

# Epidémiologie et Trisomie 21

*Bernard Branger, RSN  
Octobre 2009  
Le Mans*



# L'apport de l'épidémiologie

## → Incidence (fréquence) de la maladie

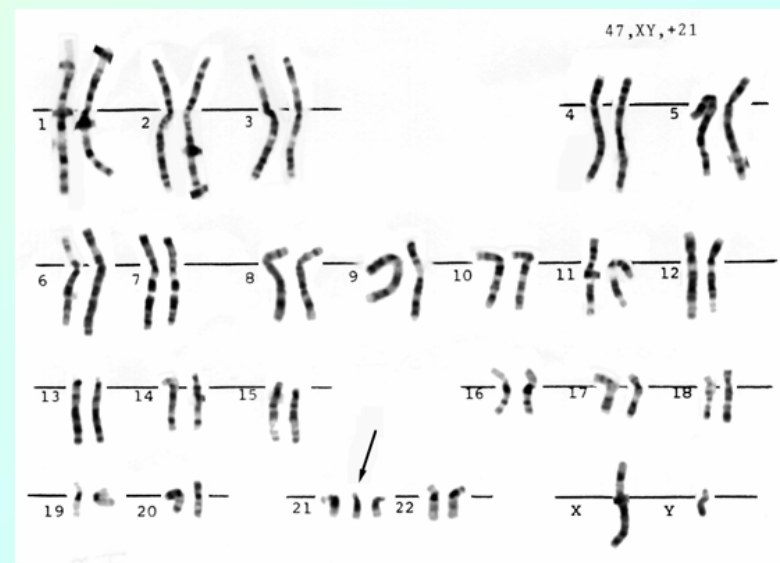
- Sources
- Evolution in utero et à la naissance
  - IMG et naissances
- Facteurs d'évolution
- Prospectives

## → Compréhension des tests de dépistage

- Techniques
- Moment
- Résultats
- Enjeux

## → Evaluation

- Tests
- Stratégies
- Formations : EPP



# Risque « général » ?

---

## → Comment exprimer ce risque ?

- En incidence
  - Par exemple 0.12 % (ou 0.12 pour 100 naissances ou 100 conceptions)
  - 1.2 pour 1000 naissances
  - 12 pour 10 000 naissances
  - 120 pour 100 000 naissances
- En risque/dénominateur : 1 sur 833 naissances
  - Meilleur, correspond aux résultats des tests pendant la grossesse

## → Risque « habituel » de 1 sur 700 à 800 naissances

- Largement connu et médiatisé
- Correspond à quoi ?

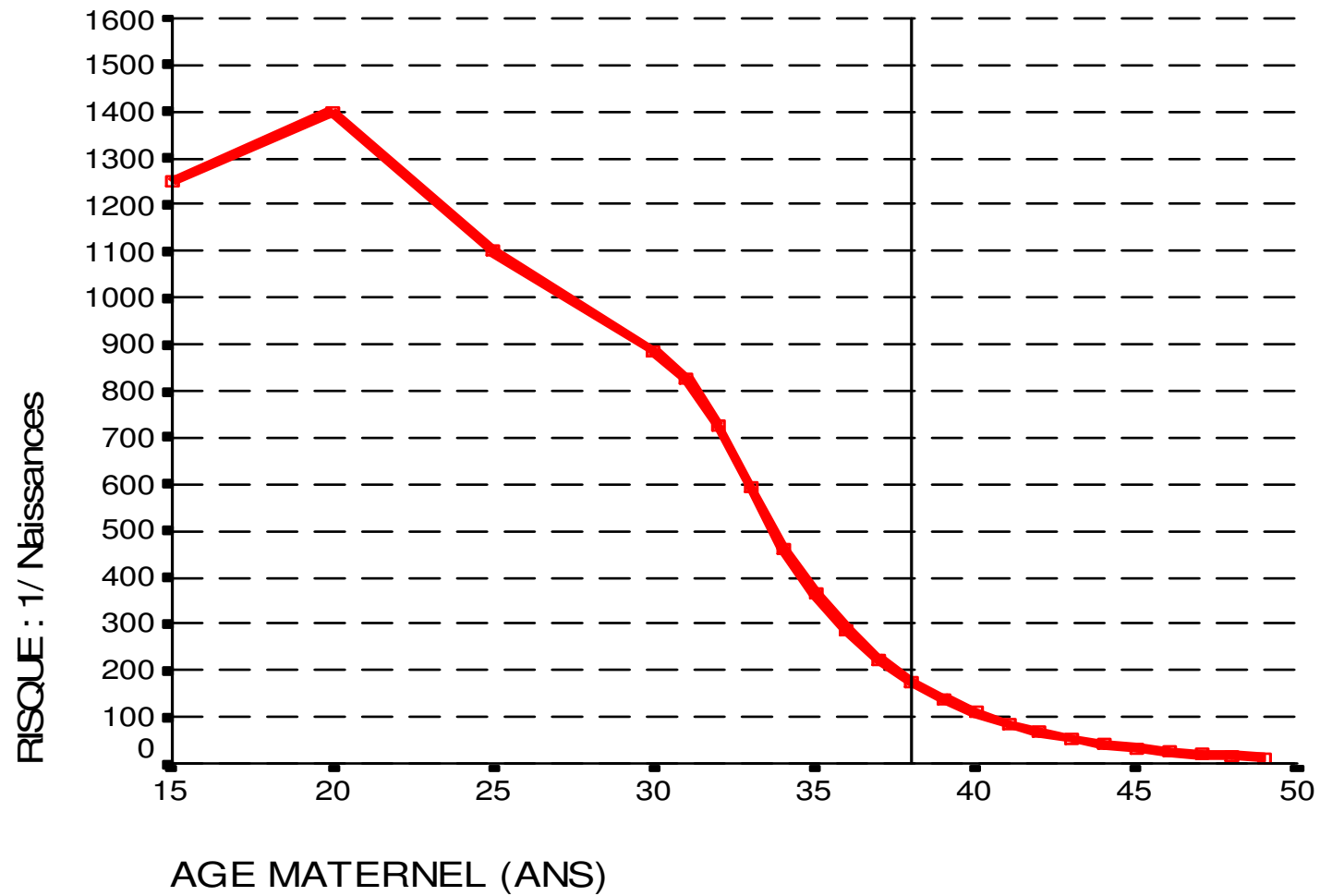
### Mécanisme

- Tr libre : 90 %
- Transloc : 5 %
- Autres : 5 %

## → Qu'en est-il actuellement ?

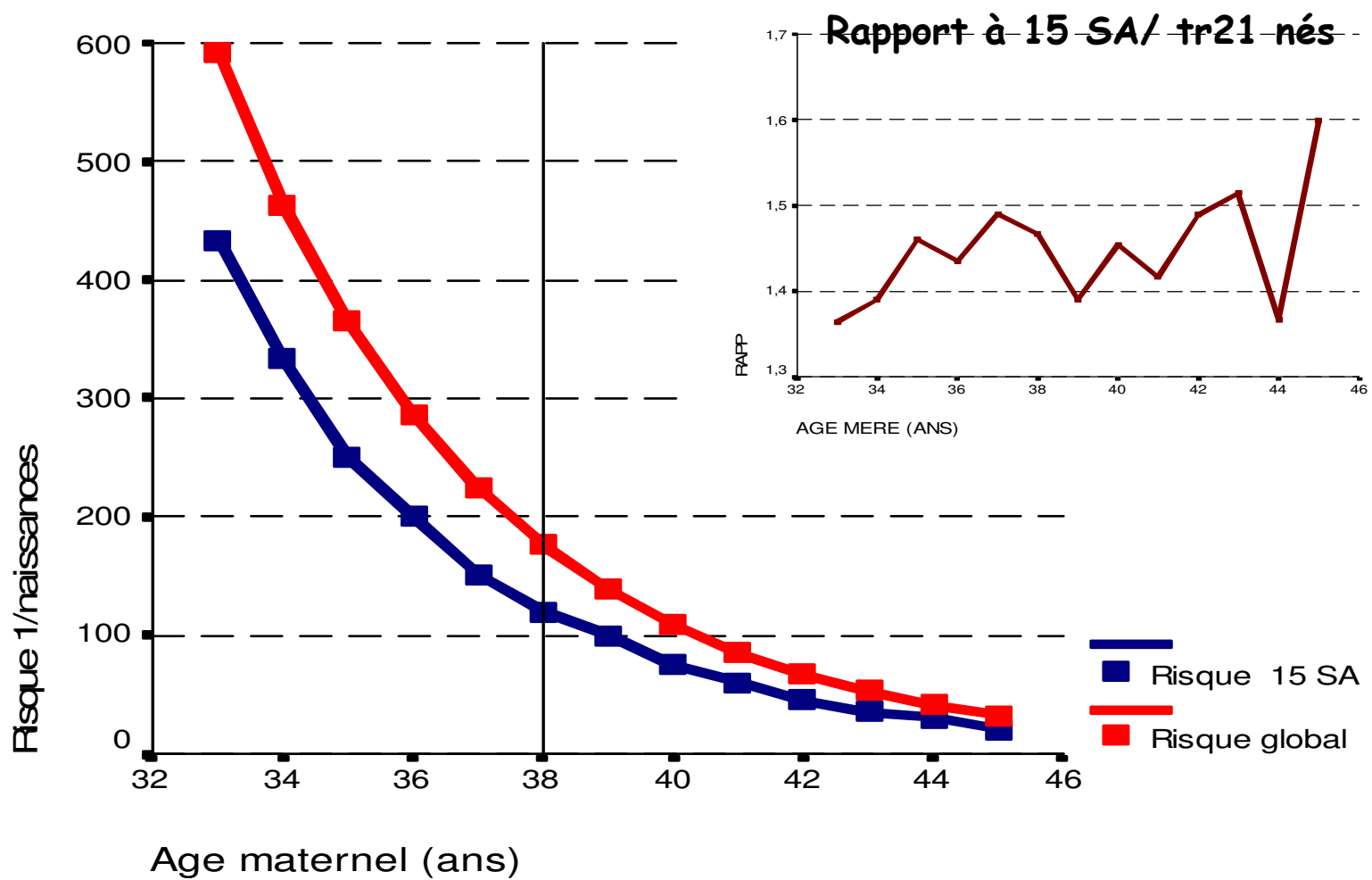
- Depuis la connaissance fœtale et embryonnaire
- Depuis les progrès techniques (biologie, échographie)
- Depuis l'évolution en population

