



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

DÉTERMINATION PRÉNATALE DU SEXE FŒTAL A PARTIR DU SANG MATERNEL

AVIS SUR LES ACTES

Juillet 2009

Service évaluation des actes professionnels

Ce document est téléchargeable sur
www.has-sante.fr

Haute Autorité de Santé
Service communication
2 avenue du Stade de France – 93218 Saint-Denis La Plaine CEDEX
Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00 – Fax +33 (0)1 55 93 74 00

Ce document a été validé par le Collège de la Haute Autorité de Santé en **juillet 2009**

© Haute Autorité de Santé – **2009**.

L'ÉQUIPE

Ce document a été réalisé par Mme le Dr Michèle MORIN-SURROCA, chef de projet au service évaluation des actes professionnels.

L'organisation logistique et le travail de secrétariat ont été réalisés par Mme Louise Antoinette TUIL

Pour tout contact au sujet de ce document :

Tél. : 01 55 93 71 12

Fax : 01 55 93 74 35

Courriel : contact.seap@has-sante.fr

Service évaluation des actes professionnels
Chef de service, Mme le Dr Sun Hae Lee-Robin
Adjoint au chef de service, M. le Dr Denis Jean David, docteur ès sciences

TABLE DES MATIÈRES

L'ÉQUIPE	3
PRÉAMBULE	5
TEXTE COURT DU RAPPORT D'ÉVALUATION : « DÉTERMINATION PRÉNATALE DU SEXE FŒTAL A PARTIR DU SANG MATERNEL »	6
CONCLUSION SUR LE SA ET L'ASA	9
AVIS DE LA HAUTE AUTORITE DE SANTE	10

PRÉAMBULE

Dans le cadre de ses missions, la Haute Autorité de santé (HAS) évalue le service attendu (SA) des actes professionnels puis, rend un avis quant à leur inscription, à la modification de leur condition d'inscription ou à leur radiation de la liste prévue à l'article L.162-1-7 du Code de la sécurité sociale (CSS), c'est-à-dire la liste des actes pris en charge par l'Assurance maladie. L'avis de la HAS est notamment transmis à l'Union nationale des caisses d'assurance maladie (Uncam) qui prend la décision d'inscrire, de modifier les conditions d'inscription ou de radier les actes.

L'évaluation du SA prend en compte l'intérêt diagnostique ou thérapeutique et l'intérêt de santé publique. Dans l'appréciation de l'intérêt diagnostique ou thérapeutique sont considérées l'efficacité, la sécurité et la place de l'acte dans la stratégie diagnostique ou thérapeutique. L'intérêt de santé publique est évalué en terme d'impact sur la santé de la population (mortalité, morbidité, qualité de vie, besoin thérapeutique non couvert eu égard à la gravité de la pathologie), d'impact sur le système de soins, et d'impact sur les programmes et politiques de santé publique. Ces différents critères d'évaluation du SA sont définis dans l'article R.162-52-1 du CSS.

Cet article précise également que doit être appréciée l'amélioration du SA (ASA), c'est-à-dire le bénéfice supplémentaire apporté par l'acte évalué par rapport aux techniques alternatives déjà existantes.

Ce document contient l'avis de la HAS relatifs au SA et à l'ASA de l'acte ci dessous et à son inscription à la liste des actes prévue à l'article L.162-1-7 du CSS :

- détermination prénatale du sexe fœtal à partir du sang maternel.

Cet avis s'appuie sur l'argumentaire et les conclusions du rapport d'évaluation technologique « Détermination prénatale du sexe fœtal à partir du sang maternel » (juillet 2009) de la HAS dont le texte court figure ci-après. Ce rapport est disponible sur le site de la HAS.

TEXTE COURT DU RAPPORT D'ÉVALUATION : « DÉTERMINATION PRÉNATALE DU SEXE FŒTAL A PARTIR DU SANG MATERNEL »

Le collège national des enseignants et praticiens de Génétique médicale a saisi la HAS pour évaluer le test permettant la détermination prénatale du sexe fœtal à partir du sang maternel.

Contexte

La mise en évidence d'une circulation d'ADN fœtal dans le sang maternel a permis d'envisager l'identification ciblée de séquence du chromosome Y dans le sang maternel et ainsi de déterminer le sexe fœtal de manière non invasive.

