

DÉPISTAGE DE LA TRISOMIE 21 : HIATUS ENTRE COLLECTIVITÉ ET PATIENTS

Jérôme Goffette¹

Marie Flori²

Résumé

En médecine, l'outil statistique entre souvent dans la problématique complexe du rapport entre tout et partie. Ainsi, le dépistage sérique prénatal de la trisomie 21 repose sur la constatation statistique d'une corrélation entre le taux de certains marqueurs sériques maternels et la présence d'un fœtus atteint de trisomie 21. Le dosage des marqueurs permet alors un calcul de risque. Avec notre réglementation, 5% des femmes enceintes de moins de 38 ans appartiendront au groupe à risque. Après caryotype, seulement 1% des femmes de ce groupe verront leur risque confirmé (avec possibilité d'une IMG). Pour 99%, le test sérique actuel n'est donc pas fiable. L'importance des résultats « positifs » infirmés montre que la validité scientifique peut s'accompagner de malentendus médicaux entre patientes (parties) et puissance publique (totalité). Démarche globale et démarche particulière ne coïncident pas. Le hiatus, qui en 2002 a concerné 574.324 femmes, est donc à la fois un problème épistémologique complexe et un problème humain grave, facteur d'inquiétude, pour lesquels la philosophie de la médecine se voit interrogée. Le concept de pertinence peut être une clef intéressante.

Introduction

Traditionnellement, la médecine est imprégnée de l'image d'Épinal du médecin au chevet du malade, dans un rapport d'individu à individu autour d'une maladie déclarée. Aujourd'hui il est manifeste qu'on assiste à une montée en puissance de relations plus complexes. En particulier, la prévention des risques nous fait entrer dans des modes de pensée où l'individu est inscrit dans une population à circonscrire en fractions plus resserrées, les groupes à risques. Une telle approche s'écarte à la fois de l'image d'Épinal de la relation médicale et des explications causales ordinaires. La situation du dépistage sérique de la trisomie 21 a été choisie ici comme illustration emblématique. Elle montre en effet comment un test peut être pertinent pour une collectivité se donnant pour but de dépister 60% des fœtus trisomiques 21, et en même temps peu pertinent pour la patiente elle-même du fait d'un décrochage entre son image de la fiabilité du médecin et un indice statistique peu fiable. À travers l'usage des statistiques, c'est un rapport aigu entre tout et partie qui se noue, avec des répercussions humaines importantes (angoisses, travail de deuil mal venu, perte de confiance). Avec cette situation particulière, c'est sans doute une facette révélatrice de notre monde contemporain qui se donne à voir.

Histoire

Depuis 1997 [1], le médecin traitant doit proposer à chaque femme enceinte un test de dépistage du risque de trisomie 21. Cette prise de sang faite entre 15 et 18 semaines d'aménorrhée, conduit au dosage de l'α-fœtoprotéine (AFP), de la β-hormone gonadotrophine chorionique (β-hCG) et parfois de l'œstradiol non conjugué (uE3). Un logiciel agréé calcule le risque afférant en tenant compte de quelques autres données [2].

En fait, le dépistage de la trisomie 21 a commencé plus tôt. Depuis 1980, toutes les femmes de plus de 38 ans peuvent obtenir le remboursement du dépistage par caryotype fœtal et amniocentèse [3]. En effet, le risque croît avec l'âge et c'est à partir de 38 ans que le ministère a estimé que le risque de fausse couche dû à l'amniocentèse (environ 0,5 à 1,5% [4]) était compensé par le risque de fœtus trisomique 21 (entre 37 et 38 ans

¹Université Cl. Bernard Lyon 1, LIRDHIST, goffette(arobase)sante.univ-lyon1.fr

²Université Cl. Bernard Lyon 1, Dép^t de Médecine Générale, mf.flori(arobase)medsyn.fr

le risque passe de 0,42 à 0,53% [5]). On peut remarquer au passage qu'un tel calcul compte comme valeur positive les fœtus non-trisomiques et comme valeur négative les fœtus trisomiques, avec une représentation tacite de la trisomie 21 comme vie à éviter, vie négative, sans parler d'arrière-plans économiques.

