



# DÉPISTAGE ET DIAGNOSTIC DE LA TRISOMIE 21 : PASSÉ, PRÉSENT, FUTUR

SÉMINAIRE SOCIÉTÉ DE PHARMACIE DE LYON



16/01/2025

N. CHATRON

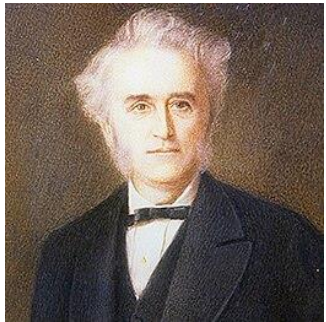
**HCL**  
HOSPICES CIVILS  
DE LYON



[www.chu-lyon.fr](http://www.chu-lyon.fr)

# AVANT LA TRISOMIE 21

## LE SYNDROME DE DOWN



*« un très grand nombre d’idiots congénitaux sont typiquement Mongols... Si on les met à côté, il est difficile de croire qu’[ils] ne sont pas, si on les compare entre eux, les enfants des mêmes parents ».*



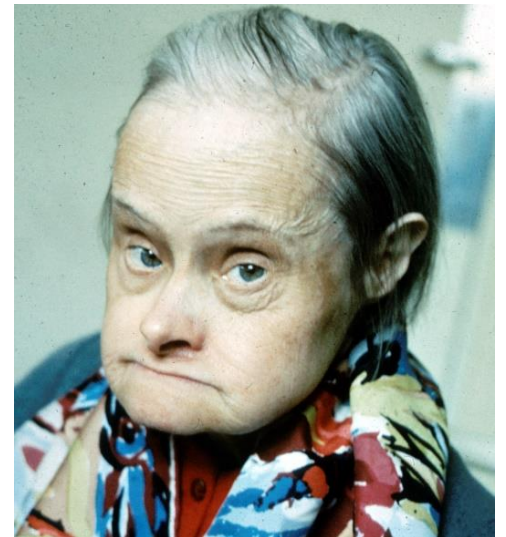
Figurine  
amérindienne  
XV<sup>ème</sup> siècle



Metropolitan Museum NYC

# PHÉNOTYPE

- Déficience intellectuelle constante
- Malformations viscérales
- Vieillesse prématurée
- Dysmorphie faciale



# TRISOMIE 21



No. d'ordre	SOUS DE MALADE	HISTORICAL ET SERVICE (date, consultation, etc.)	NATURE de l'analyse et indice (valeur en %)	RÉPONSE DU LABORATOIRE
①	Homme normal	Chirurgie	juillet 57 à Dec 57	46
②	Homme normal	Chirurgie	8/10/57 (4 tubes)	
③	[redacted]	♂ 13 ans	25 oct 57	
④	?	Thyroïde	26/12/57	normal
⑤	Fille normale	8 ans	1/2/58	
⑥	[redacted]	(Hylaris) (jeun)	4/2/58	infatigable
⑦	♂ normal C		3/58	
⑧	♂ normal D		28/6/58	
⑨	[redacted]	(13 mai)	22 Mai 58	Lehrer normal
⑩	[redacted]	(opuchone)	15 juin 58	normal 47%
⑪	♂ normal E		26 juin 58	46

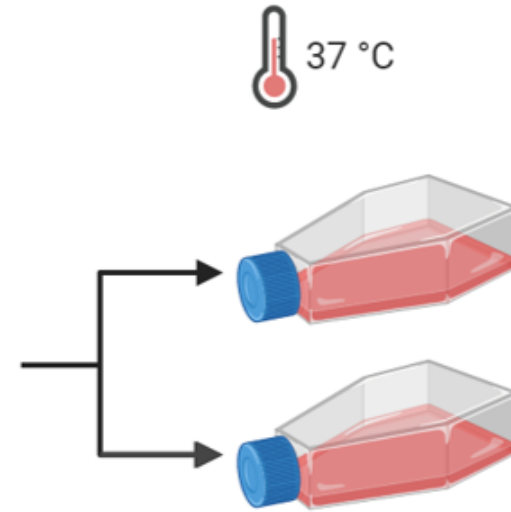
Paradise  
le 5 Nov 58

Ma chère Anne,  
Grand merci de votre lettre du 20, à laquelle je réponds avec un inexcusable retard - mais, moi!, je n'aute pas ici - dans une université loin du bruit, dans une ville où il n'y a rien à voir le travail devient un vice, faute d'alcool! Un récent mot de patients m'a signalé que vos dernières préparations ont fait l'admiration de moi, le grand tour norvégien - cela prouve que ce travail sout-aspère la qualité.

