

À PROPOS DE L'AUTEUR



Ken Seethram, M.D.

Le Dr Seethram est le directeur médical du Pacific Centre for Reproductive Medicine, un groupe de centres de fertilité en Colombie-Britannique et en Alberta. Il est accrédité par la Fetal Medicine Foundation pour réaliser le dépistage du premier trimestre et exerce cette activité depuis 20 ans.

Affiliations : Professeur agrégé de médecine, UBC, Vancouver, Colombie-Britannique

Professeur agrégé de médecine, Université de l'Alberta, Edmonton, Alberta

Informations actualisées sur le dépistage prénatal précoce en 2025

Ken Seethram, M.D.

Les progrès réalisés en matière de dépistage prénatal au cours des trois dernières décennies ont permis de développer des méthodes axées sur la génétique, le bien-être fœtal et le dépistage de la prééclampsie. Ces avancées offrent des informations précoces pendant la grossesse, favorisant une meilleure gestion des risques et des stratégies de planification adaptées.

Principaux points à retenir :

- Le premier trimestre est la période critique pour un dépistage complet.
- Le test prénatal non invasif (TPNI) est un outil puissant, mais il ne doit pas remplacer l'échographie ni le dépistage de la PE.
- La combinaison des outils améliore la détection et permet une intervention plus précoce.
- Les patientes tirent le plus grand bénéfice d'un dépistage intégré avec, lorsque possible, une divulgation des risques le jour même.
- Ne pas manquer l'échographie, même avec un TPNI normal : 1,1 % des anomalies ne seront pas détectées.
- Si elle est instaurée avant 14 semaines de grossesse, l'aspirine à faible dose réduit de 62 % le risque de pré-éclampsie avant le terme.
- Le TPNI n'est pas adapté en cas de grossesse gémellaire avec réduction spontanée ou de triploïdie.
- Les outils de dépistage sont complémentaires, mais pas interchangeables.

Contexte général

Le dépistage prénatal a connu une évolution considérable au cours des 100 dernières années. En 1933, Penrose¹ fut le premier à repérer l'association entre la trisomie 21 (syndrome de Down) et l'âge maternel avancé. La découverte du nombre diploïde de chromosomes humains (46) par Tijo et Levan en 1956,² ainsi que le développement du caryotype en métaphase, a permis d'établir une corrélation précise entre le génotype de la trisomie 21 et son phénotype clinique. Cette avancée a ouvert la voie aux tests diagnostiques, conduisant à la mise en place de procédures, telles que l'amniocentèse et le prélèvement des villosités choriales (PVC).

Passage du diagnostic au dépistage

L'amniocentèse et le PVC sont considérés comme des tests diagnostiques invasifs, chacun comportant un risque estimé de fausse couche d'environ 1 %. Au milieu des années 1980, l'introduction du dépistage par double et triple marqueurs a permis de sélectionner les grossesses nécessitant des examens invasifs. Le dépistage par triple marqueur a également élargi les objectifs du dépistage au-delà de la trisomie 21, pour inclure d'autres anomalies, comme les aneuploïdies et les défauts du tube neural. Bien que le dépistage par double et triple marqueurs ait amélioré la performance par rapport au dépistage basé uniquement sur l'âge maternel, ils présentaient des taux élevés de faux positifs et ne fournissaient des résultats qu'entre 18 et 20 semaines de grossesse.

À la fin des années 1980, le dépistage prénatal a commencé à évoluer, passant d'un objectif centré sur la détection de la trisomie 21 à une approche plus globale de l'évaluation du bien-être fœtal. Par ailleurs, les attentes des patientes évoluaient, ce qui stimulait la demande d'options de dépistage disponibles le plus tôt possible pendant la grossesse.

Trois avancées dans le dépistage prénatal

Depuis 1990, le dépistage prénatal a connu trois développements majeurs. Ils incluent les progrès des techniques échographiques précoces et l'identification de marqueurs d'aneuploïdie, l'introduction du test prénatal non invasif (TPNI), ainsi que le développement du dépistage de la prééclampsie (PE).

