

Dépistage de la trisomie 21

Comment gérer l'arrivée un test
révolutionnaire ?

Années 1970 : dépistage de la trisomie 21 fondé sur **l'âge maternel** disponible dans les pays développés (30% de trisomies dépistées)

Progrès de l'échographie fœtale ont décrit progressivement les malformations fœtales et les **signes d'appel échographiques** (SAE)

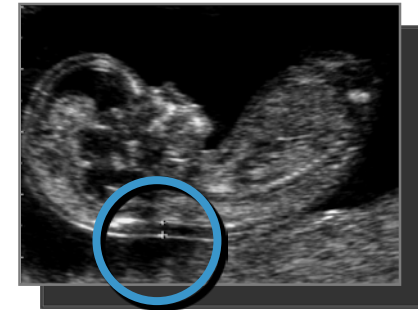
1985-1986 : début de l'utilisation des dosages de **marqueurs sériques maternels** au 2ème trimestre (b-hCG et AFP) et d'un modèle mathématique reposant sur la comparaison de la distribution des marqueurs (exprimé en MoM) dans la population des femmes qui ont donné naissance à un enfant trisomique et dans celle des femmes qui ont donné naissance à un enfant non atteint de trisomie au moyen d'un rapport de vraisemblance et qui va pondérer le risque lié à l'âge (MSM2T).

Un risque $> 1/250$ étant le seuil de proposition d'un prélèvement fœtal (Arrêté du 27 Mai 1997).

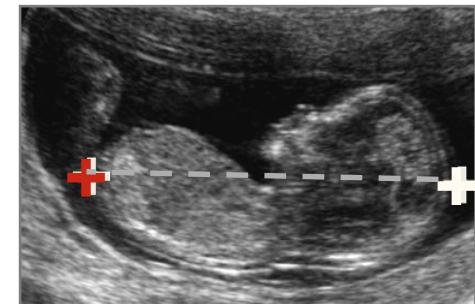
Le but étant la proposition d'un prélèvement invasif à 5% des femmes pour diagnostiquer 80% des trisomies 21

Années 1990 : description de l'**hyperclarté nucale** du fœtus trisomique 21

Marqueurs sériques du 1^{er} trimestre, PAPP-A et b-hCG, (MSM1T), qui sont combinés avec la clarté nucale (CN) exprimée en MoM en fonction de l'âge du fœtus évalué par sa longueur cranio-caudale (LCC) pour pondérer le risque lié à l'âge maternel : **test combiné**



