

Dépistage et diagnostic prénatal de la trisomie 21

Dr N. Chatron

Service de génétique - HCL

Plan

- ✓ Introduction
- ✓ Diagnostic cytogénétique
- ✓ Signes d'appel échographique
- ✓ Signes d'appel biologique
- ✓ Stratégies de dépistage
- ✓ Dépistage Prénatal Non Invasif
- ✓ Ethique

Introduction : Trisomie 21

- Phénotype = Syndrome de Down
 - Déficience intellectuelle de sévérité variable, souvent modérée
 - Retard de développement psychomoteur (langage)
 - Dysmorphie faciale
 - Malformations (cardiaques et digestives principalement)
 - Pathologies associées : épilepsie, leucémie, pathologies endocriniennes, auto-immunes
 - Aujourd'hui, espérance de vie > 55 ans*



- Caryotype : présence d'un chromosome 21 surnuméraire



Définition

- Dépistage : test médical permettant de rassurer ou de signifier un **risque** de maladie
 - Dépistage de masse / Dépistage individualisé
 - Exemples :
 - Dépistage maladies congénitales par test Guthrie
 - Dépistage cancer du colon
 - Dépistage cancer du sein
 - Dépistage surdité néonatale
 - ...

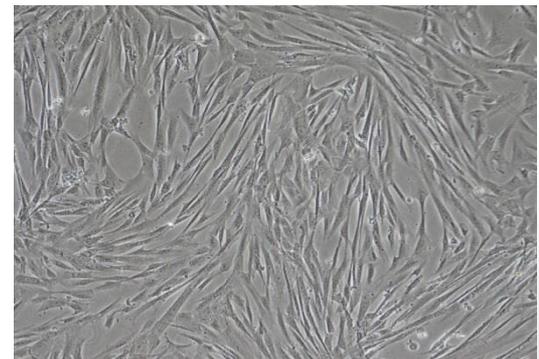
≠

Voir les
chromosomes 21

- Diagnostic : conclusion des examens affirmant ou écartant **définitivement** une maladie

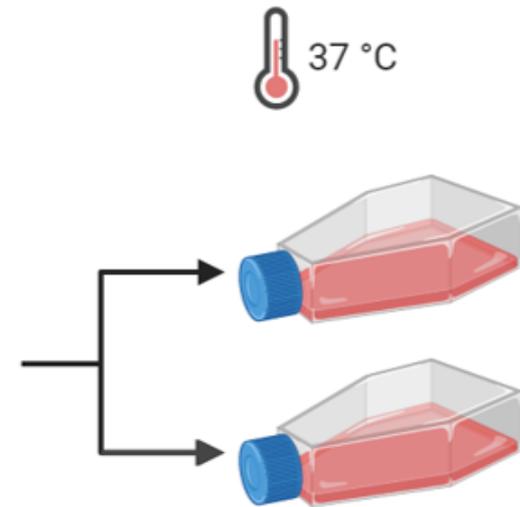
Prélèvement invasif

- Sous contrôle échographique
- Ponction de villosités choriales
 - Transcervicale ou transabdominale
 - Biopsie à la pince ou aspiration à l'aide d'un cathéter
 - Entre 11 et 15SA
- Ponction de liquide amniotique
 - A partir de 15SA
- Ponction de sang fœtal
- Risque de perte fœtal = 0,5-1%



Mise en culture

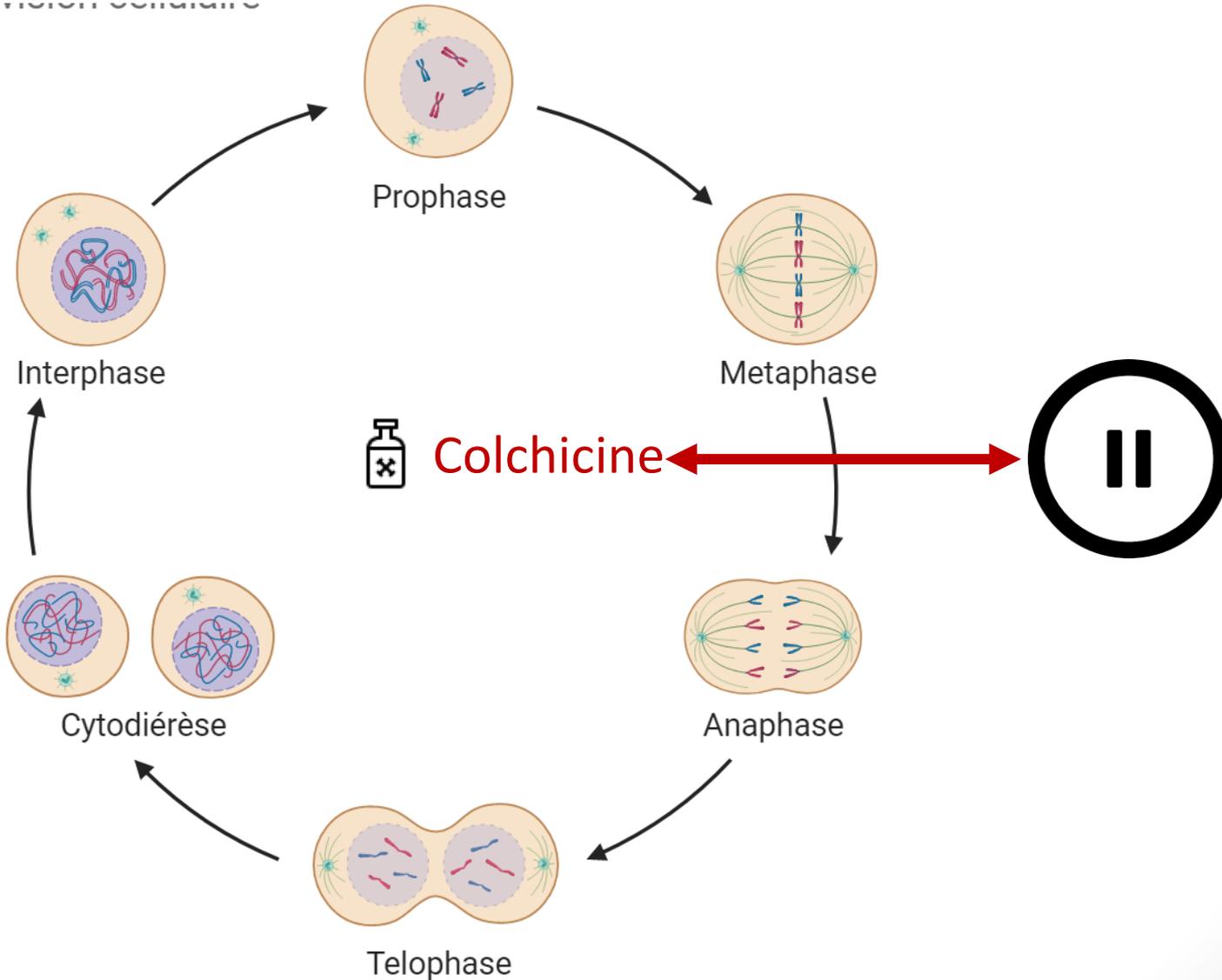
Milieu nutritif
Antibiotiques



- Sang = leucocytes+++ = temps de culture « court » [48-96 heures]
- Prénatal [amniocytes/villosités choriales] = temps de culture « long » → 1- 3 semaines

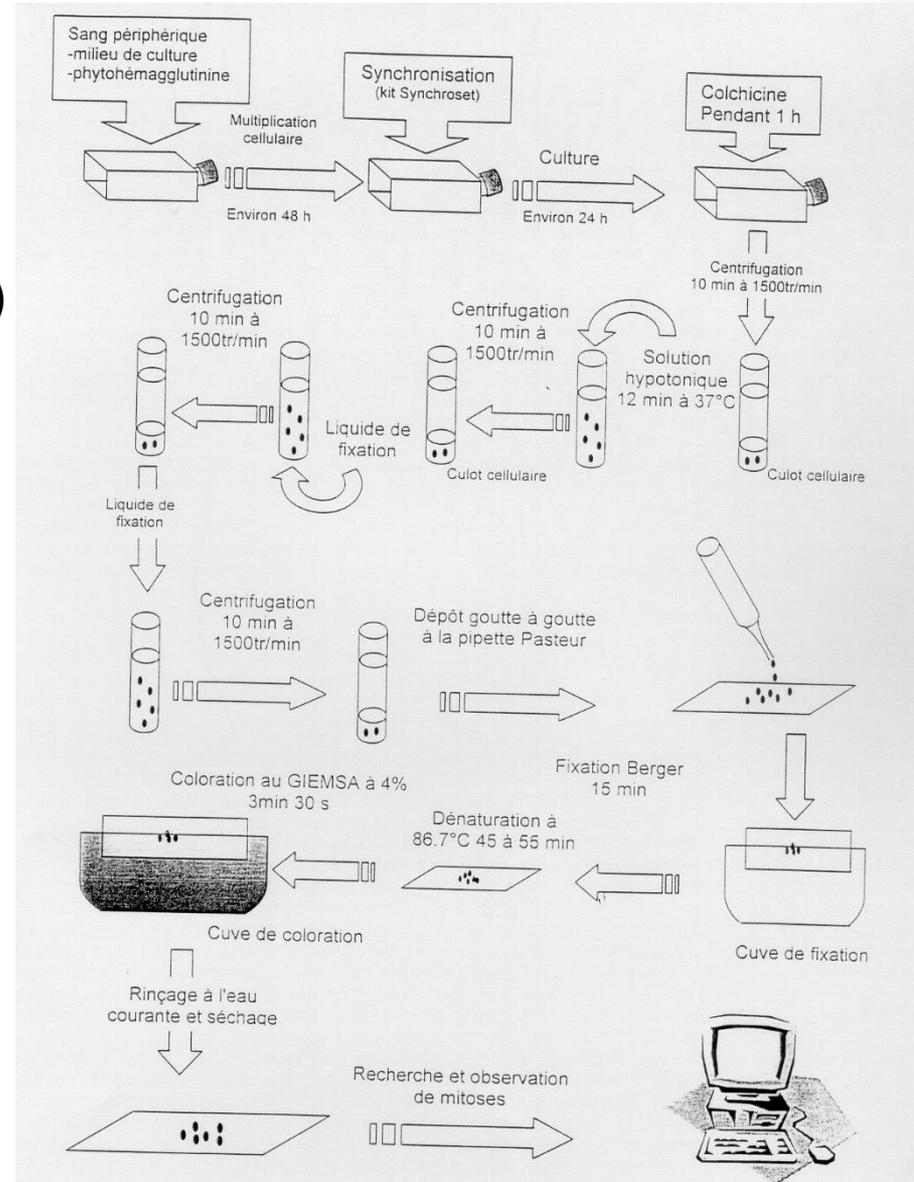
Division cellulaire

Division cellulaire



Caryotype

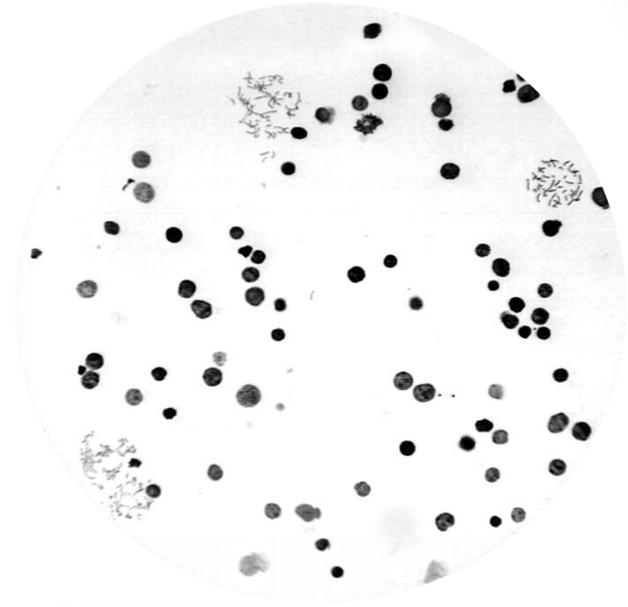
- Culture cellulaire
(+examen direct pour les PVC)
- Blocage en métaphases
- Choc hypotonique
- Fixation
- Etalement
- Dénaturation
- Observation





Fluorescence
microscope

X 10



X 100



Historique

Données

Structure

Scans 4

Cellules 70

Compteurs

Fichiers

Galerie Cellule Liste Cellules Caryogrammes Combinés

Seulement les marqués

0231110833 (70,0)

- Culture - (70,0)
 - Lame 05 (35,0)
 - Lame 06 (35,0)

