

## Dossier de presse

---

Paris, le 20 novembre 2003

### DIAGNOSTIC PRÉNATAL : PRATIQUES ET ENJEUX

**Parution du nouvel ouvrage de la série “ Questions en Santé publique ”  
édité par l'INSERM**

Aujourd'hui le diagnostic prénatal concerne potentiellement toutes les femmes enceintes, qu'elles aient ou non un risque connu avant leur grossesse (antécédent familial). Cette extension du champ du diagnostic prénatal à l'ensemble des femmes enceintes s'explique par la généralisation des dépistages : échographie, dépistage sanguin de la trisomie 21 ou des infections fœtales (toxoplasmose et rubéole).

La France est un des pays au monde où le dépistage et le diagnostic prénatal sont les plus développés. Pour tenter de faire un bilan précis des progrès accomplis en trois décennies en matière de diagnostic prénatal, l'Inserm a réuni une trentaine de spécialistes – médecins cliniciens et biologistes, chirurgiens, psychologue, économiste, juriste et éthicien. Quelles sont les différentes techniques de dépistage et de diagnostic en France, leur faisabilité et leur performance ? Quelles sont les plus pratiquées ? Quels en sont les rapports bénéfiques/risques ou coûts/bénéfices ? Comment informer les couples et leur permettre de prendre des décisions libres et éclairées ? Comment gérer les aspects éthiques et juridiques liés à la généralisation des dépistages ? Cet ouvrage réalisé grâce au soutien financier de la MGEN (Mutuelle Générale de l'Education Nationale) et coordonné par Marc Dommergues, Ségolène Aymé, Paul Janiaud et Valérie Seror fait un point très complet sur l'ensemble de ces questions, en citant nombre de données techniques et en s'appuyant sur les textes législatifs et réglementaires en vigueur. Sont successivement traitées les indications et la mise en œuvre des techniques de dépistage prénatal, leurs conséquences obstétricales et pédiatriques, l'organisation du dépistage et du diagnostic en France. Médecins, biologistes, chercheurs en sciences sociales, politiques, juristes, assureurs, et tous ceux qui s'interrogent sur l'impact sociétal du diagnostic prénatal devraient y puiser les informations nécessaires à leur réflexion.

#### **Le diagnostic prénatal en continuelle évolution depuis 30 ans.**

Les méthodes de diagnostic prénatal ont connu des progrès considérables depuis le début des années 1970. À cette époque, les malformations n'étaient découvertes qu'au moment de l'accouchement, même en cas d'antécédents familiaux ou de signes d'alerte durant la grossesse. Il était impossible de diagnostiquer les anomalies chromosomiques, ni les maladies génétiques même les plus fréquentes (mucoviscidose, myopathies, hémophilie...). Les infections fœtales graves, susceptibles de provoquer des anomalies fœtales, ne pouvaient, elles non plus, être détectées.

Trente ans après, les techniques de prélèvement des cellules fœtales sont de pratique courante. L'échographie joue un rôle déterminant dans le dépistage et le diagnostic des anomalies fœtales. Le dépistage de la trisomie 21 par dosage des marqueurs sériques a constitué une évolution majeure en introduisant la notion d'évaluation individuelle du risque. Les méthodes d'analyse moléculaire, biochimique et cytogénétique se sont considérablement développées. Il est désormais possible de détecter un nombre toujours croissant de mutations dans les familles à risque génétique, de pratiquer des tests génétiques sur cellules embryonnaires prélevées après fécondation *in vitro*, de détecter des anomalies morphologiques fœtales susceptibles d'être traitées dès la naissance et parfois même *in utero*.

Le diagnostic prénatal a été largement adopté par les couples concernés, et le dépistage fait maintenant partie des pratiques standard de la surveillance des grossesses. Pour autant, les patients peuvent parfois surestimer les possibilités réelles du diagnostic prénatal et la possibilité de pratiques eugénistes continue d'être brandie.

### **Quelques chiffres :**

En France, trois femmes sur quatre ont recours au dépistage de la trisomie 21 par les marqueurs sériques. En moyenne 4,3 échographies sont réalisées pour chaque grossesse. 11% des femmes enceintes ont recours à une amniocentèse.

- Maladies mendéliennes (monogéniques). Globalement, 1 nouveau-né sur cent en est atteint. Les 5 plus fréquentes sont : la mucoviscidose, l'hémochromatose, la phénylcétonurie, le déficit en alpha-1 antitrypsine et la thalassémie. Plusieurs milliers d'autres maladies génétiques sont désormais connues.

