

# Grâce à un test mis au point par le professeur Boué Les deux tiers des cas de mongolisme pourraient être dépistés avant la naissance

Un test de dépistage indirect de la trisomie 21 a été mis au point par le professeur Boué (directeur de l'unité 73 de l'INSERM). Ce test, le "HT 21 Kit", qui sera prochainement commercialisé par la société Clonatec, pourrait permettre, s'il était proposé systématiquement aux femmes enceintes, de dépister environ deux tiers des cas de mongolisme avant la naissance.

Le Monde, 28 septembre 1989

La médecine prédictive ne cesse de progresser. Bénéficiant des avancées spectaculaires de la biologie moléculaire, elle a permis, grâce aux méthodes de diagnostic anténatal (amniocentèse, en particulier), de prédire in utero l'apparition de nombreuses maladies. Ces techniques, qui concernent avant tout le dépistage des anomalies chromosomiques, sont de plus en plus pratiquées : en 1980, 2 759 diagnostics chromosomiques prénataux ont été réalisés en France; en 1987, ce chiffre est passé à 13 783.

Sachant que le risque d'une anomalie chromosomique (en particulier la trisomie 21) augmente avec l'âge de la mère, ces diagnostics sont, le plus souvent, réalisés sur des femmes dites à risques, parce qu'âgées de trente-huit ans ou plus (en 1987, 12 114 amniocentèses ont été faites sur des femmes de cette classe d'âge). Cependant, bien que le nombre de diagnostics décidés du fait de l'âge des femmes enceintes a été multiplié par six en sept ans, le taux de couverture de cette population à risques (les femmes âgées de trente-huit ans ou plus) n'a été multiplié que par 3,7 en sept ans. En effet, pendant la même période, alors que le nombre total de naissances n'a subi que de faibles variations, le nombre de grossesses dans ce groupe à risques a considérablement augmenté, passant de 15 000 à 23 000 (soit de 1,87 à 3,06 % de l'ensemble des grossesses).

D'autre part, on commence à manquer, en France, à la fois d'infrastructures et, surtout, de médecins cytogénéticiens capables de faire un tel diagnostic. Dans de telles conditions, et parce que près des trois quarts des enfants atteints de trisomie 21 naissent d'une mère jeune, à peine un quart de ces anomalies chromosomiques sont diagnostiquées avant la naissance (on compte actuellement en France un nouveau-né trisomique 21 pour sept cents naissances).

Dès lors, quelles solutions trouver pour mieux dépister ce type d'anomalies (1) ? Abaisser l'âge limite de l'amniocentèse à trente-cinq ans ? " On compte en France 24 000 naissances données par des femmes de trente-huit ans et plus et 45 000 données par des femmes âgées de trente-

cinq à trente-sept ans, explique le professeur Boué. Sachant que, dans ce dernier groupe, la fréquence de la trisomie 21 est de l'ordre de 0,5 %, on est en droit de s'interroger sur la rentabilité d'une telle politique de dépistage. " Et, de toute manière, cela ne résoudrait pas le problème des femmes plus jeunes, de moins de trente-cinq ans, qui donnent naissance aux trois quarts des enfants mongoliens.

L'échographie alors ? Pratiquée à vingt-deux semaines de grossesse, donc tardivement, elle permet, effectivement, de déceler de grosses anomalies. L'an dernier, 3 000 à 4 000 diagnostics anténataux ont été pratiqués du fait d'anomalies observées à l'échographie. Dans ce groupe, environ 15 % d'anomalies chromosomiques ont été ainsi retrouvées. Mais la plupart des trisomies 21 échappaient à ce type de dépistage.

L'idée de nombreux chercheurs fut alors de repérer une espèce de marqueur sanguin de la trisomie 21, facilement identifiable au moyen d'un simple test. En septembre 1986, le comité de rédaction de la revue *Prenatal Diagnosis* reçut un article d'une équipe de chercheurs américains, dirigée par le docteur Mark Bogart (université de San-Diego, Californie), qui affirmait avoir établi une corrélation entre le risque d'apparition d'une trisomie 21 et le taux sanguin d'une hormone, l'hCG. Plus le taux est élevé, écrivait-il, plus le risque est grand. Aucune explication n'était donnée à ce qui apparaissait alors comme une simple coïncidence. L'article ne parut qu'en novembre 1987 et passa complètement inaperçu. Enfin, presque : dans son laboratoire du Centre international de l'enfance, le professeur Boué fut intrigué. Il décida de reproduire les travaux américains et, en février 1988, il lui parut évident que le docteur Bogart disait vrai.

## **Un manque d'infrastructures**

Restait alors à trouver une explication au phénomène et à mettre au point un test fiable et facile à réaliser. Pour ce qui est de l'explication, le professeur Boué apporte un début de réponse : grâce à ses travaux sur les anomalies chromosomiques, observées à la suite d'avortements, il avait pu montrer que, sur environ huit trisomies 21 conçues, une seule va à terme. Plus encore, il avait observé anatomiquement que les embryons trisomiques 21 qui avaient avorté n'avaient pas de lésions létales. En revanche, il existait un important retard de croissance du placenta, pouvant être responsable de l'avortement spontané, du fait d'une insuffisance de sécrétions hormonales d'origine placentaire. "Les trisomies 21 allant à terme, ajoute le professeur Boué, bénéficient donc de conditions physiologiques expliquant le maintien de la grossesse et le taux élevé de hCG dans ces grossesses pourrait jouer un rôle. "

Quant au test, le professeur Boué l'a mis au point en collaboration avec la firme française Clonatec. De type Elisa et baptisé " HT 21 Kit ", il est extrêmement sensible. Il doit être réalisé lors de la quinzième ou seizième semaine d'aménorrhée (absence de règles). Différentes études ont confirmé sa fiabilité (2). " Le principe de ce dépistage, explique le professeur Boué, est la sélection d'un groupe de grossesses à risque accru de trisomie 21. Ce risque est déterminé par le taux d'hCG justifiant une analyse chromosomique des cellules foetales obtenues par amniocentèse, réalisée à seize-dix-sept semaines d'aménorrhée. En ne considérant que les 5 % de femmes ayant les taux hCG les plus élevés, on arriverait à ne sélectionner que des femmes ayant un risque équivalant à celui d'une grossesse chez une femme de quarante ans. Si l'on

considérerait non plus 5 %, mais 30 % des femmes ayant les taux de hCG les plus élevés, on arriverait à dépister, grâce à une amniocentèse ultérieure, 100 % des trisomies 21. "

On n'en est pas là, et sans doute faudra-t-il se contenter, dans un premier temps, d'un test systématique pour toutes les femmes enceintes et d'une amniocentèse pour les 5 % ayant les taux de hCG les plus élevés. " Avec une telle méthode, affirme le professeur Boué, environ deux tiers des trisomies 21 seront dépistées in utero ". Un problème, pour l'instant, n'est pas réglé : celui des faux positifs, extrêmement nombreux avec ce test. Dans ces conditions, il serait abusif de parler de la découverte d'un marqueur de la trisomie 21.

Peu onéreux (on parle de 25 francs), ce test devrait, à terme, induire un doublement du nombre d'amniocentèses pratiquées en France. Le jeu en vaut sans doute la chandelle. A condition cependant que les infrastructures soient suffisantes et qu'il y ait assez de cytogénéticiens pour les faire...