

## Avis d'experts No 52

Commission Assurance Qualité  
Président Prof. Dr Daniel Surbek

# Évaluation prénatale non invasive du risque d'aneuploïdies fœtales

Auteurs : N. Ochsenbein, T. Burkhardt, L. Raio, Y. Vial, D. Surbek, S. Tercanli, A. Rauch, I. Filges, S. Fokstuen

Groupe de travail de l'Académie de médecine fœto-maternelle et de la Société Suisse de Génétique Médicale

*Le présent avis d'experts a été élaboré en consultation avec l'OFSP, qui approuve son contenu.*

### L'essentiel en bref :

#### Test prénatal non invasif (TPNI) pour les grossesses monofœtales

Conditions pour la prise en charge des coûts du TPNI pour les trisomies 21, 18 et 13 par l'assurance-maladie obligatoire :

Grossesse monofœtale avec un risque  $\geq 1:1000$  (par ex. 1:520)

#### Test du premier trimestre (TPT) :

##### Conditions :

- Certification des médecins (titulaires de l'attestation de formation complémentaire en échographie prénatale SSUM), participation à une formation en échographie prénatale pour la 11<sup>e</sup> à la 14<sup>e</sup> semaine, remise de 5 mesures de la CN avec participation à l'audit, voir site Internet de la SSUMGO
- Utilisation d'un logiciel de calcul des risques reconnu (valables actuellement : logiciels certifiés par FMF Allemagne ou FMF Londres)

#### Echéance :

Test du premier trimestre de 11+0 SG à 13+6 SG (longueur vertex-coccyx 45-84mm) en test combiné  
Prise de sang pour PAPP-A et bêta-HCG libre possible également à partir de 9+0 SG pour un procédé en deux temps. À noter que les mesures de longueur vertex-coccyx et de CN doivent être transmises ultérieurement au laboratoire si vous ne procédez pas au calcul vous-même.

**Définition d'un expert :** titulaire du titre de formation approfondie de l'AFMM avec une attestation de formation complémentaire en échographie prénatale ou responsable de cours/tuteur de la SSUM-GO (voir <https://www.sgumgg.ch/site/index.php/fr/>).

Au début des années 1970, un âge maternel supérieur à 35 ans constituait l'indication principale pour une analyse invasive des chromosomes sur les villosités chorales ou dans le liquide amniotique. Le taux de détection relativement faible pouvant être obtenu et le taux relativement élevé d'examen invasifs (avec un risque de fausse couche lié à l'intervention d'environ 0,5 %) ont conduit à développer de meilleures méthodes de dépistage non invasives dans le but d'identifier les femmes enceintes ayant un risque accru de trisomie 21. Après l'évaluation du risque basée sur le test AFP-plus des années 1980-1990, on est passé à la méthode d'évaluation du risque basée sur la mesure de la clarté nucale combinée avec les marqueurs sériques (test du premier trimestre, TPT) ; cette méthode a permis d'augmenter le taux de détection à 90%, spécialement de la trisomie 21, et de diminuer le nombre d'interventions invasives. Le recours à l'échographie dans le cadre du TPT (TPT-US) permet notamment de détecter des malformations reconnaissables précocement, parfois graves, pendant le premier trimestre déjà. L'échographie du premier trimestre est ainsi une partie intégrante du suivi des femmes enceintes. Si l'échographie révèle des anomalies telles qu'une clarté nucale trop épaisse ( $\geq 95$  percentile) ou des malformations, la femme enceinte doit être informée de l'indication médicale pour un examen invasif des chromosomes (y compris l'analyse microarray).