Paul & Marie 15/11/58

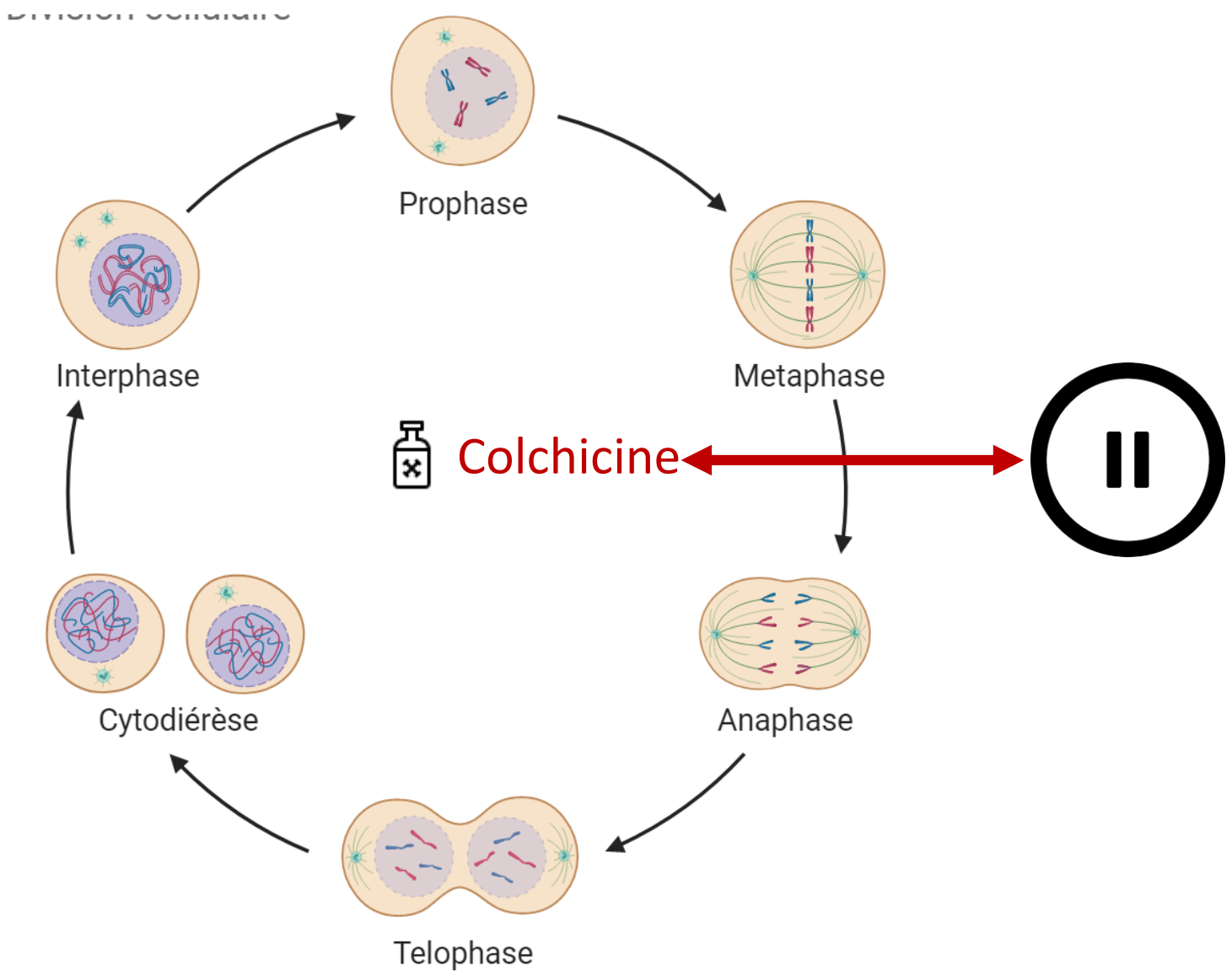
# Mise en culture

Milieu nutritif  
Antibiotiques



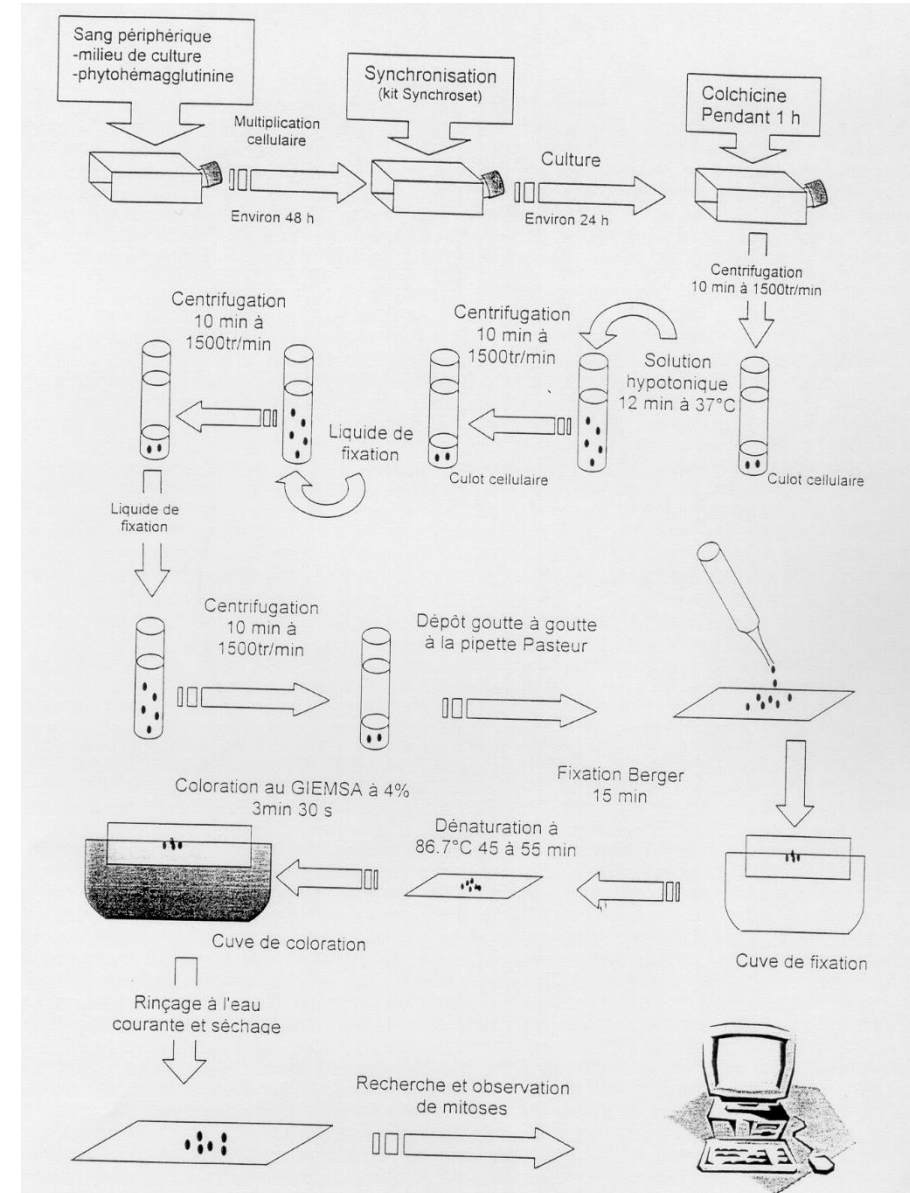
- Sang = leucocytes+++ = temps de culture « court » [48-96 heures]
- Prénatal [amniocytes/villosités choriales] = temps