

FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

Année 2011

N°

Thèse

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'Etat

Par

Le Rousseau Anne-Laure
Née le 30 octobre 1978 à Tours, Indre-et-Loire

Présentée et soutenue publiquement le 24 mars 2011

DEPISTAGE PRENATAL DE LA TRISOMIE 21 :
ETAT DES LIEUX CHEZ UN ECHANTILLON DE MEDECINS GENERALISTES
DU LOIR -ET-CHER EN 2010

Jury

Président de Jury : Monsieur le Professeur Saliba
Membres du jury : Monsieur le Professeur Perrotin
Madame le Professeur Toutain
Monsieur le Docteur Haddad
Madame le Docteur Sorabella

UNIVERSITE FRANCOIS RABELAIS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN
Professeur Dominique PERROTIN

VICE-DOYEN
Professeur Daniel ALISON

ASSESEURS
Professeur Christian ANDRES, Recherche
Docteur Brigitte ARBEILLE, Moyens
Professeur Christian BINET, Formation Médicale Continue
Professeur Laurent BRUNEREAU, Pédagogie Professeur
Patrice DIOT, Recherche clinique

SECRETAIRE GENERAL
Monsieur Patrick HOARAU

DOYENS HONORAIRES
Professeur Emile ARON – 1962-1966
Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962
Professeur Georges DESBUQUOIS (†)- 1966-1972
Professeur André GOUAZÉ - 1972-1994
Professeur Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004

PROFESSEURS EMERITES
Professeur Patrick CHOUTET
Professeur Guy GINIES
Professeur Jacques LANSAC
Professeur Olivier LE FLOCH
Professeur Chantal MAURAGE
Professeur Léandre POURCELOT
Professeur Jean-Claude ROLLAND

PROFESSEURS HONORAIRES
MM. Ph. ANTHONIOZ - A. AUDURIER – Ph. BAGROS - G. BALLON – P. BARDOS - J. BARSOTTI
A. BENATRE - Ch. BERGER – J. BRIZON - Mme M. BROCHIER - Ph. BURDIN - L. CASTELLANI
J.P. FAUCHIER - B. GRENIER – M. JAN – P. JOBARD - J.-P. LAMAGNERE - F. LAMISSE - J. LAUGIER G. LELORD - G.
LEROY - Y. LHUINTRE - M. MAILLET Mlle C. MERCIER - E/H. METMAN - J. MOLINE
Cl. MORAINÉ H. MOURAY - J.P. MUH - J. MURAT - Mme T. PLANIOL - Ph. RAYNAUD - Ch. ROSSAZZA - Ph. ROULEAU -
A. SAINDELLE - J.J. SANTINI - D. SAUVAGE - M.J. THARANNE - J. THOUVENOT
B. TOUMIEUX - J. WEILL.

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

MM.	ALISON Daniel	Radiologie et Imagerie médicale
	ANDRES Christian	Biochimie et Biologie moléculaire
	ARBEILLE Philippe	Biophysique et Médecine nucléaire
	AUPART Michel	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	AUTRET Alain	Neurologie
Mme	AUTRET-LECA Elisabeth	Pharmacologie fondamentale ; Pharmacologie clinique
MM.	BABUTY Dominique	Cardiologie
Mmes	BARILLOT Isabelle	Cancérologie ; Radiothérapie
	BARTHELEMY Catherine	Physiologie
MM.	BAULIEU Jean-Louis	Biophysique et Médecine nucléaire
	BERNARD Louis	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
	BESNARD Jean-Claude	Biophysique et Médecine nucléaire
	BESNIER Jean-Marc	Maladies infectieuses ; Maladies tropicales
	BEUTTER Patrice	Oto-Rhino-Laryngologie
	BINET Christian	Hématologie ; Transfusion
	BODY Gilles	Gynécologie et Obstétrique
	BONNARD Christian	Chirurgie infantile
	BONNET Pierre	Physiologie
	BOUGNOUX Philippe	Cancérologie ; Radiothérapie
	BRUNEREAU Laurent	Radiologie et Imagerie médicale
	BUCHLER Matthias	Néphrologie
	CALAIS Gilles	Cancérologie ; Radiothérapie
	CAMUS Vincent	Psychiatrie d'adultes
	CHANDENIER Jacques	Parasitologie et Mycologie
	CHANTEPIE Alain	Pédiatrie
	CHARBONNIER Bernard	Cardiologie
	COLOMBAT Philippe	Hématologie ; Transfusion
	CONSTANS Thierry	Médecine interne ; Gériatrie et Biologie du vieillissement
	CORCIA Philippe	Neurologie
	COSNAY Pierre	Cardiologie
	COTTIER Jean-Philippe	Radiologie et Imagerie médicale
	COUET Charles	Nutrition
	DANQUECHIN DORVAL Etienne	Gastroentérologie ; Hépatologie
	DE LA LANDE DE CALAN Loïc	Chirurgie digestive
	DE TOFFOL Bertrand	Neurologie
	DEQUIN Pierre-François	Thérapeutique ; médecine d'urgence
	DIOT Patrice	Pneumologie
	DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & Cytologie pathologiques
	DUMONT Pascal	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	FAUCHIER Laurent	Cardiologie
	FAVARD Luc	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	FETISSOF Franck	Anatomie et Cytologie pathologiques
	FOUQUET Bernard	Médecine physique et de Réadaptation
	FRANCOIS Patrick	Neurochirurgie
	FUSCIARDI Jacques	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence
	GAILLARD Philippe	Psychiatrie d'Adultes
	GOGA Dominique	Chirurgie maxillo-faciale et Stomatologie
	GOUDEAU Alain	Bactériologie -Virologie ; Hygiène hospitalière
	GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
	GRUEL Yves	Hématologie ; Transfusion
	GUILMOT Jean-Louis	Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire
	GUYETANT Serge	Anatomie et Cytologie pathologiques
	HAILLOT Olivier	Urologie
	HALIMI Jean-Michel	Thérapeutique ; médecine d'urgence (Néphrologie et Immunologie clinique)
	HERAULT Olivier	Hématologie ; transfusion
	HERBRETEAU Denis	Radiologie et Imagerie médicale
Mme	HOMMET Caroline	Médecine interne, Gériatrie et Biologie du vieillissement
MM.	HUTEN Noël	Chirurgie générale
	LABARTHE François	Pédiatrie
	LAFFON Marc	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence
	LANSON Yves	Urologie
	LARDY Hubert	Chirurgie infantile
	LASFARGUES Gérard	Médecine et Santé au Travail
	LEBRANCHU Yvon	Immunologie

LECOMTE Pierre	Endocrinologie et Maladies métaboliques
LECOMTE Thierry	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
LEMARIE Etienne	Pneumologie
LESCANNE Emmanuel	Oto-Rhino-Laryngologie
LORETTE Gérard	Dermato-Vénérologie
MACHET Laurent	Dermato-Vénérologie
MAILLOT François	Médecine Interne
MARCHAND Michel	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
MARRET Henri	Gynécologie et Obstétrique
NIVET Hubert	Néphrologie
PAGES Jean-Christophe	Biochimie et biologie moléculaire
PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, Pharmacologie clinique
PATAT Frédéric	Biophysique et Médecine nucléaire
PERROTIN Dominique	Réanimation médicale ; médecine d'urgence
PERROTIN Franck	Gynécologie et Obstétrique
PISELLA Pierre-Jean	Ophthalmologie
QUENTIN Roland	Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière
RICHARD-LENOBLE Dominique	Parasitologie et Mycologie
ROBERT Michel	Chirurgie Infantile ROBIER
Alain	Oto-Rhino-Laryngologie
ROINGEARD Philippe	Biologie cellulaire
ROSSET Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
ROYERE Dominique	Biologie et Médecine du développement et de la Reproduction
RUSCH Emmanuel	Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention
SALAME Ephrem	Chirurgie digestive
SALIBA Elie	Biologie et Médecine du développement et de la Reproduction
SIRINELLI Dominique	Radiologie et Imagerie médicale
THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
TOUTAIN Annick	Génétique
VAILLANT Loïc	Dermato-Vénérologie
VELUT Stéphane	Anatomie
WATIER Hervé	Immunologie.

PROFESSEURS ASSOCIES

M.	HUAS Dominique	Médecine Générale
Mme	LEHR-DRYLEWICZ Anne-Marie	Médecine Générale
MM.	POTIER Alain	Médecine Générale
	TEIXEIRA Mauro	Immunologie

PROFESSEUR détaché auprès de l'Ambassade de France à Washington pour exercer les fonctions de Conseiller pour les affaires sociales

M.	DRUCKER Jacques	Epidémiologie-Economie de la Santé et Prévention
----	-----------------	--------------------------------------------------

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme	ARBEILLE Brigitte	Biologie cellulaire
M.	BARON Christophe	Immunologie
Mme	BAULIEU Françoise	Biophysique et Médecine nucléaire
M.	BERTRAND Philippe	Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication
Mme	BLANCHARD-LAUMONIER Emmanuelle	Biologie cellulaire
Mlle	BLECHET Claire	Anatomie et Cytologie pathologiques
M	BOISSINOT Eric	Physiologie
Mmes	BONNET-BRILHAULT Frédérique	Physiologie
	BRECHOT Marie-Claude	Biochimie et Biologie moléculaire
MM.	BRILHAULT Jean	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	DESTRIEUX Christophe	Anatomie
	DUONG Thanh Hai	Parasitologie et Mycologie
Mmes	EDER Véronique	Biophysique et Médecine nucléaire
	FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie	Anatomie et Cytologie pathologiques
	GAUDY-GRAFFIN Catherine	Bactériologie - Virologie ; Hygiène hospitalière
M.	GIRAudeau Bruno	Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication
Mme	GUILLEUX Valérie	Immunologie
MM.	GUERIF Fabrice	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction
	GYAN Emmanuel	Hématologie , transfusion
M.	HOARAU Cyrille	Immunologie

Mme	HOURIOUX Christophe	Biologie cellulaire
Mmes	LARTIGUE Marie-Frédérique	Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière
	LE GUELLEC Chantal	Pharmacologie fondamentale ; Pharmacologie clinique
	MACHET Marie-Christine	Anatomie et Cytologie pathologiques
MM.	MARCHAND-ADAM Sylvain	Pneumologie
	MEREGHETTI Laurent	Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière
Mme	MICHEL-ADDE Christine	Pédiatrie
M.M	MULLEMAN Denis	Rhumatologie
	PIVER Eric	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	SAINT-MARTIN Pauline	Médecine légale et Droit de la santé
Mme	VALAT Chantal	Biophysique et Médecine nucléaire
M.	VOURC'H Patrick	Biochimie et Biologie moléculaire

MAITRES DE CONFERENCES

Mlle	BOIRON Michèle	Sciences du Médicament
Mme	ESNARD Annick	Biologie cellulaire
M.	LEMOINE Maël	Philosophie
Mlle	MONJAUZE Cécile	Sciences du langage - Orthophonie
M.	PATIENT Romuald	Biologie cellulaire

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

M.M.	LEBEAU Jean-Pierre	Médecine Générale
	ROBERT Jean	Médecine Générale

PROFESSEUR CERTIFIE

M	DIABANGOUAYA Célestin	Anglais
---	-----------------------	---------

CHERCHEURS C.N.R.S. - INSERM

MM.	BIGOT Yves	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 6239
	BOUAKAZ Ayache	Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
Mmes	BRUNEAU Nicole	Chargée de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
	CHALON Sylvie	Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
MM.	COURTY Yves	Chargé de Recherche CNRS – U 618
	GAUDRAY Patrick	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 6239
	GOUILLEUX Fabrice	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 6239
Mmes	GOMOT Marie	Chargée de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
	HEUZE-VOURCH Nathalie	Chargée de Recherche INSERM – U 618
MM.	LAUMONNIER Frédéric	Chargé de Recherche INSERM - UMR CNRS-INSERM 930
	LE PAPE Alain	Directeur de Recherche CNRS – U 618
Mmes	MARTINEAU Joëlle	Chargée de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
	POULIN Ghislaine	Chargée de Recherche CNRS – UMR CNRS-INSERM 930

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'Ecole d'Orthophonie

Mme	DELORE Claire	Orthophoniste
M	GOUIN Jean-Marie	Praticien Hospitalier
M.	MONDON Karl	Praticien Hospitalier
Mme	PERRIER Danièle	Orthophoniste

Pour l'Ecole d'Orthoptie

Mme	LALA Emmanuelle	Praticien Hospitalier
M.	MAJZOUB Samuel	Praticien Hospitalier

Pour l'Ethique Médicale

Mme	BIRMELE Béatrice	Praticien Hospitalier
.	MALLET Donatien	Praticien Hospitalier.

Sommaire

INTRODUCTION.....	9
LA TRISOMIE 21	12
1 GENETIQUE.....	13
1.1 La trisomie 21, libre, complète, et homogène :.....	13
1.2 La trisomie 21, complète, par translocation robertsonienne :	14
1.3 La trisomie 21 en mosaïque :	14
1.4 La trisomie 21 partielle :	15
1.5 La trisomie 21 en association avec une autre aneuploïdie :.....	15
2 PHENOTYPE	16
2.1 La dysmorphie :.....	16
2.2 Le retard mental :	17
2.3 Les malformations :.....	17
2.4 Les pathologies fréquemment associées :	17
3 EPIDEMIOLOGIE	18
4 LA PRISE EN CHARGE.....	19
4.1 INTERVENTIONS MEDICALES :	19
4.1.1 Pathologies à dépister :	19
4.1.2 Pathologies à prévenir :	20
4.1.3 Autres pathologies :.....	21
4.2 INTERVENTIONS PARAMEDICALES :.....	23
4.2.1 La kinésithérapie :	23
4.2.2 L'orthophonie :	24
4.2.3 La psychomotricité :	24
4.2.4 La scolarisation :.....	24
4.3 EFFICACITE :	25
4.4 OBSTACLES A L' ACCUEIL DES PERSONNES AYANT UNE TRISOMIE 21 :	25

5	DIAGNOSTIC PRENATAL.....	28
	LE DEPISTAGE.....	30
1	LES OUTILS :.....	32
1.1	L'âge maternel :.....	32
1.2	Les marqueurs sériques :.....	33
1.2.1	Les marqueurs sériques du deuxième trimestre :.....	34
1.2.2	Les marqueurs sériques du premier trimestre :.....	34
1.3	Les signes échographiques :.....	35
1.3.1	La clarté nucale :.....	35
1.3.2	Les autres signes échographiques :.....	35
2	LES STRATEGIES :.....	36
2.1	Dépistage combiné	36
2.2	Dépistage séquentiel indépendant.....	37
2.3	Dépistage intégré	38
2.4	Dépistage séquentiel.....	39
2.5	Dépistage séquentiel conditionnel	40
	ETUDE CHEZ 50 MEDECINS GENERALISTES DU LOIR-ET-CHER.....	41
1	METHODE ET MOYENS	42
1.1	Principe de l'étude :	42
1.2	Choix de l'échantillon :.....	42
1.3	Recueil des données :.....	43
1.4	Limites de l'étude :.....	43
2	RESULTATS.....	44
3	ANALYSE ET DISCUSSION.....	57
3.1	Description de l'échantillon :.....	57
3.1.1	Les médecins ayant participé à l'étude.....	57
3.1.2	Fréquence des suivis de grossesses :	59

3.2	Concernant le dépistage de la trisomie 21.....	59
3.2.1	Proposition de dosage des marqueurs sériques :.....	59
3.2.2	Interprétation du dosage des marqueurs sériques :.....	60
3.2.3	Concernant l'indication d'une consultation spécialisée	61
3.2.4	Concernant le calcul du risque combiné :.....	62
3.3	Concernant les nouvelles modalités de dépistage :.....	63
	BIBLIOGRAPHIE	65
	ANNEXE 1 : article L2213-1 du Code de la santé publique	69
	ANNEXE 2 : formulaire de consentement au dosage des marqueurs sériques	70
	ANNEXE 3 : arrêté du 23 juin 2009	71
	ANNEXE 4 : risque de trisomie 21 par année d'âge maternel	72
	ANNEXE 5 : grille de contrôle-qualité d'une échographie fœtale	73
	ANNEXE 6 : questionnaire.....	74
	LEXIQUE.....	77
	ABREVIATIONS.....	79

INTRODUCTION

La trisomie 21 a été décrite par Seguin en 1846 sous le nom d' « idiotie furfuracée » ; elle est connue dans les pays anglo-saxons sous celui de « syndrome de Down » (1866, John Langdon Down) (1).