Si l'échographie ne présente aucune particularité, le test prénatal non invasif (TPNI) est disponible en Suisse depuis 2012 comme nouvelle méthode de dépistage non invasive des anomalies chromosomiques numériques les plus fréquentes. Des fragments d'ADN de la mère et du placenta (cytotrophoblaste ; généralement dénommé ADN « fœtal ») extraits du sang maternel sont reproduits et attribués quantitativement aux 46 chromosomes. L'analyse est ainsi effectuée sur l'ensemble de l'ADN libre circulant dans le sang maternel. En cas de suspicion d'anomalie chromosomique, le diagnostic doit être confirmé par un examen invasif, car la raison de l'anomalie chromosomique peut être d'origine fœtale, placentaire, voire

Niveau  
de  
preuve

Ila

<p>maternelle (cf. point 8). En conséquence le TPNI est une méthode de dépistage et non un test diagnostique. Pour les grossesses monofoetales le TPNI est la meilleure méthode pour dépister une des trisomies les plus fréquentes (trisomie 21, 18 et 13). Les données en provenance de vastes études ont montré que le TPNI affiche un taux de détection de la trisomie 21 de &gt; 99% pour un taux de faux positifs de ≤ 0.09%. Ces études ont toutefois également révélé que la valeur prédictive positive (VPP) du TPNI pour la trisomie 21 dépend du risque basal. Chez des femmes enceintes non sélectionnées cette valeur oscillait entre 50% et 81% et chez des femmes enceintes à « haut risque » (risque TPT &gt; 1:300, anamnèse familiale positive d'aneuploïdie ou grossesse préalable avec une trisomie foetale) elle s'élevait à 94%. La performance du TPNI est globalement plus faible pour les trisomies 18 et 13.</p>	Ila
<p>Les aneuploïdies des chromosomes sexuels peuvent également être détectées à l'aide du TPNI, avec toutefois un taux de faux positifs plus élevé d'environ 1% pour un taux de détection d'environ 90%. Au total la VPP dans ce groupe s'élève à environ 47% (30-67%). Pour les résultats 45,X et 47,XXX notamment, il existe une probabilité élevée que le résultat du TPNI reflète une mosaïque placentaire ou le lot de chromosomes maternels. C'est pourquoi tous les résultats de TPNI suspects doivent être vérifiés par un examen diagnostique invasif.</p>	Ilb
<p>Techniquement il est en outre possible de réaliser un TPNI pour des délétions ou des duplications. Mais en raison de données insuffisantes à ce sujet, un tel dépistage n'est pas recommandé actuellement.</p>	Ilb
<p>Le TPNI peut également être réalisé chez les grossesses gémellaires pour détecter une trisomie 21, si la quantité d'ADN foetale libre est suffisante ; mais le nombre de cas étudiés dans des essais est actuellement inférieur à ceux des grossesses monofoetales, car les grossesses gémellaires sont plus rares.</p>	Ilb
<p>Une part suffisante d'ADN foetale libre (ffDNA) sur l'ADN libre totale circulant dans le sang maternel est décisive pour la faisabilité du TPNI. La part de ffDNA dépend notamment de l'âge gestationnel (AG) et du poids corporel de la femme enceinte (il y a proportionnellement moins de ffDNA pour un AG précoce et/ou pour un poids corporel élevé). Au moment recommandé pour la réalisation du TPNI (11+0-13+6 SG), on peut compter sur une quantité suffisante de ffDNA.</p>	
<p>Depuis juillet 2015 les coûts du TPNI pour l'évaluation du risque de trisomies 21, 18 et 13 sont remboursés par l'assurance obligatoire des soins (AOS) à certaines conditions. La prise en charge des coûts du TPNI a été réévaluée après deux ans. Le groupe de travail de l'AFMM et la Société Suisse de Génétique Médicale (SSGM) ont à nouveau participé, avec des représentants de l'Office fédéral de la santé publique (OFSP), à l'élaboration de cette réévaluation. Certains points sont mis en évidence séparément – cf. fig. 1.</p>	

