

FAITS et CHIFFRES
par
Ségolène Aymé

médecine/sciences 1996 ; 12 : 393-6

Dépistage de la trisomie 21 : où en sommes-nous ?

La trisomie 21 atteint un nouveau-né sur 700 en moyenne. Son facteur de risque quasi exclusif est le vieillissement maternel (Tableau I). L'augmentation de la fréquence des non-disjonctions chromosomiques croît exponentiellement avec l'âge maternel, l'augmentation étant très rapide après 35 ans. Alors que la prévalence des autres retards intellectuels sévères a diminué de 1972 à 1976, puis s'est stabilisée, celle de la trisomie 21 n'a cessé d'augmenter très légèrement [1, 2]. Cela est dû à la conjonction de deux faits de société : l'augmentation progressive et continue de l'âge moyen à la maternité et la diffusion lente des méthodes de dépistages anténatal (DPN) qui sont potentiellement les seules méthodes de « prévention ».

La T21 est très connue du grand public et représente l'archétype de l'anomalie congénitale entraînant un déficit intellectuel et une dépendance sociale mais son image est moins négative dans la population générale que chez les professionnels de santé [3]. La crainte d'avoir un enfant T21 est cependant très présente chez les femmes puisque les trois-quarts d'entre elles déclarent avoir discuté de ce risque avec leur conjoint au cours du premier trimestre de la grossesse.

Le diagnostic de T21 repose sur l'établissement du caryotype de cellules fœtales. Les techniques de prélèvement de liquide amniotique sont multiples : amniocentèse, choriocentèse, prélèvement de sang fœtal. Dans le Tableau II figurent les dates auxquelles ces différentes techniques ont commencé à être utilisées dans

Tableau I

RISQUE DE TRISOMIE 21 PAR ANNÉE D'ÂGE MATERNEL, A LA NAISSANCE ET AU DEUXIEME TRIMESTRE DE LA GROSSESSE (LE RISQUE A LA NAISSANCE EST DE 18 % INFÉRIEUR EN RAISON DES MORTS FŒTALES TARDIVES)

| Âge maternel | Risque ^a à la naissance | Risque ^b au 2 ^e trimestre |
|--------------|------------------------------------|---|
| 15 | 1 : 1587 | 1 : 1301 |
| 16 | 1 : 1562 | 1 : 1280 |
| 17 | 1 : 1562 | 1 : 1280 |
| 18 | 1 : 1562 | 1 : 1280 |
| 19 | 1 : 1538 | 1 : 1261 |
| 20 | 1 : 1538 | 1 : 1261 |
| 21 | 1 : 1515 | 1 : 1242 |
| 22 | 1 : 1492 | 1 : 1223 |
| 23 | 1 : 1449 | 1 : 1188 |
| 24 | 1 : 1408 | 1 : 1154 |
| 25 | 1 : 1351 | 1 : 1107 |
| 26 | 1 : 1282 | 1 : 1051 |
| 27 | 1 : 1204 | 1 : 987 |
| 28 | 1 : 1123 | 1 : 920 |
| 29 | 1 : 1020 | 1 : 836 |
| 30 | 1 : 909 | 1 : 745 |
| 31 | 1 : 793 | 1 : 650 |
| 32 | 1 : 680 | 1 : 557 |
| 33 | 1 : 571 | 1 : 468 |
| 34 | 1 : 471 | 1 : 386 |
| 35 | 1 : 381 | 1 : 312 |
| 36 | 1 : 304 | 1 : 249 |
| 37 | 1 : 240 | 1 : 197 |
| 38 | 1 : 187 | 1 : 153 |
| 39 | 1 : 145 | 1 : 119 |
| 40 | 1 : 111 | 1 : 91 |
| 41 | 1 : 85 | 1 : 70 |
| 42 | 1 : 64 | 1 : 52 |
| 43 | 1 : 49 | 1 : 40 |
| 44 | 1 : 37 | 1 : 30 |
| 45 | 1 : 28 | 1 : 23 |
| 46 | 1 : 21 | 1 : 17 |
| 47 | 1 : 16 | 1 : 13 |
| 48 | 1 : 12 | 1 : 10 |
| 49 | 1 : 9 | 1 : 7 |
| 50 | 1 : 7 | 1 : 6 |

a. d'après [10]. b. d'après [11].

les pays européens. On voit que leur diffusion initiale s'est faite assez rapidement pour une innovation médicale, témoignant d'une bonne adoption initiale par les professionnels de santé.