## Risque en fonction de l'âge maternel (Hook 1978)



# Deux courbes de risques : nés ou intra-utérins

Hook 1982, Epstein 1997



# Les évolutions temporelles des incidences

---

## → Les catégories

- Conceptions suivies de FCS ?
- Fœtus atteints de Tr21 conçus (12 à 15 SA)
  - Fœtus atteints avec IMG
  - Fœtus avec FCT ou MFIU
  - Nouveau-nés atteints vivants
- Effectifs totaux ; IMG + MFIU + nés vivants

## → Les périodes

- Début des échographies fœtales vers 1980
- Marqueurs sériques vers 1990
- Amniocentèses remboursées (JO 16 janvier 1991)
- CDPDN en 1997
- Clarté nucale, signes échographiques vers 2000

# Facteurs de l'augmentation des Tr 21 conçus

---

## → Augmentation du nombre de femmes en âge de procréer

- Baby-boom des années 1945 - 1960
  - Les femmes âgées de 20 ans à 40 ans en augmentation
    - à partir de 1965
    - jusqu'en 2000
- Moindre depuis 2000

## → Augmentation de l'âge maternel

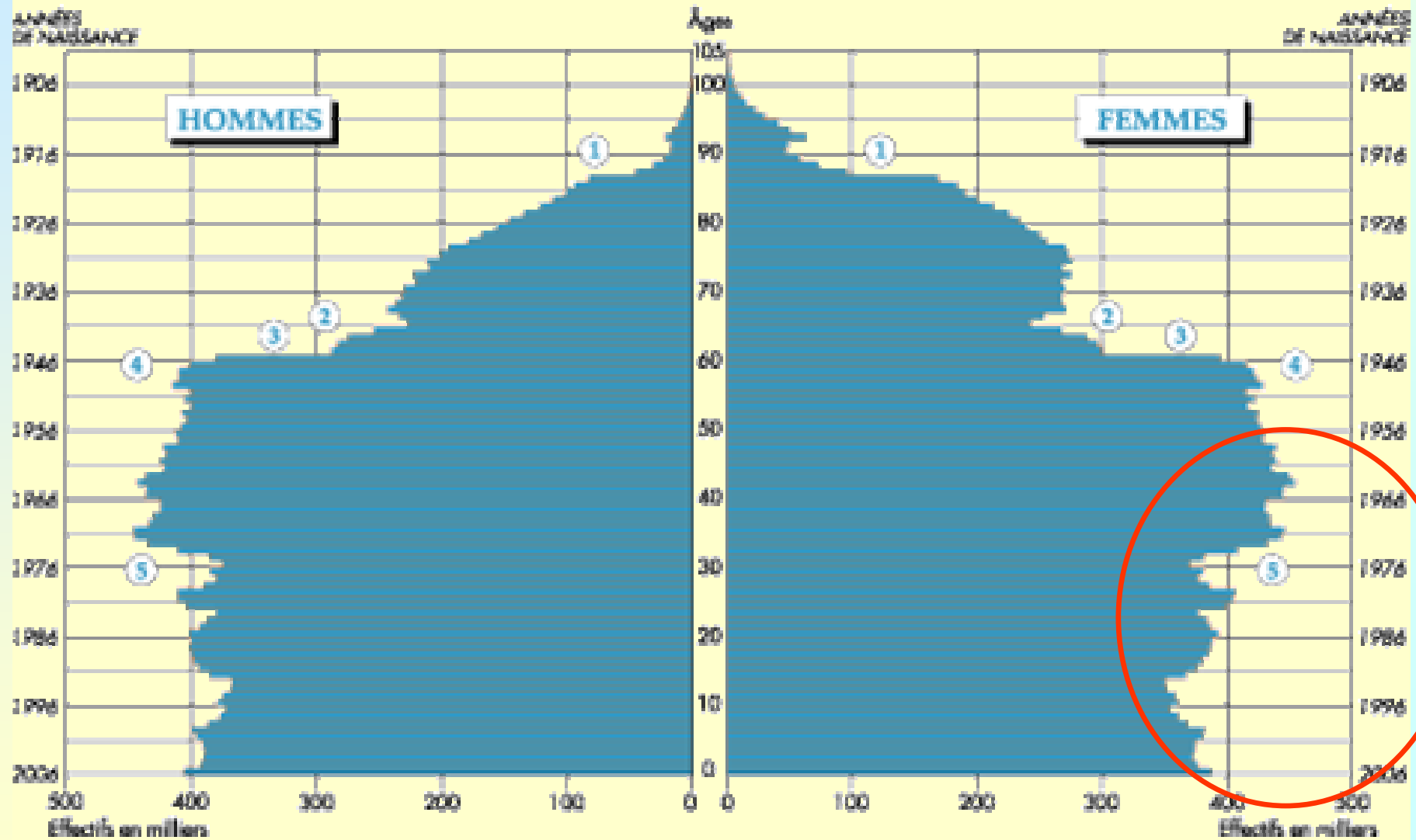
- Moyenne d'âge à la maternité : 1 an tous les 8 ans
- Taux des plus de 35 ans
- Taux des plus de 38 ans

## → Meilleure connaissance

- Dépistage in utero de fœtus morts in utero précocement
- Caryotype des mort-nés

