

*COLLÈGE NATIONAL  
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIEUS FRANÇAIS  
Président : Professeur J. Lansac*

**Extrait des  
Mises à jour  
en Gynécologie  
et Obstétrique**

—

**Tome XXXIII  
publié le 9.12.2009**



*TRENTE-TROISIÈMES JOURNÉES NATIONALES  
Paris, 2009*

# Choriocentèses et placentocentèses : aspects obstétricaux, cytogénétiques (et histologiques)

J. HOROVITZ <sup>1</sup>, J. TOUTAIN <sup>2</sup>, F. VANDENBOSSCHE <sup>1</sup>, R. SAURA <sup>2</sup> \*  
(Bordeaux)

## Résumé

*Aujourd'hui, les biopsies de villosités chorales connaissent un nouvel essor avec les recommandations récentes de la Haute autorité de santé pour la recherche de la trisomie 21 au premier trimestre. La biopsie de trophoblaste est une méthode d'excellence pour obtenir un résultat cytogénétique précoce et fiable (en appliquant des techniques de cytogénétique conventionnelle ou moléculaire à l'axe mésenchymateux). Par ailleurs, la choriocentèse et la placentocentèse permettent d'apporter des informations complémentaires importantes comme les recherches d'anomalies chromosomiques limitées au placenta et de disomie uniparentale ou l'étude histologique en dehors des indications habituelles. En revanche, ces techniques imposent que les préleveurs soient très expérimentés afin de fournir aux cytogénéticiens, avec un très faible risque iatrogène, des quantités importantes de fragments villositaires.*

*Mots clés : choriocentèse, placentocentèse, facteurs sériques maternels au premier trimestre, axe mésenchymateux*

\* CHU de Bordeaux - Maternité Pellegrin - Place Amélie Raba-Léon - 33076 Bordeaux cedex  
1 - Service de gynécologie-obstétrique  
2 - Laboratoire de cytogénétique

## 1. INTRODUCTION

Les biopsies de villosités choriales et placentaires réalisées afin d'établir un diagnostic prénatal ont été introduites en France en 1983 par Dumez. Elles ont connu un développement important dans les quelques centres qui les utilisent en routine. Elles connaissent aujourd'hui un nouvel essor avec les recommandations récentes de la Haute autorité de santé (HAS) pour la recherche de la trisomie 21 au premier trimestre, après calcul du risque par les facteurs sériques maternels et l'échographie. Depuis 1983, notre équipe réalise des biopsies de trophoblaste au premier trimestre (dès la 12<sup>e</sup> semaine d'aménorrhée (SA)) et des placentocentèses aux second et troisième trimestres [1]. Nous avons à ce jour effectué plus de 24 500 prélèvements villositaires. Nous présentons dans cet article notre technique de prélèvement permettant d'obtenir une quantité satisfaisante de matériel, les principales possibilités d'études cytogénétiques offertes par les biopsies de villosités choriales ou placentaires (résultats rapides et fiables à partir de l'axe mésenchymateux, recherches d'anomalies chromosomiques limitées au placenta (ACLP) et/ou de disomie uniparentale) et la place que pourrait prendre l'histologie de ces biopsies dans l'étude des retards de croissance intra-utérin inexplicables.

## 2. ASPECTS OBSTÉTRICAUX

### 2.1. Techniques de prélèvement

Les biopsies de villosités choriales ou placentaires peuvent se réaliser par voie transcervicale ou transabdominale. Nous avons utilisé la voie transcervicale de 1983 à 1988 et avons observé un taux très important de fausses couches liées au geste (environ 4 %). Depuis 1988, nous effectuons ces prélèvements exclusivement par la voie transabdominale, avec la même technique entre la 12<sup>e</sup> et la 37<sup>e</sup> SA (taux de fausses couches liées au geste inférieur à 0,5 %). La technique que nous utilisons dérive de celle qui a été décrite en 1984 par Smidt-Jensen et Hahneemann [2]. Le prélèvement est effectué après désinfection du champ opératoire avec une solution iodée (ou par de la chlorhexidine en cas d'allergie), sans anesthésie locale ni prémédication, à l'aide d'une aiguille échogène de 20 gauge (Ovopix®