Échographie

Le début des années 1990 a marqué l'aube d'une nouvelle ère avec l'utilisation de l'échographie comme outil central du dépistage prénatal. La clarté nucale (CN) (**Figure 1**), décrite pour la première fois par Kypros Nicolaides,³ est devenue un outil de dépistage précoce entre 11 et 14 semaines de gestation. Elle offrait un meilleur taux de détection (par rapport au dépistage sérique) et un nombre réduit de résultats faussement positifs. Lorsque la mesure de la CN était associée à des marqueurs sériques, comme la protéine A plasmatique associée à la grossesse (PAPP-A, pour pregnancy-associated plasma protein A) et la gonadotrophine chorionique humaine (hCG), le dépistage atteignait un taux de détection de 85 %, avec seulement 5 % de résultats positifs, et ce avant 14 semaines. Par la suite, l'ajout de l'évaluation de l'os nasal (ON),⁴ et du flux du ductus venosus (DV) a permis au dépistage du premier trimestre (DPT) d'atteindre un taux de détection de 96 %, avec un taux de faux positifs de 3 %.⁵ En outre, l'échographie permettait d'identifier des anomalies fœtales touchant la colonne vertébrale, le cerveau, le cœur, le système gastro-intestinal, la vessie et les membres. Le flux du DV a été associé à une augmentation par 6,9 du risque de cardiopathie congénitale⁶, ce qui en fait un outil fonctionnel pour dépister les fœtus à risque. Aujourd'hui, le DPT entre 11 et 14 semaines comprend cinq éléments clés pour l'évaluation des risques : CN, ON, DV, PAPP-A sérique et bêta-hCG sérique.

La Fetal Medicine Foundation tient à jour la plus grande base de données de mesures de CN, ON et DV. Pour assurer la qualité des résultats, l'accès à cette base est réservé aux professionnels accrédités.⁷ Ces utilisateurs peuvent utiliser diverses plateformes logicielles pour générer des profils de risque individualisés, ce qui facilite un conseil efficace sur les niveaux de risque et les options de tests diagnostiques supplémentaires lorsque cela est indiqué.

L'échographie a ainsi évolué vers une approche multidimensionnelle du dépistage, incluant le dépistage des aneuploïdies par des marqueurs, l'évaluation anatomique, la datation de la grossesse et l'évaluation cardiaque. Cette évolution a permis d'élargir la portée du dépistage vers une vision plus globale de la santé fœtale.



Figure 1. Mesure de la clarté nucale à 12 semaines et 3 jours de grossesse; avec l'aimable autorisation de Ken Seethram, M.D.

Test/dépistage prénatal non invasif

Depuis 1997, on sait qu'il est possible de récupérer des fragments d'ADN placentaire⁸ (généralement de moins de 1 000 paires de bases) dans le sang maternel dès 8 semaines de grossesse. Ces fragments peuvent être comparés à une bibliothèque du génome humain afin de reconstituer le génome fœtal et de détecter les aneuploïdies. Au fil du temps, différentes méthodes ont été développées, certaines ciblant des régions spécifiques ou des mutations individuelles. Bien que certains panels aient été élargis pour inclure la détection de maladies rares, l'objectif principal du TPNI reste le dépistage des aneuploïdies.

Le TPNI pour les aneuploïdies (trisomies 21, 13, 18) permet d'atteindre un taux de détection supérieur à 99 %. Cependant, plusieurs limites et mises en garde empêchent le TPNI de constituer un outil de dépistage prénatal autonome :

1. Environ 1 à 3 % des résultats donnent un « résultat non concluant » ou une « demande de nouveau prélèvement », souvent en raison d'une faible « fraction fœtale » (proportion d'ADN placentaire par rapport à l'ADN maternel). Cela peut être associé à un risque accru d'aneuploïdie, de mosaïcisme placentaire, de néoplasie maternelle ou de problèmes techniques. Dans la plupart des cas, un nouveau prélèvement permet d'obtenir un résultat.
2. En cas d'échec du TPNI, les options à envisager comprennent : une échographie anatomique détaillée et l'orientation vers un professionnel en conseil génétique, afin de discuter de la possibilité d'un test invasif.
3. Le taux de faux positifs reste inférieur à 1 %.
4. Le TPNI n'est pas applicable dans les cas de grossesse gémellaire avec réduction spontanée.
5. Toutes les méthodes de TPNI (sauf celles basées sur les PSN, à savoir les polymorphismes nucléotidiques), ne détectent pas la triploïdie.
6. Comme le TPNI analyse l'ADN placentaire, il peut ne pas refléter la viabilité réelle du fœtus.