CN



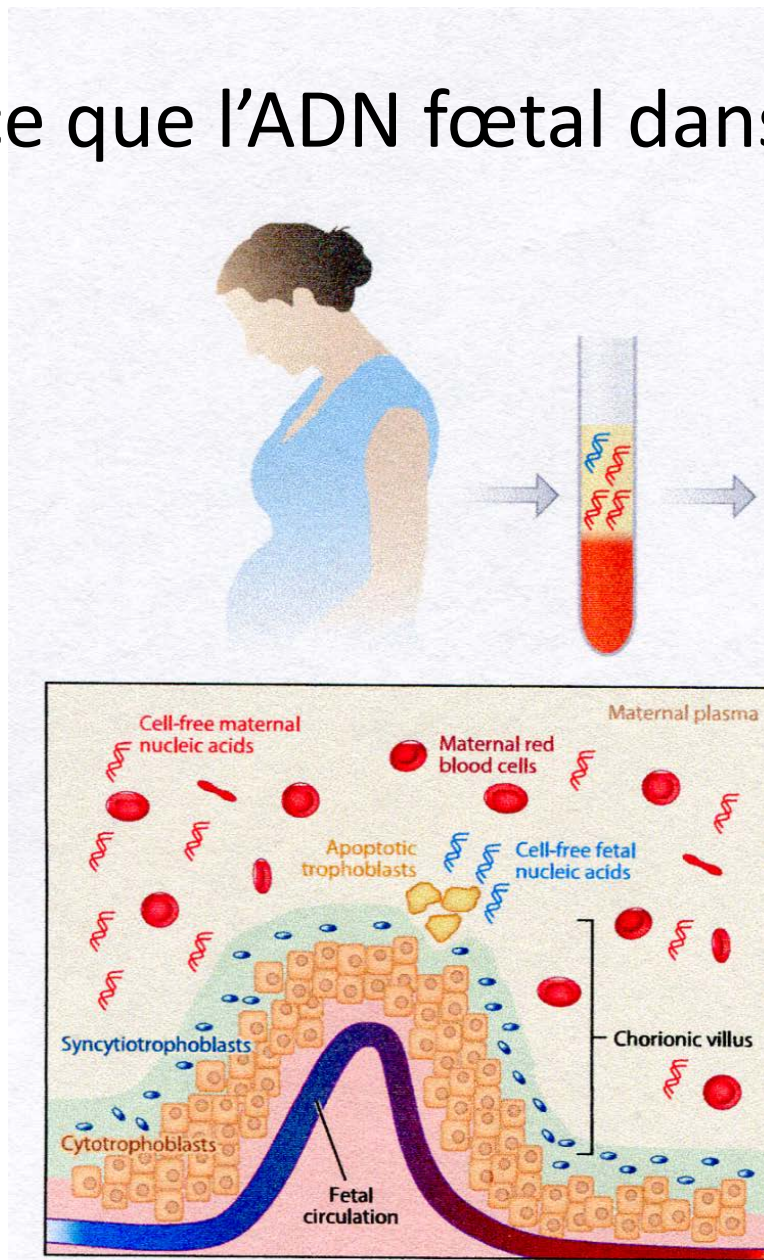
LCC

L Bidat

Mise en place d'un contrôle qualité de l'échographie avec un numéro d'identifiant

Performance du test combiné : 90% pour 5% de faux-positifs (Driscoll et al, 2009; Genet Med 11:818-21)

Qu'est-ce que l'ADN foetal dans le sang maternel?



FelixCK WONG and YMDennis LO *Annu RevMed* 2016; 67:2.1-2.14

ADN foetal dans le sang maternel

En moyenne 8 à 15% de l'ADN libre chez la femme enceinte est d'origine foetale (FF)

Cette fraction d'ADN foetal est variable selon les femmes et le terme de la grossesse