En 1984 et 1987 ont été découverts les premiers marqueurs sériques maternels de la trisomie 21 fœtale [2]. L'idée est venue de proposer leur dosage pour en faire un test. En termes statistiques, il s'agit d'un calcul basé sur la différence entre la distribution des valeurs de dosage quand il y a trisomie 21 fœtale ou non. Pour les tests sériques en général, plus les courbes se différencient, plus le test est fiable. Dans le cas de la trisomie 21, les courbes sont peu différenciées ; le test ne donne donc qu'un indice. Cette caractéristique rend problématique le passage de la donnée statistique, populationnelle, à l'application concrète, individuelle.

En 1993, le Comité Consultatif National d'Éthique a rendu un avis réservé [4] : il désapprouve tout « programme de santé publique visant à un dépistage de masse systématique de la trisomie 21 » mais il « ne voit 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 ». En 1996, l'Union Nationale des Associations de Parents et Amis des Personnes Handicapées Mentales (UNAPEI) prenait une position similaire, insistant sur le libre choix et l'aide collective [6, Annexe 5].

Finalement, le ministère des affaires sociales confia au Pr. J.-F. Mattéi le soin de rédiger un rapport, rendu en 1996 [6]. Suite à ce rapport, en 1997 un arrêté [1] obligea les médecins non à prescrire mais à proposer systématiquement le test. Cet arrêté prévoyait deux ans plus tard une évaluation. En fait, un nouvel arrêté entérine en 1999 le précédent, sans évaluation.

Le test : description

L'idée du test est un peu compliquée. Il ne vise pas à dépister la trisomie 21 mais à établir, chez les femmes de moins de 38 ans, un groupe à risque comparable au risque des femmes de plus de 38 ans. Il s'agit donc de la constitution d'un groupe à risque. En pratique, lorsque le dosage montre un risque supérieur à 0,4% (1/250), on propose aux femmes enceintes une amniocentèse et un caryotype qui seuls établiront vraiment le diagnostic. Le dosage se fait entre 15 et 18 semaines d'aménorrhée. Le résultat est obtenu environ trois semaines plus tard, lors du quatrième mois. S'il confirme la trisomie 21 et si les parents le demandent, une interruption médicale de grossesse (IMG) sera pratiquée au cours du quatrième mois.

Cette situation temporelle dans la grossesse est importante, puisque la représentation de l'embryon et du fœtus change profondément. Par exemple, lors de l'échographie du premier trimestre, les parents parlent plutôt du « haricot » ou de la « crevette » tandis qu'au dernier trimestre ils parlent du « bébé », lui attribuant implicitement le statut de personne (la loi ne l'accorde qu'à la naissance). Au quatrième mois, avec une certaine variation selon les parents, on est déjà confronté à des représentations humaines du fœtus, un fœtus qui bouge et qui manifeste sa présence de façon active.

L'Arrêté de 1997 prévoyait une évaluation deux ans plus tard pour juger de la pertinence du test et pour déterminer s'il fallait poursuivre. Nombre de médecins attendaient beaucoup de cette évaluation. En fait, en 1999, le ministère de la santé, par un nouvel arrêté sans rapport ni discussion entérinait les dispositions de 1997.

Quelques chiffres

Rappelons les dernières statistiques (2002) pour la France [7] :

- 736.313 grossesses de mères de moins de 38 ans ;
- 574.324 font le test sérique ;
- 37.749 ont eu un résultat « positif » ;
- 361 ont révélé un fœtus trisomique après amniocentèse et caryotype ;

- 93 fœtus trisomiques ont échappés au test des marqueurs sériques ;
- on estime entre 188 et 377 le nombre d'avortements dus à l'amniocentèse.

On peut synthétiser cela en un tableau :

	Femmes enceintes d'un fœtus trisomique 21	Femmes n'étant pas enceintes d'un fœtus trisomique 21
Résultat du test « positif »	361 (a)	37.388 (b)
Résultat du test « négatif »	93 (c)	536.482 (d)

Les indicateurs statistiques sont les suivants :

- Prévalence des fœtus trisomiques 21 pour les femmes faisant le test : 0,079%
- Sensibilité du test (taux de dépistage) : 79% ($a/(a+c)$)
- Valeur prédictive positive (VPP) : 0,96% ($a/(a+b)$)
- Valeur prédictive négative (VPN) : 99,98% ($d/(c+d)$)

Ces indicateurs sont stables dans le temps, avec une légère baisse de la VPP [2].

