

RÉFLEXIONS pour la pratique

Par **Marie Flori**, médecin généraliste, chargée d'enseignement, département de médecine générale ;
Jérôme Goffette, maître de conférence en philosophie, service commun de sciences humaines et
 sociales. Université Lyon 1 Claude Bernard, 69008 Lyon.
mf.flori@medsyn.fr
goffette@sante.univ-lyon1.fr

Dépistage du risque de la trisomie 21 par les marqueurs sériques

Réflexions pratiques et éthiques

Le test de dépistage du risque de trisomie 21 par les marqueurs sériques doit être proposé à toute femme enceinte avec une information complète et objective pour permettre à la patiente une décision éclairée. Le médecin est confronté à certaines difficultés : la faible fiabilité du test, les risques associés à l'amniocentèse de confirmation, les représentations complexes du handicap, le statut controversé du fœtus, les craintes liées à la grossesse.

Le dépistage d'appartenance à un groupe à risque de la trisomie 21 par les marqueurs sériques au cours de la grossesse est un examen que le médecin a l'obligation de proposer. La patiente décide de faire ou non ce test.

Le dosage des marqueurs sériques dans le sang maternel permet d'apprécier le risque, pour une femme enceinte, de porter un enfant atteint d'anomalies chromosomiques, en particulier la trisomie 21. L'arrêté du 26 janvier 1997 autorisait le remboursement du dosage des marqueurs sériques pour une période de 2 ans dans l'attente des résultats d'une évaluation de son efficacité. L'arrêté du 16 février 1999 renouvela la prise en charge de ces marqueurs sériques.¹

D'une façon générale, comme tout acte de diagnostic prénatal, les dosages sont précédés d'une consultation obligatoire de conseil génétique, donnant lieu à une attestation médicale et à un consentement écrit de la femme enceinte.

Dans le cadre du dépistage de la trisomie 21, les marqueurs sont au nombre de 3 : hormone chorionique gonadotrophine (β HCG), alpha-fœto-protéine (α FP) et œstriol.² En pratique, la β HCG et l' α FP sont le plus souvent demandées. Le prélèvement doit être fait entre 14 semaines d'aménorrhée (SA) et 1 jour et 17 SA et 6 jours. Des logiciels de calcul sont utilisés pour estimer un risque de

trisomie 21, le seuil décidant ou non de l'appartenance au groupe à risque a été fixé à 1/250. Ce dépistage est encadré par des dispositions réglementaires : en France, en 2002, seuls 70 laboratoires ont obtenu l'autorisation ministérielle de réaliser ce test.¹

Avec ce dosage et d'autres éléments de dépistage (amniocentèse directe, échographie), le nombre de naissances d'enfants trisomiques est passé de 785 en 1990 à 620 en 1997 et 355 en 1999.^a

Ce test de dépistage doit être proposé à toute femme enceinte avec une information complète et objective pour permettre à la patiente une décision éclairée. Le médecin est alors confronté à certaines difficultés : la faible fiabilité du test, les risques associés à l'amniocentèse de confirmation, les représentations complexes du handicap, le statut controversé du fœtus, les craintes liées à la grossesse.

POURQUOI PROPOSER CE TEST ?

Le regard sur le handicap

C'est la première question préalable : avant d'aborder le test en lui-même, il convient d'explicitier les divers arguments pouvant

a. Étude menée par l'Inserm en 2001 à partir de 4 registres régionaux de malformations congénitales (Centre-Est, Bouches-du-Rhône, Bas-Rhin, Paris).

DÉPISTAGE DE LA TRISOMIE 21

soutenir un tel dépistage de risque. Les arguments les plus souvent évoqués sont issus d'horizons variés (population générale, État, médecins...) ; ils sont d'ordre :

- économique : le poids que représentent ces handicapés pour la société ;
- socio-familial : les difficultés que rencontrent les familles à s'occuper d'un enfant trisomique ;
- handiphobique : le rejet d'un handicapé perçu comme objet de honte ou de répulsion ;
- eugénique : la sélection des individus jugés indésirables, car porteurs de caractéristiques génétiques mauvaises ;
- de fausse commisération : « *cette vie ne vaudra pas la peine d'être vécue* », « *il souffrira trop* », « *il sera malheureux* »...

