

Examens de diagnostic anténatal et consultation génétique

Mis à jour juillet 2009

Ulrike Metzger

Gynécologue Obstétricien Echographiste, Centre de diagnostic et d'exploration de la femme, Le Chesnay

Le **diagnostic anténatal** associe des examens complémentaires demandés :

- en routine, pour toutes les grossesses
- de façon ciblée quand un risque ou une pathologie sont mis en évidence. Il s'appuie sur des examens usuels comme l'échographie et des dosages biologiques, mais également sur des examens moins usuels comme la recherche de biologie moléculaire chez les parents, les prélèvements fœtaux, la fœtoscopie, l'IRM ou le scanner hélicoïdal.

Objectifs de ce module :

- Savoir repérer les risques et prescrire les échographies pendant la grossesse en fonction
- La prescription de l'échographie si aucun risque particulier n'est constaté
- La prescription de l'échographie pour les cas particuliers
- Prescrire un dépistage sanguin de la trisomie 21
- Interpréter le compte rendu de dépistage
- Orienter la patiente pour un diagnostic anténatal
- Expliquer les prélèvements pour le caryotype fœtal
- Connaître quelques bases du conseil génétique

Le repérage du risque

L'**interrogatoire** qui permet de découvrir la plus-part des situations à risques.

L'idéal serait qu'il ait été bien avancé au stade pre-conceptionnel, mais il faut reconnaître que dans bien des cas il n'est réalisé ou complété qu'à l'occasion de la première consultation en début de la grossesse.

Son but est **d'établir les facteurs de risque** de la grossesse afin de proposer des prises en charges adaptées à chaque femme et à son niveau de risque.

- **Le risque génétique**

L'existence d'une maladie génétique dans la famille de l'un des deux parents, ou la notion de consanguinité, méritent que le couple soit adressé à une consultation de génétique.

- **Le risque de malformation**

Il peut reposer sur la notion d'antécédents familiaux (par exemple une coarctation chez le père ou un âge paternel avancé), mais aussi sur la notion d'une malformation dans la fratrie.

Il peut reposer également sur des pathologies maternelles (diabète, épilepsie..), la prise de médicaments tératogènes ou l'exposition à un toxique ou une irradiation

- **Le risque que la grossesse complique une pathologie maternelle préexistante**

C'est le cas pour un grand nombre de maladies chroniques. Le début de la grossesse sera l'occasion d'en réaliser le bilan évolutif et d'ajuster la thérapeutique.

- **Le risque de grossesse extra utérine (GEU)**

Il repose sur les antécédents de grossesses extra utérines, de chirurgie tubaire, d'infections génitales hautes, d'infécondité avec ou sans technique de procréation médicalement assistée.

- **Le risque de fausses couches à répétition**

Il est évalué après un bilan, dès lors qu'il y a eu plus de deux fausses couches consécutives.

- **Le risque de fausse couche tardive et d'accouchement prématuré**

Il est présent en cas d'antécédent de fausse couche tardive, d'accouchement prématuré, d'accouchement rapide, de malformation utérine, d'exposition in utero au distilbène.

- **Le risque de grossesse multiple**

Il est surtout conséquent dans le cas des grossesses issues de la PMA, mais également chez les multipares « âgées » venant de familles présentant de nombreuses grossesses multiples.

- **Le risque de pré éclampsie**

Il est élevé en cas d'antécédent de mort fœtale in utero (MFIU), d'hématome rétro placentaire (HRP), de pré éclampsie, de retard de croissance intra-utérin (RCIU) ou de maladie systémique, par exemple le Lupus.

- **Le risque de complication maternelle ou fœtale lors de l'accouchement**

Il est élevé en cas d'utérus cicatriciel, d'utérus poly-myomateux, et d'antécédent d'hémorragie de la délivrance

La prescription d'une échographie si aucun risque particulier constaté

La surveillance échographique de la grossesse sans risque particulier identifié comprend trois échographies au cours de la grossesse, remboursés par la sécurité sociale.

-la bonne programmation des examens est indispensable à leur qualité ;

-l'information apportée par le praticien vise à faire comprendre à la patiente que ces trois échographies permettent d'assurer la plus grande sécurité de la mère et du ou des fœtus.

Cependant il faut noter que le dépistage du handicap est facultatif et qu'il doit même faire l'objet du consentement éclairé des parents s'il doit être prescrit.

Les patientes doivent également être informées qu'avant la naissance on ne peut diagnostiquer qu'une partie seulement des malformations et des handicaps.

