

Avis d'experts No 52 (Update mars 2018)

Commission Assurance Qualité
Président Prof. Dr Daniel Surbek

Évaluation prénatale non invasive du risque d'aneuploïdies fœtales

Auteurs : N. Ochsenbein-Kölbl, 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 AFMM
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)

Conditions pour la prise en charge des coûts du TPNI pour les trisomies 21, 18 et 13 par l'assurance-maladie obligatoire :
Grossesse monofoetale et gémellaire 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^e à la 14^e 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 (voir ci-dessous et algorithme): 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.squmgg.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'examens 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 (≥ 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

Niveau
de
preuve

Ila

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 maternelle (cf. point 8). En conséquence le TPNI est une méthode de dépistage et non un test diagnostique.

Pour les grossesses monofoétales 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 menées sur des grossesses monofoétales ont montré que le TPNI affiche un taux de détection de la trisomie 21 de >99% pour un taux de faux positifs de $\leq 0.09\%$. 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 > 1:300, anamnèse familiale positive d'aneuploïdie ou grossesse préalable avec une trisomie fœtale) elle s'élevait à 94%. La performance du TPNI est globalement plus faible pour les trisomies 18 et 13.

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.

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.

Pour les grossesses gémellaires, le taux de détection d'une trisomie 21 semble n'être que légèrement inférieur à celui des grossesses monofoétales, pour autant que la quantité d'ADN fœtale libre soit suffisante. Pour la détection d'une trisomie 13 ou 18 dans les grossesses gémellaires, aucune affirmation ne peut être faite en raison d'un nombre de cas trop limité dans les études publiées jusqu'à présent.

Une part suffisante d'ADN fœtale 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.

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.

IIa

IIb

IIb

IIb

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 monofoétales 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. Démarche particulière pour les grossesses monofoétales après TRA: en raison d'un taux d'erreur accru pour les valeurs PAPP-A et bêta-HCG dans le TPT, un calcul du risque est effectué exclusivement à l'aide de l'âge+CN pour les trisomies 21, 18 et 13. Si ces examens révèlent un risque de trisomie 21, 18 ou 13 de $\geq 1:1000$ avec un résultat d'échographie normal, les coûts d'un TPNI sont pris en charge par l'AOS.
4. Démarche particulière pour les grossesses gémellaires (spontanées ou par TRA): un calcul du risque est effectué exclusivement à l'aide de l'âge+CN pour les trisomies 21, 18 et 13. Si ces examens révèlent un risque de trisomie 21, 18 ou 13 de $\geq 1:1000$ avec un résultat d'échographie normal, les coûts d'un TPNI seront pris en charge par l'AOS pour les jumeaux à partir du 1^{er} janvier 2018. Il faut indiquer dans la demande qu'il s'agit d'une grossesse gémellaire. Les coûts du TPNI sont pris en charge par l'AOS dès 1^{er} janvier 2018 pour les jumeaux si le risque calculé à l'aide de l'âge maternel+CN est $\geq 1:1000$.

5. Si le risque de trisomie 21, 18 ou 13 est de $\geq 1:380$ au terme pour une grossesse monofœtale ou gémellaire, l'AOS est en outre tenue de prendre en charge les coûts d'un diagnostic invasif (PVC, AC). (Un risque de 1:380 au terme correspond à 1:300 au moment de l'examen.)
6. 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. Dans ces cas, l'indication d'un examen diagnostique invasif avec analyse microarray doit être envisagée en premier lieu.
7. 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.
8. 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).
9. Les laboratoires doivent indiquer la fraction de ffDNA en comparaison avec la valeur limite spécifique au test.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. L'accord pour le TPNI doit se faire par écrit et peut être révoqué à tout moment.
14. 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 : 01.01.2018

Niveau de preuve	Grade de recommandation
Ia Données probantes obtenues par la méta-analyse d'études randomisées et contrôlées	A Dans la littérature, qui doit être globalement de bonne qualité et cohérente, il existe au moins une étude randomisée contrôlée ayant trait à la recommandation en question (niveaux de preuve Ia, Ib)
Ib Données probantes obtenues à partir d'au moins une étude randomisée contrôlée	B Le sujet de la recommandation est traité dans des études cliniques bien contrôlées mais qui ne sont pas randomisées (niveaux de preuve IIa, IIb, III)
IIa Données probantes obtenues à partir d'au moins une étude contrôlée, bien menée, mais sans randomisation	C On dispose de données probantes provenant de rapports ou d'avis de groupes d'experts ou de l'expérience clinique de spécialistes reconnus. Par contre, il n'existe pas d'études cliniques de bonne qualité qui soient directement applicables (niveau de preuve IV)
IIb Données probantes obtenues à partir d'au moins une étude bien menée, d'un autre type, quasi expérimentale	Le point de bonne pratique
III Données probantes obtenues à partir d'études descriptives, bien menées, non expérimentales, comme des études comparatives, des études de corrélation ou des études de cas	<input checked="" type="checkbox"/> Traitement de choix, recommandé d'après l'expérience clinique du groupe d'experts ayant rédigé l'avis d'experts ou la directive
IV Données probantes obtenues à partir de rapports ou d'avis d'experts ou de l'expérience clinique de spécialistes	

reconnus

Traduit de l'anglais (source RCOG Guidelines Nr. 44, 2006)