Cette liste soulève quelques réflexions éthiques.

Il est clair qu'il faut combattre la handiphobie, car elle porte atteinte au respect dû à la personne, ce que la plupart des théories éthiques condamnent, en particulier celle de Kant ;³ il en est de même pour l'eugénisme. Il faut écarter la fausse commisération, car elle est une mauvaise façon de se donner bonne conscience. Enfin, il est clair qu'il faut relativiser l'argument économique dans une société aussi riche que la nôtre.

Le seul argument qui puisse être recevable en termes d'éthique, si l'on admet que le fœtus n'est pas une personne, est celui de la difficulté à élever un enfant trisomique. La naissance d'un tel enfant exige des choix professionnels différents et modifie la vie familiale de façon parfois très importante ; bien des couples parentaux n'y résistent pas. C'est un argument qui doit être pris en considération, tout en le situant dans le contexte des aides financières, trop restreintes, qu'apportent les pouvoirs publics.

Cela entraîne quatre conséquences pratiques :

- puisque c'est une question de difficultés familiales privées, on ne saurait accepter qu'il existe une obligation de recourir au test. Celui-ci ne peut être que proposé ;
- puisque c'est une question de difficultés familiales privées, le choix de pratiquer le test n'appartient qu'aux parents, le médecin n'a pas à décider ;
- il convient que les parents puissent décider en connaissance de cause, en sachant ce que sont les handicaps dus à la trisomie 21, les aides sociales dont ils pourraient bénéficier, les difficultés sur le long terme... ;
- il faut évidemment laisser du temps pour réfléchir et décider.

En 1993, le Comité consultatif national d'éthique a rendu un avis réservé sur le projet de dépistage systématique qui lui était soumis :⁴ il désapprouva tout « *programme de santé publique visant à un dépistage de masse systématique de la trisomie 21* » mais il « *ne [voyait] pas d'objection à un programme visant à affiner les indications médicales du diagnostic cytogénétique de la trisomie 21 fœtale par utilisation, chez les femmes qui le désirent, des tests biologiques sanguins* ». De même, en 1996, l'Union nationale des associations de parents et amis des personnes handicapées mentales prenait une position similaire, insistant sur le libre choix et l'aide collective.⁵ Il s'agit donc d'une décision privée qui ne devrait pas faire l'objet de pression médicale dans un sens ou dans un autre.

b. Chiffres donnés par Françoise Muller, responsable de l'Association des biologistes agréés.

Le statut du fœtus

Seconde question préalable, qu'il ne nous appartient pas de trancher tant elle relève des convictions personnelles : quel est le statut du fœtus vers la 20^e semaine ? Posons seulement l'alternative.

Si on accorde le statut de personne au fœtus de cet âge, alors la pratique d'une interruption de grossesse est un crime, que le fœtus soit trisomique ou non. Dans ce cas, le dépistage par les marqueurs sériques est à proscrire si le médecin ne veut pas se considérer comme complice. Une telle position est à l'heure actuelle celle des hautes autorités catholiques. On pourrait alors envisager, pour un médecin catholique suivant les autorités de sa religion, la possibilité de faire jouer la clause de conscience, en dirigeant ses patientes souhaitant faire le test vers un autre médecin.

Si le statut de personne n'est pas accordé au fœtus d'une vingtaine de semaines, l'interruption de grossesse n'est plus un meurtre. Dans ce cas, elle est considérée comme éthiquement acceptable, en particulier au vu des difficultés parentales à assumer un enfant trisomique 21, ou elle est réprouvée mais pour une raison autre que le statut.