Le véritable problème transparait avec la valeur prédictive positive (VPP) du test : 0,96%. En pratique cela signifie que si le test est « positif », le fœtus n'est atteint de trisomie 21 que dans moins de 1% des cas, en arrondissant. On peut le dire encore autrement : ce test donne 99% de faux positifs, ce qui est considérable (faux positifs calculé sur la population ayant un test « positif » et non sur toutes les femmes enceintes).

Ajoutons de plus que si le test est négatif, il y a tout de même un risque d'avoir un enfant trisomique (0,02% (c/d)). Le médecin ne peut donc pas, devant un test « négatif » assurer à la patiente qu'elle ne porte pas un enfant trisomique.

On voit donc comment une donnée synthétique scientifique relative à une population totale pose problème lorsqu'on veut la métamorphoser en pratique valable pour un individu. Si 1% a du sens relativement à une totalité composée de parties, cela en a-t-il pour chaque partie prise séparément ? Et quels problèmes engendre cette transposition du tout à la partie ? Le problème n'est pas nouveau, mais son acuité est ici particulièrement nette.

Problèmes

On comprend l'embarras de beaucoup de médecins devant ce test qu'ils doivent proposer à toutes les femmes enceintes tout en le jugeant peu fiable. En fait, pour avoir participé à des formations continues sur le suivi de grossesse pour des médecins généralistes (Collège Lyonnais des Généralistes Enseignants), nous avons pu constater que ce test pose de multiples problèmes.

- Il pose un problème médical de crédibilité : comment être crédible en proposant un test qui n'est fiable que dans 1% des cas ? Si cela a un sens en termes de science statistique, cela a-t-il un sens médical, un sens dans la relation entre patient et praticien ?
- Il pose un problème de compréhension. Il est déjà difficile de faire comprendre ce qu'est un facteur de risque en parlant de cancers dus au tabac, où la relation de causalité statistique est forte. La difficulté est plus marquée encore avec un test qui, finalement, n'est pas un test de dépistage mais un test de constitution d'un groupe à risque, sur lequel aura lieu ensuite le véritable dépistage par amniocentèse

et caryotype. Le raisonnement statistique est difficile à assimiler pour les patientes, qui, pour la plupart, ressortent en croyant que le test, puisqu'il est proposé par leur médecin, doit être fiable [8].

- Il pose un problème déontologique : il manque une évaluation sérieuse du rapport entre bénéfice et risque [9]. Le chiffre des fausses couches dues à l'amniocentèse est mal connu. Surtout, il n'y a eu aucune enquête sur l'effet nocebo et sur le travail de deuil commencé par les 37.388 femmes ayant un résultat « positif » du test suivi plus tard d'un caryotype normal, avec une grossesse qui poursuivra son cours : quels sont les répercussions psychologiques de ce demi-travail de deuil de deux-trois semaines ? Il convient ainsi de compléter la statistique biomédicale par une autre estimation statistique, psychologique et psychiatrique, afin d'établir le rapport bénéfice/risque.
- Il pose un problème éthique complexe, où entrent en jeu les hésitations sur le statut du fœtus, le souci de lutter contre la handiphobie et l'eugénisme, le souci d'éviter des situations familiales difficiles (après la naissance d'un enfant trisomique la mère est souvent contrainte de renoncer à travailler, de nombreux couples éclatent, etc.). On ne régule pas un problème de choix individuel comme un problème de santé publique : le point de vue de la partie n'est pas celui du tout.
- Enfin il existe un problème d'emboîtement de décisions à faire comprendre : le test a surtout du sens si les parents, en cas de fœtus trisomique 21, demandent une IMG. Il conduit donc à demander aux parents ce qu'ils feraient dans une situation hypothétique. Il ne s'agit donc pas de prescrire ce test « en routine » mais de le proposer, ce qui implique une discussion compliquée sur l'idée de groupe à risque, sur la relation à ce handicap et sur l'IMG, sujet sensible s'il en est.