L'origine est cytotrophoblastique

L'ADN foetal est détectable à partir de 5 semaines de grossesse

Il disparaît quelques heures après l'accouchement

Il est mélangé à l'ADN libre maternel d'origine hématopoïétique

Lo et al, 1997, Lancet 350:485-487

Lo et al, 1999, Am J Hum Genet 64:218-24

FelixCK WONG and YMDennis LO Annu RevMed 2016; 67:2.1-2.14

Revello et al, 2016; 10.1001/uog.15851

Les premières applications

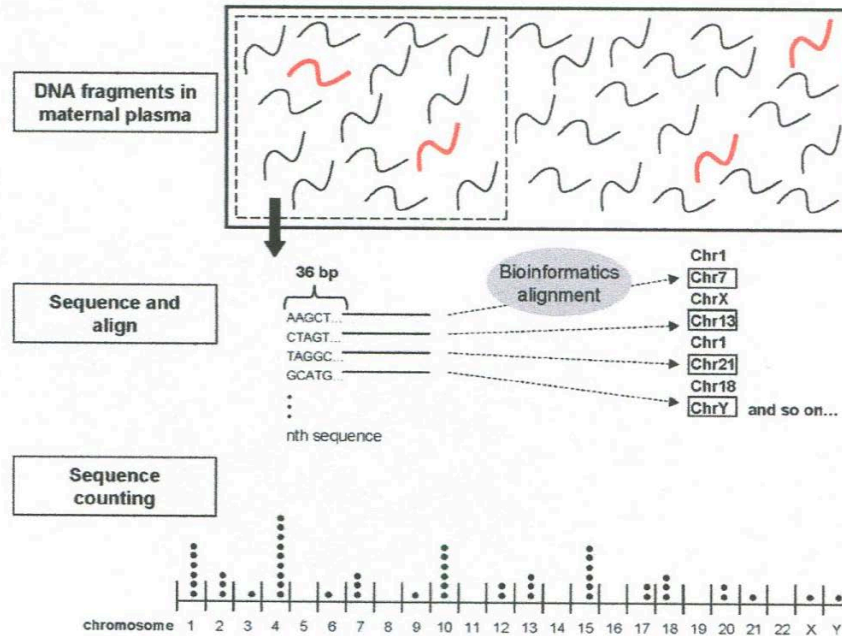
Analyse du rhésus fœtal chez les femmes rhésus négatives