Elle a été la première aberration chromosomique décrite chez l'homme en 1959 par Lejeune, Gautier et Turpin (2). Elle se définit par la présence d'un chromosome 21 surnuméraire, présent en tout ou partie, dans la totalité ou une partie des cellules de l'organisme.

Elle est responsable d'un phénotype associant une dysmorphie, des malformations et un retard psycho-moteur. Malgré l'amélioration considérable du pronostic tant médical que social lié aux progrès de la prise en charge, cette affection reste grave, il n'existe pas de traitement connu à ce jour, et les grossesses d'enfants trisomiques entrent dans le champ d'application de la loi autorisant une interruption de grossesse pour motif médical (cf annexe 1).

Elle est l'anomalie chromosomique la plus fréquente, et la première cause de retard mental dans le monde.

Le diagnostic prénatal peut être porté par la réalisation du caryotype foetal à partir d'un prélèvement de cellules fœtales par amniocentèse, chorioncentèse (*) ou prélèvement de sang foetal ; toutefois les risques associés à ces prélèvements, le coût de ces examens, et le nombre limité des laboratoires de cytogénétiques ne permettent pas de proposer ce diagnostic prénatal à toutes les femmes enceintes. C'est donc le dépistage prénatal, dont le but est d'identifier les grossesses à risque élevé de trisomie 21, pour lesquelles un diagnostic prénatal est proposé, qui a été développé.

Le dépistage de la trisomie 21 a débuté en 1972 avec la pratique de l'amniocentèse proposée aux patientes ayant déjà eu un enfant atteint de trisomie 21, puis aux femmes de 38 ans et plus (3).

La découverte de marqueurs sériques maternels de risque de trisomie 21 fœtale, et l'arrivée de l'imagerie fœtale au cours des années 1980, ont permis d'envisager un dépistage de masse dans une population (4).

En France, les modalités de ce dépistage par le dosage des marqueurs sériques maternels ont été encadrées par à partir de 1997 par la loi, qui précise le devoir pour le médecin prescripteur d'informer la patiente du principe du dépistage, la teneur des informations délivrées, la nécessité de recueillir son consentement écrit (cf annexe 2).

Dix ans plus tard, en dépit de ce principe de décision éclairée, qui est au cœur de ce dispositif réglementaire, il apparaît que les femmes sont susceptibles de mal comprendre les différentes étapes de ce dépistage, comme le montre une étude menée en 2005 dans les Yvelines (5), au cours de laquelle 40% des femmes ayant bénéficié du dépistage ont déclaré n'avoir pas eu conscience qu'elles pourraient être confrontées à un moment donné à la décision de poursuivre ou non leur grossesse, plus de la moitié d'entre elles n'avaient pas pensé que le dépistage pouvait aboutir à une amniocentèse, environ un tiers ne comprenaient pas le résultat des marqueurs sériques. Cette étude souligne l'importance d'accompagner le dépistage par une information des femmes et des couples adaptée, leur permettant des prises de décision en accord avec leurs valeurs.

L'évolution récente des modalités de dépistage, encadrées par l'arrêté du 23 juin 2009 (cf annexe 3), a institué en première intention le dépistage combiné au premier trimestre ; à défaut le dosage des marqueurs sériques du deuxième trimestre est maintenu. Ces nouvelles dispositions renforcent l'implication nécessaire des médecins généralistes dans le devoir d'information et d'accompagnement des couples concernant le dépistage, car ils sont souvent les premiers sollicités pour les suivis de début de grossesse, et le dépistage peut maintenant être très précoce (11-13 SA).

Cette implication sera vraisemblablement plus renforcée, par la révision en cours de la loi dite de Bioéthique (en discussion actuelle à l'Assemblée Nationale).

Nous avons voulu savoir ce que les médecins généralistes, en charge de près du quart du suivi des grossesses, au moins au premier trimestre, connaissent de ce dépistage, et comment ils le réalisent.

Cette étude propose de faire un état des lieux du dépistage de la trisomie 21 parmi un échantillon de médecins généralistes du Loir-et-Cher.

LA TRISOMIE 21

1 GENETIQUE

La trisomie 21 se définit par la présence d'un chromosome 21 surnuméraire. C'est la seule trisomie complète d'autosome (*) viable à long terme. Le chromosome 21 porte 225 gènes, il constitue 2 à 3% du génome humain. Les mécanismes génétiques impliqués définissent plusieurs types de trisomies 21 :

1.1 La trisomie 21, libre, complète, et homogène :

La trisomie 21, libre, complète et homogène est la forme la plus fréquente de trisomie 21 (92 à 95% des cas).

Il existe trois chromosomes 21 indépendants dans toutes les cellules nucléées du sujet.

Le mécanisme de survenue est le plus souvent une non-disjonction méiotique d'un gamète, survenant lors de la méiose maternelle dans 80 à 90% des cas, ou lors de la méiose paternelle dans 10 à 20 % des cas aboutissant à un gamète disomique pour le chromosome 21. Il s'agit plus rarement d'une non-disjonction de la première mitose du zygote.

1.2 La trisomie 21, complète, par translocation robertsonienne :

La trisomie 21, complète, par translocation robertsonienne (*) concerne 3 à 5% des cas de trisomie 21. Le caryotype présente 46 chromosomes, le chromosome surnuméraire étant transloqué sur un autre chromosome acrocentrique.

Elle peut survenir *de novo*, ou être transmise par un parent porteur d'une translocation robertsonienne équilibrée.

1.3 La trisomie 21 en mosaïque :

La trisomie 21 en mosaïque est rare. Il existe une proportion variable de cellules normales et de cellules trisomiques 21 dans les tissus d'un même individu.

Le mécanisme est un accident mitotique survenant après la fécondation au cours des premières divisions du zygote. On retrouve alors une coexistence de clones cellulaires normaux et trisomiques 21. Plus la non-disjonction mitotique est tardive, moins le nombre de cellules trisomiques est élevé.

Un autre mécanisme possible est une correction post-zygotique (*) d'une trisomie 21 ; dans ce cas, plus le « sauvetage » est tardif, plus le nombre de cellules trisomiques 21 est élevé.

L'expression phénotypique et le retard mental sont très variables et impossibles à prévoir.

1.4 La trisomie 21 partielle :

La trisomie 21 partielle est de survenue rare. Rarement libre, il s'agit le plus souvent d'un déséquilibre issu d'une translocation réciproque parentale (*) ; elle peut aussi être le fruit d'un accident méiotique.

Le phénotype est en grande partie dû à la présence, en triple exemplaire, d'un segment distal du bras long du chromosome 21 : DCR (Critical Region Down Syndrome). Dans le cas d'une translocation réciproque avec un autre chromosome, le pronostic dépend aussi de l'autre chromosome impliqué.

1.5 La trisomie 21 en association avec une autre aneuploïdie :

La seconde aneuploïdie (*) est souvent une dysgonosomie (*) : (48, XXY, + 21), ou (48, XYY, + 21), ou (47, XXX, + 21). Il peut s'agir, plus rarement, d'une monosomie X (46, X, + 21) ou, très rarement, d'une aneuploïdie autosomique (trisomie 18). Les phénotypes des deux aneuploïdies sont souvent associés.

2 PHENOTYPE

Il associe un syndrome dysmorphique, caractérisé essentiellement par des anomalies crânio-faciales et des extrémités, un retard mental, des malformations, et une fréquence plus élevée de certaines pathologies non spécifiques à la trisomie 21.

2.1 La dysmorphie :

La dysmorphie associe différents signes qui confèrent aux personnes porteuses de trisomie 21 un faciès particulier : microcéphalie, nuque courte, large et plate, profil plat, visage rond, obliquité des fentes palpébrales en haut et en dehors, épicanthus (*), élargissement de la racine du nez, oreilles bas implantées et mal ourlées, microstomie, langue plicaturée et protruse, voûte palatine ogivale, dentition anarchique et de survenue retardée, tâches iriennes de Brushfield (*).

Concernant les membres, ils sont habituellement courts. Les mains sont larges et trapues, un pli palmaire transverse unique est fréquent (80% *versus* 1% de la population générale) (6). Les doigts sont courts, larges et hyperlaxes ; au cinquième doigt existe une clinodactylie avec brachymésophalangie. Il existe une hyperlaxité ligamentaire et articulaire. Les pieds sont larges, petits et plats, avec les deux premiers orteils très espacés (signe de la sandale) ; on peut retrouver une syndactylie des 2° et 3° orteils, des pieds-bot.

Le rachis présente aussi des aspects caractéristiques : un retard statural et une scoliose sont fréquents, ainsi qu'une instabilité voire une sub-luxation atloïdo-axoïdienne.

2.2 Le retard mental :

Le retard mental est constant mais, comme dans la population générale, variable suivant les sujets. En période préscolaire, le QI (*) est de l'ordre de 50 avec des extrêmes allant de 20 à 100 (7), puis il diminue après la première décennie, atteignant un plateau à la fin de l'adolescence (8). Vers l'âge de 20 ans, le QI médian est d'environ 40, avec des valeurs extrêmes de 20 à 70 (7).

2.3 Les malformations :

Les malformations cardiaques, digestives, rénales, ophtalmologiques, auditives seront détaillées dans les chapitres suivants « prise en charge » (p.19) et « dépistage » (p.30).

2.4 Les pathologies fréquemment associées :

Les pathologies sont représentées par les dysthyroïdies, le diabète, certaines pathologies hématologiques, l'épilepsie ; elles seront détaillées elles-aussi dans le chapitre prise en charge (p.19).

3 EPIDEMIOLOGIE

La trisomie 21 est la plus fréquente des anomalies chromosomiques, et la première cause d'arriération mentale.

Son incidence, très fortement liée à l'âge maternel, est de 1/600 à 1/650 naissances vivantes, variant de 1/2 000 à l'âge de 20 ans à 1/50 à l'âge de 45 ans.

En région parisienne, elle a affecté 7,1 / 10 000 naissances vivantes durant la période 2001-2005 (9).

En majorité, les zygotes trisomiques 21 (70 à 80%) n'arrivent pas à terme et sont à l'origine de fausses-couches spontanées, le plus souvent très précoces (6).

Du fait de l'augmentation de l'âge des femmes à la maternité (âge moyen de 26 ans en 1978, 30 ans en 2005), la prévalence totale de la trisomie 21 (enfants nés vivants et interruptions de grossesse) a évolué de 14 / 10 000 en 1978 à 23 / 10 000 en 2005 (10).

Cependant, en raison des politiques de dépistage et diagnostic prénataux (la sensibilité du diagnostic prénatal de la trisomie 21 a été de 78% en 2005) et de la fréquence des IMG (*) en cas de diagnostic prénatal de trisomie 21 fœtale (95% des grossesses diagnostiquées trisomiques 21 ont été interrompues sur la période 2001-2005)(10), la prévalence de la trisomie 21 à la naissance (enfants nés vivants) est passée de 14/10 000 en 1978 à 5,1/10 000 en 2005 (10).

4 LA PRISE EN CHARGE

Bien qu'elle ne soit pas l'objet de cette étude, il apparaît important de la développer ici car :

- elle constitue, en cas de diagnostic prénatal de trisomie 21, l'alternative à l'IMG (*) qui n'est pas la seule issue au diagnostic et au dépistage.
- sa qualité engage directement le pronostic médical, la qualité de vie et la capacité d'intégration sociale des personnes ayant d'une trisomie 21.
- les difficultés et obstacles auxquels se heurtent les familles des personnes ayant une trisomie 21 (et plus largement un handicap, notamment un handicap mental ou psychiatrique), en particulier aujourd'hui en France, influencent à l'évidence les comportements et décisions en prénatal.

4.1 INTERVENTIONS MEDICALES :

4.1.1 *Pathologies à dépister :*

Environ 50% des enfants ayant une trisomie 21 sont porteurs de malformations cardiaques (8), qui constituent la plus fréquente cause de décès (SMOR * = 29,1) (11). Les lésions les plus fréquentes sont les canaux atrio-ventriculaires (45% des nouveau-nés ayant une trisomie 21), les CIV (*) (35%), les CIA (8%), les persistance du canal artériel (7%), les tétralologies de Fallot (4%). Leur dépistage comprend au minimum une échocardiographie, les symptômes d'une cardiopathie pouvant être absents, ou masqués par une résistance vasculaire pulmonaire. Les adolescents et jeunes adultes ayant une cardiopathie non connue peuvent développer des prolapsus de la valve mitrale (46%) (8) et des fuites aortiques (17%) (8). La plupart des experts recommande une évaluation cardiaque des seuls adultes présentant des signes cliniques d'atteinte valvulaire, mais certains recommandent un second examen cardiaque systématique de tous les jeunes adultes.

La prise en charge des déficits auditifs est une part importante du suivi médical. Ces déficits concernent 38% à 78% des personnes ayant une trisomie 21 (8) ; il s'agit de troubles de perception, de transmission, ou mixte. Leur prise en charge associe le traitement médical des otites moyennes, des interventions chirurgicales (pose d'aérateurs trans-tympaniques, amygdalectomie, adénoïdectomie), une éducation orthophonique, des méthodes de communication par signes, des appareillages auditifs et des implants cochléaires.

Le suivi ophtalmologique des enfants devrait commencer à la naissance, ou tout au moins avant l'âge de six mois, afin d'identifier les ophtalmopathies congénitales telles que la cataracte (qui peut être diagnostiquée en prénatal par l'échographie) ou le glaucome. La fréquence des ophtalmopathies augmente avec l'âge : elles concernent environ 38% des enfants de moins de 1 an, et 80% des 5-12 ans. Les anomalies les plus fréquentes chez les enfants sont des troubles de la réfraction (35-76%) (8), des strabismes (27-57%) (8), et des nystagmus (20%) (8). D'autres troubles tels que des opacités cristalliniennes et kératocones (*) peuvent se développer plus tard. C'est pourquoi le suivi ophtalmologique devrait être poursuivi annuellement.

