

**Avertissement:** Notes prises au vol, erreurs possibles, prudence...

Mardi 16 octobre 2012

Hôpital cantonal de Genève

## Dépistage de la trisomie 21

Prof. O. Irion, Dre S. Fokstuen, Prof. S. Hurst

Le prétexte pour un tel sujet de colloque est l'arrivée sur le marché d'un test prénatal non invasif permettant de dépister à coup sûr la trisomie 21 chez la future mère...

Espoirs, craintes et tremblements...l'homme du XXI<sup>e</sup> siècle sait de quoi il a été capable et il frémit d'avoir à disposition des outils de plus en plus puissants. C'est pourquoi ont été adjoints à l'obstétricien et au généticien, une éthicienne pour mettre un peu d'ordre dans nos pensées.

Irion:

Le but du diagnostic prénatal n'est pas forcément d'interrompre la grossesse, mais d'anticiper les difficultés.

Le risque de trisomie est de 1/1527 naissances à 20 ans, de 1/895 à 30 ans, de 1/97 à 40 ans et de 1/23 à 45 ans.

Ce n'est pas le cas pour la triploïdie ou le syndrome de Turner dont la fréquence n'augmente pas avec l'âge de la «gestante»...

Et comme l'âge moyen des primipares augmente dans notre pays...on voit que le risque général augmente lui aussi.

A partir de la description par Down lui même du phénotype de la trisomie 21:petit nez, front large, face plate, le Prof. Kypros Nicolaides (Londres) a établi des critères d'échographie obstetricale permettant de suspecter une trisomie 21, lorsque le fœtus présente une «clarté nuchale» lors de l'échographie du 1<sup>er</sup> trimestre.

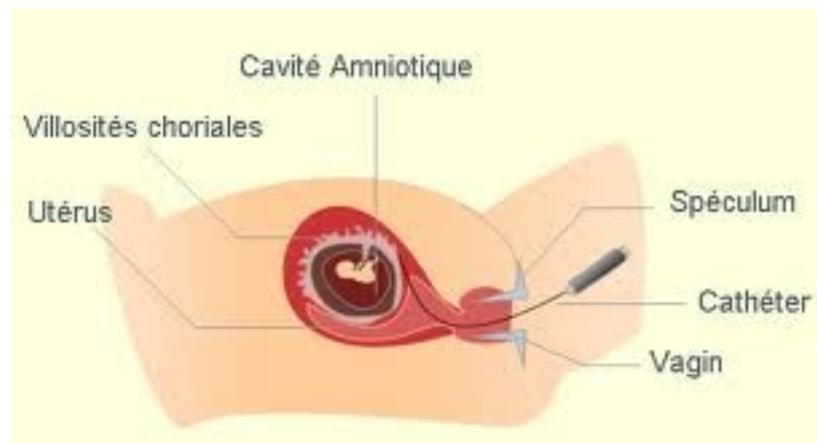


(clarté nuchale...)

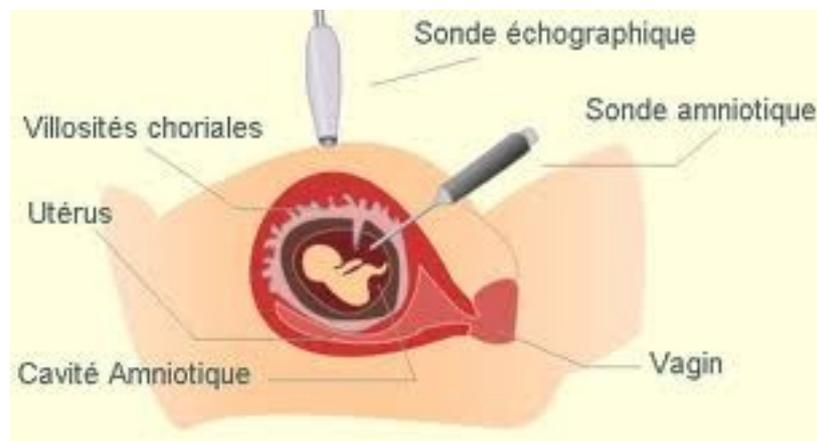
Si l'on couple à l'échographie le dosage de 2 marqueurs sériques maternels tels la Beta HCG libre et la PAPP-A (Pregnancy Associated Plasma Protein-A) on améliore le taux de détection à 90% avec 5% de faux positifs (ce qui est suspect c'est une beta HCG trop augmentée et une PAPP-A diminuée).

Si on ajoute encore l'absence d'os nasal à l'échographie, à la clarté nuchale et aux marqueurs précédemment cités on a un taux de détection de 97% toujours avec 5% de faux positifs.

Lorsqu'une trisomie 21 est suspectée une choriocentèse transvaginale est proposée (ou PVC pour ponction des villosités chorales)...



ou une amniocentèse...



