



Utilisation de l'échographie obstétricale pour le suivi d'une grossesse normale : la mesure de la clarté nucale

AVIS AU GROUPE DE TRAVAIL INTERDISCIPLINAIRE (RAPPORT DE VEILLE SCIENTIFIQUE [10-17])

Sylvain L'Espérance, Ph.D.
Geneviève Asselin, M.Sc., M.B.A
Martin Coulombe, M.Sc., MAP
Marc Rhainds, M.D., M.Sc., FRCPC

CONTEXTE

Un rapport visant à évaluer si l'utilisation de l'échographie obstétricale pour le suivi d'une grossesse normale était optimale au CHU de Québec-Université Laval (ci-après CHU de Québec) a été publié en début d'année 2017 par l'Unité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (UETMIS) [1]. Les données probantes concernant la pertinence de la mesure de la clarté nucale par échographie au premier trimestre de la grossesse ont été exclues du rapport du CHU de Québec afin de ne pas dupliquer les travaux qui était déjà en cours par l'équipe d'ETMIS du CIUSSS de l'Estrie – Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS). Les membres du groupe de travail ayant collaboré au rapport du CHU de Québec avaient toutefois manifesté leur intérêt pour la question de la mesure de la clarté nucale. Les résultats de cette évaluation ont été publiés récemment [2]. De plus, une revue systématique portant sur l'efficacité des tests biochimiques combinés ou non avec la mesure de la clarté nucale pour le dépistage de la trisomie 21 a également été récemment mise à jour par la Collaboration Cochrane [3]. Les principaux éléments qui se dégagent de ces documents sont présentés ci-dessous.

RÉSUMÉ DU RAPPORT D'ÉVALUATION DE L'UETMIS DU CIUSSS DE L'ESTRIE - CHUS

Contexte de l'évaluation

La trisomie 21 fait l'objet d'un programme de dépistage au Québec. Toutefois, l'examen de la clarté nucale ne fait pas partie de ce programme. La mesure de la clarté nucale est un examen d'échographie réalisé entre la 11^e et la 13^e semaine de grossesse qui permet, entre autres, de mesurer la probabilité qu'un fœtus soit atteint d'une trisomie 21. Une femme enceinte dont le résultat à l'examen de la clarté nucale est positif, est

référée vers des services génétiques spécialisés en diagnostics prénataux. Il est habituel dans la pratique d'intégrer les résultats de l'examen de la clarté nucale à ceux des tests biochimiques réalisés au premier trimestre (*pregnancy-associated plasma protein A* [PAPP-A]) et au deuxième trimestre (hormone gonadotrope chorionique [hCG], alphafœtoprotéine [AFP], cœstrol non conjugué [uE3], inhibine alpha) dans le cadre du Programme québécois de dépistage de la trisomie 21 [2].

Au CIUSSS de l'Estrie – CHUS, l'offre de services en matière de mesure de la clarté nucale n'est pas uniforme à travers ses différents hôpitaux, les femmes enceintes suivies à l'Hôpital de Granby n'ayant pas accès à cet examen [2]. C'est dans ce cadre que l'équipe d'ETMIS du CIUSSS de l'Estrie – CHUS a été mandatée par la Direction du Programme jeunesse (secteur périnatalité, petite enfance et mission universitaire) et les services d'imagerie médicale afin d'évaluer la performance du dépistage de la trisomie 21. Plus particulièrement, la démarche visait à évaluer la mesure de la clarté nucale lorsque combinée aux marqueurs biochimiques disponibles dans le cadre du Programme québécois de dépistage de la trisomie 21 ainsi que l'impact relié à l'uniformisation du modèle d'échographie obstétricale comprenant la mesure de la clarté nucale à l'ensemble de ses établissements [2].

Questions décisionnelle et d'évaluation

Globalement, les travaux réalisés par l'équipe d'ETMIS visaient à déterminer quelle offre de services le CIUSSS de l'Estrie – CHUS devrait privilégier dans le cadre du dépistage de la trisomie 21 et, plus largement, de l'échographie du premier trimestre de la grossesse. Les questions d'évaluation étaient les suivantes :

1. Quelle est l'efficacité de l'intervention consistant à ajouter la mesure de la clarté nucale aux marqueurs biochimiques du premier et du deuxième trimestres pour le calcul de la probabilité de la trisomie 21 ?
2. Quelles sont les préférences des femmes enceintes et des couples quant au choix des interventions pour le dépistage de la trisomie 21 ?
3. Quels sont les impacts financiers pour le CIUSSS de l'Estrie – CHUS associés à l'ajout de l'échographie du premier trimestre comprenant un examen morphologique, une documentation des mensurations fœtales et une mesure de la clarté nucale ?