4.1.2 Pathologies à prévenir :

La prévention de l'obésité est un objectif important. Les personnes ayant une trisomie 21 ont un métabolisme de base inférieur à celui des autres sujets, qui contribue à une fréquence accrue de l'obésité. Classiquement, les nourrissons ont un faible poids comparativement à leur taille, puis progressivement s'équilibrent, et développent fréquemment un surpoids à partir de l'âge de 3-4 ans. A partir de l'âge de 2 ans, un programme incluant un régime alimentaire adapté (favorisant les aliments nutritifs riches en fibres et pauvres en graisses), des activités physiques et sociales doit être mis en œuvre. Chez les adultes, un indice de masse corporelle diminué est corrélé à une meilleure qualité de vie, particulièrement dans l'épanouissement relationnel et social (8).

Les apports alimentaires doivent être moins caloriques que les apports journaliers recommandés, mais inclure une quantité suffisante de calcium et vitamine D, les adultes ayant une trisomie 21 présentant une masse osseuse inférieure à celle des autres sujets (8).

Par ailleurs, des soins dentaires associant brossage régulier des dents et examens dentaires semestriels sont indiqués en prévention des maladies parodontales, et des pertes de dents associées à ces maladies, et qui atteignent pratiquement tous les sujets ayant une trisomie 21 (probablement du fait d'un déséquilibre de la flore buccale).

4.1.3 *Autres pathologies :*

Hypothyroïdie et maladie coeliaque sont fréquentes en cas de trisomie 21, elles peuvent être asymptomatiques, dans certains cas leurs symptômes peuvent se confondre avec ceux de la trisomie 21, c'est pourquoi leur dépistage est recommandé.

4.1.3.1 L'hypothyroïdie

Sa prévalence est de 1/400 parmi les nouveau-nés ayant une trisomie 21, *versus* 1/4 000 dans la population générale (8), puis elle augmente avec l'âge et concerne environ 15% des individus ayant une trisomie 21. D'autre part les symptômes de l'hypothyroïdie peuvent se développer très lentement et être difficiles à distinguer de ceux de la trisomie 21 elle-même. C'est pourquoi un dépistage précoce à la naissance, puis à l'âge de 6 mois et ensuite annuel est recommandé.

4.1.3.2 La maladie coeliaque

Elle pourrait concerner 4,6 à 7,1% des personnes ayant une trisomie 21 (8). Chez les individus présentant des symptômes de la maladie, un retard au diagnostic de 3 à 8 ans en moyenne a été rapporté. Elle est souvent responsable d'un retard de croissance en taille et poids, mais ce retard de croissance ne doit pas constituer la seule indication des tests de diagnostic (dosage d'anticorps sériques et biopsies digestives), et le dépistage de la maladie coeliaque devrait concerner tous les sujets ayant une trisomie 21.

4.1.3.3 Autres pathologies fréquentes

Différents troubles tels que l'arthrite (1% à 2% des enfants et adolescents ayant une trisomie 21), la subluxation atloïdo-axoïdienne (13% des personnes ayant une trisomie 21 ont une augmentation de l'espace atloïdo-axoïdien ; 2% d'entre eux développent des symptômes de compression médullaire cervicale), le diabète sucré (au moins 1% des enfants et adolescents ayant une trisomie 21), l'épilepsie (8% des personnes ayant une trisomie 21) certaines leucémies, l'apnée du sommeil surviennent plus fréquemment en cas de trisomie 21 que dans la population générale, mais pas suffisamment pour justifier un dépistage systématique (8).

Par ailleurs les troubles cutanéomuqueux sont plus fréquents en cas de trisomie 21, tels que hyperkératose palmo-plantaire, xérose, dermatite séborrhéique, fissure de la langue, langue en carte de géographie, folliculites, dermatite atopique, infections fongiques cutanées et unguéales, vitiligo, alopecie (8).

Des problèmes orthopédiques peuvent nécessiter une prise en charge orthopédique et/ou podologique : hanches en rotation externe, genoux en flexion et en valgus, tibias en rotation externe, pied plat en valgus et pronation, hallux valgus, déformation des orteils en marteau, fasciite plantaire.

Des troubles psychiatriques sont plus fréquents en cas de trisomie 21 que dans la population générale, mais moins fréquents qu'en cas de retard mental d'une autre cause ; environ 17,6% des jeunes de moins de 20 ans ayant une trisomie 21 présentent des troubles psychiatriques, le plus souvent des troubles du comportement (syndrome d'hyperactivité avec déficit de l'attention, comportement opposant, ou agressif) ; chez les adultes il s'agit souvent de syndromes dépressifs et comportements agressifs. L'hypothèse d'un syndrome autistique ne doit pas être oubliée, il pourrait concerner 7% des personnes ayant une trisomie 21, et le retard au diagnostic est fréquent (8).

Les pathologies neurodégénératives telles que la maladie d'Alzheimer se développent habituellement au cours de la cinquième décennie ; des signes de maladie d'Alzheimer sont notés chez environ 75% des personnes ayant une trisomie 21 à l'âge de 60 ans ; il s'agit souvent de crises d'épilepsie, changements de personnalité, signe neurologique focal, apathie, perte d'habileté dans la conversation. Avant de retenir ce diagnostic, il convient d'écartier toute pathologie curable telle qu'un syndrome dépressif ou une hypothyroïdie (8).

4.2 INTERVENTIONS PARAMÉDICALES :

4.2.1 La kinésithérapie :

Précoce, elle aide l'enfant dans sa tonification et dans le développement neuro-moteur. Elle évite l'acquisition de mouvements délétères pour les articulations du fait de l'hyperlaxité (comme par exemple le passage de la position « plat-ventre » à « assis » par le grand-écart). Le travail de tonification se poursuit au-delà de l'âge de la marche et même encore à l'adolescence. Il s'accompagne d'un travail sur l'équilibre.

4.2.2 L'orthophonie :

L'orthophonie accompagne l'enfant dans la mise en place de la communication et plus particulièrement dans le développement du langage et de la parole. Afin de favoriser la communication et pour pallier le retard de langage, un support tel que le Français signé (*) peut être utilisé. (Ces signes seront spontanément abandonnés par l'enfant lors de l'acquisition des mots).

Kinésithérapie et orthophonie peuvent chacune intervenir pour la tonification bucco-faciale, avec des conséquences bénéfiques sur la parole, mais aussi la mastication et la déglutition.

4.2.3 La psychomotricité :

La psychomotricité permet d'accompagner l'enfant dans ses interactions physiques et émotionnelles avec son environnement (développement du schéma corporel, tonification,...).

4.2.3 La scolarisation :

Au Royaume-Uni, une étude a montré que l'intégration à l'école maternelle et primaire permet aux enfants ayant une trisomie 21 d'acquérir la lecture et l'écriture (12). Dans une classe traditionnelle, l'enfant est porté par la dynamique du groupe et le contact avec ses camarades lui permet de se construire. La scolarisation dans une classe ordinaire, associée à un programme personnalisé (par exemple prise en charge par un orthophoniste) permet d'obtenir des progrès considérables du langage, du comportement psychomoteur et des résultats scolaires.

4.3 EFFICACITE :

L'impact de l'amélioration de l'accueil des enfants ayant une trisomie 21 au cours des dernières décennies est manifeste :

- l'espérance de vie des personnes ayant une trisomie 21 a augmenté, la mortalité médiane passant de 25 ans en 1983 à 49 ans en 1997 (11).
- le QI (*) a augmenté en moyenne de 20% au cours des trente dernière années (13).
- l'intégration, en milieu scolaire puis dans le monde du travail progresse lentement.

4.4 OBSTACLES A L' ACCUEIL DES PERSONNES AYANT UNE TRISOMIE 21 :

En dépit des évolutions précédemment décrites, la trisomie 21 conserve en France une très faible acceptabilité sociale, comme en attestent les chiffres :

- de 2001 à 2005, 95% des cas de trisomie 21 diagnostiquées en prénatal ont donné lieu à 1 IMG (10).
- selon deux études anciennes réalisées entre 1984 et 1990 (14), 20 % des nouveau-nés trisomiques sont abandonnés à la naissance.

Quels facteurs peuvent expliquer ce refus d'accueillir les personnes atteintes d'une trisomie 21 ?

En premier lieu l'attitude de la société à l'égard des personnes handicapées mentales, et des personnes trisomiques en particulier, éclairée par un rapport de la Cour des Comptes (15) qui révèle de nombreuses lacunes des institutions : listes d'attentes pour l'accueil des personnes handicapées en établissement spécialisé exagérément longues, intégration scolaire insuffisante, absence de cadre législatif relatif au vieillissement des personnes handicapées mentales, absence de recherche thérapeutique publique pour la trisomie 21 ; ce manque de moyens et d'investissements peut générer un sentiment d'abandon des familles par la société, et expliquer leurs angoisses quant au devenir de leurs proches handicapés. Dans ce contexte, le dépistage pourrait même avoir un effet pervers, les personnes trisomiques risquant d'être considérées comme un échec du dépistage et non comme des patients nécessitant des soins adaptés.

D'autre part, la trisomie 21 semble être parmi les handicaps mentaux, une pathologie plus stigmatisante que les autres : d'autres pathologies prénatales, comme par exemple la grande prématurité liée à une extraction fœtale très précoce pour RCIU (*) ou souffrance fœtale, compromettent bien davantage le pronostic neurologique et sensoriel que la trisomie 21 ; il est pourtant rare que les parents sollicitent une IMG dans cette situation (16).

La position même des autorités sanitaires françaises a été et demeure ambivalente : l'intérêt économique du dépistage prénatal est clairement établi. Il a coûté en 1999, 100 millions d'euros, ce qui est infiniment moindre que le coût de la prise en charge des personnes trisomiques. Cependant, la France, contrairement à d'autres pays, a dès le début, refusé cet argument pour le justifier. La plupart des pays (en particulier ceux de culture anglo-saxonne) considérait que le diagnostic prénatal était socialement acceptable dès l'âge de 35 ans parce que c'était l'âge maternel à partir duquel le coût du dépistage était équilibré par les économies réalisées en diminuant le nombre d'enfants trisomiques.

La France a choisi de ne le proposer qu'à partir de l'âge de 38 ans, âge auquel le nombre de fœtus trisomiques 21 dépistés est à peu près égal au nombre de fausses couches provoquées par le prélèvement fœtal (17). Cette conception, qui accorde la même valeur symbolique au fœtus trisomique qu'on avorte et au fœtus sain que l'on perd (17), est en contradiction avec les déficits de moyens pour l'accueil des personnes ayant une trisomie 21 et le financement de la recherche de traitement de la trisomie 21.

Il existe bien d'autres facteurs qui participent au choix d'une IMG (*) en cas de trisomie 21 fœtale, en particulier des mécanismes psychologiques, les informations délivrées aux parents... La question n'est pas d'expliquer ou justifier ce choix, qui appartient aux parents et ne peut être l'objet d'aucun jugement, mais de savoir quel choix est offert. Idéalement, la société garantirait un accueil de qualité aux personnes atteintes de trisomie 21 et à leurs parents la quiétude de savoir que l'avenir de leur enfant (qui deviendra probablement un adulte dépendant et leur survivra), sera assumé par elle.

5 DIAGNOSTIC PRENATAL

Le diagnostic prénatal est fondé sur l'établissement du caryotype fœtal, à partir du prélèvement de cellules fœtales.

Actuellement, les cellules fœtales ne sont accessibles que par amniocentèse, prélèvement de villosités chorales ou prélèvement de sang fœtal, méthodes invasives entraînant un risque pour la grossesse (principalement des pertes fœtales dans 1% des cas pour chacune de ces techniques) (18).

Le choix de la technique de prélèvement dépend du terme de la grossesse, du risque évalué de trisomie 21, et de la préférence de la femme.

Au premier trimestre, prélèvement de villosités chorales et amniocentèse sont possibles, cependant l'amniocentèse avant 15 SA devrait être abandonnée en raison du haut risque de fausse-couche provoquée.

L'amniocentèse peut être pratiquée jusqu'à la fin de la grossesse.

Le prélèvement de villosités chorales est donc indiqué au premier trimestre en cas de risque élevé de trisomie 21 à l'issue du dépistage ; un risque supérieur à 1/100 peut le justifier ; pour un risque évalué entre 1/100 et 1/250, il apparaît raisonnable de réaliser une amniocentèse à partir de 15 SA, mais ce choix appartient à la patiente dans les limites de ce qu'autorisent les techniques de prélèvement et après explication des risques et des bénéfices de chacune de ces techniques.

Le prélèvement de sang fœtal peut être mis en œuvre à partir de 20 – 22 SA, et jusqu'à la fin de la grossesse (période à laquelle il doit être utilisé avec discernement car des anomalies aiguës du rythme cardiaque fœtal peuvent survenir dans les suites immédiates du geste, pouvant imposer une césarienne en urgence). Il peut trouver son indication par exemple dans la découverte de signes échographiques d'appel à 22 SA, permettant un diagnostic plus rapide.

Dans tous les cas, la méthode de prélèvement est choisie en accord avec la patiente.

L'étude des cellules fœtales (ou de l'ADN fœtal, dans d'autres indications que la réalisation du caryotype) circulant dans le sang maternel apparaît comme une technologie émergente et pleine de promesses mais dont l'application clinique dans le dépistage ou le diagnostic nécessite encore de nombreux développements (19).

LE DEPISTAGE

Pour identifier les fœtus atteints de trisomie 21, le diagnostic prénatal, fondé sur l'établissement du caryotype fœtal à partir de cellules fœtales, s'est développé il y a une trentaine d'années. Toutefois, en raison des risques associés aux techniques de prélèvement de cellules fœtales (pertes fœtales essentiellement), du nombre limité de laboratoires de cytogénétique et du coût des examens, le diagnostic prénatal de la trisomie 21 n'a été proposé de façon systématique à aucune femme enceinte dans aucun pays, et c'est le dépistage prénatal qui a alors été développé. Il vise à fournir aux femmes et aux couples qui le souhaitent les éléments d'information les plus objectifs sur le niveau de risque de trisomie 21 fœtale de la grossesse en cours. Il comprend l'ensemble des techniques qui permettent de distinguer les femmes à risque élevé, à qui un geste à visée diagnostique sera proposé, des femmes à bas risque (20).

Un résultat supérieur au seuil de risque choisi n'indique pas la présence d'un fœtus atteint mais ouvre la possibilité, dans le cadre de la prise en charge par l'Assurance Maladie en France, de réaliser le diagnostic par l'étude du caryotype fœtal.

Depuis le début des années 1970, les pays développés ont mis en place différentes politiques d'accès au diagnostic prénatal de la trisomie 21. Initialement fondées sur l'âge maternel, ces politiques ont ensuite évolué à la suite de la découverte de différents marqueurs dans le sang maternel et de l'identification de signes échographiques permettant l'élaboration de nouvelles stratégies de dépistage plus performantes (20).

1 LES OUTILS :

1.1 L'âge maternel :

Les anomalies chromosomiques affectent presque un nouveau-né sur 200, 7% des mort-nés et 60% des fausses-couches spontanées (21). Leur facteur de risque quasi-exclusif est le vieillissement maternel. L'augmentation des non-disjonctions chromosomiques croît exponentiellement avec l'âge maternel, l'augmentation étant très rapide après 35 ans (cf annexe 4).

Tous les pays européens et, plus largement tous les pays développés, ont adopté, dès la fin des années 70, une politique de dépistage basée sur la proposition d'amniocentèse ou de choriocentèse à toute femme âgée de 35 ans ou plus, cette limite étant de 38 ans en France et en Italie, 36 ans aux Pays-Bas. Sauf en France, les différences de seuils retenus ne sont pas logiquement liées à des différences dans les prévalences de la trisomie 21 et n'ont d'autre rationalité que politique et économique (21).

