoir discuter avec les professionnels de santé. En effet, les explications données à la patiente et au couple leur permettent de comprendre pourquoi cette dernière appartient à un groupe à risque, cela les aide beaucoup. « *Il me dit ça arrive très fréquemment, il me dit le facteur malus, c'est l'âge. La clarté nucale est pas mauvaise. Après, moi, je suis un peu fumeuse. Je fume, ça peut jouer, mais je fume 5, j'ai vachement diminué [...] comme il a dit à mon mari, « ce n'est pas 138 cas sur 139, c'est 1 cas sur 139* ». Il n'y a pas de raison que ça aille pas. Le Dr. X m'a bien rassurée, enfin les deux, même Mme. Y, la sage-femme, elle m'a bien rassurée. » Une autre patiente se rassure en donnant cette même explication sur le niveau de risque. Le sien est estimé à 1/293 : « *il y avait toujours 292 chances que voilà, mais quand même (sanglots) [...] j'essaye de me rassurer en me disant que dans la majorité des cas c'est négatif et tant mieux* ». Il est important d'expliquer aux patientes les facteurs pris en compte dans le calcul de risque de trisomie 21 : « *il y a mon âge, apparemment la clarté nucale est bonne, les marqueurs sériques sont bons. Donc, on a pas mal relativisé, mais sur le coup, ça brasse quand même (soupir)* ». Une autre patiente rappelle : « *c'est ce qui me rassure un petit peu, l'écho n'a rien révélé* ». De même, une autre patiente apprécie que la sage-femme prenne le temps de regarder ses résultats un à un : « *les taux des marqueurs sériques, il a eu l'air de dire que c'était quand même dans la normale. Il a pris le temps de regarder l'échographie. L'échographie, certes la clarté nucale est à 2,6 mm, mais on est quand même dans la courbe. Donc ça l'inquiète pas plus que ça. Et en plus, il nous dit, « il y a aussi l'os propre du nez qui est présent, un enfant trisomique, il n'a pas d'os propre du nez* ». Et là on le voit. Donc lui, il était quand même assez rassuré ». Expliquer

comment le calcul de risque est fait permet aux patientes de mieux comprendre et ainsi de se rassurer. Notamment, lorsque les paramètres tels que la CN ou les MSM restent dans la normale et que l'échographie ne montre aucun signe d'appel. C'est souvent l'âge qui fait basculer les patientes dans un groupe à risque.

Parfois, certaines patientes essaient également de faire un peu d'humour à propos de leur situation pour dédramatiser en partie ce qu'il se passe. « *Mes grossesses se passent super bien, mais après tout ce qui est administratif, technique, c'est plus compliqué (rire franc).* » Une autre affirme : « *du coup je me dis ça doit être une fille, parce que c'est une chieuse tout de suite, elle nous embête. C'est bon (rires)* ». Une troisième rigole en parlant de sa situation à son bébé : « *on va en avoir des trucs à lui raconter (rires). J'espère (rires)* ». Cela permet aussi de prendre de la distance avec la situation, d'y ajouter un peu de légèreté lorsque c'est possible, afin de rendre les choses moins difficiles.

Une seule patiente dit que ça la rassure de ne pas être la seule à appartenir à un groupe à risque : « *je suis rassurée de ne pas être la seule dans ce cas* ».

Ainsi, le stress généré par la période d'attente des résultats pousse les patientes à mettre, malgré elles, leur grossesse de côté. Désinvestir sa grossesse est également un moyen de se protéger d'une éventuelle interruption. Faire la prise de sang du DPNI est une manière de réduire ce stress. En effet, elles décrivent se sentir mieux après l'avoir fait. Discuter avec le professionnel de santé et comprendre pourquoi elles appartiennent à un groupe à risque de trisomie 21 est également un facteur atténuant l'anxiété. Mais le seul moyen de réduire complètement ce stress est d'avoir le résultat du DPNI.

- L'annonce du résultat du DPNI

Une patiente passe une grande partie de l'entretien à parler de l'annonce du résultat du DPNI. Elle est par la suite très stressée en ce qui concerne le moment et l'endroit où elle va recevoir l'appel lui annonçant son résultat de DPNI. « *On nous dit : « que ça soit oui ou non, on vous rappelle » (insiste sur le mot « rappelle »). Je me dis, punaise, si on me dit c'est positif au téléphone* ». Cela semble difficile à envisager pour elle. Elle a besoin de savoir exactement à quel moment elle aura son appel, pour s'y préparer et être sûre de ne pas être dans un lieu inadéquat, comme au travail : « *je me dis là je suis en vacances, j'avais envie de les avoir cette semaine. J'aurai été toute seule,*

enfin toute seule, pas au travail ou... (sanglote beaucoup, pleure) [...] Moi, c'est ce coup de fil, on pourrait être n'importe-où, être avec n'importe qui, quelqu'un en entretien professionnel par exemple, je sais pas. Mais du coup, moi c'est ça qui ne me plaît pas (pleure à nouveau). [...] Ma hantise c'est qu'on m'appelle au boulot. Là, dès que mon téléphone va sonner la semaine prochaine, je vais être... (sanglots) ». Elle est bouleversée lorsqu'elle évoque le moment de cet appel et cela lui pose un réel problème. Elle a par ailleurs un poste à responsabilité, à la tête d'une équipe. Cela peut en partie expliquer son bouleversement. Cette patiente se pose également beaucoup de questions : *« si c'est positif, dans quel état je vais être ? Ne serait-ce que pour venir ici, prendre ma voiture et venir ici ».* Elle ajoute qu'elle préfère même être avec un professionnel de santé pour recevoir le résultat du DPNI : *« c'est dommage qu'on n'ait pas un délai précis, et qu'à la rigueur on fixe un rendez-vous. Et soit on vous dit « c'est négatif », soit on vous dit « c'est positif », au moins on est sur place, on serait accompagnées ».* Elle propose plusieurs solutions lors de l'entretien, *« ça fait partie de l'accompagnement psychologique, de comment on prévient les femmes enceintes [...] les pistes à travailler, c'est » :*

- Recevoir le résultat par courrier à domicile *« si on nous prépare avant »*, de cette manière *« on s'attend à recevoir cet appel pour avoir un rendez-vous »* ;
- Si le résultat est négatif, la sage-femme appelle la patiente, si le résultat est positif la patiente vient en rendez-vous pour recevoir son résultat de DPNI, mais elle dit : *« après avec le bouche-à-oreille, on va savoir que si on reçoit un coup de fil c'est que c'est négatif, et si on va à l'entretien, par exemple, qui est programmé, on sait que ça va être positif, donc on va aussi le savoir »* ;
- Elle évoque également le fait de fixer un horaire préférentiel avec la patiente pour appeler, par exemple *« entre midi et deux, ou après telle heure. C'est une bonne idée ».* Mais elle ajoute *« puis c'est pareil, si à ce moment-là je suis en réunion ou en conversation téléphonique, je ne peux pas répondre au téléphone ».*

Cette patiente ressent le besoin d'anticiper, de prévoir le moment où on lui annoncera le résultat, car elle ne pourra pas contrôler sa réaction. Cela semble embêtant compte tenu du poste qu'elle occupe. Elle se questionne donc énormément à ce sujet. Néanmoins, elle conclue en disant : *« il faut s'adapter au plus grand nombre. Et il faut que ce soit pratique, on le comprend (souponne), mais c'est le fameux coup de fil. Je me dis que même si c'est négatif, je vais pleurer (pleure de nouveau). Donc je me dis au travail, quoi qu'il arrive je vais pleurer, je vais me foutre en l'air même, mes collègues ne vont*

pas savoir ce qu'il... Non et puis, moi je suis chef de bureau, du coup c'est toutes des personnes que je dirige, c'est compliqué ». Sa position professionnelle l'angoisse vis-à-vis de l'annonce de ces résultats. Cette patiente a d'ailleurs reçu ses résultats au travail, mais son angoisse a vite été dissipée par l'annonce d'un DPNI négatif.

Concernant le résultat du DPNI, une fois celui-ci annoncé par téléphone les patientes sont toutes « *soulagées* ». Elles sont même heureuses d'apprendre ce résultat. L'une d'elle explique : « *je suis un peu moins stressée quand même* », une autre ajoute : « *ça fait du bien de savoir* ». Cela leur permet également de réinvestir leur grossesse pour celles qui s'étaient mises en « pause » : « *là on se projette du coup* ». Néanmoins, il reste quand même un peu d'inquiétude chez certaines patientes concernant le résultat du DPNI. L'une d'elle l'exprime alors qu'elle n'a pas reçu son résultat : « *et il (son conjoint) me dit « si c'est négatif, c'est bon ? », je dis « ouais c'est bon, mais, est-ce que tu crois qu'on va être complètement sereins ? ». En fait, on se pose encore la question, enfin moi je me pose la question* ». Certaines patientes qui ont un résultat négatif attendent avec impatience la prochaine échographie : « *je retourne à Bourg lundi pour faire mon écho morphologie. Ça me stresse un petit peu aussi. J'attends de voir ce qu'il va me dire exactement, mais je suis un peu stressée. Je n'aime pas trop l'écho morpho, mais bon.* » Une autre patiente partage le même avis : « *c'est vrai que j'ai hâte d'être à la prochaine écho morpho pour voir s'il est toujours bien formé, s'il y a pas d'autre soucis [...] je pense que ça me fera du bien de le voir, en fait* ». Ces patientes ont des risques de T21 estimés respectivement à 1/139 et 1/293. Parfois, les patientes ne semblent pas complètement rassurées quant au résultat pourtant négatif de leur DPNI.

L'annonce du résultat du DPNI, négatif pour toutes les patientes de cette étude, réduit le stress éprouvé par les patientes dans l'attente de celui-ci. Une patiente se demande néanmoins comment et quand ce résultat est rendu afin de réduire le stress. Il faut noter qu'il est difficilement envisageable pour elle de recevoir ce résultat sur son lieu de travail. Malgré le résultat négatif, deux patientes, dont le niveau de risque n'est pas le plus important, expriment leur impatience de se rendre à leur prochaine échographie pour pouvoir se rassurer davantage.

Les principales émotions dont les patientes se souviennent sont le stress et l'anxiété, générés d'une part par l'annonce de l'appartenance à un groupe à risque de trisomie 21, et d'autre part par l'attente du résultat du DPNI. L'annonce, lors de l'appel

téléphonique, peut parfois générer un stress aigu et intense chez la patiente, voire une sidération. Il est important de revoir la patiente le plus rapidement possible après cet appel. Néanmoins, elles expriment toutes la nécessité de faire ce test pour se rassurer, une fois le résultat obtenu. Cependant, cette période d'attente n'est pas facile à traverser pour la plupart. Cette situation est influencée en partie par le niveau de risque de trisomie 21 mais également par l'histoire de la patiente, sa personnalité et le contexte de la grossesse. Certaines décrivent parfois un désinvestissement de leur grossesse afin de se protéger psychologiquement en cas d'interruption de celle-ci. Faire la prise de sang du DPNI est un facteur réduisant un peu le stress généré par l'appartenance à un groupe à risque de T21. Discuter avec les professionnels de santé leur permet de mieux comprendre pourquoi elles appartiennent à un groupe à risque. Le seul moyen de réduire complètement ce stress est d'avoir le résultat du DPNI, négatif pour toutes les patientes de cette étude. Néanmoins, l'une d'elle se questionne sur le meilleur moyen de rendre ce résultat car cela a été générateur de stress pour elle. De plus, deux d'entre elles ne sont pas entièrement rassurées face à un résultat négatif de DPNI et attendent impatiemment la prochaine échographie. Faces à toutes ces émotions, les patientes s'entourent et cherchent du soutien auprès des professionnels de santé, de leurs conjoints, mais pas seulement.

2.2.2.6 Sources de soutien

- Par les professionnels (SF, médecin, psychologue...) : réel ou attendu

« Le fait d'avoir discuté avec des professionnels de santé, ça aide beaucoup. »

En effet les patientes expliquent qu'elles ont besoin de ce soutien apporté par les sages-femmes, comme par les médecins. Elles peuvent avoir confiance et compter sur les professionnels qui les suivent. *« Moi je suis rassurée parce qu'on m'a assez rassurée. Le gynécologue m'a rassurée. Il est confiant. Donc, du moment qu'il est confiant, ça me rassure moi. Il a vu que je n'étais pas bien l'autre jour. Il me dit « allez, la vie continue », je dis « oui, la vie continue ». [...] Je suis confiante, il m'a reboostée encore ce matin, « elles vous appelleront pour la bonne nouvelle » m'a-t-il dit. »* Cette patiente bénéficie d'un suivi échographique mensuel, et cela la rassure en attendant son résultat de DPNI. *« Mon médecin, je l'ai vu ce matin pour une écho. Il a repris les mesures, il m'a dit que tout allait bien. Il a remesuré le fémur. Il m'a dit qu'il était bien aussi. Il m'a dit, ça c'est un signe... donc il pousse bien. Ça me rebooste un peu. [...] oui, je suis confiante pour le*

coup. Et puis je vois les échographies, je vois qu'il pousse bien. Ce n'est pas un critère qu'il pousse bien, mais il me disait « la nuque et le fémur, ça c'est un signe qui en général ne trompe pas, les trisomiques sont petits ». Il me dit « vous, il pousse bien ». Donc il me dit « voilà, partez là-dessus ». Et c'est ce que je fais. ». Rencontrer la personne lui faisant les échographies aide clairement cette patiente, en attendant les résultats du DPNI. Cela lui permet d'en discuter avec lui, et de voir les signes échographiques rassurants concernant son bébé. Une autre patiente parle d'un autre aspect important pour elle : « je me suis sentie écoutée. C'était important, oui, c'est sûr. » Plusieurs patientes se sentent rassurées après avoir rencontré un professionnel de santé : « ce que j'ai aimé c'est qu'elle était très rassurante ». Elle souligne d'ailleurs les qualités des professionnels qu'elle a rencontrés : « je trouve que les sages-femmes de Fleyriat, elles ont de l'empathie. Elles ont pu nous expliquer, prendre le temps. Elles sont rassurantes, elles ont vraiment un moment pour leurs patientes, oui. Je trouve que franchement de ce côté-là, il n'y a rien à dire ». Être à l'écoute, avoir un discours juste et rassurant, ce sont les principales caractéristiques recherchées par les patientes auprès des sages-femmes et médecins. Il faut s'adapter à la patiente et être bienveillant, en essayant de percevoir l'état émotionnel dans lequel elle se trouve. C'est pour cette raison qu'une sage-femme propose à sa patiente très angoissée d'écouter le cœur du bébé avec le sonicaid® : « il m'a dit « ça vous rassurerait d'entendre le cœur du bébé ? Je ne peux pas faire d'échographie, mais... » Là c'est pareil, il nous fait entendre le cœur du bébé et puis ça coule encore (référence aux pleurs). J'ai dit « oui ». Parce que finalement ce n'est pas... même si on connaît pas l'avenir, c'est quand même notre bébé et... Mon conjoint est resté. Oui c'était important. Puis finalement il bat bien, et puis on se dit qu'il ne faut pas rejeter tout de suite parce que... ça n'en est pas fini pour lui ». Le bouleversement de cette patiente, appartenant à un groupe à risque élevé de trisomie 21 (1/81), est perceptible. La proposition de la sage-femme d'écouter simplement le cœur du bébé battre semble également lui avoir fait du bien.

Nous avons vu que les patientes apprécient que le professionnel de santé (sage-femme ou médecin) s'adapte à leur niveau pour pouvoir délivrer une bonne information. Il est également important que celui-ci comprenne leur état émotionnel et soit en capacité de pouvoir leur apporter un soutien adapté. Une patiente, dont le risque estimé de trisomie 21 est à 1/81, ajoute : « c'était bien, puis il a vraiment été... Il a vu un peu dans quel état j'étais... : « Si jamais vous voyez que ça continue, il faudra pas hésiter, si jamais vous

avez besoin de voir un psychologue, ou si vous voulez en parler... » ». Une autre patiente n'appartenant pas au même groupe de risque de T21 (1/293), mais dont le niveau d'anxiété est assez élevé, confie qu'elle aurait apprécié l'aide d'un psychologue dans cette période difficile. *« Suite à ça (appartenir à un groupe à risque de T21), de voir un psychologue, peut-être que ça aurait aidé (sanglots). Après, je me dis, sur le nombre de DPNI, je suppose qu'il y a quand même une majorité qui est négative... Si on doit toute passer par là. [...] Oui, que ce soit positif ou négatif, pour réinvestir la grossesse justement si c'est négatif, et puis si c'est positif, pour ... »* En effet, dans certaines situations et selon les patientes et leur vécu, il peut être adapté de leur proposer une aide supplémentaire telle que psychologue.

Ainsi les professionnels de santé, sages-femmes comme médecins, apportent un soutien aux patientes par le biais de la discussion, mais aussi de l'empathie. Se mettre au niveau de la patiente et comprendre son état émotionnel est un atout pour la prise en charge. Il ne faut pas hésiter à proposer l'aide d'autres professionnels spécialisés, tels que des psychologues, lorsque cela semble nécessaire. Une patiente regrette d'ailleurs qu'on ne le lui ait pas proposé. De plus, elles peuvent également trouver du soutien et du réconfort auprès de leur entourage.

- Par l'entourage (famille, amis, collègues ...) : réel ou attendu

Une patiente nous explique qu'il est important pour elle d'être entourée et soutenue lorsqu'on appartient à un groupe à risque de trisomie 21, entre autres pour le rendez-vous pré-DPNI. *« Je pense que c'est important, de toute façon de ne pas y aller seule. Si mon mari avait été en déplacement et qu'il n'avait pas pu [...] moi dans ma tête, il y a au moins ma belle-mère qui venait avec moi, ou enfin quelqu'un. Je ne me sentais pas ... (pleure) capable de l'affronter toute seule »*. En effet, l'entourage des patientes est souvent important pour elles, afin de traverser cette période difficile et angoissante. Elles nous parlent souvent de leur conjoint, mais également de leurs enfants et parfois de collègues ou d'amis.

Le conjoint est un soutien indispensable. Il est le premier à qui elles parlent : *« on a eu un petit peu peur. J'étais seule, mais j'ai rappelé mon conjoint assez rapidement pour le tenir informé »*. Une autre ajoute : *« j'avais appelé mon conjoint en lui balançant aussi*

1/80, parce qu'il fallait que ça sorte ». C'est un sujet qui revient dans les discussions de couple : « on en parle beaucoup », « mais c'est vrai qu'avec mon mari, on en a déjà parlé ». D'ailleurs, la décision de le faire ou non est souvent prise conjointement : « j'y ai réfléchi avec mon mari, oui ». Ils réfléchissent ensemble à toutes les éventualités après le résultat du test : « on savait qu'on n'irait pas au bout d'une trisomie ». Une autre patiente ajoute à ce propos : « je n'irais pas au bout d'une grossesse si j'avais un enfant trisomique. Enfin mon couple, en tout cas, n'ira pas au bout. C'est un choix commun. On en avait déjà parlé pour la première grossesse et c'est aussi quelque chose que l'on a évoqué pour la deuxième ».

Parfois, c'est la patiente seule qui décide de faire le DPNI, et qui en informe son conjoint par la suite : *« oui, j'y ai réfléchi seule d'abord [...] Je lui en ai parlé. Je lui ai dit voilà ce qu'il fallait que je fasse ».* Une autre patiente avoue à propos de son consentement pour faire le DPNI *« le « oui » il est sorti comme ça tout seul, sans même en parler à mon mari. Le soir, en rentrant chez moi, j'ai vu ça avec lui, mais c'était ma décision. J'ai pris la décision toute seule. Même si mon mari était tout à fait d'accord avec moi. La décision est venue comme ça ».* Une troisième partage cet avis : dès qu'elle a appris qu'elle était dans un groupe à risque, elle a immédiatement donné son consentement à la sage-femme alors que son mari n'était pas avec elle à ce moment-là : *« j'ai dit « oui ». Je n'avais même pas vu mon mari encore, mais c'était obligé ».* Cela ne l'a pas empêché de lui en parler par la suite, en attendant le rendez-vous pré-DPNI auquel ils sont allés.

Les conjoints tiennent parfois à accompagner leurs femmes aux rendez-vous médicaux : *« il avait besoin aussi de voir ce qu'on allait me faire. C'était une prise de sang. Je lui ai dit « je peux y aller toute seule ». Il me dit « non, mais moi je t'accompagne ».* C'est lui qui a voulu venir, moi j'y serai allée sans lui, il n'y a pas de souci ». Celles-ci apprécient parfois d'aller en couple à l'entretien pré-DPNI. Mais comme pour cette patiente, la présence du conjoint *« ce n'est pas vraiment obligatoire »* ; pour d'autres, ça leur est égal : *« s'il avait été là, je ne dis pas non ».* D'autres encore n'estiment pas avoir besoin de leur conjoint *« pour des explications et des prises de sang ».* En revanche, il est important que le conjoint soit informé de ce qu'il s'est passé lors du rendez-vous : *« je suis sorti de l'hôpital, sur le parking j'ai appelé pour le tenir au courant ».* A l'inverse, certaines patientes regrettent que leur conjoint n'ait pas pu venir pour poser des questions : *« oui j'aurais aimé être avec mon conjoint. S'il avait été*

là, je pense qu'il aurait posé plus de question ». D'autres apprécient qu'il soit venu pour « qu'il comprenne. Déjà je n'avais pas tout compris, mais lui je ne suis pas sûr, encore moins ». La présence du conjoint est importante afin qu'il reçoive les explications de la sage-femme, qu'il puisse être tout autant impliqué que la patiente.

Mais dans tous les cas, c'est une période qu'ils traversent à deux : *« on le vit tous les deux, mais du coup ... oui c'est dur. Mais bon, on essaye de se focaliser sur d'autres projets en fait »*. Et cela n'est pas simple pour eux : *« ce n'est pas facile pour lui non plus »*, une autre affirme : *« je sais que lui aussi, il est stressé comme moi »*. C'est pour cela qu'il est important qu'ils se soutiennent : *« oui, oui, oui, bien sûr je peux avoir du soutien auprès de mon conjoint »*. Une autre patiente ajoute : *« j'ai l'impression qu'il essaye d'être positif parce qu'il me sent un peu au fond du trou et à mon avis, je pense qu'il est, au fond de lui, dans le même état que moi »*. Une patiente est satisfaite que son conjoint soit de nouveau plus présent auprès d'elle : *« mon mari est plus en déplacement heureusement, parce que ça m'aide bien »*. A ce propos, une patiente répond sans hésiter : *« ah bah oui, puis c'est à deux »* quand on lui parle du soutien apporté par son conjoint.

Ce dernier est souvent une personne rassurante par rapport à la situation : *« c'est important, pour le côté positif »*. Il aide la patiente à parfois relativiser : *« mon mari m'a rassurée. Il m'a dit : « ne t'inquiète pas, il n'y a pas de raison, il n'y a pas de malade chez nous ». [...] Après, mon mari est très optimiste. Il l'est plus que moi (petit rire). Lui il est optimiste à fond. Et ça doit m'aider, dans l'autre sens, ça aurait été plus difficile »*. Cependant, certaines patientes expriment un décalage entre elles et leurs conjoints : *« pour moi c'est clair, mon mari, je ne suis pas sûre que ce soit tout clair »*. A ce propos, une autre dit : *« je sais où je vais. Et je n'ai pas l'impression que mon conjoint sache vraiment où il va »*. Une patiente exprime des difficultés à discuter avec son conjoint au sujet du dépistage et des conséquences potentielles qu'il peut avoir : *« je n'arrive pas à aborder le sujet avec mon mari [...] Moi je préfère avorter que d'avoir un enfant avec un handicap [...] Et je sais que lui, il ne va pas supporter »*. En conséquent, elle espère que le dépistage sera négatif, car elle ne peut pas imaginer l'inverse. C'est trop difficile de discuter de cela avec son conjoint : *« on ne veut pas en parler. Moi dans ma tête, oui, tout va bien se passer... tout va bien se passer »*. Le DPNI reste un sujet sensible pouvant se révéler difficile à aborder dans le couple.