Échographie du premier trimestre à programmer à 12-13 SA

Elle doit être réalisée entre 11SA+0 jour et 13SA+6 jours de manière à pouvoir proposer un test de dépistage de la trisomie 21

La prescription devrait toujours être accompagnée des renseignements suivants :

Date des dernières règles ou, si déjà fixé par une échographie antérieure, le début de grossesse.

Cette échographie permet :

- La datation du début de grossesse, basée sur la longueur crano-caudale (LCC) à +/- 5 jours près, avec un risque d'erreur de 5%, et documentée sur cliché sagittal ;
- D'apprécier la vitalité de l'embryon ;
- De déterminer le nombre d'embryons
- D'apprécier la chorionicité, en cas de grossesse multiple (documentée sur le cliché de la cloison)
- Le dépistage de malformations, dans les limites du terme (diamètre bi pariétal, contour de la boîte crânienne, absence de particularité de la ligne médiane, paroi abdominale antérieure, présence de quatre membres comprenant chacun trois segments
- Le volume amniotique, l'aspect du trophoblaste (placenta), l'absence de masse annexielle suspecte
- **Pour les patientes qui le souhaitent**, le dépistage de la Trisomie 21 (calcul de risque basé sur clarté nucale documentée sur un cliché sagittal agrandi et les marqueurs sériques du premier trimestre) est possible si la LCC s'établit entre 45mm (11SA+0 jours) et 84mm (13SA+6jours).

Le compte rendu doit faire constat de ces éléments, concluant sur la vitalité, la date présumée de début de grossesse (DG) et l'évaluation du risque si la patiente souhaitait un dépistage des anomalies chromosomiques. Il doit être accompagné d'une iconographie de base comprenant un cliché en coupe sagittale stricte avec la mesure de la LCC, mesure de la clarté nucale, une coupe axiale de la tête, la cloison des grossesses multiples, évtl. imagerie d'une malformation. Ces clichés permettant de faire un contrôle de qualité

Si la grossesse est découverte de façon tardive, après le terme maximum pour mener cet examen fondamental, une échographie doit être prescrite afin de récupérer le plus grand nombre d'informations souvent périssables (datation, chorionicité, clarté nucale). Un éventuel décalage de terme permettra aussi de les récupérer dans certains cas.

Echographie du deuxième trimestre à 22-23 SA

Demander à la patiente d'apporter à l'examen le compte rendu et les clichés de l'échographie du premier trimestre ainsi que les résultats d'évaluation de risque de la trisomie 21. Ces renseignements sont importants pour intégrer un éventuel signe échographique d'anomalie chromosomique du deuxième trimestre.

Cette échographie permet de vérifier la bonne évolution de la grossesse. Elle comprend une étude de la biométrie, de la morphologie fœtale. Elle permet en fonction des ATCD un dépistage du risque d'accouchement prématuré par la mesure du col ainsi que du risque de pré éclampsie par l'étude des artères utérines.

Compte rendu minimal : *Nombre fœtus, position, placenta, LA, vaisseaux du cordon, Bip-PC-Fémur-Pied. Etude anatomique. Si ATCD : doppler des artères utérines. Si risque : col*
Conclusion: *Vitalité, Biométrie (interprétée), Placenta, Dopplers interprétés, Anomalies ou non.*

Échographie du troisième trimestre à 32-33 SA

Demander à la patiente d'apporter les résultats du premier et deuxième trimestre, notamment si elle change d'échographiste.

Elle permet de vérifier la biométrie fœtale, la position fœtale, la position du placenta, , la quantité de liquide amniotique, la morphologie fœtale dans les limites des conditions techniques, centré sur l'évolution des principaux organes ; cerveau, cœur, système urinaire, intestin, poumons.

Compte rendu minimal : *Nombre fœtus, position, placenta, LA, vaisseaux du cordon, Bip-PC-Fémur. Etude anatomique.*
Conclusion: *Vitalité, Biométrie (interprétée), Placenta, Anomalies ou non.*

La prescription d'une échographie pour les cas particuliers

Prescription des échographies en fonction des ATCD et du déroulement des grossesses.
L'échographiste doit faire une demande d'entente préalable

Première échographie avant l'échographie de routine du premier trimestre :

- dès 5 semaines d'aménorrhée chez une patiente asymptomatique, mais ayant des antécédents augmentant son risque de grossesse extra-utérine (GEU). Une corrélation avec le dosage quantitatif des HCG sera souvent nécessaire pour interpréter cette échographie.
- vers 8 semaines d'aménorrhée chez les patientes ayant déjà subi une fausse couche, présentant un risque de grossesse multiple ou devant bénéficier d'un

diagnostic anténatal précoce par biopsie de trophoblaste pour une maladie génétique (Risque de 1/2 ou 1/4)

et également pour les patientes ayant des cycles irréguliers ou une date des dernières règles imprécise ou une discordance entre le terme et l'examen clinique.