de culture « long » → 1- 3 semaines

# DIVISION CELLULAIRE



# CARYOTYPE

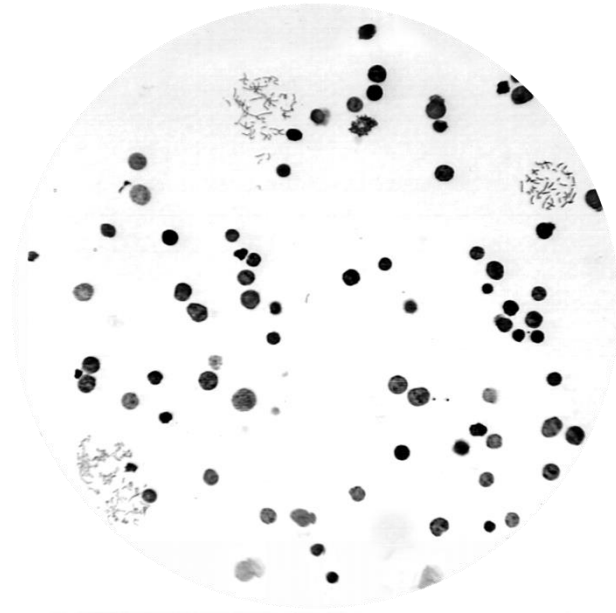
- Culture cellulaire  
(+examen direct pour les PVC)
- Blocage en métaphases
- Choc hypotonique
- Fixation
- Etalement
- Dénaturation
- Observation