Conflit des représentations

En fait, cet exemple de test souligne de façon aiguë un conflit des représentations. D'un côté, nous avons la représentation habituelle de la relation médecin-patient : le médecin soigne un patient atteint d'une maladie due à une cause. De l'autre nous avons une représentation de santé publique raisonnant sur des populations et des facteurs de risque. D'un côté l'individualisation traditionnelle de la pratique médicale avec une problématique du cas clinique singulier, de l'autre un raisonnement global et totalisant, avec une problématique de la généralité populationnelle et des objectifs sur une population.

En fait, dans de nombreuses situations médicales, les deux se complètent utilement (lutte contre l'alcoolisme et le tabagisme, dépistage du diabète). Mais ici on constate plutôt un hiatus profond des deux représentations. Il se voit dès le choix des indicateurs statistiques à valoriser. Les articles scientifiques de santé publique mettent surtout en avant la sensibilité (taux de détection), qui est ici de 70% environ, chiffre tout à fait correct. Par exemple, l'article Fr. Müller et *al* conclut en ces termes : « Les marqueurs sériques [...] permettent, par une simple prise de sang maternel, le dépistage de la trisomie 21 [...] avec des taux de détection très intéressants » [2].

Les médecins généralistes, quant à eux, confrontés à une patiente, insistent sur ce qui est pertinent pour elle, à savoir, d'une part le risque de fausse couche dû à l'amniocentèse, et d'autre part cette VPP très faible vis-à-vis des valeurs habituellement admises. Les enquêtes montrent que les patientes, même lorsqu'elles ont reçu des explications claires, ne retiennent pas que seuls 1% des cas « positifs » sont vraiment « positifs ». Elles ne retiennent pas du fait d'une contradiction pragmatique : ce qui est dit est invraisemblable dans ce contexte. La patiente va chez son médecin avec une représentation de sérieux et d'efficacité de la médecine, même si elle sait qu'il n'y a pas de toute-puissance. Elle a l'image d'une médecine pratique, aux effets souvent rapides, avec une causalité forte dans l'obtention des effets attendus et étroite dans le temps pour les obtenir. Avec le test sérique, elle s'attend à ce qu'il en aille de même. Tout au plus peut-elle entendre que le test n'est pas parfaitement fiable, mais il est difficile pour elle d'admettre qu'il n'est fiable qu'à 1%. Le terme même de « dépistage », souvent utilisé (y compris par les autorités publiques ou scientifiques), induit en erreur. À strictement parler, il ne s'agit que de la constitution d'un groupe à risque. Les expressions montrent bien cette divergence linguistique et sémantique : si on « constitue un groupe à risque » (c'est-à-dire une collectivité, une totalité), on « dépiste une

affection » (c'est-à-dire une singularité individuelle, une particularité). Le résultat pratique est que l'information donnée est souvent oubliée, écartée, parce qu'elle n'est pas crédible dans ce cadre.

Il faut ajouter que même les médecins, pourtant habitués aux biostatistiques, ont tendance à surestimer la fiabilité du test, comme si, pour eux aussi, elle n'était pas vraisemblable dans leur contexte pratique. 80% ont des difficultés [10].

Représentation et pertinence : constats

Par conséquent, compte tenu de la réalité de ces représentations, il faut se demander si ce test est pertinent. À cet égard, la pertinence, c'est-à-dire l'adéquation à une situation humaine donnée, dépend du contexte humain.

Pour les politiques et pour les professionnels de santé publique soucieux d'éviter des problèmes médicaux, sociaux et familiaux, il y a une pertinence à utiliser un test pour essayer de parvenir à éviter 60% des naissances de trisomiques 21. Telle est d'ailleurs l'argument donné et c'est en fonction de cet objectif que le seuil du groupe à risque a été établi (risque supérieur à 1/250, soit 0,4%) [6, p.20].

De même, pour le juriste de la santé soucieux d'équité, il y a une pertinence à construire un groupe à risque comparable au groupe pour lequel on propose d'emblée une amniocentèse (les femmes de plus de 38 ans).