Dans le cadre du diagnostic prénatal, la connaissance précoce du sexe est nécessaire

- Pour les pathologies récessives liées au chromosome X, l'approche conventionnelle repose sur la réalisation d'un acte invasif : la biopsie du trophoblaste réalisable à la fin du premier trimestre ou la réalisation d'une amniocentèse au début du second trimestre. Ces tests présentent toutefois un risque de perte fœtale estimée entre 1 et 2 %, risque complètement injustifié chez les fœtus féminins.
- Pour les hyperplasies congénitales des surrénales, le risque est la virilisation des organes génitaux externes des fœtus féminins. La mise en route d'un traitement par dexaméthasone avant la 8^{ème} semaine d'aménorrhée permet d'éviter la virilisation. La réalisation secondaire d'un diagnostic prénatal par biopsie du trophoblaste ou amniocentèse permet de poursuivre les corticoïdes uniquement chez les fœtus féminins atteints de la maladie.

L'activité de diagnostic prénatal (DPN) est encadrée par (JO du 23.12.2006) ou décrets d'application de la loi de bioéthique du 6 août 2004. L'Agence de biomédecine a la responsabilité d'autoriser les structures à pratiquer les activités de DPN et d'agréer les praticiens responsables de cette activité.

La pratique de ce test relève totalement de cette réglementation.

Ce test qui ne dispose pas d'un marquage CE, est réalisé en France depuis 2003. Selon l'activité déclarée à l'Agence de biomédecine, 452 tests ont été réalisés en 2006 et 468 en 2007.

Aucune inscription de ce test n'a pas été retrouvée dans les nomenclatures étudiées : canadiennes, américaines et belges.

Le champ de l'évaluation a porté sur la performance diagnostique de la détermination du sexe fœtal à partir du sang maternel et la définition des indications de ce test.

La méthodologie habituelle de la HAS a été suivie :

- recherche bibliographique,
- avis des experts réunis en un groupe de travail interrogé à distance.

Analyse de la bibliographie

Depuis la 1^{ère} publication décrivant l'existence de la circulation d'ADN fœtal dans le sang maternel dans les années 97, diverses procédures ayant recours à des techniques de PCR différentes : PCR conventionnelle, nichée et en temps réel, ont été développées.

Les séquences du chromosome Y amplifiées dans les procédures publiées sont variées. Les plus fréquemment utilisées sont : le gène SRY en copie unique et le gène DYS 14 plusieurs copies.

L'analyse des travaux (48 publications) a montré l'absence de standardisation des procédures, chaque équipe ayant développé et validé sa propre procédure avec des contrôles de qualité spécifiques.

Les données publiées ont indiqué une augmentation de la concentration de l'ADN fœtal dans le sang maternel au cours de la grossesse. Si la détection de cet ADN fœtal a pu être réalisée très précocement, dès la 5^{ème} SA, la réalisation de la détermination du sexe fœtal dans le sang maternel, à cette date expose au risque d'avoir un nombre de faux négatifs plus important.

Dans le cadre d'un dépistage prénatal, l'objectif est de disposer d'une sensibilité et spécificité de 100 %. L'obtention de ces résultats a été constaté dans les études à partir de 8 à 10 SA. Les données bibliographiques ont permis de montrer la faisabilité et la validité analytique de la détermination non invasive du sexe fœtal à partir du sang maternel.

Sur le plan de l'impact clinique du diagnostic prénatal du sexe fœtal sur sang maternel, les données publiées sont peu nombreuses : 8 séries de cas portant sur 238 patientes conductrices de pathologies liées au chromosome X et 3 études de cas portant sur 12 patientes pour l'hyperplasie congénitale des surrénales. Ces données ont montré que la détermination du sexe fœtal a permis d'éviter des prélèvements invasifs ou des traitements inutiles. Le recul clinique est donc faible mais les résultats apparaissent encourageants.

Pour les autres indications : aucune étude sur les ambiguïtés sexuelles échographiques n'a été identifiée ; une étude réalisée dans le cadre du diagnostic pré implantatoire pour des affections récessives liées au chromosome X.

Concernant, les techniques alternatives, la performance de l'échographie très précoce, alternative non invasive, a été analysée. Les données publiées (13 études) ont montré qu'entre 11 et 12 SA la fiabilité de la détermination du sexe fœtal par échographie était insuffisante, la sensibilité atteignait quasiment 100 % à partir de 13 SA pour des opérateurs entraînés.

Trois études seulement ont comparé la détermination du sexe fœtal par PCR versus échographie au premier trimestre. La PCR était performante à un terme de grossesse plus précoce (dès 10 SA) que l'échographie.