4. Quel est l'impact sur l'organisation des soins et du travail et sur la pratique professionnelle relativement à l'implantation de l'échographie du premier trimestre comprenant un examen morphologique, les mensurations foetales et la mesure de la clarté nucale pour l'ensemble du CIUSSS de l'Estrie – CHUS ?

Méthodologie

Une revue rapide de la littérature a été effectuée par un évaluateur dans plusieurs bases de données indexées afin d'identifier des rapports d'évaluation publiés par d'autres agences d'évaluation des technologies, des revues systématiques, des méta-analyses ou des guides de pratique clinique pertinents au sujet. Des données locales ont également été recueillies dans le but d'évaluer la performance du modèle de dépistage de la trisomie 21, avec ou sans mesure de la clarté nucale, pour le contexte du CIUSSS de l'Estrie – CHUS. Finalement, des collectes d'informations dans les bases de données médico-administratives de l'établissement, auprès de deux femmes enceintes, de gestionnaires et de médecins ont permis de compléter les analyses en lien avec les préférences des femmes et des couples et celles reliées aux impacts organisationnels, professionnels et budgétaires.

La qualité globale des résultats a été évaluée à partir des critères du système GRADE (*Grading of recommendations, Assessment, Development and Evaluation*). Les recommandations ont été développées par l'intermédiaire d'un processus de consultations auprès de différentes parties prenantes (gestionnaires et médecins) provenant des hôpitaux du CIUSSS de l'Estrie – CHUS offrant des services de maternité.

Principaux résultats

Efficacité de la mesure de la clarté nucale

Cinq études originales portant sur la performance diagnostique de l'ajout de la mesure de la clarté nucale dans le cadre d'un programme de dépistage de la trisomie 21 ont été retenues [4-8]. Des taux plus faibles de résultats faux positifs et plus élevés de détection de la trisomie 21 ont été observés lorsque la mesure de la clarté nucale était combinée avec des tests biochimiques effectués soit au premier et au deuxième trimestres [5, 7], soit au premier trimestre seulement [7]. Selon les auteurs d'une étude, l'utilisation d'un seuil de positivité de la mesure de la clarté nucale supérieur ou égal au 99^e percentile serait associée à une fréquence de résultats faux positifs de 0,4 % et un taux de détection de 81 % de la trisomie 21 [4]. En se basant sur les résultats d'efficacité disponibles dans les études originales et sur une population estimée de femmes enceintes (n = 3 205) qui ont participé en 2015 au dépistage sur le territoire du CIUSSS de l'Estrie – CHUS, l'équipe d'ETMIS a estimé que l'ajout de la mesure de la clarté nucale au programme de dépistage biochimique de la trisomie 21 aurait pu engendrer pour l'année 2015:

- entre 55 à 93 résultats de tests faux positifs en moins;
- entre 34 à 60 examens de diagnostics prénatals en moins;
- une augmentation de cas détectés de la trisomie 21 de 1 à 1,3.

Conclusions et recommandations d'organismes

Sept documents incluant un programme gouvernemental [9], un guide de pratique clinique [10], trois rapports issus d'agences d'évaluation [11-13] et deux provenant de sociétés savantes [14, 15] portant sur l'utilisation de la mesure de la clarté nucale en combinaison avec des tests biochimiques au premier trimestre de la grossesse ont été révisés par l'équipe d'ETMIS du CIUSSS de l'Estrie – CHUS. Aucune recommandation formelle concernant l'ajout de la mesure de la clarté nucale n'a été formulée par les organisations canadiennes recensées (Ministère de la Santé et des Services sociaux [9], Société des Obstétriciens et des Gynécologues du Canada et Collège Canadien des Généticiens Médicaux [10]). À l'international, des agences d'évaluation des technologies au Royaume-Uni, en France et en Suède [11-13] ainsi que des sociétés savantes américaines [15] ont recommandé que la mesure de la clarté nucale effectuée au premier trimestre de la grossesse soit intégrée aux tests de dépistage biochimique des malformations chromosomiques. Finalement, les recommandations provenant d'un consortium de trois sociétés savantes suggèrent que la mesure de la clarté nucale lors de l'échographie du premier trimestre soit effectuée afin de détecter les anomalies chromosomiques et foetales [14].