Du fait des complications de l'amniocentèse, de la limitation du nombre des laboratoires de cytogénétique, du coût des examens et des problèmes éthiques posés par le principe même du diagnostic anténatal, il n'a jamais été envisagé de proposition systématique de caryotype fœtal à toute femme enceinte, et cela dans aucun pays. Dès le milieu des années 1970, tous les pays développés ont, en revanche, proposé l'accès au diagnostic prénatal chromosomique pour les groupes dits à « haut risque », c'est-à-dire pour les femmes âgées de plus de 35 ou 38 ans selon les pays [4, 5]. En France, la limite de 38 ans pour l'accès au remboursement des actes, a été fixée par convention en 1980.

Le développement des méthodes d'imagerie fœtale et leur utilisation extensive ont permis de dépister des malformations fœtales qui sont, dans plus de 10 % des cas, l'expression d'une anomalie chromosomique. Un deuxième groupe à risque a donc été défini en 1985 : celui des grossesses avec anomalie fœtale morphologique, aussi appelé groupe avec « signes d'appel échographiques ».

Au début des années 1990, de nouveaux indicateurs de risque ont été découverts : il s'agit de marqueurs biochimiques dosables dans le sang maternel entre 15 et 18 semaines de grossesse, et dont les concentrations diffèrent significativement dans les grossesses de T21 et dans les grossesses normales. Les trois marqueurs les plus informatifs sont l'hormone chorionique gonadotrope (hCG), l'alpha-fœto-protéine (AFP) et l'œstriol (uE3). Ces trois marqueurs étant quasi-indépendants, leur mesure peut être combinée et le risque particulier d'une grossesse évalué en calculant le risque d'après les dosages et en combinant celui-ci au risque lié à l'âge maternel. On peut ainsi définir un nouveau groupe à haut risque et décider du seuil de risque

| Méthode | Année | Pays |
|---------------|-------|---|
| Amniocentèse | 1969 | Royaume-Uni |
| | 1970 | Allemagne, Danemark, Espagne, Pays-Bas, Suède |
| | 1972 | Belgique, Portugal |
| | 1973 | France |
| | 1975 | Italie |
| | 1976 | Grèce |
| Choriocentèse | 1982 | France, Royaume-Uni |
| | 1983 | Belgique, Danemark, Espagne, Grèce, Italie |
| | 1984 | Allemagne, Espagne, Pays-Bas, Portugal |

D'après [5].

| Année | IMG ^a | | Fausses couches ^b morts-nés | | nés vivants | | Total Prévalence | |
|-------|------------------|--------|---|-------|-------------|--------|------------------|------|
| | n | % | n | % | n | % | N | ‰ |
| 1984 | 6 | 22,2 | 1 | 3,7 | 20 | 74,1 | 27 | 1,17 |
| 1985 | 6 | 18,2 | 1 | 3,0 | 26 | 78,8 | 33 | 1,41 |
| 1986 | 4 | 10,3 | 1 | 2,6 | 34 | 87,2 | 39 | 1,65 |
| 1987 | 13 | 29,5 | 3 | 6,8 | 28 | 63,6 | 43 | 1,84 |
| 1988 | 11 | 25,6 | 7 | 16,3 | 25 | 58,1 | 38 | 1,59 |
| 1989 | 13 | 24,5 | 7 | 13,2 | 33 | 62,3 | 49 | 2,04 |
| 1990 | 23 | 45,1 | 1 | 2,0 | 27 | 52,9 | 51 | 2,18 |
| 1991 | 20 | 36,4 | 4 | 7,3 | 31 | 56,4 | 55 | 2,33 |
| TOTAL | 96 | 28,6 % | 25 | 7,5 % | 224 | 63,9 % | 335 | 1,81 |

a. Interruptions médicales de grossesse après diagnostic prénatal
b. de 20 semaines de gestation et plus

au-delà duquel une proposition d'amniocentèse est justifiée. Le seuil est généralement celui qui correspond au risque d'une femme de 35 ou 38 ans d'après son âge, puisque ce seuil est celui qui « donne droit » à l'accès au diagnostic prénatal. Les marqueurs peuvent également servir à éviter de pratiquer une amniocentèse

chez des femmes de 38 ans et plus, si le risque calculé après dosage est faible [6].