# POPULATION DE LA FRANCE

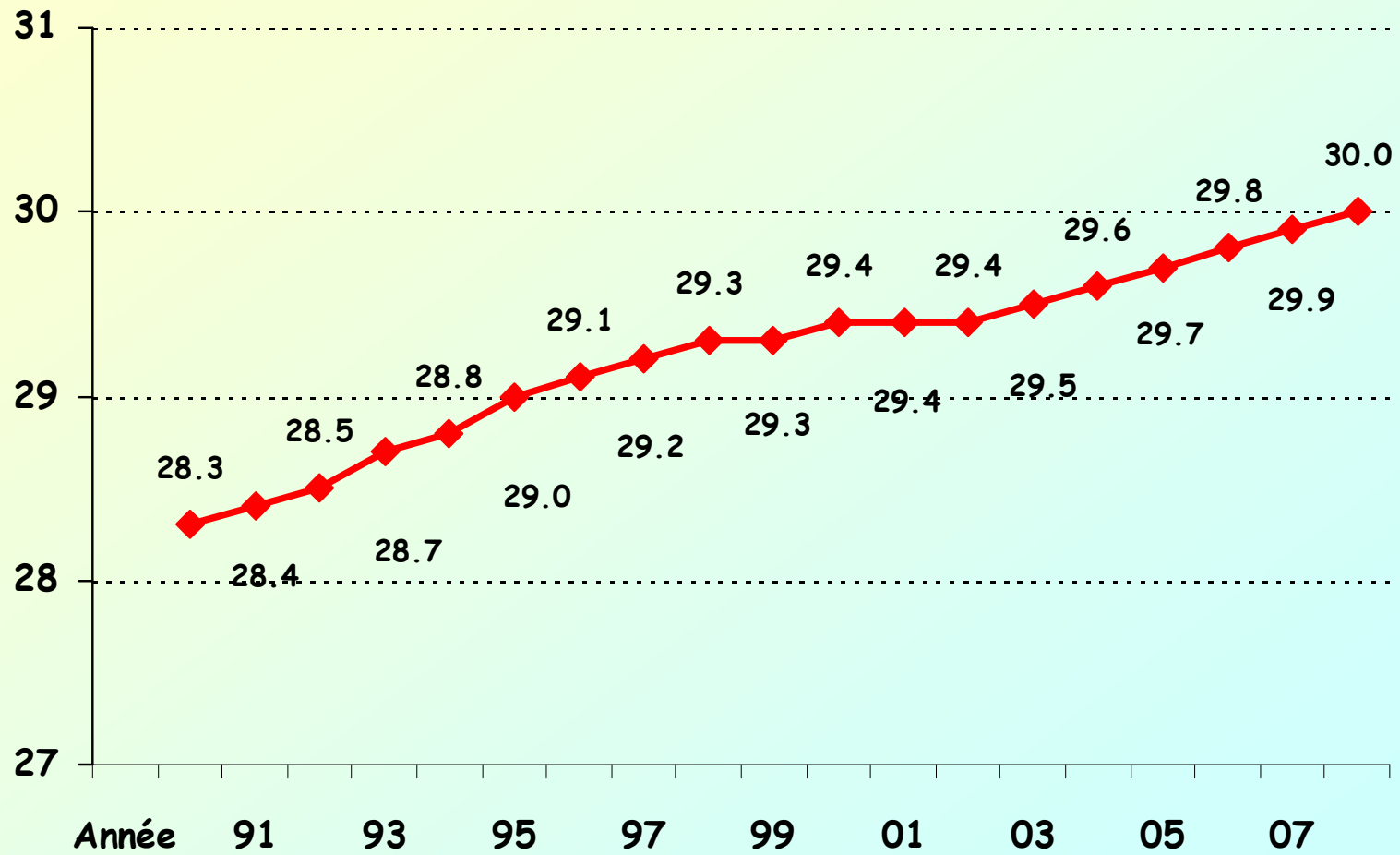
ÉVALUATION PROVISOIRE AU 1<sup>er</sup> JANVIER 2007



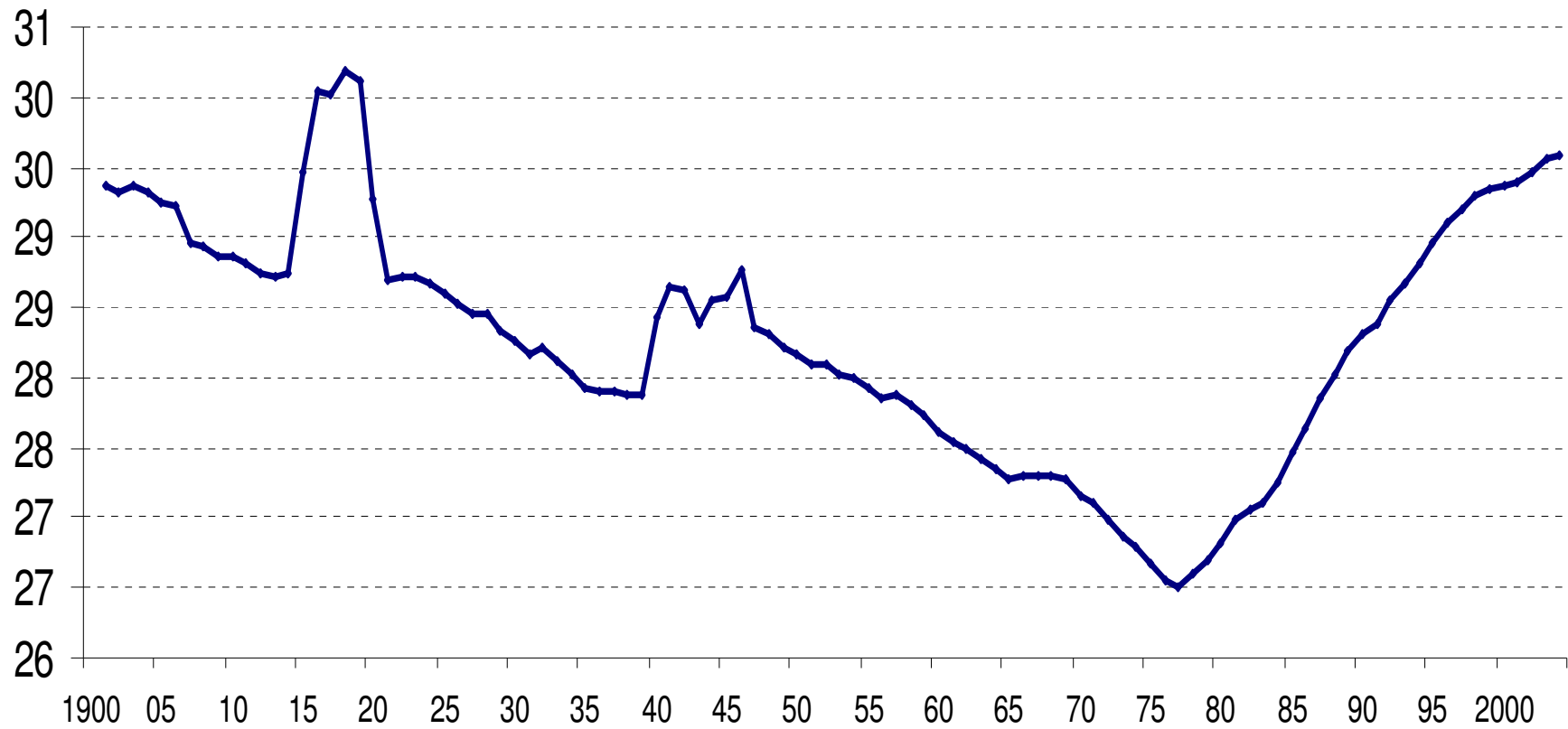
- ① Déficit des naissances dû à la guerre de 1914-1918 (classes creuses)
- ② Passage des classes creuses à l'âge de fécondité

- ③ Déficit des naissances dû à la guerre de 1939-1945
- ④ Baby-boom
- ⑤ Fin du baby-boom