Coûts et impacts financiers

Les coûts du dépistage de la trisomie 21, avec ou sans la mesure de la clarté nucale, ont été évalués dans le contexte du CIUSSS de l'Estrie – CHUS. Les paramètres considérés dans l'estimation incluent les coûts associés à l'examen d'échographie, aux tests de diagnostics prénatals et à la durée de l'examen d'échographie (selon la liste des valeurs unitaires de la circulaire du MSSS [16]). Un volume approximatif de 3 205 patientes qui pourraient bénéficier de cet examen au CIUSSS de l'Estrie – CHUS a été utilisé pour la base des calculs de coûts par grossesse. Dépendamment du nombre d'examens de diagnostics prénatals effectués, le coût d'un dépistage de la trisomie 21 qui inclurait la mesure de la clarté nucale est estimé entre 61 \$ et 63 \$ par femme alors que celui du dépistage sans mesure de la clarté nucale s'établit entre 34 \$ et 35 \$ par femme.

Considérant le nombre de femmes susceptibles de bénéficier de cet examen, le nombre d'échographies à réaliser au premier trimestre, le temps requis pour faire ces examens, les ressources humaines, matérielles et informationnelles requises ainsi que les coûts épargnés en matière d'examens de diagnostics prénatals, il a été estimé que l'ajout de la mesure de la clarté nucale à l'Hôpital de Granby permettrait des économies annuelles variant de 2 069 \$ à 2 087 \$. L'ajout de

cet examen nécessiterait également des investissements en ressources humaines techniques supplémentaires qui représentent annuellement une somme entre 20 000 \$ et 25 000 \$ (équivalent à 0,27 à 0,33 ETC) et en ressources matérielles pour l'achat d'un appareil d'échographie qui s'élèvent à 180 000 \$ auxquels il faut ajouter 10 000 \$ annuellement pour le contrat de services.

Conclusions et recommandations

Considérant les données probantes recensées, les différentes parties prenantes consultées lors du processus de développement des recommandations ont conclu qu'un examen complet d'échographie au premier trimestre de la grossesse comprenant une étude de la morphologie et la mesure de la clarté nucale devrait être introduit à l'Hôpital de Granby. Le comité souligne cependant que des enjeux de coûts sont à considérer. Des partenaires pour la mise en œuvre de cette recommandation ont été identifiés.

RÉSUMÉ DE LA REVUE COCHRANE D'ALLDRED ET AL. (2017)

La revue systématique d'Allred et al. visait à estimer et à comparer la précision des marqueurs utilisés au premier et deuxième trimestres de la grossesse (marqueurs sériques combinés ou non avec la mesure de la clarté nucale) pour le dépistage de la trisomie 21 [3]. Une recherche documentaire a été effectuée dans plusieurs bases de données indexées. Les études réalisées auprès de femmes enceintes de moins de 24 semaines de grossesse comparant l'utilisation d'un ou d'une combinaison de tests de dépistage de la trisomie 21 (tests biochimiques ou mesure de la clarté nucale) à un test de référence (p. ex. : vérification chromosomique, inspection macroscopique postnatale) ont été incluses dans cette revue. Les principaux indicateurs recherchés étaient la sensibilité et la spécificité de chacune des stratégies de dépistage avec un taux de résultats faux positifs fixé à 5 %. Des analyses de sensibilité ont aussi été effectuées afin de déterminer l'impact du taux de résultats faux positifs et de l'âge de la femme sur la mesure globale de l'effet. L'hétérogénéité des données incluses ainsi que la qualité méthodologique des études ont aussi été explorées.

Vingt-cinq publications issues de 22 études cliniques, rapportant les données de 228 615 femmes enceintes, ont été incluses dans cette revue systématique. Au total, 32 stratégies différentes de dépistage de la trisomie 21 ont été identifiées par les auteurs. Ces tests consistent en une combinaison de marqueurs diagnostiques incluant la mesure de la clarté nucale par échographie. Il s'agit du dosage sérique de l'AFP, de l'hCG totale, de l'hCG bêta (β -hCG) libre, de l'uE3, de l'inhibine alpha, de la PAPP-A ou de la *Disintegrin and metalloproteinase domain-containing protein 12* (ADAM 12). Ces différentes stratégies ont été évaluées au premier et deuxième trimestres en relation avec l'âge de la mère. La qualité méthodologique des études était généralement bonne selon les auteurs de la revue systématique. Les résultats de sensibilité pour les

différentes combinaisons de marqueurs les plus fréquemment étudiées sont présentés au Tableau 1.