Au-delà de l'inquiétude créée par l'annonce du résultat du dépistage combiné, une patiente se demande comment en parler à ses enfants : « *j'étais complètement effondrée, je suis enceinte, les enfants sont au courant, comment on va faire ?* ». Elle leur explique finalement ce qu'il se passe mais : « *du coup je me dis il faut que ça soit bon. Après, comment réagir quoi ? Là on prépare un peu le terrain, heu au cas où, mais c'est chaud* ». Certaines patientes apprécient d'avoir leurs enfants avec elles, même si ce n'est pas toujours facile : « *après je me dis, heureusement que c'est ma deuxième grossesse. Parce que mon fils est là. Enfin, quand je suis avec lui, je... Voilà je n'y pense pas, c'est différent. Et je me dis que pour une première grossesse, ça aurait été encore plus dur* ». De plus, les patientes disent qu'il faut continuer d'être présentes pour eux : « *pour lui, il faut être là, je n'ai pas le choix* ». En ce sens, ils sont aussi un soutien pour leur mère, au même titre que leur conjoint : « *j'ai mon fils, j'ai mon mari* ». Elles parlent aussi avec eux de ce dépistage : « *j'en parle aussi avec ma fille, elle a 10 ans, elle commence à comprendre. Et puis elle a hâte d'avoir un petit frère ou une petite sœur. Mon fils lui, non, il ne comprend pas tout* ». Les enfants peuvent parfois avoir des réactions aussi attendrissantes que réalistes : ils comprennent beaucoup de choses et savent qu'il y a un problème avec la grossesse. « *Dimanche matin je pleurais encore une fois. Et puis il m'a regardé et il me dit, « tu sais maman, je vois bien que ça ne va pas », je lui dis « non, non, c'est rien, c'est le rhume ». Puis il y a eu un blanc, puis il m'a regardée et il me dit « tu sais, c'est Têtard (surnom donné au bébé) qui ne va pas ? » Je dis « oui, on ne sait pas trop » [...] La petite, elle a dessiné quatre-vingts bâtons sur son tableau, elle en a barré un puis elle a regardé et elle me dit « t'as vu maman, c'est pas si mal. » Donc voilà. » Ces enfants représentent également un soutien important dans les moments difficiles d'attente des résultats du DPNI : « *elle me dit : « allez maman ça va aller, tu sais doudou il va bien. » Finalement heureusement qu'elle est là, moi je sais que ça m'aide beaucoup (sourie, émue)* ».*

Elles font parfois appel à certains membres du reste de la famille, « *ma mère, ma belle-sœur* », « *mes parents [...] mes beaux-parents, mon beau-frère et ma belle-sœur* », pour discuter de leur situation. Ceux-ci sont également source de soutien pour les patientes. Quand certains sont éloignés, les nouvelles se donnent par téléphone : « *je les ai appelés mes parents, mais c'est différent, enfin ce n'est pas pareil* ». Une autre patiente est dans la même situation : « *ma mère est loin, dans le nord de la France, donc c'est au*

téléphone ». Les patientes se tournent parfois vers les personnes physiquement proches : « *mes parents sont loin. On en a surtout parlé avec mes beaux-parents* ».

Certaines patientes ne préfèrent pas en parler au travail. « *Je suis chef de bureau, du coup c'est toutes des personnes que je dirige, c'est compliqué d'en parler. [...] J'en ai parlé à une collègue. On s'entend très bien. Mais hiérarchiquement, elle est un peu au-dessus de moi, et je lui ai dit : « si ça ne va pas en ce moment, tu ne te poses pas de questions, c'est pour ça ».* » En revanche, discuter avec les collègues est parfois bénéfique : « *j'en parle autour de moi, donc les filles (ses collègues de boulot) me rassurent, elles me disent : « mais c'est qu'un dépistage ».* ». Cela permet également de poser des questions : « *avec des collègues qui sont comme moi, des mamans. Je pose des questions, « est-ce que vous avez fait ce test ? »* », de comparer : « *j'ai un collègue, dont la femme est enceinte, et elle a aussi eu des marqueurs sériques un peu bas. On en a parlé ensemble. Ça permet un peu d'évacuer, sans être stressée. Et puis de se rassurer aussi* ». Le simple fait de travailler permet de se changer les idées, et cela aide la patiente à traverser cette période difficile : « *le travail aussi, là je suis en vacances et je m'occupe de mes petits, mais sinon oui quand je suis au travail, j'y pense moins, je m'occupe* ».

Parmi les patientes interrogées, très peu en parlent avec d'autres personnes de leur entourage tel(le) que des ami(e)s. « *Non je n'en parle pas à des copines, pas cette grossesse-là justement, on essaye d'en parler le moins possible. [...] C'est resté en famille.* » Une patiente m'explique ce que lui a dit sa sage-femme à ce sujet : « *ma sage-femme, c'est ce qu'elle m'a conseillé, elle me dit « n'en parlez pas trop, parce que tout le monde a un avis sur la question »* ». Les rares amis au courant sont souvent des professionnels de la santé : « *j'en ai parlé qu'à ma copine sage-femme* », une autre dit : « *j'en ai parlé avec un médecin et c'est tout* ».

Le rôle de l'entourage est donc important afin d'apporter du soutien aux patientes. Tout d'abord, il y a le conjoint, toujours impliqué dans les discussions concernant le dépistage. Même si, dans un premier temps, c'est parfois la patiente seule qui prend la décision de faire le DPNI. La présence du conjoint aux rendez-vous peut être important pour certaines patientes. Lorsqu'il est présent, il aide à mieux comprendre les explications données. S'il n'est pas là, celui-ci est toujours tenu informé de ce qu'il s'est dit. Les enfants et le reste de la famille peuvent également être une source de soutien, à noter qu'il semble plus facile de solliciter l'aide de personnes proches physiquement. Quelques-unes

en discutent avec des collègues de boulot, notamment pour comparer les expériences de chacun. Peu en discutent avec des amis, à moins que ceux-ci travaillent dans le secteur de la périnatalité (comme médecin ou sage-femme).

Ainsi, concernant le soutien apporté aux femmes, l'empathie et l'humanité des gynécologues et sages-femmes sont salués par les patientes. Ils leur apportent une aide indispensable afin de traverser cette période stressante. Il ne faut pas hésiter à proposer de rencontrer un psychologue, si la patiente est très affectée par sa situation. En plus du soutien apporté par les professionnels de santé, l'entourage a également un rôle important et rassurant. Tout d'abord, le conjoint est toujours impliqué, mais de manière plus ou moins importante selon les patientes. Il a un rôle souvent rassurant et peut être d'aide précieuse pour mieux comprendre les procédures. Le reste de la famille est également une source de soutien, les parents des patientes tout comme leurs enfants. Les collègues de travail et parfois les amis peuvent également être sollicités afin de partager certaines expériences ou connaissances. Pour terminer, on peut se demander quel avis les patientes portent sur le DPNI.

2.2.2.7 *L'avis des patientes sur la mise en place du DPNI*

- En faveur du DPNI

Plusieurs patientes expriment leur satisfaction concernant la mise en place du DPNI. « *C'est bien qu'on puisse y dépister je trouve, maintenant. Oui c'est très bien [...] moi j'ai envie de savoir si mon enfant est malade ou pas. [...] Pas avoir de surprises le jour où il sera là.* » Elle ajoute : « *c'est peut-être dur sur le moment, mais après on se dit oui* ». Elle veut pouvoir anticiper, savoir pour prévoir en fonction du résultat. Une patiente m'explique qu'elle fait tout pour s'assurer de la bonne santé de son bébé : « *moi je pars du principe, que quand il s'agit de la santé de son bébé, personnellement le choix est vite fait. Je suis comme ça, quand il s'agit de la santé de mes enfants. Si on me dit, « cet examen c'est bien », oui je le fais sans question, sans réfléchir, non* ». Pour cette patiente le choix de faire le DPNI ne semble pas nécessiter beaucoup de réflexion, car cela touche à la santé de l'enfant. Tout test allant dans ce sens semble être apprécié.

Les femmes apprécient que désormais, on puisse avoir accès au dépistage de la trisomie 21. « *Heureusement qu'on a le choix maintenant. Parce que... Comment les*

femmes faisaient avant ? » Certaines approuvent également que la population des femmes ayant accès à un second test de dépistage soit élargie. « C'est bien en même temps, parce que ma sage-femme m'a dit : « il y a un an, vous auriez été à 1/251 on vous aurait dit bonne grossesse » et vous finissez jusqu'à la fin sans savoir, et je me dis ça aurait été horrible. Psychologiquement, heureusement qu'il y a ce test, parce que je n'aurais pas pu finir, mais même à 1/293, je n'aurais pas pu finir ma grossesse en sachant que ... (sanglots puis pleurs) Je me serais posé des questions, c'est sûr. Mais parce que je savais que c'était à 1/250 la limite. » Même si cette patiente appartient à un groupe à risque intermédiaire, celui-ci reste trop important et elle est contente d'avoir accès à ce dépistage. Elle aurait très mal vécu sa grossesse si le DPNI n'existait pas, car même en dessous de 1/250, elle se savait à risque.

Pouvoir avoir accès au DPNI à la place de l'amniocentèse est une bonne chose pour la plupart, « *une agréable surprise* » pour une patiente qui pensait venir à un rendez-vous pour faire une amniocentèse. « *Ayant connu l'amniocentèse, je parlais du principe, qu'un prélèvement sanguin, c'était plus simple. [...] C'est bien s'il y a une prise de sang plutôt que l'amniocentèse. Oui, on va dire, en 10 minutes c'est fait, le temps d'expliquer et de faire. L'amniocentèse c'est une bonne journée. Un peu plus de stress aussi.* » Une autre patiente partage cet avis : « *on est content du fait qu'avant de passer à l'amniocentèse on fera cet examen, juste une prise de sang pour la maman. On va vérifier d'abord dans mon sang. Au contraire je trouve que c'est bien* ». En effet, les patientes de cette étude préfèrent toutes avoir accès à un test simple et non invasif, plutôt que directement à l'amniocentèse, examen plus contraignant comportant notamment un risque faible de fausse couche. Une autre patiente, qui a connu une opération sous anesthésie générale en début de grossesse pour kyste de l'ovaire, ne veut pas d'amniocentèse. Elle explique pourquoi : « *on avait pris déjà suffisamment de risque avec l'opération, l'anesthésie générale, c'était un peu chaud, on nous avait expliqué les risques. Et là on s'est dit, non moi je ne veux pas l'amniocentèse. [...] J'avais déjà tellement peur de le perdre au moment de l'opération, je ne veux pas recommencer* ». Elle ne veut pas encore prendre un risque pour cette grossesse, même minime. Elle est contente d'avoir accès à un test effectué simplement à partir d'une prise de sang.

Plusieurs patientes insistent également sur l'absence de risque que comporte l'analyse de l'ADN circulant dans le sang maternel : « *je pense que c'est toujours mieux que l'amniocentèse pour l'instant. C'est moins risqué* ». La patiente qui a été opérée à

deux mois de grossesse insiste beaucoup sur ce point, notamment concernant le risque de fausse couche : « *On se dit, si jamais on fait l'amniocentèse, imagine que je fais quand même une fausse couche dix jours après, et que le résultat arrive et qu'en fait il n'y avait rien. C'est dommage de prendre un risque. [...] Du coup, le DPNI ça me paraissait bien, ça sert à rien de prendre des risques, surtout que maintenant on peut faire sans* ». Une troisième patiente partage également cet avis : « *c'est rassurant finalement. Je pense que c'est rassurant d'autant plus qu'il n'y a pas de risque* ».

Comme vu précédemment, le DPNI est plutôt rassurant. Mais parfois, l'avis des patientes sur le DPNI est mitigé : « *C'est vrai que du coup c'est inquiétant dans le sens où on attend, où on ne sait pas. D'être dans l'incertitude, c'est ce qui est dur. En même temps ça sera rassurant, parce que je me dis, s'il n'y avait pas eu le DPNI, j'aurais été à ce stade, enfin, on m'aurait laissée finir ma grossesse sans que je sache. Et là, psychologiquement, enfin, je pense que ça aurait été très compliqué* ». Cette patiente, ayant un risque estimé à 1/293, se trouve trop proche de 1/250. Elle estime que désormais, c'est bien de proposer un second test pour plus de femmes. Une autre patiente questionne le niveau de risque auquel on propose le dépistage aux patientes : « *Mais c'est quand même bien d'avoir ce procédé-là qui est simple, ce n'est pas une amniocentèse. [...] Mais je pense qu'il faut l'adapter sur des risques élevés* ». Cette patiente a un risque estimé à 1/799 et n'estime pas avoir un risque suffisamment élevé pour qu'on l'inquiète en lui proposant le DPNI. Elle trouve ce test bien, mais pas dans son cas.

Ainsi le DPNI est plutôt apprécié par les patientes, car il permet un test sans risque pour la grossesse et qu'il est accessible à un plus grand nombre de femmes. Néanmoins, une patiente souligne qu'un deuxième dépistage est peut-être accessible à trop de personnes dorénavant. En effet, elle a un risque estimé à 1/799 et ne pense pas que ce dépistage soit bien indiqué dans son cas. Cela amène à rappeler les points négatifs du DPNI, soulignés par les patientes.

- Inconvénients du DPNI

L'une des patientes a un risque de trisomie 21 estimé à 1/799, elle ne souhaite pas faire le DPNI au départ : « *à la base, je ne voulais pas le faire, parce que je trouvais que ça crée du stress pour pas grand-chose. [...] Ça fait rentrer beaucoup de femmes dans le*

processus. Personnellement, et je l'ai dit à la gynéco, j'aurais préféré qu'on ne me le propose pas. » Elle ajoute : « ça m'a quand même stressée pendant une semaine, sur le coup j'étais pas très bien. Après, on en a reparlé avec mon conjoint, on a dédramatisé le truc mais ... En fait, c'est créer du stress pour rien ». Elle estime que le stress généré chez les femmes enceintes par le DPNI « était peut-être parfois inutile », et qu'il puisse avoir des conséquences négatives : « j'ai peur que ça soit plus délétère pour les grossesses et pour les fœtus, pour les mamans, pour le lien mère-enfant ». Cela dépend du niveau de risque, mais pour son risque proche de 1/800, elle n'estime pas cela nécessaire. C'est cette même patiente qui conseille d'adapter la proposition du DPNI au niveau de risque. Néanmoins, elle confie ne pas regretter ce test : « je ne regrette pas, parce que maintenant c'est une analyse de plus de faite avec une confirmation qu'il y a un risque plutôt négatif ». C'est la seule qui évoque ce point, mais c'est également celle qui a le risque estimé le plus bas parmi toutes les patientes interrogées.

C'est l'attente du résultat du DPNI qui est difficile pour les patientes. Deux patientes évoquent également que cette attente, cette période d'incertitude, est prolongée en cas de DPNI positif, puisqu'il faudrait faire l'amniocentèse et en attendre les résultats. Une patiente affirme : « je ne saurais pas dire si je préfère l'amniocentèse ou le DPNI ». En effet, si son DPNI revient positif et qu'elle fait une amniocentèse, elle se dit : « encore attendre !? Est-ce que ce n'est pas... (pleure à nouveau) ». Si cette attente de résultat venait à se prolonger cela serait encore plus difficile à vivre. C'est compliqué pour elle d'envisager de prolonger l'attente du résultat d'encore deux ou trois semaines. Elle a un risque estimé de trisomie 21 à 1/293. La deuxième patiente exprimant cette difficulté est celle qui a le risque le plus élevé parmi toutes les patientes (1/81). Si son DPNI revient positif, elle dit : « après il y a encore deux à trois semaines de délai, une fois qu'on a fait l'amniocentèse. Et ça... (blanc). Et là, je me dis, c'est cette période-là que j'appréhende maintenant, parce que je me dis si jamais c'était positif, là, on se doute que c'est finalement fini ». Elle souligne le fait que si le DPNI est positif, la patiente a un risque très élevé d'avoir un enfant trisomique. Néanmoins, elle doit encore attendre plusieurs semaines le résultat de son amniocentèse pour pouvoir faire une IMG, souhait évoqué par cette patiente. Ce sera une période d'attente probablement encore plus difficile, et complexe à envisager pour cette patiente.

Il existe une autre circonstance à cause duquel la patiente doit également attendre plus longtemps. C'est lorsque le résultat de son analyse d'ADN circulant ne s'est pas fait

correctement pour diverses raisons, aboutissant à un résultat ininterprétable. C'est le cas d'une patiente dont le risque de trisomie 21 est estimé à 1/158. Elle donne son avis : « *ce n'est pas top, parce que moi j'étais contente d'avoir cette possibilité de prise de sang et d'éviter tout de suite l'amniocentèse qui n'est pas non plus... enfin qui est un acte médical. Et puis, un échec ça repousse encore de quinze jours ou trois semaines d'attente* ». Elle est pourtant plutôt positive lorsqu'on lui propose une prise de sang plutôt qu'une ponction de liquide amniotique, puisqu'elle a déjà connu l'amniocentèse pour sa première grossesse : « *l'attente et de le refaire, ça c'est plutôt négatif, mais ça fait partie malheureusement du parcours. [...] C'est juste l'attente qui est longue en fait* ». L'attente du résultat est difficile pour toutes les patientes, la prolonger l'est encore plus.

L'une des patientes est très angoissée par l'appel que doit lui passer la sage-femme pour lui annoncer son résultat de DPNI : « *Moi c'est ce coup de fil, on pourrait être n'importe-où en fait, on pourrait être avec n'importe qui, enfin je ne sais pas, quelqu'un en entretien professionnel par exemple. Mais du coup, ouais, moi c'est ça qui ne me plaît pas (pleure à nouveau)* ». Elle passe d'ailleurs une bonne partie de l'entretien à discuter de cela et à proposer d'autres alternatives, comme de recevoir le résultat par courrier directement au domicile. Elle propose également que la sage-femme téléphone à la patiente en cas de résultat négatif, et qu'elle la reçoive en entretien en cas de résultat positif. La sage-femme pourrait connaître au préalable les heures de disponibilité de leurs patientes, afin que celles-ci puissent recevoir l'appel à un moment et un lieu appropriés.

Les patientes sont nombreuses à avoir données leur avis sur le coût de ce test, et l'absence de remboursement. Pour beaucoup « *ce n'est pas non-négligeable de faire le test* » lorsqu'on se « *rapproche de plus en plus du risque assez élevé* », mais pour certaines « *400 euros ce n'est pas non plus facile à sortir comme ça* ». Quatre patientes expriment leur regret que ce test ne soit pas remboursé, car il s'agit d'une somme importante : « *c'est quand même malheureux de le dépister, enfin d'essayer de voir si le bébé est malade, et de payer pour voir si le bébé va bien ou pas bien. Je trouve que c'est énorme 350 euros. On aurait voulu savoir, fallait quand même qu'on sorte 350 euros* ». Une autre trouve que cela n'« *est pas normal* ». Elle explique : « *la sécurité sociale prend en charge des choses qui ne nous paraissent pas obligatoire, enfin qui nous paraissent pas absolue. Mais, là c'est quand même pour rassurer la personne, c'est quand même pour limiter les risques. Quelqu'un qui va être dans un risque intermédiaire et qui ne va pas vouloir faire à cause du problème d'argent, alors que ça se trouve, son enfant a la*

trisomie 21. Ce n'est pas normal ». De plus, il existe une certaine inégalité quant à l'accès au remboursement. En effet, certaines patientes peuvent avoir accès au remboursement selon l'hôpital dans lequel elles vont. Quelques patientes donnent leur avis à ce propos : « *dans d'autres hôpitaux en France, les familles qui ont pas les moyens, on les laisse. Je trouve ça horrible. [...] Ça fait vraiment inégalité, en gros, riches / pauvres* ». Une autre patiente ajoute, en parlant de la difficulté que peuvent éprouver les personnes devant refuser le DPNI à cause d'un problème d'argent : « *c'est vrai que pour les gens qui ne peuvent pas, ça doit pas être facile pour eux. Il faut qu'ils prennent une décision, ils vont appréhender de savoir le jour de l'accouchement* ».

Quand on demande aux patientes si elles auraient fait ce test s'il n'était pas remboursé, elles répondent en majorité que oui. Une patiente explique pourquoi : « *parce que de toute façon, je pense que psychologiquement, je n'aurais pas pu. Mais parce qu'on aurait pu aussi le payer. Mais, je me dis, si ça avait été la galère, je ne sais pas...* ». Une autre patiente explique qu'elle ne sait pas si elle aurait fait le DPNI : « *ça dépend des revenus que j'aurai eu au moment, ça dépend de l'argent. Ça reste quand même 400 euros* ». Une patiente, n'ayant pu bénéficier d'un remboursement pour son DPNI, explique : « *hormis le fait que ce soit pas remboursé et qu'on ait pas forcément le budget, mais tant pis, on va se saigner pour. Mais au moins il n'y a pas de risque* ». Une autre patiente parle de la fiabilité du test justifiant de déboursier une telle somme : « *Oui, il a un certain coût, mais le pourcentage de fiabilité est quand même assez important donc. Je me dis qu'il aurait une fiabilité que de 40, 50 ou 60 %, je pense que le prix pourrait être un facteur. Et puis l'amniocentèse, il y a un risque et c'est quand même une journée, enfin une demi-journée d'hôpital, puis après derrière, c'est quand même une demi-journée de repos.* » Pour une autre « *ce n'était pas une histoire d'argent* » le problème, mais « *c'était plus une histoire de stress que ça générait de manière assez inutile* ». Elle a un risque estimé à 1/799, mais comme on lui a dit qu'elle appartenait à un groupe à risque intermédiaire, si son DPNI n'avait pas été remboursé, elle dit qu'elle l'aurait quand même fait. Une dernière, dont le risque est estimé à 1/581, dit que dans ce contexte « *c'est vrai qu'on ne pense pas à l'argent* », elle ajoute que : « *personnellement, je donnerai ces 400 euros, pour être sereine. Pour ma sérénité je pense que oui* ».

Ainsi, une patiente trouve que proposer un DPNI pour les risques très faibles comme le sien, proche de 1/800, fait pencher la balance bénéfice / stress généré plutôt du côté négatif. L'attente du résultat est une période difficile à traverser pour les patientes.

La prolonger en cas d'amniocentèse, si le DPNI est positif ou en cas d'échec d'analyse de l'ADN libre circulant, rajoute de l'angoisse pour ces patientes. L'annonce du résultat du DPNI est problématique pour une patiente, stressée si cela se produit sur son lieu de travail. Enfin, le coût du test est problématique pour toutes les patientes. Etant élevé, elles trouvent cela injuste que le remboursement ne soit pas généralisé, et que certaines en bénéficient selon l'endroit de leur suivi de grossesse. Néanmoins, pour certaines, cela ne pose pas un problème de payer une telle somme en sachant que la fiabilité du DPNI est élevé, mais cela dépend du revenu de la patiente.

Ainsi, le DPNI est un test apprécié par les patientes, il permet de se rassurer sur sa grossesse, tout en ne prenant aucun risque. Néanmoins, il a quelques inconvénients. Il peut générer du stress inutilement chez des patientes dont le risque est faible mais au-dessus de 1/1000. Pour les patientes ayant un risque supérieur à 1/250, faire un DPNI rallongerait l'attente du résultat définitif, si celui-ci est positif. Enfin, les patientes trouvent globalement que le coût de ce test est problématique, puisqu'il n'est pas encore remboursé.

Enfin, comme le résume si bien une patiente, « *on n'est jamais prêt à recevoir ce type de nouvelle* ». En effet, pour une patiente, apprendre qu'elle est dans un groupe à risque de trisomie 21 peut avoir certaines conséquences. Le DPNI ouvre des possibilités plus larges de dépistage. A nous, professionnels de santé, de tout mettre en œuvre pour les accompagner au mieux, tout en tenant compte de l'avis des patientes.



Troisième partie

DISCUSSION

3 Discussion

3.1 Forces et limites de l'enquête

3.1.1 Biais de l'étude et difficultés

- Biais de sélection

Les patientes interrogées sont celles ayant donné leur accord. On peut supposer qu'elles sont plus à l'aise pour discuter du DPNI, et que les patientes que cela dérangeait ne veulent pas participer. De plus, peut-être que certaines patientes avec des risques élevés de trisomies 21 refusent de participer à cet entretien. Je n'ai aucun moyen de savoir combien de patientes ont refusés de donner leur accord pour que je les contacte. Je sais seulement que quatre patientes sur quinze n'ont jamais répondu à mes messages ou appels.

De plus, deux patientes ne parlent pas français et ne peuvent pas se déplacer avec quelqu'un pour traduire afin de faire un entretien à l'école de sage-femme. Dans ce contexte, cela aurait été trop compliqué de réaliser les entretiens au téléphone. Néanmoins, il aurait été intéressant de les interroger.

Enfin, le partenariat permettant le remboursement du DPNI au CHB s'est arrêté en décembre. Ainsi, beaucoup moins de patientes ont fait le DPNI au CHB, et donc moins de patientes ont eu l'information concernant mon enquête.

Il était initialement prévu de réaliser une dizaine d'entretiens, mais pour les raisons ci-dessus, ceux-ci sont seulement au nombre de sept. Il peut donc y avoir une perte d'information liée à ce faible échantillon de patientes.

Il faut noter qu'aucune patiente refusant le DPNI ne participe à cette étude. Pourtant, elles y sont invitées à partir du moment où elles reçoivent l'information sur le DPNI. Cela peut être expliqué par le fait qu'elles ne jugent pas ce travail intéressant ou qu'elles ne se sentent pas concernées par cette étude. Ceci apporte un biais dans cette enquête. Leur compréhension et leur avis sur le DPNI peuvent être différents de ceux recueillis chez les patientes acceptant ce test.

Enfin, cette enquête concerne une population très ciblée de patientes, celles suivies au centre hospitalier de Bourg-en-Bresse dans le cadre de ce dépistage. Cette étude

ne peut pas être extrapolée à d'autres patientes suivies ailleurs. Elle permet néanmoins de donner une idée de la connaissance et du vécu des patientes, face à l'introduction de ce nouveau test.

- Biais de récolte des données

L'entretien semi-dirigé n'est pas une méthode de recueil des données strictement reproductible. Il n'y a pas de régularité entre les entretiens, ainsi les discussions peuvent varier d'une patiente à l'autre.

Pour ne pas perdre trop de patientes dans cette enquête, trois entretiens sur sept sont réalisés par téléphone. Cela peut créer une gêne pour la maman interrogée ne voyant pas son interlocuteur, et donc biaiser son discours par rapport à un entretien face à face. Le langage paraverbal ne peut pas être interprété non plus. Cela constitue une perte d'information par rapport aux patientes interrogées en présentiel.

- Biais d'interprétation

Dans une étude qualitative, la crédibilité augmente si plusieurs personnes concourent à l'analyse des données. Or, pour ce travail, cela n'a pas été possible. Elle est réalisée par une seule personne, avec toute la subjectivité que cela comporte.