054 18/07/2023 14:3... ADM • RTest

055 18/07/2023 14:3... ADM • RTest

056 18/07/2023 14:3... ADM • RTest

057 18/07/2023 14:3... ADM • RTest

058 18/07/2023 14:3... ADM • RTest

059 18/07/2023 14:3... ADM • RTest

060 18/07/2023 14:3... ADM • RTest

061 18/07/2023 14:3... ADM • RTest

062 18/07/2023 14:3... ADM • RTest

063 18/07/2023 14:3... ADM • RTest

064 18/07/2023 14:3... ADM • RTest

065 18/07/2023 14:3... ADM • RTest

066 18/07/2023 14:3... ADM • RTest

067 18/07/2023 14:3... ADM • RTest

068 18/07/2023 14:3... ADM • RTest

069 18/07/2023 14:3... ADM • RTest

070 18/07/2023 14:3... ADM • RTest

Montrer Scans

35 / 35 1 0 0 0 35

K/M K+M M K

Autre

Marquer

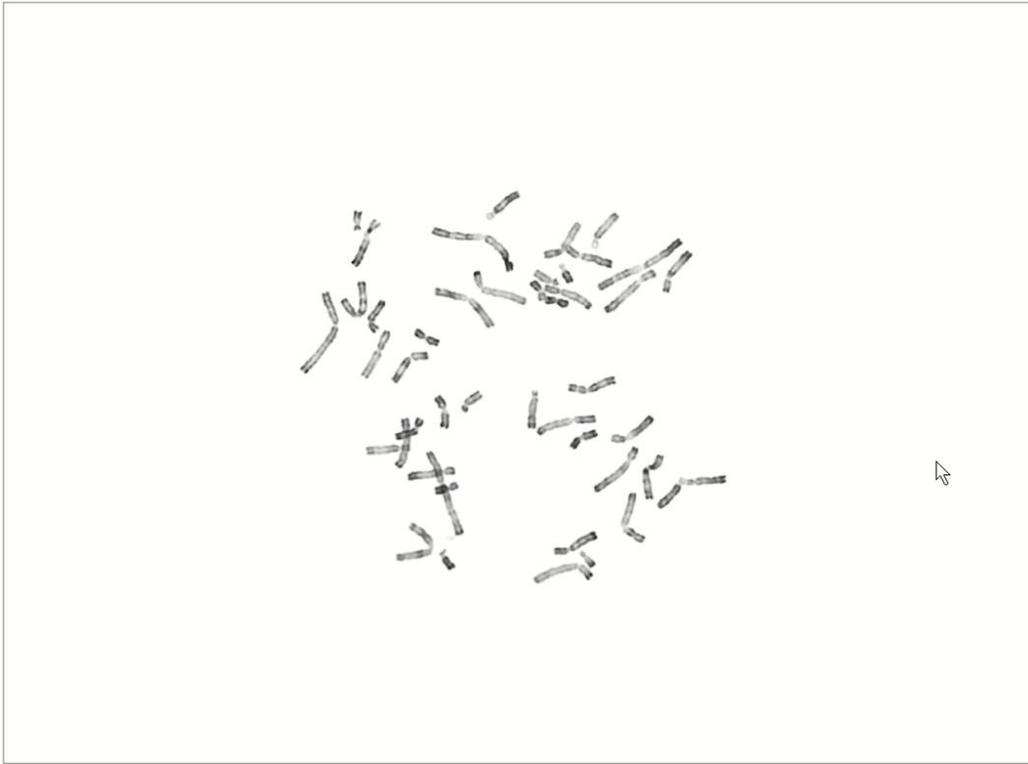
Ikaros

Données

Supprimer

Déplacer

Copier



Correction du fond

Seuil d'objets

Seuil Inférieur

Seuil supérieur

Coloration

Egalisation de l'histogramme

Ajuster puissance de filtre

Effacer Fond

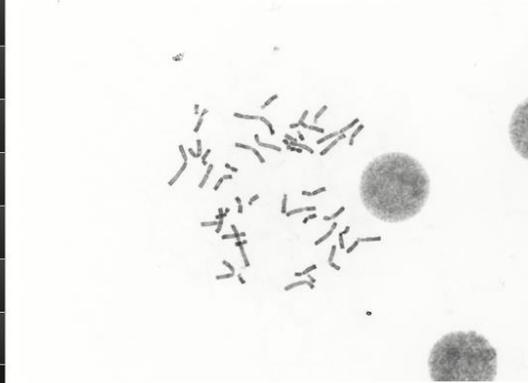
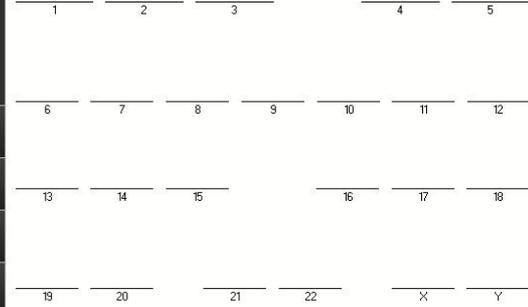
Menu primaire



Global-Neon

FD

RTest



231110833

◀ 055 ▶

◀ A ▶

44

06

-3463

1051

OID:51

A

Quiz !



Quiz !



1



2



3



4



5



6



7



8



9



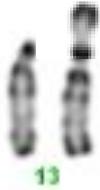
10



11



12



13



14



15



16



17



18



19



20



21



22



X



Y

Cytogénétique

- 95 % = Trisomie 21 libre
 - 47,XY,+21 ou 47,XX,+21
 - Le plus souvent homogène, rarement en mosaïque (2% des cas)
- 5% = Trisomie 21 non libre
 - C'est une translocation robertsonienne dans 95% des cas
 - 60% = translocation entre les grands acrocentriques (chromosomes 13, 14, 15) et le chromosome 21. Deux fois sur trois, il s'agit d'une translocation (14;21). Dans 50% c'est une translocation *de novo*.
 - 40% = translocation entre les petits acrocentriques (chromosomes 21, 22) et le chromosome 21. Dans 80% des cas, il s'agit d'une translocation (21 ; 21). Dans 95% des cas c'est une translocation *de novo*.

Conseil génétique

- Importance de la mécanique chromosomique pour le conseil génétique.
- Trisomie 21 libre et homogène
 - Accident le plus souvent méiotique
 - Risque de récurrence estimé à 1%
- Trisomie 21 par translocation
 - Importance de l'étude des caryotypes parentaux
 - Risque de récurrence variable pouvant aller jusqu'à 100%

Pourquoi ?

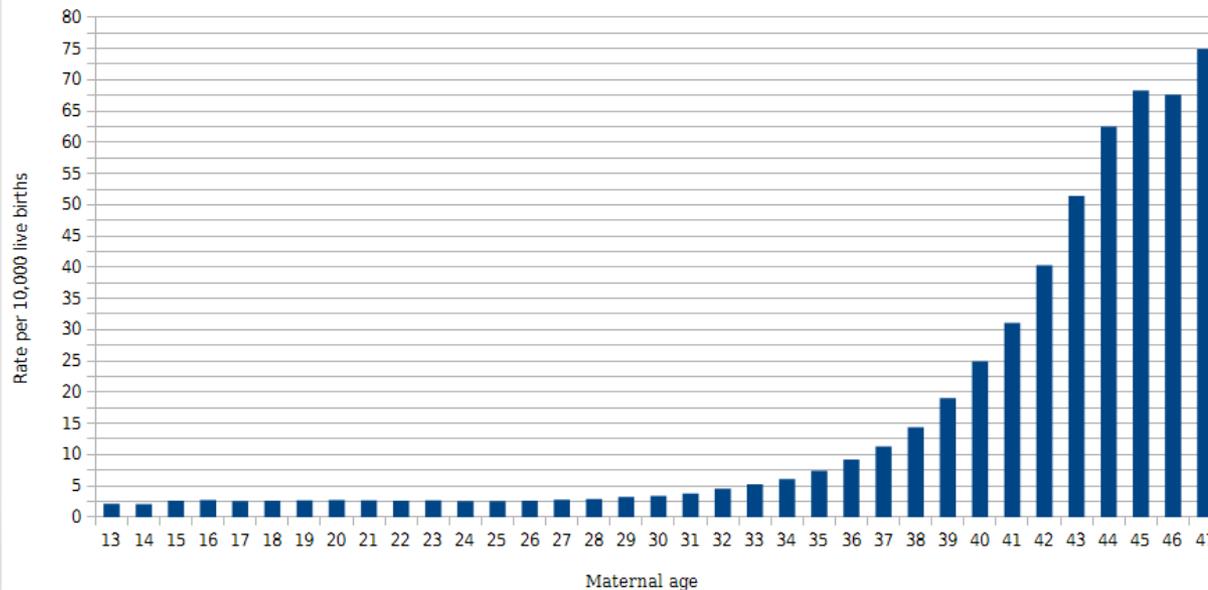
- Maladie chromosomique la plus fréquente
- 1° cause de déficience intellectuelle
- Diagnostic possible en période anténatale
- Intérêts économiques : santé publique

Age maternel

Age maternel	Risque	Age maternel	Risque
20	1/1537	32	1/739
21	1/1518	33	1/658
22	1/1495	34	1/532
23	1/1465	35	1/427
24	1/1427	36	1/344
25	1/1379	37	1/273
26	1/1320	38	1/214
27	1/1249	39	1/166
28	1/1165	40	1/128
29	1/1070	41	1/73
30	1/965	42	1/55
31	1/853		

Maternal age-specific live birth prevalence of Down's syndrome
United States 1990-2010

Source: National Vital Statistics System



Clarté nucale

- Petite zone de densité liquidienne physiologique entre la peau et les plans profonds musculo squelettiques, mesurée sur l'échographie T1, sur une coupe de profil.
- Elle tend à diminuer après le T1 et à rentrer dans la norme, même chez les foetus T21.
- Plus elle est grande, plus il y a de risque que le foetus ait une pathologie (T21 et autres...).
- Mesure à faire entre 11 et 13 SA + 6 J ou sur un foetus ayant une LCC entre 45 et 84 mm, à l'endroit le plus épais.
- Elle est normalement inférieure à 3 mm.

Clarté nucale

- Une fine ligne se dissocie de la paroi postérieure du fœtus, délimitant une zone hypoéchogène (noire). Si celle-ci est trop large, on parle d'hyperclarté nucale.



Score de Herman

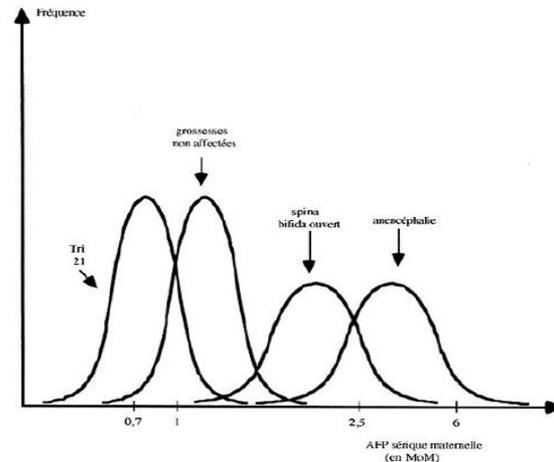
Critères majeurs	
2 points	0 point
Coupe sagittale stricte.	Coupe oblique : <ul style="list-style-type: none"> • la tête ou le rachis n'est pas visible ; • un globe oculaire ou un plexus choroïde visible.
Calipers correctement placés : le centre des calipers doit être positionné sur l'hyperéchogénicité au bord de la clarté nucale.	Calipers placés de façon incorrecte.
Continuité de la ligne hyperéchogène de la peau bien visible jusque le dos.	La ligne hyperéchogène de la peau visible au niveau de la nuque seulement.
Critères mineurs	
1 point	0 point
Image fœtale occupant au moins trois quarts de l'image échographique ; cependant, la tête et la zone ombilicale devant être au moins visibles.	Image fœtale occupant moins les trois quarts de l'image échographique.
Membrane amniotique visible.	Membrane amniotique non visible.
Tête fœtale en position neutre (indifférenciée).	Tête fœtale fléchie ou en hyperextension car une hyperflexion céphalique minimise la mesure de la clarté nucale et une hyperextension la majeure.

Hygroma colli



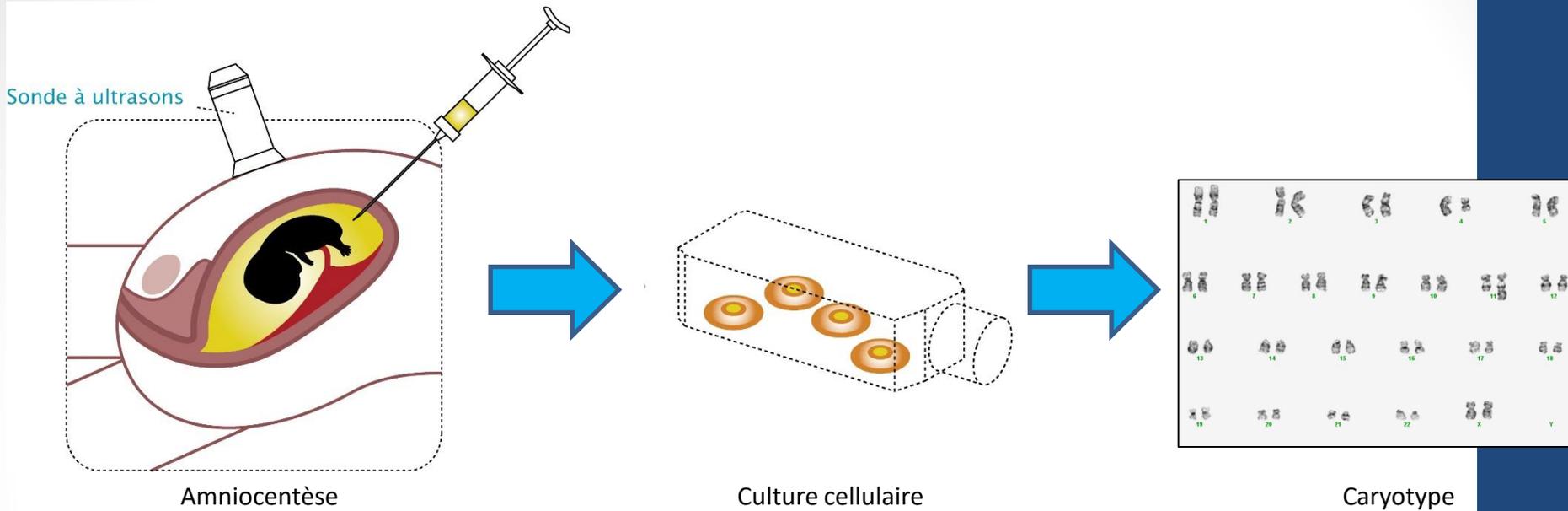
Calcul du risque : marqueurs

- Exprimés en MoM (multiple de la médiane)
 - Médiane : valeur centrale observée dans une population donnée ou 50^{ème} percentile
- Pour chaque marqueur : calcul d'un rapport de vraisemblance
 - Risque relatif d'appartenir à une population à risque ou non



- Logiciel prenant en compte l'âge maternel, le résultat des marqueurs sériques +/- la mesure de la clarté nucale
- Résultats exprimés en fraction : Risque = $1/x$

Dépistage Trisomie 21



Primum non nocere : pertes fœtales induites par les procédures invasives \approx **0,5%**.