Le droit français, à l'heure actuelle, n'accorde pas le statut de personne au fœtus, tout en affirmant une série de normes protectrices autour de l'Interruption volontaire de grossesse (IVG) et de l'Interruption de grossesse pratiquée pour motif médical (IMG).⁶ Toutefois, en matière d'éthique, ce n'est pas le droit qui compte, mais la conscience face à elle-même. D'une certaine manière, c'est le souci de cette conscience, surtout sur un sujet aussi controversé et douloureux, qui justifie l'absence d'obligation et la présentation du test comme une proposition que la femme enceinte est libre d'accepter et de refuser.

Si nous voulions rappeler ce double arrière-plan du regard sur le handicap et du statut du fœtus, ce n'est toutefois pas lui qui, en pratique, crée une difficulté inattendue pour le médecin.

QU'ATTENDRE DE CE TEST ?

Le problème clef est la fiabilité du test

Le problème particulier du test sérique est sans doute celui de sa fiabilité. Quelques chiffres^b permettent de le mettre en lumière :

- en 2002, 574 324 femmes, soit 78 % des femmes de moins de 38 ans (16 418, soit 33 % des femmes de plus de 38 ans) ont fait ce test ;
- la sensibilité du test est de 79,5 % avant 38 ans, et de 91,3 % après 38 ans, ce qui constitue des valeurs satisfaisantes ;
- toutefois, la valeur prédictive positive (VPP) ou la probabilité d'avoir un enfant trisomique si le test est positif n'est que de 0,95 % avant 38 ans (et de 1,06 % après 38 ans) ;
- la valeur prédictive négative ou la probabilité de ne pas avoir un enfant trisomique si le test est négatif est de 99,98 % avant 38 ans et de 99,94 % après 38 ans.

Si le test est positif (seuil calculé supérieur à 1/250), une amniocentèse est proposée. En 2002, l'amniocentèse a été proposée à 6,57 % des femmes de moins de 38 ans. Le risque de fausse couche après amniocentèse se situe autour de 1 %, c'est-à-dire qu'ici l'amniocentèse peut provoquer l'avortement non désiré de 370 fœtus environ, pour leur grande majorité non trisomiques 21.

Si le test est négatif, les patientes peuvent être rassurées.

DÉPISTAGE DE LA TRISOMIE 21

Pour la patiente, ce test est-il vraiment pertinent ?

Un test positif inquiète, voire angoisse, 37 749 femmes, et 361 d'entre elles seront porteuses d'un enfant trisomique (chiffres de 2002).

Le problème clef repose sur cette valeur prédictive positive de moins de 1 %. Utiliser un test avec une VPP si faible est rare en médecine dans une situation ordinaire. Le médecin généraliste n'est pratiquement jamais dans une telle situation. Est-ce scientifiquement pertinent ? Eu égard à la sensibilité, il semblerait que oui, tandis qu'au regard de la VPP la négative l'emporterait. En fait, tout dépend des objectifs qu'on donne à ce test. S'agit-il d'éviter au maximum le risque d'avoir un enfant trisomique 21, y compris en angoissant des femmes à tort et en provoquant des avortements de fœtus normaux (amniocentèse), ou s'agit-il de ne pas trop médicaliser des grossesses qui le sont déjà beaucoup, avec un test difficile à comprendre et peu fiable ?

Premier problème : même s'il est parfois présenté comme un test de dépistage de la trisomie 21, ce test n'est qu'un dépistage « du risque » de trisomie 21, ou, pour le dire autrement, il permet la constitution statistique d'un groupe à risque dont le risque est équivalent ou supérieur au risque statistique d'une femme enceinte de plus de 38 ans (pour lesquelles l'amniocentèse peut être directement proposée). Cette question des termes n'est pas négligeable, car elle peut engendrer nombre de confusions et d'erreurs de compréhension.

Second problème : pour éviter d'angoisser exagérément les 37 388 femmes du groupe à risque qui ne sont finalement pas enceintes d'un fœtus trisomique 21, il convient lors de la proposition du test d'être précis, clair et attentif dans l'explication de celui-ci, et de s'assurer de la bonne compréhension. Compte tenu de la difficulté à faire comprendre des notions statistiques et à expliquer les suites éventuelles du test (amniocentèse, interruption médicale de grossesse), cette consultation n'est pas aisée (v. ci-dessous).