Introduit en 2011, le test prénatal non invasif (TPNI) a depuis évolué pour inclure le dépistage des microdélétions et des microduplications.⁹ Ces types de mutations, bien que rares, ont élargi la portée du test et l'attrait pour celui-ci. De plus, sa capacité à déterminer le sexe fœtal a également contribué à sa popularité croissante.

Dépistage de la prééclampsie (PE)

La prééclampsie concerne 2 à 8 % des grossesses et est responsable de 46 000 décès maternels et de 500 000 décès fœtaux ou néonataux à l'échelle mondiale. Elle est associée au statut de primipare, aux grossesses multiples, à l'obésité et à d'autres comorbidités médicales.¹⁰ La PE résulte d'une implantation et d'un développement placentaire imparfaits, où un déficit d'invasion trophoblastique et de recrutement vasculaire entraîne une perfusion insuffisante du lit placentaire. Cette diminution du flux sanguin peut se manifester par un retard de croissance fœtale et un oligoamnios au cours du deuxième ou troisième trimestre. Cette perfusion altérée peut ensuite provoquer des adaptations physiologiques maternelles, notamment une hypertension. À court terme, la réponse hypertensive améliore la perfusion placentaire, mais à long terme, l'augmentation de la pression artérielle maternelle peut nuire aux organes cibles (foie, moelle osseuse, cerveau). La détection précoce des anomalies d'implantation placentaire offre des avantages cliniques et thérapeutiques, notamment la mise en place d'une surveillance accrue et l'instauration en temps opportun d'un traitement par de l'aspirine à faible dose. L'efficacité de l'aspirine à faible dose dans la réduction du risque de prééclampsie a été démontrée dans plusieurs essais. L'étude ASPRE de 2017,¹¹ associant un dépistage précoce de la pré-éclampsie au premier trimestre avec un traitement par de l'aspirine à faible dose ou un placebo à répartition aléatoire, a démontré que l'administration d'ASA à 150 mg/jour de la semaine 11 à 14 et jusqu'à la semaine 36 réduisait de 62 % l'incidence de la pré-éclampsie avant le terme chez les patientes exposées à un risque élevé.

Le dépistage précoce de la prééclampsie peut comporter plusieurs éléments, notamment :

1. Une anamnèse maternelle détaillée
2. Des mesures de la pression artérielle (deux mesures, simultanément dans les deux bras, répétées à 5 minutes d'intervalle) pour calculer la pression artérielle moyenne (PAM)
3. Un Doppler des artères utérines
4. Des dosages sériques de protéines comme la PAPP-A et le facteur de croissance placentaire (PIGF, pour Placental growth factor)

En raison de la précision et de la simplicité du dépistage, combinées à la morbidité et à la mortalité associées à la PE, la Fédération internationale de gynécologie et d'obstétrique (FIGO) a lancé en 2019 une initiative mondiale pour promouvoir des stratégies standardisées de dépistage de la PE.¹²

Logistique du dépistage précoce

Tous les composants du dépistage précoce décrits ci-dessus peuvent être réalisés avant la fin du premier trimestre. La période optimale pour le DPT se situe entre 11 et 14 semaines de grossesse (ou pour une longueur crano-caudale de 45 à 84 mm). Les marqueurs sériques utilisés pour le dépistage de la PE peuvent être analysés avec le même appareil que celui utilisé pour les dosages chimiques de la bêta-hCG et de la PAPP-A. Plusieurs algorithmes permettent de soutenir cette approche intégrée :