La biopsie du trophoblaste et l'amniocentèse sont les techniques de référence pour le prélèvement de tissu fœtal et l'établissement d'un caryotype prénatal. Leurs risques ont été largement publiés. Les pertes fœtales ont été estimées entre 1 et 2 % avec la biopsie du trophoblaste. Cette biopsie doit être réalisée idéalement entre 11 et 14 SA, une réalisation trop précoce expose au risque de ne pas disposer de suffisamment de matériel et expose au risque de malformation des extrémités.

Sur le plan de la place du test dans la stratégie diagnostique, les données publiées ne permettent pas de définir précisément une stratégie particulière.

Position des membres du groupe de travail interrogé à distance

Les experts du groupe ont considéré que le test était fiable et pouvait être intégré à la pratique clinique dès lors qu'il était pratiqué par un laboratoire expert agréé ayant validé sa technique.

En France, La détermination du sexe fœtal à partir du sang maternel est déjà réalisée dans le cadre du dépistage prénatal des maladies récessives liés au chromosome X et pour les grossesses à risque d'hyperplasie congénitales des surrénales depuis environ 2003.

Les indications reconnues sont les maladies récessives liées au chromosome X et les hyperplasies congénitales des surrénales. Pour les ambiguïtés sexuelles, la détermination du sexe ne constitue qu'une orientation dans la mesure où un caryotype est généralement réalisé.

La stratégie de prise en charge ne semble pas consensuellement établie, néanmoins, certains principes ont été définis :

- Pour l'hyperplasie congénitale des surrénales : la détermination doit idéalement être réalisée avant mise en route de dexaméthasone, soit avant 8 SA. En raison du risque de faux négatifs avant cet âge gestationnel, la pratique d'une seconde détermination apparaît nécessaire chez les fœtus identifiés féminins ainsi qu'un suivi échographique qui permettra de suivre l'efficacité du traitement.
- Pour les maladies récessives liées au chromosome X, une détermination plus tardive autour de 10 SA, juste avant la date de réalisation des tests invasifs peut être suggérée. Dans ce cas, la pratique d'un second test ne semble pas indispensable, en revanche une échographie pourrait être proposée. Sa date de réalisation n'est pas consensuellement définie.

Conclusion

Au total, la détermination non invasive du sexe fœtal par PCR à partir du sang maternel apparaît fiable aux termes gestationnels permettant un impact clinique.

Il apparaît nécessaire de rappeler que ce test est réalisé dans le cadre de l'activité de DPN et doit être conforme à la réglementation, une consultation médicale adaptée à l'affection concernée constitue notamment, un préalable indispensable.

Deux indications sont validées : la détermination du sexe fœtal pour les grossesses à risque de pathologies récessives liées au chromosome X et à risque d'hyperplasie congénitales des surrénales dans sa forme classique.

Cette conclusion s'appuie sur les données issues de la littérature et l'opinion argumentée d'experts recueillie par questionnaire. Ces données montrent que la performance diagnostique de cette détermination est proche de 100 % à partir de 8 à 10 SA.

Pour les pathologies liées au chromosome X, cette détermination du sexe fœtal peut être réalisée vers 10 SA, les actes invasifs permettant la réalisation d'un diagnostic prénatal et ne sont réalisés qu'en cas de fœtus identifié masculin.

Pour l'hyperplasie congénitale des surrénales, la détermination devrait idéalement être réalisée avant 8 SA, car le traitement par dexaméthasone doit débiter impérativement à cette date. Compte tenu de la bonne spécificité à cette date, l'amplification d'une séquence du chromosome Y permet d'affirmer la présence d'un fœtus masculin et le traitement par dexaméthasone n'est donc pas mis en route. En revanche, avant 8 SA, la sensibilité peut être insuffisante et l'absence d'amplification d'une séquence du chromosome Y ne permet pas d'affirmer la présence d'un fœtus féminin, le traitement par dexaméthasone est débuté jusqu'au terme gestationnel de 10 SA, date à laquelle une seconde détermination du sexe fœtal sur sang maternel est effectuée.

Cette évaluation ne permet pas de préciser plus avant l'ensemble de la stratégie diagnostique, des recommandations englobant l'ensemble des explorations à réaliser : nature des explorations indispensables, séquences et date d'exécution seraient nécessaires.

Les activités de DPN réalisées par les laboratoires font l'objet d'une déclaration annuelle à l'Agence de biomédecine. Il serait souhaitable que ce bilan intègre le nombre de tests réalisés en fonction des indications, le nombre de détermination par patientes ainsi que les éventuelles incidents ou limites de la technique.

CONCLUSION SUR LE SA ET L'ASA

Compte tenu de l'argumentaire et de la conclusion du rapport d'évaluation « Détermination prénatale du sexe fœtal à partir du sang maternel » (juillet 2009) dont le texte court figure ci-dessus, la HAS a estimé le SA de l'acte du test de détermination du sexe fœtal suffisant dans 2 indications :

- maladies récessives liées au chromosome X ;
- hyperplasie congénitale des surrénales dans sa forme classique.