Aubin et al, British J of Haematology, 1997;98(2):356-64

Analyse du sexe fœtal

Costa JM et al, N Engl J Med, 2002;346:1502

MPS (Massively Parallel Sequencing)

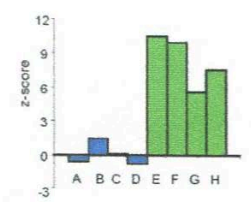


% representation of unique sequences mapped to a chromosome

$$\% \text{ chrN} = \frac{\text{Unique count for chrN}}{\text{Total unique count}}$$

Disease status determination

$$\text{chrN z-score for test sample} = \frac{\% \text{ chrN}_{\text{sample}} - \text{mean } \% \text{ chrN}_{\text{reference}}}{\text{S.D. } \% \text{ chrN}_{\text{reference}}}$$



Mesure de l'excès relatif d'ADN issu du chromosome 21 quand le fœtus a une trisomie 21

Détection des aneuploïdies par DPNI (NIPT)

Principales aneuploïdies : trisomies 13, 18, 21 et monosomie X

Test détecte le dosage anormal des chromosomes fœtaux dans le sang maternel

La fraction d'augmentation du chromosome en trisomie est mince par rapport à une grossesse euploïde

Par opposition au test combiné qui analyse des épiphénomènes

Variations techniques du DPNI

2008: MPS

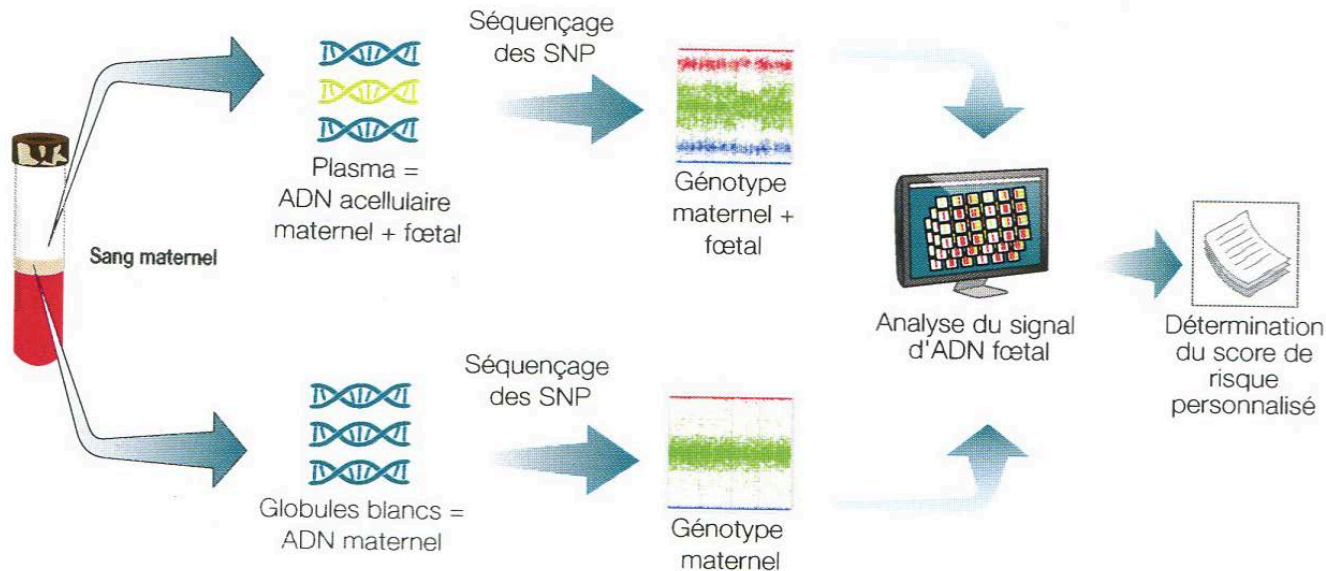
Chiu R et al, PNAS 105:20458-20463

Fan HC et al, PNAS 105: 16266-71

2012: SNP-based MPS

Liao GJ et al, Plos ONE 7:e38154

Zimmermann B et al, Prenat Diagn 32:1233-41



Performances du DPNI

2014 et 2015: méta-analyses

Gil MM et al, 2014, Fetal Diagn Ther;35:156-73

Gil MM et al, 2015, Ultrasound Obstet Gynecol;45:249-66

Taux de détection sur grossesses uniques

Trisomie 21: 99,2% avec 0,09% de faux-positifs

Trisomie 18: 96,3% avec 0,13% de faux-positifs

Trisomie 13: 91% avec 0,13% de faux-positifs

DPNI positif doit être confirmé (faux positifs)

Mosaïques confinées au placenta (cytotrophoblaste)

Jumeau évanescent

Mosaïque maternelle

Aberration chromosomique maternelle (constitutionnelle ou acquise)

Dépistage

Confirmation par un geste invasif s'impose

Tests sans résultat

Exigences sur la phase pré-analytique +++

8% Pergament E et al, Obstet Gynecol, 2014; 124:210-218

3% Revello R et al, 2016; 10.1001/uog.15851

0,7% Benachi A, Obstet Gynecol, 2015; 125:1330-7

Dépend de la fraction fœtale (FF) qui augmente avec le terme, diminue avec l'accroissement de l'IMC et de l'âge de la femme, pas significativement différente dans les grossesses trisomiques 21, mais plus faible dans les grossesses avec trisomie 18 ou 13

Le taux d'échec (FF<4%) augmente avec l'âge, l'obésité, dans les grossesses avec trisomies 13 ou 18, diminution de l'hCGbeta et de la PAPP-A, dans les grossesses issues de l'AMP (Revello R et al, 2016; 10.1001/uog.15851)