1. TPNI seul : peut être réalisé dès 8 semaines de gestation.
2. TPNI combiné au DPT : dans cet algorithme, la prise de sang est effectuée avant l'échographie du DPT. Le sérum est analysé pour les marqueurs biochimiques, souvent en 35 minutes. Cela permet une évaluation intégrée des risques, combinant marqueurs échographiques et biochimiques, et la communication des résultats immédiatement après l'échographie. Le plasma peut également servir au TPNI, avec des délais de traitement variant de 7 à 10 jours selon le fournisseur. Autre option : les patientes peuvent également effectuer une prise de sang 7 jours avant l'échographie, ce qui permet de communiquer les résultats complets du dépistage du premier trimestre (DPT) et du test prénatal non invasif (TPNI) au moment de l'échographie.
3. DPT avec dépistage de la PE : cette approche associe l'anamnèse maternelle, des mesures séquentielles de la pression artérielle, une évaluation Doppler des artères utérines et une analyse rapide du facteur de croissance placentaire. Les résultats du DPT et du dépistage de la PE peuvent être communiqués à la fin de la visite d'échographie.
4. Approche complète combinant DPT, dépistage de la PE et TPNI.

Pourquoi combiner les outils de dépistage ?¹³

Le TPNI reflète le profil génétique de l'ADN placentaire. Plusieurs études récentes confirment qu'environ 5 % des fœtus ayant un TPNI à faible risque peuvent tout de même présenter des anomalies à l'échographie du premier trimestre. De plus, le fait de se fier uniquement à un résultat à faible risque au TPNI, sans recourir à l'échographie, pourrait faire manquer environ 1,1 % des anomalies structurales majeures. La valeur intrinsèque du dépistage de la PE et la facilité relative de son intégration au DPT en font un outil des plus attrayants pour contribuer à réduire la mortalité et la morbidité ultérieures.

Algorithme de triage des patientes

Issues possibles après un dépistage prénatal précoce intégrant le DPT, le dépistage de la PE et le TPNI :

1. **Résultats à faible risque pour le DPT, le TPNI et le dépistage de la PE**
 - a. Ces patientes nécessitent généralement des soins prénatals standard avec une intervention minimale.
2. **Résultats à risque élevé au DPT ou au TPNI**
 - a. Ces patientes devraient être adressées à un spécialiste en médecine fœtomaternelle pour évaluer la pertinence de tests diagnostiques, comme un prélèvement des villosités chorales (PVC) ou une amniocentèse.
3. **Flux anormal du ductus venosus (DV)** : si un flux inversé du DV est observé malgré une évaluation génétique normale, une échocardiographie fœtale est recommandée.
4. Une **vue des 4 cavités cardiaques** est également conseillée lors de l'échographie de 11 à 14 semaines.
5. **Dépistage de la PE à risque élevé**
 - a. Ces patientes bénéficient de la prise d'aspirine à faible dose (162 mg) chaque soir.
 - b. Une surveillance renforcée peut également inclure : des mesures de la pression artérielle à domicile, le suivi de la croissance fœtale et d'autres mesures de soutien.

Coûts du dépistage et accessibilité

Au sein du système de santé canadien, l'accès au dépistage prénatal peut varier d'une province ou d'un territoire à l'autre. Au minimum, les patientes devraient bénéficier d'une évaluation des risques allant au-delà de l'âge maternel pour déterminer si des procédures diagnostiques, comme l'amniocentèse ou le PVC, sont recommandées. Dans l'idéal, un dépistage complet comprend toutes les modalités disponibles. Plusieurs systèmes de santé ont exploré des approches échelonnées, qui consistent à compléter un résultat anormal au TPNI par un DPT, ou inversement. Ces stratégies permettent d'effectuer un dépistage efficace à moindre coût. Cependant, une approche plus intégrée et exhaustive dès le premier trimestre pourrait fournir aux femmes des informations plus complètes à un stade plus précoce, ainsi que la possibilité de réduire les risques ultérieurs. Ainsi, des investissements accrus dans le dépistage précoce pourraient permettre une réduction des coûts des soins de santé et de meilleurs résultats à un stade ultérieur de la grossesse.

Résumé

Au cours des 30 dernières années, le dépistage prénatal a connu une évolution remarquable, permettant aux professionnels de la santé et à leurs patientes de davantage se familiariser avec la santé fœtale et maternelle. Les avancées en génomique et en TPNI, combinées aux améliorations des marqueurs échographiques, de l'évaluation anatomique fœtale et du dépistage de la prééclampsie, ont créé une occasion sans précédent de fournir des informations plus pertinentes dès le début de la grossesse. Ces outils en constante évolution offrent la possibilité de transformer la manière dont nous assurerons les soins prénatals à l'avenir.