- Biais lié au type d'enquête

Par définition, une étude qualitative ne vise pas à obtenir beaucoup de répondant, mais un faible échantillon pour effectuer une analyse plus fine du sujet. Néanmoins, un échantillon faible ne peut pas être représentatif. La population est trop restreinte pour faire des généralités.

3.1.2 Forces de l'études

- Le thème

Le thème abordé dans ce mémoire est novateur dans le sens où il traite d'un sujet récent, puisque les recommandations sur le test ADN libre circulant sont sorties en Avril 2017. Ainsi, peu d'études et aucun mémoire n'ont à ce jour abordé ce thème de cette manière.

- L'outil utilisé

L'entretien semi-dirigé a pour avantage de favoriser l'expressivité des patientes. Il permet une expression libre avec peu de contraintes, il offre l'opportunité de laisser émerger des éléments qui n'étaient pas forcément attendus.

Un entretien en présentiel est réalisé avec quatre des sept patientes de cette étude, cela a l'avantage de pouvoir prendre en compte le langage paraverbal dans l'analyse.

De plus, tous les entretiens sont enregistrés au dictaphone et retranscrits le plus fidèlement possible. Les notes prises au fil des différents entretiens ont permis de compléter la retranscription afin de permettre une analyse complète.

- La population ciblée et les différents temps d'entretien

Les patientes sont interrogées juste après la prescription du DPNI et avant leur résultat, afin d'éviter un biais de mémoire et de pouvoir percevoir leur vécu à un instant précis. Elles avaient des risques estimés de trisomie 21 compris entre 1/81 et 1/799, garantissant un panel de situations variées, permettant de comparer les différents enjeux selon le niveau de risque.

Le fait de les interroger après leur résultat permet de constater et évaluer leur manière de vivre et de comprendre le DPNI dans sa globalité, apportant un plus à l'analyse.

Interroger brièvement les professionnels de santé offre la possibilité de confronter leurs opinions et ceux des patientes. Cela permet également de savoir exactement

comment se passe la mise en place du DPNI au CHB, paramètre indispensable pour pouvoir comprendre et analyser le discours des patientes.

3.2 Evaluation de la compréhension globale des femmes et de la qualité de leur choix éclairé

Une étude française de 2016 de *de Villardi de Montlaur et al.* a été réalisée pour évaluer les connaissances des patientes concernant le dépistage de la trisomie 21 lors de l'échographie du premier trimestre. Elle montre que l'information, délivrée et reçue, et les connaissances des patientes sur le dépistage de la trisomie 21 sont insuffisantes. Celles-ci restent vagues et on note une confusion fréquente entre les principes de dépistage et de diagnostic de la pathologie. (33) On peut supposer que si la base du dépistage est floue pour elles, comprendre la suite, quand on rajoute un test, est encore plus compliqué.

Dans cette étude, plus de la moitié des patientes interrogées s'estime mal informée concernant le dépistage de la trisomie 21, lorsqu'elles se présentent à l'échographie. Il est reproché à certains échographistes de ne pas s'assurer de la bonne réception de l'information par les patientes, et de ne pas la reprendre ou la compléter lors du rendez-vous. Cependant, toutes ces démarches demandent du temps. Or, celui prévu pour l'examen échographique ne permet pas toujours cette prise en charge, ne laissant pas aux patientes ou au couple le temps nécessaire à la réflexion. La question se pose donc pour une revalorisation de l'acte, afin que ce temps complémentaire soit pris en compte. (33) Certaines publications précisent que parfois les patientes estiment être mieux informées par les médias ou par leurs proches. Cela suggère que d'autres moyens de communication peuvent être utilisés : avec une utilisation plus large des médias pour diffuser cette information, ou encore l'organisation de réunions d'information. (33)

Cette observation est très présente dans la littérature, parmi les articles traitant de ce sujet. (33–35) Concernant les connaissances générales sur le dépistage dans notre enquête, les patientes ont globalement de bonnes connaissances sur le sujet. Cependant, elles sont reçues en entretien pré-DPNI où on leur a réexpliqué le dépistage. Elles ont repris, entre autres, les différents critères permettant d'établir un calcul de risque.

Si dans notre enquête les patientes interrogées semblent avoir de bonnes connaissances, certaines déplorent le manque d'information sur le dépistage de la trisomie 21 en début de grossesse. De plus, la notion de dépistage et de diagnostic reste en général vague pour les patientes.

Une étude américaine menée en 2016 (*Wittman et al.*) sur la perception des patientes d'un résultat négatif de DPNI montre que la majorité des participants (61%) ont compris le risque résiduel de faux négatif après le DPNI, c'est-à-dire qu'il s'agit d'un test de dépistage. De plus, Les personnes ayant au moins quatre années d'études après le bac comprennent plus facilement que le DPNI n'élimine pas les autres risques d'anomalie chromosomique autres que les trois trisomies testées. La compréhension des patientes du DPNI et de ses limites augmente donc de manière significative avec le niveau d'étude. Lors de cette étude, toutes les femmes reçoivent un conseil en génétique par des personnes formées, cela les aide à comprendre les limites du DPNI. En revanche, les participantes disent facilement que le DPNI permet de dépister des anomalies structurelles et pas des anomalies non-structurelles. Il n'est pas clairement expliqué pourquoi la compréhension des patientes diffère selon le type d'anomalie. Cela peut être justifié par le fait que certaines anomalies structurelles telles que les anomalies cardiaques ou les fentes labiales sont souvent associées à l'aneuploïdie. Par conséquent, les femmes peuvent avoir faussement supposé qu'un DPNI négatif réduit le risque de malformations cardiaques et de fente non-associées à une aneuploïdie. (36)

Il n'est pas mis en évidence dans notre enquête que le niveau d'étude aide à comprendre le DPNI. Néanmoins, certaines patientes évoquent leurs souvenirs d'études supérieures concernant la trisomie 21 (à l'école d'aide-soignante) ou l'amniocentèse (DUT génie biologique). Cela semble aider à comprendre certains points dans leur parcours de dépistage.

Ainsi, des connaissances suffisantes sont nécessaires afin de garantir la validité du consentement, permettant un choix éclairé vis-à-vis du dépistage de la trisomie 21 et de ses enjeux.

Pour évaluer si la femme fait un choix éclairé, plusieurs études scientifiques utilisent un outil développé par *Marteau et al. 2001* et *Michie et al. 1999, 2002* : le MMIC (multi-dimensional measure of informed choice, en français : mesure multi-dimensionnelle de choix éclairé, figure 5). Un choix éclairé dépend de trois facteurs : le

choix ou « uptake » (faire le test ou ne pas le faire), les valeurs personnelles ou « attitude » (plutôt favorable ou défavorable au dépistage) et les connaissances des patientes concernant le test ou « knowledge » (bonnes ou mauvaises). (37–39)

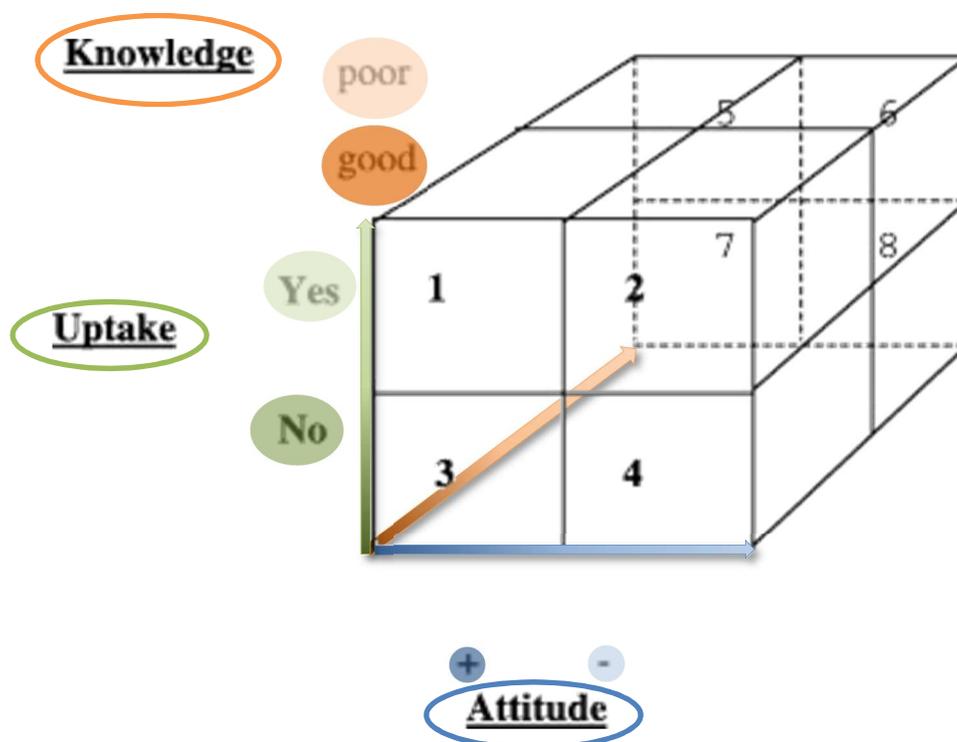


Figure 5 : Mesure multi-dimensionnelle du choix éclairé (en anglais MMIC : multi-dimensional measure of informed choice) (37–39)

En utilisant cette approche, ceux qui font un test de dépistage peuvent être classés en huit catégories selon leurs connaissances (bonnes ou mauvaises), leurs valeurs envers le test (positive ou négative) et leur choix (faire ou pas le test). Les cellules 1 et 4 sont celles qui représentent les choix les plus éclairés, les patientes disposent de bonnes connaissances, et font un choix en adéquation avec leurs valeurs personnelles (cellule 1 : valeurs positive envers le test et le fait, ou cellule 4 : valeurs négatives envers le test et ne le subit pas). Les six cellules restantes représentent une variété de façons dont les choix sont moins éclairés. La situation des patientes de la cellule 6 est particulièrement problématique parce que les tests sont effectués par des personnes mal informées qui, si elles étaient mieux informées, les déclinaient. Le nombre de personnes concernées par ce cas réduirait si on augmente leurs connaissances, en leur procurant une information de qualité. De même, la situation des patientes répondants aux critères de la cellule 3 (c'est-à-dire, bonne connaissance, valeurs positives envers le test et refus de celui-ci) est également préoccupante. Le nombre de personnes dans ce cas pourrait être réduit en supprimant les barrières pratiques avant de faire le test. Pour le DPNI, le remboursement

de ce test au coût élevé pourrait être l'une des barrières à supprimer. Néanmoins, la mesure dans laquelle chacune de ces six cellules entraîne des effets indésirables reste à déterminer.(37,39)

Cet outil est adapté dans d'autres domaines que le dépistage de la trisomie 21, tel que le dépistage de la thalassémie et la drépanocytose, du syndrome de l'X fragile et du cancer. (40) Au Royaume-Uni, en 2015, l'équipe de *Lewis et al.* a adapté le MMIC au DPNI afin de mesurer le choix éclairé des patientes à qui ce test est proposé. Premièrement, afin de mesurer la connaissance des patientes, ils utilisent quatre domaines : les caractéristiques du DPNI, comparaison entre le DPNI et le dépistage de la trisomie 21 standard, répercussions et implications du DPNI, la connaissance des conditions d'accès au test. Et elles sont classées selon 2 groupes : bonnes ou mauvaises connaissances. Pour mesurer les valeurs personnelles, ils ont posé cinq questions aux patientes, si le DPNI est : bénéfique ou nuisible, important ou sans importance, une bonne ou mauvaise chose, souhaitable ou indésirable et rassurant ou non-rassurant. Les patientes sont classées en trois catégories, selon si elles ont une attitude plutôt positive, ou neutre ou plutôt négative envers le DPNI. Puis ils ont rajouté un autre critère : si la patiente délibérait avant de faire son choix. (40) Tout ceci afin d'évaluer si les patientes faisaient un choix éclairé à propos du DPNI.

Les résultats de cette étude indiquent que la grande majorité des femmes (89%) font un choix éclairé. Parmi toutes les patientes de cette étude, 95% ont de bonnes connaissances, 88% ont des valeurs personnelles positives envers le DPNI et 92% ont délibéré. Parmi les 11% ayant fait un choix non-éclairé, 55% n'ont pas délibéré, 41% ont une connaissance insuffisante et 19% ont des valeurs personnelles négatives envers le DPNI. (40) On peut noter que pour faire un choix éclairé, il faut non seulement de bonnes connaissances sur le DPNI, mais également avoir réfléchi sur ce qu'implique le fait de faire ce test. Il semblerait qu'une patiente ayant des valeurs personnelles en faveur du DPNI soit plus encline à faire un choix éclairé. Dans cette étude, il y a une seule femme qui a fait le choix éclairé de refuser le DPNI, elle avait de bonne connaissance et avait délibéré, mais elle avait des valeurs plutôt négatives envers le DPNI. (40)

De plus un protocole a spécifiquement été mis en place pour cette étude, pendant lequel les patientes étaient reçues en consultation pendant trente minutes, par une sage-femme formée pour leur expliquer le DPNI. De plus, elles ont également bénéficié

d'informations écrites à plusieurs reprises. Ceci a donc dû influencer le taux élevé de choix éclairé retrouvé dans cette étude. Une autre étude américaine a également montré qu'après un rendez-vous dédié à l'explication du DPNI, les connaissances des patientes sur celui-ci étaient bonnes. (41) Cette constatation est en contraste avec les recherches antérieures sur le choix éclairé dans le dépistage classique de la T21, où les taux de choix éclairés étaient faibles, souvent en raison de connaissances insuffisantes. (33–35,40) Ce niveau d'apport de connaissance peut être difficile à obtenir dans les milieux cliniques de routine, l'accent devra être mis sur l'importance du rendez-vous pré-DPNI. Cela souligne la nécessité d'une évaluation après la mise en place du DPNI en routine. Cependant, au CHB, la population de notre étude a pu bénéficier de cet entretien pré-DPNI, moment très important participant à l'augmentation des connaissances des patientes. La compréhension des patientes sur le déroulement du dépistage semble bonne et surtout plus importante que celle sur la technique d'analyse de l'ADN libre circulant. Même si certaines comprennent bien le principe de cette technique.

Une autre raison peut expliquer les taux élevés de choix éclairés dans cette étude. Les femmes ayant un risque accru de trisomie 21 peuvent manifester plus d'intérêt, trouver plus de pertinence à décider d'accepter ou de refuser le DPNI. Ceci peut donc les pousser à être plus informées. Il faut également garder à l'esprit que celles qui présentent un risque plus élevé ($> 1/250$) doivent choisir entre le DPNI ou un test invasif. Elles peuvent donc réfléchir de manière plus approfondie, en raison des potentielles conséquences à leur décision. (40) On pourrait également faire la même supposition dans notre étude. Etant toutes dans un groupe à risque élevé ou intermédiaire, les patientes ont besoin de comprendre pourquoi elles appartiennent à un tel groupe et retiennent mieux les informations. Cependant, certaines études telle que celle de *Dahl et al.*, ne corroborent pas cette hypothèse. Une bonne connaissance du dépistage ne serait pas associée à une inquiétude plus importante. (35) Cependant, cette étude a été faite parmi une population de femmes faisant le dépistage combiné de la trisomie 21, pas le DPNI.

Comme cela a déjà été évoqué, les participantes ayant un niveau d'éducation inférieur sont significativement moins susceptibles de faire un choix éclairé dans cette étude. Cela souligne l'importance de veiller à ce que, tout en se concentrant sur les connaissances, les professionnels de la santé encouragent les patients à considérer les implications des résultats des tests, quelles informations sont utiles pour eux et quelles options peuvent être disponibles. (40)

Ainsi, au-delà de l'évaluation de la compréhension, l'évaluation du choix éclairé semble plus adaptée pour ce thème. Les connaissances des patientes ne sont pas le seul critère à prendre en compte. Il y a aussi les valeurs personnelles, et le fait de délibérer ou pas qui permettent aux patientes de faire un choix éclairé, et de faire ou pas le DPNI. Contrairement à la littérature, dans notre enquête, le niveau d'étude ne semble pas jouer sur la compréhension. Néanmoins, il n'est pas mesuré si celui-ci a un impact sur le choix éclairé. A noter que les deux patientes ayant eu des connaissances sur la trisomie 21 ou son dépistage pendant leurs études l'ont apprécié, dans leur situation actuelle de dépistage. De plus, un rendez-vous uniquement consacré à l'explication de ce qu'est un groupe à risque, et des examens possibles tel que le DPNI, est clairement important à mettre en place et à maintenir dans la pratique clinique de routine. C'est notamment le cas au CHB.

3.3 Motivations et freins à faire le DPNI

Yi et al. a mené à Hong Kong en 2013 une étude sur les motivations des femmes à faire le DPNI. Les patientes déclarent qu'elles ont choisi de faire un DPNI parce qu'il est non invasif, facile à utiliser, donnant des résultats clairs de deux sortes (positif ou négatif) et moins nocif pour le fœtus. (42) Ces observations sont également mentionnées par les patientes dans notre enquête.

Les femmes présentant un risque élevé au test combiné avec les marqueurs sériques semblent considérer le DPNI comme une alternative sûre aux prélèvements invasifs, pour fournir une indication plus claire sur leur niveau de risque. Quant aux femmes ne présentant pas un risque estimé élevé de T21, le DPNI est plutôt vu comme un test les rassurant par rapport aux risques, dus à leur âge, leurs antécédents obstétricaux ou simplement comme une confirmation supplémentaire que leur fœtus n'est pas en danger. En effet, cette étude suggère que les femmes considèrent que les risques d'aneuploïdie sont directement liés à l'âge maternel et par conséquent, celles de plus de 35 ans peuvent s'attendre à se voir proposer d'autres tests prénataux que la PLA. (42) Dans notre étude, on retrouve des opinions similaires. Les femmes ayant le choix entre PLA et DPNI ont choisi le DPNI en mettant aussi en évidence un test très fiable et sans risque. Pour celles ayant un risque intermédiaire, elles expriment également une certaine réassurance à faire le DPNI. De plus, elles ont un âge compris entre 30 et 37 ans, et

mettent toutes en avant que celui-ci augmente leur risque. Néanmoins, selon l'une d'elle ayant le risque le plus faible (1/799), le DPNI a davantage créé de stress, par rapport à la réassurance qu'il lui a procuré.

Au Royaume-Uni en 2014 *Farrell et al.* ont mené une étude sur ce que les femmes veulent savoir concernant le DPNI et leurs préférences. Les femmes à faible risque et à risque élevé sont favorables à incorporer le DPNI comme test de dépistage. Les informations spécifiques au taux de détection du DPNI (86%), aux indications de ce test (77%) et à la performance par rapport aux dépistages conventionnels et aux tests de diagnostic (63%) ont été identifiées comme facteurs déterminants lors du choix de faire ou non le DPNI. (43) Ces informations doivent faire partie de l'entretien pré-DPNI. Dans notre étude, les patientes peuvent globalement résumer correctement ces critères. Notons que la technique utilisée pour analyser l'ADNlc, ne fait pas partie de cette liste de connaissances importantes à avoir aux yeux des patientes. Et il est souligné par certaines femmes enceintes de notre étude qu'il ne s'agit pas de la principale information à retenir.

Comme évoqué précédemment dans l'étude de *Yi et al.*, une étude américaine de 2015 (*Tiller et al.*) portant sur l'avis des femmes à l'introduction du DPNI montre que la sécurité du fœtus était la principale préoccupation des patientes. Une plus grande précision en tant que test de dépistage (par rapport au dépistage du sérum maternel) est le second point positif évoqué par les femmes. Cette étude révèle également que l'opinion personnel et celui du conjoint comptent majoritairement dans la décision de faire le DPNI, bien plus que l'opinion familiale ou les orientations religieuses. (41) L'implication du conjoint est également mise en évidence dans notre étude, celle-ci est majoritairement importante pour les femmes.

Une autre étude américaine menée en 2013 par *Shilpa et al.* montre que l'introduction en routine du DPNI entraîne une diminution significative du nombre de femmes ayant opté pour des tests invasifs, suite à un résultat positif de dépistage d'aneuploïdie. Elle constate également une diminution significative du nombre de femmes déclinant un test de dépistage lorsque l'option du DPNI leur est offerte. (44) Ainsi le DPNI et son caractère non-invasif offre la possibilité à plus de femmes de réaliser un dépistage, qui plus est très fiable.

Une étude française de 2015 sortie en 2016 (*Anselem et al.*) explore entre autres les motifs de refus des couples face au DPNI. Les motifs avancés par les femmes

enceintes pour ne pas recourir à ce test sont : le coût (57,7 %), le fait qu'il ne s'agit pas d'un examen de certitude (44,2 %), la volonté de ne pas poursuivre le dépistage (6 %), le fait que ce test soit ciblé sur les trisomies 13, 18 et 21 (3,8 %), et le délai d'attente pour recevoir les résultats (1,9 %). Les auteurs concluent que le coût est le principal motif avancé pour ne pas réaliser un DPNI. Ils soulignent également l'importance d'une information complète et loyale sur les différentes options. (1,45) Cependant, l'acceptation d'une technique de dépistage par les couples dépend étroitement du discours médical et donc de la confiance et de l'acceptation du test par les professionnels. Les auteurs supposent que les résultats auraient été différents au sein d'une équipe médicale plus réticente à la mise en œuvre de ces techniques. Cependant, on retrouve dans la littérature une bonne acceptation du DPNI par les équipes. (45) Aucune patiente de notre étude ne refuse le DPNI, cependant une majorité évoque que le coût élevé de ce test est un problème, notamment pour y avoir accès. Ce point est également souligné par les professionnels de santé du CHB interrogés.

Enfin, la HAS a confronté plusieurs études françaises et étrangères sur le sujet, dans le volet 2 de son rapport sorti en Avril 2017. L'information et la présentation des tests à l'ADNlc pour le dépistage de la T21 sont importantes, tant auprès des professionnels de santé que des patientes. En effet, ce sont principalement les gynécologues et les sages-femmes qui parlent de ce test aux patientes, et ils ont un impact sur la décision prise par ces dernières. (1) Ils en sont d'ailleurs conscients. Au plus les professionnels bénéficient de bonnes connaissances sur ce test, au mieux les patientes seront informées, et meilleure sera la compréhension. Il est important de noter qu'il existe une variabilité dans les préférences concernant le dépistage entre les différentes patientes, mais également entre les patientes et les professionnels, et aussi entre les professionnels eux-mêmes. (1) L'important pour le professionnel est d'avoir un avis neutre face à la patiente et de lui donner toutes les informations nécessaires, afin qu'elle puisse faire son choix. Prenons l'exemple de la patiente dont le risque est estimé à 1/81, c'est un risque très élevé. On peut penser qu'à priori cette patiente aurait plutôt opté pour une amniocentèse et que les professionnels de santé l'auraient poussée vers cet examen. Pourtant, elle veut à tout prix éviter un geste invasif dans un premier temps. Elle a eu une information neutre et a fait son choix, en connaissant les avantages et les inconvénients de la PLA d'une part et du DPNI d'autre part.

En dehors du coût de ce test, il existe d'autres facteurs influençant les préférences en matière de dépistages. Elles peuvent être orientées par l'histoire personnelle d'une part, par les critères relatifs au dépistage combiné d'autre part, avec l'estimation du risque de trisomie 21, la mesure de la clarté de nuque, la valeur des MoM, et l'âge maternel. De plus, le contexte de la grossesse actuelle, c'est à dire le mode de conception (PMA ou naturelle), la parité, l'attitude face à l'IMG ou le moment de réalisation des tests (notamment quand elles commencent à sentir bouger leur bébé) peuvent influencer également leur décision. (1) Nous avons d'ailleurs fait cette même constatation dans notre étude. Ces critères, ainsi que l'origine ethnique, sont d'ailleurs mis en évidence comme étant des critères prédictifs de choix. (1) Bien qu'il semble important, notre étude n'a pas permis d'évaluer cet aspect-là.

En somme, les motivations avancées par les femmes enceintes concernant le DPNI sont : il s'agit d'un test sans risque, très fiable, dont les résultats sont clairs (positif ou négatif) et permettent de se rassurer. C'est d'ailleurs les principales informations qu'elles cherchent à connaître lors du rendez-vous pré-DPNI, la technique d'analyse de l'ADNlc n'en fait pas partie. L'opinion du conjoint est souvent partie prenante de la décision de faire ou pas le DPNI. De plus, l'introduction du DPNI diminue le nombre de gestes invasifs et augmente le nombre de femmes ayant accès à un dépistage de seconde ligne. Quant aux motifs de refus, le prix de ce test est en première ligne. Ensuite, le fait qu'il s'agisse d'un dépistage de trois trisomies seulement et non d'un diagnostic est également évoqué. Finalement, il est important que les professionnels de santé soient bien informés sur ce test de dépistage afin d'expliquer au mieux aux patientes. Ils ont une part d'influence dans le choix que fera la patiente et le couple, tout comme l'histoire personnelle, le contexte de la grossesse et la valeur des paramètres pris en compte dans le calcul de risque de trisomie 21.