- Anomalies chromosomiques : elles concernent 10 à 40% des conceptions, mais du fait de la sélection naturelle (fausses-couches spontanées et mortalité *in utero*) elles n'atteignent que 1 nouveau-né sur 500, dont environ la moitié a une trisomie 21.

- Malformations congénitales (anomalies morphologiques) : elles concernent 2% des nouveau-nés vivants (dont 50% ont des malformations invalidantes) et 20% des mort-nés. Les causes exogènes (agents infectieux, physiques ou toxiques) expliquent 5 à 10% des cas, les causes génétiques ou endogènes 20 à 30% et 50% des cas demeurent inexpliqués. L'ensemble de ces pathologies représente 4% des naissances vivantes, soit 500 000 naissances en Europe.

## **Les techniques d'exploration du fœtus**

### **Imagerie fœtale**

- **L'échographie**

Il s'agit du principal outil d'exploration fœtale. Près de 3 millions d'échographies obstétricales sont annuellement pratiquées en France. Leur objectif est :

- le suivi de la grossesse en général (détermination du terme, identification des jumeaux, localisation du placenta, étude de la croissance et du bien-être fœtal),
- le dépistage et le diagnostic des malformations.

L'échographie en 3 dimensions et l'imagerie vasculaire par effet Doppler ne sont utilisées qu'en complément.

- **La résonance magnétique nucléaire (IRM)** : utilisée en seconde intention, par exemple pour explorer le système nerveux central ou pour préciser l'extension d'une tumeur ou d'une malformation.

### **Diagnostic prénatal sur prélèvements fœtaux**

L'analyse des chromosomes du fœtus (caryotype), le diagnostic de certaines maladies génétiques dans des familles à haut risque (biologie moléculaire) ou l'identification de

certaines infections fœtales sont possibles à partir de prélèvements de cellules fœtales. Les prélèvements les plus fréquemment pratiqués sont :

- **l'amniocentèse** (prélèvement de liquide amniotique), méthode la plus couramment réalisée, à partir de 15-16 semaines.

- **la choriocentèse** (prélèvement de villosités choriales), à partir de 11-12 semaines.

- **la cordocentèse** (prélèvement de sang fœtal), à partir de 20-22 semaines.

Ces prélèvements nécessitent des gestes invasifs associés à un risque de fausse couche (0,5-1% pour l'amniocentèse), ce qui doit les faire utiliser avec discernement.

### **Diagnostic prénatal d'infections maternelles**

Le diagnostic prénatal d'infections telles que la rubéole, la toxoplasmose... nécessite la recherche d'anticorps dans le sang maternel. En cas d'infection maternelle avérée, le diagnostic d'une éventuelle infection fœtale repose sur la détection des micro-organismes après amniocentèse ou sur le diagnostic échographique des altérations morphologiques fœtales.

### **Diagnostic prénatal sur matériel génétique fœtal circulant dans le sang maternel**

Il est désormais possible de pratiquer certaines analyses génétiques à partir de cellules fœtales ou d'ADN fœtal circulant dans le sang maternel, évitant ainsi de recourir à un prélèvement de tissu fœtal. Les applications de cette approche, rares aujourd'hui, sont appelées à se développer dans un avenir proche.

### **Diagnostic pré-implantatoire**

Cette technique concerne les couples à haut risque de maladie génétique. Son principe est d'identifier, au cours d'une fécondation *in vitro*, les embryons non atteints pour ne replacer que ces derniers dans l'utérus. C'est une procédure très lourde, mais qui permet à des couples à haut risque d'éviter le recours au diagnostic prénatal classique et à l'interruption de grossesse en cas d'atteinte fœtale. 50 couples environ y ont accès chaque année en France (sur 200 demandes).

## **Stratégies de dépistage et de diagnostic**

En préalable, une distinction claire entre les deux situations suivantes doit être opérée :

**Les couples à risque connu** représentent une faible partie de la population, voisine de 1% (maladies génétiques). Ces couples sont le plus souvent demandeurs de conseil génétique, en général avant même d'envisager une grossesse, dans le but de quantifier le risque et d'opter ou non pour un diagnostic prénatal ou parfois pour un diagnostic pré-implantatoire.

**Le dépistage en population générale, sans risque particulier *a priori***, représente la situation la plus fréquente. Certains examens sont obligatoires (syphilis, toxoplasmose, rubéole), d'autres sont proposés et réalisés quasi systématiquement (échographie) ou très largement (dépistage sérique de la trisomie 21).