### Récapitulatif des prérequis pour la réalisation du TPNI

1. Si une femme enceinte désire réaliser un test de dépistage de la trisomie (trisomies 21, 18 et 13) et souhaite une prise en charge par l'assurance de base, il faut en premier lieu réaliser une échographie du premier trimestre selon les directives de la SSUM-GO (voir <https://www.sgumgg.ch/site/index.php/de/>).
2. Pour des grossesses monofoetales spontanées et une échographie du premier trimestre normale, l'étape suivante consiste à calculer le risque à l'aide du TPT. Si le risque de trisomie 21, 18 ou 13 est  $\geq 1:1000$  et si l'échographie est normale, les frais du TPNI sont remboursés par l'AOS. Avec un risque de trisomie 21, 18 ou 13 de  $\geq 1:380$  au terme, l'AOS demeure obligée de prendre en charge les coûts d'un diagnostic invasif (PVC, AC). Avec un risque de  $\geq 1/10$ , il est recommandé de solliciter l'avis d'un expert pour exclure des malformations avant de réaliser le TPNI. En raison du risque élevé, un examen diagnostique invasif est toutefois recommandé en première instance.
3. Les grossesses survenues suite à une TRA et les grossesses gémellaires constituent une exception : en raison d'un taux d'erreur accru pour les valeurs PAPP-A et bêta-HCG dans le TPT, ainsi que d'un taux de malformations plus élevé, l'échographie du premier trimestre doit exclure des malformations avant la réalisation du TPNI, et un calcul du risque à l'aide de l'âge + CN doit être effectué pour les trisomies 21, 18 et 13. Si ces examens révèlent un risque de trisomie 21, 18 et 13 de  $\geq 1:1000$  avec un résultat d'échographie normal, un TPNI est recommandé. Les coûts de cette analyse sont remboursés par l'AOS pour les grossesses monofoetales après TRA, mais pas encore pour les jumeaux – une prise en charge à partir de 1018 est sollicitée<sup>1</sup>. Si le risque de trisomie 21, 18 ou 13 est de  $\geq 1:380$  au terme, l'AOS est obligée de prendre en charge les coûts d'un diagnostic invasif (PVC, AC) chez les jumeaux également.
4. Si une échographie suspecte évoque une anomalie chromosomique, un TPNI n'est pas indiqué en premier lieu, car il existe un risque accru d'anomalies chromosomiques ou de maladies génétiques non chromosomiques qui ne pourraient pas être détectées par le TPNI. Une seconde opinion auprès d'un expert (= titulaire de la formation approfondie AFMM ou tuteur/responsable de cours de la SSUMGO) est indiquée.

<sup>1</sup> Cette prise en charge pour le TPNI chez les jumeaux n'a pas encore été décidée ni garantie.

Dans ces cas, l'indication d'un examen diagnostique invasif avec analyse microarray doit être envisagée en premier lieu.

