

Les Médecins Maîtres-Toile

[Accueil](#) ▶ [Publications médicales](#) ▶ [Historique de la Trisomie 21](#)

Publié le : 18 novembre 2008

 **Imprimer cet article**

Auteur :
Sabrina Orlandi

Historique de la Trisomie 21

Sommaire

- 1. L'historique : de la découverte aux lois de diagnostic prénatal
- 2. L'évolution du diagnostic prénatal à travers les textes officiels
- BIBLIOGRAPHIE

1. L'historique : de la découverte aux lois de diagnostic prénatal

1.1. De 1866 à 1977 : de la découverte de la trisomie 21 à la première convention de diagnostic prénatal organisé

- Les principales dates :
 - 1866 : première description clinique par Langdon Down : Apparition du terme de « syndrome de Down »
 - 1882 : découverte des chromosomes par Walther Flemming
 - 1958 : découverte de l'anomalie caryotypique par le français Jérôme Lejeune : apparition du terme de « trisomie 21 ».
 - 1966 : premier caryotype sur culture cellulaire amniotique
 - 1974 : première échographie obstétricale en France
 - 1977 : convention organisée du diagnostic prénatal



1.2 L'histoire de la découverte

- La découverte

S'il faut dater la découverte de fin 1958 début 1959 cette date est en fait l'aboutissement d'une réflexion menée depuis de nombreuses années par Raymond Turpin.

Sa curiosité scientifique au service de la médecine l'amena à être associé à la grande aventure de la découverte de la trisomie 21.

Les réflexions sur les maladies de l'enfant étaient dominées par les causes infectieuses Raymond Turpin fut l'un des premiers à considérer qu'il fallait résolument aborder le rôle de l'hérédité, insistant sur la coexistence des responsabilités de l'innée et de l'acquis dans le développement des maladies humaines. Dans cet état d'esprit dès 1929, il décida de réunir des arguments s'efforçant d'établir l'origine du mongolisme dont la cause était alors totalement méconnue. Pendant un quart de siècle de 1929 à 1956, il réunit des observations en faveur d'une origine génétique de la maladie.

Il conduisit ainsi une suite d'études cliniques et familiales dans son service. Elles lui permirent de décrire chez les parents et germains de mongoliens la fréquence accrue de certains signes : la langue fissurée, le pli palmaire transverse.

La répartition familiale de ces stigmates le conduira à formuler l'hypothèse d'un gène pléiotrope pouvant aussi être responsable d'une non disjonction chromosomique.

En 1934, il publia avec son élève Cartazeli une étude portant sur le relevé de plus de 100 familles comportant un mongolien.

Il conclut à la probabilité d'une origine génétique de la maladie, résultat qui venait contrarier les tenants d'une origine embryologique.

Une suite cohérente d'observations lui permit d'aller plus loin. Dans les familles concernées, les cas apparaissaient presque toujours isolés, puis tirant argument du rôle favorisant de l'âge avancé de la mère et aussi de la comparaison de la maladie chez les jumeaux monozygotes où les deux enfants sont atteints contrairement à ce que l'on constate chez les dizygotes. Il s'exprima dès 1934 en des termes qui annonçaient sans équivoque la découverte de l'aberration chromosomique responsable de la maladie. L'hypothèse d'un mongolisme solidaire d'une anomalie chromosomique paraît acceptable, à l'exemple de la mutation Bar due à une anomalie chromosomique chez la drosophile.



Au début des années 1950, TURPIN eut l'occasion de renforcer son équipe. En 1953 il accueillit dans son service Jérôme Lejeune, alors chargé de recherche au CNRS. Les enfants mongoliens étaient si nombreux dans le service qu'une consultation spéciale leur était consacrée. Il proposa alors à Jérôme LEJEUNE de compléter avec lui l'étude dermatoglyphique des paumes de mongoliens.

En août 1956, le premier congrès international de génétique humaine se tint à Copenhague. Turpin y participa.

Une brève communication présentant les caryotypes obtenus sur tissu humain adulte retint son attention.

Avec les modestes moyens dont ils disposaient TURPIN et son élève Lejeune eut désormais comme premier objectif la mise au point de la technique du caryotype chez l'homme.

