

# Génétique médicale 2001: Diagnostic chromosomique prénatal

P. Miny

## Meilleure identification des grossesses à risque

Le diagnostic chromosomique prénatal est une méthode, bien qu'encore controversée, acceptée par la plus grande partie de la population. Les conséquences thérapeutiques ne sont actuellement pas prévisibles, si bien que l'interruption de grossesse restera probablement encore longtemps à la fois une option et un dilemme. Le diagnostic définitif nécessite cependant toujours une intervention (p.ex. biopsie du chorion ou amniocentèse), qui comprend un risque de fausse-couche d'environ 1%. Les progrès dans l'évaluation des risques par une amélioration du diagnostic par ultrasons et détermination des paramètres sériques de la mère conduisent actuellement à un changement radical dans le diagnostic prénatal des anomalies chromosomiques qui concernent potentiellement toutes les grossesses donc qui touchent un grand nombre de familles.

## Age d'indication

Pendant de nombreuses années, en cas d'anamnèse familiale négative, le seul para-

mètre décisif pour l'indication était celui de l'âge. L'âge limite dans de nombreux pays était de 35 ans. Il y a environ 20 ans environ 5% des grossesses concernaient des femmes de plus de 34 ans. Un test de diagnostic prénatal de ces grossesses aurait conduit au diagnostic d'environ 25-30% des trisomies. Pour les femmes enceintes plus jeunes, il n'existe pas d'options diagnostiques. En raison des modifications démographiques environ 14% des grossesses en Suisse concernent des femmes de plus de 34 ans. Environ 42% de toutes les trisomies 21 tombent dans ce groupe.

## Dépistage des grossesses à risque

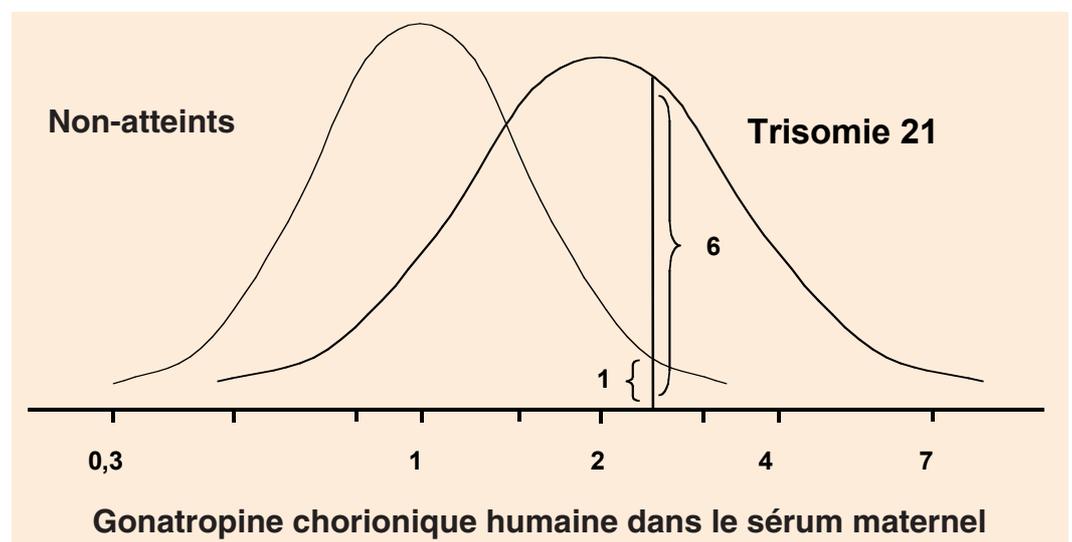
Le concept de dépistage des grossesses à risque a été développé dans les années 80 par des épidémiologues anglais, après qu'il eut été démontré que certains paramètres biochimiques dans le sérum maternel des trisomies 21 étaient différents de la répartition habituelle. Par exemple, les taux sériques de la gonadotropine chorionique ( $\beta$ -HCG) mesurés sont en moyenne deux fois plus élevés que dans les grossesses sans anomalie chromosomique (fig. 1). Plusieurs paramètres peuvent par le moyen des

Prof. Dr Peter Miny  
Service de Génétique médicale  
Département des sciences  
cliniques et biologiques  
Universitätskinderspital beider  
Basel  
Römergasse 8  
CH-4005 Basel

[Peter.Miny@unibas.ch](mailto:Peter.Miny@unibas.ch)

### Illustration 1.

Représentation schématique du taux de  $\beta$ -HCG dans le sérum maternel dans les multiples de la médiane (MM). Le taux probable (likelihood-ratio) pour une valeur mesurée MM de 2,3 serait ici 6 : 1 = 6.



«likelihood ratios» combinés, compte tenu de l'âge de la mère, être utilisés pour le calcul du risque total. En Suisse, ce procédé est connu sous le nom de «test AFP plus» ( $\alpha$ -foetoprotéine (AFP),  $\beta$ -HCG), et au niveau international sous le nom de «triple test» (avec en plus l'œstriol non conjugué). L'idée de base du dépistage était celle d'améliorer le taux de dépistage (sensibilité) de la trisomie 21 sans augmenter le nombre de gestes invasifs. On a généralement pour cette raison procédé avec des «valeurs de risque cut-off», qui ont donné un taux de faux-positifs d'environ 5%. Sous ces conditions, le taux de dépistage des grossesses à risque dans le deuxième trimestre a augmenté à 67%. Des lacunes dans l'organisation, des omissions dans le suivi des femmes enceintes et dans l'assurance de la qualité, ainsi que le scepticisme de la population et de certains médecins ont fait que le dépistage n'ait pas trouvé la popularité qu'il mériterait et qu'il soit resté controversé.