La question de l'arbitrage médical entre bénéfices et inconvénients du test

Ces données précises étant posées, il convient de s'interroger sur la pertinence médicale, en termes d'éthique médicale.

L'un des fondements de l'éthique médicale est le principe de bienveillance. Ce principe exige que le médecin agisse de façon à toujours escompter plus de bienfaits que de méfaits, plus d'aspects positifs que d'aspects négatifs, de l'action qu'il entreprend.⁷

L'autre principe à évoquer ici est le principe d'autonomie (inspiré de Kant). Il s'agit de veiller à ce que les choix du patient soient respectés autant que possible.⁷ Ce principe est l'une des sources des lois du 4 mars 2002.⁸ Dans l'esprit de Kant,³ l'autonomie oblige au respect des personnes : « *agis de telle sorte que tu traites l'humanité aussi bien dans ta personne que dans la personne de tout autre, toujours en même temps comme une fin et jamais simplement comme un moyen* ». Il s'agit donc de ne pas instrumentaliser les personnes et de favoriser autant que possible leur autonomie intellectuelle ou physique.

Le principe de bienveillance. Il est difficile de soutenir que l'interruption médicale de grossesse sur une indication de trisomie 21 est un bénéfice médical. Tuer un fœtus n'est pas un soin pour le fœtus. En revanche, on peut parler de bénéfice social ou familial,

vu les difficultés à prendre en charge un enfant trisomique 21.

Du côté des risques, ou des effets négatifs, il faut tenir compte du risque de fausse couche dû à l'amniocentèse (1 %, soit environ 370 cas), de l'effet nocebo d'angoisse suscitée par un test classant dans le groupe à risque (de nombreuses femmes enceintes ont déjà naturellement une crainte de l'anormalité), de l'effet nocebo d'angoisse face à l'amniocentèse, souvent vécue comme un geste invasif spectaculaire. Enfin, il faut tenir compte sans doute du travail de deuil commencé par certaines femmes qui, plusieurs semaines plus tard, auront un résultat de caryotype normal. Quelles répercussions psychologiques, psychiatriques, ce « demi-deuil » peut-il avoir sur l'enfant à naître ? Sur ces points, on peut s'étonner de ne pas avoir de chiffres précis sur le nombre de fausses couches après amniocentèse, et de l'absence d'évaluation des effets d'angoisse et de deuil. Au final, la mise en balance des effets positifs et négatifs est complexe et contrastée. Globalement, le bénéfice n'est pas évident, ce qui conduit à émettre des réserves et surtout à demander une exigence d'évaluation sérieuse.

On peut ajouter que le test est aussi en concurrence avec l'échographie du premier trimestre (mesure de la clarté nucale), et que son apport dans le dépistage est discuté.⁹

Concernant le principe d'autonomie, la situation est aussi complexe. D'un côté, il y a l'atteinte portée au fœtus trisomique au cours de l'IMG et aux fœtus non trisomiques au cours des fausses couches dues à l'amniocentèse. Mais s'agit-il de personnes humaines et doit-on respecter leur autonomie éventuelle ? Les avis sont contrastés, et en la matière le médecin n'a pas à trancher.

De l'autre côté, se situe le respect de l'autonomie de la femme enceinte (et de son conjoint). Dans ce cadre, puisqu'il est question de décision éclairée, tout repose sur la pertinence scientifique et médicale du test, sur la qualité de l'information reçue et sur sa bonne compréhension, en particulier concernant le résultat du test « positif » qui, bien que qualifié ainsi, ne signifie « fœtus trisomique 21 » que dans 1 % des cas. Et tout dépend aussi de l'information donnée sur les risques liés à l'amniocentèse et sur l'interruption médicale de grossesse qui pourrait être envisagée. De ce fait, il ne peut pas y avoir une prescription en routine du test. Il s'agit d'une proposition, dont le caractère systématique repose essentiellement sur l'idée de l'équité entre femmes enceintes de plus et de moins de 38 ans : on constitue un groupe à risque comparable à celui de femmes de plus de 38 ans, pour lesquelles il peut y avoir d'emblée une amniocentèse. Dans ce cadre, ne pas proposer le test pourrait constituer une « *perte de chance d'avoir pu faire un choix éclairé* » pour la mère ou les parents, c'est-à-dire qu'on évoque une atteinte portée à l'autonomie des parents, à leur liberté de décider.