## Age moyen des mères à l'accouchement (France)

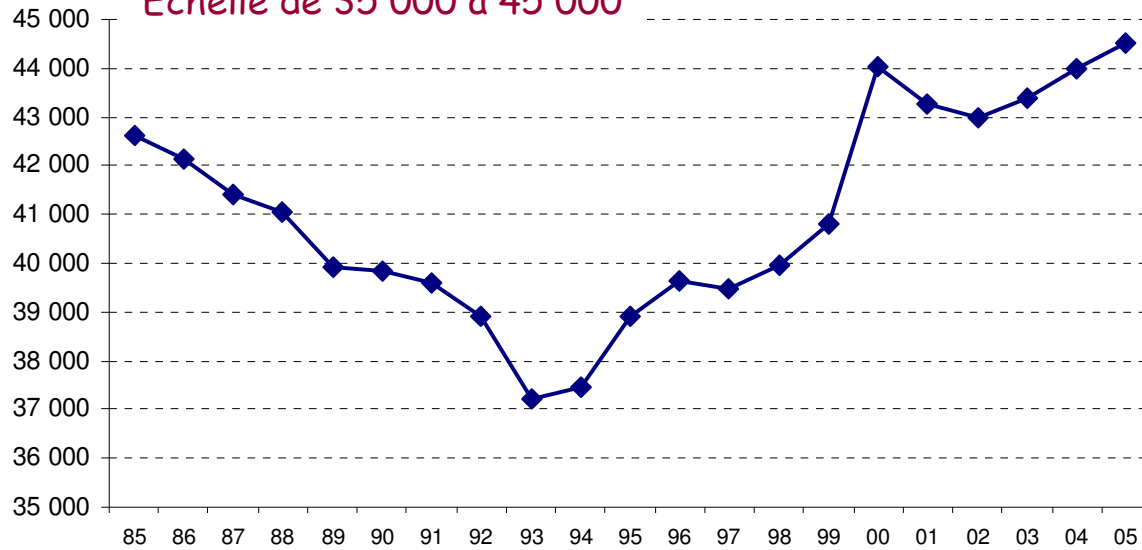


# Age des mères depuis 1900 (France)

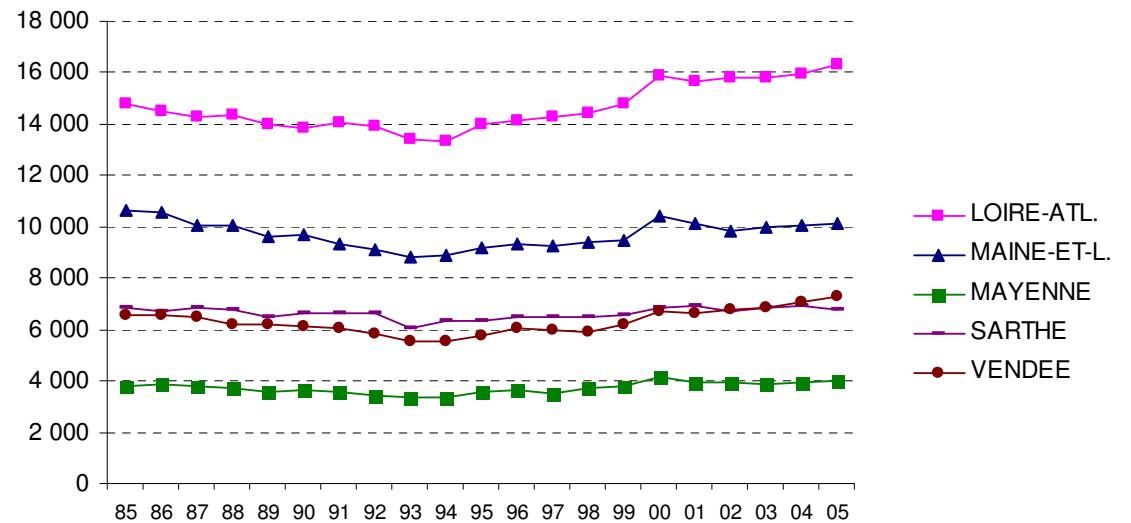


# Nombre de naissances domiciliées en Pays de la Loire

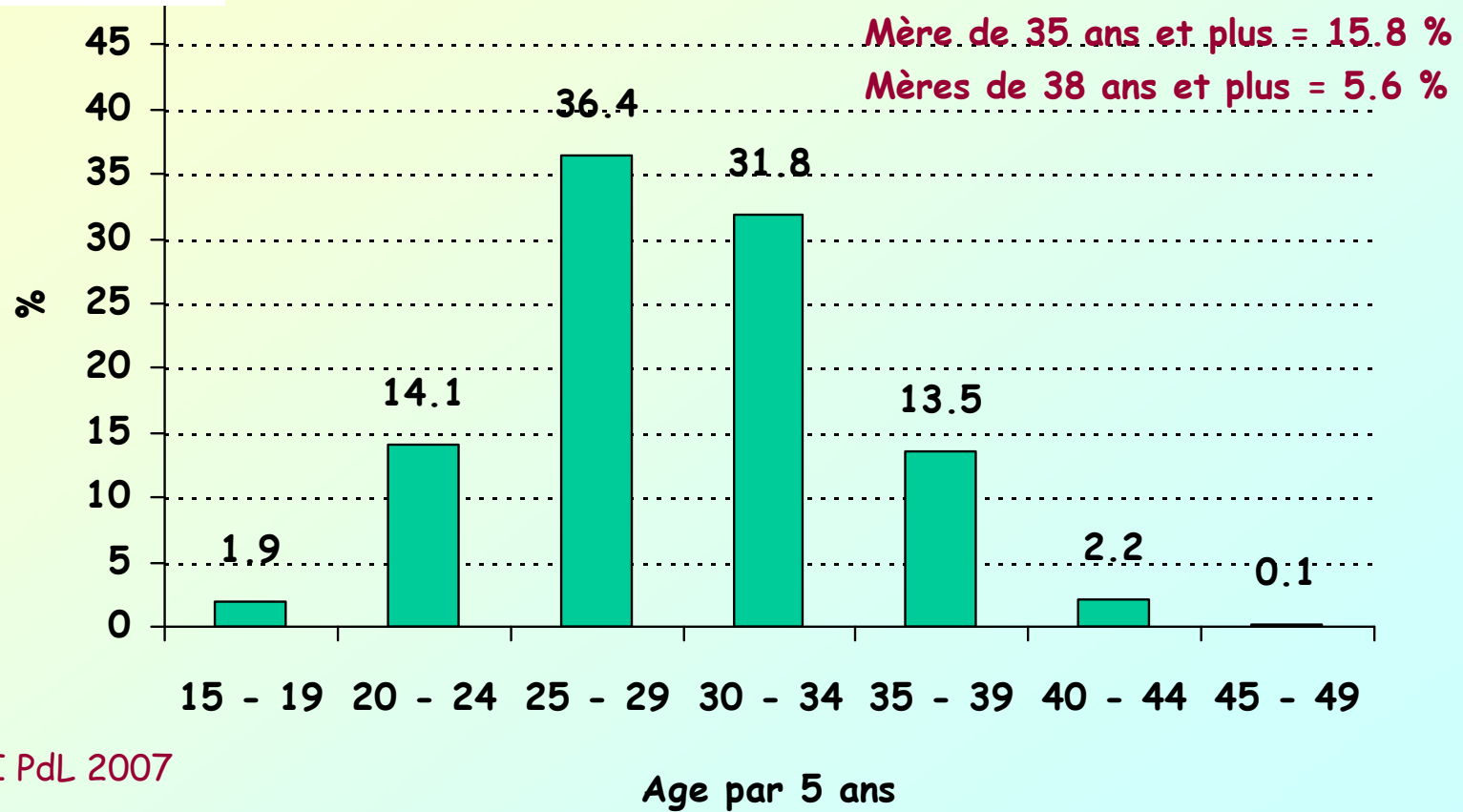
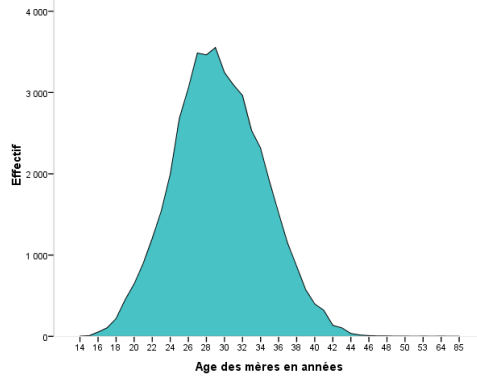
Echelle de 35 000 à 45 000