➔ Identifier une population à risque pour caryotype

1.

Dépistage

- Idéalement : test **fiable, robuste, économique, innocuité**

Objectifs :

1. *Primum non nocere* : pertes fœtales induites par procédures invasives.
 2. Améliorer les performances du dépistage
- Risque de trisomie 21 corrélé à l'âge maternel
 - Age maternel ≥ 38 ans
 - Pondération de ce risque par :
 - Mesure échographique de la clarté nucale à l'écho T1
 - Marqueurs Sériques Maternels (MSM)
 - **1^{er} trimestre : PAPP-A + β hCG**
 - 2^{ème} trimestre : β hCG + α FP \pm uE3



Calcul de risque

Dépistage

	TERMINOLOGIE	PERIODE	marqueurs	Taux de détection
T1 + CN	Dépistage combiné du premier trimestre	11 à 13,6 SA	βhCG + PAPP-A	87% 5% de FP VPP = 4,5 %
T2 + CN	Dépistage séquentiel intégré	14 à 17,6 SA	βhCG ou hCG + AFP ou uE3	85% 5% de FP VPP = 1,2%
T2	Dépistage du second trimestre	14 à 17,6 SA	βhCG ou hCG + AFP ou uE3	80% 7% de FP

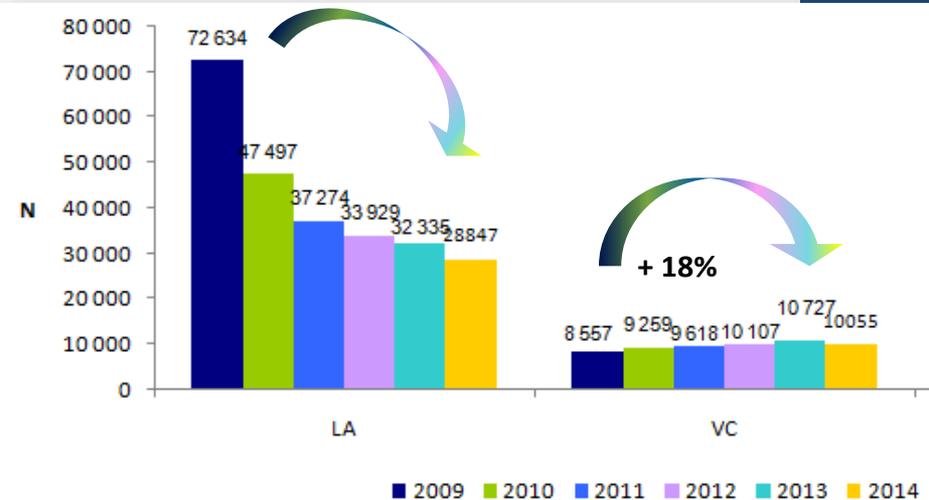
En pratique

- On informe sur l'existence d'un test de dépistage de la T21 (la femme enceinte/le couple décide).
- Pour la réalisation de ce dépistage :
 - Le médecin qui mesure la nuque à l'échographie T1 doit être validé pour cette mesure et être enregistré auprès d'un réseau de périnatalité, afin que le résultat soit pris en compte
 - Le laboratoire qui dose les MS doit également être habilité
 - Enfin, la patiente doit signer un consentement pour le dosage des MS, contresigné par le médecin prescripteur.
- Le seuil de positivité a été placé à 1/50 pour réaliser un caryotype, 1/1000 pour un test sur ADN libre circulant

Dépistage conventionnel



- En 2008 \approx 10% de grossesses avec geste invasif (risque de perte foetal = 0.5-1%)
- **Obligation d'information** sur le dépistage à toute femme enceinte
- La patiente décide à chaque étape de poursuivre ou non les investigations
- Réduction globale du nombre de prélèvements réalisés pour caryotype foetal depuis 2009 : - **52%**
- Valeur prédictive positive \approx **4%**



Le dépistage

- Taux de faux positif très important
- VPP : 4 %
 - 4 femme sur 100 inquiétées : T21
 - 96 femmes sur 100 inquiétées à tort
 - « Toute les femmes inquiétées » : prise de conscience d'une réalité (enfant non parfait)
- Rassurance « à tort »
 - 20 % foetus T21 non dépistés
 - Ne détecte pas les autres anomalies

En résumé

- Dépistage 1° trimestre : intégré / combiné
 - Age maternel
 - MSM 1° trimestre
 - Mesure de la clarté nucale
- Possibilité de « rattrapage »
 - MSM 2° trimestre : risque séquentiel « intégré »

Résultat

- Transmis par le médecin prescripteur
- Si risque $\geq 1/50$
 - Possibilité de proposer un **diagnostic**
 - Réalisation d'un **caryotype** foetal
 - Avis d'un **centre de diagnostic prénatal** agréé
 - Peut aboutir à une Interruption Médicale de Grossesse (**IMG**)

ADN libre circulant

THE LANCET

Early report

Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum

Y M Dennis Lo, Noemi Corbetta, Paul F Chamberlain, Vik Rai, Ian L Sargent, Christopher W G Redman, James S Wainscoat

1997 : Démonstration de la présence d'ADN « foetal » circulant dans le sang maternel de $T_{1/2} = 16$ minutes

- D'origine syncytiotrophoblastique
- Détectable dès 6SA
- Minoritaire dans le plasma maternel (< 20%)
- Fraction foétale augmentant au cours de la grossesse
- Fragments d'ADN discrètement plus courts que les fragments maternels
- Quantité faible
- Moitié du génome foetal commun avec le génome maternel
- En cas de T21 : chr21 supplémentaire d'origine maternelle dans 90% des cas.

Séquençage à haut débit

Nécessité de séquencer un très grand nombre de fragments d'ADN pour pouvoir détecter une sur-représentation du chromosome 21 par calcul statistique.

1. Séquençage Génome Entier

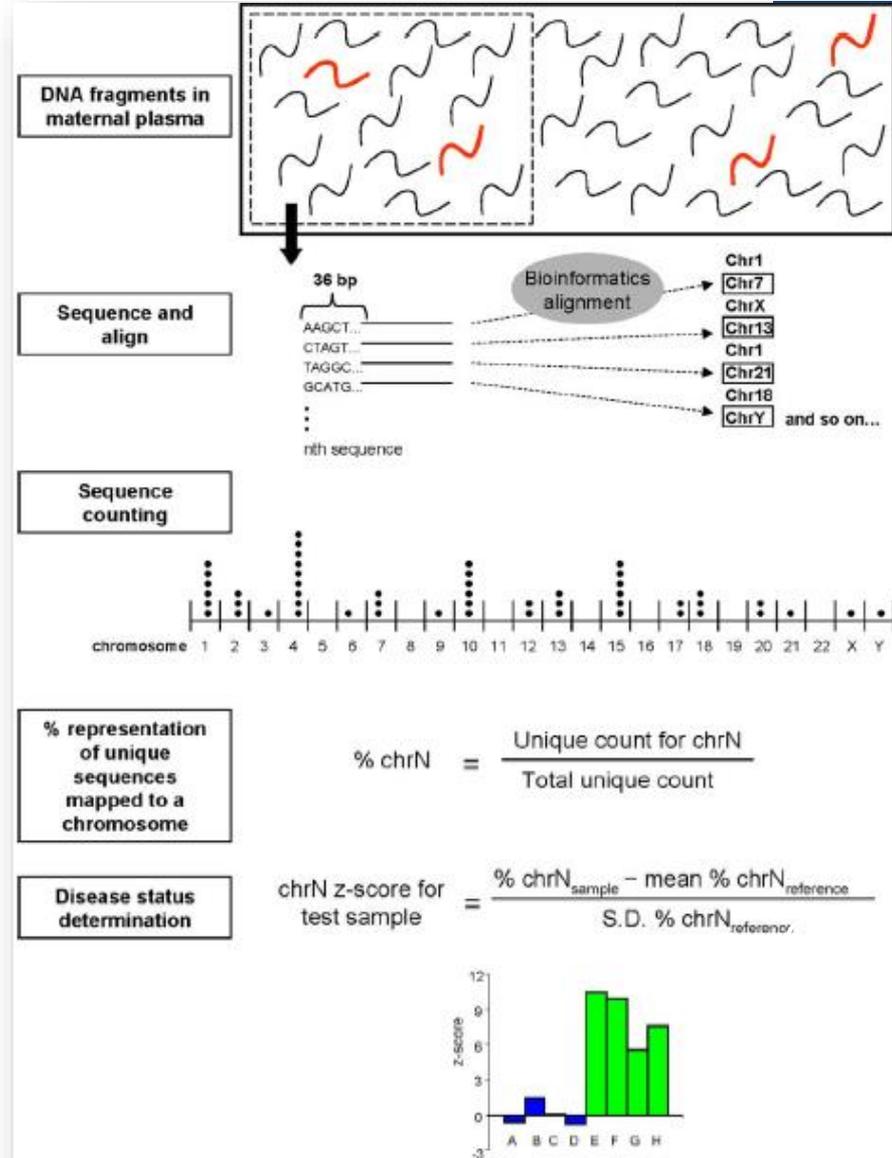
Profondeur = 0,1-0,2x

2. Alignement sur génome de référence

3. Calcul statistique

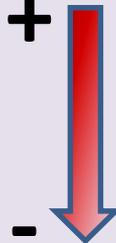
Noninvasive prenatal diagnosis of fetal chromosomal aneuploidy by massively parallel genomic sequencing of DNA in maternal plasma

Rossa W. K. Chiu^{a,b}, K. C. Allen Chan^{a,b}, Yuan Gao^{c,d}, Virginia Y. M. Lau^{a,b}, Wenli Zheng^{a,b}, Tak Y. Leung^e, Chris H. F. Foo^f, Bin Xie^g, Nancy B. Y. Tsui^{a,b}, Fiona M. F. Lun^{a,b}, Benny C. Y. Zee^f, Tze K. Lau^g, Charles R. Cantor^{a,1}, and Y. M. Dennis Lo^{a,b,1}



Performances des tests sur ADN libre circulant = DPNI

Aneuploïdie		Sensibilité	Spécificité
Trisomie 21	+	99,2%	99,9%
Trisomie 18		96,3%	99,8%
Trisomie 13	-	91%	99,8%
Monosomie X		90%	99,8%

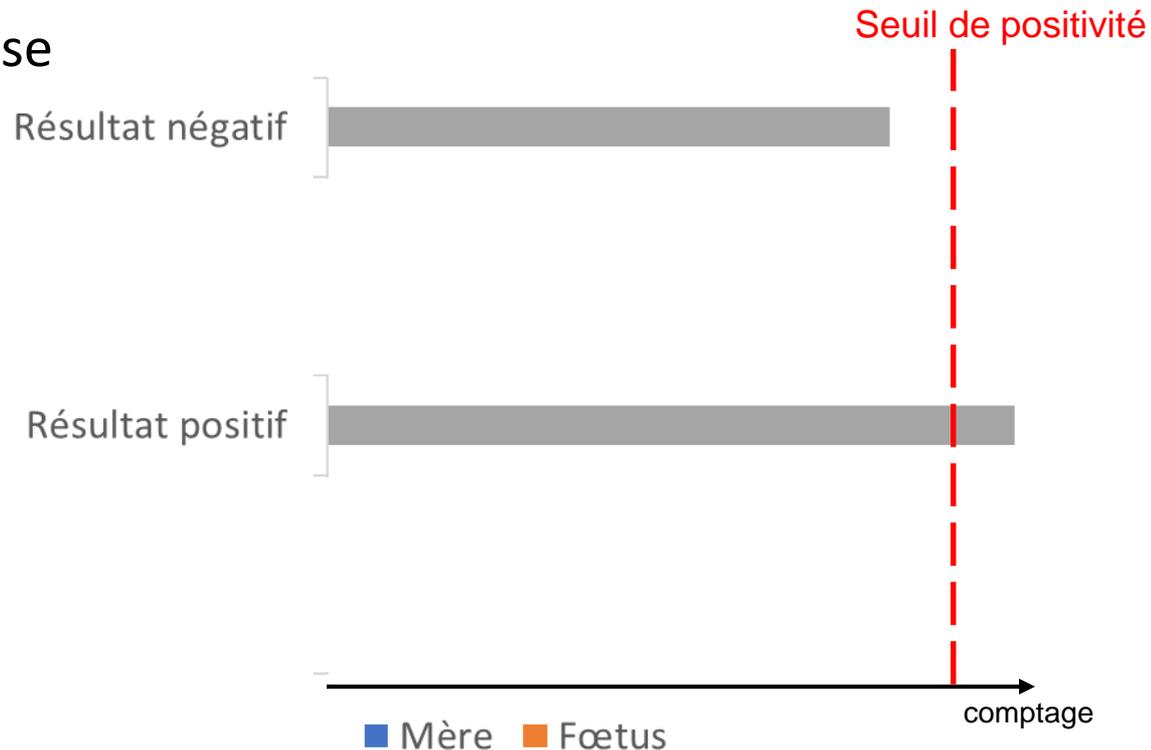


- Pas de diagnostic de certitude : test de **dépistage**
 - confirmation par **caryotype foetal si positif**
- Les performances **dépendent du chromosome** étudié
- Taux d'échec <1 %