de 0,9 mm de diamètre, 150 mm de long) préalablement rincée au sérum hépariné. Le préleveur tient l'aiguille d'une main et la sonde échographique de l'autre. Après localisation du site de prélèvement, le préleveur privilégie, dans la mesure du possible, l'axe du placenta, ou, si l'abord est perpendiculaire au placenta, la zone la plus épaisse afin de pouvoir mobiliser l'aiguille. L'aiguille est introduite puis guidée, sous contrôle échographique, vers la zone placentaire. Une fois l'aiguille dans le corps du placenta, un assistant enlève le mandrin et raccorde une seringue de 20 ml à l'aiguille à l'aide d'un prolongateur en plastique (Peters Surgical®) de 15 cm (l'étanchéité de l'ensemble doit être parfaite). Le préleveur réalise ensuite un mouvement de « va-et-vient » et de rotation de l'aiguille sur plusieurs millimètres (10-15 mm au moins) durant 25 à 30 secondes, pendant que l'assistant assure une aspiration continue avec la seringue (on commence par plusieurs mouvements de « va-et-vient » du piston puis on maintient l'aspiration avec le piston bloqué au niveau ou un peu au-dessus du repère 20 ml sur la seringue). Le prélèvement est ensuite placé dans un milieu de culture préalablement porté à 37 degrés Celsius dans une étuve. Un contrôle extemporané du prélèvement est réalisé par le cytogénéticien afin d'estimer la quantité de matériel villositaire prélevée. La quantité minimale de fragments villositaires à prélever est de 15 mg. Après une tentative, la quantité des prélèvements est supérieure à 20 mg (jusqu'à 100 mg) dans 70 % des cas. Cette quantité se situe entre 10 et 20 mg dans 25 % des cas. Si cette quantité est inférieure à 10 mg (5 % des cas), un second prélèvement, au maximum, est réalisé. Les échecs de prélèvement sont rarissimes.

## 2.2. Âge gestationnel au prélèvement

À partir de la 12<sup>e</sup> SA. L'abord transamniotique n'est habituellement pas réalisé avant la 15<sup>e</sup> SA. Si la biopsie n'est pas possible à la 13<sup>e</sup> SA dans le cas où le placenta est strictement postérieur et nécessite un abord transamniotique, nous préférons différer l'examen de 15 jours.

## 2.3. Contre-indications aux prélèvements par voie transabdominale

### 2.3.1. Contre-indications absolues

Hémorragies dans période de prélèvement.

Décollement ovulaire découvert lors du bilan échographique.

Interposition intestinale entre utérus et paroi.  
Sérologies VIH ou hépatites virales positives.

### **2.3.2. Contre-indications relatives**

Saignements les 15 jours précédant le prélèvement.

Fibromes.

Trophoblaste profond (obésité, trophoblaste postérieur, rétroversion utérine (dans certains cas au premier trimestre, possibilité de manipuler l'utérus à l'aide d'une main vaginale pour rendre possible un abord transabdominal, ou de faire boire la patiente pour que le remplissage vésical permette un abord difficile possible).

Hyper-rétroversion ou anteflexion.

### **2.4. Risques des prélèvements transabdominaux**

Malaise vagal.

Hématome (rarissime).

Écoulement de liquide amniotique si effraction involontaire de la cavité amniotique.

Chorio-amnionite.

Amputation de segment de membre si prélèvements avant 11 SA (ne se fait plus).

Pertes fœtales liées au geste < 0,5 % (sur la base d'un suivi des issues de grossesse de plus de 90 % : 5/1 200 pertes fœtales liées au geste en 2008 dans notre centre : deux survenues dans les 15 jours après l'examen ; les indications étaient : facteurs sériques maternels du second trimestre avec des  $\beta$ -HCG supérieurs à 5 multiples de la médiane (Mdm) et un retard de croissance intra-utérin (RCIU) majeur secondaire à une intervillite chronique diagnostiquée à partir de l'histologie sur les villosités et sur le placenta après l'expulsion ; deux autres survenues 3 semaines après les prélèvements réalisés pour RCIU majeurs et une dernière fausse couche survenue 6 semaines après une biopsie de villosités choriales effectuée pour une indication d'âge maternel).

### **2.5. Formation des préleveurs**

Nous estimons qu'une expérience d'au moins 100 biopsies de trophoblaste est nécessaire afin d'obtenir des quantités satisfaisantes de fragments villositaires et qu'une expérience d'au moins 400 biopsies

permet de limiter le risque iatrogène [3]. À titre d'information, 10 préleveurs dans notre centre ont effectué au total plus de 24 500 choriocentèses et placentocentèses.

### 3. ASPECTS CYTOGÉNÉTIQUES (ET HISTOLOGIQUES)

Les biopsies de villosités choriales et placentaires sont des prélèvements de choix afin de pouvoir obtenir, entre autres, un caryotype représentatif du patrimoine chromosomique fœtal.