Une fois la technique maîtrisée et le nombre normal de 46 chromosomes confirmé, chaque collaborateur avait son idée quant aux premières applications.

En juillet 1958, l'équipe mit en évidence la présence d'un chromosome surnuméraire qui s'apparentait aux plus petits des autosomes : un acrocentrique, avec petit bras et satellite.

La découverte de l'aberration chromosomique numérique, trisomique fut une surprise pour son entourage. Pourtant elle venait vérifier l'hypothèse avancée dès 1932. Une note présentée par l'Académie des sciences à Paris le 26 janvier 1959 permit de faire savoir la découverte à la communauté scientifique. Il fallait ensuite approfondir et étendre les premiers résultats ce qu'ils firent par la note du 16 mars 1959 à l'académie des sciences, études chromosomes somatiques de

neuf enfant mongoliens. Raymond TURPIN avait proposé à Jérôme LEJEUNE d'être le premier signataire de la publication princeps.
La découverte de la première aberration chromosomique humaine fut immédiatement reconnue par la communauté scientifique et eut le retentissement international qu'elle méritait.
En Angleterre, en Suède aux Etats Unis, la trisomie mongolienne fut confirmée.
Une confirmation sera apportée par J .A Book sur 3 cas.
Quand en avril 1960, la commission internationale de Denver proposera de classer le caryotype humain d'après la taille et la morphologie des chromosomes, le numéro 21 sera attribué aux chromosomes de la trisomie mongolienne.

2. L'évolution du diagnostic prénatal à travers les textes officiels

Les textes officiels sont nécessaires pour transformer lentement les sentiments et les idées de l'opinion. Une évolution des textes a marqué l'évolution du diagnostic prénatal dans la trisomie 21 de 1977 à 2007.

2.1 L'avènement du diagnostic prénatal et la convention de 1977

La société est devenu plus tolérante à l'autre à la différence au moins raciale et ethnique du moins celle résultant d'une maladie.
En effet l'acceptation des handicapés s'améliore depuis 1958.

L'avènement du diagnostic prénatal a été vécu par beaucoup de médecins assurant les consultations de génétique comme une délivrance. Jusqu'à la fin des années 70 outre l'annonce du diagnostic de trisomie 21, il fallait informer les parents du risque accru pour une prochaine grossesse ce qui bien souvent avait pour effet de les dissuader d'avoir d'autre enfant. La possibilité de faire des diagnostics in utero a permis à des couples à risque d'avoir les enfants normaux qu'ils souhaitaient au prix d'un très petit nombre d'interruptions de grossesse. Au total le diagnostic prénatal aura eu un effet plus nataliste que préventif.

En Décembre 1977, une première convention entre le CNAMTS et dix laboratoires regroupés dans l'association française pour le dépistage et la prévention des maladies métaboliques et des handicaps de l'enfant, qui s'était constitué des 1975 faisait bénéficier de la gratuité de l'amniocentèse et du diagnostic cytogénétique des anomalies chromosomiques les femmes de 40 ans et plus qui souhaitaient y avoir accès.

En octobre 1980 une nouvelle convention entre cette association et la CNAMTS étendait l'accès gratuit à l'amniocentèse aux femmes âgées de 38 ans et plus au moment de l'examen.

En 1992 le caryotype fœtal passait à la nomenclature des actes médicaux, mettant fin à quinze ans de contrôle étroit de l'activité, tout en conservant une liste restrictive d'indications donnant lieu à remboursement.

2.2 La conférence de consensus de 1987 : introduction de l'échographie de dépistage de la trisomie 21

- La technique et l'utilisation de l'échographie s'est améliorée de 1977 à 1990
Quelques chiffres :
 - 10% des grossesses en bénéficient en 1977
 - 80% en 1981
 - de 1985 à 1990 le nombre d'examen réalisés en France à augmenté de 950% en 5 ans.
 - La technique a fait l'objet d'une conférence de consensus en 1987 et d'une reconnaissance officielle des pouvoirs publics comme instrument de surveillance de la grossesse en juillet 1990.
-

- Une dernière convention était signée en février 1988 ; elle étendait la possibilité d'accès au diagnostic prénatal gratuit au cas des femmes ayant présenté, au cours de leur grossesse, des signes d'appel échographique confirmés reconnus comme étant associés à une aberration chromosomique.