Dans la plupart des pays, les femmes plus jeunes ont pu avoir accès à l'examen à condition de le payer et à condition que le laboratoire accepte de le réaliser. L'attitude des laboratoires dépendait dans ce domaine de leur degré de saturation, ce qui induit une très forte inégalité géographique et sociale dans l'accès à l'examen. Ces caryotypes, dits « de convenance », ont représenté longtemps une part non négligeable de l'activité des laboratoires (21). La diffusion de la pratique du caryotype fœtal chez les femmes de 38 ans et plus s'est faite lentement et progressivement ; en 1980, soit 10 ans après la mise au point de la technique, seulement 14% des femmes de 38 ans et plus avaient recours à un diagnostic anténatal, et, en 1990, moins de 60% des femmes de ce groupe d'âge à haut risque en bénéficiaient (21).

Cependant, la restriction du diagnostic prénatal à l'âge maternel élevé est un non-sens car **70% des enfants portant une trisomie 21 naissent de mères âgées de moins de 35 ans** (22).

C'est pourquoi d'autres stratégies ont été explorées, en premier lieu les marqueurs sériques maternels et le risque combiné.

1.2 Les marqueurs sériques :

Dans le cas de la trisomie 21, les marqueurs sériques pourraient être le reflet du dysfonctionnement placentaire, qui modifierait les concentrations de certaines substances dans le sang maternel ; mais ceci sans aucune certitude absolue.

Le principe du dépistage de la trisomie 21 fœtale par les marqueurs sériques maternels est de calculer un risque individuel de trisomie 21 en pondérant le risque lié à l'âge maternel par un facteur de correction lié aux concentrations de ces substances dosées dans le sang maternel (23).

En 1984, Merkatz a ouvert la voie au dépistage des anomalies chromosomiques par les marqueurs sériques en rapportant le cas d'un enfant atteint de trisomie 18 et d'une série d'enfants atteints de trisomie 21 dont les mères avaient eu des taux sériques anormalement bas d'AFP (*) (24).

En 1987, Bogard et al ont montré une élévation des taux sériques d'hormone choriogonadotrope (hCG) chez les femmes enceintes d'un enfant trisomique 21 (25).

En 1988, Canick et al ont ensuite décrit l'intérêt de l'oestriol non-conjugué (uE3-unconjugated estriol), dont les taux sériques sont abaissés chez les femmes attendant un enfant atteint de trisomie 21 (26). La même année, Wald et al ont mis au point un modèle mathématique permettant un calcul de risque combiné prenant en compte l'âge maternel et les valeurs des trois marqueurs sériques AFP, uE3 et hCG(27).

1.2.1 Les marqueurs sériques du deuxième trimestre :

Historiquement, ils ont été les premiers marqueurs utilisés dans la population générale, c'est pourquoi ils sont décrits en premier lieu.

Actuellement, quatre marqueurs sériques sont utilisés au deuxième trimestre, entre 14 et 17 SA+ 6 jours : AFP, hCG, fraction beta libre de l'hCG, estriol. Le dosage de ces marqueurs est associé à l'âge maternel pour le calcul du risque. Le « double test » comprend le dosage de la fraction libre de la béta-HCG et de l'AFP ; le « triple test » comprend le dosage de l'HCG totale ou de la béta-HCG, de l'AFP et de l'estriol non conjugué (uE3). Une revue de 17 larges études prospectives évaluant ces marqueurs sériques a montré un taux de détection de 60-70% pour un taux de faux-positifs de 5% (28).

De l'arrêté du 27 mai 1997 à celui du 23 juin 2009, le dépistage de la trisomie 21 par les marqueurs sériques au cours du deuxième trimestre de la grossesse devait être proposé systématiquement à toutes les femmes enceintes. Le développement des marqueurs sériques du premier trimestre a fait évoluer les pratiques et la législation.

1.2.2 Les marqueurs sériques du premier trimestre :

Au cours du premier trimestre de la grossesse, deux sont performants : la PAPP-A (*) et la beta-HCG libre. En cas de trisomie 21 fœtale, les concentrations sériques maternelles de PAPP-A sont basses (la moyenne de la multiple de la médiane (MoM) (*) étant de 0,4) et celles de la béta-HCG libre élevées (la moyenne de la MoM étant de 1,8). Combiné à l'âge maternel, le dosage de la PAPP-A et de la béta-HCG libre donne un taux de détection de 60% pour un taux de faux-positifs de 5% (29).

1.3 Les signes échographiques :

1.3.1 *La clarté nucale :*

correspond à l'espace situé entre la peau et les tissus mous recouvrant la nuque du fœtus. L'hyperclarté nucale est liée à une accumulation de liquide dans cet espace sous-cutané, pouvant être en rapport avec un retard de résorption du système lymphatique ou une compression médiastinale. Elle est maintenant identifiée comme un marqueur d'aneuploïdie et particulièrement de trisomie 21, mais aussi de cardiopathie fœtale, et de nombreux syndromes génétiques (30). Sa mesure échographique, associée à la longueur crânio-caudale de l'embryon ou du fœtus et à l'âge maternel pour le calcul du risque, est maintenant bien codifiée et accessible au contrôle de qualité (cf annexe 5). Sous réserve de ces conditions de terme et de technique, cette mesure permet, selon les séries, de dépister une anomalie chromosomique avec une sensibilité variant entre 29% et 100% pour un taux de faux-positifs de 5% (31).

1.3.2 *Les autres signes échographiques :*

Découlent directement des malformations et des caractères dysmorphiques précédemment cités :

- Croissance : fémur court, humérus court ;
- Extrémité céphalique : profil plat, hypoplasie des os propres du nez, prognatisme, langue protruse, hypertélorisme (*), aspect joufflu, oreilles mal ourlées, fentes palpébrales mongoloïdes, kystes des plexus choroïdes, hydrocéphalie ;
- Signes cardiaques : canal atrio-ventriculaire, communication inter-ventriculaire, communication inter-auriculaire, épanchement péricardique ;
- Extrémités : clinodactylie (*) et/ou brachymésophalangie (*) de l'auriculaire, syndactylie, écart marqué entre les 1° et 2° orteils, pied-bot, malposition du pied ;

- Signes digestifs : intestin hyperéchogène, sténose duodénale, ascite, atrésie de l'œsophage, omphalocèle, hernie diaphragmatique, situs inversus ;
- Autres : hydramnios, hyperactivité fœtale ou hypotonie fœtale, artère ombilicale unique.

2 LES STRATEGIES :

Depuis le milieu des années 1990, différentes stratégies de dépistage de la trisomie 21 ont été envisagées, étudiées et proposées, dans le but d'améliorer la performance du dépistage (20).

2.1 Le dépistage combiné par mesure de la clarté nucale et des marqueurs sériques (PAPP-P (*) et fraction libre de la bêta-HCG) au premier trimestre

Le taux de détection varie entre 73% et 100% et le taux de faux-positifs de 2,1% à 9,4% selon le seuil de risque choisi et la structure d'âge de la population de l'étude. En tenant compte des incertitudes liées aux pertes fœtales spontanées survenant entre les premier et deuxième trimestres de la grossesse, la performance du dépistage combiné au premier trimestre apparaît ainsi supérieure à celle reposant sur la dosage des marqueurs sériques du deuxième trimestre (double ou triple test). Cette stratégie a l'avantage de permettre éventuellement un diagnostic prénatal dès le premier trimestre de la grossesse, grâce notamment au prélèvement de villosités chorales. Cette stratégie peut permettre aussi de dépister précocement d'autres anomalies chromosomiques (trisomie 13, trisomie 18, syndrome de Turner), certaines malformations anatomiques, notamment cardiaques, et ouvre la voie au dépistage de certaines complications obstétricales.

En revanche, la performance de cette stratégie peut être diminuée par le problème de reproductibilité de la mesure de la clarté nucale, ce qui justifie la mise en œuvre d'une démarche d'assurance qualité. D'autre part, la performance du dépistage combiné au 1^o trimestre est soumise à des contraintes temporelles : du fait de la variation des concentrations des marqueurs sériques et de celle de l'épaisseur de la clarté nucale en fonction de l'âge gestationnel, ce dépistage ne peut être utilement réalisé qu'entre 11 SA et 13 SA + 6 jours ; cela implique des contraintes en terme d'organisation, **l'implication des médecins généralistes dans le suivi des grossesses** et une prise en charge différente pour les femmes se présentant tardivement à la première consultation de grossesse. Par ailleurs, l'identification précoce des grossesses de fœtus portant une trisomie 21 confronte les femmes et les couples à une décision concernant une IMG (*), alors qu'un certain nombre de ces grossesses se seraient spontanément interrompues (d'un autre côté, cela permet de connaître l'étiologie de pertes fœtales, considérées comme tardives au-delà de 12 SA). Enfin, la mise en place de cette stratégie fait perdre le bénéfice du dépistage des défauts de fermeture du tube neural grâce au dosage de l'AFP au deuxième trimestre. Cependant, le diagnostic de ces défauts de fermeture du tube neural est accessible à l'échographie.

2.2 Dépistage séquentiel indépendant par mesure de la clarté nucale, suivie du dosage des marqueurs sériques au deuxième trimestre et calcul du risque n'intégrant pas l'ensemble des données

Cette stratégie n'est pas recommandée, car bien qu'aboutissant à des taux de détection élevés, elle conduit à des taux d'amniocentèse importants.

2.3 Dépistage intégré par mesure de la clarté nucale et des marqueurs sériques au premier trimestre et mesure des marqueurs sériques au deuxième trimestre, sans révélation des résultats du dépistage du premier trimestre et calcul du risque intégrant les résultats de l'ensemble des marqueurs au deuxième trimestre

C'est la stratégie qui possède les performances les plus élevées, avec un taux de détection entre 90 et 95 % pour un taux de faux-positifs entre 2,6 et 5%. Elle a en outre l'avantage de prendre en compte, à l'issue de la séquence des tests de dépistage, les pertes fœtales spontanées. Elle permet, comme le dépistage combiné du premier trimestre, de dépister certaines autres anomalies chromosomiques (trisomies 13 et 18, syndrome de Turner), certaines malformations anatomiques et complications obstétricales, et des défauts de fermeture du tube neural. Elle présente cependant plusieurs inconvénients : outre les difficultés communes au dépistage combiné du premier trimestre, elle fait perdre l'avantage de la précocité d'accès au diagnostic prénatal. C'est également une stratégie longue, imposant la réalisation de deux séquences de tests de dépistage, elle peut donc susciter une moindre préférence de la part des femmes, et du fait de sa complexité, elle expose au risque de pertes de vue entre les deux séquences. Reposant sur la rétention d'information sur le risque de trisomie 21 à l'issue des tests de dépistage du premier trimestre, elle pose également des problèmes éthiques, et ne permet pas, en particulier, de garantir le respect du principe fondamental d'autonomie de la personne.

2.4 Dépistage séquentiel en deux étapes par mesure de la clarté nucale, plus ou moins mesure des marqueurs sériques au premier trimestre, suivies de la mesure des marqueurs sériques au deuxième trimestre, avec révélation des résultats du premier trimestre, et calcul du risque intégrant les résultats de l'ensemble des marqueurs au deuxième trimestre

Le taux de détection varie de 90 à 95 % pour un taux de faux-positifs de 5%. Cette stratégie présente l'avantage de prendre en compte partiellement les pertes fœtales spontanées survenant entre les premier et deuxième trimestres de la grossesse, et offre les mêmes bénéfices complémentaires en termes de dépistage prénatal que la stratégie de dépistage combiné (dépistage précoce d'autres anomalies chromosomiques (trisomies 13 et 18, syndrome de Turner), dépistage de certaines malformations anatomiques et dépistage des défauts de fermeture du tube neural par dosage de l'AFP (*) au deuxième trimestre). En revanche, reposant sur la mesure de la clarté nucale au premier trimestre, cette stratégie est confrontée aux mêmes difficultés que le dépistage combiné au premier trimestre, impliquant la mise en place d'un système d'assurance qualité, et supposant le respect de la même fenêtre temporelle. Par ailleurs ce dépistage séquentiel en deux temps n'assure l'avantage d'une plus précocité du diagnostic prénatal que pour une partie des femmes, celles considérées à haut risque à l'issue de la mesure de la clarté nucale et/ou du dosage des marqueurs sériques du premier trimestre. De plus, sa performance n'est optimale que si l'ensemble des femmes réalise les tests de dépistage aux premier et deuxième trimestres. Dans ce cas, cette stratégie, se déroulant sur deux trimestres, est confrontée à un même problème d'acceptabilité que le dépistage intégré. Enfin, la complexité de cette stratégie expose les femmes à des difficultés de compréhension du processus et de l'information sur le risque de trisomie 21 calculé.

2.5 Dépistage séquentiel conditionnel par mesure de la clarté nucale, plus ou moins dosage des marqueurs sériques au premier trimestre et mesure des marqueurs sériques au deuxième trimestre, avec détermination des seuils de décision au premier et au deuxième trimestre en fonction du niveau de risque intermédiaire

Cette stratégie présente en théorie les bénéfices les plus importants : ses performances modélisées estiment un taux de détection de 85 à 90% pour un taux de faux-positifs de 1 à 3%. Elle permet de limiter à un faible pourcentage de femmes la nécessité de réaliser le dosage des marqueurs sériques du deuxième trimestre. Elle permet donc de conserver la précocité du diagnostic prénatal, et la rapidité du processus pour la majorité des femmes. Cependant, cette stratégie est la plus complexe à organiser, et la plus difficile à comprendre. De plus, l'absence d'étude en population générale ne permet de conclure avec assurance à son sujet.

En France, les pratiques sont règlementées par l'arrêté du 23 juin 2009 qui indique en première intention le dépistage combiné du premier trimestre, à défaut le dépistage séquentiel intégré du deuxième trimestre, à défaut le dépistage par les marqueurs sériques du deuxième trimestre.

	Marqueurs sériques 1° trimestre	Echographie 1° trimestre	Marqueurs sériques 2° trimestre
1° intention	x	x	
2° intention		x	x
3° intention			x

ETUDE CHEZ 50 MEDECINS GENERALISTES
DU LOIR-ET-CHER

1 METHODE ET MOYENS

1.1 PRINCIPE DE L'ETUDE :

un questionnaire comportant 12 items, dont certains ouverts, a été élaboré a l'attention des médecins généralistes, dans le but de :

- déterminer certaines caractéristiques de la population de l'échantillon de médecins généralistes interrogés
- connaître leur opinion concernant le dépistage de la trisomie 21
- évaluer leurs connaissances concernant le dépistage de la trisomie 21 pendant la grossesse, le principe du calcul du risque combiné, l'évolution récente des dispositions de ce dépistage.

1.2 CHOIX DE L'ECHANTILLON :

Parmi l'ensemble des 261 médecins exerçant la médecine générale libérale dans le Loir-et-Cher en 2010, ceux ayant adressé au moins une femme enceinte au centre hospitalier de Blois au cours des deux années précédent l'étude ont été « pré-sélectionnés », soit 105 praticiens, puis un choix aléatoire informatique a retenu 50 d'entre eux.