- à n'importe quel terme, en cas de douleurs ou de métrorragies
- en cas de suspicion de grossesse arrêtée : diagnostic lors d'une seule échographie
si sac gestationnel vide avec diamètre > 20mm ou pôle fœtal > 10mm sans d'activité cardiaque visible par voie vaginale, dans les autres cas et au moindre doute : prescrire une échographie de contrôle une semaine plus tard

Une échographie entre l'examen de routine du premier et du deuxième trimestre sera réalisée entre 16 et 18 semaines

- En cas d'antécédent familial ou personnel de malformations dépistables dès ce terme (spina bifida, cardiopathies, syndromes poly malformatifs).
- En cas d'antécédent faisant craindre une béance isthmique (fausse couche tardive, accouchement prématuré..).
- En cas d'anomalie échographique au premier trimestre, en particulier hyper clarté nucale supérieure au 95° percentile.
- En cas d'anomalie des marqueurs sériques du deuxième trimestre (risque supérieur à 1/250, alpha-fœto-protéine supérieure à 2,5 multiples de la médiane MoM, HCG inférieure à 0,5 MoM)
- En cas de pathologie maternelle potentiellement responsable d'anomalies par elle-même ou par l'intermédiaire du traitement en cours : diabète, épilepsie, traitements antiépileptiques,...

Une échographie après l'examen de routine du deuxième trimestre sera réalisée

- Pour surveiller l'évolution d'anomalies dépistées lors des examens de routine.
- Pour surveiller le col chez les patientes présentant une histoire évoquant une béance isthmique.
- Pour surveiller la croissance et le bien-être fœtal chez les patientes présentant un risque de pré éclampsie (de par leurs antécédents ou au vu des doppler utérins).

Pour les patientes à pathologie ou ATCD particulier : le noter sur l'ordonnance

Les grossesses multiples

La surveillance et le pronostic des grossesses multiples dépendent de la **chorionicité**. Si la chorionicité n'a pas été déterminée lors de l'échographie de 12-13 SA, le contrôle dans un centre de référence est indispensable avant 14 SA. Cette information est le plus souvent non rattrapable après.

- Grossesse bi-choriale bi -amniotique (deux trophoblastes, deux sacs amniotiques) : Surveillance mensuelle à partir de l'échographie de « 12SA ». **Risque modéré:** RCIU, MAP, Pré éclampsie.
- Grossesse mono- choriale bi- amniotique (un trophoblaste, deux sacs amniotiques) : surveillance tous les 15 jours à partir de 16 SA. **Risque fort:** Syndrome transfuseur – transfusé (STT), RCIU, MAP, Pré éclampsie.
- Grossesse mono -choriale, mono -amniotique (un placenta, un sac amniotique) : surveillance tous les 15 jours à partir de 16 SA. **Risque majeur:** Emmêlement du cordon, Syndrome transfuseur – transfusé (STT), RCIU, MAP, Pré éclampsie.

Du fait de ses nombreuses particularités, le suivi d'une grossesse gémellaire doit se faire par un spécialiste.

La prescription du dépistage des anomalies chromosomiques et l'interprétation des résultats

Trois éléments de dépistage: l'âge maternel, la clarté nucale et les marqueurs biochimiques

Age maternel seul :

Augmentation du risque avec l'âge maternel, mais 70% des T21 s'observent chez les mères de moins de 35 ans. Le dépistage uniquement par l'âge maternel induit 5% de prélèvements pour une détection d'uniquement 30% des cas.

Age et clarté nucale :

Dépistage à l'échographie du premier trimestre sur une coupe sagittale médiane stricte, avec une image suffisamment agrandie, fœtus en position neutre, distant de l'amnios. L'épaisseur de la clarté nucale varie avec l'âge du fœtus. La clarté nucale modifie en fonction de son épaisseur le risque initial de la patiente (lié à l'âge). Le calcul de risque nécessite un logiciel. Le dépistage par clarté nucale et âge permet dépister 65% des fœtus trisomiques avec 5% de prélèvements. Ci joint deux exemples pour deux femmes de 20 et 40 ans à des termes différents

Terme échographique: 11 SA +0 jours

âge maternel 20 ans	Risque	1/1515
CN 1,0 mm		1/12888
CN 2,0 mm		1/1164
CN 2,5 mm		1/310
CN 3,0 mm		1/97