2.3 1997 : le décret d'application sur les marqueurs sériques du deuxième trimestre

Trois arrêtés en 1997 relatif au consentement de la femme enceinte à la réalisation des analyses des marqueurs de la trisomie 21 mentionnés à l'article R.162-16-1 du code de la santé publique.

- Celui de janvier 97 fixe la nomenclature des actes de biologie médicale et rappelle la cotation du dosage des marqueurs sériques et ce que doit préciser le compte rendu d'analyse.
- Celui de mai 97 fixe les conditions particulières d'évaluation des réactifs de dosage des marqueurs sériques prédictifs de la trisomie 21.
- Celui de novembre 97 relatif au consentement de la femme enceinte à la réalisation des marqueurs.

Ainsi de façon assez exemplaire en France le dépistage de la T21 par les marqueurs sériques maternels a été mis en place.

On peut résumer ces arrêtés assez exemplaires par trois points :

- Ils offrent à toutes femmes enceinte quelque soit son lieu d'habitation et qui le souhaitent, l'accès à ce dépistage.
- Le dépistage par ces arrêtés reposent sur une sélection ministérielle des méthodes de dosages des marqueurs biochimiques, HCG ET AFP (alpha-fœto protéine).
- Il est garanti par un contrôle de qualité mis en place par les biologistes engagés dans le diagnostic prénatal.

Un tel effort général permet en 2004 de détecter par ce test 75% des T21 mais aboutit à la réalisation d'une amniocentèse à 7.5% des femmes enceintes ayant souhaité bénéficier de ce dépistage (600000 par an).

2.4 2007 : le rapport de l'HAS

Pour améliorer les performances du dépistages de la trisomie 21, on peut utiliser plusieurs tests de façon combinée ou intégrée pour une même femme.

On accroît ainsi le nombre de trisomie 21 détectées sans trop augmenter le nombre de caryotypes réalisés. On diminue ainsi l'anxiété des femmes et les pertes fœtales.

L'ensemble de ce dépistage permet aujourd'hui de disposer pour toutes les femmes enceintes d'une information probabiliste individuelle sur le risque de trisomie 21 quel que soit leur âge. On peut alors séparer un groupe de patientes à haut risque à laquelle un caryotype sera proposé, d'une population à bas risque pour laquelle une surveillance habituelle sera effectuée.

Alors qu'en France depuis l'arrêté du 27 mai 1997 réglementant comme nous venons de le voir le dépistage de la T21 par les marqueurs sériques du deuxième trimestre, le dépistage séquentiel indépendant prévaut, entraînant une sommation en cascade du taux de faux positif généré par la mesure de la clarté nucale et des marqueurs sériques du deuxième trimestre, différentes possibilités de dépistage plus précoce et plus performant ont été rendu disponible dans le monde.

C'est dans un esprit de clarification et d'avancée technologique que la Haute autorité de santé a réuni un groupe d'expert afin, après synthèse de la littérature, d'établir des recommandations sur la place de nouvelles stratégies de dépistage de la T21 et notamment celle pouvant être réalisée en un temps au premier trimestre.

Ainsi la **HAS** recommande aujourd'hui de proposer aux femmes enceintes entre 11+0 et 13+6 semaines d'aménorrhée le test combiné intégrant les données échographiques et biologiques reconnaissant son indiscutable performance et une meilleure acceptabilité et compréhension de ce dépistage par les patientes et les professionnels de santé.

Toutefois, sa diffusion ne pourra se faire que si celui-ci est soumis à un contrôle de qualité biologique et échographique sur l'ensemble du territoire. En effet si les professionnels de santé ont l'obligation d'effectuer cette consultation de conseil génétique, la qualité de l'information et la manière dont elle est délivrée et reçue restent préoccupantes et il semble urgent d'améliorer la qualité de ces échanges au sein de nos régions et de nos centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal (CPDPN).