L'ASA de cet acte est estimée importante (II) car il permet de déterminer précocement le sexe fœtal et ainsi de :

- limiter la réalisation de la biopsie du trophoblaste ou l'amniocentèse aux seules grossesses à risque qui en relèvent ; il diminue ainsi le nombre d'exams invasifs ;
- débiter une corticothérapie chez les femmes enceintes de fœtus féminins en cas de risque d'hyperplasie congénitale des surrénales.

AVIS DE LA HAUTE AUTORITE DE SANTE

Libellé transmis pour évaluation : Détermination prénatale du sexe fœtal à partir du sang maternel

Classement NABM : non classe *Code :* non codé

Date de l'avis : 22 juillet 2009

Le **service attendu** est considéré **suffisant**. Par conséquent, l'**avis de la HAS** sur l'inscription de l'acte à la liste des actes prévue à l'article L. 162-1-7 du Code de la sécurité sociale est **favorable**, avec les précisions suivantes :

1. Indications principales

Grossesse à risque de maladies récessives liées au chromosome X
Grossesse à risque d'hyperplasie congénitale des surrénales

2. Gravité de la pathologie

Maladie récessive liée au chromosome X : pathologies sévères chez les fœtus masculins ouvrant la discussion sur la poursuite ou non de la grossesse après établissement du diagnostic prénatal ;

Hyperplasie congénitale des surrénales : risque de virilisation chez les fœtus féminins atteints en l'absence de traitement correctement mené.

3. Caractère préventif, curatif ou symptomatique de la technique

La technique permet de dépister les grossesses devant faire l'objet d'une exploration invasive du fœtus et/ou d'un traitement par dexaméthasone.

4. Place dans la stratégie thérapeutique

Ce test permet de cibler le recours actes diagnostiques invasifs classiques : biopsie du trophoblaste et amniocentèse.

5. Amélioration du service attendu

Important (II)

6. Population cible

Le bilan d'activité de l'Agence de Biomédecine indique un nombre stable de tests : 452 et 468 tests réalisés respectivement en 2006 et 2007.

7. Modalités de mise en œuvre

Détermination par technique de PCR, actuellement la PCR en temps réel est réalisée à partir du sérum ou du plasma maternel recueilli sur prélèvement veineux. Les séquences géniques amplifiées en France sont le SRY et le DYS 14.

La PCR en temps réel amplifiant les séquences SRY et DYS14 sont les techniques qui ont été le plus fréquemment publiées et dont la fiabilité a été montrée.

La réalisation d'un second test sanguin de détermination peut être nécessaire, dans le cadre des hyperplasies congénitales des surrénales en raison de la nécessité de pratiquer la détermination avant 8 SA, date à laquelle le risque de faux négatif ne peut être complètement écarté.

8. Exigence de qualité et de sécurité

Ce test doit être réalisé conformément à la réglementation en vigueur en matière de diagnostic prénatal, par un laboratoire et un personnel agréés. La demande doit être réalisée après consultation médicale adaptée à l'affection recherchée. La prescription du test pourrait être réalisée par le Centre de diagnostic prénatal pluridisciplinaire pour permettre la discussion pluridisciplinaire et garantir le respect de la réglementation.

La validité analytique du test pratiqué par le laboratoire agréé, doit être établie selon le GBEA¹.

Un contrôle de qualité devrait être mis en place.

9. Objectifs des études complémentaires et recueils correspondants d'informations

Il serait souhaitable de mettre en place un suivi très précis des indications de ce test.

La déclaration des activités annuelles des laboratoires à l'Agence de Biomédecine pourrait comprendre : l'effectif par pathologies, le nombre de déterminations par grossesse, la technique utilisée, les incidents ou difficultés rencontrés.

Des données complémentaires relatives à l'impact de la détermination dans la prise en charge des ambiguïtés sexuelles seraient utiles.

L'élaboration d'une stratégie globale diagnostique précise serait souhaitable.

10. Réalisation de l'acte soumise à l'accord préalable du service médical en application des dispositions prévues par l'art. L. 315-2.

La HAS ne se prononce pas sur ce point pour cet acte.

11. Remarque

La confirmation du sexe fœtal peut s'avérer utile dans le cadre des indications retenues, malgré la réalisation d'un diagnostic pré implantatoire.

¹ GBEA : Guide de bonne exécution des analyses de biologie médicale