Grossesses gémellaires

Méta analyse de Gil MM et al, 2015, Ultrasound Obstet Gynecol;45:249-66

Trisomie 21: 93,7% avec 0,23% de faux-positifs

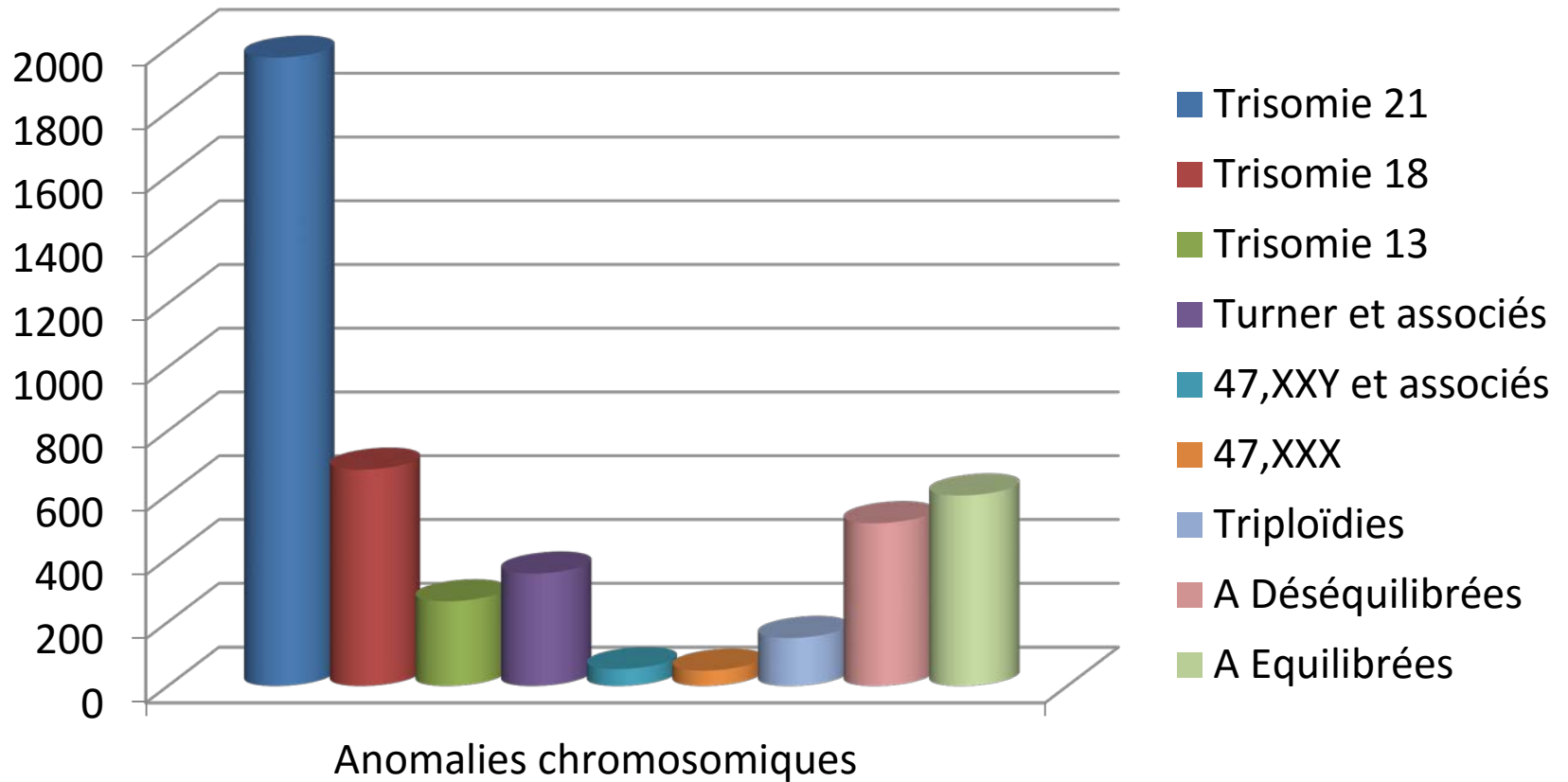
Fraction fœtale 8% au minimum (théorique) et 12% (grossesses triples)

Une plus faible fraction fœtale de l'un des jumeaux peut expliquer les faux-négatifs

Bevilacqua E et al, 2015;45:61-66

Costa JM, étude DEPOSA, Assises de génétique , Février 2016

Le DPNI n'est pas un caryotype: anomalies chromosomiques diagnostiquées en prénatal