En 2007, une femme de 38 ans ou plus ne devrait plus subir d'amniocentèse systématiquement et le remboursement de cette amniocentèse, par la caisse d'Assurance maladie, dans cette indication n'en constitue pas une obligation et encore moins une indication.

BIBLIOGRAPHIE

1. Aladjem S, Lueck J, Tsai A, Amethod for prolonged in vitro culture of normal human trophoblast. *Fed Am Soc Exp Biol*, 1980, 39 : 506.
 2. Barela A, Kleinmann et al. Septic shock with renal failure after chorionic villus sampling. *Am J Obstet Gynecol*, 1986, 154 : 1100-1102
 3. Bovicelli I, Rizzo N, Montacuti V et al. Transabdominal chorionic villus sampling analysis of 350 consecutive cases. *Prenat Diagn*, 1988 ; 8 : 495-500
 4. Brambati B, Lanzani A, Tului I. Transabdominal and cervical chorionic villus sampling : efficiency and risk evaluation of 2411 cases. *Am J Med Genet*, 1990, 35 : 160-164.
 5. Brambati B, Terzian E, Togoni G. Randomized clinical trial of transabdominal versus transcervical chorionic villus sampling methods. *Prenatal Diagn*, 1991, 11 : 285-293.
 6. Couturier-Turpin MH. La découverte de la trisomie 21. *La revue du praticien*, 2005 ; 55 : 1385-1389.
 7. Daffos F. Prélèvement de sang foetal. Collège national des gynécologues et obstétriciens français Edit, diffusion Vigot, Paris, 1994 : 61-64.
 8. De Parscau. Trisomie 21, épidémiologie, diagnostic, évolution, *la revue du praticien*, 2001, 51 : 545-549.
 9. Dumez Y, Goossens M, and al. Chorionic villi sampling using rigid forceps biopsy under ultrasound control. in M. Fraccaro, G. Simoni, B Brambati Edit. *First trimester fetal diagnosis*. Berlin : Springer-Verlag. 1985 : 38-45.
 10. Evaluation des stratégies de dépistage de la trisomie 21 : recommandation en santé publique - juin 2007 service évaluation économique et santé. Autorité de santé. 2007
 11. First H V, Boyd P A, Chamberlain P, Mackenzic I.z, Lindenbaum R H, Huson S M. Severe limb abnormalities after chorion villus sampling at 56-66 day's gestation *Lancet*, 1991, 337 : 762-763.
 12. Goujard. La mesure de la clarté nucale et le dosage des marqueurs sériques commencent ils à modifier l'incidence de la trisomie 21 en France. *Gynecologie obstetrique et fertilité*, 2004 ; 32 : 496-499.
 13. Grangé G, Tantau J, Acuna N, Viol G, Narcy F, Et al. Fréquence des malformations associées à la trisomie 21, à propos de 101 cas de fœtopathologies. *J Gynecol Obstet Biol Reproductio* 2006 ; 35, 477-482.
 14. Guibaud S, Palomaki G, Knight G, et al. Taux d'alphafoetoprotéine du sérum maternel avant et après ponction de villosités choriales. *J Genet Hum*, 1989, 37, 197-202.
 15. Hahnemann N. Early prenatal diagnosis : a study of biopsy techniques and cell culturing from extraembryonic membranes. *Clin Genet*, 1974, 6 : 294.
 16. Jackson LG, Wapner, Brambati. Limb abnormalities and chorionic villus sampling. *Lancet*, 1991, 337 : 1423.
 17. Jackson LG, Zachary JM, Fowler S.E, et al. A randomized comparison of transcervical and transabdominal chorionic villus sampling *N Eng J med*, 1992, 327 : 594-598.
 18. Jauniaux E, Nicolaides KH, Campbell S, Hustin J. Hematoma of the umbilical cord secondary to cordocentesis for intra uterine fetal transfusion. *Prenat Diagn*, 1990, 10 : 477-478.
 19. Kerber S. Held Early amniocentesis. 4 years experience. *Prenat Diagn*, 1993, 13.
 20. Kullander S, Sandahl B. Fetal chromosome analysis - after transcervical placental biopsy during early pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 1973, 52 : 355.
 21. Lazebnik N, Hendrix PV, Ashoned G G et al. Detection of foetal blood contamination by amniotic fluid obtained during cordocentesis. *Am J Obstet Gynecol*, 1990, 163 : 78-80.
 22. L'Herminé-Coulomb. Physiopathologie de la nuque épaisse. *J Gynecol Obst Biol Reprod*, 2005 ; 34 : 89-96.
-