5. Techniquement il est possible d'effectuer un TPNI pour détecter des anomalies chromosomiques structurales (délétions, duplications), mais celui-ci n'est actuellement pas remboursé par l'AOS. Les données disponibles à ce jour indiquent des taux de faux positifs plus élevés et de faibles valeurs prédictives positives (VPP modélisées en moyenne 18%). C'est pourquoi un dépistage d'anomalies chromosomiques structurales n'est actuellement pas recommandé.
6. Tout TPNI suspect doit être confirmé par un diagnostic invasif, avant d'envisager par ex. une interruption de grossesse. Si un prélèvement des villosités chorales est réalisé, des cellules du mésenchyme chorale doivent être analysées (également dans le test prénatal rapide).
7. Les laboratoires doivent indiquer la fraction de fDNA en comparaison avec la valeur limite spécifique au test.
8. Des résultats de TPNI faussement positifs (TPNI suspect et caryotype normal) doivent faire l'objet d'un examen attentif, car ils peuvent être dus à un mosaïcisme dans l'unité fœto-placentaire, à un « vanishing twin » ou à d'autres causes rares (par ex. mosaïcisme de la mère, tumeurs, transplantations). Pour des raisons biologiques et/ou techniques, des résultats faussement positifs sont plus fréquents lorsque des anomalies chromosomiques rares (par ex. des délétions ou des duplications) ou des anomalies numériques des chromosomes sexuels sont incluses dans l'examen.
9. Si le TPNI ne donne pas de résultat après une répétition et qu'il existe un risque accru d'aneuploïdie, un examen diagnostique invasif doit être proposé et discuté.
10. Le médecin qui prescrit les analyses doit conseiller la femme enceinte de manière non directive et conformément aux prescriptions de la Loi fédérale sur l'analyse génétique humaine (LAGH). Toute femme enceinte doit, avant le diagnostic prénatal, recevoir une information détaillée sur les possibilités, les avantages et les désavantages des différentes analyses (TPT, TPNI, examens diagnostiques invasifs y compris l'analyse microarray) et leurs performances respectives ; un délai de réflexion approprié (adapté aux circonstances concrètes) doit également lui être accordé. L'information doit également évoquer la possibilité de résultats inattendus et un accord pour les communiquer. Cet entretien est à documenter. La femme enceinte doit être informée explicitement de son droit à l'autodétermination, aussi bien avant qu'après l'examen. Il n'est pas permis de demander avant l'examen un accord préalable pour d'éventuelles mesures consécutives aux résultats.
11. L'accord pour le TPNI doit se faire par écrit et peut être révoqué à tout moment.
12. La femme enceinte jouit du droit à ne rien savoir, en d'autres termes elle peut refuser de prendre connaissance des informations concernant le patrimoine génétique de l'embryon/fœtus. Excepté s'il existe un danger imminent pour la femme enceinte/l'embryon/le fœtus.

Date : 12.04.2017

Classification of evidence levels	Grades of recommendations
Ia Evidence obtained from meta-analysis of randomised controlled trials.	<b>A</b> Requires at least one randomised controlled trial as part of a body of literature of overall good quality and consistency addressing the specific recommendation. (Evidence levels Ia, Ib)
Ib Evidence obtained from at least one randomised controlled trial.	
IIa Evidence obtained from at least one well-designed controlled study without randomisation.	<b>B</b> Requires the availability of well controlled clinical studies but no randomised clinical trials on the topic of recommendations. (Evidence levels IIa, IIb, III)
IIb Evidence obtained from at least one other type of well-designed quasi-experimental study.	
III Evidence obtained from well-designed non-experimental descriptive studies, such as comparative studies, correlation studies and case studies.	<b>C</b> Requires evidence obtained from expert committee reports or opinions and/or clinical experiences of respected authorities. Indicates an absence of directly applicable clinical studies of good quality. (Evidence level IV)
IV Evidence obtained from expert committee reports or opinions and/or clinical experience of respected authorities.	
	<b>Good practice point</b>
	<input checked="" type="checkbox"/> Recommended best practice based on the clinical experience of the guideline development group.