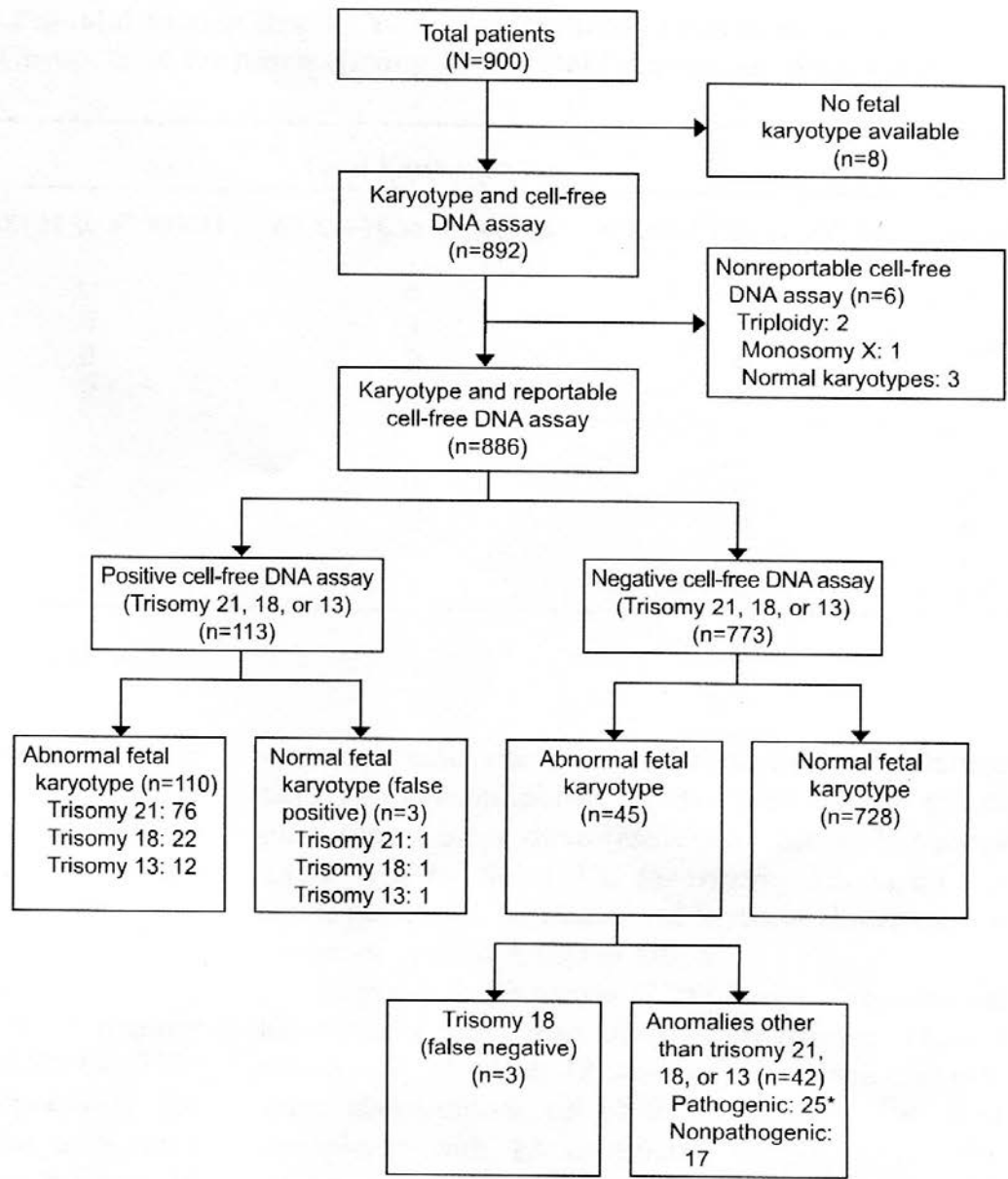


Fig. 1. Flow chart. *The pathogenic group included 14 sex chromosomal anomalies.

Benachi. Noninvasive Prenatal Testing and Ultrasound Findings. Obstet Gynecol 2015.

Table 3. Comparison of Noninvasive Prenatal Testing Results With Conventional Fetal Karyotype According to the Absence (Group 1) or Presence (Group 2) of Fetal Findings at Ultrasound Examination

Groups		Fetal Karyotype			
		47,XX+21 or 47,XY+21	47,XX+18 or 47,XY+18	47,XX+13 or 47,XY+13	Other*
Group 1 (n=510)					
NIPT result	Normal				
Positive trisomy 21	0	21	0	0	1
Positive trisomy 18	0	0	4	0	1
Positive trisomy 13	0	0	0	0	0
Negative	470	0	0	0	13
Group 2 (n=376)					
NIPT result	Normal				
Positive trisomy 21	0	55	0	0	0
Positive trisomy 18	0	0	18	0	0
Positive trisomy 13	1	0	0	12	0
Negative	258	0	3	0	29

NIPT, noninvasive prenatal testing.