Parmi ces 50 médecins généralistes « sélectionnés » pour l'étude, 7 ont refusé de répondre au questionnaire, 1 avait cessé son activité libérale, 1 a déclaré ne pas suivre de grossesse et 8 n'ont pas été joignables, soit 17 de ces médecins n'ont pas participé à l'étude.

17 autres médecins ont donc à nouveau été choisis de façon aléatoire par informatique parmi les 105 praticiens « pré-sélectionnés », de sorte à obtenir un échantillon de 50 médecins participant à l'étude.

1.3 RECUEIL DES DONNEES :

Un questionnaire (cf annexe 6) a été adressé par courrier à chaque médecin participant, puis le recueil des réponses s'est fait par conversation au téléphone pour la plupart des participants, 9 d'entre eux ayant spontanément répondu par courrier.

Le recueil des données s'est effectué de janvier 2010 à mai 2010.

1.4 LIMITES DE L'ETUDE :

D'une part en raison de ses modalités de constitution (17 non-réponses, dont 7 refus de participation), nous ne prétendons pas que l'échantillon soit représentatif de la population des médecins généralistes du Loir-et-Cher, ni les résultats de l'étude extrapolables au département.

Par ailleurs, l'étude a été réalisée peu de temps après la mise en place du dépistage combiné au premier trimestre, ce qui a pu générer un flou dans les réponses à certaines questions de l'étude, et que l'interprétation des résultats doit prendre en compte.

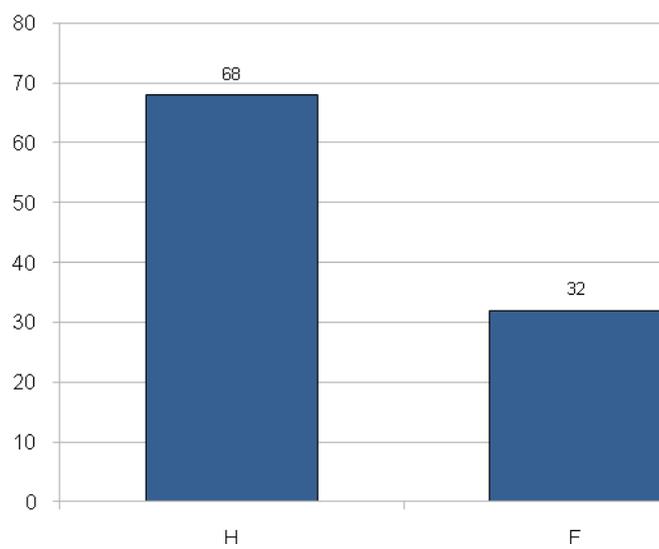
2 RESULTATS

Vous êtes :

- un homme : 34 (68%)

- une femme : 16 (32%)

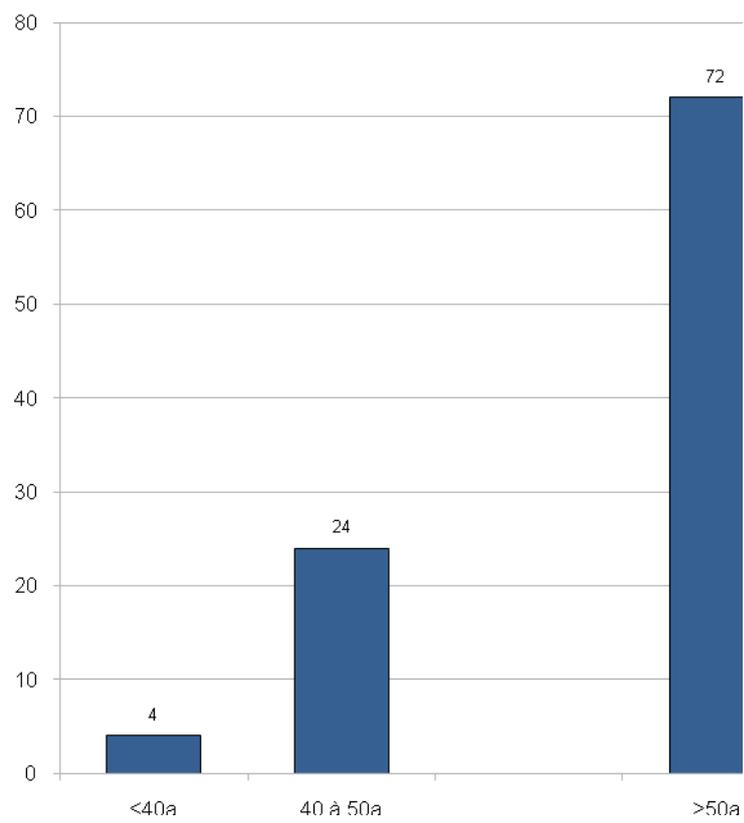
répartition selon le sexe en % des MG



Vous avez :

- moins de 40 ans : 2 (4%)
- entre 40 et 50 ans : 12 (24%)
- plus de 50 ans : 36 (72%)

répartition selon l'âge en % des MG



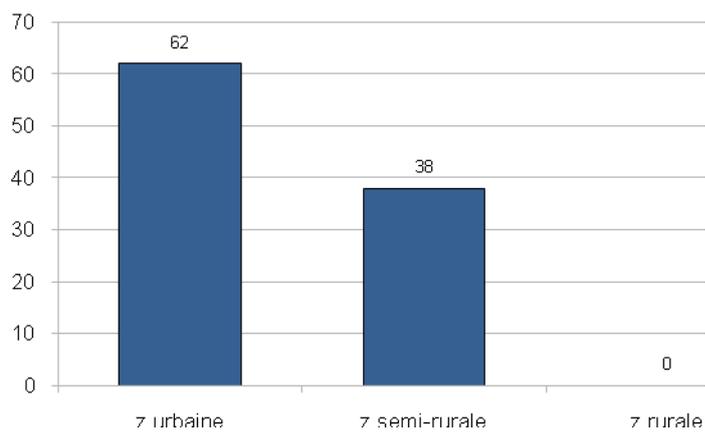
Vous travaillez en zone :

- urbaine (1° maternité située à moins de 30 minutes de route) : 31 (62%)

- semi-rurale (1° maternité entre 30 minutes et une heure de route) : 19 (38%)

- rurale (1° maternité située à plus d'une heure de route) : 0

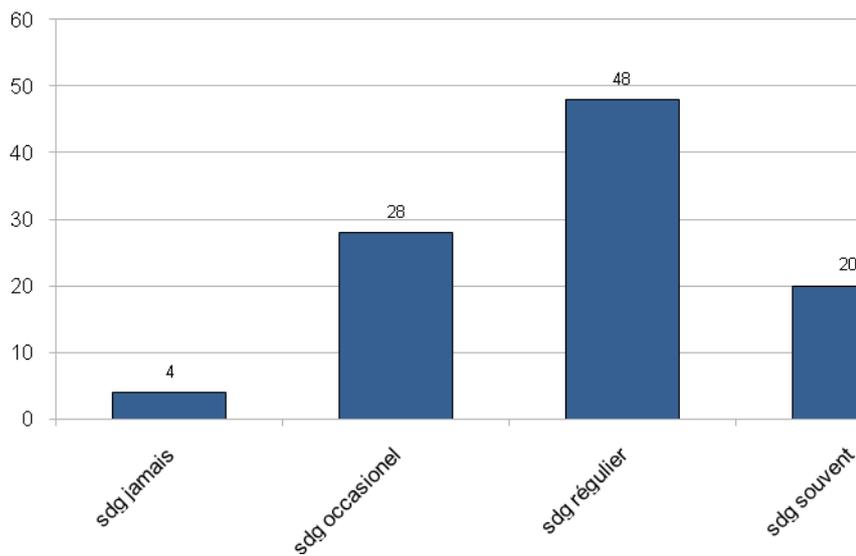
répartition selon la zone géographique
en% des MG



Réalisez-vous des suivis de grossesses (sdg) :

- jamais : 2 (4%)
- occasionnel (moins de 5 par an) : 14 (28%)
- régulier (5 à 10 par an) : 24 (48%)
- souvent (plus de 10 par an) : 10 (20%)

répartition en % du type de suivi de grossesse

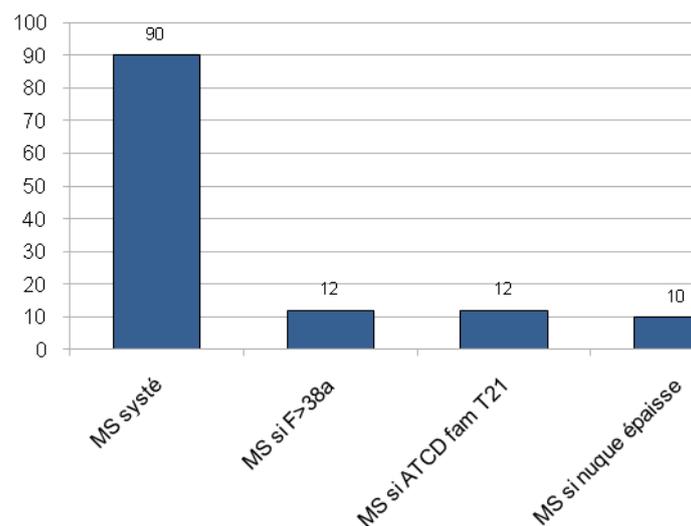


Proposez-vous un dépistage du risque de trisomie 21 fœtale par le dosage des marqueurs sériques (MS) :

- systématiquement (MS syst) : 45 (90%)
- si la femme est âgée de plus de 38 ans (MS si F>38a) : 6 (12%)
- s'il existe des antécédents d'anomalies chromosomiques dans la fratrie ou dans le couple (MS si ATCD fam T21) : 6 (12%)
- s'il existe une « nuque épaisse » à l'échographie du premier trimestre (MS si nuque épaisse) : 5 (10%)

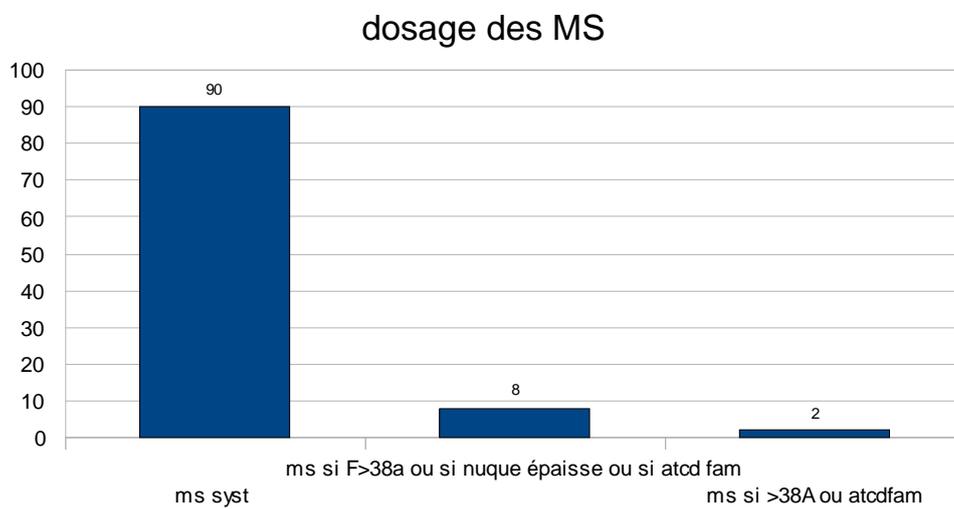
(total > 100% car plusieurs réponses possibles)

répartition du mode de dosage des MS
en %



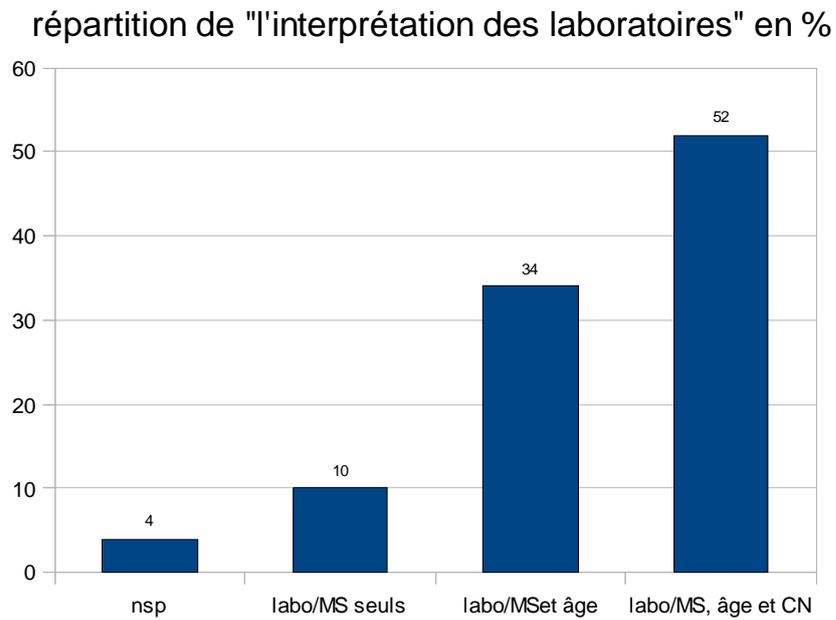
Le dosage des marqueurs sériques est proposé par :

- 90% des MG (45) systématiquement
- 8% des MG (4) si la mère est âgée de plus de 38 ans OU si la clarté nucale est augmentée OU s'il existe des antécédents (*) familiaux
- 2% des MG (1) si la mère est âgée de plus de 38 ans ou s'il existe des antécédents (*) familiaux sans tenir compte de la clarté nucale.