45 807 en 2008



# Age des mères en Pays de la Loire 2007



# Incidence T21 : les données disponibles

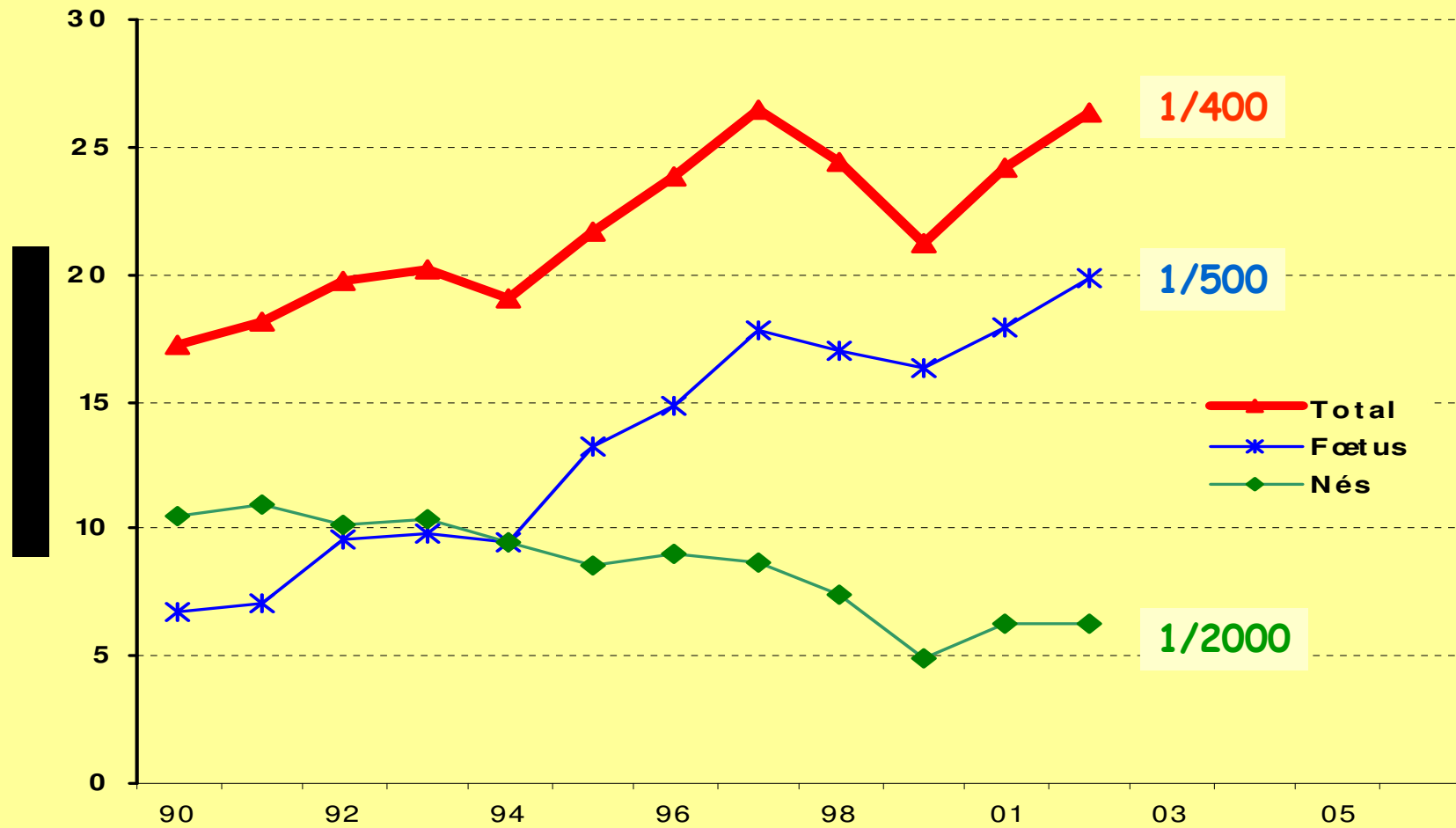
---

→ La France compte actuellement quatre registres de malformations

- Paris, Alsace, Rhône-Alpes (Remera), Auvergne (CEMC).
  - Ces registres assurent la surveillance épidémiologique systématique des issues de grossesse de 14 départements,
  - soit environ 16 % des naissances françaises.
- + REHOP en Isère

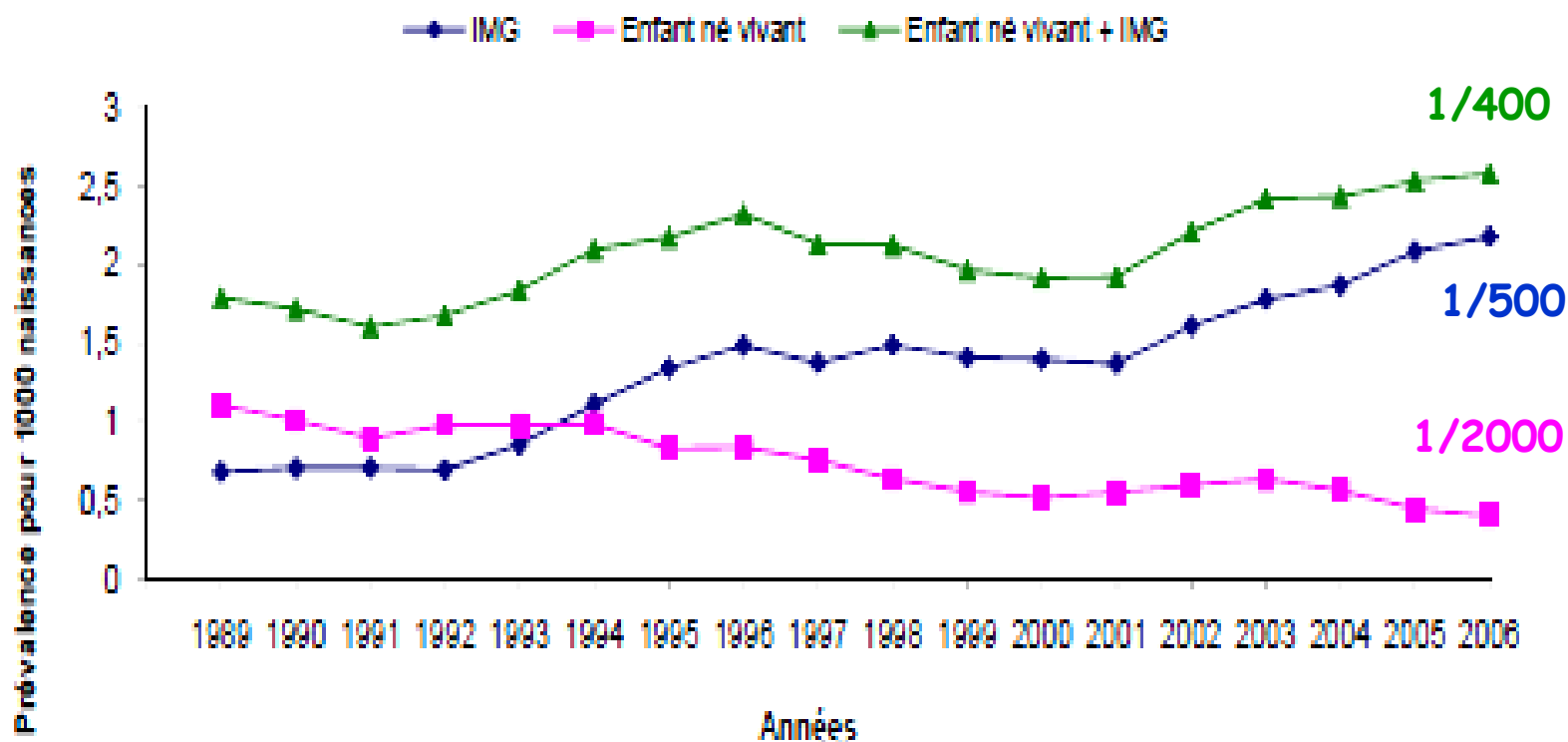
# Registres de Centre-Est, Paris et Bas-Rhin

Mme J. GOUJARD

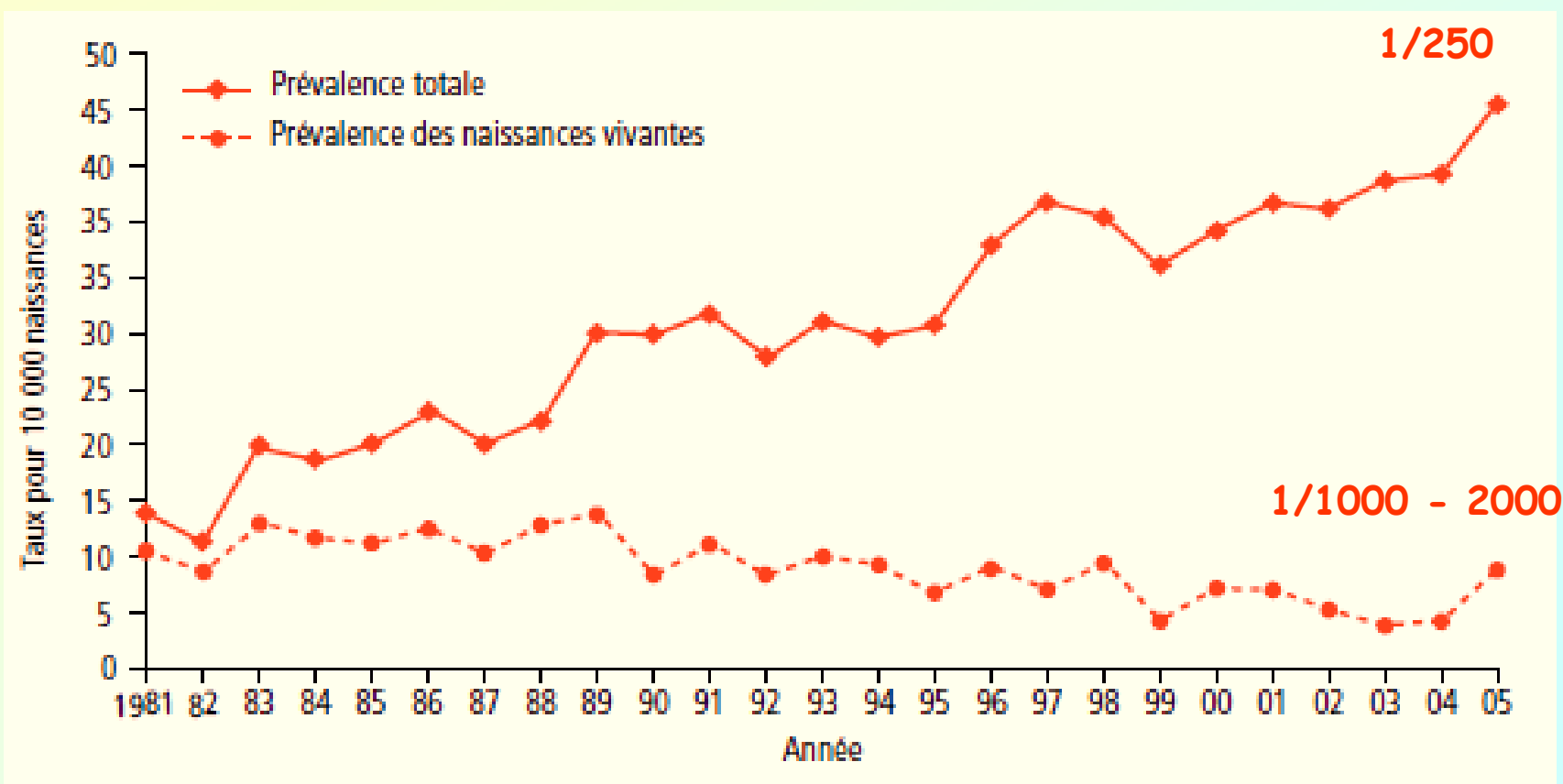


# REHOP 2008

Registre Isère = Savoie = Haute-Savoie



# Registre des malformations de Paris



BEH juillet 2008. N°28-29  
Catherine De Vigan, Babak Khoshnood, Erwan Cadio, Véronique Vodovar, François Goffinet  
Inserm, UMR S149, IFR 69,