Limites du test

Maternelles

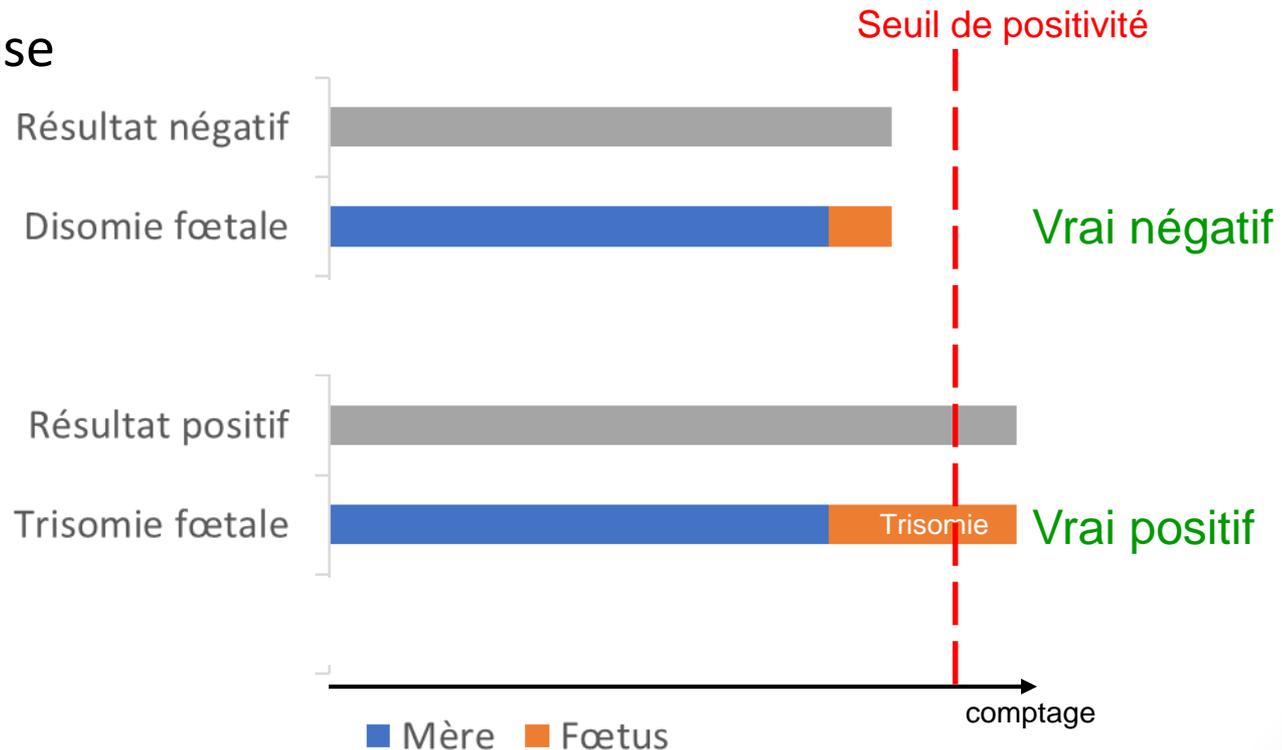
- « Anomalie » chromosomique maternelle
 - Constitutionnelle
 - Acquisie



Limites du test

Maternelles

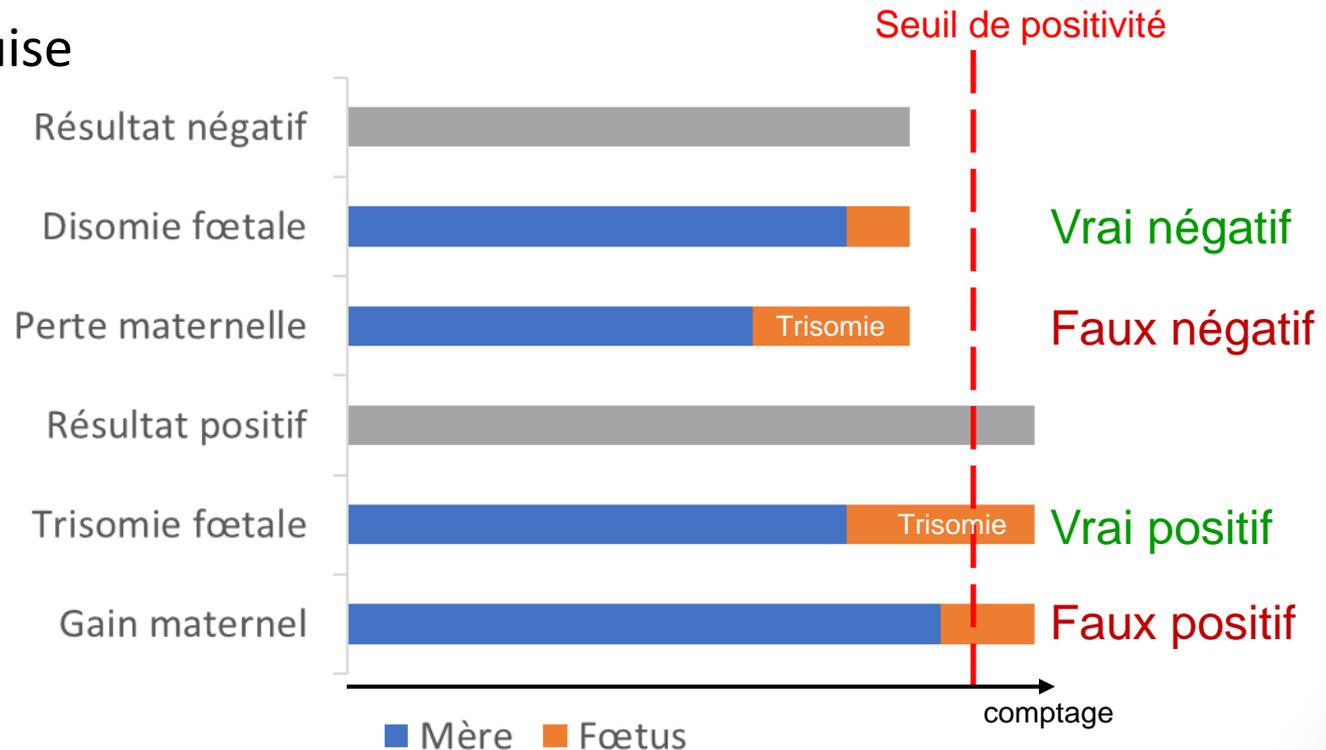
- « Anomalie » chromosomique maternelle
 - Constitutionnelle
 - Acquisie



Limites du test

Maternelles

- « Anomalie » chromosomique maternelle
 - Constitutionnelle
 - Acquisée



Limites du test

Maternelles

- « Anomalie » chromosomique maternelle

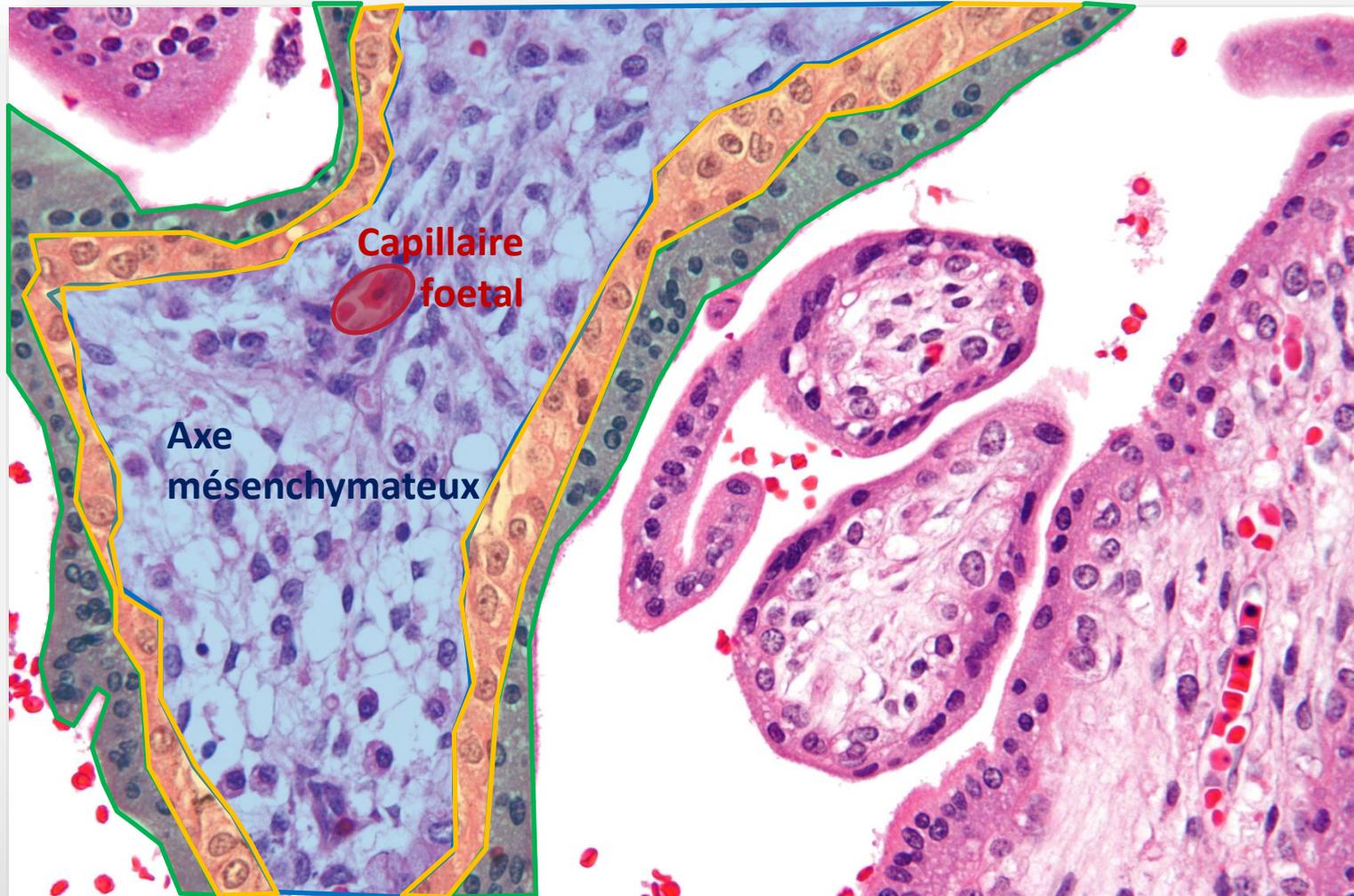
Placentaires

- Fraction fœtale trop faible → risque de faux négatif
- Mosaïque confinée au placenta : ADN étudié trophoblastique

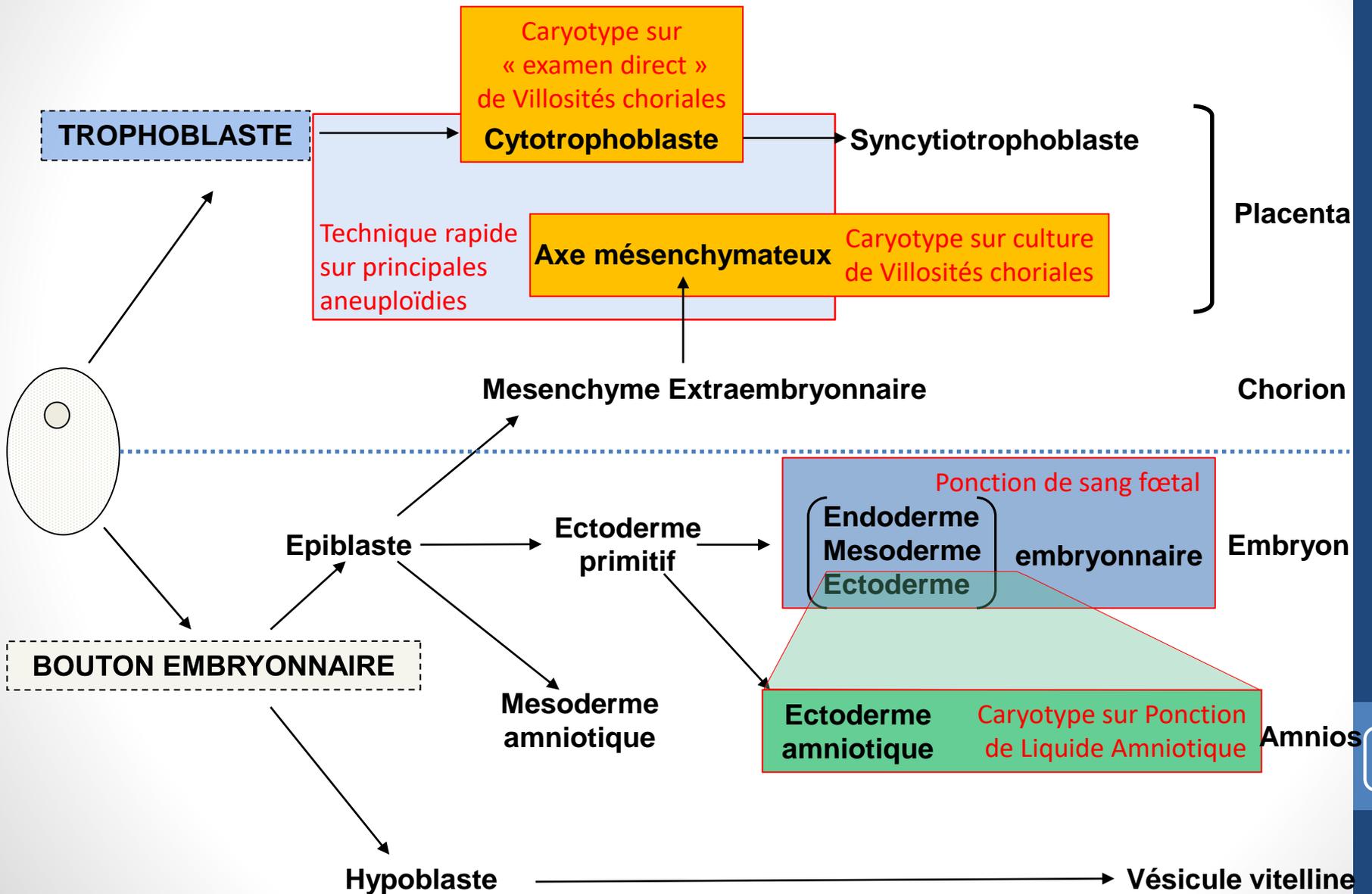
Histologie

Trophoblaste

Cytotrophoblaste Syncytiotrophoblaste



Origine embryologique



Et le DPNI ?