Annexe : tableaux de synthèse

1. Période initiale

Idéalement, l'ensemble du dépistage prénatal devrait être terminé avant 14 semaines de grossesse. Lorsque la longueur crano-caudale (LCC) fait 45 à 84 mm, la période optimale est comprise entre 11 et 14 semaines de grossesse.

2. Options de dépistage et éléments à connaître

Option A : test prénatal non invasif (TPNI) seul

- Détecte les trisomies 21, 18 et 13 avec une sensibilité élevée (> 99 %).
- Peut ne pas détecter les anomalies structurales et n'est pas utile en cas de grossesse gémellaire avec réduction spontanée ou de triploïdie.
- Idéal pour les patientes qui refusent l'échographie mais souhaitent un dépistage génétique précoce.

Option B : TPNI + dépistage du premier trimestre (DPT)

- Combine les données de risque génétique du TPNI avec le dépistage anatomique et fonctionnel (échographie et biochimie).
- L'échographie comprend : la clarté nucale (CN), l'os nasal (ON), le flux du ductus venosus (DV), et les marqueurs biochimiques (PAPP-A et bêta-hCG).
- Permet de communiquer immédiatement les résultats si les analyses sanguines sont effectuées au préalable.
- Cette option est privilégiée pour une évaluation précoce complète.

Option C : DPT avec dépistage de la prééclampsie (PE)

- Ajoute une prévention du risque de prééclampsie en utilisant : les antécédents maternels, les mesures de pression artérielle (aux deux bras, répétées), le Doppler des artères utérines, les marqueurs placentaires (PAPP-A et PIGF).
- Permet d'instaurer le traitement à l'aspirine à faible dose (162 mg au coucher) au moment opportun pour les patientes exposées à un risque élevé, ce qui réduit jusqu'à 62 % le risque de prééclampsie avant le terme.

Option D : intégration complète (meilleure pratique)

- Associe TPNI, DPT et dépistage de la PE.
- Offre l'évaluation la plus complète des risques fœtaux et maternels dès le début de la grossesse.
- Peut souvent être réalisée en une seule visite, avec une planification et une logistique appropriées.

3. Conduite à tenir selon les résultats

- Si tous les résultats présentent un faible risque (DPT, TPNI et PE) : poursuivre les soins prénatals de routine.
- En cas de résultats indiquant un risque élevé au TPNI ou au DPT : adresser la patiente à un spécialiste en médecine fœtomaternelle pour évaluer la nécessité de tests diagnostiques, comme le PVC ou une amniocentèse.
- Si le flux du ductus venosus est anormal (p. ex. : flux inversé) : recommander une échocardiographie fœtale, même si les tests génétiques sont normaux.
- Si le dépistage de la prééclampsie (PE) indique un risque élevé : commencer le traitement à l'aspirine à faible dose (162 mg le soir), envisager une surveillance renforcée (incluant la mesure de la pression artérielle à domicile et des évaluations répétées de la croissance fœtale).

Aperçu des modalités de dépistage			
Modalité de dépistage	Durée	Objectif	Patientes concernées
DPT (échographie + biochimie)	11 à 14 semaines	Dépistage des trisomies, anomalies structurales et cardiopathies fœtales	Toutes les patientes; dépistage de base
TPNI (test d'ADN libre circulant)	Dès 8 semaines	Dépistage à haute sensibilité des trisomies 21/18/13 et détermination du sexe fœtal	Toutes les patientes, surtout en cas d'âge maternel 35 ans, d'antécédent d'aneuploïdie ou d'échographie à risque élevé
Dépistage de la PE (pression artérielle, Doppler, PAPP-A, PIGF)	11 à 14 semaines	Prédire la prééclampsie; repérer les patientes exposées à un risque élevé pour l'aspirine	Toutes les patientes, notamment les primipares, les cas d'obésité, de grossesse gémellaire ou de comorbidités médicales
Résultats et actions recommandées			
Résultat		Action recommandée	
DPT, TPNI et dépistage de la PE à faible risque		Poursuivre les soins prénatals de routine	
TPNI ou DPT à risque élevé		Adresser à un spécialiste en médecine fœtomaternelle; envisager un PVC ou une amniocentèse	
Flux anormal du ductus venosus (p. ex., flux inversé)		Recommander une échocardiographie fœtale	
Dépistage de la PE à risque élevé		Commencer le traitement à l'aspirine à faible dose (162 mg le soir), surveiller la pression artérielle et assurer un suivi de la croissance fœtale	

Correspondance

Ken Seethram, M.D.