En revanche pour le médecin, face à une patiente bien individualisée, ce test est embarrassant, voire exaspérant. Il privilégie d'autres objectifs, par exemple de surveillance et de prévention (alcool, tabac, drogues). Il veut aussi éviter de surenchérir dans la médicalisation de la grossesse, avec ses sept visites obligatoires, ses prises de sang, etc., même quand tout se passe bien. Ce test compliqué à expliquer est en soi un facteur d'inquiétude pour toutes ses patientes. Parler de risque, d'IMG, d'anormalité, alors qu'il désire éviter de surenchérir dans la médicalisation, fait problème. Il voit entrer dans son cabinet une patiente souvent heureuse de sa grossesse et il la voit repartir troublée. La pertinence du test n'est donc pas évidente.

De même, pour la femme enceinte, comme on constate qu'il est rarement vraiment compris, il est évident qu'il est assez peu pertinent.

Représentations et pertinence : orientations

Alors, quelle pertinence faire prévaloir ?

La règle de bon sens serait, nous semble-t-il, de se soucier prioritairement de la pertinence pour les premiers concernés, à savoir les patientes et les couples, et en second les médecins.

Dans ce cas, cela n'invalide pas forcément l'idée d'un dépistage par les marqueurs sériques. Il est en effet possible, statistiquement, plutôt que de fixer le seuil de risque (1/250, soit 0,4%) en fonction du taux de fœtus trisomiques dépistés, 60% [6, p.20], de fixer d'abord le seuil de risque, en se disant par exemple que le risque n'est pertinent pour la patiente qu'à partir de 1 ou de 3%, et de déterminer à quelles valeurs du dosage cela correspond. Psychologiquement, à partir de ces seuils (qu'ils devraient mieux cerner), le risque commence à avoir du sens et la relation entre l'inquiétude suscitée et le risque couru commence à s'équilibrer. On aboutirait à un groupe à risque plus restreint mais avec une fiabilité du test plus crédible. Il s'agit donc d'établir un régime entre tout et parties qui ne soit plus uni-directionnel mais bi-directionnel, pour parvenir à une situation raisonnable.

Ainsi, en extrapolant à partir de la littérature médicale de référence [11], si on retient le seuil de risque de 1% au lieu de 0,4%, le taux de dépistage du test ne serait plus de 60% mais approximativement de 40%, et la VPP passerait approximativement de 1% à 3-4%. Le groupe à risque ne serait plus constitué que d'environ 10.000 à 20.000 femmes et non 37.000. On réduirait aussi le nombre de fausses couches dues à l'amniocentèse de 370 à 150 environ. On voit donc comment une modification en apparence limitée du taux de risque pris pour seuil (1% au lieu de 0,4%) modifie assez considérablement la taille du groupe à risque. Pour parler plus

concrètement, environ 20.000 femmes ne vivraient pas l'inquiétude liée au test « positif », avec l'inclusion dans le groupe à risque, mais il y aurait plus de naissances d'enfants trisomiques 21.

Toutefois il convient de faire une remarque sur ce qu'apporterait vraiment ce test revu et corrigé, en particulier vis-à-vis du dépistage par l'échographie du premier trimestre. En fait, l'intérêt du dosage des marqueurs sériques est déjà discuté aujourd'hui, avec les progrès de l'échographie. Voici ce qu'affirmait en 1999 une étude comparative :

« L'utilisation d'un modèle combinant [mesure échographique de la clarté nucale] et âge maternel permet ainsi une meilleure sensibilité qu'une méthode combinant marqueurs sériques et âge maternel pour un même taux de [faux positifs] ([sensibilité de] 77% contre 60%). En dehors des considérations statistiques, le dosage des marqueurs sériques, qui a pour seul objectif le dépistage de la trisomie, est source de stress supplémentaire pour les patientes qui en attendent le résultat. De plus, sa réalisation tardive, au début du deuxième trimestre, rend plus traumatisante encore l'option d'une interruption de grossesses, en cas de caryotype anormal, pour les couples qui en font le choix. Ce sont autant de facteurs humains qu'une réflexion sur l'amélioration de la stratégie de dépistage se doit de prendre en compte. » [12]