L'aversion pour le handicap mental, la disponibilité des techniques de caryotypage du fœtus, la possibilité d'identifier des groupes à « haut risque », et le coût social élevé de la T21 [7] ont incité tous les acteurs sociaux à définir et mettre en œuvre

Tableau IV

ÉVOLUTION DU NOMBRE DE FEMMES DE 38 ANS ET PLUS ACCOUCHANT EN FRANCE ET DU TAUX DE CARYOTYPES FŒTAUX RÉALISÉS CHEZ CELLES-CI. 1980-1992. DONNÉES INSEE ET ASSOCIATION FRANÇAISE POUR LE DÉPISTAGE ET LA PRÉVENTION DES HANDICAPS DE L'ENFANT

| Année | % naissances femmes de 38 ans et + | % de caryotypes fœtaux réalisés |
|-------|------------------------------------|---------------------------------|
| 1980 | 1,87 | 13,08 |
| 1981 | 1,95 | 19,0 |
| 1982 | 2,04 | 21,7 |
| 1983 | 2,09 | 28,7 |
| 1984 | 2,27 | 34,2 |
| 1985 | 2,57 | 39,9 |
| 1986 | 2,88 | 45,2 |
| 1987 | 3,22 | 48,7 |
| 1988 | 3,47 | 53,0 |
| 1989 | 3,80 | 56,1 |
| 1990 | 4,06 | 58,2 |
| 1991 | 4,28 | 62,4 |
| 1992 | 4,49 | 64,1 |

Tableau V

ISSUES DE GROSSESSE DE TRISOMIES 21 PAR CLASSE D'ÂGE MATERNEL (84-91) DONNÉES DU REGISTRES DES BOUCHES DU RHÔNE

| Age maternel | n | IMG* | | Fausses-couches morts-nés | | Nés vivants | | Prévalence pour 1 000 | |
|--------------|----|------|----|---------------------------|-----|-------------|-----|-----------------------|---|
| | | n | % | n | % | n | % | N | % |
| < 35 | 22 | 11,8 | 17 | 8,1 | 148 | 79,1 | 187 | 1,01 | |
| 35-37 | 22 | 31,4 | 4 | 5,7 | 44 | 62,9 | 70 | 4,35 | |
| 38-39 | 23 | 54,8 | 0 | 0 | 19 | 45,2 | 42 | 7,49 | |
| ≥ 40 | 43 | 64,2 | 4 | 5,6 | 20 | 29,9 | 67 | 15,05 | |
| inconnu | 1 | 6,7 | 2 | 13,3 | 12 | 80,0 | 15 | | |

* IMG : interruption médicale de grossesse.

une politique de « prévention » de la trisomie 21. C'est une prévention « primaire » en tout ou rien, dont le principe repose sur l'interruption sélective de grossesse. Le dépistage anténatal n'a donc de sens pour la « prévention » que si l'interruption médicale de grossesse (IMG) est autorisée, ce qui est le cas en France depuis 1975. Tous les pays euro-

péens, ainsi que les autres pays développés, ont adopté une politique de dépistage fondée théoriquement sur la proposition systématique d'amniocentèse ou de choriocentèse à toute femme âgée de 35 ans et plus, cette limite étant de 38 ans en France et en Italie, et de 36 ans au Pays-Bas. Les différences dans les seuils retenus ne sont pas

logiquement liées à des différences dans les prévalences de la T21, et n'ont aucune autre rationalité que politique et économique.