Grati et al., Prenatal Diagnosis, 2013 : fréquence = **1.7%** (768/44727)

	Type	Examen direct	Culture de Villosités choriales	Amniocytes	DPNI	Fréquence
Mosaïque confinée au placenta	I	Anormal	Normal	Normal	Faux +	34,76% (267/768)
Mosaïque confinée au placenta	II	Normal	Anormal	Normal	Vrai -	43,09% (334/768)
Mosaïque confinée au placenta	III	Anormal	Anormal	Normal	Faux +	9,89% (76/768)
Mosaïcisme foetal vrai	I	Anormal	Normal	Anormal	Vrai +	1,69% (13/768)
Mosaïcisme foetal vrai	II	Normal	Anormal	Anormal	Faux -	5,33% (41/768)
Mosaïcisme foetal vrai	III	Anormal	Anormal	Anormal	Vrai +	5,20% (40/768)

90%

10%

Estimation sur les observations existantes :

Faux + DPNI dû à une mosaïque confinée au placenta = 0,7 %

Faux – DPNI dû à un mosaïcisme foetal vrai = 0,09 %

Limites du test

Maternelles

- « Anomalie » chromosomique maternelle

Placentaires

- Fraction fœtale trop faible → risque de faux négatif
- Mosaïque confinée au placenta : ADN étudié trophoblastique

Calcul

- Erreur statistique

Limites du test

Maternelles

- « Anomalie » chromosomique maternelle

Placentaires

- Fraction fœtale trop faible → risque de faux négatif
- Mosaïque confinée au placenta : ADN étudié trophoblastique

Calcul

- Erreur statistique

→ Confirmation de tout résultat positif

EVOLUTION

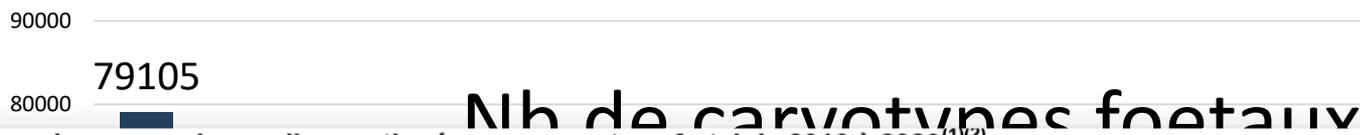
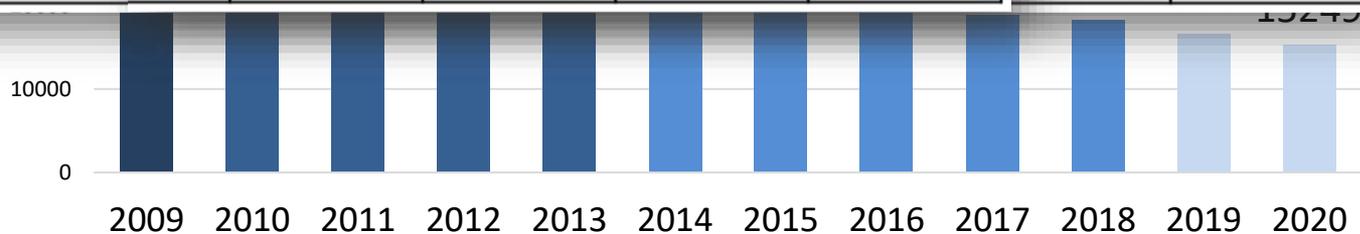


Tableau DPN10. Anomalies chromosomiques diagnostiquées par caryotype fœtal de 2016 à 2020⁽¹⁾⁽²⁾

Nombre d'anomalies diagnostiquées	2016	2017	2018	2019	2020	2019	2020	2021	2022
T21 ⁽³⁾	1910	1967	1979	1930	2045	1930	2045	2199	1971
T18	719	664	677	653	644	653	644	649	583
T13	277	251	271	291	254	291	254	274	276
Syndrome de Turner ⁽⁴⁾	291	255	280	274	247	274	247	286	225
Autres dysgonosomies	104	92	79	72	51	72	51	84	70
Tri et Tétraploïdies ⁽⁵⁾	152	115	119	132	138	132	138	151	132
Autres anomalies déséquilibrées ⁽⁶⁾	470	467	436	450	405	450	405	500	540
Total anomalies déséquilibrées	3923	3811	3841	3830	3799	3830	3799	4154	3810
Anomalies équilibrées	418	392	377	367	328	367	328	316	317
Total anomalies	4341	4203	4218	4169	4112	4169	4112	4459	4114
Total fœtus avec résultat rendu	24496	18824	18217	16596	15226	16596	15226	15406	13804



Bilan Agence de Biomédecine 2021

1^{er} trimestre de la grossesse : proposition de dépistage de la trisomie 21

HAS
2019

> échographie + prise de sang + âge → calcul du risque

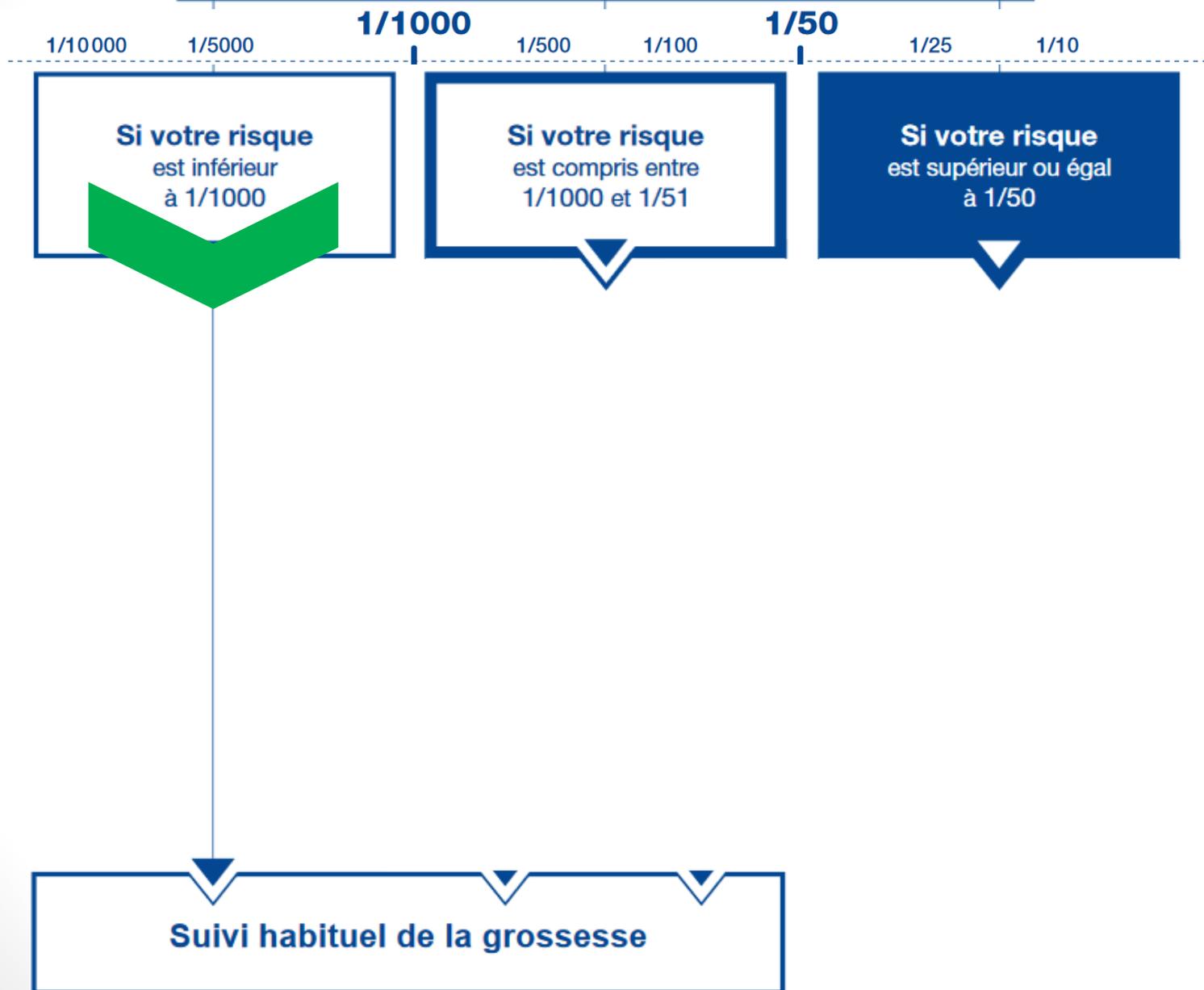


Suivi habituel de la grossesse

1^{er} trimestre de la grossesse : proposition de dépistage de la trisomie 21

HAS
2019

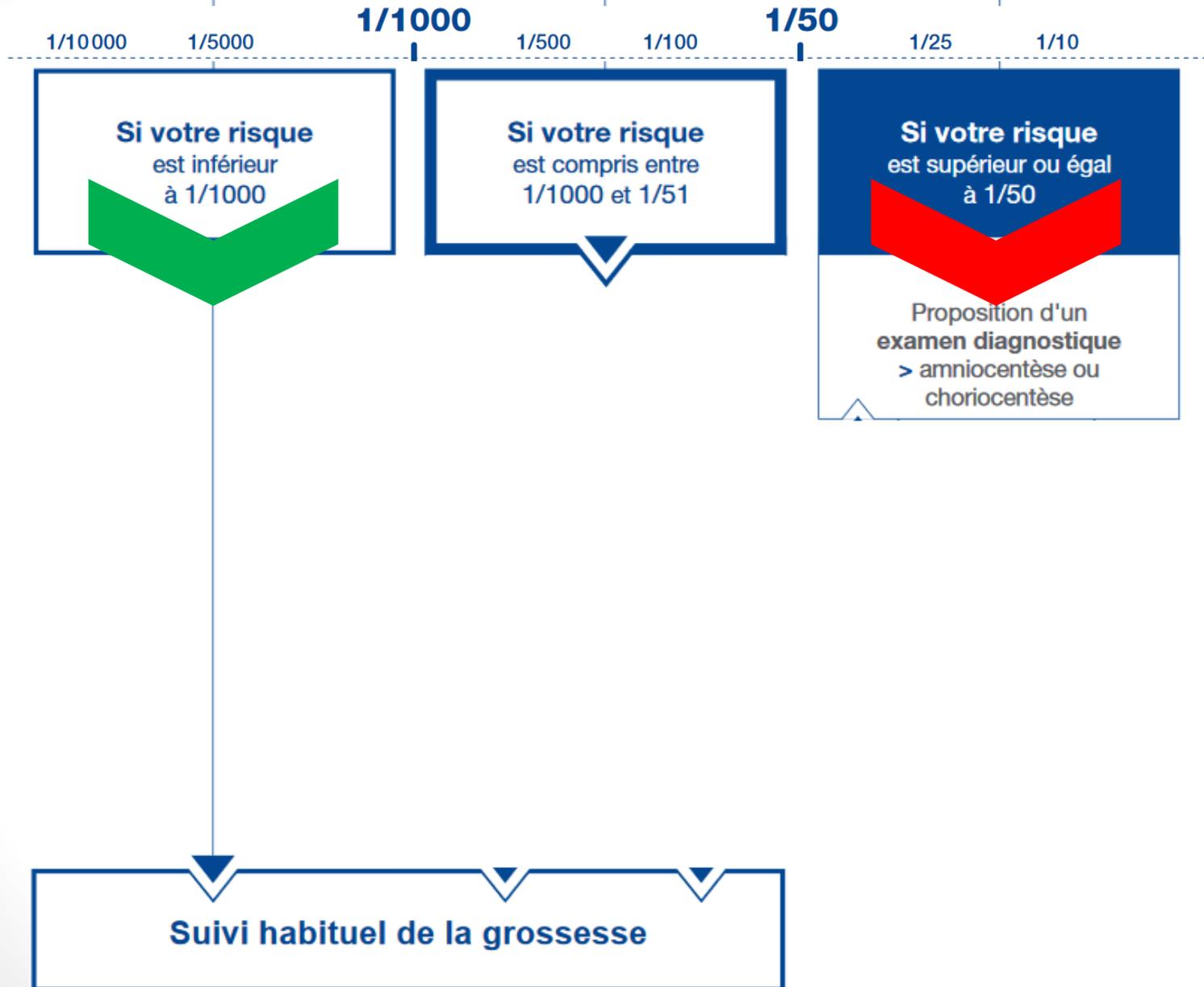
> échographie + prise de sang + âge → calcul du risque