23. Lueck J, Aladjem S. Time lapse study of normal human trophoblast in vitro. Am J Obstet Gynecol, 1980, 138 : 288-292.
 24. Mackenzie w.e, Holmes D .S, Newton Jr. A study comparing transcervical with transabdominal Cvs. Br J Obstet Gynaecol, 1988, 95 : 75-78.
 25. Martinez f, Cheung SW, Crane JP, Arias F. Use trophoblast cells in tissue culture for fetal chromosomal studies. Am J Obstet Gynecol, 1983, 147 : 542-547.
 26. Mahoney M j. Limb abnormalities and chorionic villus sampling. Lancet, 1991, 337 : 1422.
1. Mastroiacovo p, Botto L D, Cavalcanti dp et al. Limb anomalies following chorionic villus sampling : a registry based case-control study. am J Med Genet, 1992, 44 : 856-864.
 2. Mohr j. Foetal genetic diagnosis : development of techniques for early sampling of foetal cells. Acta pathol Microbiol Scand, 1968, 73 : 73-77.
 3. Rodeck C.H, Morsman J.M, Nikolaidis K.H, Golden C.M, Golden J.R. A Singleoperator technique for first – trimester chorion biopsy. Lancet, 1983, 2 : 1340-1341.
 4. Rozenberg P .Dépistage de la trisomie 21 par échographie. Gynecol obst et fertilité, 2005 ; 33, 526-532.
 5. Rousseau t and al. Thèse évolution de l'incidence de trois catégories de malformations de 1982 à 1993.
 6. Sagot p, Rival JM, Boog G. Biopsie de trophoblaste. Actualité gynécologiques. Masson édition, Paris, 1995, 193-204.
 7. Sarramon. Les petits signes échographiques pour le dépistage de la trisomie 21. Revue française de gynécologie et d'obstétrique, 1991 ; 11 : 694-696.
 8. Sénat. Dépistage de la trisomie 21 au premier trimestre : pourquoi des recommandations de la haute autorité de santé. Gynecologie Obstetrique et fertilité. 2007 ; 35 : 1069-1070.
 9. Simoni g, Brambati B, Danesino c, et al. Diagnosis application of first trimester trophoblast sampling in 100 pregnancies. Hum genet, 1984, 66 : 252-259.
 10. Smidt-Jense S.Hanheman. Transabdominal fine needle biopsy from chorionic vili in the first trimester. Prenat diagn, 1984, 4 : 163-164.
 11. Smidt-Jense S.Hanheman. Transabdominal chorionic villus sampling for fetal genetic diagnosis. Technical and obstetrical evaluation of 100 cases. Prenat Diagn, 1988, 8 : 7-17.
 12. Valenti c. Chromosomal study of trophoblast tissue. Am J ostet Gynecol, 1965, 92 : 211.
 13. Viossal, Cans, Marchal et al. Quelle est la place des signes d'appels échographiques dits mineurs dans le dépistage prénatal de la trisomie 21 au deuxième trimestre de la grossesse. J Gynecol obstet biol reprod, 2006 ; 34 : 215-231.
 14. Warren rc, Bulter J Morsman, Mckensie,Rodeck. Does Chorionic villus samplingcause fetopaternal hormorrhage. Lancet, 1985, 1 : 691.
 15. Weiner cp. Cordocentesis for diagnostic indications : two year's experience. Obstet gynecol, 1987, 70 : 664-668.

Document joint à l'article



Résumé du rapport de la HAS



 [Imprimer cet article](#)

Copyright Médecins Maîtres-Toile francophones
[Espace membres](#) - [Administration](#) - [Crédits](#)