Terme échographique: 13 SA +6 jours

âge maternel 40 ans	Risque	1/80
CN 1,0 mm		1/661
CN 2,0 mm		1/361
CN 2,5 mm		1/103
CN 3,0 mm		1/28

L'hyperclarté nucale n'est pas une malformation propre : il s'agit d'un retard de connexion entre les sacs jugulaires lymphatiques cervicaux et les veines jugulaires internes ou est un signe d'une altération de la fonction cardiaque. On suspecte par ailleurs d'autres étiologies

Age, clarté nucale et marqueurs du premier trimestre :

La Haute Autorité Sanitaire recommande le dépistage intégré, tenant compte en même temps de l'âge, de la clarté nucale et des marqueurs du premier trimestre. Le décret d'application est paru en juillet 2009. La prise de sang doit se faire entre 11SA et 13SA+6 jour. La clarté nucale doit être transmis au laboratoire qui fait le calcul de risque intégrant les trois paramètres.

Age et marqueurs du deuxième trimestre (14+0SA – 17+6SA) :

...

Les marqueurs du deuxième trimestre sont la solution pour les patientes qui n'ont pas pu bénéficier d'un dépistage intégré au premier trimestre. Ces marqueurs du deuxième trimestre ne tiennent compte de la mesure de la clarté nucale. Son intégration doit être fait « à la main »

.....

Exemple:

Risque lié à l'âge 1/500

Risque basé sur âge et nuque : 1/1000.

La mesure de la clarté nucale a diminué le risque fois 2.

Risque basé sur âge et marqueurs sériques : 1/ 240

Risque global : 1/480 (on intègre la diminution du risque par deux par l'échographie)

Cette façon de procéder nécessite certaines précautions et ainsi la prise en charge en Centre spécialisé :

- Contrôle de qualité des images de la clarté nucale (Score de Herman ≥ 7)
- Calcul de risque basé sur la clarté nucale pour les patientes qui ne l'auraient pas eu lors de l'échographie de 11 à 13 SA avec des clichés de qualité
- Contrôle échographique au moment du calcul pour exclure une anomalie détectable à ce terme
- Les patientes avec des marqueurs déviant de façon importante de la médiane ($>3,5\text{MoM}$) sont exclues du calcul global et bénéficieront d'une vérification du caryotype

On peut ainsi informer les patientes que ce calcul de risque global leur est proposé, mais que la décision finale de pratiquer une amniocentèse ou non leur revient bien entendu.

Il faut retenir : il s'agit toujours que d'une évaluation d'un risque qui ne permet

jamais de dire: « vous n'avez aucun risque » ou « votre bébé est trisomique »

Dites: « votre risque est **faible** » ou « votre risque est **fort** »

La discussion avec les patients doit :

-Intégrer les **souhaits du couple**

-Intégrer les *résultats (écho et biochimie)*

-Intégrer les **risques des prélèvements**

-Intégrer le suivi échographique ultérieur tout en soulignant que *l'échographie est incapable de dépister toutes les malformations*

-Répéter que le caryotype rassure par rapport à un certain nombre d'anomalies chromosomiques, mais **ne diagnostique pas toutes les anomalies**

Ne pas hésiter à:

-orienter vers un deuxième avis: centre de diagnostic anténatal et vers un conseil génétique

Le dépistage de la trisomie 21 chez les grossesses multiples

Il repose, dans le cas de grossesses multiples sur les clartés nucales de chaque fœtus. On calcule un risque pour chacun des fœtus.

On propose un caryotype quand le risque pour l'un des deux jumeaux dépasse le seuil habituel de 1/250, c'est à dire dans pratiquement 10% des cas.

Ce chiffre élevé de prélèvements permet une sensibilité de 88%, voisine de celle des patientes enceintes d'un seul fœtus avec le protocole de mesure de la clarté nucale et de prise de sang pour dosage des marqueurs sériques maternels.

C'est pourquoi il n'est pas utile de proposer cette prise de sang dans le cas des grossesses gémellaires car elle augmenterait encore le nombre déjà très élevé de prélèvements.

Cette prise de sang est une solution de rattrapage quand la mesure de la clarté nucale n'a pas pu être réalisée. Si l'on peut trouver des avantages et des inconvénients à la biopsie de trophoblaste vs l'amniocentèse dans les grossesses singleton, la biopsie de trophoblaste est le prélèvement de choix pour les grossesses bi-choriales bi amniotiques, car c'est la seule façon d'obtenir un résultat avant 16 semaines.

Ce terme est important car au-delà les risques d'une interruption médicale sélective de la grossesse sont multipliés par 3.