Selon vous, le risque de trisomie 21 fœtale évalué par le laboratoire prend-il en compte :

- le dosage des marqueurs sériques maternels uniquement (labo/MS seuls) : 5 (10%)
- le dosage des marqueurs sériques maternels et l'âge maternel (labo/MS et âge) : 17 (34%)
- le dosage des marqueurs sériques maternels, l'âge maternel et l'épaisseur de la clarté nucale fœtale (labo/MS âge et CN) : 26 (52%)
- ne sait pas (nsp) : 2 (4%)

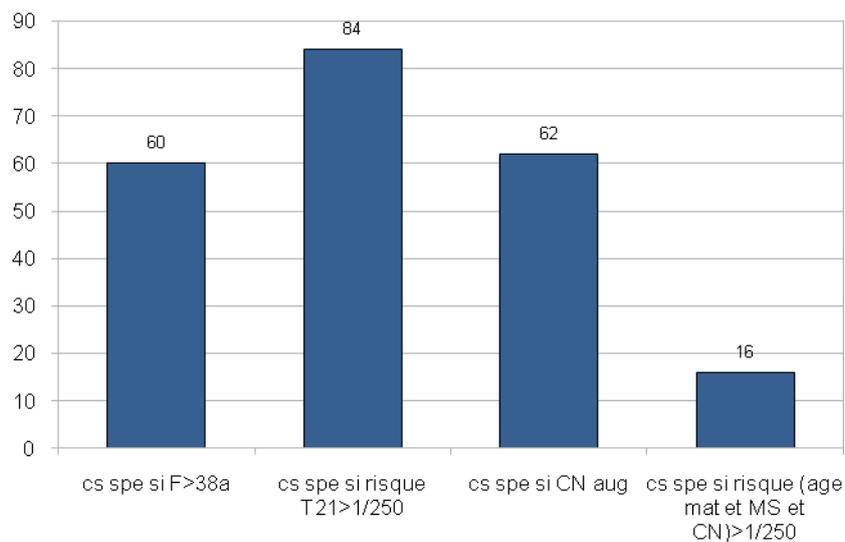


Dans quelle(s) situation(s) adressez-vous la femme à un spécialiste en vue d'une amniocentèse :

- si elle est âgée de plus de 38 ans (quelque soit les résultats du dosage des marqueurs sériques et l'épaisseur de la clarté nucale) : 30 (60%)
- si le dosage des marqueurs sériques indique un risque de trisomie 21 fœtale $>1 / 250$: 42 (84%)
- si l'épaisseur de la clarté nucale est augmentée : 31 (62%)
- uniquement si le risque intégrant l'âge maternel, le dosage des marqueurs sériques maternels et l'épaisseur de la clarté nucale est $> 1 / 250$: 8 (16%)

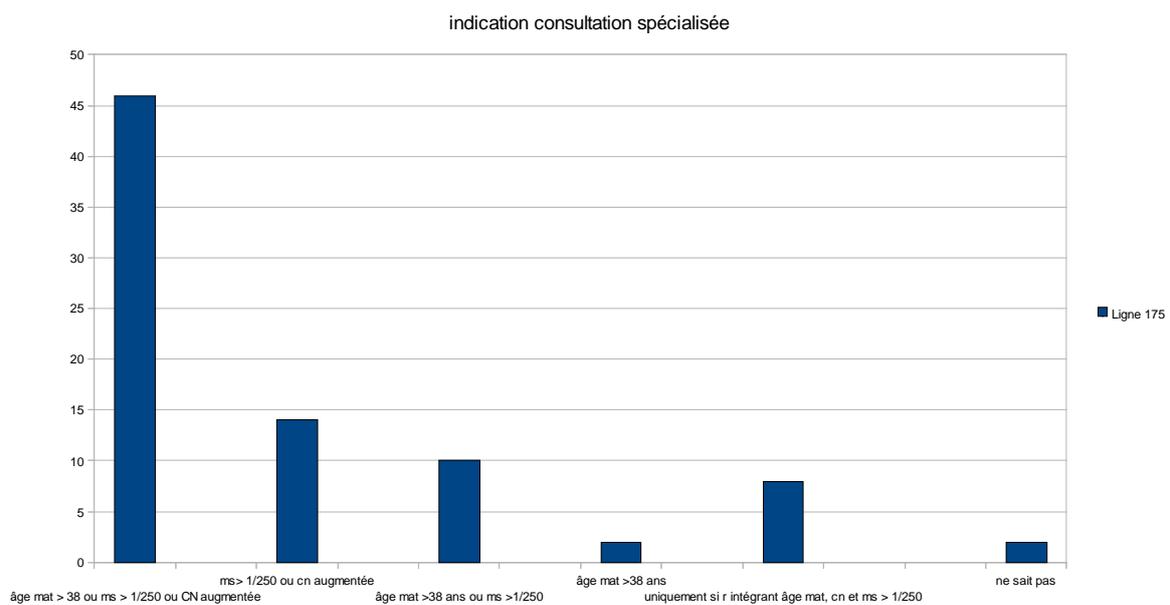
(total $> 100\%$ car plusieurs réponses possibles)

répartition des demandes de consultations
spécialisées en %
selon les différents éléments de dépistage



La consultation spécialisée en vue d'une amniocentèse est demandée :

- si l'âge maternel est supérieur à 38 ans OU si le risque évalué par les marqueurs sériques (MS) > à 1 /250 OU si l'épaisseur de la clarté nucale est augmentée : 23 (46%)
- si le risque évalué par les MS >1 / 250 OU si l'épaisseur de la clarté nucale est augmentée : 7 (14%)
- si âge maternel >38 ans ou MS > 1/250 : 5 (10%)
- si les MS >1/250, seulement : 5 (10%)
- si l'âge maternel est > 38 ans seul : 1 (2%)
- seulement si le risque intégrant l'âge maternel, la clarté nucale et les MS > 1/ 250 : 8 (16%)
- ne sait pas : 1 (2%)



QUIZZ

Pour une femme enceinte âgée de 40 ans (risque de trisomie 21 lié à l'âge = 1/50), dont les marqueurs sériques indiquent un risque de trisomie 21 fœtale de 1/200, et l'épaisseur de la clarté nucale un rapport de vraisemblance de ¼, le risque de trisomie 21 fœtale est en réalité de :

- 1 / 50 : 11 (22%)

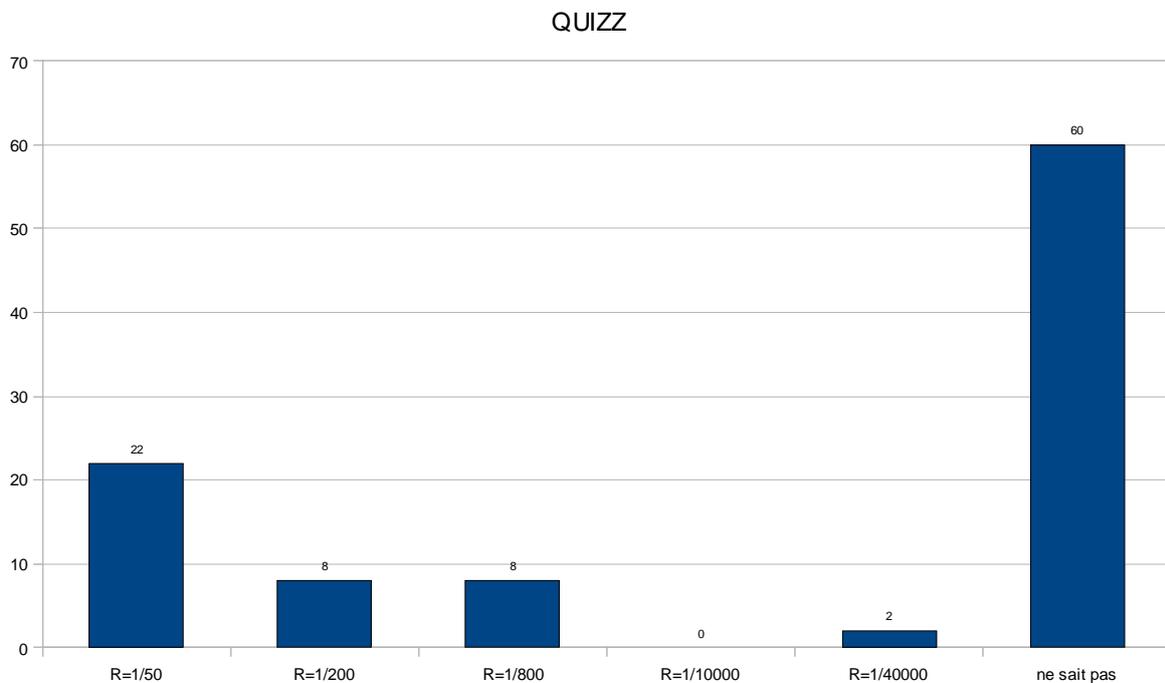
- 1 / 200 : 4 (8%)

- 1 / 800 : 4 (8%)

- 1 / 10 000 : 0

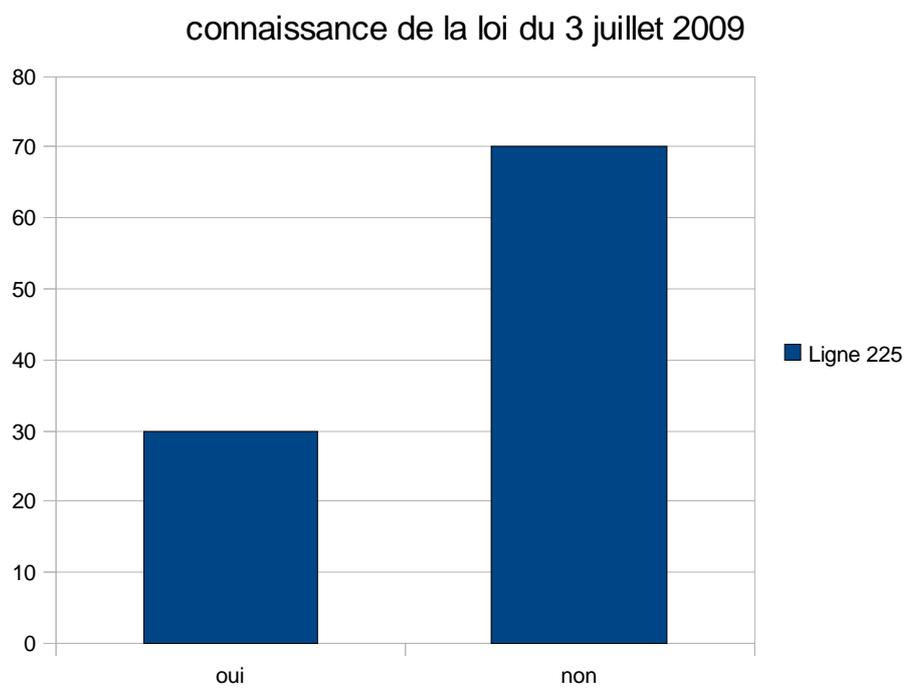
- 1 / 40 000 : 1 (2%)

- ne sait pas : 30 (60%)



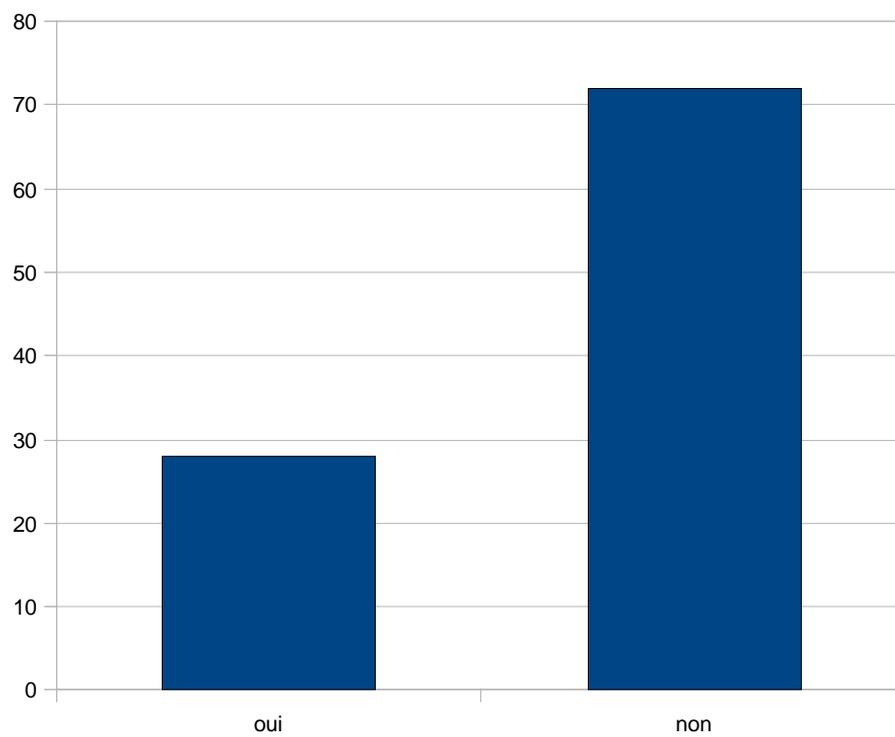
Avez-vous connaissance de la loi du 3 juillet 2009 concernant le dépistage prénatal de la trisomie 21 au premier trimestre ?

- Oui : 15 (30%)
- Non : 35 (70%)



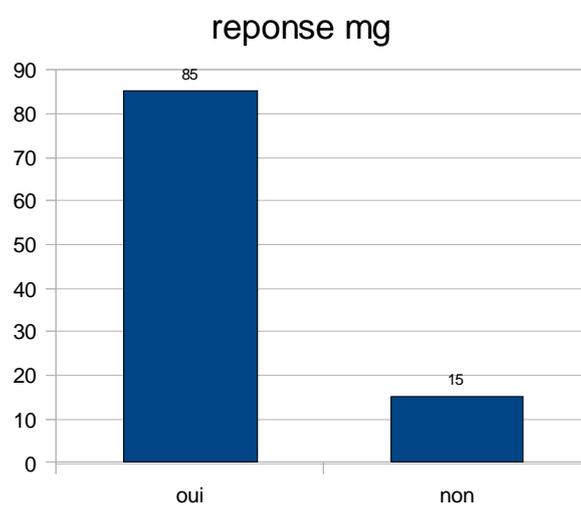
Avez-vous déjà prescrit un dosage des marqueurs sériques maternels du premier trimestre de la grossesse ?

- Oui : 14 (28%)
- Non : 36 (72%)



Le dosage des marqueurs sériques du 1^o trimestre couplé à l'échographie de mesure de l'épaisseur de la clarté nucale a été réalisé par :

- 85% (12 des 14 médecins ayant déjà prescrit les ms du 1^o trimestre) : oui
- 15% (2 des 14 médecins ayant déjà prescrit les ms du 1^o trimestre) : non



3 ANALYSE ET DISCUSSION

3.1 DESCRIPTION DE L'ÉCHANTILLON :

3.1.1 *Les médecins ayant participé à l'étude*

3-1-1-1 Le sex ratio H/F

de l'étude (0,68/0,32) est concordant avec les données démographiques de l'année 2010 dans le département du Loir-et-Cher selon l'atlas démographique de l'ordre des médecins (0,63/0,36) (32).

3-1-1-2 La répartition en âge

diffère sensiblement de celles des données de ce même atlas :

- 72% des médecins sont âgés de plus de 50 ans dans l'étude *versus* 59% selon l'atlas
- 24% des médecins sont âgés de 40 à 50 ans dans l'étude *versus* 27% selon l'atlas
- 4% des médecins sont âgés de moins de 40 ans *versus* 13% selon l'atlas

Cette « sur-représentation » des médecins âgés de plus de 50 ans au détriment de ceux âgés de moins de 40 ans peut être un biais de sélection, les premiers ayant peut-être plus volontiers participé à l'étude, ou alors il peut s'agir du hasard lors du tirage au sort.

3-1-1-3 La répartition géographique

des médecins généralistes entre les zones urbaines, semi-rurales et rurales telles que définies dans l'échantillon diffère peu de celle de l'ensemble des médecins du département du Loir-et-Cher :

- 62% des médecins interrogés exercent en zone urbaine *versus* 69% pour l'ensemble des MG
- 38% exercent en zone semi-rurale *versus* 31%
- aucun des médecins interrogé n'exerce en zone rurale, *versus* 1 médecin sur 261 pour l'ensemble du département.



3.1.2 Fréquence des suivis de grossesses :

- 20% des médecins interrogés suivent couramment des grossesses ; au cours d'un complément d'enquête de périnatalité menée par la DRESS (*) en 2007 au niveau national, 23% des grossesses étaient déclarées par les médecins généralistes, 74% par un gynécologue ou un obstétricien (33): les MG assument près du quart des suivis de grossesses au premier trimestre, et sont aujourd'hui, de fait, impliqués dans le dépistage combiné du premier trimestre.
- 28 % des médecins interrogés suivent moins de 5 grossesses annuellement ; cette situation illustre peut être une des difficultés de l'exercice en médecine générale : être compétent dans une pratique ne justifiant pas a priori le recours au spécialiste, mais trop peu fréquente pour être de routine.