Jusqu'au début des années 90, la technique cytogénétique dite « directe » était majoritaire dans les laboratoires de cytogénétique. Cette technique met à profit la capacité des cellules du cytotrophoblaste à entrer spontanément en division. Le caryotype pouvait ainsi être obtenu le jour suivant la ponction, à partir d'une faible quantité de prélèvement (5 mg de villosités suffisent) [1]. Cependant, de nombreux faux négatifs (environ 1/150 en présence de signes échographiques au premier trimestre et 1/3 000 en l'absence de signes échographiques) et faux positifs (environ 1/100) ont été décrits à partir de cette technique « directe » [1, 4-6]. Par ailleurs, la qualité du marquage chromosomique est, le plus souvent, très insuffisante. Depuis 1995, nous ne réalisons plus cette technique de façon systématique, contrairement à la majorité des laboratoires de cytogénétique en France et à l'étranger qui continuent à la pratiquer.

L'avènement de la technique de culture des villosités a permis d'établir le caryotype à partir de l'axe mésenchymateux. Les résultats cytogénétiques obtenus après cette technique dite de « culture » présentent une fiabilité et une qualité de marquage chromosomique identiques à ceux obtenus après culture d'amniocytes. Contrairement à l'analyse du cytotrophoblaste, qui n'est pas perturbée par une éventuelle contamination maternelle pour l'établissement du caryotype, la culture de l'axe mésenchymateux peut être contaminée par des cellules maternelles. Il est donc important de réaliser, avant la mise en culture, un tri soigneux des villosités sous loupe binoculaire afin de s'affranchir de ces contaminations.

Par ailleurs, la quantité de prélèvements villositaires doit être importante (supérieure à 15 mg) afin d'obtenir des résultats après

culture rapidement (en 6 à 7 jours en moyenne). Plus la quantité de prélèvement est faible, plus le délai d'obtention du caryotype conventionnel après culture est long. Celui-ci peut ainsi atteindre, voire dépasser, les 15 à 20 jours si la quantité de prélèvement est faible. Dans ce cas, l'intérêt de réaliser des biopsies de villosités chorales ou placentaires est fortement diminué. Ainsi, il existe souvent un malentendu entre les obstétriciens et les échographistes qui réalisent les prélèvements, et les cytogénéticiens qui les utilisent. Les premiers reprochent aux seconds leur manque de motivation pour la réalisation des examens cytogénétiques à partir des biopsies villositaires. De leur côté, les cytogénéticiens reprochent aux préleveurs de leur fournir des prélèvements d'une quantité insuffisante et d'une qualité médiocre (biopsies souillées par des cellules maternelles et/ou des caillots sanguins). Les temps de « culture » sont alors augmentés et les cytogénéticiens se trouvent obligés de réaliser l'examen « direct » (peu fiable) afin d'obtenir rapidement un caryotype pour satisfaire le prescripteur de l'examen. Dans ces conditions, les cytogénéticiens préfèrent établir le caryotype prénatal à partir d'une ponction de liquide amniotique, cette technique étant plus « confortable » pour eux (technique plus simple et résultat cytogénétique moins difficile à interpréter). Dans notre centre, l'excellente qualité et la bonne quantité des biopsies villositaires font que la choriocentèse et la placentocentèse sont réalisées dans plus de 70 % des indications de diagnostics prénatals.

En dehors des indications habituelles du caryotype foetal, la réalisation du diagnostic prénatal à partir des biopsies de villosités chorales ou placentaires permet :

**a. de répondre à la demande de la HAS.** Le rapport sur l'évaluation des stratégies de dépistage prénatal de la trisomie 21 produit par la HAS en juin 2007 recommande, pour les femmes qui souhaitent un dépistage de la trisomie 21, de réaliser un dépistage combiné au premier trimestre de la grossesse. La choriocentèse apparaît donc comme l'examen de choix. Il serait en effet dommage d'attendre la 15<sup>e</sup> SA pour réaliser l'amniocentèse, ce qui ne permettrait plus à la patiente de bénéficier d'une interruption médicale de grossesse (IMG) par **aspiration** avant la 14<sup>e</sup> SA ;

**b. une prise en charge optimale des patientes pour lesquelles le fœtus présente une clarté nucale augmentée au premier trimestre.** Dans cette indication, nous proposons de rechercher les principales

**aneuploïdies** par une technique de fluorescence *in situ* hybridization (FISH) interphasique à partir de l'axe mésenchymateux des villosités choriales afin d'obtenir un résultat rapide et fiable, permettant ainsi de proposer aux patientes une IMG précoce par **aspiration ou instrumentale** avant la 14<sup>e</sup> SA. Dans notre expérience, environ 22 % des patientes dont le fœtus présente au premier trimestre une clarté nucale supérieure au 95<sup>e</sup> percentile **ont** un fœtus atteint d'une trisomie 13, 18 ou 21, ou d'un syndrome de Turner avec anomalies échographiques ;