Guideline RCOG Nr. 44, 2006

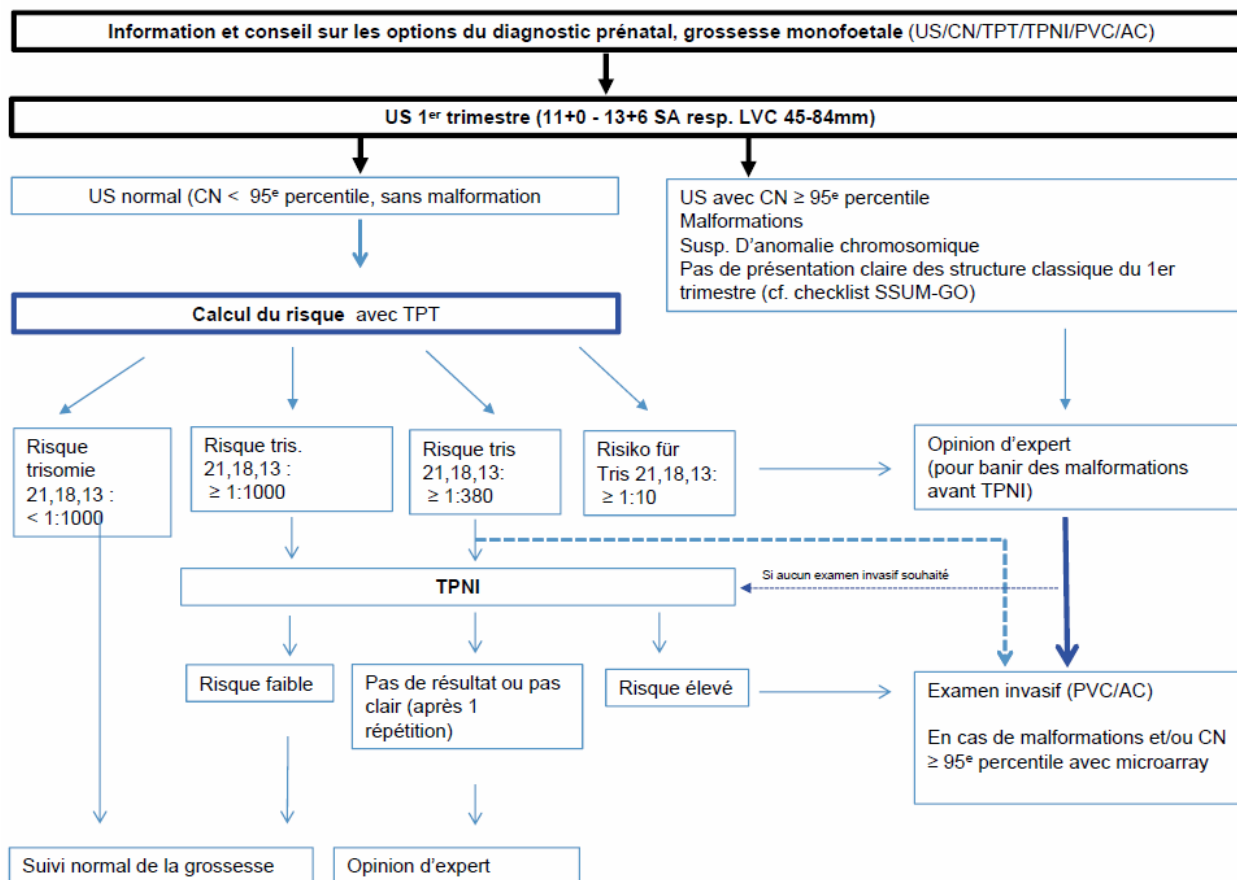
Références : disponibles auprès des auteurs

**Déclaration de conflits d'intérêts :**

Y. Vial: Membre du Scientific Board de « Gene Support»  
D. Surbek: Membre du International Scientific Advisory Board de « Natera »; conférence pour « Esperite »  
S. Tercanli: Membre du Scientific Board de « Illumina inc».  
Tous les autres auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts

**Bibliographie :** disponible auprès des auteurs

Fig.1 Schéma de l'analyse prénatale pour des grossesses monofoetales spontanées, si celle-ci est prise en charge par l'assurance de base.  
TPT : calcul du risque combiné à l'aide de l'échographie et des marqueurs sériques



La commission Assurance Qualité de gynécologie suisse / SGGO élabore des directives et des avis d'experts avec le plus grand soin; toutefois la commission Assurance Qualité de gynécologie suisse / SGGO ne peut pas endosser la responsabilité de l'exactitude et de l'exhaustivité des contenus. Les informations des fabricants doivent être respectées dans tous les cas, en particulier les indications concernant la posologie. Du point de vue de la commission, les directives et les avis d'experts correspondent à l'état actuel des connaissances scientifiques au moment de la rédaction. Les modifications survenues dans l'intervalle doivent être prises en compte par les utilisateurs.