3.2 CONCERNANT LE DEPISTAGE DE LA TRISOMIE 21

3.2.1 Proposition de dosage des marqueurs sériques :

- 90% des médecins interrogés déclarent appliquer la loi concernant le dépistage de la trisomie 21 fœtale par les marqueurs sériques maternels en proposant systématiquement leur dosage à toute femme enceinte.
- 10% des médecins font un mésusage des marqueurs sériques, dont ils ne proposent le dosage que dans les situations à risque a priori augmenté de survenue de trisomie 21 (âge maternel >38 ans, antécédent familial de trisomie 21, clarté nucale augmentée à l'échographie du premier trimestre). Cette pratique n'est fondée sur aucune étude, recommandation, ou pratique traditionnelle, et elle exclue du dépistage la plupart des femmes (celles à risque a priori non augmenté), pour lesquelles le dosage des marqueurs sériques a été développé.

On remarque que, à bon ou mauvais escient, tous les médecins utilisent les marqueurs sériques.

3.2.2 Interprétation du dosage des marqueurs sériques :

L'interprétation des réponses à cette question est délicate du fait de la période de recueil des données, peu de temps après la parution de la loi et de son décret d'application concernant le dépistage combiné au premier trimestre. Le questionnaire, conçu avant la parution de cette loi et de son décret d'application, ne précisait pas si l'interprétation demandée concernait les marqueurs sériques du premier ou du deuxième trimestre.

On peut dire avec certitude que 86% des médecins interrogés savent que le résultat du dosage des marqueurs sériques intègre l'âge maternel ;

- 52% des médecins interrogés pense que le résultat du dosage des marqueurs sériques du rendu par le laboratoire intègre l'épaisseur de la clarté nucale fœtale, ce qui est juste si l'on parle des marqueurs sériques du premier trimestre.

Si l'on parle de l'interprétation des marqueurs sériques du deuxième trimestre, ce qui n'était pas explicite dans le questionnaire mais que la plupart des médecins généralistes ont fait préciser lors du recueil des données, ces médecins pensent à tort que l'épaisseur de la clarté nucale est intégrée au calcul du risque.

Cette erreur peut être induite par le protocole de dosage des marqueurs sériques, qui implique de remplir obligatoirement un formulaire (comportant l'identité de la patiente, les coordonnées du médecin prescripteur, des informations relatives à la grossesse, et le consentement éclairé de la patiente) sur lequel l'épaisseur de la clarté nucale est documentée, mais à titre indicatif, ce qui n'est pas expliqué sur la plupart des formulaires, et peut laisser à penser que l'épaisseur de la clarté nucale est prise en compte dans le calcul du risque.

- 10% des médecins interrogés pense que l'âge maternel n'est pas pris en compte dans le calcul du risque lors du dosage des marqueurs sériques du deuxième trimestre.

- 2 médecins (4% de l'échantillon) ont déclaré ne pas savoir de quelles informations tient compte le résultat de risque rendu par le laboratoire après dosage des marqueurs sériques maternel.

3.2.3 Concernant l'indication d'une consultation spécialisée en vue d'une amniocentèse:

Comme précédemment, l'interprétation des réponses à cette question est délicate du fait de la période de recueil des données.

- 84% des médecins généralistes interrogés demande un avis spécialisé en vue d'une amniocentèse, si le risque évalué à l'issue du dosage des marqueurs sériques est supérieur à 1 / 250 ; cette attitude est pertinente ou non selon que l'on parle du risque combiné ou non.

Si, comme il a été précisé le plus souvent oralement lors du recueil des données, on parle des marqueurs sériques du deuxième trimestre :

- 46% des médecins interrogés sollicitent cette consultation si un seul facteur de risque augmenté de trisomie 21 foétale est présent (âge maternel de plus de 38 ans, ou risque évalué par les marqueurs supérieur à 1/250, ou épaisseur de la clarté nucale augmentée), ce qui laisse à penser que pour ces médecins, l'âge maternel n'est pas pris en compte dans le calcul du risque à partir des marqueurs sériques, et n'est pas concordant avec les données de la précédente question (10% des médecins seulement pensent que l'âge maternel n'est pas pris en compte dans le calcul du risque à partir du dosage des marqueurs). Cette attitude est prudente, les médecins préférant dans ce cas solliciter un avis spécialisé « pour rien » que prendre le risque de « passer à côté » d'un diagnostic de trisomie 21 foétale. Cet excès de prudence est, en dehors de l'anxiété pour la mère et le couple générée à tort éventuellement, sans conséquence sur la grossesse, la consultation de conseil génétique permettant de redéfinir les indications réelles de prélèvement foetal, mais il n'y a pas de « perte de chance » de diagnostic prénatal.

- 14% des médecins interrogés sollicitent cette consultation spécialisée en cas de risque évalué supérieur à 1/250 après dosage des marqueurs sériques, ou en cas d'augmentation de la clarté nucale ; c'est l'attitude pertinente en pratique, puisque le risque évalué à l'issue du dosage des marqueurs sériques du deuxième trimestre tient compte de l'âge maternel d'une part, mais pas de l'épaisseur de la clarté nucale qu'il convient d'évaluer par ailleurs.

Les autres attitudes ne sont pas adaptées et traduisent une méconnaissance du fonctionnement du dépistage ; elles exposent soit au risque de ne pas proposer un diagnostic prénatal dont l'indication aurait pu être posée, soit au risque, comme dans la première configuration décrite, d'inquiéter à tort les parents.

3.2.4 Concernant le calcul du risque combiné :

La majorité des médecins interrogés déclarent ne pas savoir réaliser ce calcul. Parmi ceux qui ont tenté ce calcul, il y a 20% de bonnes réponses, or il y avait cinq choix de réponses, donc 1 chance sur 5 (20%) de répondre correctement du seul fait du hasard.

Il est donc cohérent que le calcul du risque ne revienne pas au médecin généraliste.

3.3 CONCERNANT LES NOUVELLES MODALITES DE DEPISTAGE :

Moins d'un an après la parution de la loi modifiant les modalités du dépistage prénatal de la trisomie 21, 30% des médecins interrogés déclarent en avoir connaissance, et 28% l'ont déjà appliquée.

A signaler que deux médecins déclarant l'avoir appliquée disent que le dosage des marqueurs sériques du premier trimestre n'a pas été couplé à l'épaisseur de la clarté nucale pour le calcul du risque, ce qui est impossible.

Il apparaît donc que :

- tous les médecins interrogés ont connaissance du dépistage prénatal de la trisomie 21
- 90% des médecins interrogés proposent à bon escient, c'est à dire systématiquement, le dosage des marqueurs sériques maternels
- 46% des médecins interrogés savent à quoi correspond le risque évalué par le laboratoire à l'issu du dosage des marqueurs sériques maternels.
- l'indication d'une consultation de conseil génétique en vue d'une amniocentèse est mal connue des médecins interrogés (14% la proposent à bon escient). La plupart sollicite l'avis d'un spécialiste lorsqu'un seul facteur de risque est augmenté, ce qui est prudent.
- l'information concernant les nouvelles modalités du dépistage prénatal de la trisomie 21 progresse lentement parmi les médecins généralistes.

CONCLUSION

On peut dire que la connaissance du dépistage prénatal de la trisomie 21 par les médecins généralistes serait facilement perfectible, car tous les médecins qui suivent des grossesses réalisent ce dépistage, mais il existe des disparités dans la réalisation et l'interprétation de ce dépistage.

Or les femmes sont susceptibles de mal comprendre les principes et les résultats de ce dépistage comme le montre une étude réalisée dans les Yvelines en 2005 (6).

L'amélioration de la pratique du dépistage par les médecins généralistes est donc un objectif important.

Il suffirait peut être tout simplement de rappeler les modalités du dépistage sur les formulaires de demande de dosage de marqueurs sériques par exemple.

La mise en place des nouvelles modalités de dépistage avec proposition d'un dépistage combiné au premier trimestre peut être l'opportunité d'optimiser les pratiques.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) DOWN John Langdon Haydon. Observations on an Ethnic Classification of Idiots. London Hospital Reports, 1866, 3, p. 259-262.
- (2) 2a -LEJEUNE Jérôme Jean Louis Marie, GAUTIER Marthe, TURPIN Raymond. Les chromosomes humains en culture de tissu. Comptes Rendus de l'Académie Des Sciences, 1959, 248, p. 602-603.
2b-TURPIN Raymond, LEJEUNE Jean Louis Marie. Etudes de neuf enfants mongoliens. Compte Rendus de l'Académie Des Sciences, 1959, 248, 1721-1722.
- (3) BOOG Georges. Dépistage des anomalies chromosomiques par échographie. Diagnostic prénatal pratiques et enjeux / ed par Marc DOMMERGUES, Ségolène AYME, Paul JANIAUD, Valérie SEROR. Paris : Inserm, 2003, p. 168.
- (4) AYME Ségolène. Dépistage des anomalies chromosomiques. Diagnostic prénatal pratiques et enjeux / ed par Marc DOMMERGUES, Ségolène AYME, Paul JANIAUD, Valérie SEROR. Paris : Inserm, 2003, p162-163.
- (5) SEROR Valérie, VILLE Yves. Prenatal screening for Down syndrome : women's involvement in decision-making and their attitudes to screening. Prenatal Diagnosis, 2009 , 29, p. 120 -128.
- (6) ANDRIEUX Joris. Problèmes posés par les maladies génétiques. Association Institut La Conférence Hippocrate, 2003-2005, p 3-4.
- (7) CLIFF. C. CUNNINGHAM. Families of children with Down syndrome. Down Syndrome Research and Practice, 1996, 4, 3 p. 87-95.
- (8) NANCY J ROIZEN, DAVID PATTERSON. Down's syndrome. The Lancet, 2003, vol 361, p. 1281-1289.
- (9) DE VIGAN Catherine, KHOSHNOOD Babak, CADIO Erwan et al. Le Registre des malformations de Paris : un outil pour la surveillance des malformations et l'évaluation de leur prise en charge. BEH, 2008 ; 28-29 : 251-252.

- (10)ROUSSEAU T., AMAR E., FERDYNUS C. et al. Variation de prévalence de la trisomie 21 en population française entre 1978 et 2005. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*, 2010 (Paris), doi : 10.1016 / j.jgyn.2010.03.008.
- (11)QUANHE YANG, SONJA A RASMUSSEN, JM FRIEDMAN. Mortality associated with Down's syndrome in the USA from 1983 to 1997 : a population-based study. *The Lancet*, 2002, vol 359, p. 1019-25.
- (12)BYRNE A., MACDONALD J., BUCKLEY S. Reading, language, and memory skills : a comparative longitudinal study of children with Down syndrome and their mainstream peers. *British Journal of Educational Psychology*, 2002, volume 72, number 4, p. 513-29.
- (13) MOLENAT Françoise. Implications psychologiques de l'interruption ou de la poursuite de la grossesse après diagnostic prénatal. *Diagnostic prénatal pratiques et enjeux / ed. par Marc DOMMERGUES, Ségolène AYME, Paul JANIAUD, Valérie SEROR*. Paris : Inserm, 2003, p 403.
- (14)DUMARET Annick-Camille, DE VIGAN Catherine, JULIAN-REYNIER Claire et al. Adoption and fostering of babies with Down syndrome : a cohort of 593 cases. *Prenatal Diagnosis*, 1998, 18, p. 437-445.
- (15)COUR DES COMPTES. La vie avec un handicap. Rapport du 23 juin 2003.
- (16)SHOJAI R., BOUBLI L., D'ERCOLE C. Les fondements du pronostic en médecine périnatale : exemple de la trisomie 21. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*, 2005, 33, p. 1049-1059.
- (17)DAFFOS Fernand. Réflexions sur le dépistage de la trisomie 21. Contexte socioculturel, liberté de choix, gestion de la transgression. *Centre de diagnostic prénatal et de médecine fœtale*.
- (18)DOMMERGUES Marc, DUMEZ Yves. Prélèvements de tissus fœtaux. *Diagnostic prénatal pratiques et enjeux / ed. par Marc DOMMERGUES, Ségolène AYME, Paul JANIAUD, Valérie SEROR*. Paris : Inserm, 2003, p. 32.

- (19) VEKEMANS M., COSTA JM. Diagnostic génétique fœtal par prélèvement de sang maternel. Diagnostic prénatal pratiques et enjeux / ed. par Marc DOMMERGUES, Ségolène AYME, Paul JANIAUD, Valérie SEROR. Paris : Inserm, 2003, p. 46-48.
- (20) HAS. Evaluation des stratégies de dépistage de la trisomie 21. Recommandation en santé publique. Juin 2007.
- (21) AYME Ségolène. Dépistage des anomalies chromosomiques fondé sur l'âge maternel. Diagnostic prénatal pratiques et enjeux / ed. par Marc DOMMERGUES, Ségolène AYME, Paul JANIAUD, Valérie SEROR. Paris : Inserm, 2003, p 164.
- (22) HADDOW JE. Antenatal screening for Down's syndrome : where are we and where next ? Lancet, 1998, vol 352, p. 336-337.
- (23) MULLER F., LACROIX I., DOMMERGUES M. Dépistage des anomalies chromosomiques fondé sur le dosage des marqueurs sériques maternels. Diagnostic prénatal pratiques et enjeux / ed. par Marc DOMMERGUES, Ségolène AYME, Paul JANIAUD, Valérie SEROR. Paris : Inserm, 2003, p. 210.
- (24) MERKATZ IR., NITOWSKY HM., MACRI JN., JOHNSON WE. An association between low maternal serum alpha-fetoprotein and fetal chromosomal abnormalities. Am. J. Obstet. Gynecol., 1984, 148, p. 886-894.
- (25) BOGARD MH., PANDIAN MR., JONES OW. Abnormal maternal serum chorionic gonadotropin levels in pregnancies with fetal chromosome abnormalities. Prenat Diag., 1987, 7 p.623-630.
- (26) CANICK JA., KNIGHT GJ., PALOMAKI GE., HADDOW JE., CUCKLE HS., WALD NJ. Low second trimester maternal serum unconjugated oestriolin pregnancies with Down's syndrome. Br. J Obstet Gynaecol., 1988, 95, p. 330-333.
- (27) WALD NJ., CUCKLE HS., DENSEM JW., et al. Maternal serum screening for Down's syndrome in early pregnancy. BMJ, 1988, 297, p. 883-887.
- (28) CUCKLE H. Established markers in second trimester maternal serum. Early Hum Dev., 1996, 47(Suppl), p. S27-9.

- (29) CANICK JA., KELLNER LH. First Trimester Screening For Aneuploidy : Serum Biochemical Markers. *Seminars in Perinatology*, 1999, vol. 23, n°5, p. 359-368.
- (30) ROZENBERG P., BUSSIERES L., SENAT MV. Down syndrome screening in France: the worst consensus. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*, 2007, 36, p. 95-103.
- (31) WEINGERTNER A.-S., TRIEU N.-T, KOLHER M., et al. Dépistage combiné de la trisomie 21 au premier trimestre : à propos de cinq ans d'expérience prospective multicentrique. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*, 2010, 39, p.353-361.
- (32) Atlas de la démographie médicale en France, situation au 1^{er} Janvier 2010. Conseil National de l'Ordre des Médecins, Dr Michel Legmann, Président, sous la direction du Pr Patrick Romestaing, président de la Section Santé Publique et Démographie Médicale, CNOM, réalisé par Gwénaëlle LE BRETON-LEROUVILLOIS, Géographe de la Santé, CNOM.
- (33) SCHEIDEGGER Suzanne, VILAIN Annick. Disparités sociales et surveillance de grossesse. Ministère de l'Emploi, de la Cohésion sociale et du Logement, Ministère de la Santé et des Solidarités, Direction de la recherche, des études et des statistiques, Etudes et résultats n° 552 ; Janvier 2007.