3.4 Contraintes actuelles liées à la mise en place du DPNI

Premièrement il existe un réel problème d'accès au DPNI. Nous l'avons vu précédemment, le prix élevé du DPNI (390 euros au moment de la rédaction de ce texte) est l'un des principaux freins aujourd'hui. Une prise en charge financière par la CPAM devrait être mise en place sans que l'on sache exactement quand cela sera possible. Serait-ce comme pour la détermination prénatale du rhésus D fœtal à partir du sang maternel,

où il a fallu attendre six ans ? En effet, les recommandations de la HAS sont sorties en Janvier 2011 (46), et le remboursement pour ce test par l'assurance maladie n'est disponible que depuis Juillet 2017 (23). De même, il a fallu deux ans, entre les recommandations de la HAS concernant le dépistage de la trisomie 21 tel qu'on le connaît (dépistage combiné, séquentiel intégré et par les marqueurs du second trimestre seul) et son remboursement par la CPAM, respectivement en juin 2007 et en juin 2009 (7,13) (cf annexe II). Nous avons à faire à une médecine à deux vitesses. La première au moment où les recommandations sortent et où seules les personnes ayant les ressources nécessaires peuvent se payer le test. Et dans un deuxième temps, plus ou moins long, la prise en charge universelle arrive (dans la limite des recommandations) et remet tous les patients sur un pied d'égalité. C'est pour cette raison que les sages-femmes de notre étude expliquent que le coût du DPNI est véritablement problématique tant qu'une prise en charge par l'assurance maladie n'est pas mise en place. Les professionnels sont dans l'obligation de proposer un test coûteux à toutes les patientes ayant un risque estimé supérieur à 1/1000. Tout en sachant que cela va créer de l'anxiété chez certaines patientes, et parmi celles-ci, une partie ne pourra pas se payer un test si cher. Cette injustice est également pointée par les patientes interrogées dans notre étude. Cela amène à évoquer le principe éthique de justice, précédemment développé dans la première partie de ce mémoire.

C'est le principe éthique selon lequel chaque patiente est traitée de manière égale et personne n'est favorisé. Il sous-entend donc une équité d'accès au test, et un protocole identique pour chaque patiente (1). L'absence de prise-en-charge financière du DPNI par la CPAM dans le cadre du dépistage de la trisomie 21 va donc clairement à l'encontre du principe éthique de justice tant qu'un remboursement n'est pas disponible. Dans certains hôpitaux, principalement les CHU, où comme à Bourg-en-Bresse pendant quatre mois, il existe une prise en charge par la structure de soin du DPNI. Cela n'est pas le cas dans les hôpitaux périphériques. Ainsi, selon le lieu de leur suivi de grossesse, les patientes n'ont pas accès aux mêmes avantages concernant le dépistage de la trisomie 21. (1,29) Ce problème est également évoqué par certaines patientes de notre étude lors des entretiens. Enfin, notre enquête montre que l'attente du résultat est une période angoissante et difficile pour la plupart des patientes. Or, cette période peut aller du simple au double, voir au triple selon l'endroit où la patiente se fait prélever. C'est-à-dire que Biomnis propose un résultat sous cinq jours ouvrés, alors que les patientes interrogées dans le cadre

de notre étude attendent en moyenne deux semaines, parfois deux semaines et demi. Cela dépend du lieu de prélèvement. Si celui-ci est fait directement au laboratoire certifié pour l'analyse de l'ADNlc, le résultat est plus rapide car le temps d'acheminement du prélèvement est nul. Si la prise de sang est effectuée dans un laboratoire ou un hôpital périphérique, le temps d'acheminement peut aller jusqu'à cinq jours. Il faut ensuite compter quelques jours pour que le résultat soit renvoyé au prescripteur du DPNI et que celui-ci contacte la patiente. Ainsi, selon l'endroit où la patiente fait son prélèvement, le délai de rendu des résultats peut beaucoup varier (29). Cela constitue également une injustice entre les patientes qui attendent toutes ce résultat avec impatience, tant cette période d'incertitude est difficile à vivre. D'ailleurs, la patiente dont le risque est estimé à 1/81 explique que pour réduire ce temps d'attente très anxiogène, elle est allée directement à Lyon afin de se faire prélever dans un laboratoire faisant l'analyse de l'ADNlc.

Ce dernier point amène à évoquer le principe éthique de non-maléficienne, qui consiste à ne pas blesser ou nuire à autrui. Grâce aux nouvelles recommandations, le DPNI est proposé aux patientes ayant un risque estimé supérieur ou égal à 1/100. Les patientes dont le risque est intermédiaire (compris entre 1/250 et 1/1000) ont désormais accès à un dépistage de seconde ligne, apportant un gain d'information pour les femmes et les couples. Ce point est souligné par les patientes interrogées dans notre enquête. Cependant elles expriment également l'anxiété générée par l'annonce d'appartenance à un groupe à risque intermédiaire. Les sages-femmes interrogées abordent également ce sujet, durant les entretiens, auquel elles attachent de l'importance. Réduire le délai d'attente des résultats du DPNI permettrait de réduire le stress éprouvé par les patientes, et aller donc dans le sens du principe de non-maléficienne (1,29). De plus, parfois le DPNI peut provoquer plus d'anxiété que de bénéfice. D'ailleurs, la patiente avec un risque à 1/799 trouve que le stress généré est supérieur à la réassurance apportée par le DPNI. Ainsi selon le niveau de risque, et l'attitude (positive ou négative) de la patiente face au DPNI, le principe de non-maléficienne peut parfois ne pas être respecté. Il est donc important de prendre le temps de discuter de ce test avec la patiente.

Comme nous l'avons déjà vu dans la littérature, les connaissances générales sur le dépistage sont souvent insuffisantes (33–35). Et certaines patientes de notre étude déplorent le manque d'information sur le dépistage de la trisomie 21 dans sa totalité (y compris le DPNI et l'existence de nouveaux groupes à risques) dès le début de la grossesse.

Le dépistage de la T21 se fait actuellement en plusieurs étapes, et selon le niveau de risque la patiente passe à l'étape d'après ou pas. Cela n'est pas toujours facile à comprendre en début de grossesse. Le manque de temps à consacrer à ces explications est mis en évidence (33). Dans notre étude, les patientes trouvent également que l'information sur le dépistage en début de grossesse est noyée parmi toutes les autres informations données. Cela ne facilite pas sa compréhension. Afin de faciliter cette compréhension de tout le dépistage dès le début de la grossesse, quelques patientes suggèrent de donner un document avec des schémas reprenant chaque étape du dépistage et les conditions pour y accéder. Même si ce n'est pas son but, l'étude de *Lewis et al.* concernant l'évaluation du choix éclairé des patientes sur le DPNI montre que les patientes ont un niveau de connaissance élevé, et celles-ci ont eu des documents sur le DPNI en plus d'une consultation consacrée à l'explication de ce test (40).

Ainsi, la principale contrainte est le coût de ce test actuellement non remboursé. Lorsqu'il sera pris en charge par la CPAM, cela permettra de respecter le principe éthique de justice entre toutes les patientes. Il conviendra également de réduire le temps d'attente des résultats afin de limiter l'anxiété des patientes dans le cadre du principe éthique de non-maléficienne. Enfin, l'information consacrée à ce dépistage en début de grossesse doit être valorisée afin que les patientes la comprennent mieux. Pour cela, les professionnels ont besoin davantage de temps pour leur permettre des explications appropriées, différenciant le dépistage des autres examens et informations délivrées en début de grossesse. Un document bien fait avec des schémas représentant chaque étape du dépistage et incluant le DPNI pourrait être un support utile à cette information.

3.5 Relation entre praticien et patient

Une étude menée par *Willis et al.* en 2014 et publiée en 2015 porte principalement sur comment les patientes veulent recevoir l'information sur le DPNI. Dans cette étude, les femmes préfèrent recevoir des informations sur les tests prénataux en face-à-face, tout en estimant important d'avoir également des informations sur papier. En effet, l'entretien en présentiel offre la possibilité d'une discussion personnalisée et d'une clarification immédiate des préoccupations, tout en étant rassurant. Si la demande de tests prénataux va augmenter, et l'accessibilité au DPNI également, il ne faut pas oublier que cet entretien est indispensable afin de recevoir les informations nécessaires (47). Ces résultats

concordent avec ceux de notre enquête, les patientes interrogées apprécient de pouvoir rencontrer un professionnel de santé en rendez-vous à l'hôpital. Celles qui ont accès à une feuille d'information en complément de l'entretien avec la sage-femme, l'ont aussi apprécié.

Cette étude montre également que malgré une satisfaction apparemment élevée concernant les informations fournies aux patientes par les professionnels, un grand nombre d'entre elles recherchent davantage d'informations. Internet est la source la plus souvent mentionnée dans cette étude. Cependant, malgré le côté pratique de cet outil, les utilisateurs peuvent avoir des difficultés à faire le tri au sein d'informations trouvées en ligne. Celles-ci ne sont pas toujours vérifiées auprès d'un professionnel de la santé (47). On retrouve également des résultats similaires dans notre enquête. La plupart des patientes sont allées chercher des informations concernant la trisomie 21, son dépistage et le DPNI sur internet. Le souci étant, une patiente le reconnaît bien, que les femmes peuvent manquer de discernement entre les informations bonnes ou mauvaises présentes en ligne, par manque de connaissance et d'expertise dans le domaine du dépistage prénatal. Ainsi, reparler avec un professionnel de santé de ce qui a été lu sur internet peut aider à faire le point sur ce qu'il faut retenir.

Une étude de 2011 de *Dahl et al.* sur l'implication de la connaissance du dépistage dans la décision de le faire ou pas montre notamment qu'un niveau de connaissances élevé est associé à des niveaux plus élevés de bien-être, lors du processus de dépistage. Cette étude conclue en mettant l'accent sur l'importance d'assurer un haut niveau de connaissances pour les femmes enceintes, lors de leur participation au dépistage prénatal de la T21 et afin d'améliorer la gestion psychologique ce choix (35).

Ainsi, les patientes apprécient la rencontre avec le professionnel de santé afin de leur permettre d'avoir les explications nécessaires sur le DPNI, même si elles vont parfois chercher sur internet des informations complémentaires. De plus, améliorer la compréhension des femmes permet d'une part de faire un choix éclairé, et d'autre part d'améliorer le vécu psychologique de la situation de dépistage. Cette rencontre est donc indispensable lorsque les patientes appartiennent à un groupe à risque élevé ou intermédiaire de trisomie 21. Quels sont donc les outils qui permettent d'optimiser cette rencontre avec la patiente, et ainsi créer une relation de qualité entre elle et le professionnel de santé ?

La HAS a sorti en Octobre 2008 un rapport intitulé : « Annoncer une mauvaise nouvelle » (48). Il a pour but de donner une ligne de conduite aux praticiens devant faire ce genre d'annonces à leurs patients. Certains conseils sont applicables à l'annonce d'appartenance à un groupe à risque de trisomie 21 et aux explications qui en découlent. Tout d'abord, la HAS rappelle (48) :

« Annoncer c'est « communiquer », « faire savoir » que quelque chose existe et/ou va se produire. Ce n'est pas seulement informer, ni même « faire comprendre », mais c'est transmettre quelque chose de complexe et d'élaboré. Les patients ne sont pas nécessairement familiers avec le savoir dont dispose le médecin. Annoncer, c'est cheminer avec un patient vers la connaissance qui le concerne. »

Cette définition va au-delà de la simple information et de la notion de compréhension. Annoncer implique de la communication, des échanges entre le praticien et la patiente (ou le couple) en demande d'explications face à leur situation. Ils ne sont souvent pas familiers de la trisomie 21 et son dépistage. Par le dialogue, une relation particulière va se nouer entre les deux protagonistes, permettant une adaptation du professionnel face à la patiente qui pourra alors lui accorder sa confiance. Il ne s'agit pas d'une relation paternaliste, mais plutôt de pousser les femmes (souvent avec leur conjoint) à réfléchir et délibérer afin qu'elles puissent faire un choix concordant avec leurs propres valeurs. Ce n'est pas une interaction brève, mais bien un suivi et un accompagnement dans le temps, commençant au moment de l'annonce et durant le temps nécessaire dont la patiente a besoin. Notons que la confiance accordée par les patientes au professionnel leur permet probablement de mettre de côté certaines informations et de garder les plus pertinentes pour elles. En effet, dans notre étude, certaines patientes semblent s'intéresser davantage au déroulement du dépistage étape par étape, plutôt qu'à la technique d'analyse en elle-même. Elles font confiance aux professionnels en ce qui concerne ce dernier point et ne ressentent pas le besoin de connaître dans les détails comment est analysé l'ADNlc.

Quelques points évoqués par la HAS dans son rapport de 2008 sont à rappeler. Ils peuvent être appliqués aux consultations en rapport avec le dépistage de la trisomie 21 (48) :

- Avoir le temps nécessaire en consultation

Il n'y a pas de longueur optimale d'une consultation, mais une longueur adaptée à chaque patiente. C'est-à-dire que le professionnel doit se rendre disponible et à l'écoute

des besoins de la femme enceinte. Si la patiente ne pose pas de question, si elle a du mal à réaliser, si elle est sidérée, il faut écourter la consultation, se limiter à l'essentiel. Le reste des explications ne pourra pas être retenu par la patiente. C'est pour cela qu'il faut proposer un second rendez-vous afin d'apporter le reste des informations. En revanche, si la femme pose des questions, la consultation durera le temps nécessaire pour répondre à toutes les interrogations. Il faut respecter la patiente, son rythme et sa personnalité.

- Une écoute active

Elle permettra au patient de s'exprimer, de poser des questions, de faire ressortir ses émotions. Cela aide la femme à vivre la situation. C'est aussi savoir entendre ce qui n'est pas dit. La patiente qui pose peu de questions peut simplement ne pas savoir comment les formuler, voire même ne pas savoir quoi demander. Dans ce cas, il faut pouvoir aider la patiente à formuler ses interrogations.

- Les mots utilisés ne sont pas choisis au hasard

Ils doivent s'adapter au niveau de compréhension de la patiente, l'utilisation de mots scientifiques trop complexes est à proscrire. Il ne faut pas non plus « enfantiser » l'information. Elle doit dans un premier temps être progressive, découpée en plusieurs parties. Le professionnel doit s'assurer de la compréhension de la patiente à chaque étape. Il peut pour cela lui demander de redire ce qu'elle a compris avec ses mots. Il ne faut pas hésiter à répéter et à reformuler. Et surtout l'information doit être complète et sincère.

- L'attitude

Si chaque mot compte, l'attitude et la posture du professionnel doivent également être adaptées. Elles doivent être ouvertes, engageantes, permettre de prendre le temps de l'échange.

- Les documents

Le professionnel de santé peut remettre des documents à l'issue de la consultation en complément de l'information délivrée, afin de laisser un support à la patiente.

- Après la consultation

Le professionnel peut également proposer un moyen au patient de poser ses questions s'il en a dans les jours qui suivent. Pour cela, il peut par exemple prévoir un second rendez-vous, adressant sa patiente à quelqu'un d'autre, ou rester à la disposition de la femme si elle a besoin d'appeler ou d'envoyer un email.

On retrouve certains de ces points dans le récit de quelques patientes de notre étude, concernant leur prise en charge à partir de l'annonce d'appartenance à un groupe à risque de T21. Tout d'abord, toutes les patientes estiment avoir le temps nécessaire lors de l'entretien pré-DPNI. Elles trouvent également que la sage-femme se met à leur hauteur et utilise des mots intelligibles lors de la consultation. Encore une fois, lorsqu'un document est donné aux patientes à l'issue du rendez-vous, celui-ci est apprécié. La patiente ayant un risque à 1/799 est suivie par une gynécologue extérieure au CHB. Après lui avoir laissé un message, la gynécologue s'est rendue disponible par téléphone le soir-même afin que la patiente puisse la rappeler pour discuter. Cela est apprécié. Il en va de même pour une autre patiente suivie à l'extérieur du CHB. Celle dont le risque est estimé à 1/139, s'est vue proposer un rendez-vous le lendemain de l'annonce par téléphone de son appartenance à un groupe à risque. Encore une fois, cela est apprécié. S'en est de même pour les patientes suivies à Bourg-en-Bresse, après annonce de leur appartenance à un groupe à risque, un rendez-vous est proposé pour un entretien avec une sage-femme. Cependant, elles peuvent parfois attendre jusqu'à une semaine, et ce délai peut paraître long pour certaines.

La HAS rappelle que la consultation doit être proposée dans un délai acceptable en tenant compte du fait que, si parfois la prise en charge médicale n'est pas une urgence, celle de la détresse psychique du patient peut l'être. On peut proposer au patient, s'il le souhaite, d'être accompagné d'un proche. Il faut s'asseoir pour parler face à face et prendre le temps de discuter, pas faire d'examen médical (48). Sur ce point, les avis des patientes interrogées pour notre étude divergent. Si certaines ne se voient pas aller seules à la consultation pré-DPNI et préfèrent majoritairement être accompagnées par leur conjoint, d'autres y accordent moins d'importance.

La HAS suggère également qu'une aide psychologique puisse être proposée si le professionnel juge cela utile pour la patiente (48). C'est ce qui est fait pour celle ayant un risque estimé à 1/81. D'autres patientes le souhaitent également.

Selon les recommandations de la HAS (48), lors de l'entretien pré-DPNI, le professionnel doit s'assurer des attentes de la patiente vis-à-vis de cette consultation, ce qu'elle souhaite savoir. Il peut se renseigner sur les personnes déjà rencontrées, les informations déjà récoltées par la femme et les expériences personnelles de cette dernière. Il peut ensuite partir de ce que la patiente sait déjà, afin de construire un dialogue avec

celle-ci. Le praticien laisse la patiente exprimer ses représentations sur la trisomie 21 et ses conséquences et la possibilité que son fœtus soit atteint. Le médecin ou la sage-femme a besoin de connaître l'environnement de la patiente pour pouvoir lui apporter une information personnalisée. Il peut également évoquer avec elles les possibilités de soutien dont elle dispose (48).

En somme, il est bien de poser des questions ouvertes, laisser à la patiente le temps de répondre, de questionner à son tour. Garder à l'esprit que l'information est mise à la disposition de la patiente, elle prend ce qu'elle veut, ou elle reçoit ce qu'elle peut. Le professionnel est dans la bienveillance et le respect des réactions de la femme enceinte, de ses silences et de l'expression de ses émotions. Il doit avoir une attention particulière à la compréhension et être vigilant à ce qu'elle soit correcte. Il peut notamment proposer à la patiente de reformuler ce qu'elle a retenu (48).

Après le rendez-vous pré-DPNI, le praticien est amené à recontacter la femme enceinte, au moins par téléphone, pour lui annoncer ses résultats. En fin de consultation, le professionnel de santé peut se poser ces quatre questions afin de faire le point sur l'échange avec sa patiente, et se préparer à une éventuelle nouvelle rencontre avec celle-ci (48) :

- « Ai-je laissé à la patiente la possibilité de poser toutes les questions ? »
- « Suis-je en mesure de savoir ce qu'elle a compris ? »
- « Qu'a-t-elle retenu de la consultation ? »
- « Et pour la prochaine consultation : que me reste-t-il à lui dire ? »

Ainsi, le rendez-vous avec une patiente à risque de trisomie 21 est un temps d'échange entre le praticien et la femme, ou le couple, indispensable à sa prise en charge. Il est d'ailleurs très apprécié des patientes. Mais pour assurer une bonne compréhension des patientes, quelques clés sont indispensables. Il faut s'adapter à la demande et aux attentes de la femme et du couple, à leur réaction et à leur état psychologique face à cette nouvelle. Il ne faut pas hésiter à proposer un second rendez-vous si cela s'avère nécessaire. De plus, la disponibilité des professionnels de santé et la rapidité des rendez-vous sont toujours appréciées par les patientes. Elles sont un gage de bonne compréhension mais également un facteur réduisant le stress généré auprès des femmes. Car l'annonce d'appartenance à un groupe à risque de trisomie 21 a également un impact émotionnel sur la patiente.

3.6 Impact émotionnel

L'une des patientes interrogées dans notre étude questionne longuement le meilleur moment et la meilleure manière de rendre les résultats du DPNI, afin de limiter le stress lié à l'annonce des résultats. Dans la littérature, une étude de *Mujezinovic et al.* menée en 2010 compare les différentes stratégies d'annonce des résultats de l'amniocentèse, dans le but de réduire l'anxiété chez les patientes. Ils essaient de voir s'il y a une différence du niveau d'anxiété si le résultat est donné à la patiente dès qu'elle est disponible ou lors d'un rendez-vous prévu à l'avance. Ils n'ont pas trouvé de preuve significative que l'annonce de résultats d'amniocentèse dès leur sortie est plus appréciée que l'utilisation d'une date fixe prédéfinie (49). Même si cette étude porte sur les résultats de l'amniocentèse, l'anxiété générée selon la manière d'annoncer les résultats peut être comparée à celle exprimée lors du résultat du DPNI, qui est un test de dépistage mais avec une fiabilité très élevée. Il ne semble pas qu'il y ait de différence selon la méthode employée pour rendre les résultats. L'important est d'en parler avec la femme, et de voir avec elle comment elle souhaite recevoir les résultats. Une sage-femme affirme qu'une annonce de résultat de DPNI par téléphone n'est pas un problème à condition d'en avoir discuté au préalable avec la patiente, et de l'y avoir préparée.

Concernant l'anxiété après les résultats, l'étude américaine de *Wittman et al.* sur la perception des patientes d'un résultat négatif de DPNI, montre une baisse significative du niveau général d'inquiétude après un résultat de DPNI négatif concernant le fait d'avoir un bébé atteint de trisomie 13, 18 ou 21. Ceci rappelle l'utilité clinique du DPNI afin de rassurer les femmes anxieuses quant à leur risque d'avoir un bébé atteint d'une de ces aneuploïdies. Cependant, cette étude montre aussi que les femmes qui font un DPNI sont également plus susceptibles de connaître une diminution des niveaux d'inquiétude pour des pathologies non dépistées par le DPNI. Il s'agit surtout des pathologies structurelles souvent associées à une aneuploïdie, telles que des malformations cardiaques ou une fente labiale. L'étude ne peut déterminer si cela est dû à un manque de compréhension du DPNI ou à une méconnaissance générale en génétiques (36). Il est donc important que l'information soit claire et bien comprise par les patientes, afin qu'il n'y ait pas de confusion sur ce point-là. Cependant, une telle confusion n'est pas rapportée par les patientes lors des entretiens de notre enquête.

Il est également possible de penser que le DPNI puisse créer davantage d'anxiété chez les femmes acceptant de le faire, contrairement à celles ne faisant pas de dépistage. Dans la méta-analyse de *Lou et al.* de 2015 sur l'anxiété causée par le dépistage de la trisomie 21, aucune différence significative dans l'anxiété exprimée par les femmes enceintes n'est retrouvée entre celles faisant et celles ne faisant pas ce dépistage. En revanche, parmi les femmes faisant le dépistage de la trisomie 21, il y a une diminution significative de l'anxiété après des résultats négatifs. Néanmoins, le niveau d'anxiété augmente significativement lorsque celles-ci reçoivent un résultat de dépistage positif. Mais après un résultat de diagnostic normal, le niveau d'anxiété de ces femmes diminue au même niveau que celui de celles ayant eu un résultat de dépistage négatif en premier lieu (50). Certaines femmes de notre enquête expriment un soulagement d'avoir accès à ce test, notamment celles dont le risque est intermédiaire. Elles disent qu'elles préfèrent savoir, quitte à être anxieuses durant l'attente des résultats du DPNI, mais qu'elles l'auraient été tout autant si on ne leur avait pas proposé de faire ce test. En effet, elles expriment toutes que la différence importante du niveau de risque avec leur(s) précédente(s) grossesse(s) les inquiètent et cela aurait été angoissant pour elles de ne pas faire de test complémentaire. Ainsi, qu'elles fassent le test ou non, elles auraient été stressées. Faire le DPNI leur permet d'être rassurées lorsqu'il est négatif, ce qui est la majorité des cas pour les risques intermédiaires. Seule une patiente dont le risque est proche de 1/800 trouve que ce test provoque trop de stress non justifié lorsqu'on a un niveau de risque tel que le sien. Cependant, son anxiété diminue avec les explications des professionnels, et elle peut relativiser face à cette appartenance à un groupe à risque intermédiaire. Encore une fois, le rôle accompagnant des professionnels de santé est souligné ici et a un impact sur la diminution du stress des femmes. Ainsi, il semblerait que la balance anxiété / bénéfice du DPNI, pencherait plutôt vers un bénéfice de ce nouveau test de dépistage. Mais à conditions que ces femmes comprennent bien ce nouveau dépistage et qu'elles soient bien accompagnées.

Une enquête britannique de 2016 menée par *Lewis et al.* étudie l'avis des femmes sur la mise en place du DPNI. Elles sont extrêmement optimistes quant à la possibilité d'avoir recours à un test sans risque, précis, réduisant le besoin de tests invasifs et qui identifie les cas de trisomie 21. La réassurance est identifiée comme la principale motivation pour l'acceptation du DPNI, en particulier chez les femmes à risque moyen. Les femmes à haut risque sont plus enclines à accepter le DPNI pour éclairer leurs

décisions concernant les tests invasifs. Le délai du rendu actuel du résultat du test est identifié comme une limitation clé. Toutes les femmes interrogées pensent que le DPNI devrait être adopté dans le cadre de la pratique clinique de routine. La majorité d'entre elles préfèrent que le DPNI soit proposé en première intention. Cette étude met en évidence le potentiel du DPNI d'avoir un impact positif sur l'expérience des femmes en matière de dépistage prénatal de l'aneuploïdie (51). Les avantages du DPNI décrits dans cette étude sont retrouvés dans le discours des patientes de notre enquête. Le côté anxiogène de l'attente des résultats a déjà été abordé, et donc la nécessité que cette période soit la plus courte possible pour les patientes. Cela est clairement le point négatif de la mise en place de ce test décrit par les patientes interrogées pour ce mémoire. Cependant, elles disent qu'il reste acceptable face au bénéfice apporté par la réassurance de faire le DPNI. Comme dans cette étude britannique, nos patientes sont plutôt favorables à ce nouveau test malgré les émotions générées.

