

## Avis d'experts n°45

### Commission Assurance Qualité

Président Pr Daniel Surbek

## Dépistage génétique prénatal : nouveau modèle (Compléments de la fiche d'information de l'OFSP du 7.7.2015\*)

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

Auteurs : S. Fokstuen, S. Tercanli, T. Burkhardt, Y. Vial, L. Raio Bulgheroni

Au début des années 1970, l'indication principale pour un examen invasif était un âge maternel supérieur à 35 ans. 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 % à 1 %) ont conduit à rechercher des meilleures méthodes de dépistage. Après le triple test des années 1980 et du début des années 1990, on est passé au test, toujours valable, de dépistage fondé sur la clarté nucale (test du premier trimestre, TPT). Cela a permis d'augmenter le taux de détection, en particulier pour la trisomie 21, et de réduire le nombre d'amniocentèses ou de prélèvements des villosités chorales. Toutefois, même avec le TPT, la valeur prédictive positive d'un résultat de test anormal (la probabilité d'une trisomie 21 en cas de résultats positif de dépistage) n'est que de 4,5 %. Un autre avantage du TPT était l'utilisation de l'échographie, non seulement pour déterminer le risque d'aneuploïdie, mais aussi afin de découvrir des malformations graves dès le premier trimestre. L'échographie du premier trimestre est une partie intégrante du suivi des femmes enceintes, avec un succès mesurable.

Niveau  
de  
preuve  
IIb

Avec l'introduction du test prénatal non invasif (TPNI), nous sommes entrés dans une nouvelle ère du dépistage prénatal des aneuploïdies. Le TPNI est la meilleure méthode de dépistage des trisomies les plus fréquentes, et particulièrement de la trisomie 21. Le TPNI a aujourd'hui un taux de détection (TD) de la trisomie 21 de 99,5 % pour un taux de faux-positifs (TFP) de 0,08 %. Le test a une performance un peu plus faible pour les trisomies 13 et 18. Une quantité suffisante d'ADN fœtal libre (ffDNA) dans le sang maternel est décisive pour la faisabilité du TPNI. La part de ffDNA dépend de l'âge gestationnel et du poids corporel de la femme enceinte (il y a moins de ffDNA à un âge gestationnel plus précoce ou pour un poids corporel plus élevé de la femme enceinte). A partir de la 10<sup>e</sup> semaine de grossesse, on peut compter sur une quantité suffisante de ffDNA.

Depuis le 15 juillet 2015, le TPT et le TPNI sont pris en charge par les caisses-maladie pour les trisomies 21, 18 et 13 sous certaines conditions. Le groupe de travail de l'AFMM et la Société Suisse de Génétique Médicale (SSGM) ont participé, avec des représentants de l'Office fédéral de la santé publique (OFSP), aux consultations ayant conduit à cette décision. Les points suivants sont mis en exergue séparément :

1. Chaque femme enceinte doit être informée en détail des possibilités, des avantages et des inconvénients des différentes méthodes de test (TPT, TPNI, examens invasifs) et de leur performance et cet entretien doit être documenté.
2. Si la femme enceinte souhaite faire prendre en charge un dépistage de la trisomie par l'assurance de base, il faut commencer par un TPT réalisé correctement. Si la valeur de risque de trisomie 21, 18 ou 13 est  $\geq 1:1000$  et que l'échographie a donné un résultat normal, le TPNI est pris en charge par les caisses-maladie. Si le risque de trisomie 21, 18 ou 13 est  $\geq 1:380$  au terme, la caisse-maladie demeure obligée de prendre en charge le coût d'un diagnostic invasif (CVS, AC).
3. Le TPNI est moins bien documenté pour les grossesses multiples et n'est alors pas pris en charge par les caisses-maladie, contrairement au TPT. Si le risque de trisomie 21, 18 ou 13 est  $\geq 1:380$  au terme, la caisse-maladie est aussi obligée de prendre en charge le coût d'un diagnostic invasif (CVS, AC) dans le cas d'une grossesse multiple.
4. Si les résultats d'échographie font suspecter une anomalie chromosomique, un TPNI n'est pas indiqué en premier lieu car il existe une probabilité accrue que d'autres anomalies chromosomiques que la trisomie 21, 18 ou 13 puissent être présentes. Par conséquent, on devra aborder la question d'un examen invasif ou proposer à la femme enceinte de demander l'opinion d'un expert.
5. Chaque résultat pathologique au TPNI doit être confirmé par un diagnostic invasif avant, par exemple, d'aborder le sujet d'une interruption de grossesse. Un prélèvement des villosités chorales est acceptable à condition qu'on analyse des cellules du mésenchyme villositaire (p. ex. par QF-PCR ou FISH).