* Chromosomal abnormalities other than trisomy 13, 18, or 21.

Benachi et al Noninvasive prenatal testing and ultrasound findings Obstet Gynecol 2015;125:1330-7

Dans le groupe 1 (510 patientes sans SAE): 2/15 (0,4% AC pathogène)

Dans le groupe 2 (376 patientes): 3 faux neg T18, 23/29 (7,9% AC pathogènes)

Environ 8% des AC pathogènes ne seront pas diagnostiquées par DPNI chez les femmes présentent des SAE

Patientes de la population générale sans SAE

658 patientes (dont 129 issues de l'AMP)

60 patientes dans le groupe à risque : 4 trisomies 21 (confirmées)

598 patientes: 1 trisomie 21 (confirmée), 1 trisomie 13 (faux-positif)

Fraction foétale insuffisante (test non rendu): 2 patientes

Etude DEPOSA, Costa JM et al, Assises de génétique, février 2016
Etude multicentrique prospective interventionnelle

Cadre réglementaire

Loi de bioéthique 2011

« Toute femme enceinte reçoit, lors d'une consultation médicale, une information loyale, claire et adaptée à sa situation sur la possibilité de recourir, à sa demande, à des examens de biologie médicale et d'imagerie permettant d'évaluer le risque que l'embryon ou le fœtus présente une affection susceptible de modifier le déroulement ou le suivi de sa grossesse »

Recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS) en 2007

Arrêté du 23 juin 2009

« Il est recommandé que toute femme enceinte, quel que soit son âge, soit informée de la possibilité de recourir à un dépistage combiné permettant d'évaluer le risque de trisomie 21 pour l'enfant à naître. Ce dépistage associe le dosage des marqueurs sériques du premier trimestre, réalisé à partir d'un prélèvement sanguin, et les mesures échographiques de la clarté nucale et de la longueur cranio-caudale »

MSM1T+CN

MSM2T+CN

MSM2T seul

Prélèvement invasif (diagnostic par caryotype fœtal) dans le cadre du dépistage :

 Patientes à risque $\geq 1/250$ quel que soit leur âge

 Patientes âgées de plus de 38 ans (n'ayant pas bénéficié de dépistage)

Agrément des échographistes avec un numéro d'identifiant

L'HAS, avis n°2016.0004 du 13 Janvier 2016

Ce test a une sensibilité et une spécificité supérieures au dépistage standard

Il ne doit pas être prescrit et interprété indépendamment d'autres actes

Il ne dispense pas de l'échographie entre 11SA et 13+6SA réalisée auparavant par un praticien agréé, et ne doit pas être réalisé avant cette échographie