**c. de mettre en évidence certaines ACLP lorsque les  $\beta$ -HCG sont très augmentées au deuxième trimestre.** En effet, de nombreuses études et notre expérience ont montré que les ACLP impliquant les chromosomes 16 et 22 étaient associées à des valeurs de  $\beta$ -HCG importantes au deuxième trimestre ( $> 4$ -5 multiples de la médiane (MdM)) [7]. Ces ACLP entraînent habituellement un RCIU en cas de trisomie 16 et un RCIU plus précoce pouvant se compliquer d'une mort fœtale *in utero* en cas de trisomie 22. Un suivi obstétrical adapté peut alors être mis en place, le cas échéant. Nous recommandons ainsi la placentocentèse dans les cas où la valeur des  $\beta$ -HCG est supérieure à 4 MdM. L'amniocentèse seule ne permet pas de révéler ce type d'anomalies et empêche donc de réaliser une surveillance obstétricale adaptée ;

**d. mettre en évidence des ACLP impliquant des chromosomes portant des gènes soumis à empreinte parentale.** Une recherche de disomie uniparentale pourra alors être proposée aux patientes (ces examens complémentaires concernent environ 0,1 % des biopsies). Ces disomies uniparentales sont plus « anecdotiques » du fait de leur rareté, mais nous avons dépisté en anténatal un syndrome de Prader-Willi (hétérodisomie maternelle du chromosome 15) et un syndrome de Silver-Russell (isodisomie maternelle du chromosome 7) ;

**e. de réaliser un examen histologique du placenta devant un RCIU inexpliqué.** Cet examen pourrait permettre de diagnostiquer l'étiologie de certains RCIU. Ce travail est actuellement en cours dans notre centre [8].

## 4. CONCLUSION

La biopsie de trophoblaste est une méthode d'excellence pour obtenir un résultat cytogénétique précoce et fiable (en appliquant des techniques de cytogénétique conventionnelle ou moléculaire à l'axe mésenchymateux). Par ailleurs, la choriocentèse et la placentocentèse permettent d'apporter des informations complémentaires importantes (recherches d'ACLP, de disomie uniparentale, étude histologique en dehors des indications habituelles). En revanche, ces techniques imposent que les préleveurs soient très expérimentés afin de fournir aux cytogénéticiens, avec un très faible risque iatrogène, des quantités importantes de fragments villositaires.

## Bibliographie

- [1] Brun JL, Mangione R, Gangbo F, Guyon F, Taine L, Roux D, Maugey-Laulom B, Horovitz J, Saura R. Feasibility, accuracy and safety of chorionic villus sampling: a report of 10741 cases. *Prenat Diagn* 2003;23:295-301.
- [2] Smith-Jensen, Hahnemann N. Trans-abdominal fine needle biopsy from chorionic villi in the first trimester. *Prenat Diagn* 1984;4:163-9.
- [3] Saura R, Gauthier B, Taine L, Wen ZQ, Horovitz J, Roux D, Laulom B, Vergnaud A. Operator experience and fetal loss rate in transabdominal CVS. *Prenat Diagn* 1994;14:70-1.
- [4] Saura R, Roux D, Maugey-Laulom B, Taine L, Wen ZQ, Vergnaud A, Horovitz J. False-negative results of trisomy 21 on direct analysis on chorionic villus sampling. *Prenat Diagn* 1998;18:886-7.
- [5] Kennerknecht I, Barbi G, Wolf M, Djalali M, Grab D, Terinde R, Vogel W. Cytogenetic diagnoses after chorionic villus sampling are less reliable in very-high or very low-risk pregnancies. *Prenat Diagn* 1993;13:929-44.
- [6] Kennerknecht I, Barbi G, Djalali M, Mehnert K, Schneider M, Terinde R, Vogel W. False-negative findings in chorionic villus sampling. An experimental approach and review of the literature. *Prenat Diagn* 1998; 18:1276-82.
- [7] Wolstenholme J. Confined placental mosaicism for trisomies 2, 3, 7, 8, 9, 16, and 22: their incidence, likely origins, and mechanisms for cell lineage compartmentalization. *Prenat Diagn* 1996;6:511-24.
- [8] Carles D, Pelluard F, Mangione R, Liquier A, Horovitz J, Saura R. Intérêt et limites de l'examen histopathologique des biopsies de villosités choriales. Communication présentée le 24 mars 2009 à l'Académie Nationale de Médecine.