### **L'échographie joue un rôle majeur dans le dépistage des anomalies fœtales**

Les échographies doivent être réalisées selon un calendrier précis. La première, entre 11 et 13 semaines d'aménorrhée, permet entre autre de dépister certaines malformations majeures ; de plus elles participent au dépistage des anomalies chromosomiques par la mesure de la clarté nucale.

Celle du deuxième trimestre, vers 22 semaines, (dite " échographie morphologique ") a pour but de dépister des malformations dont le diagnostic conduit à envisager soit une interruption de grossesse, soit un traitement spécifique après la naissance, soit parfois un traitement *in utero* du futur enfant.

Une dernière échographie est habituellement réalisée au troisième trimestre pour apprécier la croissance fœtale et pour détecter des anomalies méconnues lors des examens précédents.

Les bonnes performances du dépistage échographique dans certaines régions françaises ne doivent pas faire oublier qu'une régulation de cette activité (formation initiale, formation continue, contrôle de qualité...) reste à mettre en œuvre.

### **Les marqueurs sériques et la mesure de la clarté nucale améliorent considérablement le dépistage des anomalies chromosomiques**

La définition des groupes à haut risque, justifiant un prélèvement de cellules fœtales s'est progressivement affinée. La stratégie basée sur l'âge maternel ne dépistait que 1/3 de l'ensemble des cas de trisomie 21 attendus à la naissance. La stratégie actuelle basée sur les marqueurs sériques dépiste 2/3 des cas de trisomie 21. Ces performances sont accrues par la prise en compte de la mesure de la clarté nucale à 11-13 semaines d'aménorrhée.

L'évaluation du risque d'anomalie chromosomique devrait intégrer l'ensemble des résultats de ces différents examens de dépistage (approche " combinée ") et non pas considérer isolément les résultats de chaque examen (approche " séquentielle "). En effet, dans l'approche " séquentielle ", l'interprétation du résultat de chaque examen (clarté nucale, marqueurs sériques, échographie du deuxième trimestre) est faite indépendamment du résultat des autres examens. On multiplie ainsi le risque de résultats faussement positifs, ce qui conduit à pratiquer davantage d'amniocentèses et de ce fait à multiplier le nombre de fausses-couches.

La disponibilité prochaine d'un dépistage par dosage des marqueurs sériques au premier trimestre de grossesse devrait favoriser l'évaluation " combinée " du risque.

### **Vers une décision libre et éclairée des couples**

Les auteurs de l'ouvrage insistent également sur la nécessité d'informer les parents avant toute démarche de dépistage. Le manque d'information ou les difficultés de compréhension de l'information génèrent une charge d'anxiété importante. L'information doit porter sur les examens de dépistage, leurs possibilités et leurs limites, leurs résultats possibles et les implications des résultats. A l'issue du diagnostic prénatal, l'identification d'une anomalie fœtale peut, selon sa nature et sa gravité, conduire les parents à demander (ou non) une interruption médicale de grossesse ou bien permettre l'organisation de l'accueil médical de l'enfant (naissance dans un centre périnatal adapté).

Le Comité consultatif national d'éthique, dans son avis 68 " Handicaps congénitaux et préjudice ", rappelle que " le diagnostic prénatal a pour but de donner à la femme enceinte toutes les informations et les explications pertinentes pour qu'elle soit en mesure de se prononcer en connaissance de cause ". Or, les travaux sur l'observation de programmes de dépistage montrent combien leur organisation se prête difficilement au recueil d'un consentement véritablement éclairé. De plus, la société doit " rendre réellement envisageable une décision parentale de poursuite de la grossesse malgré le risque qu'elle aboutisse à la naissance d'un enfant plus ou moins handicapé ".

Au niveau social, le dépistage systématique du risque tel qu'il est pratiqué en France suscite des critiques en ce qu'il instaure le dépistage prénatal comme la norme, ce qui est perçu par certains comme contraire au respect de la dignité humaine. D'autres pensent au contraire que le fait d'offrir systématiquement à toutes les femmes une évaluation de leur risque permet de corriger les inégalités sociales dans le recours au diagnostic prénatal.

#### **Contacts presse :**

**Pôle presse Inserm**  
Séverine Ciancia  
01 44 23 60 86

**MGEN**  
Dominique Assayag  
01 40 47 24 90