Ainsi, la question essentielle, outre celle de la pertinence scientifique, est celle de la difficulté pratique à informer correctement les patientes.

LE PROBLÈME PRATIQUE DE LA CONSULTATION ET DE L'INFORMATION

Il faut s'interroger sur la capacité des médecins à bien présenter le test, et sur la capacité des patients à saisir des raisonnements statistiques et à appréhender ce qu'est la trisomie 21.

DÉPISTAGE DE LA TRISOMIE 21

Surestimation de la fiabilité du test

À cet égard, une enquête téléphonique auprès de 30 femmes ayant accouché en 2001¹⁰ apporte des éléments intéressants : la connaissance par les patientes des handicaps liés à la trisomie 21 est à peu près acceptable, mais la fiabilité du test est très surestimée ; le premier motif de réalisation du test est « pour se rassurer », et le second est la proposition même de ce test, s'inscrivant pour beaucoup dans les examens de « routine » du suivi de grossesse. De tels faits posent un problème et montrent la réelle difficulté pratique dans l'exercice médical. Tout se passe comme si on se heurtait à une sorte d'in vraisemblance qui conduit médecin et patient à occulter la VPP réelle et à lui substituer une fiabilité plus habituelle. Il ne s'agit pas d'une simple erreur aléatoire, mais de l'influence globale de la pratique du soin qui s'appuie sur des VPP nettement supérieures, pour les tests ou analyses proposés. C'est l'image même du soin, de son efficacité et de sa fiabilité, qui interfère.

Information difficile à donner et à faire comprendre

Cet obstacle étant explicité, la mise en application correcte du principe d'autonomie, ainsi que l'obligation déontologique de donner une information « claire, loyale et appropriée »¹¹ imposent ici en pratique d'informer les patients, et de s'assurer de leur compréhension, sur :

- ce qu'est la trisomie 21 et la vie d'une personne trisomique ;
- les aides sociales lorsqu'on a un enfant atteint de trisomie 21 ;
- le test, la signification d'un résultat positif et d'un résultat négatif ;
- la nécessité de recourir à une amniocentèse pour éliminer les faux positifs et établir véritablement le diagnostic ;
- les risques de fausses couches liées à l'amniocentèse, ce qu'il faut soigneusement évaluer lorsqu'il s'agit d'une grossesse obtenue difficilement ou qui est peut-être la dernière au vu de l'âge de la patiente ;
- l'interruption médicale de grossesse ;
- la situation de la discussion : le test n'est pas obligatoire, il n'est pas imposé, il est simplement proposé et c'est à la femme enceinte ou au couple de décider en pleine liberté sachant que, quelle que soit sa décision, elle est respectée.

Cela implique :

- une grande capacité d'écoute des angoisses de la femme enceinte et du couple tout au long de ces démarches, que ces angoisses soient rationnelles ou non (angoisse de l'enfant anormal, voire du « monstre », angoisse de l'amniocentèse, angoisse de l'IMG...) ;
- un document écrit, ou la possibilité de revenir en discuter, au vu de la difficulté à comprendre pleinement en une seule consultation les implications du test de dépistage par les marqueurs sériques ;
- un travail systématique de demande de reformulation par la patiente permettant de s'assurer de sa compréhension.

Une consultation autour de ce sujet n'est pas simple. Une enquête faite auprès de 79 généralistes en 2002¹² montrait d'ailleurs que :

- les connaissances sur les caractéristiques du test étaient incomplètes ou inexactes (on peut signaler que depuis 2002, au cours de séminaires de formation, les médecins peuvent accéder à cette connaissance) ;
- un certain nombre de médecins ne proposaient pas toujours le dépistage ; quelques-uns le prescrivaient en routine ;
- le temps d'information fournie aux patientes est trop court ; les

barrières culturelles et linguistiques des patientes sont des obstacles supplémentaires.