Concernant l'attachement à son bébé, en 2007, *Kleinveld et al.* observe que l'offre de dépistage prénatal semble augmenter temporairement cet attachement, juste après avoir reçu des résultats négatifs. Cependant, cette différence est très faible. L'attachement n'est pas influencé par le fait qu'il s'agisse d'un dépistage sanguin ou échographique (52).

Néanmoins, tant qu'elles n'ont pas leur résultat, plusieurs patientes de notre enquête ont dit se sentir « à côté » de leur grossesse, notamment celles dont les risques sont les plus élevés. L'étude de *Viaux-Savelon et al.* de 2014 pourrait aider à expliquer ce phénomène. Elle porte sur le dépistage échographique anténatal des anomalies mineures de bon pronostic, et en évalue l'impact émotionnel, les représentations parentales et la relation mère-enfant (53). Encore une fois, il ne s'agit pas d'une étude spécifiquement sur le DPNI. Mais la situation vécue par les patientes lors d'une anomalie échographique est comparable à celle lors de l'appartenance d'un groupe à risque de T21. Elles sont anxieuses et attendent les résultats de la prochaine échographie ou du prochain examen. Cette étude met en évidence une suspension de l'investissement quasi immédiate pour l'enfant, décrite à la fois par les parents et les professionnels, au moment de l'annonce d'une malformation (53). On retrouve le même phénomène chez certaines patientes de notre étude, au moment de l'annonce d'un risque élevé voire intermédiaire de T21. Mais c'est plutôt les patientes qui le décrivent, les professionnels évoquent simplement l'anxiété générée de manière générale. Dans notre enquête, il semblerait que cela

concerne plutôt les mères, mais les pères n'ont pas été interrogés, et il est probable que cela les touche aussi de la même manière.

Viaux-Savelon et al. expliquent que cette suspension est faite par les parents dans le but de se protéger. Ils cherchent à éviter de manière plus ou moins consciente la pensée douloureuse du risque de l'attachement à cet enfant, alors qu'il risque de mourir ou de devoir subir une IMG. S'ils en arrivent à une demande d'interruption de grossesse, les parents doivent penser qu'il est préférable que le fœtus reste à son état d'objet et non de sujet pour eux. Attention, car les attitudes du père et de la mère peuvent être différentes, et tous deux peuvent ne pas être au même degré de désinvestissement. Il est important que le professionnel de santé garde ce point à l'esprit pour optimiser l'accompagnement de la patiente et du couple. Cependant, le désinvestissement n'est pas définitif, puisqu'un réinvestissement est possible après réception du résultats d'un second examen, dans le cadre de l'anomalie échographique ou d'un résultat de DPNI dans le cas d'un groupe à risque de trisomie 21 (53). Une information rassurante et complète lors de l'annonce permet ainsi de diminuer le niveau d'anxiété (53). L'équipe de Viaux-Savelon rapporte également que le délai entre l'annonce et la consultation suivante est fortement anxiogène. Cette anxiété se maintient jusqu'à la réception de résultats rassurants (53). Cette période est également décrite comme difficile à vivre par nos patientes, notamment car elle est accompagnée de la suspension de l'investissement pour la grossesse décrite ci-dessus.

De plus, lors de l'annonce d'une anomalie, même mineure, les mots prononcés ou l'attitude du praticien se fixent avec une grande intensité sur le plan mnésique pour les parents. Cette trace mnésique intense peut être due à l'intensité émotionnelle de ce moment, qui fait trauma et empêche les parents d'entendre ensuite les propos explicatifs du professionnel. Les parents sont alors dans un état de sidération. Ce phénomène anxieux observé après l'annonce de l'anomalie échographique, ou dans notre cas de l'appartenance à un groupe à risque de T21, est un mode de défense physiologique qui permet de mobiliser les capacités d'adaptation des parents (53). Il est important également que les professionnels soient avisés de ce phénomène, toujours dans le but d'accompagner au mieux les patientes et les couples. Ce phénomène est normal et réversible une fois le résultat reçu. Dans son rapport de 2008 sur l'annonce d'une mauvaise nouvelle, la HAS évoque également cet état de sidération. Il s'agit d'une tentative physiologique d'adaptation du psychisme face à l'angoisse (48). La patiente n'est alors plus apte à entendre et à comprendre davantage d'informations dans l'immédiat. Il faut lui laisser un

temps plus ou moins long, selon les patientes, afin d'intégrer cette annonce. Par la suite, elle sera apte à recevoir davantage d'informations sur sa situation. Ainsi, toute patiente a besoin d'être entendue, comprise et surtout accompagnée à son rythme.

Toujours selon l'étude de *Viaux-Savelon et al.*, il existerait une continuité entre la maturation des représentations de l'enfant pendant la grossesse, et la qualité de l'interaction mère-enfant postnatale. En effet, les représentations que les femmes enceintes se font de leur futur enfant se construisent tout au long de la grossesse. Elles sont alimentées aussi bien par des expériences telles que celles vécu par le passé, que par leur couple, ou par des éléments transgénérationnels. A cela viennent s'ajouter les éléments médicaux apportés par le diagnostic prénatal. Ces représentations servent de base aux relations que les mères tissent avec leur fœtus, puis avec leur nourrisson. Encore une fois, elles peuvent être en décalage avec les représentations de leur conjoint, qui effectue, lui aussi, un travail psychique en parallèle (53). Mais quelles sont ces représentations en question ?

L'expérience clinique permet de mettre en évidence les constructions de la représentation de l'enfant dans le psychisme parental. Ces représentations évoluent au cours de la grossesse et changent. Elles sont impliquées dans la construction des interactions parents-enfant. A l'âge adulte, lorsque le couple se construit, il commence, consciemment et inconsciemment à s'organiser un projet d'enfant. Petit à petit va s'organiser une certaine représentation de l'enfant à venir, avant même une éventuelle grossesse. C'est ce qu'on appelle « l'enfant imaginaire ». Le bébé imaginaire est celui des rêveries maternelles et paternelles auxquelles se rattachent des représentations simples (sexe, corps, caractère, affects, valeurs...) correspondant aux attentes des parents. Il fait aussi écho à leurs angoisses et peurs telles que les craintes d'une anomalie ou d'une malformation. De plus, pendant toute la grossesse, la mère aurait inconsciemment des mouvements de haine envers son fœtus. Mais ils sont refoulés par la mère, et souvent annulés par les processus d'idéalisation de l'enfant à naître avec le bébé imaginaire (53). Si le fœtus est atteint d'une éventuelle anomalie, cela crée une blessure narcissique profonde chez la mère et chez le père, puisque le produit de leur pouvoir génésique est imparfait. Le fœtus n'apparaît plus comme capable d'assurer le mandat transgénérationnel. Alors, la haine pour le fœtus peut resurgir quand ce dernier vient à manquer à ses « devoirs », et de répondre aux attentes maternelles et paternelles. On observe alors un désinvestissement rapide, voire quasi immédiat du fœtus « imparfait ou

malformé » (53). Nous avons déjà évoqué ce phénomène auparavant. Il existe donc des adaptations psychiques normales lorsque les patientes appartiennent à un groupe à risque de trisomie 21.

Ainsi les patientes faisant le DPNI traversent une période chargée en émotions variées, allant principalement de l'angoisse à la réassurance qui peuvent être éprouvées simultanément. Si le soutien professionnel par différents moyens (écoute, disponibilité, adaptabilité, confiance...) est prouvé, aucune autre étude n'aborde le soutien que les patientes peuvent trouver auprès de leur entourage. Cependant, dans notre enquête, il s'est révélé important, notamment auprès de la famille proche. Il semblerait qu'il n'y ait pas à privilégier un moment et au moyen en particulier (en rendez-vous, au téléphone...) d'annoncer le résultat du DPNI. Cependant, ce point doit être discuté avec la patiente lors de la consultation. Un résultat négatif de DPNI est le seul moyen de diminuer l'anxiété éprouvée par les patientes qui sont alors rassurées. De plus, les femmes disent que l'anxiété générée par le DPNI est contrebalancée par la réassurance apportée par ce test : dans l'ensemble, elles y sont donc favorables. En revanche, pendant la période d'attente des résultats, la patiente peut désinvestir sa grossesse. Ce phénomène est physiologique car il permet à la patiente de s'adapter à l'anxiété générée. Il s'explique psychologiquement par un remaniement temporairement des représentations du bébé imaginaire par les parents. Ce phénomène est également réversible lors de l'annonce de résultat négatif puisque l'anxiété disparaît. Si l'on retrouve des points communs entre les patientes dans les émotions ressenties, il ne faut pas oublier que la prise en charge reste individuelle et doit s'adapter à chaque patiente.

3.7 Subjectivité de l'information

Avec l'arrivée de l'analyse de l'ADN libre circulant dans la pratique clinique, il est devenu indispensable de sortir des recommandations précises afin d'encadrer cette pratique. Les recommandations concernent la population générale des femmes enceintes, et ne peuvent pas traiter au cas par cas. Pourtant, il semblerait qu'en matière de dépistage prénatal, et notamment pour le DPNI, il faille adapter les explications et la prise en charge à l'échelle individuelle. Il existe les grandes lignes des conduites à tenir selon le niveau de risque de trisomie 21, il s'agit du protocole général, c'est la « macro-adaptation ». Par la suite, le rôle des professionnels de santé est de s'adapter à chaque patiente en suivant

ses recommandations, il s'agit de la « micro-adaptation ». C'est en cela que l'information délivrée est sensée être identique pour chaque patiente, mais qu'en réalité elle est très subjective et adaptative en fonction de la patiente et du couple, de leurs réactions, de leurs attentes et de la manière dont ils vivent cette période de dépistage.

Ainsi la « micro-adaptation » c'est l'adaptation au protocole général dont doit faire preuve chaque professionnel de santé, en tenant compte du contexte de la grossesse actuelle, de l'histoire de la patiente et du couple et de la personnalité de chacun, ainsi que de leur cheminement psychologique. Par exemple, il est montré qu'avoir déjà eu une expérience de dépistage de la trisomie 21 aide à comprendre celui-ci (33). C'est également le cas dans notre étude. Lors des explications fournies à la patiente, le professionnel doit en tenir compte et peut également partir de ce que la patiente connaît déjà afin de discuter avec elle, et de lui amener les connaissances supplémentaires nécessaires à sa situation et sa prise en charge. Une étude américaine de 2015 sur l'avis des femmes face à l'introduction du DPNI montre qu'un conseil génétique approprié est clairement une composante cruciale du processus de prise de décision pré-test (41). Cela souligne l'importance de l'adaptation du professionnel de santé à chaque patiente. Enfin, une autre étude conclue que connaître les antécédents particuliers des couples peut être important pour améliorer la qualité du conseil génétique pour le DPNI (54).

Les résultats de notre enquête montrent bien que l'on retrouve effectivement certains points communs entre les patientes, tels que le stress de l'attente des résultats, et la réassurance procurée par le fait de faire le DPNI. On observe également quelques différences individuelles entre chaque patiente, influencées par plusieurs paramètres déjà cités auparavant (histoire personnelle, personnalité, contexte de la grossesse ...). Pour une patiente de notre enquête, il s'agit par exemple d'une grossesse obtenue par insémination artificielle, rendant le vécu de celle-ci encore plus difficile et angoissant. Pour une autre ayant subi une intervention chirurgicale en début de grossesse, son souhait est d'éviter absolument, dans un premier temps, tout geste invasif dans le cadre de ce dépistage. Lorsqu'on interroge les professionnels de santé, on se rend compte qu'ils s'adaptent à la patiente. Ils façonnent également leur discours en fonction de la situation personnelle (niveau de risque, âge, cliché échographique...) mais aussi au niveau d'anxiété de la patiente. C'est par exemple le cas lorsque la sage-femme propose de faire entendre les bruits du cœur du bébé aux parents très anxieux, dont le niveau de risque de trisomie 21 est estimé à 1/81.

Conclusion



Conclusion

Cette enquête permet de mettre en évidence une bonne connaissance globale du DPNI par les femmes. Contrairement à la compréhension du dépistage classique de la trisomie 21 en début de grossesse qui, selon la littérature, est plutôt médiocre. Il serait d'ailleurs important de mettre l'accent sur ce temps d'information en début de grossesse, afin qu'elles comprennent mieux ce dépistage et ses différentes étapes, y compris le DPNI. Le fait qu'elles aient un rendez-vous pour discuter de l'appartenance à un groupe à risque de trisomie 21 et à l'explication du DPNI favorise un bon niveau de connaissance. La compréhension du déroulement du dépistage, plutôt que de la technique d'analyse en elle-même, semble plus importante à retenir pour les patientes. Cependant, l'évaluation de la compréhension n'est qu'un des aspects à prendre en compte lorsqu'on cherche à savoir si la patiente fait un choix éclairé concernant le DPNI. Les autres critères à prendre en compte sont les valeurs personnelles des patientes face à ce dépistage, et si elles ont délibéré ou pas à ce sujet.

De plus, les patientes sont plutôt en faveur de la mise en place du DPNI, car il s'agit d'un test permettant de se rassurer, sans risque, très fiable, et dont les résultats sont clairs. Le fait qu'il s'agisse d'un test de dépistage explorant seulement trois trisomies, que ce n'est pas un diagnostic de certitude sont des motifs de refus évoqués par les patientes. Le prix du test, actuellement non-remboursé par la CPAM, s'avère être le principal motif de refus et la principale contrainte à la mise en place du DPNI. C'est également une difficulté évoquée par les professionnels de santé. Ce point va d'ailleurs à l'encontre du principe éthique de justice entre les patientes. Réduire le temps entre l'annonce d'appartenance à un groupe à risque de trisomie 21 et le rendez-vous avec un professionnel de santé est important pour réduire l'anxiété générée et est accord avec le principe éthique de non-maléficiance. Quant à la manière de rendre le résultat du DPNI, il semblerait que l'annonce par téléphone dès que celui-ci est disponible soit un bon moyen, cependant il faut en avoir discuté au préalable avec la patiente.

Les émotions principalement ressenties par les patientes sont de l'angoisse et de la réassurance. Lors des échanges avec la patiente, il est important que le professionnel s'adapte à celle-ci. L'état de sidération face à l'annonce d'appartenance à un groupe à risque de trisomie 21 peut gêner la compréhension dans un premier temps. Le praticien doit repérer cet état afin de proposer un second rendez-vous pour discuter davantage. Les

patientes décrivent souvent un état de désinvestissement de la grossesse pendant la période d'attente du résultat. Cet état est physiologique nécessaire afin de traverser cette période difficile et angoissante. Enfin, il existe des recommandations nationales, avec des conduites générales à tenir, mais la prise en charge de chaque patiente à l'échelle individuelle nécessite une adaptation personnalisée de la part du professionnel. Il faut tenir compte de l'histoire de la patiente, de sa personnalité, du contexte actuel de cette grossesse, de ses valeurs et de son vécu afin de permettre au praticien d'offrir une prise en charge optimale à la femme. Ceci contribuera à réduire son anxiété et à augmenter sa compréhension des explications données sur le DPNI.

Il pourrait être intéressant et pertinent de s'intéresser à la place des conjoints dans le processus de dépistage par l'ADN libre circulant. Cela n'est pas évalué au cours de cette enquête, mais simplement évoqué parfois selon les témoignages de certaines patientes. Une autre piste de réflexion serait non pas d'évaluer la compréhension du DPNI, comme nous l'avons fait, mais de mesurer si le choix de faire le DPNI par les patientes à qui il a été proposé est un choix éclairé. Pour cela, on peut utiliser l'outil développé par l'équipe de *Lewis et al.*, qui a déjà fait cette étude au Royaume-Uni en 2015. Mais le DPNI n'est pas mis en place en systématique dans la population générale au moment de cette étude, il l'a été seulement pour les besoins de cette enquête (40). Il serait donc intéressant de voir si les résultats peuvent différer maintenant que ce test a été mis en place en routine en France.

Références bibliographiques

1. Cognet M, Cohen-Akenine A, Delaveyne R, Druais S, Sambuc C, Scemama O, et al. Place des tests ADN libre circulant dans le sang maternel dans le dépistage de la trisomie 21 foetale (volet 2) [Internet]. HAS; 2017 mai. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2768510/fr/place-des-tests-adn-libre-circulant-dans-le-sang-maternel-dans-le-depistage-de-la-trisomie-21-foetale
2. Orphanet: Trisomie 21 [Internet]. [cité 16 sept 2017]. Disponible sur: [http://www.orpha.net/consor4.01/www/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=116&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Trisomie-21&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Maladie\(s\)/groupes%20de%20maladies=Trisomie-21&title=Trisomie-21&search=Disease_Search_Simple](http://www.orpha.net/consor4.01/www/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=116&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Trisomie-21&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Maladie(s)/groupes%20de%20maladies=Trisomie-21&title=Trisomie-21&search=Disease_Search_Simple)
3. Rousseau T, Ferdynus C, Thauvin-Robinet C, Gouyon J-B, Sagot P. Impact des variations de distribution de l'âge maternel sur la prévalence attendue à la naissance de la trisomie 21 en France métropolitaine entre 1965 et 2008. [Internet]. 26 mai 2010. Disponible sur: <http://www.em-premium.com/article/252573/resultatrecherche/1>
4. Pellestor F, Hamamah S. Anomalies chromosomiques de l'ovocyte humain : formation, étiologie et détection. Médecine Thérapeutique Médecine Reprod [Internet]. déc 2007;9(5):369-80. Disponible sur: http://www.jle.com/download/mtm-276917-anomalies_chromosomiques_de_lovocyte_humain_formation_et_detection--WjfEkH8AAQEAAFdAa8UAAAAG-a.pdf
5. Cohen-Akenine A, Delaveyne R, Pibouleau L. Les performances des tests de dépistage de la trisomie 21 fœtale par analyse de l'ADN libre circulant (volet 1) [Internet]. HAS; 2015 nov. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2572426/fr/les-performances-des-tests-de-depistage-de-la-trisomie-21-foetale-par-analyse-de-l-adn-libre-circulant
6. Orlandi S. Historique de la trisomie 21. Médecins Maîtres-Toile [Internet]. 18 nov 2010 [cité 8 nov 2017]. Disponible sur: https://www.google.fr/search?q=les+m%C3%A9decins+ma%C3%A9tres-toiles.+historique+de+la+trisomie+21&rlz=1C1CHBF_enFR760FR760&oq=les+m%C3%A9decins+ma%C3%A9tres-toiles.+historique+de+la+trisomie+21&aqs=chrome..69i57.35517j0j7&sourceid=chrome&ie=UTF-8
7. HAS. Evaluation des stratégies de dépistage de la trisomie 21. Recommandations en santé publique. 2007 juin
8. Body G, Perrotin F, Descamps P. Les prélèvements foetaux : technique - complications. In: La pratique du diagnostic prénatal. Paris: Elsevier Masson; 2001. p. 21-35.
9. Ian Donald. In: Wikipedia [Internet]. 2017 [cité 9 janv 2018]. Disponible sur: https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Ian_Donald&oldid=793410826

10. Association des cytogénéticiens de langue française. Association des cytogénéticiens de langue française. Recommandations pour le dépistage non-invasif des anomalies chromosomiques foetales (DPNI) version 2 [Internet]. Reims: CNGOF; 2015. Disponible sur: <http://www.cngof.fr/patientes/presse/474-communiqués-du-cngof>
11. Démarche d'assurance qualité des pratiques professionnelles en matière de dépistage combiné de la trisomie 21 (mesures échographiques de la clarté nucale et de la longueur crano-caudale + dosage des marqueurs sériques) - Guide méthodologique [Internet]. HAS; 2016 mai. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2634917/fr/demarche-d-assurance-qualite-des-pratiques-professionnelles-en-matiere-de-depistage-combine-de-la-trisomie-21
12. Lemery D, Ville Y, Branger B, Winer N. Nouvelles modalités de dépistage de la trisomie 21 en France : l'arrêté du 23 juin 2009, mode d'emploi. Rev Médecine Périnatale [Internet]. 1 mars 2010;2(2):95-104. Disponible sur: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12611-010-0068-6>
13. Arrêté du 23 juin 2009 fixant les règles de bonnes pratiques en matière de dépistage et de diagnostic prénatals avec utilisation des marqueurs sériques maternels de la trisomie 21.
14. Agence de la biomédecine. Rapport d'activité annuel du diagnostic prénatal 2015. Rapp Méd L'agence Bioméd [Internet]. 2016 [cité 16 sept 2017];1-40. Disponible sur: https://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2016/donnees/diag-prenat/01-diag_prenat/synthese.htm
15. Lapaire O, Holzgreve W, Oosterwijk JC, Brinkhaus R, Bianchi DW. Georg Schmorl on trophoblasts in the maternal circulation. Placenta. janv 2007;28(1):1-5.
16. Beudet AL. Using fetal cells for prenatal diagnosis: History and recent progress. Am J Med Genet C Semin Med Genet. juin 2016;172(2):123-7.
17. Madić J. L'ADN tumoral circulant comme biomarqueur de l'évolution tumorale... Lett Cancérologie [Internet]. déc 2012;21(10):486-90. Disponible sur : <http://www.edimark.fr/lettre-cancerologie/adn-tumoral-circulant-comme-biomarqueur-evolution-tumorale-application-melanome-uveal-metastatique>
18. Boon EMJ, Faas BHW. Benefits and limitations of whole genome versus targeted approaches for noninvasive prenatal testing for fetal aneuploidies. Prenat Diagn. juin 2013;33(6):563-8.
19. Réaction en chaîne par polymérase. In: Wikipédia [Internet]. 2017 [cité 4 janv 2018]. Disponible sur : https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=R%C3%A9action_en_cha%C3%A9ne_par_polym%C3%A9rase&oldid=143002389
20. Le Crom S, Claude J-R, Domenjoud L, Fattal E, Guillemain J, Le Pape A, et al. Concept paper - le séquençage à haut débit, méthodes et enjeux en médecine, pharmacologie et toxicologie (version 1). Agence Fr Sécurité Sanit Prod Santé [Internet]. déc 2011; Disponible sur: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/0edd877424b6f7301df42c2aff2a9a5a.pdf

21. Décret n° 2017-808 du 5 mai 2017 relatif à l'introduction dans la liste des examens de diagnostic prénatal des examens de génétique portant sur l'ADN foetal libre circulant dans le sang maternel. 2017-808 mai 5, 2017.
22. Senat M-V, Fernandez H, Morin-Surroca M. Détermination prénatale du sexe foetal à partir du sang maternel (rapport d'évaluation technologique) [Internet]. HAS; 2009 juill. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-08/rapport_sexe_foetal.pdf
23. Décision du 24 mai 2017 de l'Union nationale des caisses d'assurance maladie relative à la liste des actes et prestations pris en charge par l'assurance maladie.
24. Akolekar R, Beta J, Picciarelli G, Ogilvie C, D'Antonio F. Procedure-related risk of miscarriage following amniocentesis and chorionic villus sampling: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* janv 2015;45(1):16-26.
25. Lo YMD, Chan KCA, Sun H, Chen EZ, Jiang P, Lun FMF, et al. Maternal plasma DNA sequencing reveals the genome-wide genetic and mutational profile of the fetus. *Sci Transl Med.* 8 déc 2010;2(61):61ra91.
26. Wang E, Batey A, Struble C, Musci T, Song K, Oliphant A. Gestational age and maternal weight effects on fetal cell-free DNA in maternal plasma. *Prenat Diagn.* juill 2013;33(7):662-6.
27. Ashoor G, Syngelaki A, Poon LCY, Rezende JC, Nicolaides KH. Fetal fraction in maternal plasma cell-free DNA at 11-13 weeks' gestation: relation to maternal and fetal characteristics. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* janv 2013;41(1):26-32.
28. Jacquemard F, Bouhanna P. Plaquettes d'information DEPISTAGE PRENATAL NON INVASIF SUR SANG MATERNEL [Internet]. Centre de diagnostic prénatal et de médecine foetale du Centre d'échographie Sèvres-Babylone. [cité 7 janv 2018]. Disponible sur: <http://www.diagnostic-prenatal.fr/depistage-ni-info.htm>
29. Sann L. Problèmes éthiques du dépistage prénatal non invasif (DPNI). *Rev Médecine Périnatale* [Internet]. 1 juin 2016;8(2):72-85. Disponible sur: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12611-016-0351-2>
30. Code de la santé publique - Article L2131-1. Code de la santé publique.
31. Benachi A, Letourneau A, Kleinfinger P, Senat M-V, Gautier E, Favre R, et al. Cell-Free DNA Analysis in Maternal Plasma in Cases of Fetal Abnormalities Detected on Ultrasound Examination. *Obstet Gynecol* [Internet]. juin 2015 ; 125 (6) : 1330. Disponible sur : http://journals.lww.com/greenjournal/Abstract/2015/06000/Cell_Free_DNA_Analysis_in_Maternal_Plasma_in_Cases.10.aspx
32. Collège national des gynécologues et obstétriciens français. Recommandations pour l'utilisation de l'ADN foetal circulant dans le sang maternel pour le dépistage de la Trisomie 21. Communiqué du CNGOF du 17 juin 2016 [Internet]. Paris: CNGOF;

2016. Disponible sur: <http://www.cngof.fr/patientes/presse/474-communiqués-du-cngof>
33. de Villardi de Montlaur D, Desseauve D, Marechaud M, Pierre F. Évaluation des connaissances des patientes concernant le dépistage de la trisomie 21 lors de l'échographie du premier trimestre: résultats d'un sondage prospectif sur un échantillon de 201 femmes. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. janv 2016;45(1):62-70.
 34. Favre R, Moutel G, Duchange N, Vayssière C, Kohler M, Bouffet N, et al. What about informed consent in first-trimester ultrasound screening for Down syndrome? *Fetal Diagn Ther*. 2008;23(3):173-84.
 35. Dahl K, Hvidman L, Jørgensen FS, Kesmodel US. Knowledge of prenatal screening and psychological management of test decisions. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. août 2011;38(2):152-7.
 36. Wittman AT, Hashmi SS, Mendez-Figueroa H, Nassef S, Stevens B, Singletary CN. Patient Perception of Negative Noninvasive Prenatal Testing Results. *AJP Rep* [Internet]. oct 2016 ; 6 (4) : e391-406. Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5125929/>
 37. Marteau TM, Dormandy E, Michie S. A measure of informed choice. *Health Expect Int J Public Particip Health Care Health Policy* [Internet]. juin 2001;4(2):99-108. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5060053/>
 38. Favre R, Duchange N, Vayssière C, Kohler M, Bouffard N, Hunsinger M-C, 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*. mars 2007;27(3):197-205.
 39. Michie S, Dormandy E, Marteau TM. The multi-dimensional measure of informed choice: a validation study. *Patient Educ Couns*. sept 2002;48(1):87-91.
 40. Lewis C, Hill M, Skirton H, Chitty LS. Development and validation of a measure of informed choice for women undergoing non-invasive prenatal testing for aneuploidy. *Eur J Hum Genet EJHG*. 2016;24(6):809-16.
 41. Tiller GE, Kershberg HB, Goff J, Coffeen C, Liao W, Sehnert AJ. Women's views and the impact of noninvasive prenatal testing on procedures in a managed care setting. *Prenat Diagn*. mai 2015;35(5):428-33.
 42. Yi H, Hallowell N, Griffiths S, Yeung Leung T. Motivations for Undertaking DNA Sequencing-Based Non-Invasive Prenatal Testing for Fetal Aneuploidy: A Qualitative Study with Early Adopter Patients in Hong Kong. *PLoS ONE* [Internet]. 27 nov 2013 ; 8(11). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3842294/>
 43. Farrell RM, Agatista PK, Nutter B. What women want: lead considerations for current and future applications of noninvasive prenatal testing in prenatal care. *Birth Berkeley Calif*. sept 2014;41(3):276-82.