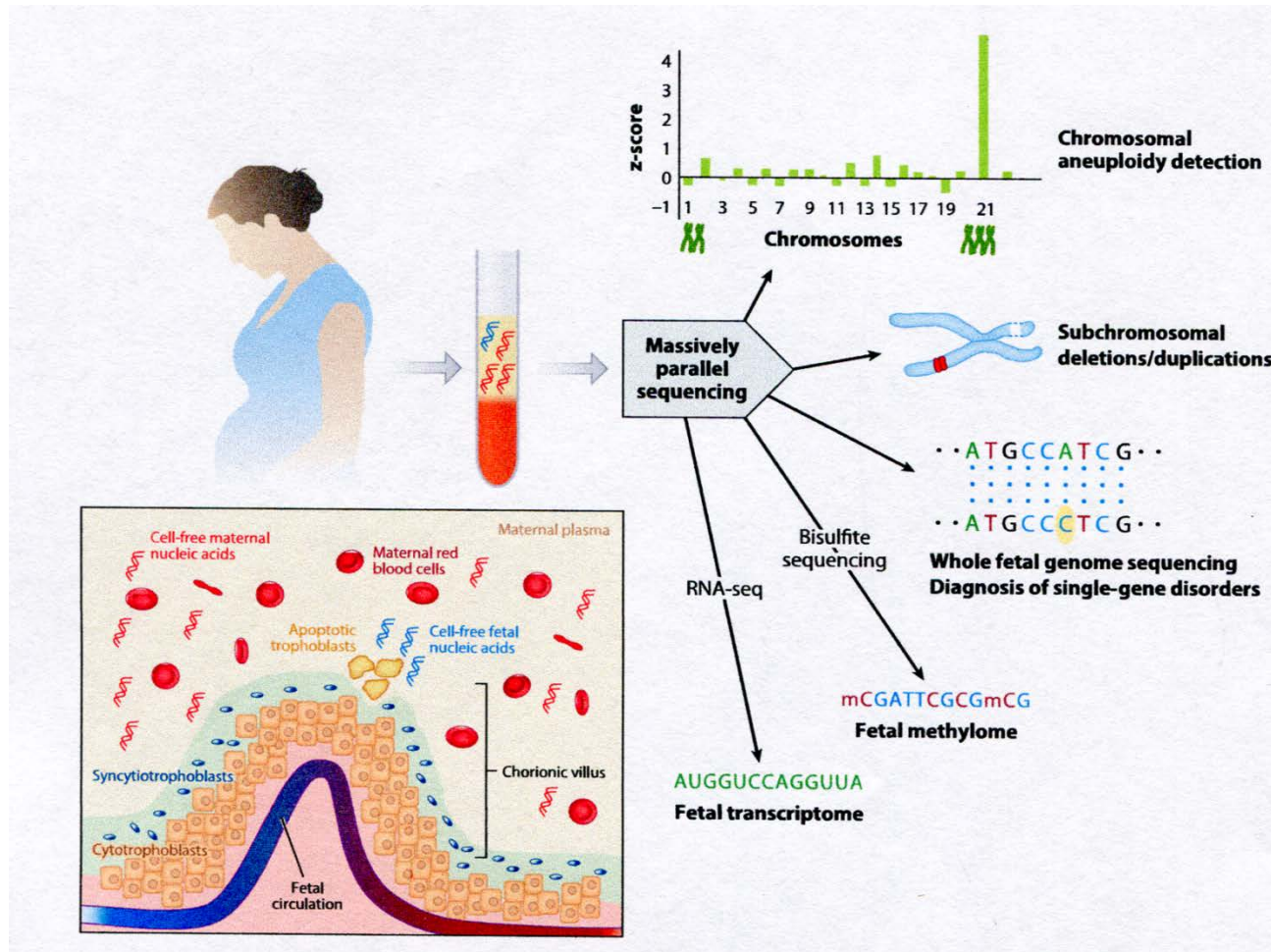
En cas de signe échographique, y compris une CN $\geq 3,5$ mm, le test n'est pas recommandé et une amniocentèse (ou biopsie) doit être proposée en 1^{ère} intention

En cas de positivité du test une amniocentèse (ou une biopsie) doit être proposée

Donne un avis favorable pour l'inscription sur la Liste des actes et prestations

La stratégie précise intégrant cet acte doit être déterminée dans un second rapport

Avenir



Aspects éthiques

Avis 120 du comité d'éthique

Autonomie des personnes doit être absolument favorisée

Information parfaitement claire et loyale doit être donnée +++++

Se méfier des informations obtenues sur internet

Skirton H et al, 2015, Prenat Diagnosis; 35:1-9

Choix libre et éclairé de chaque femme enceinte (couple) soit respectée

L'intégration sociétale des adultes et des enfants atteints de trisomies 21 doit bénéficier d'amélioration

Merci de votre attention