CONCLUSION

Le médecin propose un test de dépistage de risque de trisomie 21 à toute femme enceinte : il n'y a pas de traitement curatif pour cette maladie. Le médecin a une obligation d'information, et il doit donner à la patiente – au couple – les moyens de comprendre ce que cela signifie et peut impliquer. La bonne compréhension de l'information dépend du respect de l'autonomie. Aborder rapidement le test, de façon routinière ou trop allusive, porte autant préjudice au principe d'autonomie que de ne pas le proposer : l'absence d'information et l'information erronée sont à proscrire. Plus largement, demeurent en suspens trois questions clefs. Le test apporte-t-il réellement, en termes scientifiques, une information utile vis-à-vis de l'échographie du premier trimestre ? Comment parvenir à mieux appréhender le rapport bénéfice/risque, en particulier vis-à-vis des effets de désinvestissements parentaux lorsqu'un résultat « positif » du test est infirmé par l'amniocentèse ? Est-il toujours (ou souvent) possible de parvenir à une bonne information et à une bonne compréhension ? ■

Références

1. Communiqué du ministère de l'Emploi et de la Solidarité. Dosage des marqueurs sériques de la trisomie 21. http://www.sante.gouv.fr/htm/actu/31_990216.htm
2. Muller F, Dreux S, Rebiffé M, Faina S, Mandin V, Detaevernier C. Marqueurs sériques maternels de la trisomie 21 fœtale au 2^e trimestre de la grossesse. *Rev Prat Gynecol Obstet* 2002;64:25-9.
3. Kant E. Fondements de la métaphysique des mœurs. Paris: Nathan.
4. Comité consultatif national d'éthique. Avis sur le dépistage du risque de la trisomie 21 fœtale à l'aide de tests sanguins chez les femmes enceintes. Avis n°37 du 22 juin 1993. http://www.ccne-ethique.fr/francais/avis/a_037.htm
5. Mattéi JF. Le dépistage de la trisomie 21 à l'aide de marqueurs sériques maternels. Rapport au ministre du Travail et des Affaires sociales et au secrétaire d'État à la Santé et à la Sécurité Sociale. 18 octobre 1996. Paris: La Documentation Française.
6. Art. L2211 à L2223. Code de la Santé publique, 17^e éd; 2003.
7. Beauchamp T, Childress J. Principles of Biomedical Ethics, 5th ed. New York: Oxford University Press; 2001.
8. Loi n° 2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé. JO 5 mars 2002 ;54. Art. L1111-1 à L1111-4. Code de la Santé publique.
9. Faraut T, Cans C, Althusser M, Jouk PS. Utilisation conjointe de la clarté nucale, de l'âge gestationnel et de l'âge maternel pour l'estimation du risque de trisomie 21. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1999;28:439-45.
10. Barraud E. Sur quoi se basent les femmes enceintes dans leur prise de décision de réaliser ou non le test de dépistage de risque de la trisomie 21 par les marqueurs sériques ? Thèse de médecine, Lyon; 2002.
11. Article 35, Code de déontologie médicale 1995. Décret 95-1000 du 6 septembre 1995 portant code de déontologie médicale.
12. Charlon J. Information et utilisation par les généralistes des marqueurs sériques de la trisomie 21 : enquête auprès de 79 praticiens du département du Rhône. Thèse de médecine, Lyon; 2002.

SUMMARY. The screening test of down syndrome by the serum markers is proposed to any of the pregnant women. This situation raises some ethical and practical problems. The doctor must give the most objective possible information without influencing the decision of the patient. The representation of the handicap, the statute of the fetus, the reliability of the test intervene in the communication doctor-patient. The doctor has the obligation to give clear and suitable information while he's applying principles of benevolence and of autonomy for the fetus, the parents. The pregnant woman can right deciding only if information has been well understood.