44. Chetty S, Garabedian MJ, Norton ME. Uptake of noninvasive prenatal testing (NIPT) in women following positive aneuploidy screening. *Prenat Diagn.* juin 2013;33(6):542-6.
45. Anselem O, Keroui S, Deput-Rampon C, Chartier M, Costa J-M, Goffinet F, et al. Étude de l'ADN fœtal dans le sang maternel pour la détection de la trisomie 21 en population à risque accru : adhésion des couples et motifs de refus. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* oct 2016;45(8):918-23.
46. Haute Autorité de Santé. Détermination prénatale du génotype RHD fœtal à partir du sang maternel [Internet]. 2011 janv. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_898831/fr/determination-prenatale-du-geotype-rhd-foetal-a-partir-du-sang-maternel
47. Willis A. M., Smith S. K., Meiser B., Muller C., Lewis S., Halliday J. How do prospective parents prefer to receive information about prenatal screening and diagnostic testing? *Prenat Diagn* [Internet]. 4 sept 2014;35(1):100-2. Disponible sur: <http://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/pd.4493>
48. Haute Autorité de Santé. Annoncer une mauvaise nouvelle [Internet]. 2008 oct. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_698028/fr/annoncer-une-mauvaise-nouvelle
49. Mujezinovic F, Prosnik A, Alfirevic Z. Different communication strategies for disclosing results of diagnostic prenatal testing. *Cochrane Database Syst Rev.* 10 nov 2010;(11).
50. Lou S, Mikkelsen L, Hvidman L, Petersen OB, Nielsen CP. Does screening for Down's syndrome cause anxiety in pregnant women? A systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand* [Internet]. 1 janv 2015;94(1):15-27. Disponible sur: <http://onlinelibrary.wiley.com.docelec.univ-lyon1.fr/doi/10.1111/aogs.12482/abstract>
51. Lewis C, Hill M, Chitty LS. Women's Experiences and Preferences for Service Delivery of Non-Invasive Prenatal Testing for Aneuploidy in a Public Health Setting: A Mixed Methods Study. [Internet]. 5 avr 2016 ; 11 (4). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4821600/>
52. Kleinveld JH, Timmermans DRM, van den Berg M, van Eijk JTM, Ten Kate LP. Does offering and performing prenatal screening influence women's attachment to their unborn child? A longitudinal randomized controlled trial. *Prenat Diagn.* août 2007;27(8):757-64.
53. Viaux-Savelon S, Dommergues M, Cohen D. Dépistage échographique anténatal des anomalies mineures de bon pronostic : impact émotionnel, représentations parentales et relation mère-enfant. *Rev Médecine Périnatale* [Internet]. 1 sept 2014 ; 6 (3) : 199-206. Disponible sur : <http://link.springer.com/article/10.1007/s12611-014-0275-7>
54. Takeda E, Suzumori N, Kumagai K, Oseto K, Ebara T, Yotsumoto J, et al. Background of couples undergoing non-invasive prenatal testing in Japan. *J Obstet Gynaecol Res.* oct 2016;42(10):1222-8.

55. Maymon R, Moskovitch M, Levinsohn-Tavor O, Weinraub Z, Herman A, Cuckle H. Bedside estimation of Down syndrome risk from second-trimester ultrasound prenatal thickness. *Ultrasound Obstet Gynecol* [Internet]. 1 déc 2009 ; 34 (6) : 629-33. Disponible sur: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/uog.7480/abstract>
56. Aly Abbara. Le profil d'un enfant trisomique 21 [Internet]. 2010 [cité 16 févr 2018]. Disponible sur : http://www.aly-abbara.com/livre_gyn_obs/Medecine_foetale/images/T21_profil_enfant.html
57. Rozenberg P, Bussièrès L, Senat M-V. Dépistage de la trisomie 21 en France: le consensus du pire. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod* [Internet]. 1 avr 2007 ; 36 (2) : 95-103. Disponible sur : <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0368231507000385>
58. Aly Abbara. Trisomie 21 : description, signes échographiques [Internet]. 2017 [cité 16 févr 2018]. Disponible sur: http://www.aly-abbara.com/livre_gyn_obs/Medecine_foetale/trisomie_21.html#diagnostic
59. Bourgeot P, Robert Y. Échographie du premier trimestre de la grossesse. [Internet]. 4 févr 2017; Disponible sur: <http://www.em-premium.com/article/1103145/resultatrecherche/1>
60. Aly Abbara. Canal veineux d'Arantius - Ductus venosus : anatomie - spectre Doppler [Internet]. 2015 [cité 16 févr 2018]. Disponible sur: http://www.aly-abbara.com/echographie/Atlas_echographie/images/flash/CV_Doppler.html

Annexes

Sommaire

Annexe I : La trisomie 21	Erreur ! Signet non défini.
Annexe II : Histoire de la découverte de la trisomie 21, et de son dépistage (avant Avril 2017) (1,5-14,57)	Erreur ! Signet non défini.
Annexe III : Histoire du DPNI (1,5,10,15-23)	Erreur ! Signet non défini.
Annexe IV : Performance des test ADNlc pour le dépistage de la T21 fœtale (D'après le volet 1 de la HAS (5))	Erreur ! Signet non défini.
Annexe V : « Protocole de prélèvement et de stockage » pour le dépistage des trisomies 21, 18 et 13 par analyse de l'ADNlc, (disponible sur www.dpni-biomnis.com)	Erreur ! Signet non défini.
Annexe VI : Coût unitaire des actes de dépistage de la trisomie 21, d'après la HAS (1)	Erreur ! Signet non défini.
Annexe VII : Protocol du réseau de périnatalité Aurore : « DEPISTAGE DE LA TRISOMIE 21 – Recommandations HAS 2017 »	Erreur ! Signet non défini.
Annexe VIII : Algorithme produit par le réseau périnatal Aurore : « DEPISTAGE PRENATAL de la T21 et PLACE du DPNI ou TGPNI »	Erreur ! Signet non défini.
Annexe IX : Fiche d'information destinée aux patientes avec leur consentement	Erreur ! Signet non défini.
Annexe X : Trame d'entretien.....	Erreur ! Signet non défini.
Annexe XI : Notice d'information concernant le dépistage prénatal non-invasif de la trisomie 21	Erreur ! Signet non défini.
Annexe XII : Attestation d'information et consentement sur le dépistage des trisomies 21, 18 et 13 par analyse de l'ADN libre circulant (ADNlc ou DPNI).....	Erreur ! Signet non défini.

Annexe I : La trisomie 21

1- Génétique :

La T21 est une aneuploïdie autosomique : présence en partie (T21 partielle) ou en totalité d'un troisième chromosome 21 (2).

3 formes cytogénétiques responsables de T21 (figure 6) :

- Libre & homogène (94%) : aneuploïdie sur la totalité des cellules du fœtus causée par la non-disjonction méiotique (sur la première ou seconde méiose) des gamètes maternelles (90% des cas), parfois paternelles (8% des cas) (5).
- Translocation (4%) : caryotype parental anormal (mais équilibré, donc phénotype parental normal) entraînant un déséquilibre méiotique lors de la gamétogenèse. Deux types de translocations :
 - Robertsonienne (94% des cas de translocations) : fusion de 2 chromosomes acrocentriques (13, 14, 15, 21, 22) chez un parent
 - Réciproque (6% des cas de translocations) : échange équilibré de matériel génétique entre 2 chromosomes de paires différentes chez un parent (5).
- Mosaïque (2%) : non-disjonction du chromosome 21 lors des premières divisions mitotiques de l'embryon :
 - Trisomie confinée au placenta avec euploïdie fœtal (FP lors d'une PVC ou d'un DPNI)
 - Euploïdie placentaire avec trisomie fœtal (FN lors d'une PVC ou d'un DPNI)
 - Proportion variable de cellules euploïdes et triploïdes chez un fœtus (5).

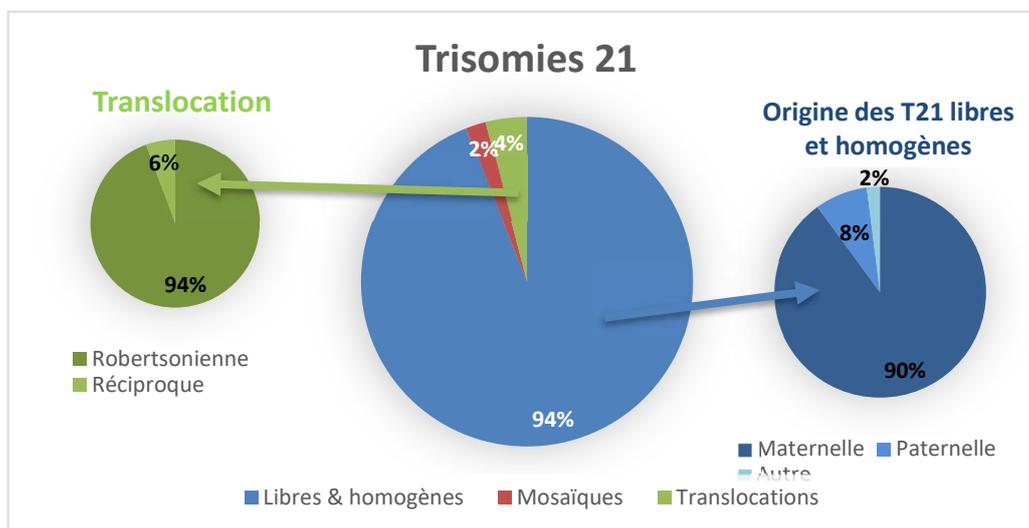


Figure 6 : Origine cytogénétique de la trisomie 21 (5)

On retient comme facteurs de risque principaux :

- Une grossesse précédente avec un fœtus porteur de T21 dans le cas d'une mosaïque germinale chez au moins l'un des parents
- Les translocations équilibrées mises en évidence chez au moins un parent (le risque de T21 est très élevé)

- L'âge maternel : statistiquement au plus l'âge maternel est avancé, au plus le

Age	Risque T21	Pourcentage de risque
15	1/1580	0,0633 %
16	1/1576	0,0635 %
17	1/1570	0,0637 %
18	1/1560	0,0641 %
19	1/1550	0,0645 %
20	1/1540	0,0649 %
21	1/1520	0,0658 %
22	1/1490	0,0671 %
23	1/1460	0,0685 %
24	1/1430	0,0699 %
25	1/1380	0,0725 %
26	1/1320	0,0758 %
27	1/1250	0,0800 %
28	1/1160	0,0862 %
29	1/1070	0,0935 %
30	1/961	0,1041 %
31	1/849	0,1178 %
32	1/735	0,1361 %
33	1/624	0,1603 %
34	1/519	0,1927 %
35	1/425	0,2353 %
36	1/342	0,2924 %
37	1/271	0,3690 %
38	1/213	0,4695 %
39	1/165	0,6061 %
40	1/127	0,7874 %
41	1/98	1,0204 %
42	1/75	1,3333 %
43	1/57	1,7544 %
44	1/43	2,3256 %
45	1/32	3,1250 %

risque de T21 augmente rapidement (cf: tableau 2 & graphique 1), par exemple :

- Le risque de T21 double en dix ans entre l'âge de 20 et 30 ans, alors qu'il double en cinq ans entre l'âge de 30 et 35 ans
- En dix ans, entre l'âge de 20 et 30 ans, le risque de T21 est multiplié par un facteur 2, alors qu'il est multiplié par un facteur 7,5 les dix années suivantes, entre l'âge de 30 et 40 ans
- A l'âge de 30 ans le risque de T21 passe au-dessus de la barre des 1/1000 (seuil du DPNI)
- A l'âge de 38 ans le risque de T21 passe au-dessus de la barre des 1/250 (seuil de la PLA).

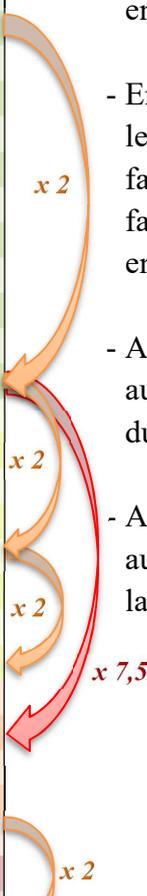
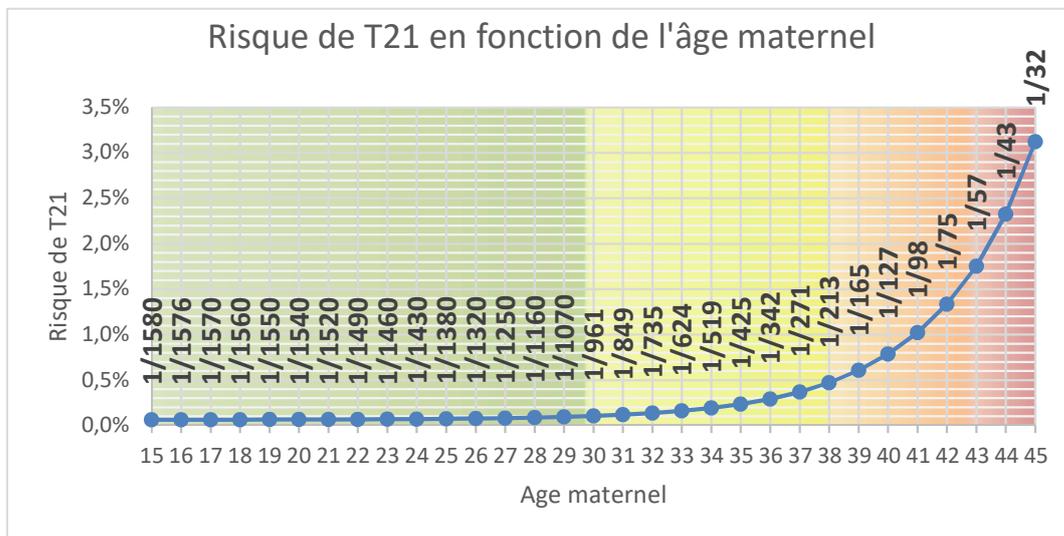


Tableau 2 : Risque de T21 (en fraction et en pourcentage) en fonction de l'âge maternel (d'après Maymon et al.2009) (55)

Graphique 1 : Risque de T21 en pourcentage et en fraction en fonction de l'âge maternel (d'après tableau 2) (55)



2- Clinique :

Signes fréquents en période néonatale (2,56)	Signes fréquents plus tard (2,56)
<ul style="list-style-type: none"> ● Dysmorphie faciale : <ul style="list-style-type: none"> - Yeux : fentes palpébrales en haut et en dehors, épicanthus - Visage : rond, microcéphalie, hypoplasie OPN, profil plat, langue épaisse souvent protruse, petites oreilles mal ourlées - Nuque plate ● Plis palmaire unique bilatéral, clinodactylie 5° doigt ● Hypotonie ● 50 % malformations cardiaques (CAV, CIV, CIV, tétralogie de Fallot, PCA) : rechercher un souffle ● Malformations digestives (sténose / atrésie duodénale, omphalocèle) 	<ul style="list-style-type: none"> ● Déficience intellectuelle variable ● Retard développement staturo-pondérale ● Hypotonie musculaire, laxité articulaire ● Cataracte congénitale, strabisme, taches de Brushfield ● Dentition anarchique ● Constipation chronique, maladie de Hirschsprung

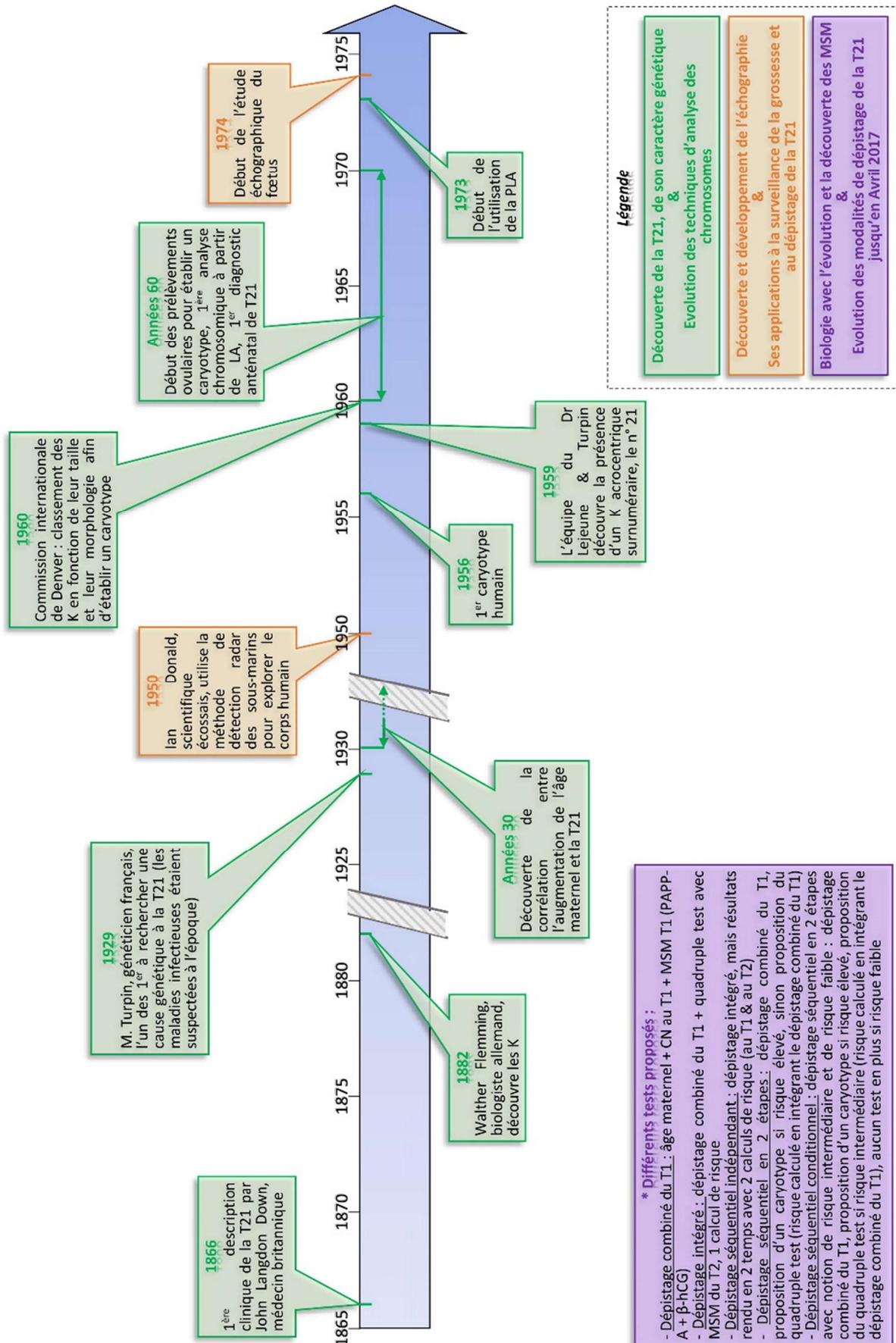
Espérance de vie > 50 ans (2)

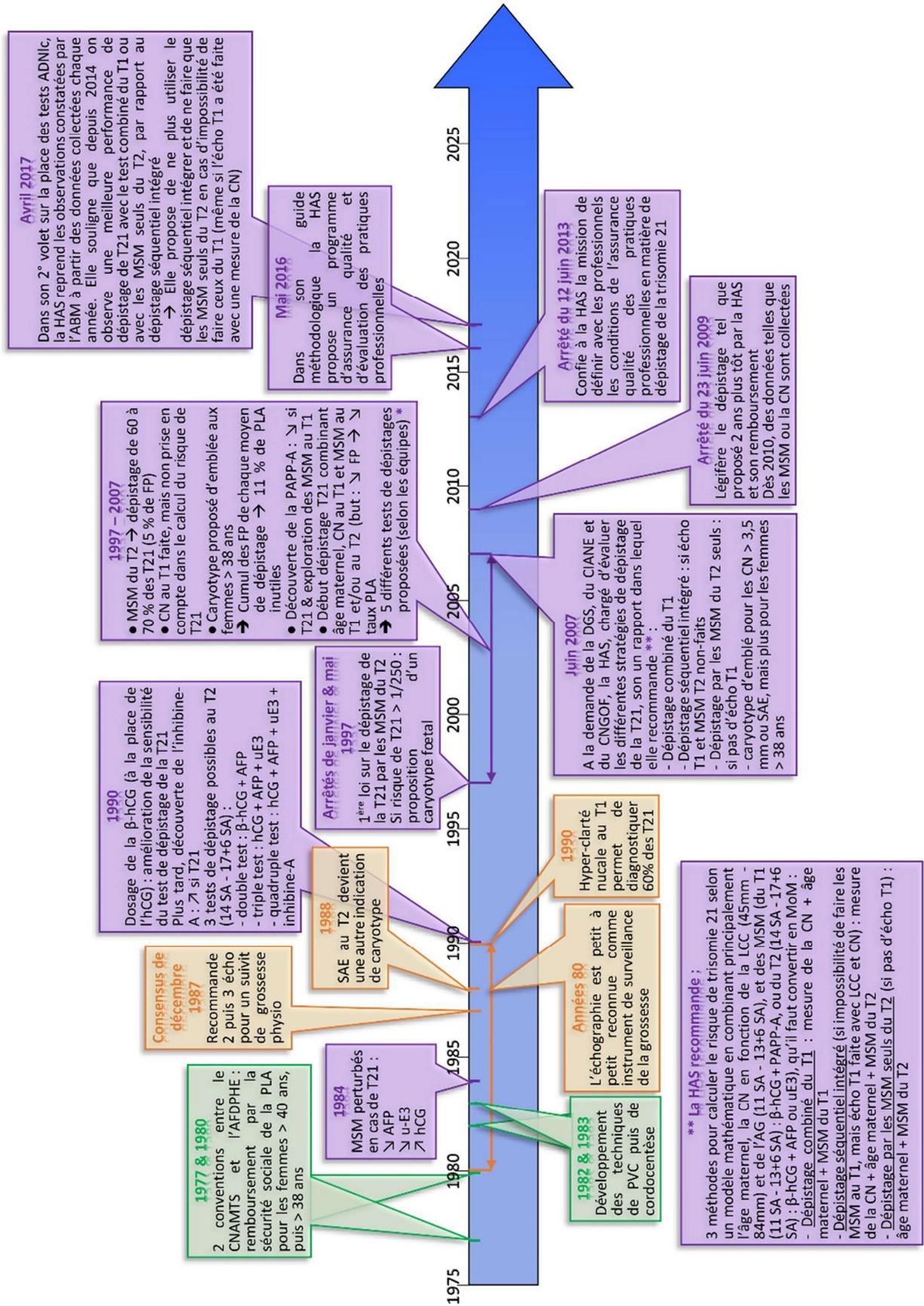
3- Signes d'appels échographiques :