Le risque d'avortement lié à ces manœuvres est probablement faible: d'après de vieilles études aux alentours de 1% mais probablement plutôt aux alentours de 0,2% actuellement.

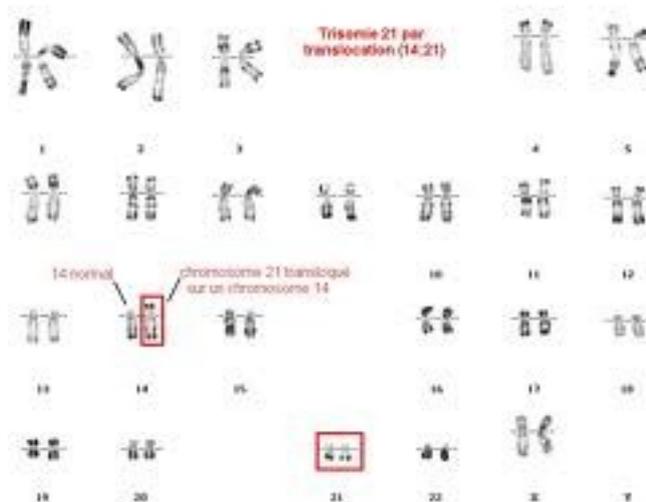
Malgré le vieillissement des mères ces diagnostics invasifs ont diminués de 50% ces dernières années, grâce justement aux techniques non-invasives décrites avant.

Fokstuen:

L'analyse des chromosomes des cellules fœtales permet de distinguer les trisomies libres et homogènes (qui sont les plus fréquentes)



des trisomies par translocation (lorsque le 21 est attaché au 14)



de la trisomie 21 en mosaïque, (où un certain nombre de cellules en sont porteuses et d'autres pas).

...et il y a encore la trisomie 21 partielle, et la trisomie 21 confinée au placenta avec discordance foeto-placentaire, soit un faux positif.

La nouveauté, c'est la découverte en 1992 (Lancet. 1992 Oct 24;340(8826):1034.) que l'on pouvait trouver du sang fœtal dans le sang maternel, et même en 1997, de l'ADN fœtal circulant librement dans le sang maternel.

Le Prof. Denis Lo de Honk Kong a montré que l'on pouvait dès la 4<sup>e</sup> semaine de grossesse trouver des fragments courts d'ADN fœtal et suite à un séquençage à

haut débit effectuer un caryotype foetal de façon totalement non invasive et poser le diagnostic de trisomie 21 avec une sensibilité et une spécificité de 100%.



(Prof. Denis Lo)

Mais l'examen a un prix (1500frs) et Monsieur Lo (qui a le sens des affaires) un brevet et une firme SEQUENOM qui est la seule à offrir cette technique.

Depuis aout 2012 le test est sur le marché suisse (+ Allemagne, Autriche, et Liechtenstein), il ne permet toujours pas de distinguer une mosaïque, ou une discrèpance foeto-placentaire, ou une trisomie partielle d'une trisomie vraie, mais il détecte la trisomie 21 avec une sensib/spécif. de 100%.

On ne s'étonnera pas de ce qu'il ne soit pas (encore ?) remboursé par les Caisses maladies pour le moment.

Pour le faire, on prélève du sang maternel dès la 12è semaine, et on envoie le tube chez Life Codexx au bord du lac de Constance (<http://www.lifecodexx.com/>) en demandant de faire un Praenatest.

Ce test s'adresse à des grossesses uniques (pas de jumeaux...évidemment), lorsqu'il y a un risque élevé de trisomie 21 mais que l'échographie est normale.

Actuellement lorsque le Praenatest est positif pour un syndrome de Down (trisomie 21) on recommande l'intervention invasive (chorio ou amniocentèse).

Hurst :

Maintenant il y a tous les problèmes éthiques, les vraies et les fausses questions....

Il y a des trisomiques chef d'orchestre, d'autres acteurs de cinéma, et un grand nombre de parents d'enfants trisomiques considèrent leur enfant plus comme un cadeau que comme une «croix à porter».

Ce discours sur le dépistage de plus en plus performant peut-être vécu par ces derniers comme une agression permanente, contre leur enfant ou contre eux mêmes.

Le dépistage soulève le vieux débat sur l'avortement, sur le statut des embryons, sur le statut des femmes, bref sur des questions auxquelles nous n'avons pas donné de réponses, à moins qu'elle ne nous divisent...

Est-ce à dire que les personnes qui vivraient avec cette maladie ne mériteraient pas d'être vivantes? Mais là déjà il y aurait confusion entre le statut d'adulte et celui d'embryon...

Est-ce que ces mesures, entraînant une diminution du nombre d'handicapés dans nos sociétés vont elles entraîner une intolérance croissante à l'handicapé ou au contraire permettre une meilleure intégration de ceux-ci?