La sensibilité et la VPP de l'échographie comme moyen de dépistage de la trisomie 21 font l'objet de discussion. Mais comme l'intérêt comparé du dosage des marqueurs sériques est déjà en l'état discuté, on peut en déduire que la fixation d'un seuil de risque plus pertinent, par exemple 1%, en abaissant de façon notable la sensibilité du test sérique, conduit à considérer qu'il n'aboutirait plus une amélioration du service médical rendu (ASMR) positive. Le test sérique revu n'aurait donc plus d'intérêt médical, ce qui conduirait sans doute à son abandon.

Conclusions

Indépendamment des questions éthiques liées à l'interruption de grossesses de fœtus trisomiques 21, questions laissées ici de côté, on voit comment, pour la constitution d'un test, il est important de tenir compte des représentations des patients et de se soucier de la pertinence. C'est à partir d'elle qu'on peut déterminer statistiquement les seuils à retenir. L'outil statistique n'est pas en cause, mais l'utilisation de cet outil dans son contexte d'usage. Ainsi, il convient de compléter la projection du tout vers les parties en l'associant à une projection des parties vers le tout, avec la prise en compte des deux perspectives, des deux axes de raisonnements et de représentations.

À propos de la relation des parties vers le tout, on comprend mieux le dépit des médecins lorsqu'ils ont vu en 1999 la phase d'évaluation être transformée en simple reconduction du test. Ils attendaient beaucoup de l'évaluation clinique, et il est compréhensible qu'ils aient été surpris du dilettantisme du ministère.

En conclusion, on voit comment la prise en compte de la pertinence pour un individu modifie le raisonnement populationnel statistique et peut influencer la décision de la collectivité. Mais encore faut-il savoir prendre en compte des modes de relations pertinents entre tout et parties, entre collectivité et individus, et tenir compte de la complexité de cette relation entre tout et parties.

Références bibliographiques

[1] Arrêté du 23.01.1997 paru au *Journal Officiel* du 26.01.1997.

[2] MÜLLER F. et al, 2002, « Marqueurs sériques maternels de la trisomie 21 fœtale au 2^e trimestre de la grossesse », *Revue du Praticien Gynécologie Obstétrique*, 15.06.2002, n°64, 21-25.

[3] Arrêté du 29.10.1991 paru au *Journal Officiel*.

- [4] COMITÉ CONSULTATIF NATIONAL D'ÉTHIQUE, 1993, *Avis sur le dépistage du risque de la trisomie 21 foetale à l'aide de tests sanguins chez les femmes enceintes. Rapport.*, Avis n°37 du 22 juin 1993, site internet du CCNE.
- [5] HECHT C., HOOK E., 1994, « The imprecision in rates of Down Syndrome by 1-year maternal age intervals : a critical analysis of rates used in biochemical screening », *Prenatal Diagnosis*, 14, 729-738.
- [6] MATTÉI J.-F., 1996, *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 oct. 1996), Paris, La Documentation Française.
- [7] Les valeurs indiquées nous ont été communiquées par le Pr Françoise Müller de l'Association des Biologistes Agréés (Hôp. A. Paré, Boulogne)
- [8] BARRAUD E., 2002, *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, Université Cl. Bernard Lyon 1.
- [9] ORDRE NATIONAL DES MÉDECINS, 1995, *Code de Déontologie*, art. 8 et art. 40 (Décret n° 95-1000 du 6 septembre 1995).
- [10] CHARLON J., 2002, *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, Université Cl. Bernard Lyon 1.
- [11] WALD N. et al., 1988, « Maternal serum screening for Down's syndrome in early pregnancy », *British Medical Journal*, 297, 883-7.
- [12] FARAUT T., CANS C., ALTHUSSER M., JOUK P.S., 1999, « Utilisation conjointe de la clarté nucale, de l'âge gestationnel et de l'âge maternel pour l'estimation du risque de trisomie 21 », *Journal de Gynécologie Obstétrique et de Biologie de la Reproduction*, 28, 439-445.