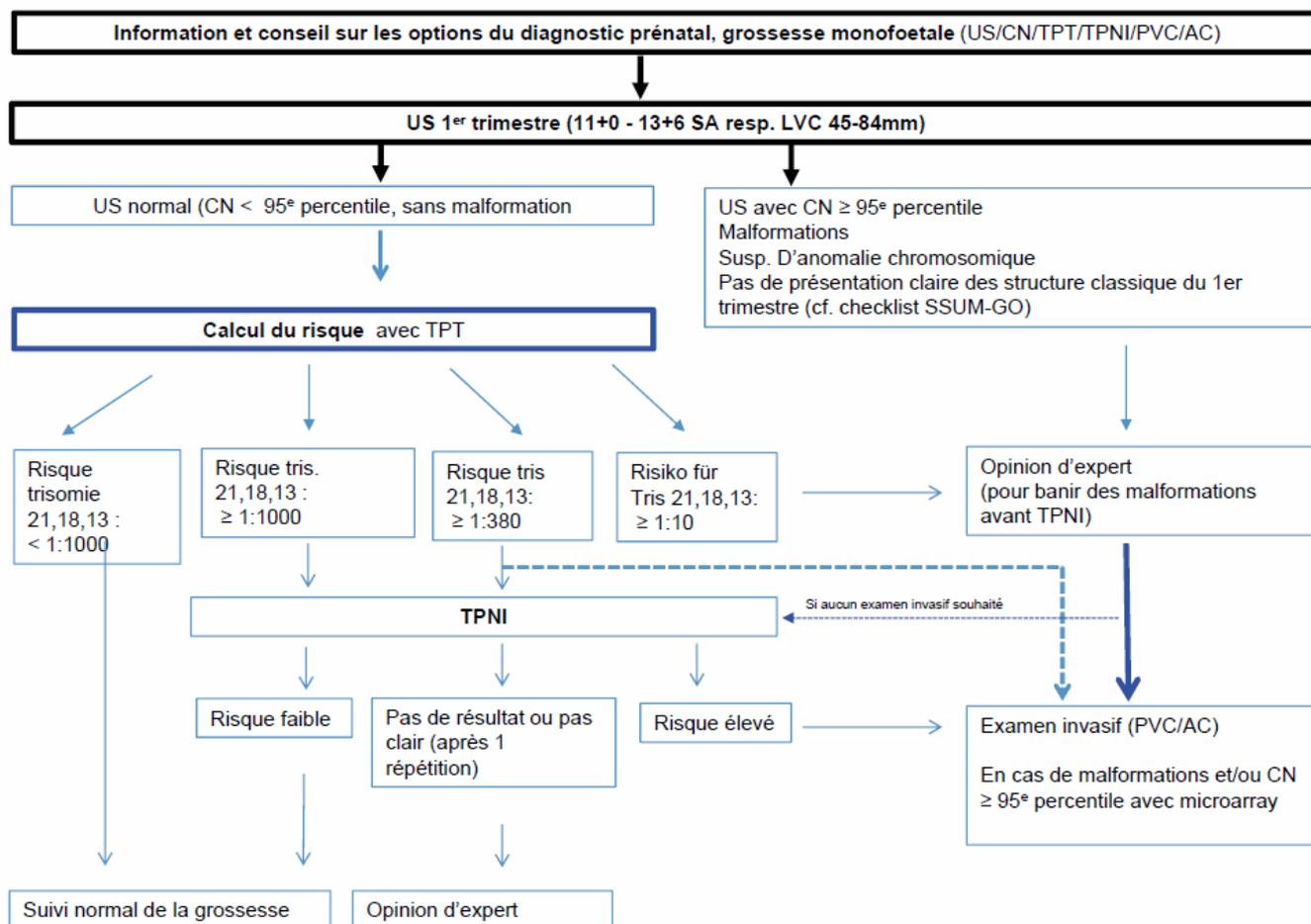
Références : disponibles auprès des auteurs

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.