On parle beaucoup d'eugénisme, mais l'eugénisme cherche à améliorer la race en sélectionnant le pool génétique des reproducteurs. Ce n'est pas ce que vise le dépistage prénatal, il ne s'agit que du choix d'un couple qui pour des raisons affectives tolère ou ne tolère pas de mettre au monde un enfant malade.

Il y a la question de notre bonne conscience qui est à double tranchant elle aussi... est ce que nous protégeons les handicapés, ou est ce que nous nous protégeons nous même.

Il y a les problèmes des coûts, de la juste utilisation des ressources, il faudra que les sociétés médicales respectives prennent position par rapport au besoin réel d'un tel test.

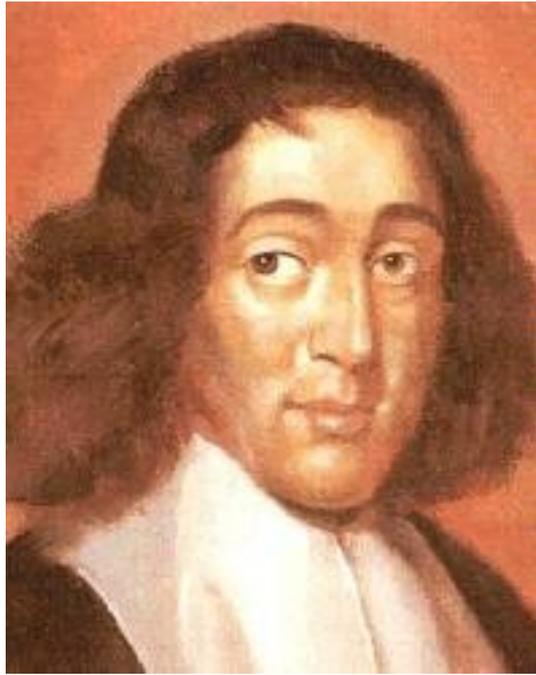
Beaucoup de questions...je ne les ai d'ailleurs pas toutes saisies (au vol...)....

Je viens de lire le Problème Spinoza de Yalom et vous soumet ce petit texte ci dessous...

Je ne sais si ça concerne le colloque, mais ça parle de nos égarements et de nos confusion en ce qui concerne notre libre choix....

Et puis j'avais envie de vous parler de Spinoza que je découvre...

La semaine prochaine je vais ramasser les patates comme tous les genevois...



Baruch Spinoza

- [A] J'appelle libre, quant à moi, une chose qui est et agit par la seule nécessité de sa nature ; contrainte, celle qui est déterminée par une autre à exister et à agir d'une certaine façon déterminée.
- [B] Dieu, par exemple, existe librement bien que nécessairement parce qu'il existe par la seule nécessité de sa nature. De même aussi Dieu se connaît lui-même librement parce qu'il existe par la seule nécessité de sa nature. De même aussi Dieu se connaît lui-même et connaît toutes choses librement, parce qu'il suit de la seule nécessité de sa nature que Dieu connaisse toutes choses. Vous le voyez bien, je ne fais pas consister la liberté dans un libre décret mais dans une libre nécessité.
- [C] Mais descendons aux choses créées qui sont toutes déterminées par des causes extérieures à exister et à agir d'une certaine façon déterminée. Pour rendre cela clair et intelligible, concevons une chose très simple : une pierre par exemple reçoit d'une cause extérieure qui la pousse, une certaine quantité de mouvements et, l'impulsion de la cause extérieure venant à cesser, elle continuera à se mouvoir nécessairement. Cette persistance de la pierre dans le mouvement est une contrainte, non parce qu'elle est nécessaire, mais parce qu'elle doit être définie par l'impulsion d'une cause extérieure. Et ce qui est vrai de la pierre il faut l'entendre de toute chose singulière, quelle que soit la complexité qu'il vous plaise de lui attribuer, si nombreuses que puissent être ses aptitudes, parce que toute chose singulière est nécessairement déterminée par une cause extérieure à exister et à agir d'une certaine manière déterminée.
- [D] Concevez maintenant, si vous voulez bien, que la pierre, tandis qu'elle continue de se mouvoir, pense et sache qu'elle fait effort, autant qu'elle peut, pour se mouvoir. Cette pierre assurément, puisqu'elle a conscience de son effort seulement et qu'elle n'est en aucune façon indifférente, croira qu'elle est très libre et qu'elle ne persévère dans son mouvement que parce qu'elle le veut.
- [E] Telle est cette liberté humaine que tous se vantent de posséder et qui consiste en cela seul que les hommes ont conscience de leurs appétits et ignorent les causes qui les déterminent. Un enfant croit librement appéter le lait, un jeune garçon irrité vouloir se venger et, s'il est poltron, vouloir fuir. Un ivrogne croit dire par un libre décret de son âme ce qu'ensuite, revenu à la sobriété, il aurait voulu taire. De même un délirant, un bavard, et bien d'autres de même farine, croient agir par un libre décret de l'âme et non se laisser contraindre.

(Spinoza, Lettre a Schuller LVIII)