# Pays de la Loire : difficultés de recueil des données

---

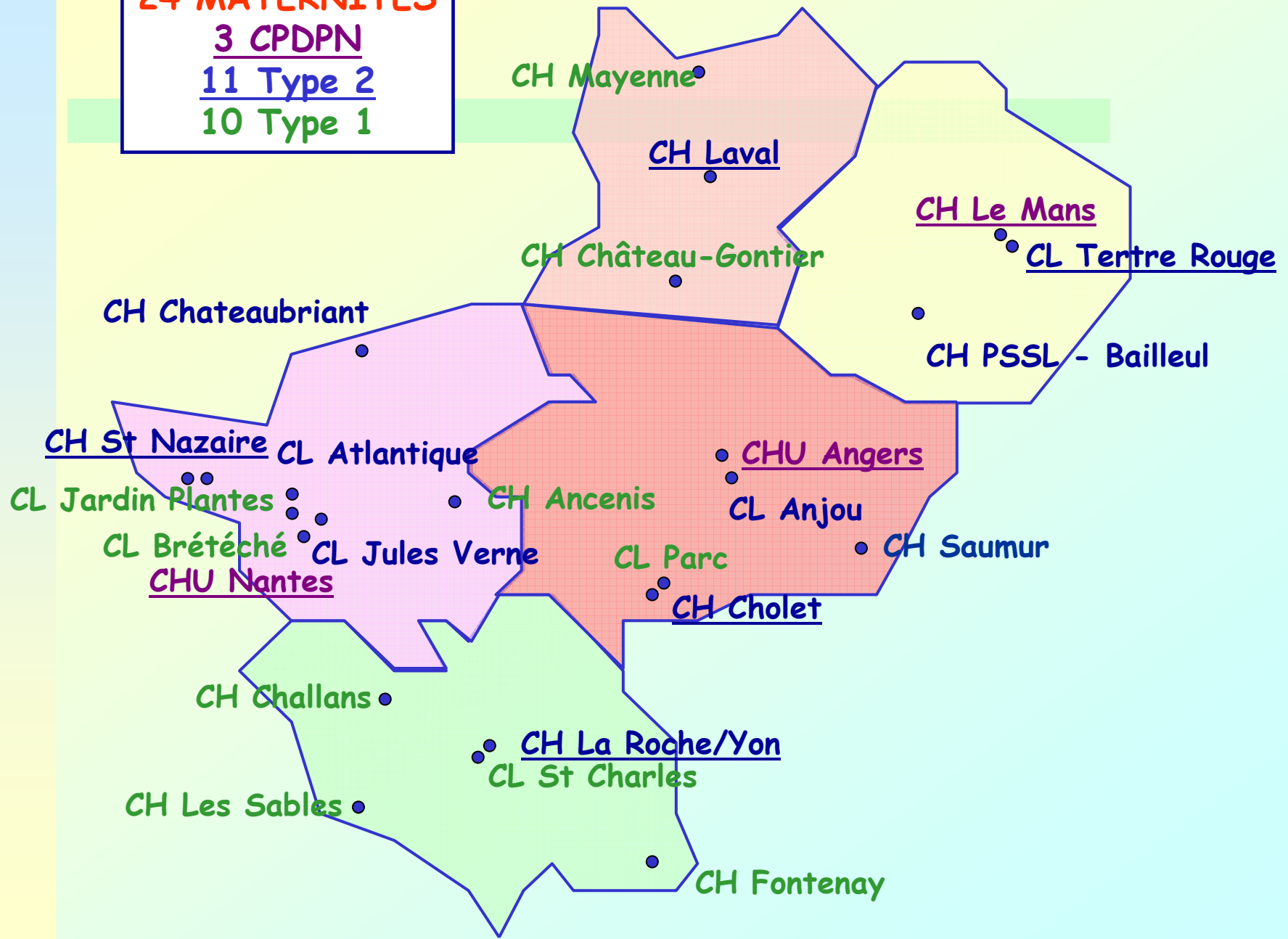
- Données des CPDPN
  - Déclaration annuelle 2005 et 2006
  - Bases de données commune depuis 2007
- Données des maternités
  - Trisomies 21 nés
- Données des certificats destinés à la DRASS
  - Sous-déclaration
- Données des SAE
  - Remis aux directions par ????
- Données des laboratoires réalisant des caryotypes
  - Au moins 6 endroits pour les maternités des Pays de la Loire
    - Trois services de génétique des types 3
    - Caryotypes hors région
      - Paris, Lyon, La Rochelle...
- Certificat du 8ème jour ??
  - Pas d'exhaustivité en soi
  - Pas dans tous les départements