TABLEAU 1. SENSIBILITÉ ESTIMÉE DES STRATÉGIES DE DÉPISTAGE DU SYNDROME DE LA TRISOMIE 21 LES PLUS FRÉQUEMMENT ÉTUDIÉES SELON LA REVUE D'ALLDRED ET AL. (2017) [3]

Stratégies de dépistage*	n études [réf.]	n femmes n cas de trisomie 21	Sensibilité estimée**, % (IC 95 %)
T1 : clarté nucale + PAPP-A	4	40 348	
T2 : β -hCG libre + uE3 + AFP + inhibine alpha	[7, 17-19]	266	92 (88 à 95)
T1 : clarté nucale	4	13 708	
T2 : hCG totale + uE3 + AFP	[7, 20-22]	136	86 (78 à 92)
T1 : clarté nucale	4	22 793	
T2 : hCG totale + AFP	[7, 23-25]	135	85 (77 à 91)
T1 : PAPP-A	3	2 474	
T2 : hCG totale + uE3 + AFP	[7, 26, 27]	236	85 (78 à 89)
T1 : PAPP-A	3	35 361	
T2 : hCG totale + uE3 + AFP + inhibine alpha	[5, 7, 28]	217	87 (81 à 91)
T1 : clarté nucale + PAPP-A	3	2 474	
T2 : hCG totale + uE3 + AFP + inhibine alpha	[5, 7, 19]	236	95 (90 à 97)

AFP: alphafœtoprotéine; hCG totale: hormone gonadotrope chorionique totale; IC 95 %: intervalle de confiance à 95 %; PAPP-A: *pregnancy-associated plasma protein A*; uE3: œstriol non conjugué; T1: 1^{er} trimestre; T2 : 2^e trimestre; β -hCG libre: hormone gonadotrope chorionique bêta libre

*Stratégies de dépistage considérant l'âge de la mère

**Estimations effectuées avec un taux de faux positifs fixé à 5 %

Des comparaisons directes entre les différentes stratégies de dépistage ont été réalisées dans une seule étude [7]. Les résultats suggèrent qu'aucune stratégie de dépistage n'était statistiquement supérieure à l'autre [7]. Cependant, l'absence de différence significative entre les stratégies pourrait être reliée à une puissance statistique insuffisante selon les auteurs de la revue systématique. Tel que présenté au Tableau 1, les résultats de comparaisons indirectes des stratégies de dépistage de la trisomie 21 suggèrent que la mesure combinée de la clarté nucale et du dosage sérique de la PAPP-A au premier trimestre de la grossesse avec le dosage, au deuxième trimestre de la grossesse, de l'hCG totale, de l'uE3, de l'AFP et de l'inhibine alpha aurait une sensibilité supérieure à toutes les autres combinaisons. Toutefois, les auteurs de la revue systématique ne recommandent pas formellement l'utilisation de cette stratégie en raison du petit nombre d'études disponibles et de la non disponibilité d'études comparatives dans lesquelles ces interventions sont comparées entre elles au sein d'une même population de femmes enceintes. De plus, même si le choix des marqueurs diagnostiques dépend de leurs disponibilités dans les laboratoires locaux, les auteurs soulignent qu'il y a peu de données probantes permettant de recommander l'usage d'une stratégie de dépistage de la trisomie 21 qui exclurait la mesure de la clarté nucale au premier trimestre de la grossesse. Ils suggèrent également que les coûts des différents tests de dépistage soient étudiés

attentivement avant d'introduire l'une ou l'autre de ces stratégies de dépistage dans la pratique clinique.

Il s'agit d'une revue systématique de qualité méthodologique élevée. Les auteurs ont effectué une recherche documentaire approfondie dans plusieurs bases de données indexées. Deux évaluateurs indépendants ont effectué les étapes de sélection, d'extraction de données et d'évaluation de la qualité méthodologique des documents sélectionnés. La description des études et les analyses réalisées sont bien documentées. Toutefois, la recherche dans les autres sources documentaires et dans la littérature grise est peu explicite et semble minimale. Les documents ayant été exclus dans le cadre de cette revue systématique sont identifiables sans préciser les motifs d'exclusion.