Au premier trimestre : 11 - 13 + 6 SA (→ 45 mm ≤ LCC ≤ 84 mm)	Au second trimestre (2,57,58) :
<ul style="list-style-type: none"> ● CN : <p>70 à 75 % des fœtus trisomiques 21 ont une CN > 95°p sur la courbe de Nicolaïdes (une CN à 3,5 mm est toujours > au 95°p) (2,59)</p> <ul style="list-style-type: none"> ● OPN : <p>Les OPN sont absents chez 60 % des fœtus trisomiques 21 (56) contre 1 à 3 % chez les fœtus euploïdes)</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Ductus Venosus (doppler du canal d'Arantius) : <p>Notch négatif retrouvé chez 65 % des fœtus trisomiques 21 (contre 5 % parmi les fœtus euploïdes) pouvant témoigner d'une anomalie cardiaque majeure (60)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Cœur : <p>Foyer hyperéchogène intracardiaque, malformations : CAV, CIV, CIV, tétralogie de Fallot, PCA</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Abdomen : <p>Pyélectasie, atrésie duodénale, hanches intestinales hyperéchogènes</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Cerveau : <p>Ventriculomégalie, brachycéphalie, kyste du plexus choroïde</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Visage : <p>Œdème de la nuque, absence / hypoplasie des OPN, macroglossie</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Membres : <p>Os longs courts (fémur, humérus), signe de la sandale aux pieds, clinodactylie et brachymésophalangie du 5° doigt des mains</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Hydramnios ● RCIU

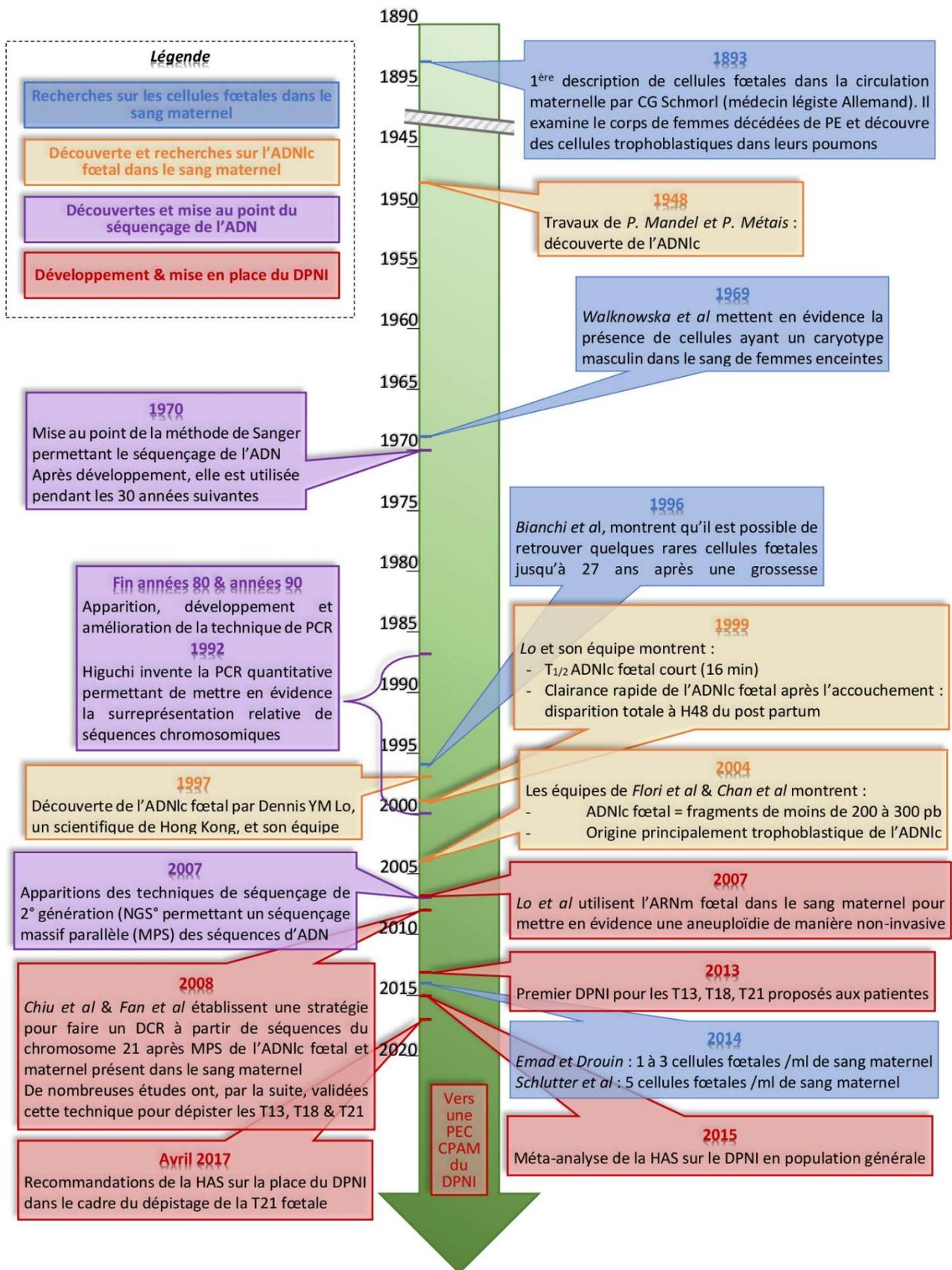
Au moins une anomalie majeure est retrouvée chez 1/3 des fœtus trisomiques 21 : malformation cardiaque (surtout CAV) et/ou atrésie duodénale (après 22 SA) (58)

Annexe II : Histoire de la découverte de la trisomie 21, et de son dépistage (avant Avril 2017) (1,5-14,57)





Annexe III : Histoire du DPNI (1,5,10,15-23)



Annexe IV : Performance des test ADNlc pour le dépistage de la T21 foétale (D'après le volet 1 de la HAS (5))

Tableau 8. Les étapes clés du test ADN libre circulant de la T21

Étape	Descriptif	Commentaire
① Prélèvement et préparation de l'échantillon	Le prélèvement veineux est effectué chez la femme enceinte dans des tubes spéciaux ou <i>cell-free</i> DNA BCT (entreprise : Streck, mandataire européen : société Medimark Europe) qui ont le marquage CE-IVD, éventuellement dans des tubes avec anticoagulant EDTA .	Les tubes <i>cell-free</i> DNA BCT contiennent un agent fixateur sans formaldéhyde ayant la propriété d'éviter le relargage de l'ADN cellulaire et ainsi de conserver la fraction d'ADN foetal libre circulant. Les prélèvements peuvent être conservés à température ambiante 5 à 10 jours. Passé ce délai il y a un risque élevé de lyse cellulaire et de dégradation de l'ADN.
	Les tubes de sang total sont centrifugés 2 fois : une première fois à vitesse lente (1 600 g), une seconde à vitesse rapide (ultracentrifugation, 16 000 g).	Cette étape permet de récupérer un plasma purifié des éléments figurés du sang. Après aliquotage, les échantillons de plasma peuvent être conservés 1 an à - 80 C sans qu'il y ait dégradation de l'ADN. L'objectif est d'obtenir des échantillons de la plus grande qualité et pureté possible, car la qualité de l'extraction influe sur la concentration d'ADN dans l'échantillon.
② Extraction de l'ADN ³⁷	L'extraction de l'ADN contenu dans l'échantillon (mélange d'ADN maternel et foetal) est soit automatisée, soit manuelle. Différentes techniques d'extraction sont disponibles : extraction à base de billes magnétiques, précipitation dans l'alcool, filtration sur colonne de silice.	Les échantillons d'ADN peuvent être conservés plusieurs jours à 4 C et à long terme à - 20 C. La qualité de l'extraction influe sur la concentration d'ADN dans l'échantillon et sa pureté. Les échantillons sont normalisés avant analyse (50 ng/µl d'ADN génomique).
③ Préparation de la librairie d'ADN et amplification clonale	Les fragments d'ADN de la librairie sont liés à des adaptateurs (petits oligonucléotides de séquence connue) qui permettent leur amplification simultanément à partir d'amorces universelles. Le type d'amplification varie selon les séquenceurs : PCR en émulsion, PCR en pont.	La librairie est la banque de fragments d'ADN qui seront séquencés. L'amplification a pour finalité d'augmenter le signal de détection. Des <i>primers</i> d'indexage peuvent être utilisés pour attribuer un code-barres unique à chaque échantillon d'ADN, permettant de grouper plusieurs échantillons en une seule analyse de séquençage.
④ Séquençage	Les réactions enzymatiques du séquençage et le signal de détection varient avec le type de séquenceur : - pyroséquençage (chimiluminescence) ; - séquençage par synthèse avec terminateurs réversibles (fluorochromes) ; - séquençage par ligation d'un choix d'oligonucléotides (détection de l'ion hydrogène produit lorsqu'un nucléotide est incorporé) ; - séquençage par nanomètres de pH.	Des erreurs de séquençage (insertions, délétions ou substitutions) sont observées à un taux de l'ordre de 0,1 % à 1 %. Selon la technique, les erreurs de séquences peuvent être : des insertions/délétions dues aux régions homopolymères (répétitions identiques de la même base), des erreurs de substitution d'une base par une autre.
⑤ Fichiers de données issues du séquenceur	Un séquenceur d'ADN produit plusieurs types de fichiers de données : - un fichier image (excepté pour les technologies avec pyroséquençage ou pH-métrie) ; - un fichier sur la qualité du séquençage ; - un fichier de données d'alignement des <i>reads</i> classés par position d'alignement sur le génome ainsi qu'un score d'alignement associé.	Les appareils de séquençage haut débit étant capables de séquencer jusqu'à 600 milliards de nucléotides, la gestion et l'analyse des données générées correspondent à des fichiers de plusieurs giga-octets. Les méthodes de calcul des scores de qualité ne sont pas explicitées par les fabricants de logiciels, ce qui rend la comparaison des logiciels impossible. Les seuils utilisés pour filtrer les séquences de mauvaise qualité varient d'un logiciel à l'autre.
⑥ Alignement	Les <i>reads</i> , ciblés ou non, sont affectés à leur chromosome d'origine par un logiciel bio-informatique. Chaque séquence est comparée à un génome de référence, de façon à identifier le site d'où provient chaque <i>read</i> dans le génome de référence.	Avec les technologies MPS, seuls les 30-40 premiers nucléotides d'un <i>read</i> sont lus, ensuite le <i>read</i> est assigné à son chromosome. Avec la technologie SNP, le séquençage cible environ 384 loci non polymorphiques sur le chromosome 21.
⑦ Rendu des résultats	La proportion de chromosomes 21 est comparée aux valeurs de référence de génomes euploïdes. L'excès (surreprésentation) peut être quantifié en Z- score, en test de Student ou en L-score.	Un seuil de déviation par rapport à la moyenne des euploïdes est fixé en fonction du test ADN libre circulant de la T21 et des performances souhaitées du test (sensibilité et spécificité). Pour certains tests, un algorithme statistique prend en considération, en plus de la détermination de la représentation chromosomique, certains facteurs comme l'âge maternel, l'âge gestationnel, la fraction d'ADN foetal.

* : le prélèvement peut, sous certaines conditions, être fait dans un tube EDTA : il doit être conservé au froid et technique dans les 8 heures (53). La présence d'EDTA (éthylène diamine tétra-acétique), de détergents (ex. SDS) ou autres additifs (ex. formaldéhyde) pourrait inhiber certaines réactions enzymatiques lors de la préparation de la librairie.

³⁷ Le volume de l'échantillon et la concentration en ADN garantissant une réalisation technique varient avec le fournisseur et le test ADN libre circulant de la T21.

Annexe V: « Protocole de prélèvement et de stockage » pour le dépistage des trisomies 21, 18 et 13 par analyse de l'ADNlc, (disponible sur www.dpni-biomnis.com)



Protocole de prélèvement et de stockage Dépistage des trisomies 21, 18 et 13 par analyse de l'ADN libre circulant (ADNlc ou DPNI)

La phase pré-analytique pour le DPNI Ninalia dans le sang maternel est une étape primordiale dans la réalisation de ce test. Les tubes « Streck » contiennent un milieu stabilisateur pour le prélèvement. Ce sont des tubes à remplissage lent. Le prélèvement se fait avec ou sans Vacutainer®.

Conditions de stockage des tubes avant prélèvement

- Stockage à température ambiante
- Ne pas congeler, ne pas réfrigérer
- Respectez impérativement les dates de péremption

Protocole de prélèvement

- 1 Prélever **1 tube** de 10 mL de sang total. **Remplir complètement** le tube.
- 2 Immédiatement après la prise de sang, mélanger le tube **par plusieurs retournements doux** (minimum 10 fois).



- 3 Insérer le tube Streck dans le sur-tube.
- 4 Insérer dans la pochette fixée au sachet transparent étanche les documents cités ci-dessous :
 - La prescription médicale.
 - Le bon de demande d'examen dûment renseigné.
 - L'attestation spécifique d'information et consentement éclairé, cosignée par la patiente et le prescripteur.
 - Une copie du compte-rendu de l'échographie du 1^{er} trimestre.
 - Les documents indiqués dans le bon de demande selon l'indication.
 - Le chèque de règlement de 390€ à l'ordre du Laboratoire Biomnis en cas de facturation directe à la patiente.
- 5 Le sachet transparent étanche contenant le tube et le sur-tube doit être **conservé et transporté à température ambiante** (ne pas congeler, ne pas réfrigérer).
- 6 Pour l'envoi, insérer le sachet transparent étanche contenant les tubes et les documents dans l'enveloppe dédiée "DPNI ou Exome - Génétique moléculaire" fournie dans le kit.
- 7 Le prélèvement DPNI Ninalia doit parvenir au laboratoire Eurofins Biomnis **sous un délai de 5 jours maximum** à partir de la date de prélèvement afin de garantir l'intégrité de l'échantillon.

Le kit de prélèvement du DPNI Ninalia est disponible sur la boutique en ligne de Biomnis Connect
> Commande en ligne > Kit de prélèvement à l'unité > Référence K17.



Biomnis

K17P - Août 2017

**Annexe VI: Coût unitaire des actes de dépistage de la trisomie 21,
d'après la HAS (1)**

Actes de dépistage	
Échographie biométrique et morphologique d'une grossesse mono-fœtale au T1	61,47 €
Prélèvement sanguin	3,78 €
Dépistage combiné du T1	48,06 €
Dépistage séquentiel intégré	41,04 €
Dépistage par MSM du T2 seul	33,48 €
DPNI	390 €
Actes de diagnostics	
PVC + guidage échographique (25 %)	37,05 € + 34,02 € = 71,07 €
PLA avec guidage échographique (75 %)	68,58 €
Caryotype constitutionnel prénatal avec culture	337,5 €
FISH (souvent associé au caryotype conventionnel, remboursé si SAE évocateur (CN ≥ 3,5 mm...))	135 €
Consultations	
Sage-femme (4 %)	23 €
Médecin généraliste (62 %)	25 €
Obstétricien (30 %) / médecin spécialiste (généticien, échographiste ...) (5 %)	28 €
Motifs pouvant entraîner une consultation supplémentaire	<ul style="list-style-type: none"> - Présence SAE (CN ≥ 3,5 mm...) - Dépistage combiné du T1, séquentiel intégré, ou MSM du T2 positif - DPNI positif - Avant la réalisation d'un prélèvement invasif pour caryotype - Caryotype positif
<p align="center">Complications suite à un caryotype fœtal :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Perte fœtale : FCS, MFIU - Autres : RPM, hémorragie vaginale ... 	
Coût moyen associé à l'hospitalisation + transport moyen (0,5218 €×13,7km)	894,23 € + 7,15 € = 901,38 €

Annexe VII : Protocol du réseau de périnatalité Aurore : « DEPISTAGE DE LA TRISOMIE 21 – Recommandations HAS 2017 »

DÉPISTAGE DE LA TRISOMIE 21 Recommandations HAS 2017

1. En première intention, le dépistage de la trisomie 21 repose toujours sur l'évaluation personnalisée du risque :

- La méthode de choix est la **méthode combinée du 1^{er} trimestre**, associant à l'âge maternel le dosage des marqueurs sériques et la réalisation d'une mesure de la clarté nucale fœtale effectués entre 11 SA + 0 et 13 SA + 6 par un échographiste agréé, disposant d'un numéro attribué par le Réseau périnatal.

A défaut, l'évaluation peut être réalisée :

Par les marqueurs du 2^e trimestre seuls sans intégration de la clarté de nuque, à partir de 15 SA si la méthode combinée n'a pas été possible.

- La méthode séquentielle intégrée au 2^e trimestre reposant sur la mesure de la clarté nucale réalisée entre 11 SA + 0 et 13 SA + 6 (par un échographiste agréé) et les marqueurs sériques du 2^e trimestre réalisés entre 14 SA et 17 SA + 6 doit dorénavant être évitée.

2. En seconde intention, suivant les résultats de l'évaluation de risque de trisomie 21 :

- **Risque Elevé** : Supérieur à 1/50 : prélèvement invasif (PVC ou PLA). Après explication à la patiente un DPNI* est acceptable si la patiente a bien compris les avantages et inconvénients.
- **Risque intermédiaire** : Entre 1/51 et 1/1000 : Un DPNI est proposé.

En cas d'échec technique du DPNI, un nouveau prélèvement est possible. En cas de nouvel échec, la patiente peut bénéficier d'un prélèvement invasif qu'elle soit le groupe à risque, élevé ou intermédiaire, dans lequel elle se trouvait.

Le coût de cette technique n'est, pour l'instant, pas pris en charge par l'assurance maladie si le risque est inférieur à 1/250 (à titre indicatif : 380€ en juin 2016).

► **Ne sont pas des indications du DPNI :**

Les cas de risque élevé d'anomalies chromosomiques :

- Clarté Nucale > 3.5mm,
- Autres signes d'appel échographiques.

Il faut alors proposer d'emblée un carnyotype fœtal couplé ou non à une Analyse Chromosomique sur Puce à ADN (CGH array) par méthode invasive (PLA ou PVC).

* DPNI : Test sur ADN fœtal libre circulant dans le sang maternel

DÉPISTAGE DE LA TRISOMIE 21

Indications complémentaires de DPNI :

- Grossesses multiples : DPNI d'emblée mais les résultats sont moins fiables que pour une grossesse singleton
- Résultats des marqueurs sériques 1^{er} ou 2^{ème} trimestre « hors bornage »
- Antécédent de trisomie 21 dans la famille nucléaire.

PRINCIPE DE LA TECHNIQUE

L'ADN placentaire apparaît dans le sang maternel dès 4 à 6 SA, mais c'est à partir de 10 SA que la quantité est suffisante. Un prélèvement plus précoce augmente le risque d'échec.

Prélèvement placé dans un tube spécifique, de type streak (10 ml).

- Après extraction de l'ADN fœtal et maternel libre circulant, il est recherché une représentation des fragments génomiques du chromosome 21 par rapport à la référence. En cas d'excès relatif de séquences génomiques du chromosome 21, il est conclu à une forte suspicion de trisomie 21 justifiant une confirmation sur carnyotype fœtal conventionnel, ce qui nécessite un prélèvement invasif (Prélèvement de liquide amniotique de préférence).

► Si le nombre de séquences génomiques du chromosome 21 n'apparaît pas augmenté, il est conclu à un **risque extrêmement faible** (mais non nul) de trisomie 21 fœtale.

PERFORMANCES DU TEST*

Les performances du test diffèrent selon que l'on s'adresse à une population à haut risque, ou à la population générale. Il est à noter que la grande majorité des études publiées à ce jour a été réalisée en population à haut risque et non en population générale.

	Population à haut risque de trisomie 21 (%)	Population générale (%)
Sensibilité	99	100
Spécificité	98	99.7
Valeur prédictive négative	99.8	100
Valeur prédictive positive	99	50
Taux de détection	99.6	7
Echecs	1% (quantité d'ADN fœtal insuffisante)	1/15 000
Faux positifs	lunéaux évanescents	ou certains cas de mosaïques confinées au placenta.
Faux négatifs (T21)	~0	Mosaïques confinées au placenta : discordance fœto-placentaire. Trisomie fœtale trop faible.

DÉPISTAGE DE LA TRISOMIE 21

NECESSITÉ D'INFORMATION PRÉALABLE DES PATIENTES

TOUTES CES PATIENTES nécessitent une information préalable très approfondie dans le cadre d'une consultation de conseil génétique ou par un professionnel qualifié qui **présentera les performances et les limites du test**, en particulier **qu'il s'agit bien d'un test de dépistage et non d'un test de diagnostic** :

En cas de positivité, le résultat du DPNI pourra être confirmé par un prélèvement invasif (de préférence prélèvement de liquide amniotique) et certainement si une IMG est souhaitée.

A SAVOIR EGALEMENT : l'utilisation des tests réalisés hors de France est sous la stricte responsabilité du prescripteur (puisque pas d'agrément, ni autorisation en France) : pas de prise en charge du caryotype foetal si pas d'indication CPAM.

DÉPISTAGE DE LA TRISOMIE 21

ANNEXE :

- Possibilités de consultation de conseil génétique dans le périmètre du réseau AURORÉ :

Départ.	Lieu de consultation	Adresse	Téléphone pour RV
Drôme	CH de MONTÉLIMAR : DR BONNET-DOUÉVIRON (1 leizi sur 2)	Quartier Beausseret BP 249 26216 MONTÉLIMAR CEDEX	Tél: 04 75 53 40 15
	CH de VALENCE : DR BONNET-DOUÉVIRON DR NADÉAU	179 Boulevard Maréchal Juin 26953 VALENCE CEDEX 9	Tél: 04 75 75 72 97
Rhône	Clinique du Beauplais à Arnas : DR Tanguy MARTIN DENAVIT (Alpgrèze) Hôpital Femme Mère Enfant : CPDPN (rec-de-jardin)	120 Antenne route de Beaujeu 69400 ARNAS 59 boulevard Fritel 69677 BRON Cedex	Tél: 04 78 76 62 39 Tél: 04 27 85 51 81 Fax: 04 27 85 52 53
	Clinique du Val d'Ouest : DR Carne ABEL	Madecentre 2 ^e étage Alès B 39 Chemin de la Verrière 69130 ECULLY	Tél: 04 72 19 32 54
	Laboratoire Alpine Lyon : DR Tanguy MARTIN-DENAVIT (Alpgrèze)	8, rue St-Jean de Dieu 69007 LYON	Tél: 04 78 76 62 39 Fax: 04 78 77 59 62
	Hôpital privé NATECIA DR Tanguy MARTIN-DENAVIT (Alpgrèze)	Cabinet médical 4 ^e étage Madecentre Ambassade Paris 28 avenue Rockefeller – 69008 LYON	Tél: 04 78 76 62 39
Hôpital de la Croix-Rousse - CPDPN (RDG) Service de Gynécologie-Obstétrique (RDG)	103 grande rue de la Croix-Rousse 69317 LYON CEDEX 04	Tél: 04 72 07 26 22 Fax: 04 72 07 26 25	
CH Lyon Sud - CPDPN Service de Gynécologie-Obstétrique	165 chemin du Grand Revoyet 69495 PIERRE BENITE	Tél: 04 78 86 65 68 et 04 78 86 65 91 Fax: 04 78 86 56 04	
Hôpital Nord-Ouest de Villefranche DR Carne ABEL	Plateau d'Quilly GLEIZE 69555 VILLEFRANCHE SUR SAONE	Tél: 04 74 09 27 38	

- Possibilités de consultation de conseil génétique dans le périmètre du réseau ELENA :

- CHU de SAINT-ETIENNE :

- Secrétariat CPDPN : 04 77 82 84 20
- Secrétariat de génétique : 04 77 82 81 16

- Possibilités de consultation de conseil génétique dans le périmètre du réseau RP2S :

- CH METROPOLE SAVOIE (Chambery)

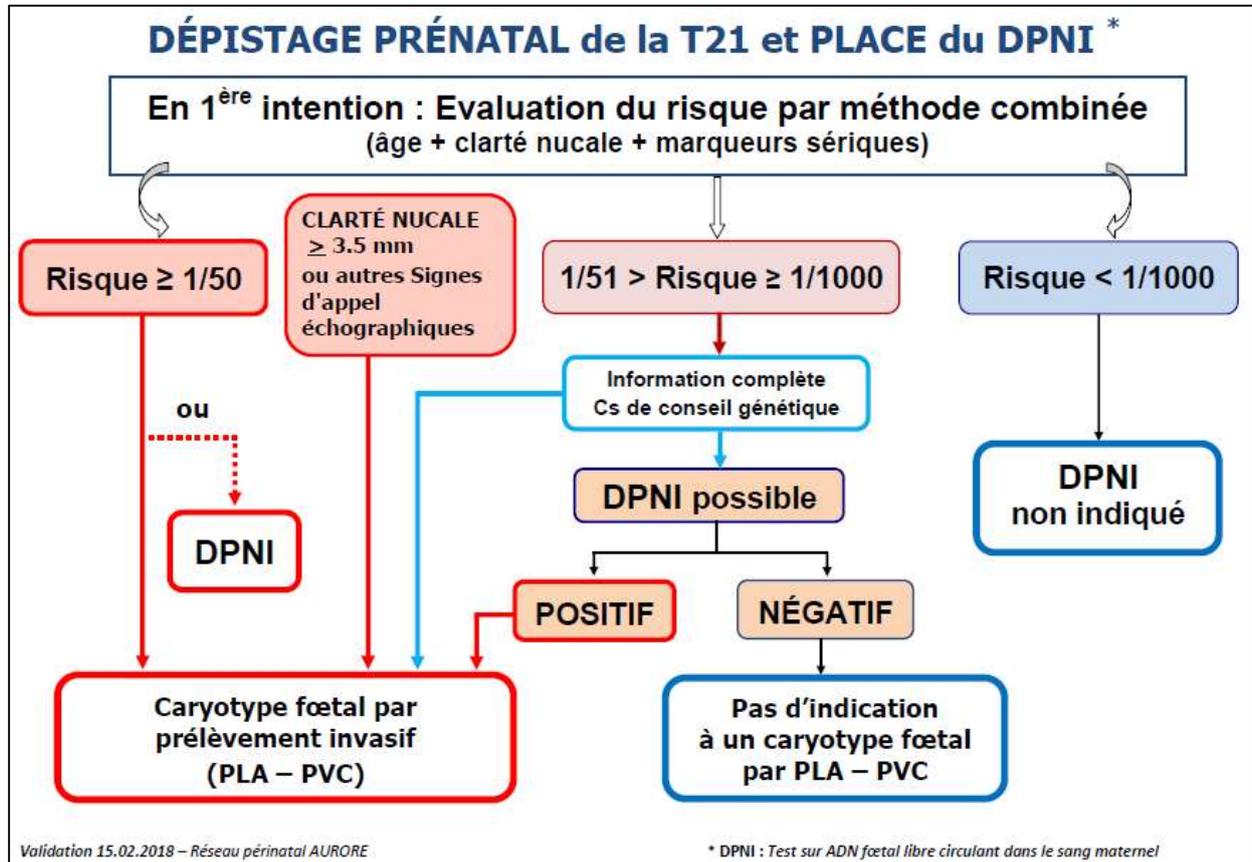
- Secrétariat de génétique - Tél : 04 79 96 56 61 (Fax : 04 79 96 56 69)

- Possibilités de consultation de conseil génétique dans le périmètre du réseau RPAI :

- CHU de GRENOBLE : Département de Génétique et Procréation (Pr P.S. JOURJ)

- Secrétariat CPDPN : 04 76 76 73 26 ou 04 76 76 72 96 (Fax : 04 76 76 88 50)
- Secrétariat de génétique : 04 76 76 72 85 (Fax : 04 76 76 72 86)

Annexe VIII : Algorithme produit par le réseau périnatal Aurore :
 « DEPISTAGE PRÉNATAL de la T21 et PLACE du DPNI ou TGPNI »



Annexe IX : Fiche d'information destinée aux patientes avec leur consentement

Madame,

Je suis Marietta BATY, et je suis en dernière année à l'école de sage-femme de Bourg-en-Bresse. Dans le cadre de mon mémoire de fin de cursus, je réalise une étude intitulée "**Dépistage de la trisomie 21 par analyse de l'ADN libre circulant ou DPNI (dépistage prénatal non-invasif) : Comment les femmes comprennent-elles cette étape du dépistage ?**".