L'orientation de la patiente vers un diagnostic anténatal et les explications des prélèvements fœtaux

Techniques : biopsie de trophoblaste, de liquide amniotique ou ponction de sang fœtal.

Leurs indications se divisent en deux groupes :

1. soit l'indication existe avant même le début de la grossesse : maladie génétique, antécédent d'anomalie chromosomique, âge maternel chez une patiente ne souhaitant pas bénéficier d'un dépistage ;
2. soit l'indication survient en cours de grossesse du fait de l'identification d'un risque par les examens de routine, qu'ils soient échographiques (clarté nucale, intestin hyper échogène.....) ou biologiques (marqueurs sériques, toxoplasmose, CMV).

De nombreuses analyses peuvent être réalisées : cytogénétiques, micro- biologiques, moléculaires, dosages protéiques, bilan hépatique, coagulation fœtale.

Leur prescription est issue des réunions multidisciplinaires de diagnostic prénatal.

Ces examens présentent lorsqu'ils sont effectués à la période appropriée, un risque de perte fœtale identique et égal à 1%.

La biopsie de trophoblaste est réalisée idéalement entre 11 et 14 semaines d'aménorrhée.

Permet un résultat en quelques jours. Nécessite un opérateur entraîné et un laboratoire de cytogénétique entraîné
(dans le 78 : Unité de diagnostic anténatal, Centre Hospitalier de Poissy 10 rue Champs Gaillard, 78300 Poissy, Tel sage femme de diagnostic anténatal : 01.39.27.44.91. (se fait en ambulatoire, être accompagné, apporter carte de groupe sanguin, carte de sécurité sociale, tous les résultats d'examen).

L'amniocentèse, est réalisée à partir de 16 semaines et pendant toute la grossesse ensuite. Le résultat nécessite 2-3 semaines. Se fait en ambulatoire

La ponction de sang fœtal est réalisée à partir de 20 semaines et pendant toute la grossesse ensuite. Peut être indiqué pour le caryotype lors d'une nécessité de diagnostic tardif avec forte suspicion d'anomalie chromosomique. Nécessite opérateur et laboratoire de cytogénétique entraîné (voir coordonnés Poissy) Se fait en ambulatoire

Le conseil génétique

Il est obligatoire avant tout diagnostic invasif in utéro. Il tente de constater ou éliminer l'origine génétique d'une maladie ou d'une malformation. Il intègre des méthodes de calcul de risque.

Il pose les problèmes de conduite, de connaissance de statut des parents, contraception, diagnostic anténatal, interruption de grossesse.

Le diagnostic génétique

- Le diagnostic détermine le génotype mais jamais le phénotype (ce qui pose le problème des pathologies à expression variable)
- Permet de reconnaître une maladie donnée (en aucun cas une assurance de la « normalité » de l'individu)

Les affections les plus fréquents à gène localisé et sans traitement spécifique, accessible à un diagnostic par biologie moléculaire

- Myopathie de Duchenne (ou de Becker)
- La fragilité du chromosome X
- La mucoviscidose
- Les amyotrophies spinales infantiles

Démarche différente en fonction du mode de transmission

- Autosomique dominant: le plus problématique ; un parent est ou sera atteint (maladie de Huntington)
- Récessive liée à l’X (X fragile, myopathie)
- Récessive autosomique: dépistage des couples à risque (mucoviscidose, hyperplasie des surrénales, hémoglobinopathies, maladie de Tay Sachs)

Conseil génétique dans le 78 :**Laboratoire SESEP – Université de Versailles**

45, Ave des Etats Unis

78000 Versailles

Tel. 01.39.25.46.76

GIFO : Réseau de génétique Ile de France Ouest

Siège social au SESEP (voir ci dessus)

Tel : 06.72.29.26.50

<http://www.reseau-genetique-gifo.org>

Centre Hospitalier de Poissy

Dr Joëlle ROUME

Tel. Standard 01.39.27.40.50

Conclusion

Chaque fois qu’une difficulté survient dans le diagnostic anténatal, le médecin traitant peut recourir au Centre Multidisciplinaire de Diagnostic anténatal.

Celui ci réalisera ou coordonnera les investigations les plus spécialisées et définira les thérapeutiques correspondantes.

C’est également lui qui, lors des réunions hebdomadaires, statuera sur les demandes d’interruptions de grossesses pour raison médicale.

La loi prévoit que la patiente pourra se faire représenter à cette réunion par l’intermédiaire de son médecin traitant ou par le praticien qui suit la grossesse (sage-femme, médecin généraliste ou gynécologue).