Fluorescence  
microscope

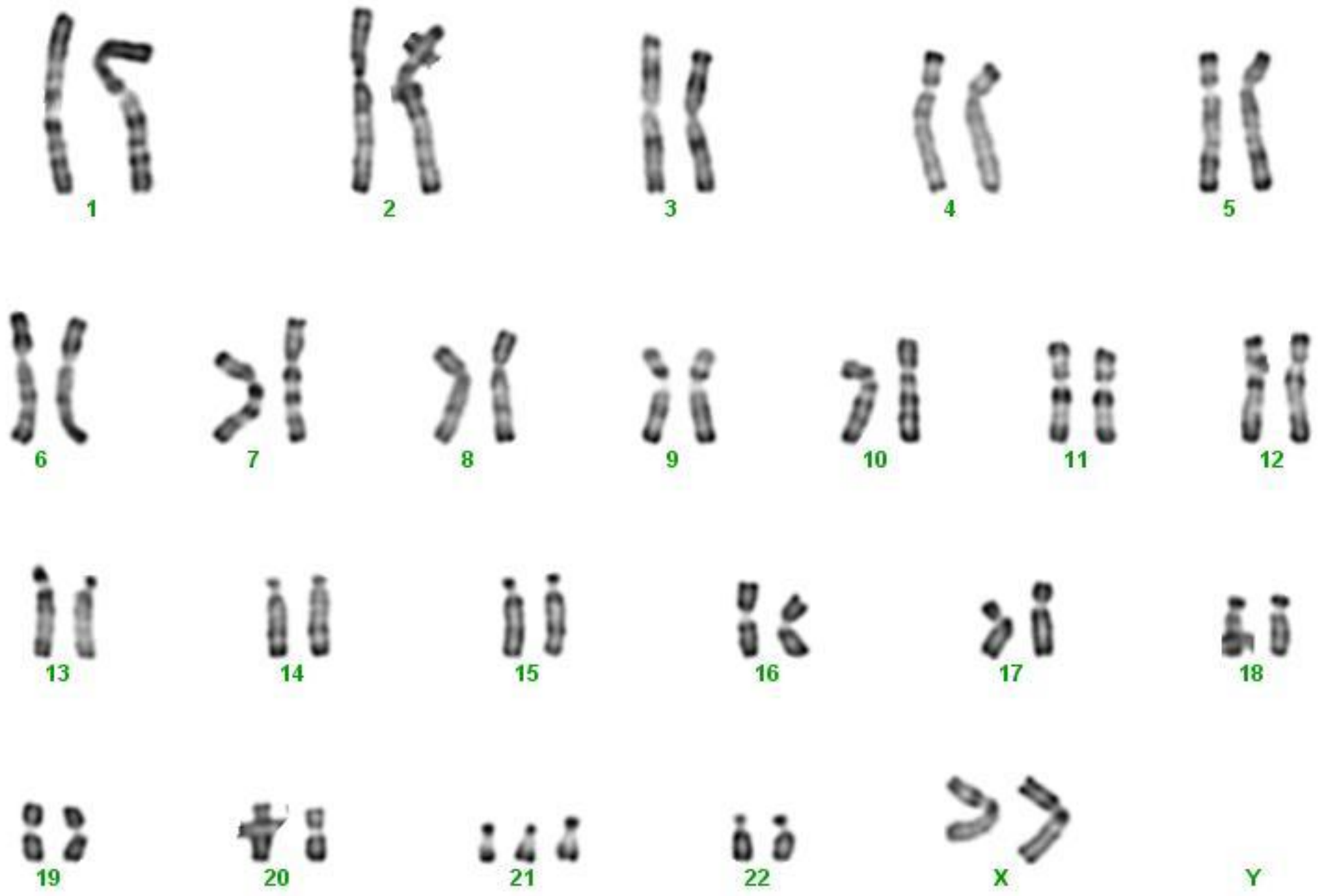
X 10



X 100







# DIAGNOSTIC PRÉNATAL



10

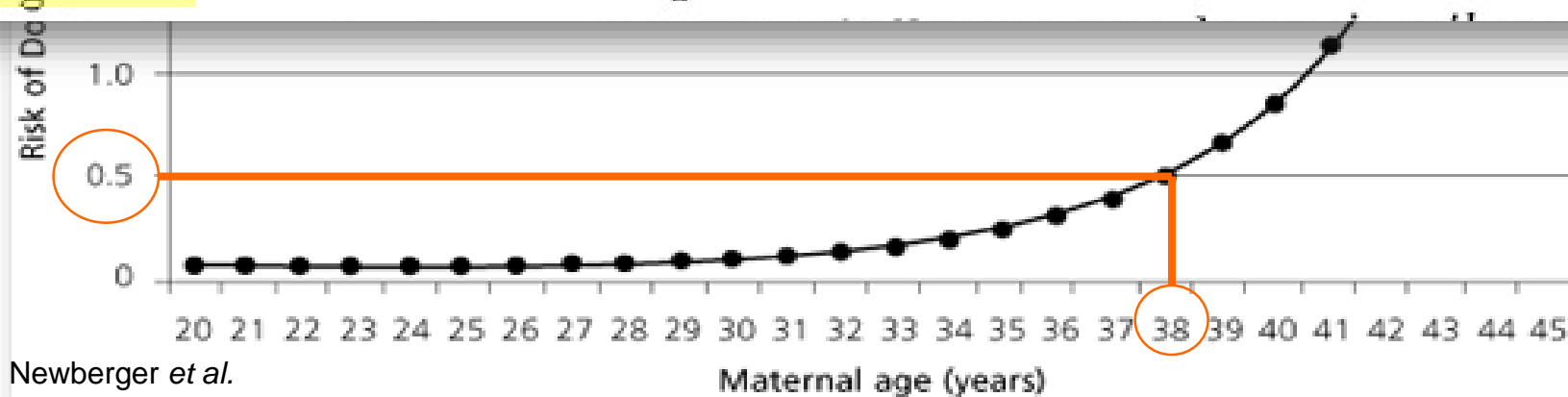
- Développements conjoints des techniques de prélèvement anténataux et de l'échographie dans les années 1970
- **Risques iatrogènes** versus **Risque de récurrence**
- Elargissement progressif des indications

# 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
  - ...

# AGE MATERNEL

*Discussion.* — Pour expliquer l'ensemble de ces observations, l'hypothèse de la non-disjonction lors de la méiose, d'une paire de petits télolocentriques pourrait être envisagée. Comme on sait que chez la *Drosophile* la non-disjonction est fortement influencée par le vieillissement maternel, un tel mécanisme rendrait compte de l'accroissement de fréquence du **mongolisme** en fonction de l'âge avancé de la mère.