Suite à une première analyse dans le cadre du dépistage de la trisomie 21, le résultat vous place dans un groupe à risque. Le praticien qui vous suit vous a donc parlé d'un second test de dépistage : le DPNI (Dépistage Prénatal Non-Invasif). C'est pour cela que je vous invite à participer à mon étude.

1. Pourquoi cette étude

En Avril 2017 sont sorties les nouvelles recommandations de la HAS (Haute Autorité de Santé) en ce qui concerne le dépistage de la trisomie 21. Désormais le DPNI (Dépistage Prénatal Non-Invasif) est inclus dans le processus de dépistage pour les femmes enceintes appartenant à un groupe à risque de trisomie 21, alors qu'il ne l'était pas auparavant.

Puisque l'on vous a proposé le DPNI, et au vu de ce récent changement de procédure, il me paraît pertinent de s'intéresser à votre ressenti et à votre compréhension de cette nouvelle étape de dépistage. Ceci s'inscrit dans une démarche d'amélioration des pratiques.

2. L'étude en pratique

Il s'agit d'une enquête réalisée à l'aide d'entretiens auprès de patientes auxquelles il a été proposé le DPNI. La durée de cet entretien est estimée à 30 minutes. L'entretien que je vous propose se déroulera à l'école de sage-femme de Bourg-en-Bresse. Il sera enregistré dans son intégralité pour ne rien perdre de son contenu. Tout ceci dans le respect de l'anonymat.

Si vous acceptez de participer à mon étude, je vous contacterai par téléphone ou par email, pour convenir d'un rendez-vous.

Dans un second temps, après que vous ayez reçu vos résultats de DPNI, je vous recontacterai par téléphone pour un entretien téléphonique d'une dizaine de minutes.

Votre participation à cette étude est entièrement libre et volontaire. Vous êtes libre de refuser d'y participer ainsi que de mettre un terme à votre participation à n'importe quel moment. Sachez que nos échanges resteront strictement confidentiels. Les informations que je recueillerai auprès de vous me serviront uniquement pour mon travail de mémoire.

Je suis à votre disposition pour tout renseignement complémentaire sur le déroulement de cette étude. Je pourrai vous répondre par email à l'adresse suivante : marietta.baty@etu.univ-lyon1.fr.

Si vous acceptez de participer à mon étude, je vous laisse remplir le compton ci-dessous, le détacher de ce document et le laisser dans l'urne à votre disposition en salle d'attente.

Je vous remercie par avance de votre compréhension et de l'aide que vous m'apporterez, cordialement,

Marietta BATY

3. Vos coordonnées afin que je puisse prendre contact avec vous

Je soussignée, Mme accepte que Marietta BATY me contacte dans le cadre de son mémoire sur le Dépistage Prénatal Non Invasif (DPNI).

Je préfère être contactée par (*rayez la mention inutile*) : email / téléphone

Email :

N° de téléphone :

A Bourg-en-Bresse, le

Signature :

Coupon à déposer dans l'urne à votre disposition en salle d'attente pour le mémoire de Marietta BATY (Ma5).

Annexe X : Trame d'entretien

Le dépistage prénatal non-invasif de la trisomie 21 (DPNI) : Comment les femmes comprennent-elles cette étape du dépistage ?

Questions d'entretien

Recueil de données préalable :

- Age
- Parité
- Niveau d'étude, niveau socio-économique
- Travaillez-vous dans le domaine médical (au sens large) ? si oui quelle profession ?

- Connaissez-vous la trisomie 21 ? Que pouvez-vous m'en dire ? Quelles étaient vos représentations de la T21 ?
- Y a-t-il dans votre entourage une personne atteinte de trisomie 21 ?

- Avez-vous déjà fait le dépistage de la T21 pour une précédente grossesse ? Si oui, quel avait été le résultat ?
- A combien était estimé le risque de trisomie 21 ?

Questions d'entretien auprès des patientes :

- 1- Parlez-moi de l'étape à laquelle vous en êtes dans le dépistage de la trisomie 21 ?**
 - a. Expliquez-moi simplement, avec vos mots, en quoi consiste ce second test ?
 - b. C'est difficile pour vous d'avoir à faire ce test ? (Comment vivez-vous les choix que vous avez dû faire pour ce dépistage ?)
 - c. Les informations délivrées en consultation vous ont-elles aidées à faire ces choix ? Comment ? (Donc vous pensez avoir eu une information suffisamment claire et complète en consultation)
 - d. Vous a-t-on laissé du temps pour y réfléchir (seule ou en couple) avant d'accepter ou non de faire le DPNI ? En auriez-vous eu besoin ?
 - e. Savez-vous que vous pouvez changer d'avis à n'importe quel moment du dépistage ?
 - f. Echangez-vous avec votre entourage (en particulier le conjoint, la famille, des ami(e)s...) sur ce sujet du dépistage de la trisomie 21 ?
 - g. Expliquez-moi avec vos mots la différence entre dépistage et diagnostic ? Selon vous le DPNI est-il un test de dépistage ou de diagnostic ?

- 2- Décrivez-moi l'annonce du résultat du premier test de dépistage et la proposition d'un second test de dépistage ?**
 - a. Etiez-vous seule à ce moment-là ? Etiez-vous avec votre conjoint ?
 - b. Qu'ont suscité chez vous l'attitude et les explications du professionnel de santé lors de l'annonce d'un examen complémentaire ? (réassurance, angoisse, stress ...)
 - c. Pensez-vous que la manière dont vous vivez cette annonce en consultation puisse avoir une influence sur la compréhension des explications que l'on a pu vous donner ?
 - d. Comment vivez-vous l'attente jusqu'aux résultats du DPNI ?
 - e. Finalement, ces examens complémentaires sont-ils de nature à vous rassurer ou à vous inquiéter pour la suite de votre grossesse ? (tout en sachant que ce n'est pas un diagnostic, donc on ne peut pas être sûr à 100% du résultat)
 - f. Quels sont les éléments qui ont facilité votre compréhension de ce second test et des résultats du premier dépistage ?

- 3- Comment aurions-nous pu améliorer votre compréhension de ce test ?**
 - a. S'il était présent, avez-vous apprécié la présence de votre conjoint lors de l'annonce de ce premier résultat de dépistage ? S'il n'était pas présent, auriez-vous aimé qu'il soit là ? Pourquoi ?
 - b. Auriez-vous eu besoin de plus de temps en consultation pour comprendre les informations données ?

- c. Auriez-vous eu besoin d'outils complémentaires pour pouvoir vous renseigner davantage ? (tels qu'une brochure explicative, des liens vers quelques sites fiables, en parler davantage avant la grossesse, affiches dans les salles d'attentes ...)
- d. Connaissiez-vous la trisomie 21 et son dépistage au premier trimestre de la grossesse avant qu'on vous en parle en consultation ? Par quel biais ?
- e. Aviez-vous réfléchi à ce dépistage avant la grossesse ou en début de grossesse avant qu'on vous le propose ? Y aviez-vous réfléchi seule ? (ou en couple, avec votre entourage, amis famille ...)

4- Sachant qu'il coûte près de 400 euros, si l'examen n'avait pas été pris en charge, l'auriez-vous fait quand même ?

Questions de deuxième entretien téléphonique auprès des patientes :

- 1- Au moment des résultats du DPNI les explications données en consultation vous satisfont-elles ? Avez-vous pu poser des questions si vous en aviez ?
- 2- Avez-vous lu la feuille des résultats ?
- 3- Avez-vous eu des soucis à comprendre ces seconds résultats ? Quels étaient-ils ?

Court entretien auprès des professionnels de santé prescripteur du DPNI :

- 1- S'il y en a eu, quelles ont été les difficultés rencontrées face à la publication de ces nouvelles recommandations et leur mise en application ?
- 2- Quelles explications donnez-vous aux patientes (grossesse simple) qui ont un risque de trisomie 21 fœtale compris entre 1/51 et 1/1000 ?
- 3- Votre explication diffère-t-elle en fonction de l'importance du risque ? (par exemple entre une femme avec un risque à 1/60 et une autre avec un risque de 1/800)
- 4- Lors de la remise des résultats du DPNI, expliquez-vous l'influence de la fraction fœtale sur la fiabilité du résultat ?

Annexe XI : Notice d'information concernant le dépistage prénatal non-invasif de la trisomie 21



NOTICE D'INFORMATION CONCERNANT LE DEPISTAGE PRENATAL NON-INVASIF DE LA TRISOMIE 21

Il nous semble important, qu'avant toute prescription d'un dépistage prénatal non-invasif de la trisomie 21, ces informations vous soient transmises et expliquées par le médecin qui propose l'analyse afin de vous aider à mieux comprendre les résultats obtenus.

Qu'est-ce que le Dépistage Prénatal Non-Invasif de la trisomie 21 (DPNI) ?

La trisomie 21 est l'anomalie chromosomique la plus fréquente et est la première cause de déficience intellectuelle d'origine génétique. Elle est due à la présence d'un chromosome 21 supplémentaire dans les cellules. Le DPNI permet de dépister la trisomie 21 foetale grâce à la présence d'ADN foetal libre circulant dans le plasma maternel et grâce à la technique de séquençage haut-débit. Lors de la grossesse, des fragments d'ADN du foetus sont libérés dans le sang de la mère. Le sang maternel contient donc un mélange d'ADN de la mère et du foetus. La technologie de séquençage haut-débit permet de compter et de déterminer l'origine chromosomique de chacun de ses fragments d'ADN. Un excès de fragment issu du chromosome 21 indique un risque très important de trisomie 21 foetale.

Comment est réalisé le DPNI ?

Le DPNI n'est réalisé que dans certaines situations. Il nécessite une simple prise de sang à partir de 12 semaines d'aménorrhée. Cette prise de sang est faite chez la mère et ne comporte donc pas de risque pour le foetus.

Quels sont les avantages du DPNI ?

Le DPNI est un test de **dépistage** très performant. Il permet de détecter plus de 99% des trisomies 21 foetales et donne un résultat faussement alarmant dans moins de 1% des cas.

Quelles sont les limites du DPNI ?

Le test du DPNI n'est **pas fiable à 100%** et ne permet pas de faire le diagnostic de certitude de trisomie 21. En cas de résultat positif, un prélèvement invasif (ponction de villosités choriales ou de liquide amniotique) pour réaliser le caryotype foetal est nécessaire afin de confirmer le résultat. En cas de résultat négatif, le suivi échographique habituel de la grossesse reste inchangé.

Le test proposé ici ne détecte que la trisomie 21. Il n'est pas fiable pour détecter d'autres anomalies chromosomiques.

Le DPNI ne peut pas détecter les anomalies en mosaïques (anomalie chromosomique présente seulement dans une partie des cellules foetales) ou les autres anomalies génétiques comme les mutations dans des gènes.

Le taux d'échec est très bas, et surtout dû à une quantité d'ADN foetal insuffisante. Dans ce cas, un second prélèvement sanguin ou un prélèvement invasif pourra vous être proposé.

Est-ce que le DPNI peut détecter d'autres anomalies que la trisomie 21 ?

Dans certains cas, le test peut faire suspecter d'autres anomalies chromosomiques déséquilibrées. Ces anomalies peuvent provenir de l'ADN foetal ou maternel. Dans ce cas, le médecin vous en informera et vous en expliquera les conséquences possibles.

Quel est le coût du DPNI ?

Actuellement, le DPNI n'est pas pris en charge par le Sécurité Sociale.

Combien de temps faudra-t-il pour avoir le résultat ?

Le résultat est disponible dans un délai de 15 à 20 jours après le prélèvement.

En conclusion

Le DPNI permet de dépister une trisomie 21 foetale à partir de fragments d'ADN foetaux présents dans le sang maternel. Il nécessite une simple prise de sang. Il s'agit d'un test de dépistage et il ne permet pas de faire le diagnostic de certitude. Un résultat positif va nécessiter une confirmation par un prélèvement invasif. Une consultation vous sera proposée pour que le résultat vous soit expliqué et que les analyses complémentaires soient réalisées si nécessaire. Si vous avez des interrogations sur cette analyse, les médecins sont à votre disposition pour répondre à vos questions.

Annexe XII : Attestation d'information et consentement sur le dépistage des trisomies 21, 18 et 13 par analyse de l'ADN libre circulant (ADNlc ou DPNI)



Ninalia
par eurofins biomnis

Attestation d'information et consentement
Dépistage des trisomies 21, 18 et 13
par analyse de l'ADN libre circulant (ADNlc ou DPNI)

Ce document doit être réalisé en 3 exemplaires
(patient, prescripteur, Laboratoire Eurofins Biomnis).

Ce test génétique de dépistage des trisomies 21, 18 et 13 est fondé sur l'étude de l'ADN fœtal circulant dans le sang maternel. Il est notamment proposé aux femmes enceintes situées dans un groupe à risque d'avoir un fœtus atteint de trisomie 21, 18 ou 13. Réalisée grâce à la technologie de séquençage nouvelle génération, ce test de dépistage non invasif par analyse de l'ADN libre circulant ne nécessite qu'une simple prise de sang sans aucun risque pour le fœtus. Il peut être réalisé dès la 12^e semaine d'aménorrhée (= 10 semaines de grossesse).

Tout résultat positif doit impérativement être confirmé par un test invasif indispensable pour affirmer le diagnostic. Ce test entrant dans le cadre du dépistage prénatal, la femme enceinte doit recevoir une information précise et complète (L2131-1 du code de la santé publique).

RECOMMANDATIONS DU TEST

Ce test génétique est proposé aux patientes situées dans un groupe à risque selon les recommandations suivantes :

- **Patientes situées dans un groupe à risque après évaluation des marqueurs sériques maternels : risque supérieur ou égal à 1/1000 sans hyperclarté nucale ou autre anomalie échographique (arrêté du 23 juin 2009).**
 - Dépistage combiné au 1^{er} trimestre - *Joindre la copie du résultat*
 - Dépistage séquentiel intégré au 2^e trimestre - *Joindre la copie du résultat*
 - Dépistage au 2^e trimestre par les marqueurs sériques seuls - *Joindre la copie du résultat*
- **Antécédent de grossesse avec trisomie 21, 18 ou 13 - *Joindre la copie du résultat***
- **Couple dont l'un des membres est porteur d'une translocation robertsonienne impliquant un chromosome 21 ou 13**
 - *Joindre la copie du résultat*
- **Grossesse gémellaire sans hyperclarté nucale (clarté nucale inférieure à 3,5 mm) ou autre anomalie échographique**
 - *Joindre le compte-rendu échographique*
- **Âge maternel supérieur ou égal à 38 ans pour les patientes n'ayant pas pu bénéficier du dosage des marqueurs sériques**

Contre-indications :

Selon les recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS) et du comité national d'éthique, ce test n'est pas recommandé en présence de signes (d'appel échographique(s)) in cas de clarté nucale supérieure ou égale à 3,5 mm.

Remarques :

- L'échographie du premier trimestre reste indispensable pour :
 - la datation de la grossesse ;
 - la mesure de la clarté nucale ;
 - la détection des grossesses multiples ;
 - la détection des anomalies congénitales autres que les clartés de nuque.

INTERPRÉTATION

- D'après une cohorte de 3107 patientes (données fourniesur Illumina, fév. 2017):
 - Pour la trisomie 21, la sensibilité de ce test est de 98,9 % et la spécificité > 99,9 %.
 - Pour la trisomie 18, la sensibilité de ce test est de 97 % et la spécificité de 99,9 %.
 - Pour la trisomie 13, la sensibilité de ce test est > 99 % et la spécificité est de 99,9 %.
- Néanmoins un résultat négatif n'exclut pas complètement la présence des anomalies recherchées ou autres. Par conséquent, il est primordial de maintenir un suivi échographique rigoureux à travers les échographies morphologiques du 2^e et du 3^e trimestre.
- Un résultat positif ne signifie pas obligatoirement que le fœtus est porteur d'une trisomie 21, 18 ou 13. Tout résultat positif doit impérativement être confirmé par un test invasif indispensable pour affirmer le diagnostic. En effet, le caryotype fœtal est le seul examen permettant de confirmer le diagnostic de trisomie 21, 18 ou 13.

Remarque :

Le taux d'échec de ce test est limité : une absence de résultat est essentiellement observée chez des femmes ayant un indice de masse corporelle très élevé, ce qui limite la détection de la fraction fœtale.

LIMITES

Ce test ne détecte pas :

- Les translocations déséquilibrées, les microdélétions, les microduplications ;
- Les mutations à l'origine d'autres maladies ;
- Les anomalies du tube neural ;
- Les triploïdes.



Biomnis
TSP 8 1 4

D17 - Août 2017



Ninalia
par eurofins biomnis

Attestation d'information et consentement
Dépistage des trisomies 21, 18 et 13
par analyse de l'ADN libre circulant (ADNlc ou DPNI)

EN PRATIQUE

Coût :

Le prix de ce test est de 390 €, hors nomenclature, non remboursé par la Caisses Nationale d'Assurance Maladie. Il est donc à la charge de la patiente. Toutefois, certaines mutuelles privées peuvent prendre en charge une partie du coût du test. N'hésitez pas à vous renseigner auprès de votre mutuelle.

INFORMATION ET CONSENTEMENT DE LA PATIENTE

Je soussignée
 + atteste avoir reçu du prescripteur (nom, prénom) :
 conformément à l'article L2131-1 du Code de la Santé Publique, et au cours d'une consultation médicale
 en date du

1. Des informations relatives :

- au risque pour l'enfant à naître d'être atteint d'une affection d'une particulière gravité, notamment une trisomie 13, 18 ou 21 ;
- à la possibilité d'avoir recours à ma demande soit à un geste invasif (amniocentèse ou biopsie de villosités chorionales) en vue d'obtenir un caryotype fœtal, soit au test de dépistage d'ADN libre circulant (ADNlc ou DPNI) ;

2. Par ailleurs, j'ai reçu les informations suivantes concernant le test de dépistage d'ADN libre circulant des trisomies 13, 18 et 21 dont je souhaite bénéficier :

- Une prise de sang est réalisée à partir de la 12^e semaine d'aménorrhée (= 10 semaines de grossesse), sans aucun risque pour mon fœtus.
- Ce test détecte uniquement les trisomies 21, 18 et 13.
- Le résultat me sera rendu et expliqué par le prescripteur ou autre praticien ayant l'expérience du dépistage prénatal.
- Ce test est un dépistage et ne permet pas à lui seul d'établir un diagnostic.
- Un résultat négatif n'exclut pas complètement la présence des anomalies recherchées ou autres. Par conséquent, il est primordial de maintenir un suivi échographique rigoureux à travers les échographies morphologiques du 2^e et du 3^e trimestre.
- Un résultat positif ne signifie pas obligatoirement que le fœtus est porteur d'une trisomie 21, 18 ou 13. En raison du risque de faux positifs, tout résultat positif doit être suivi d'une amniocentèse dans le but de réaliser un caryotype fœtal, seul examen permettant de confirmer le diagnostic de trisomie 21, 18 ou 13. Les risques, les contraintes et les éventuelles conséquences de chaque technique de prélèvement me seront expliquées.
- D'éventuelles autres affections que celles recherchées initialement pourraient être révélées par l'examen.

Je consens à la réalisation du dépistage des trisomies 21, 18 et 13 par analyse de l'ADN libre circulant.

Conformément aux textes en vigueur, mon prélevement sera dirigé, à l'issue du délai légal de conservation, ou utilisé par le Laboratoire Eurofins Biomnis, de manière anonyme et respectant le secret médical, à des fins scientifiques, ou de contrôle qualité. Je peux m'opposer à cette utilisation par simple courrier adressé au Laboratoire Eurofins Biomnis à l'attention du secrétariat médical.

Ce dépistage sera effectué par le Laboratoire Eurofins Biomnis, laboratoire de biologie médicale autorisé par l'Agence Régionale de Santé à pratiquer le diagnostic prénatal.

L'original du présent document est conservé dans mon dossier médical par le prescripteur.

Une copie de ce document me est remise.

La deuxième copie est remise au Laboratoire Eurofins Biomnis qui effectuera le test. Il conservera ce document dans les mêmes conditions que le compte rendu de l'examen.

Date :

Signature du prescripteur

Signature de l'intéressée



Biomnis

D17 - Août 2017

Ce document a été établi sur la base des recommandations :

- de la HAS (Haute Autorité de Santé), mai 2017,
- du CNGOF (Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français), juin 2016,
- du décret 2014-52 du 14 janvier 2014.

22

RESUME

Dépistage de la trisomie 21 par analyse de l'ADN libre circulant ou DPNI (Dépistage Prénatal Non-Invasif) : Comment les femmes comprennent-elles cette étape du dépistage ? Comment la vivent-elles ?

*Étude descriptive qualitative à partir de 7 entretiens semi-directifs auprès des patientes
et 3 entretiens semi-directifs auprès des professionnels de santé.*

Introduction – En Avril 2017 sont sorties les nouvelles recommandations sur l'introduction de l'analyse par l'ADN libre circulant afin de dépister la trisomie 21 fœtale. De plus le dépistage de la trisomie 21 classique (MSM, CN et âge maternel) n'est pas toujours bien compris par les patientes en début de grossesse. Ainsi il était pertinent de s'intéresser à la compréhension par les femmes de ce nouveau test, et le vécu qu'elles en avait, mais également de recueillir l'avis des professionnels de santé.

Méthode – Il s'agit d'une étude qualitative à partir d'entretiens semi-dirigés. Trois ont été réalisés auprès de sages-femmes du CH de Bourg-en-Bresse réalisant les entretiens pré-DPNI. Sept entretiens ont été réalisés auprès de patientes ayant réalisé le DPNI mais n'ayant pas encore reçu leur résultat dans un premier temps. Dans un second temps ces patientes étaient rappelées au téléphone pour un court entretien.

Résultats – Concernant les professionnels de santé, le non-remboursement de ce test au coût élevé était la principale difficulté suivit de l'anxiété créée auprès des femmes enceintes. Les femmes enceintes avaient globalement une bonne compréhension de ce test. L'attente des résultats était source d'angoisse pour les patientes, mais le bénéfice apporté par la réassurance ressentie après un résultat négatif semblait rendre ce test acceptable.

Conclusion – Il est important de veiller à réduire au maximum l'anxiété ressentie par les patientes. Pour cela une adaptation à chacune en fonction de son passé, du contexte actuel de la grossesse, et de sa personnalité principalement garantissent une prise en charge optimale et donc une meilleure compréhension des explications données concernant le DPNI.

Mots-clés : Trisomie 21 – DPNI – Dépistage prénatal – Compréhension – Connaissances des patientes

L'auteur : Marietta BATY, Site de Formation Maïeutique de Bourg-en-Bresse