1^{er} trimestre de la grossesse : proposition de dépistage de la trisomie 21

HAS
2019

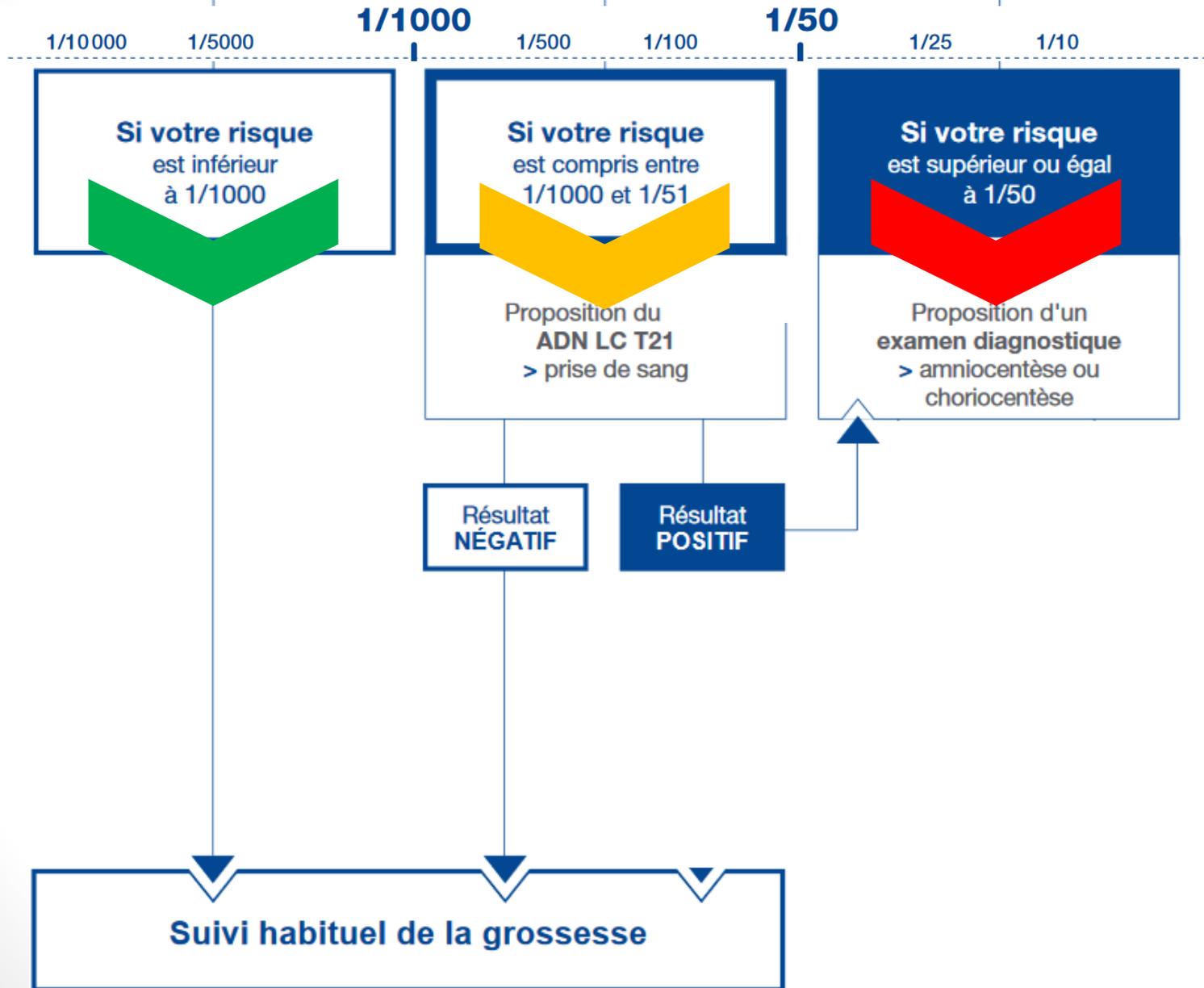
> échographie + prise de sang + âge → calcul du risque



1^{er} trimestre de la grossesse : proposition de dépistage de la trisomie 21

HAS
2019

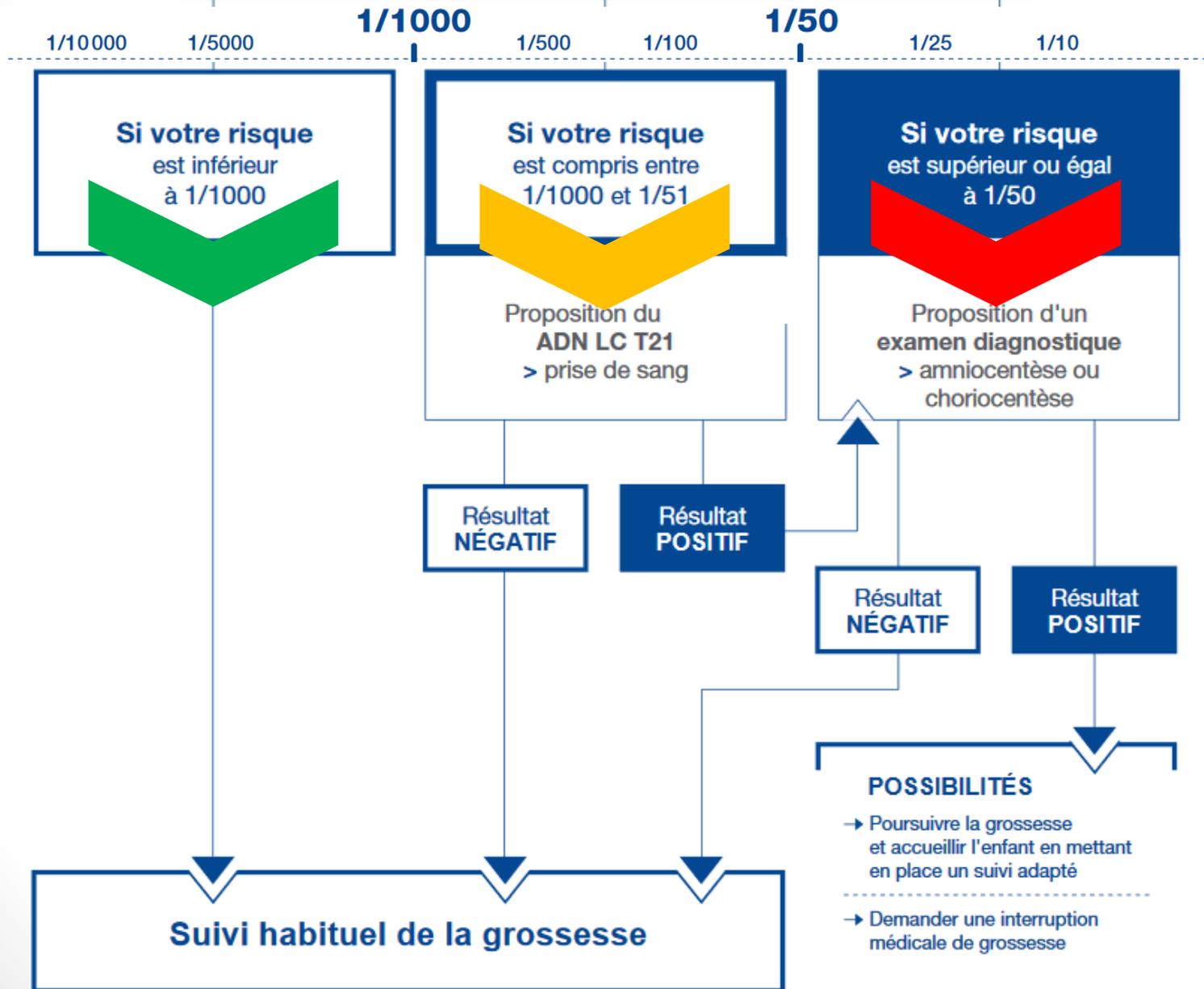
> échographie + prise de sang + âge → calcul du risque



1^{er} trimestre de la grossesse : proposition de dépistage de la trisomie 21

HAS
2019

> échographie + prise de sang + âge → calcul du risque



1^{er} trimestre de la grossesse :
proposition de dépistage de la trisomie 21

> échographie + le sang + âge → calcul du risque

HAS
2019

Attention !

La présence d'anomalie(s)
échographique(s) est une
contre-indication au dépistage.

Si votre risque
est supérieur ou égal
à 1/50

Proposition d'un
examen diagnostique
> amniocentèse ou
choriocentèse

Résultat
NÉGATIF

Résultat
POSITIF

POSSIBILITÉS

- Poursuivre la grossesse
et accueillir l'enfant en mettant
en place un suivi adapté
- Demander une interruption
médicale de grossesse

Suivi habituel de la grossesse

Signes d'appel échographique

T21

- Malformations cardiaques: CAV(VPP: 75%); CIA, CIV(15%); tétralogie de Fallot(9%).
- Malformations digestives: sténose duodénale (VPP: 30%); atrésie de l'œsophage(8%).
- Petits signes :
 - nuque épaisse,
 - écartement des orteils,
 - pyélectasie,
 - angle iliaque large,
 - humérus court, fémur court,
 - hypoplasie de la deuxième phalange du cinquième doigt.
 - hypoplasie des os propres du nez
 - ...

En pratique

- Prélèvement à partir de 12SA sur tubes BCT Streck®
- Attestation de **conseil génétique** et consentement signé
- Un résultat positif doit être confirmé sur un caryotype
 - Risque de faux positif
 - Mécanique chromosomique pour le conseil génétique
- Le test ne détecte pas les microdélétions, microduplications, les mutations géniques, les triploïdies.

Information

- Garantir une égalité d'accès au dépistage
 - Rôle de chaque praticien
 - Rôle de la Sécurité Sociale
- Permettre une décision éclairée
 - Connaître la trisomie 21
 - Connaître le risque des prélèvements invasifs
- Compréhension des probabilités ?
 - Connaître le dépistage
- Vraie autonomie décisionnelle ?
 - 6 % refusent les MSM (Seror Prenat Diag 2009)
 - >90% des patientes dépistées optent pour l'IMG

Prise de décision ?

PRENATAL DIAGNOSIS

Prenat Diagn 2010; **30**: 1086–1093.

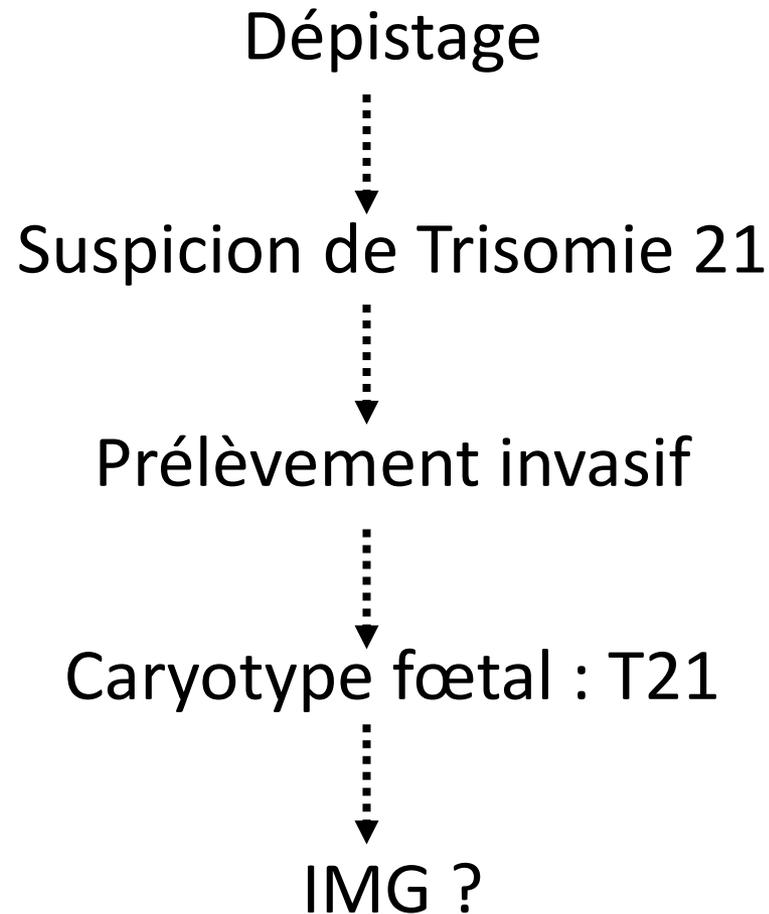
Published online 24 September 2010 in Wiley Online Library
(wileyonlinelibrary.com) DOI: 10.1002/pd.2616

Women's attitudes to the successive decisions possibly involved in prenatal screening for Down syndrome: how consistent with their actual decisions?