COMMENTAIRES DE L'UETMIS DU CHU DE QUÉBEC

Dans son rapport d'évaluation publié en 2017, l'UETMIS du CHU de Québec n'avait pas intégré les données probantes portant sur la pertinence de la mesure de la clarté nucale pour ne pas dupliquer alors avec les travaux de l'équipe d'ETMIS du CIUSSS de l'Estrie – CHUS. Contrairement aux autres hôpitaux universitaires québécois, l'examen de la clarté nucale au premier trimestre de la grossesse n'est pas offert de routine au CHU de Québec. Les femmes enceintes suivies au CHU de Québec désirant se prévaloir de cet examen peuvent le faire par l'entremise de protocoles de recherche clinique ou de cliniques privées. Toutefois, l'enquête réalisée dans le cadre du rapport de l'UETMIS sur la perspective des parties prenantes face à l'échographie obstétricale a révélé que 80 % des gynécologues-obstétriciens et 62 % des médecins de famille effectuant des suivis de grossesses sont d'avis que la mesure de la clarté nucale au premier trimestre devrait être offerte systématiquement aux femmes enceintes [1]. De plus, il est mentionné dans la conclusion de ce rapport que l'offre globale de services d'échographies obstétricales au CHU de Québec pourrait également faire l'objet d'une révision afin d'assurer la pertinence des actions posées dans le cadre de l'évaluation prénatale des grossesses normales. Tel que rapporté en conclusion, l'ajout de l'évaluation de la clarté nucale par échographie au premier trimestre de la grossesse est un des éléments qui pourraient être ultimement révisés dans le cadre d'une stratégie globale de dépistage au CHU de Québec.

L'évaluation de la pertinence de la mesure de la clarté nucale au premier trimestre de la grossesse pour le dépistage de la trisomie 21 effectuée par l'équipe d'ETMIS du CIUSSS de l'Estrie – CHUS met en lumière certains bénéfices associés à la combinaison de cet examen d'échographie aux tests biochimiques déjà disponibles. La mesure de la clarté nucale est un examen échographique qui, lorsque combiné à des tests biochimiques, permet d'estimer le risque qu'un fœtus soit atteint d'une malformation chromosomique. Puisqu'il est effectué généralement au premier trimestre de la grossesse, cet examen permet de réduire la période d'incertitude vécue

par les parents, de prendre une décision plus rapide concernant une interruption de grossesse et, ainsi, de réduire le risque de complications associées à cette intervention. Toutefois, la prudence est de mise quant à la généralisation des conclusions du rapport de l'équipe d'ETMIS du CIUSSS de l'Estrie – CHUS au contexte du CHU de Québec, et ce, en raison du haut degré de contextualisation des résultats et des limites méthodologiques identifiées dans le rapport d'évaluation. Parmi ces limites, il appert que l'ensemble des données probantes concernant la performance de la mesure de la clarté nucale pour le dépistage de la trisomie 21 ne semble pas avoir été considéré par l'équipe d'ETMIS du CIUSSS de l'Estrie – CHUS. Certaines données probantes pertinentes au sujet, par exemple, la revue Cochrane d'Alldred *et al.* [3], de même que d'autres documents issus d'organismes québécois [29] ou canadiens [30] ne sont pas inclus dans le rapport. Sans toutefois recommander une intervention en particulier, les conclusions de la revue systématique d'Alldred *et al.* permettent d'apporter un éclairage supplémentaire sur le gain de performance diagnostique qui pourrait être associé à l'ajout de la mesure de la clarté nucale dans un programme de dépistage de la trisomie 21 à l'aide de tests biochimiques [3]. Toutefois, la quasi-absence d'études ayant effectué des comparaisons directes de différentes stratégies de dépistage de la trisomie 21 limite la possibilité de conclure fermement quant au choix de la mesure optimale pour le dépistage de la trisomie 21. Néanmoins, les résultats présentés dans la revue systématique d'Alldred *et al.* soutiennent les recommandations émises par l'équipe d'ETMIS du CIUSSS de l'Estrie – CHUS qui reconnaît la pertinence de l'échographie du premier trimestre comprenant la mesure de la clarté nucale pour le dépistage de la trisomie 21 et qui recommande l'introduction de cette mesure à l'Hôpital de Granby.