### Dépistage des grossesses à risque dans le premier trimestre

Il a été démontré ces dernières années que la mesure de l'épaisseur de la peau de la nuque chez le fœtus (la dite translucidité nucale) entre la 11<sup>e</sup> et 14<sup>e</sup> semaine de grossesse permet actuellement la meilleure discrimination entre les grossesses avec trisomie 21 respectivement entre d'autres aneuploïdies de celles non-atteintes. Un taux de dépistage de 90% avec un taux de faux-positifs de 5% dans le premier trimestre déjà est possible par la combinaison des marqueurs sériques maternels tels que la  $\beta$ -HCG libre et la «pregnancy associated plasma protein» (PAPP-A) (fig. 2). Il est possible dans un avenir proche, d'autres marqueurs sono-

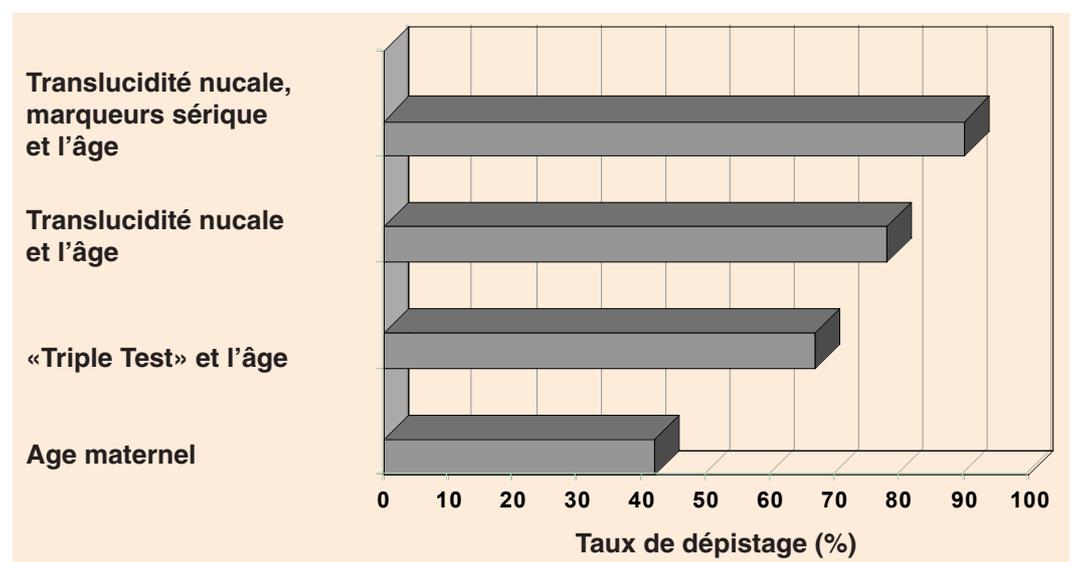
graphiques et/ou biochimiques permettront d'augmenter encore la sensibilité et de réduire le taux des faux-positifs.

Le dépistage du premier trimestre constitue, face à la seule utilisation de l'âge de la mère comme indication à un diagnostic plus invasif ne correspondant plus de nos jours au «standard of care» un net progrès. La sensibilité est de plus de deux fois plus élevée, le nombre des gestes invasifs se réduit sous les conditions démographiques actuelles de 13% (voir plus haut) à environ 5% des grossesses. Les premières expériences des cas en Suisse confirment ces attentes.

Les résultats sonographiques et biochimiques dans l'évaluation des risques sont déjà aujourd'hui utilisés différemment. De par le manque de standards, ceci conduit à des différences qualitativement injustifiées dans la prise en charge des femmes enceintes. Le dépistage du premier trimestre devrait être offert comme option à toutes les femmes enceintes et servir de conseil comme c'est déjà le cas, et obligatoire avant les examens ultrasonographiques effectués durant la grossesse. Les principes indispensables d'indication sont consentement éclairé et l'autonomie des patientes. Les mesures préalables à une décision autonome des femmes enceintes sont une transmission adéquate de l'information ainsi qu'un temps de réflexion afin d'éviter des automatismes lors des processus décisionnels. Il faut tenir compte également des problèmes particuliers des femmes enceintes provenant de cercles culturels différents ayant une compréhension linguistique limitée. Toute femme enceinte qui le désire devrait pouvoir bénéficier d'un conseil génétique par un médecin spécialiste en génétique médicale afin de préciser la problématique.

L'interprétation de l'examen ultrasonogra-

**Illustration 2.**  
Sensibilité des différentes combinaisons de marqueurs lors du dépistage des grossesses à risque.



phique concernant la translucidité nucale requiert une maîtrise importante par le gynécologue l'effectuant. Les représentants de cette spécialité demandent pour cette raison une formation spéciale ainsi que des mesures continues de la qualité comme c'est déjà aujourd'hui le cas à Londres par la «Fetal Medicine Foundation» et qui sont proposées par les cliniques travaillant en collaboration en Suisse. Une contrôle de qualité continu est évidemment également requis pour les examens de labora-

toire. L'investigation par mesure de la translucidité nucale dans un laboratoire ne participant pas au programme de contrôle de qualité ne devrait pas être autorisée.

Une information si possible exhaustive ainsi que l'établissement de programmes de contrôle de qualité plus stricts sont les meilleures garanties permettant d'éviter l'insécurité dont se sont fréquemment plaint les patientes par le passé face aux examens de dépistage et qui n'a pas sa raison d'être.

### Références

1 Wald NJ, Hackshaw AK. Advances in antenatal screening for Down Syndrome. *Baillière's Clin Obstet Gynaecol* 2000;14:563-80.

2 Cuckle H. Integrating antenatal Down's syndrome screening. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2001; 13:175-81.