Aucun pays n'a organisé le dépistage de façon systématique, ni incité les professionnels à prescrire des caryotypes fœtaux, ni cherché à informer systématiquement les femmes concernées, bien que toutes les analyses économiques aient montré qu'un dépistage fondé sur l'âge maternel était très bénéficiaire quant au coût [7]. Cela est lié à la mauvaise adéquation de ce type de dépistage avec les critères internationalement retenus comme nécessaires pour autoriser une réalisation systématique. En effet le « bénéfice » du dépistage ne profite pas à l'individu exploré (le fœtus) mais à ses parents, et la procédure utilisée est iatrogène, induisant au moins 1 % de morts chez des fœtus sains. Les politiques élaborées par tous les pays ont été de laisser la diffusion se faire spontanément parmi les gens qui souhaitent bénéficier de ce type d'examen. C'était ainsi accepter *a priori* que cette diffusion se fasse de façon très inégalitaire, ce que les faits ont confirmé.

L'impact du diagnostic anténatal sur la prévalence peut être mesuré à partir des données des registres en population. Nous donnons ici les résultats du Registre des Malformations des Bouches-du-Rhône qui, depuis 1984, surveille annuellement 23 000 grossesses. Le *Tableau III* permet de voir que la prévalence globale de la T21 a augmenté régulièrement ces dernières années comme le laissait prévoir l'augmentation de l'âge moyen à la maternité : elle a doublé en moins de 10 ans. Le recours au diagnostic anténatal pour les femmes de 38 ans et plus a également augmenté régulièrement, passant de 13 % en 1980 à 64 % en 1992 (*Tableau IV*). Il est vraisemblable que cette augmentation se poursuivra dans les années à venir jusqu'à tendre vers le maximum attendu de 80 %, qui est le pourcentage de femmes qui souhaitent bénéficier d'un tel examen d'après les enquêtes d'opinions [3]. On peut cependant remarquer que la diffusion des examens anténatals s'est faite lentement puisqu'il a fallu 10 ans après la mise au point de la

technique pour que 13 % des femmes à haut risque y aient recours et 20 ans pour que 60 % d'entre elles y accèdent.

Les données du registre permettent de voir que la diffusion du diagnostic prénatal n'a pas permis de diminuer la prévalence à la naissance, du fait de l'augmentation de la prévalence globale. Si l'on analyse les données par classes d'âge maternel (Tableau V), il apparaît que la politique de remboursement exclusif des actes aux femmes de 38 ans et plus ne dissuade pas les femmes de 35 à 37 ans d'avoir largement recours au diagnostic anténatal, puisque plus du tiers des T21 ont été dépistées et interrompues dans cette classe d'âge maternel. Cette absence de prise en charge financière induit une inégalité sociale dans le recours qui a été documentée [8]. Un nombre important (7 %) de T21 est également dépisté chez les femmes de moins de 35 ans, exclusivement du fait du dépistage échographique jusqu'en 1990.

Les données de prévalence recueillies par le registre mettent en évidence deux faits importants : l'augmentation régulière de la prévalence de la T21 malgré un taux de dépistage anténatal moyen de 28,6 %, le recours au diagnostic anténatal de femmes considérées comme ne pouvant pas bénéficier d'une prise en charge des actes. Ces données devraient amener une réflexion sur la nécessité de mieux prévoir l'accueil de ces enfants à la naissance et leur prise en charge ultérieure.

A l'échelon européen, de grandes disparités de pratiques existent, comme en témoignent les données des registres européens [9]. La proportion de cas de T21 diagnostiquée *in utero* et les grossesses interrompues (« cas évités ») varie de 0 à Dublin à 42,3 % à Paris pour la période 1980-1992 (Tableau VI). Le classement des pays par ordre décroissant d'impact est le suivant : France, Suisse, Allemagne, Royaume-Uni, Danemark, Italie, Pays-Bas, Belgique. La France est donc le pays européen où la diffusion du diagnostic prénatal est la plus forte malgré un âge limite pour l'accès au remboursement plus élevé que dans les autres pays ; il ne faudrait pas que cette bonne place fasse sous-estimer