Valerie Seror^{1,2*} and Yves Ville³

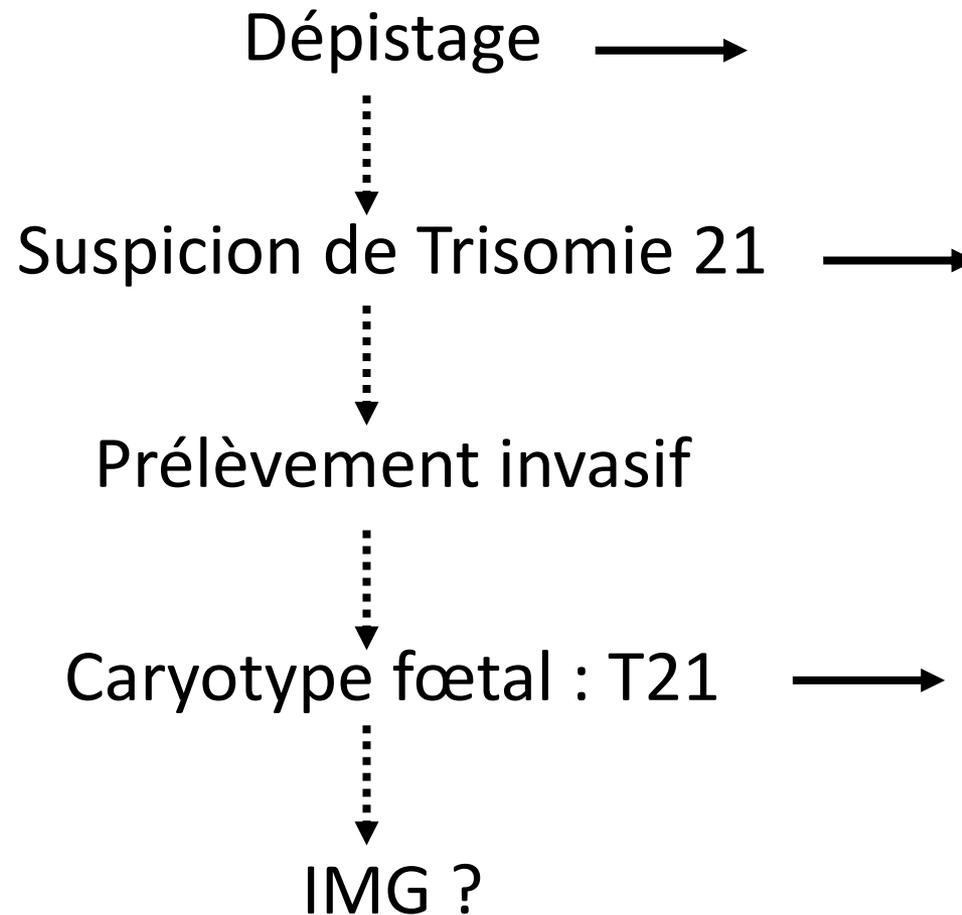
- 381 femmes ont renvoyé le questionnaire. La prise de décision doit être fondée sur
 - La décision d'IVG/IMG (32,8%)
 - Le risque de fausse couche (30,2%)
 - L'obtention d'information (37,0%)

Parcours



Sortir du choix binaire : consentir ou refuser

Parcours

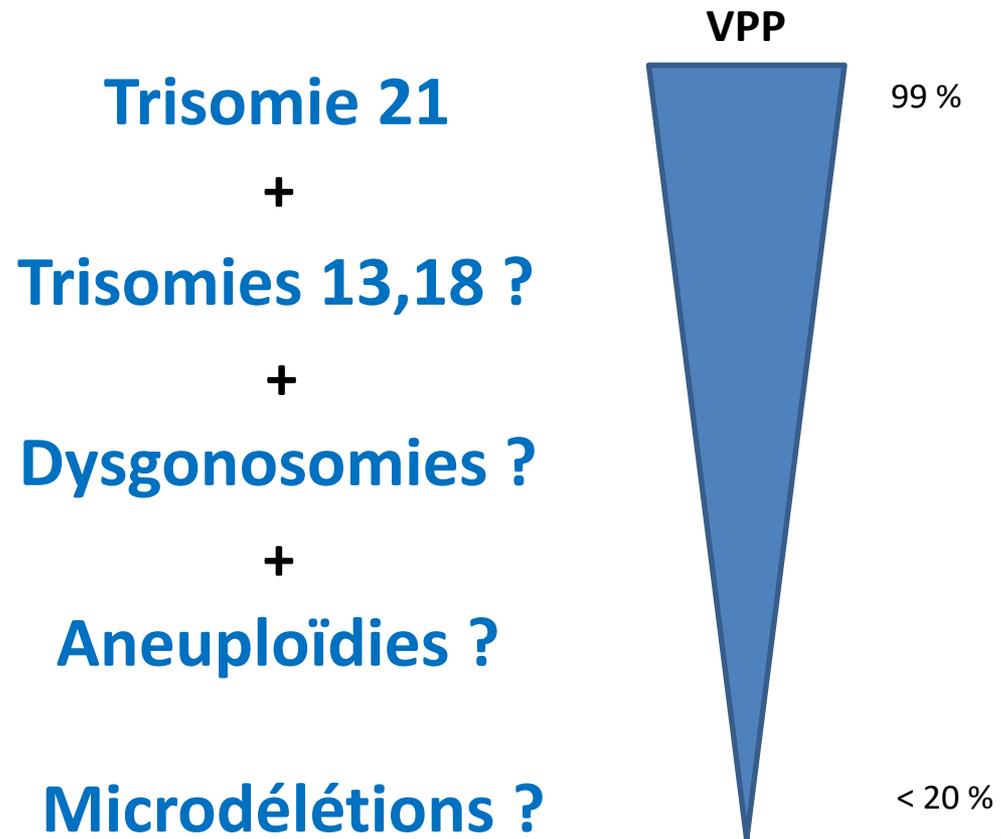


Sortir du choix binaire : consentir ou refuser

Marqueurs atypiques

MoM	<<0.1	< 0.25	1	> 2.5	5 - 10	> 10
PAPP-A	Cornelia de Lange	T18 FCS, MFIU, risque PE T21		Isolée : RAS		
CAT	Signes écho spécifiques	Écho suppl signes ++ biométrie + DPNI si risque > 1/1000		Jumeau évanescent ? Si oui Faire dépistage T2 car sous estimation du risque		
Beta Libre		T18 MFIU triploïdie		T21 Idiopathique	T21 Idiopathique	T21 Triplôïdie Insuff rénale maternelle T2 Môle, choriocarcinome, T16 confinée au
CAT		Écho suppl signes ++ biométrie		+ DPNI si risque > 1/1000	Écho suppl Doppler, biométrie	Prélèvement de contrôle : cinétique Si persistance : avis CPDPN (BT ? Écho orientée) Patiente « à risque obstétrical »
AFP	Déficit congénital : sans conséquence maternelle ou fœtale	T18 T21		80% saignements fœto-maternels DFTN ouvert DFPA Épidermolyse bulleuse, syndrome néphrotique finlandais (très	MFIU	Tumeur maternelle
CAT	À vérifier sur un nouvel échantillon	Écho suppl signes ++ biométrie + DPNI si risque > 1/1000		Écho suppl : si normale, prélèvement de contrôle AFP: cinétique d'évolution à 3-6 semaines Si persistance : avis CPDPN, discuter PLA causes rares Patiente « à risque obstétrical »		

Ce qui est proposé

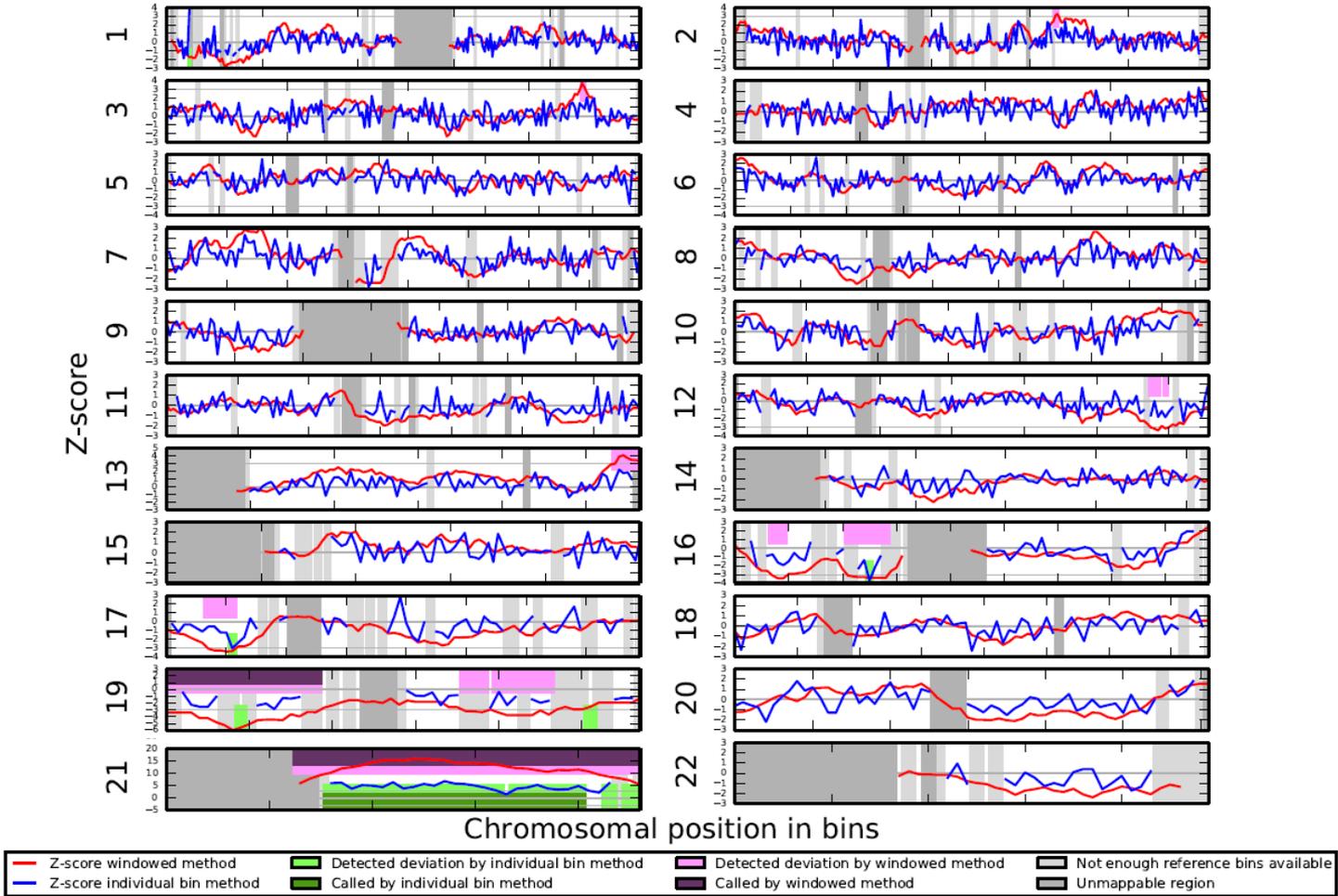


Résultat du dépistage sur ADNic ⁽³⁾		T21	T18	T13	Dysgonosomie	Autre anomalies déséquilibrés	Anomalie équilibrées	Absence d'anomalie	Total
2023	Négatif	4	2	2	4	26	6	348	393
	T21	727	2	0	2	4	3	98	838
	T13	0	1	33	0	2	0	57	96
	T18	0	122	0	1	4	1	49	181
	Autre anomalie déséquilibrée ⁽⁴⁾	1	1	0	3	29	0	103	142
	Non exploitable	0	0	0	0	2	0	35	44
	Inconnu	21	1	0	0	2	0	10	42