À la lumière de ces nouvelles informations, l'UETMIS du CHU de Québec estime qu'il serait souhaitable qu'une réflexion s'amorce au CHU de Québec sur les avantages et les inconvénients liés à l'ajout de la mesure de la clarté nucale dans l'offre actuelle de services d'échographies obstétricales, et ce, pour les femmes enceintes, les professionnels et l'organisation.

RÉFÉRENCES

- [1] L'Espérance S et al., UETMIS 01-17 2017.
- [2] Fisette JF et Bellemare C, UETMISSS, CIUSSS de l'Estrie – CHUS 2017.
- [3] Alldred SK et al., *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; 3: CD012599.
- [4] Economides DL et al., *Br J Obstet Gynaecol*. 1998; 105(1): 58-62.
- [5] Malone FD et al., *N Engl J Med*. 2005; 353(19): 2001-11.
- [6] MacRae AR et al., *Prenat Diagn*. 2010; 30(5): 459-66.
- [7] Wald NJ et al., *Health Technol Assess*. 2003; 7(11): 1-77.
- [8] Okun N et al., *Prenat Diagn*. 2008; 28(11): 987-92.
- [9] Ministère de la Santé et des Services sociaux 2011.
<http://www.msss.gouv.qc.ca/sujets/santepub/depistage-prenatal/index.php?Accueil>
- [10] Chitayat D et al., *J Obstet Gynaecol Can*. 2011; 33(7): 736-50.
- [11] Haute Autorité de Santé 2007.
https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/rapport_evaluation_des_strategies_de_depistage_de_la_trisomie_21.pdf
- [12] National Institute for Health and Care Excellence 2008.
<https://www.nice.org.uk/guidance/cg62/evidence/full-guideline-corrected-june-2008-pdf-196748317>
- [13] Swedish Agency for Health Technology Assessment and Assessment of Social Services 2006.
http://www.sbu.se/globalassets/publikationer/content1/1/methods_of_early_prenatal_diagnosis.pdf
- [14] Onyeacholem I et al., *Ultrasound Q*. 2016; 32(1): 3-14.
- [15] Reddy UM et Mennuti MT, *Obstet Gynecol*. 2006; 107(1): 167-73.
- [16] Ministère de la santé et des services sociaux du Québec 2016.
[http://mssa4.msss.gouv.qc.ca/fr/document/d26ngest_ns/f/1f71b4b2831203278525656b0004f8bf/c1bc430d41b48eea85257f9500673c97/\\$FILE/Annexe%20G%20-%20Imagerie%20m%C3%A9dicale%20\(%C3%A9v%2016-04-27\).pdf](http://mssa4.msss.gouv.qc.ca/fr/document/d26ngest_ns/f/1f71b4b2831203278525656b0004f8bf/c1bc430d41b48eea85257f9500673c97/$FILE/Annexe%20G%20-%20Imagerie%20m%C3%A9dicale%20(%C3%A9v%2016-04-27).pdf)
- [17] Aagaard-Tillery KM et al., *Obstet Gynecol*. 2009; 114(6): 1189-96.
- [18] Bestwick JP et al., *J Med Screen*. 2010; 17(1): 8-12.
- [19] Wald NJ et al., *J Med Screen*. 2009; 16(1): 7-10.
- [20] Babbur V et al., *Prenat Diagn*. 2005; 25(6): 465-9.
- [21] Herman A et al., *Hum Reprod*. 2002; 17(5): 1358-62.
- [22] Schuchter K et al., *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2001; 18(1): 23-5.
- [23] Audibert F et al., *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2001; 18(1): 26-31.
- [24] Benattar C et al., *Fetal Diagn Ther*. 1999; 14(2): 112-7.
- [25] Lam YH et al., *Prenat Diagn*. 2002; 22(8): 730-5.
- [26] Bavieria G et al., *Clin Chem*. 2010; 56(8): 1355-7.
- [27] Wright D et al., *Health Technol Assess*. 2010; 14(33): 1-80.
- [28] Palomaki GE et al., *Prenat Diagn*. 2006; 26(8): 730-9.
- [29] Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS) 03-01 2003.
<http://collections.banq.qc.ca/ark:/52327/b52644>
- [30] Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé 2007
https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/E0021_Nuchal_Translucency_cetap_f.pdf