ANNEXE 1

Article L2213-1 du Code de la santé publique relatif à l'interruption médicale de grossesse :

Code de la santé publique

Partie législative

Deuxième partie : Santé de la famille, de la mère et de l'enfant

Livre II : Interruption volontaire de grossesse

Titre I : dispositions générales

Chapitre III : Interruption de grossesse pratiquée pour motif médical

Article L2213-1, modifié par Ordonnance n° 2003-850 – art.9 JORF 6 septembre 2003

L'interruption volontaire de grossesse peut, à toute époque, être pratiquée si deux médecins membres d'une équipe pluridisciplinaire attestent, après que cette équipe a rendu son avis consultatif, soit que la poursuite de la grossesse met en péril grave la santé de la femme, soit qu'il existe une forte probabilité que l'enfant à naître soit atteint d'une affection d'une particulière gravité reconnue comme incurable au moment du diagnostic.

Lorsque l'interruption de grossesse est envisagée au motif que la poursuite de la grossesse met en péril grave la santé de la femme, l'équipe pluridisciplinaire chargée d'examiner la demande de la femme comprend au moins trois personnes qui sont un médecin qualifié en gynécologie-obstétrique, un médecin choisi par la femme et une personne qualifiée tenue au secret professionnel qui peut être un assistant social ou un psychologue. Les deux médecins précités doivent exercer leur activité dans un établissement de santé.

Lorsque l'interruption de grossesse est envisagée au motif qu'il existe une forte probabilité que l'enfant à naître soit atteint d'une affection d'une particulière gravité reconnue comme incurable au moment du diagnostic, l'équipe pluridisciplinaire chargée d'examiner la demande de la femme est celle d'un centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal. Lorsque l'équipe du centre précité se réunit, un médecin choisi par la femme peut, à la demande de celle-ci, être associé à la concertation.

Dans les deux cas, préalablement à la réunion de l'équipe pluridisciplinaire compétente, la femme concernée ou le couple peut, à sa demande, être entendu par tout ou partie des membres de ladite équipe.

ANNEXE 2 :

INFORMATION, DEMANDE ET CONSENTEMENT DE LA FEMME ENCEINTE A LA REALISATION D'UNE ANALYSE PORTANT SUR LES MARQUEURS SERIQUES MATERNELS (EN REFERENCE A L'ARTICLE R. 2131-1 (6°) DU CODE DE LA SANTE PUBLIQUE)

Je soussignée

atteste avoir reçu du docteur au cours d'une consultation médicale :

1° des informations sur le risque pour l'enfant à naître d'être atteint d'une maladie d'une particulière gravité, notamment la trisomie 21 ;

2° des informations sur l'analyse des marqueurs sériques maternels qui m'a été proposée :

-un calcul de risque est effectué ; il prend notamment en compte les résultats de l'échographie maternelle du premier trimestre, lorsque ces résultats sont disponibles et que les mesures échographiques sont estimées fiables ;

-le résultat est exprimé en risque pour l'enfant à naître d'être atteint de la maladie. Ce risque ne permet pas à lui seul d'établir le diagnostic de cette maladie ; le résultat me sera rendu et expliqué par le médecin prescripteur ou un autre praticien ayant l'expérience du diagnostic prénatal, notamment de la trisomie 21 :

-si le risque est faible, il n'écarte pas complètement la possibilité pour le fœtus d'être atteint de l'affection ;

-si le risque est élevé, un prélèvement (de liquide amniotique, de villosités chorales ou de sang fœtal) me sera proposé. Seul le résultat du caryotype fœtal permettra de confirmer ou non l'existence de l'affection. Les risques, les contraintes et les éventuelles conséquences de chaque technique de prélèvement me seront expliqués.

Je consens au prélèvement de sang ainsi qu'au dosage des marqueurs sériques.

Le dosage des marqueurs sériques sera effectué dans un laboratoire d'analyse de biologie médicale autorisé à les pratiquer.

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

Une copie de ce document m'est remise ainsi qu'au praticien devant effectuer les analyses.

L'établissement public de santé ou le laboratoire d'analyse de biologie médicale dans lequel exerce le praticien ayant effectué les analyses conserve ce document dans les mêmes conditions que le compte-rendu d'analyse.

Date :

Signature du praticien

Signature de l'intéressée :

ANNEXE 3

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

La ministre de la santé et des sports,

Vu le code de la santé publiques, et notamment ses articles R. 2131-1-1 et R. 2131-2 ;

Sur proposition du directeur général de l'Agence de la biomédecine ;

Vu l'avis du directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé en date du 20 février 2009,

Arrête :

Art. 1°. – Lors de la consultation médicale prévue à l'article R.2131-2 du code de la santé publique, toute femme enceinte, quel que soit son âge, est informée de la possibilité de recourir à un dépistage combiné permettant d'évaluer le risque de trisomie 21 pour l'enfant à naître. Ce dépistage associe le dosage des marqueurs sériques du premier trimestre, réalisé à partir d'un prélèvement sanguin, et les mesures échographiques de la clarté nucale et de la longueur crânio-caudale.

Art. 2 – Si le dépistage combiné du premier trimestre, mentionné à l'article 1°, n'a pu être réalisé, la femme enceinte est informée de la possibilité de recourir à un dépistage séquentiel intégré du deuxième trimestre. Ce dépistage associe le dosage des marqueurs sériques du deuxième trimestre, réalisé à partir d'un prélèvement sanguin, et les mesures échographiques de la clarté nucale et de la longueur crânio-caudale qui ont été effectuées au premier trimestre.

Art. 3 – Si le dépistage combiné du premier trimestre, mentionné à l'article 1°, ou le dépistage séquentiel intégré du deuxième trimestre, mentionné à l'article 2, n'ont pu être réalisés, la femme enceinte est informée de la possibilité de recourir à un dépistage par les seuls marqueurs sériques du deuxième trimestre.

(...)

ANNEXE 4

RISQUE DE TRISOMIE 21 PAR ANNEE D'AGE MATERNEL AU 2° TRIMESTRE DE LA GROSSESSE ET A LA NAISSANCE

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

D'après Cuckle et al, 1987

ANNEXE 5 :

EXEMPLE DE GRILLE DE CONTROLE-QUALITE D'UNE ECHOGRAPHIE FOETALE DE MESURE DE LA CLARTE NUCALE ET DE LA LONGUEUR CRANIO CAUDALE

GRILLE DE LECTURE DU CNEF (*)	
COUPE SAGITTALE	4 : BON
POSITION DES CURSEURS	
DIFFERENCIATION PLAN CUTANE-AMNIOS	3 : ACCEPTABLE
POSITION DE LA TETE	2: INSUFFISANT
AGRANDISSEMENT DE L'IMAGE	
ABORD ORTHOGONAL	1: MAUVAIS
FOCAL ET GAIN	
MESURE DE LA LONGUEUR CRANIOCAUDALE	

ANNEXE 6 : QUESTIONNAIRE

Mieux vous connaître

Réalisez-vous des suivis de grossesses

- Occasionnellement (< 5 par an)
- Régulièrement (5 à 10 par an)
- Souvent (plus de 10 par an)
- jamais

Vous êtes

- 1 homme
- 1 femme

Vous avez

- Moins de 40 ans
- Entre 40 et 50 ans
- Plus de 50 ans

Vous travaillez en zone

- urbaine (1° maternité située à moins de 30 min.)
- semi-rurale (1° maternité entre 30 min. et 1 heure)
- Rurale (1° maternité à plus d'1 heure)

Avez-vous déjà rencontré 1 cas de trisomie 21, pré ou post-natal ?

- non
- oui

Si vous suivez des grossesses :

Proposez-vous un dépistage du risque de trisomie 21 fœtale par le dosage des marqueurs sériques :

- Systématiquement ?
- Si la femme est âgée de plus 38 ans ?
- S'il existe des antécédents d'anomalie chromosomique dans la fratrie ou dans la famille ?
- S'il existe une « nuque épaisse » à l'échographie 1^o trimestre ?

Selon vous, le risque de trisomie 21 fœtale évalué par le laboratoire prend-il en compte

- Le dosage des marqueurs sériques maternels uniquement ?
- Le dosage des marqueurs sériques maternels et l'âge maternel ?
- Le dosage des marqueurs sériques maternels, l'âge maternel et l'épaisseur de la clarté nucale fœtale ?

Dans quelle(s) situation(s) adressez-vous la femme à 1 spécialiste en vue d'1 amniocentèse :

- Elle est âgée de plus de 38 ans (quels que soient les résultats du dosage des sériques et l'épaisseur de la clarté nucale)
- Le dosage des marqueurs sériques indique un risque de trisomie 21 fœtale $> 1/250$
- L'épaisseur de la clarté nucale est augmentée
- Uniquement si le risque intégrant l'âge maternel, le dosage des marqueurs sériques maternels et l'épaisseur de la clarté nucale est $> 1/250$

Avez-vous connaissance de la nouvelle loi du 3 juin 2009 concernant le dépistage prénatal de la trisomie 21 au 1^o trimestre de grossesse ?

Avez-vous déjà prescrit 1 dosage des marqueurs sériques maternels du premier trimestre de la grossesse ?

Si oui, a-t'il été couplé à la mesure de la clarté nucale ?

Commentaire libre : que pensez-vous du dépistage de la trisomie 21 en France ?

QUIZ

Pour une femme enceinte, âgée de 40 ans (risque de trisomie 21 lié à l'âge = $1/50$), dont les marqueurs sériques indiquent un risque de trisomie 21 fœtale de $1/200$, et l'épaisseur de la clarté nucale un rapport de vraisemblance de $1/4$, le risque de trisomie 21 fœtale est en réalité :

- $1/200$
- $1/10\ 000$
- $1/40\ 000$
- $1/800$
- $1/50$

LEXIQUE

Chromosome acrocentrique : chromosome dont le centromère est situé à une extrémité. Le bras court de ces chromosomes est constitué de matériel génétique non indispensable dans sa totalité au fonctionnement de la cellule.

aneuploïdie : contenu chromosomique des cellules qui dévie de la normale par l'addition ou la soustraction d'un ou plusieurs chromosomes.

brachymésophalangie : raccourcissement de la deuxième phalange des doigts.

brachyskélie : raccourcissement anormal des membres inférieurs.

choriocentèse : prélèvement de villosités choriales.

chromosome autosome : chromosome autre que X et Y.

dysgonosomie : aneuploïdie des chromosomes sexuels.

épicanthus : repli cutané couvrant l'angle interne de l'œil.

hypertélorisme : élargissement de la distance inter-orbitaire et de la racine du nez.

kératocone : maladie dégénérative de l'œil se traduisant par une perte de la sphéricité de la cornée, qui prend alors la forme d'un cône.

le Français signé : langue des signes française très simplifiée.

postzygotique : après la fécondation.

pseudo-hypertélorisme : élargissement de la racine du nez donnant un aspect d'écartement exagéré des yeux.

pyélectasie : dilatation du bassinet rénal (pyélon).

QI : quotient intellectuel définit comme le rapport entre l'âge mental et l'âge réel du sujet, multiplié par 100.

tâches de Brushfield : petites tâches sur l'iris, blanchâtres, rondes, un peu irrégulières, formant une couronne.

translocation réciproque : échange de matériel entre deux chromosomes non homologues après cassure sur chacun des chromosomes impliqués. Si cet échange s'accompagne d'une perte de matériel génétique, il est déséquilibré ; sinon la translocation est dite équilibrée.

translocation robertsonienne : translocation impliquant deux chromosomes acrocentriques (chromosomes 13, 14, 15, 21, 22) dont le bras court, de très petite taille, ne code que des gènes répétés. La translocation consiste en une fusion avec perte des bras courts, sans aucune conséquence clinique directe pour le sujet porteur.

ABREVIATIONS

(*) : voir lexique

AFP : alfa- foetoprotéine

CIA : communication inter-auriculaire

CIV : communication inter-ventriculaire

CFEF : Collège Français d'Echographie Fœtale

DRESS : direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques

HCG : hormone chorionique gonadotrophique

IMG : interruption médicale de grossesse

MG : médecin généraliste

MoM : multiple de la médiane

MS : marqueurs sériques

PAPP-A: pregnancy associated plasma protein-A

PVC : prélèvement de villosités choriales

SA : semaine(s) d'aménorrhée

SDG : suivi de grossesses

SMOR : standardised mortality odds ratio

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas
à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres,
je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime
si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert d'opprobre
Et méprisé de mes confrères
Si j'y manque.

**Avis favorable de la Commissions des thèses
du Département de Médecine Générale
en date du *12 novembre 2009***

Le Directeur de Thèse

**Vu le Doyen
de la Faculté de Médecine de Tours**

Depot sujet de thèse et composition du jury

resumé

Académie d'Orléans – Tours

Université François-Rabelais

Faculté de Médecine de TOURS

LE ROUSSEAU Anne-Laure

Thèse n°

79 pages - 1 tableau – 14 graphiques – 6 annexes

Résumé :

La trisomie 21 est la plus fréquente des anomalies chromosomiques viables, et la plus fréquente cause de retard mental ; elle affecte environ 1 nouveau-né sur 700, et en dépit de l'amélioration considérable de son pronostic liée aux progrès de sa prise en charge, elle n'a aujourd'hui pas de traitement curateur.

Son diagnostic anténatal est possible, mais en raison des risques que sa mise en œuvre comporte, il ne peut être proposé à toutes les femmes enceintes, et c'est donc le dépistage, dont le but est d'identifier les femmes à risque élevé de trisomie 21 fœtale, et auxquelles un diagnostic anténatal est proposé, qui a été développé.

Les enjeux de ce dépistage sont souvent non perçus par les femmes qui le réalisent, et les résultats non ou mal compris.

Nous avons voulu savoir ce que les médecins généralistes, en charge du suivi de près du quart des femmes enceintes, au moins au premier trimestre de la grossesse, connaissent de ce dépistage, et comment ils le réalisent.

Nous avons structuré notre travail en trois parties :

La première partie concerne la trisomie 21, et aborde successivement les mécanismes génétiques impliqués, l'épidémiologie, les principes de sa prise en charge et de son diagnostic.

La deuxième partie est consacrée au dépistage : description des techniques et des stratégies.

La troisième partie est l'étude réalisée, qui constitue un état des lieux du dépistage chez un échantillon de 50 médecins généralistes du Loir-et-Cher.

Mots clés :

- Trisomie 21
- Dépistage prénatal
- Marqueurs sériques
- Clarté nucale

Jury :

Président : Monsieur le Professeur Saliba Elie
Membres : Monsieur le Professeur Perrotin Franck
Madame le Professeur Toutain Annick
Monsieur le Docteur Haddad Georges
Monsieur le Docteur Sorabella Anne

Date de la soutenance : le 24 mars 2011