	VPP
T21	86,7%
T18	67%
T13	34,4%
Autre déséquilibre	20%

Analyse de tout le génome

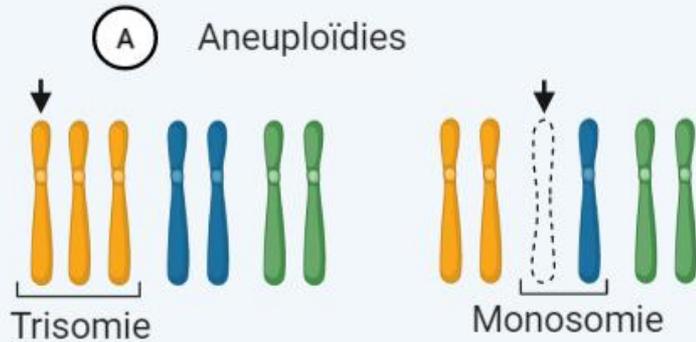
WiseCondor



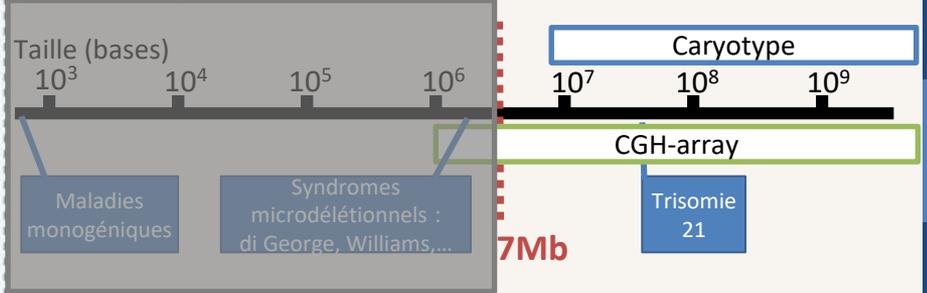
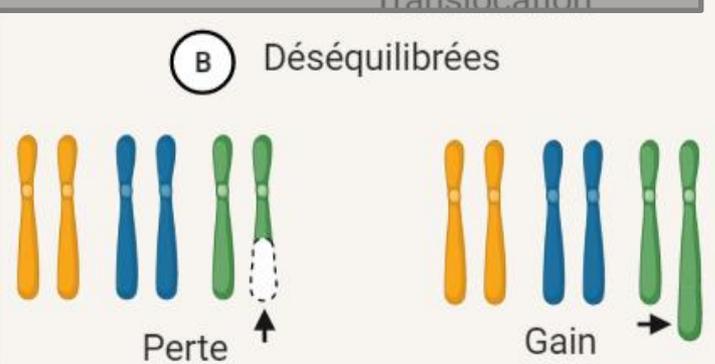
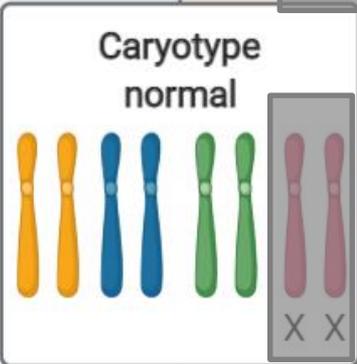
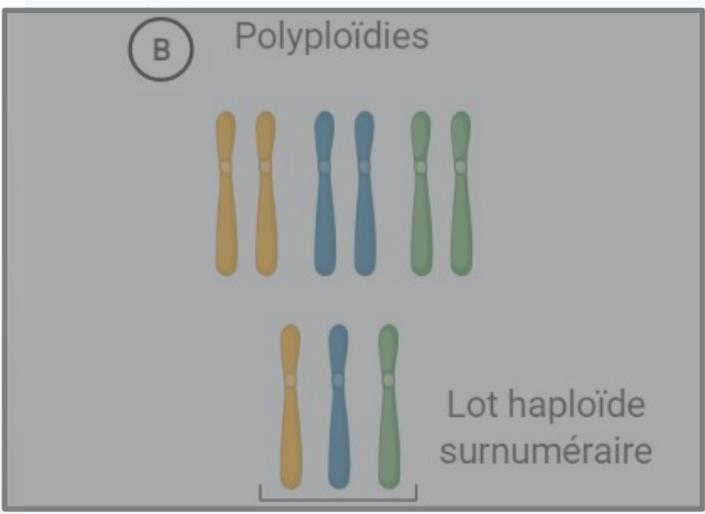
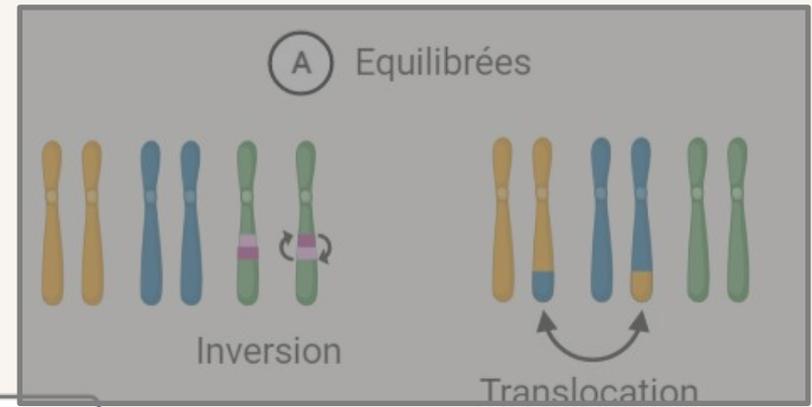
Anomalies Détectables / Non détectables

détectables

ANOMALIES DE NOMBRE



ANOMALIES DE STRUCTURE

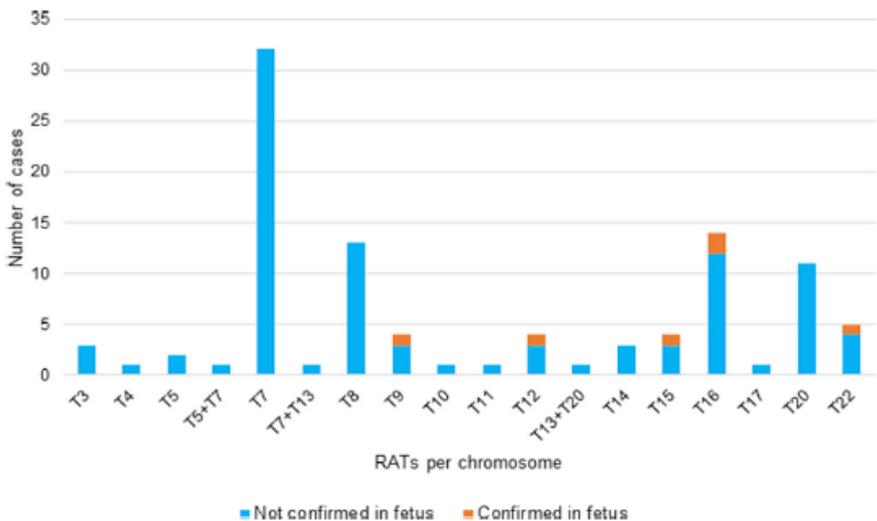


Anomalies maternelles 

1) Rares Trisomies Autosomiques (RAT)

TRIDENT-2: National Implementation of Genome-Wide Non-Invasive Prenatal Testing as a First-Tier Screening Test in the Netherlands

Karuna R.M. van der Meij, 2019 

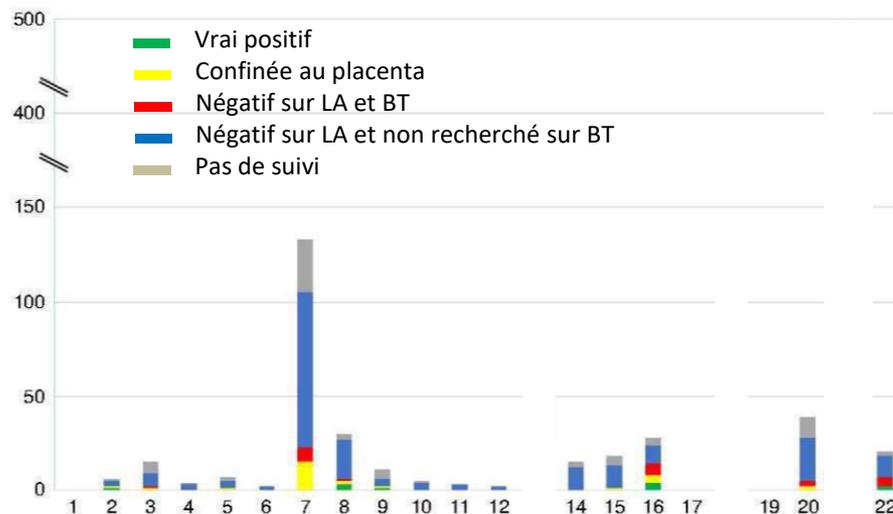


Toutes RAT : VPP = 6% (6/102)

ARTICLE

Outcome of publicly funded nationwide first-tier noninvasive prenatal screening

Van den Bogaert et al. 2021 

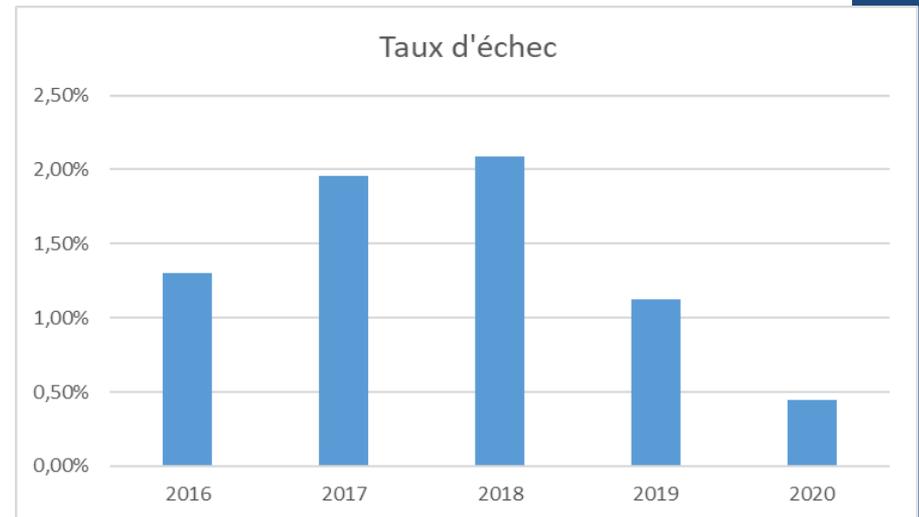
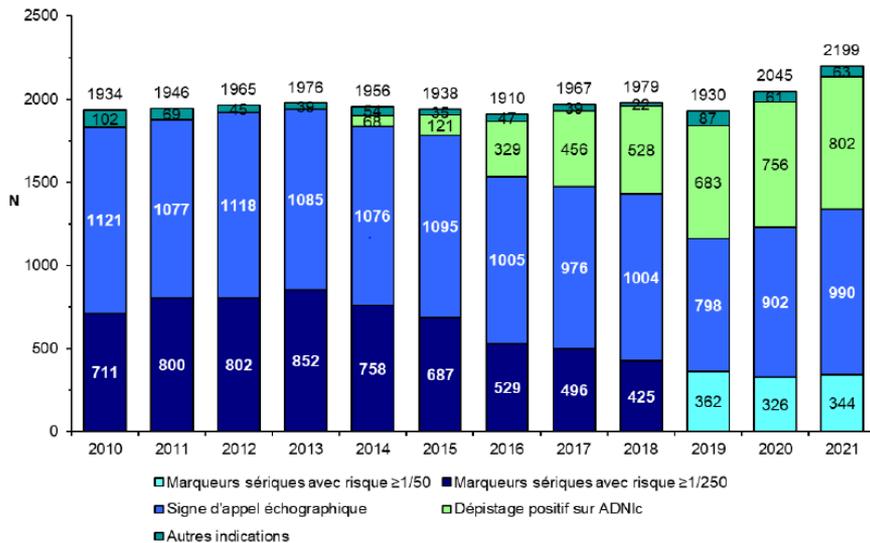


Toutes RAT : VPP = 4,1% (11/266)

Extension :

Ne pas interférer avec le dépistage de la T21

Figure DPN6. Evolution du nombre de trisomies 21 diagnostiquées selon l'indication de 2010 à 2021



Examens basés sur l'ADN libre circulant réalisés dans le cadre du dépistage de la trisomie 21

Opportunité du repérage d'autres anomalies chromosomiques

Validé par le collège le 26 septembre 2024

La HAS recommande :

- De proposer aux femmes répondant aux conditions de l'arrêté du 14 décembre 2018, la recherche d'anomalies chromosomiques compatibles avec une grossesse évolutive et susceptibles d'entraîner des conséquences fœtales ou obstétricales d'une particulière gravité. En l'état actuel des connaissances et au regard des prévalences de l'atteinte fœtale et des conséquences connues d'une atteinte placentaire, les anomalies répondant à ces critères sont les trisomies 2, 8, 9, 13, 14, 15, 16, 18, 21 et 22 et les anomalies segmentaires non cryptiques.
- D'étendre les indications des examens par ADNfc aux situations suivantes :
 - en cas d'antécédent de grossesse avec aneuploïdie,
 - si un des parents est porteur d'une translocation robertsonienne impliquant un chromosome 13,
 - en cas de profil de marqueurs sériques maternels du premier trimestre évocateurs de trisomie 13 ou 18. Cette recommandation implique qu'une probabilité de T13 ou de T18 soit indiquée par les laboratoires à l'issue du dépistage combiné du premier trimestre ;
- Qu'une information compréhensible par les femmes enceintes¹ soit mise en place pour leur permettre une décision éclairée quant à la réalisation des examens de dépistage et de diagnostic ;
- Qu'une formation des prescripteurs soit prévue afin de garantir la qualité de l'information délivrée et l'autonomie des femmes dans la prise de décision, notamment dans le contexte d'augmentation du nombre d'anomalies dépistées ;
- Qu'un temps dédié à l'information sur le dépistage soit prévu dans le parcours de soins de la femme enceinte, en amont de la prescription de l'examen, avec une juste rémunération des praticiens. Les modalités d'informations des femmes enceintes seront définies par l'ABM. Cela implique une adéquation des moyens humains et financiers dédiés à la mise en œuvre et au suivi de l'extension du dépistage des anomalies chromosomiques.

Avenir

- Etude des cellules fœtales dans le sang maternel
 - Entre 6 et 16 SA (de préférence entre 10 et 12 SA)
 - 10 ml de sang veineux périphérique maternel centrifugé,
 - Difficile, peu de développement
- Etude **ADN fœtale circulant** dans le sang maternel
 - diagnostic sexe : 6-8 SA
 - Développement du **DPN non invasif** +
 - Autres anomalies chromosomiques
 - Maladies monogéniques
- **Modification des pratiques** et de la formation médicale :
 - Dans les laboratoires de génétique
 - Pour les gynéco-obstétriciens



Questions ?

nicolas.chatron@chu-lyon.fr