| Pays | Registre | Prévalence pour 10 000 | % interruptions de grossesse |
|-------------|------------|------------------------|------------------------------|
| Allemagne | Berlin | 8,9 | 22,4 % |
| Belgique | Hainaut | 11,2 | 15,9 % |
| Danemark | Odense | 13,5 | 19,3 % |
| France | Marseille | 18,6 | 29,8 % |
| | Paris | 20,1 | 42,3 % |
| Irlande | Strasbourg | 14,9 | 25,6 % |
| | Dublin | 18,3 | 0 % |
| Italie | Nord-est | 15,4 | 21,3 % |
| Pays-Bas | Groningen | 12,1 | 17,4 % |
| Royaume-Uni | Glasgow | 12,9 | 25,5 % |
| | Belfast | 14,2 | 6,1 % |
| Suisse | | 10,3 | 26,8 % |

D'après Données des registres EUROCAT, Eurocat Report 6, 1995. Institut d'Hygiène et d'Épidémiologie, 14, rue Juliette-Wytsman, B-1050 Bruxelles, Belgique.

l'intérêt socio-économique qu'il y aurait à rembourser le caryotype foetal dès que le risque de T21, estimé d'après les marqueurs sériques, est élevé ■

Ségolène Aymé

Inserm SC 11, Villejuif et Registre des Malformations des Bouches du Rhône (Marseille) 16, avenue Paul Vaillant-Couturier, 94807 Villejuif Cedex France.

RÉFÉRENCES

1. Aymé S, Julian C, Stoll C, Dott B, Dufouil C, Goujard J. Impact du diagnostic prénatal sur la prévalence des anomalies chromosomiques à la naissance. In : *Recherche et Politique de Santé : l'apport des registres de morbidité*. Paris : Inserm/DGS, Collection Analyse et Prospective, 1992 : 219-24.
2. Cornel MC, Breed ASPM, Beekhuis JR, te Meerman GJ, ten Kate LP. Down syndrome : effects of demographic factors and prenatal diagnosis on the future livebirth prevalence. *Hum Genet* 1993 ; 92 : 163-8.
3. Julian-Reynier C, Macquart-Moulin C, Moatti JP, Loundou A, Aurcan Y, Chabal F, Aymé S. Attitudes of women of childbearing age towards prenatal diagnosis in southeastern France. *Prenat Diagn* 1993 ; 13 : 613-27.

4. Cornel MC and the EUROCAT working group. Variation in prenatal cytogenetic diagnosis : policies in 13 European countries 1989-1991. *Prenat Diagn* 1994 ; 14 : 337-44.

5. Reid M. *The diffusion of four prenatal screening tests across Europe*. King's Fund Centre, 1991, 134 pages.

6. Haddow JE, Palomaki GE, Knight GJ, Cunningham GC, Lustig LS, Boyd PA. Reducing the need for amniocentesis in women 35 years of age or older with serum markers for screening. *N Engl J Med* 1994 ; 330 : 1114-8.

7. Moatti JP, Le Gales C, Julian C, Lanoe JL, Aymé S. Analyse coût-bénéfice du diagnostic prénatal des anomalies chromosomiques par amniocentèse. *Rev Epidemiol Santé Publ* 1990 ; 38 : 309-21.

8. Moatti JP, Le Gales C, Julian C, Durbec JP, Mattei JPF, Aymé S. Socio-cultural inequities in access to prenatal diagnosis : the role of insurance coverage and regulatory policies. *Prenat Diagn* 1990 ; 10 : 313-25.

9. Dolk H, Coyens S, Lechat MF. *Description of EUROCAT registries, 1979-90*. Commission of the European Communities-Medicine Series 1991 ; EUR 13615.

10. Hecht CA, Hook EB. The imprecision in rates of Down syndrome by 1-year maternal age intervals : a critical analysis of rates used in biochemical screening. *Prenat Diagn* 1994 ; 14 : 729-38.

11. Halliday JL *et al*. New estimates of Down syndrome risks at chorionic villus sampling, amniocentesis, and livebirth in women of advanced maternal age from a uniquely defined population. *Prenat Diagn* 1995 ; 15 : 455-65.

TIRÉS À PART

S. Aymé.