**24 MATERNITES**

3 CPDPN

11 Type 2

10 Type 1

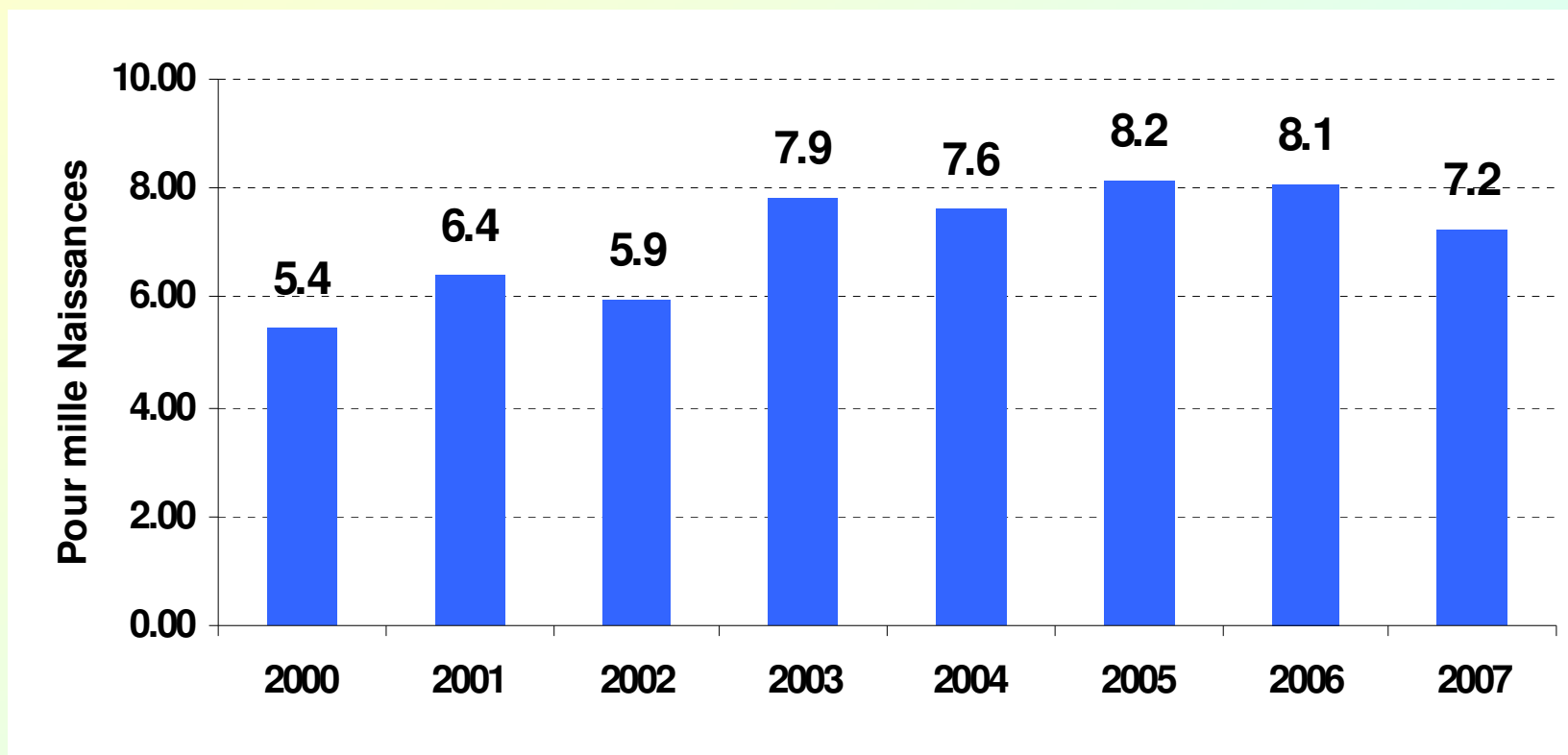


## IMG enregistrées selon 4 sources

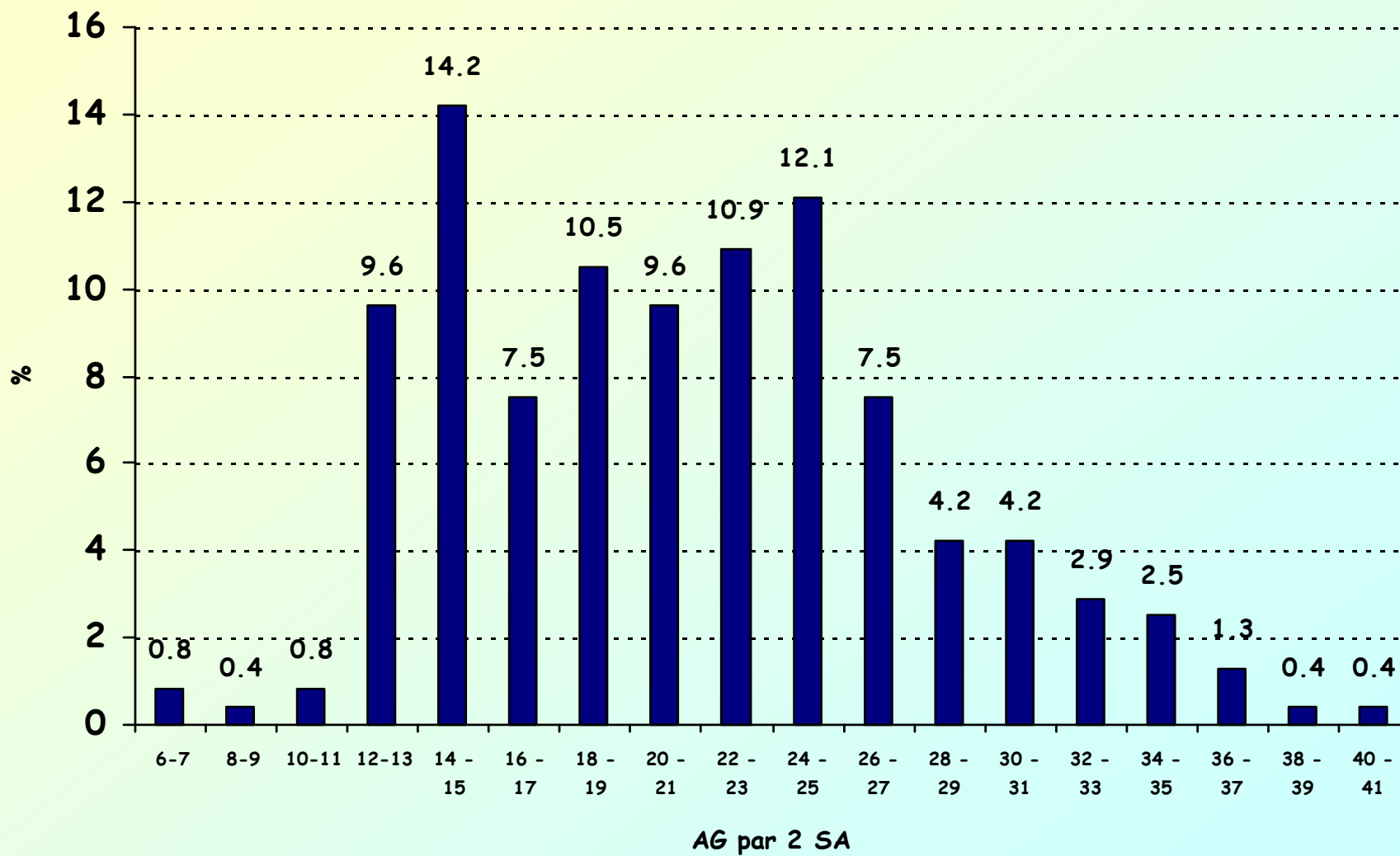
Année	SAE	Bulletins DRASS	Déclarations CPDPN	Déclaration Maternités
2004	334	non mesuré	--	non mesuré
2005	364	313	367	400
2006	373	363	408	444
2007	328	283	391	343
2008	<i>ND en juin 2009</i>	272 déclarations dont 12 domiciliées hors région (reste 260)	387 acceptées	340
			381 d'indication foetale	
			369 d'indication foetale en région	

## Incidence des IMG en Pays de la Loire pour 1000 naissances de la même année (SAE)

---



# AG des IMG (DRASS 2008)



<b>CPDPN PAYS DE LA LOIRE 2008</b>	<b>Nantes</b>	<b>Angers</b>	<b>Le Mans</b>	<b>Total 2008</b>
<b>Anomalies chromosomiques</b>	<b>84</b>	<b>31</b>	<b>20</b>	<b>135</b>
- Trisomie 21 libre et translocation et mosaïque	54	20	13	87
- Trisomie 18	12	4	2	18
- Trisomie 13	2	1	1	4
- Turner	4	2	1	7
- Autres	12	4	3	19
<b>Cardiopathies</b>	<b>14</b>	<b>5</b>	<b>4</b>	<b>23</b>
<b>Anomalies neurologiques</b>	<b>52</b>	<b>25</b>	<b>6</b>	<b>83</b>
- Cérébrales	33	16	4	53
- Tube neural	19	9	2	30
<b>Anomalies urinaires</b>	<b>13</b>	<b>3</b>	<b>1</b>	<b>17</b>
<b>Polymalformations</b>	<b>30</b>	<b>23</b>	<b>9</b>	<b>62</b>
- Génétiques	7	10		
- Syndromes	23	13		
<b>RPM, anamnios</b>	<b>9</b>	<b>5</b>		<b>14</b>
<b>Indications maternelles</b>		<b>6</b>	<b>1</b>	<b>7</b>
<b>RCIU</b>	<b>9</b>		<b>1</b>	<b>10</b>
<b>Abdomen et digestif</b>	<b>3</b>	<b>2</b>		<b>5</b>
<b>Divers</b>	<b>15</b>	<b>12</b>	<b>4</b>	<b>31</b>
- Membres (isolés)	5	1	1	6
- Infections	1	2	3	3
- Hernie diaphragmatique	3	1		1
- Poumon	6	4		1
- Gémellaires, sd TT		4		7
- Toxique				13
- Autres				
<b>Total</b>	<b>229</b>	<b>112</b>	<b>46</b>	<b>387</b>
<b>Répartition/ Ensemble des centres</b>	<b>59 %</b>	<b>29 %</b>	<b>12 %</b>	<b>100 %</b>

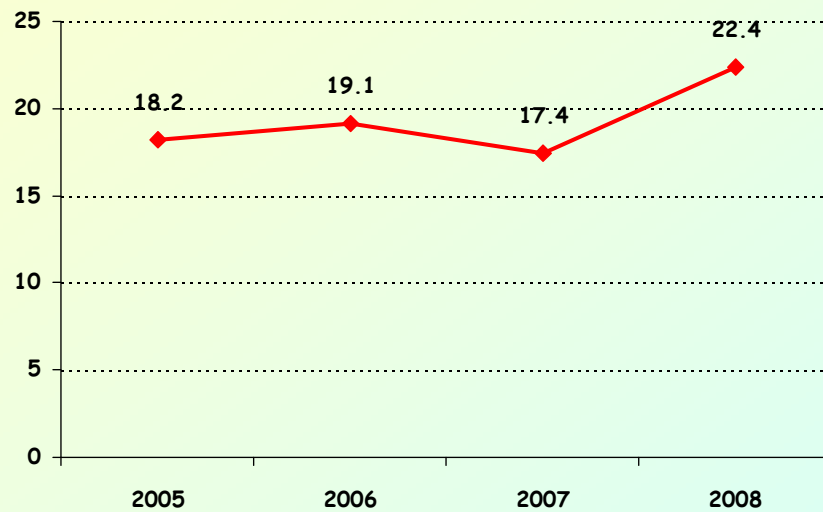
# Les IMG pour les anomalies chromosomiques

<b>CPDPN PAYS DE LA LOIRE 2008</b>	<b>Nantes</b>	<b>Angers</b>	<b>Le Mans</b>	<b>Total 2008</b>
Anomalies chromosomiques	<b>84</b>	<b>31</b>	<b>20</b>	<b>135</b>
- Trisomie 21 libre et translocation et mosaïque	<b><u>54</u></b> 12	<b><u>20</u></b> 4	<b><u>13</u></b> 2	<b><u>87</u></b> 18
- Trisomie 18	2	1	1	4
- Trisomie 13	4	2	1	7
- Turner	12	4	3	19
- Autres				
<b>Total</b>	<b>229</b>	<b>112</b>	<b>46</b>	<b>387</b>
<b>Proportion T21 / ensemble IMG</b>	<b>24 %</b>	<b>18 %</b>	<b>28 %</b>	<b>22 %</b>