6. Les laboratoires doivent indiquer la fraction de ffDNA.
7. Les résultats de test faux-positifs (TPNI suspect et caryotype normal) nécessitent une attention particulière car ils peuvent provenir d'un mosaïcisme dans l'unité fœto-placentaire, d'une lyse d'un jumeau ou d'autres causes rares (p. ex. mosaïcisme chez la mère, tumeurs, transplantations). Pour des raisons biologiques ou techniques, les résultats faux-positifs sont plus fréquents quand des anomalies chromosomiques (p. ex. microdélétions) ou des anomalies de nombre des chromosomes sexuels sont incluses dans l'analyse. La valeur prédictive positive est également nettement réduite pour les trisomies fréquentes en cas de risque initial très faible.
8. Si le TPNI ne donne pas de résultat et qu'il existe un risque accru d'aneuploïdies, il est recommandé de consulter un spécialiste en médecine fœto-maternelle afin de déterminer la meilleure méthode pour poursuivre le diagnostic prénatal.
9. Une analyse de routine des microdélétions à l'aide du TPNI n'est pas indiquée à l'heure actuelle car les données et l'expérience à ce sujet sont encore insuffisantes.
10. Tout comme le diagnostic invasif, les nouveaux TPNI sont soumis à la loi fédérale sur l'analyse génétique humaine (LAGH) et nécessitent donc une information détaillée, une durée de réflexion appropriée et une déclaration écrite de consentement. L'information doit également aborder la possibilité de résultats rares et inattendus (maladies de la mère).

## L'essentiel en bref :

### Le test prénatal non invasif (TPNI) pour les grossesses monofoétales

Conditions de prise en charge des coûts du TPNI par les caisses-maladie pour les trisomies 21, 18 et 13 :

- test du premier trimestre préalable avec un risque  $\geq 1:1000$  (p. 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 un cours théorique sur l'examen par ultrasons au cours de la grossesse de 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 des logiciels reconnus de calcul des risques (valables actuellement : certifiés par FMF Deutschland ou FMF London)

#### Echéance :

- TPT 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 en procédant en deux temps. A 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.

Les coûts supplémentaires éventuels d'un examen au moyen du TPNI des anomalies des chromosomes sexuels ou d'autres chromosomes que 21, 13 ou 18 ne sont pas pris en charge.

Date : 11.02.2016

\*voir l'annexe et le lien :

[http://www.bag.admin.ch/themen/krankenversicherung/06368/index.html?lang=fr&download=NHzLpZeg7t,Inp6I0NTU042I2Z6In1ae2IZn4Z2gZpnO2Yug2Z6gpJCMExT5f2ym162epYbg2c\\_JjKbNoKSn6A--](http://www.bag.admin.ch/themen/krankenversicherung/06368/index.html?lang=fr&download=NHzLpZeg7t,Inp6I0NTU042I2Z6In1ae2IZn4Z2gZpnO2Yug2Z6gpJCMExT5f2ym162epYbg2c_JjKbNoKSn6A--)

|   |  |
|---|--|
| <p><b>Ia</b> Données probantes obtenues par la méta-analyse d'études randomisées et contrôlées</p> <p><b>Ib</b> Données probantes obtenues à partir d'au moins une étude randomisée contrôlée</p> <p><b>Ila</b> Données probantes obtenues à partir d'au moins une étude contrôlée, bien menée, mais sans randomisation</p> <p><b>Ilb</b> Données probantes obtenues à partir d'au moins une étude bien menée, d'un autre type, quasi expérimentale</p> <p><b>III</b> 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</p> <p><b>IV</b> Données probantes obtenues à partir de rapports ou d'avis d'experts ou de l'expérience clinique de spécialistes reconnus</p> | <p><b>A</b> 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)</p> <p><b>B</b> Le sujet de la recommandation est traité dans des études cliniques bien contrôlées mais qui ne sont pas randomisées (niveaux de preuve Ila, Ilb, III)</p> <p><b>C</b> 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)</p> <p><b>Le point de bonne pratique</b><br/>Traitement de choix, recommandé d'après l'expérience clinique du groupe d'experts ayant rédigé l'avis d'experts ou la directive</p> <p><input checked="" type="checkbox"/></p> |
|---|--|

Traduit de l'anglais (Source : RCOG Guidelines No 44, 2006)

Références : disponibles auprès des auteurs

Déclaration de conflit d'intérêt :

- S. Fokstuen : aucun
- S. Tercanli : aucun
- T. Burkhardt : aucun
- Y. Vial : membre du « Scientific Board of Gene Support »
- L. Raio Bulgheroni : aucun

*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.*