Courriel : kseethram@pacificfertility.ca

Divulgence de renseignements financiers

K.S. : aucune déclaration.

Références

- Penrose LS. The relative effects of paternal and maternal age in Down's Syndrome. *J. Genet.* 2009 Apr; 88(1): 9-14. Disponible sur : <https://jhanley.biostat.mcgill.ca/StatisticalSudoku/Penrose1933.pdf>
- Tjio JH, Levan A. The chromosome number of man. *Hereditas.* 1956;42:1-6. <https://doi.org/10.1111/j.1601-5223.1956.tb03010.x>
- Nicolaides KH, Azar G, Byrne D, Mansur C, Marks K. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for chromosomal defects in first trimester of pregnancy. *BMJ.* 1992;304(6831):867-869. doi:10.1136/bmj.304.6831.867
- Cicero S, Avgidou K, Rembouskos G, Kagan KO, Nicolaides KH. Nasal bone in first-trimester screening for trisomy 21. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;195(1):109-114. doi:10.1016/j.ajog.2005.12.057
- Maiz N, Valencia C, Kagan KO, Wright D, Nicolaides KH. Ductus venosus Doppler in screening for trisomies 21, 18 and 13 and Turner syndrome at 11-13 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;33(5):512-517. doi:10.1002/uog.6330
- Savoia F, Scala C, Coppola M, Riemma G, Vitale SG, Mikus M, et al. The diagnostic performance of the ductus venosus for the detection of cardiac defects in the first trimester: a systematic review and diagnostic test accuracy meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet.* 2023;308(2):435-451. doi:10.1007/s00404-022-06812-w
- The Fetal Medicine Foundation. Welcome to the Fetal Medicine Foundation [Internet]. 2025; [consulté le 16 mai 2025]. Disponible sur : <https://fetalmedicine.org/>
- Lo YM, Corbetta N, Chamberlain PF, Rai V, Sargent LL, Redman CW, et al. Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum. *Lancet.* 1997;350(9076):485-487. doi:10.1016/S0140-6736(97)02174-0
- Yin L, Tang Y, Lu Q, Shi M, Pan A, Chen D. Noninvasive prenatal testing detects microdeletion abnormalities of fetal chromosome 15. *J Clin Lab Anal.* 2019;33(6):e22911. doi:10.1002/jcla.22911
- Organisation mondiale de la santé. Prééclampsie [Internet]. 2025; [mis à jour le 4 avril 2025, consulté le 16 mai 2025]. Disponible sur : https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/pre-eclampsia#:~:text=Key%20Facts%20*%20Pre%20Declampsia%20affects%202%E2%80%9338%20of,%20Africa%2C%20and%2025%20in%20Latin%20America
- Rolnik DL, Wright D, Poon LCY, Syngelaki A, O'Gorman N, de Paco Matallana C, et al. ASPRE trial: performance of screening for preterm pre-eclampsia [published correction appears in *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017 Dec;50(6):807. doi: 10.1002/uog.18950.]. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;50(4):492-495. doi:10.1002/uog.18816
- International Federation of Gynecology and Obstetrics. Predicting and preventing pre-eclampsia: the challenge [Internet]. 2019; [consulté le 16 mai 2025]. Disponible sur : <https://www.figo.org/figo-releases-new-guidelines-combat-pre-eclampsia>
- ObG Project. How many anomalies missed by TPNI are identified with first trimester ultrasound [Internet]? 2023; [consulté le 16 mai 2025]. Disponible sur : <https://www.obgproject.com/2023/09/19/how-many-anomalies-missed-by-tpni-are-identified-with-first-trimester-ultrasound/>