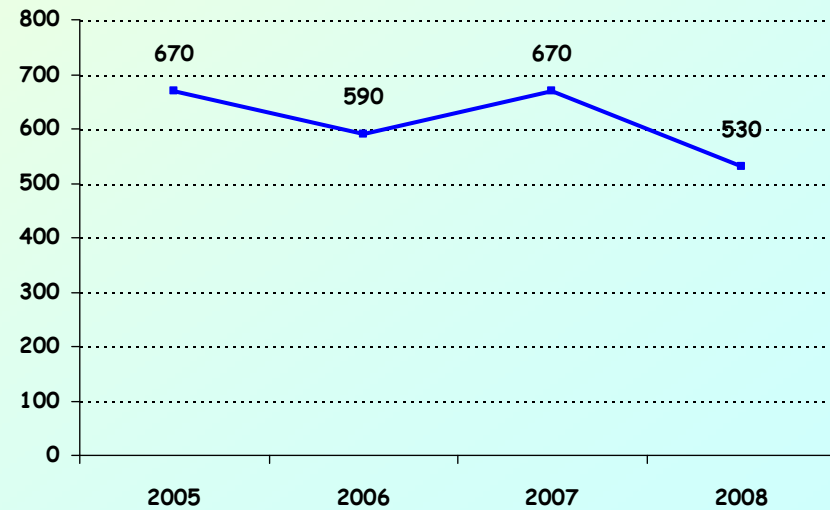
90 correspond à 1 pour 500 naissances de l'année

# Évolution des IMG pour Tr21 depuis 2006

Proportion IMG Tr21 / IMG (%)



Incidence / naissances année



CPDPN Nantes, Angers, Le Mans

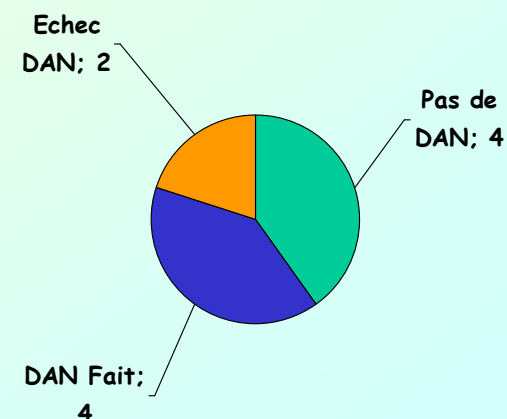
# Les enfants trisomiques 21 nés

## → Sources : naissances dans les maternités des Pays de la Loire, année en cours

- Déclaration des maternités dans l'année en cours
  - 9 en 2007
  - 11 en 2008
- Laboratoires de cytogénétique : 6 répertoriés
  - 10 en 2007
  - 14 en 2008

## → Catégories ++

- Pas de diagnostic anté-natal (DAN) fait (4/10)
  - Demande des parents (refus)
  - DAN pas possible
  - DAN pas fait pour d'autres raisons
- DAN fait et trisomie 21 repérée : pas de demande d'IMG (4/10)
- DAN fait et absence de trisomie repérée (2/10)
  - Échec du dépistage



# Validité des tests de dépistage

## → Hypothèse sur 10 000 naissances

- 1000 amniocentèses : 10 %
- 20 tr 21 : 1/500

## → Sensibilité= tx de détection

- % des « malades » avec le test positif
- 16 sur 20 = 80 %

## → Valeur prédictive positive

- Capacité du test à prédire les malades
- 16 / 1000 : rendement de l'amniocentèse

## → Faux

- positifs : 984
  - Taux de faux positifs =
  - $984 / 9980 = 9.8 \%$
- négatifs : 4

## → Rapport de vraisemblance

- $RV = Se / 1 - Sp = VP/FP$
- $RV = (16/20) / (984/9980)$
- $RV = 0.80 / 0.0986 = 8.1$

	Tr 21	Non	Total
<i>Test D +</i>	16	984	1 000
<i>Test D -</i>	4	8 996	9 000
<i>Total</i>	20	9 980	10 000

# Modèle du dépistage T21 dans les Pays de la Loire sur 45 000 naissances

---

## 10 % de prélèvements foetaux

	Tr 21	Non	Total
<i>Test +</i>	96	4 404	4 500
<i>Test -</i>	4	40 496	40 500
<i>Total</i>	100	9 980	45 000

## 4 % de prélèvements foetaux

	Tr 21	Non	Total
<i>Test +</i>	98	1 902	2 000
<i>Test -</i>	2	42 998	43 000
<i>Total</i>	100	9 980	45 000

# Risques des examens

---

## → Risque de l'amniocentèse : pertes foetales

- Classiquement : 1 % ou plus ? (2 %) ou moins ? (1/200)
- Etudes d'observation en 2003 sur 35 000 grossesses aux USA (avant 24 SA) [Eddleman 2006]:
  - 1.0 % après amniocentèse versus 0.94 % en spontané
  - ✓ Soit une différence de 0.06 % = 6 pertes imputables pour 10 000 amniocentèses
- ✓ Etude d'observation en 1995-2001 avant 24 SA [Towner 2007]
  - Comparaison des femmes qui ont accepté / celles qui ont refusé
  - 0.46 % versus 0.53 % (NS)
- Missouri 1990 - 2006 [Odibo 2008]
  - 0.4 % versus 0.26 %
  - Risque attribuable de 0.14 % soit 1 / 769 amniocentèses

## → Dans le RSN ?

- Manque d'info précise sur ce sujet
  - Pas de groupe témoin
- Base de données communes
  - Issues de grossesse en cours de précision pour 2008 et 2009 après PF
  - Imputabilité ?

Eddleman 2006

Avant 24 SA Population de femmes enceintes	Perte fœtale après amniocentèse (n=3 096)	Perte fœtale sans amniocentèse (n=31 907)	Différence
Tous les cas (n=35 003)	1.00 % (0.68 – 1.42 %)	0.94 % (0.84 – 1.05 %)	+ 0.06 (-0.26 à 0.49)
Mères de 35 ans ou plus (n=7 085)	1.06 % (0.66 – 1.62)	1.92 (1.56 – 2.33)	- 0.86 (-1.41 à -0.21)
Mère âgée de moins de 35 ans (n=27 918)	0.89 % (0.43 – 1.63)	0.75 % (0.65 – 0.86)	+ 0.14 (-0.29 à + 0.88)

Towner 2007

Avant 24 SA Mères avec indication d'amniocentèse	Acceptation amniocentèse (n=15 005)	Refus amniocentèse (n=17 045)	Différence	OR	p
Tous les cas	0.46 % (0.36 – 0.58 %)	0.53 % (0.43 – 0.65 %)	- 0.07 % (-0.22 à +0.08)	0.87 (0.63 – 1.21)	0.38
Dans les deux semaines suivant amniocentèse	0.11 % (0.07 – 0.18 %)	0.19 % (0.14 – 0.27 %)	- 0.08 % (-0.16 à + 0.0048)	0.58 (0.32 – 1.05)	0.06

# Risque comparé de l'amniocentèse et de la biopsie de trophoblastes

---

## → Tabor 2009 (Ultrasound Obstet Gynecol)

- Danemark
- Entre 1996 et 2006
- Pertes fœtales avant 24 SA
- 1.4 % pour amnio - 1.9 % pour tropho
- Lien avec l'activité et le nombre de prélèvements / maternité

## → Mujezinovic 2007 (Obstet Gynecol)

- Revue de littérature : 29 articles
- Groupe « amniocentèse » versus groupe « tropho »
  - 0.6 % dans les 14 jours versus 0.7 %
  - 0.9 % avant 24 SA versus 1.3 %
  - 1.9 % pour toute perte fœtale versus 2.0 %
- Seulement 5 études avec groupe témoins
  - Aucune étude appariée sur l'AG

# Conclusion

---

- L'épidémiologie montre que dépistage de la trisomie 21 est « efficace »
  - Puisque le nombre de trisomiques nés est en baisse
  - Mais les trisomiques ne sont pas tous dépistés
- L'amélioration du dépistage vise
  - à rendre les tests plus performants
  - sans augmenter les risques pour les non-trisomiques (et leur mère)
- Outre les aspects cliniques, l'aspect épidémiologique ne résume pas le problème
  - Aspect éthique (voir sites d'usagers et de parents)
  - Aspect économique
  - Aspect social et politique
  - Ressources pour le dépistage : démographie médicale