**RANDOMISED CONTROLLED TRIAL OF  
GENETIC AMNIOCENTESIS IN 4606 LOW-RISK  
WOMEN**

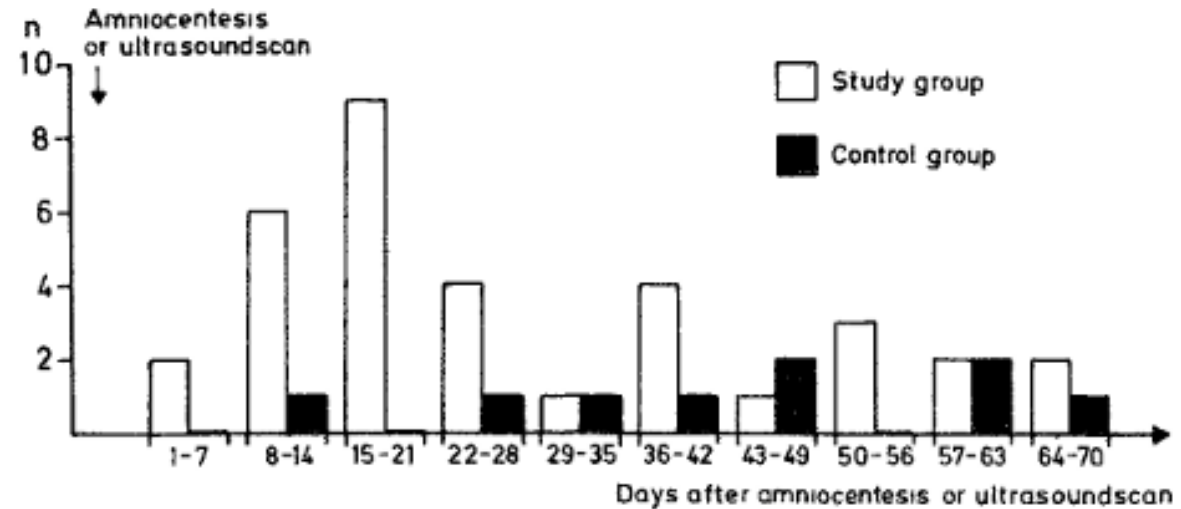
ANN TABOR  
METTE MADSEN  
ERIK B. OBEL

JOHN PHILIP  
JENS BANG  
BENT NØRGAARD-PEDERSEN

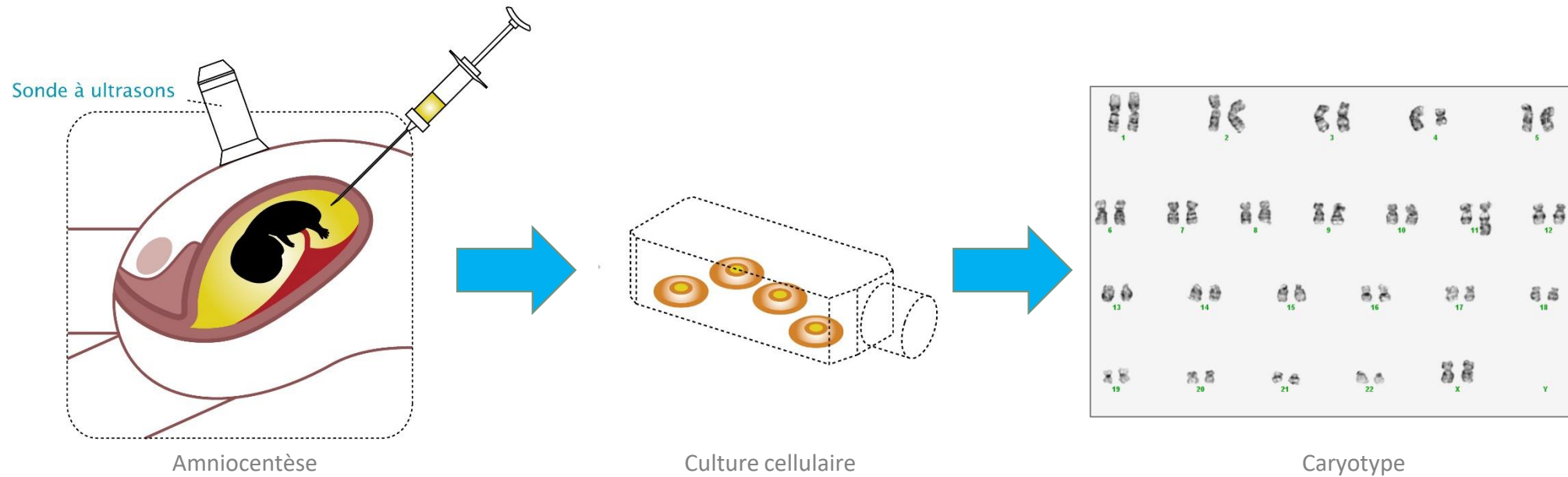
*Section of Clinical Genetics, Departments of Obstetrics and  
Gynaecology Y and Paediatrics G and Department of Ultrasound,  
Rigshospitalet, Copenhagen; Danish Institute of Clinical  
Epidemiology; Department of Obstetrics and Gynaecology, Hillerød  
Hospital; and Hormone Department, Statens Seruminstitut,  
Denmark*

TABLE V—OUTCOME OF PREGNANCY

	Study group (n = 2302)	Control group (n = 2304)
	No (%)	No (%)
Spontaneous abortion	48 (2.1)	30 (1.3)



# DIAGNOSTIC ? DÉPISTAGE ?



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

→ Identifier une population à risque pour caryotype

# DÉPISTAGE

## CRITÈRES OMS

- Problème de santé publique
- Traitement efficace
- Diagnostic possible
- Dépistage précoce
- Acceptabilité de l'examen
- Performances de l'examen
- Coût efficacité
- Robustesse

# DÉPISTAGE

## CRITÈRES OMS

- Problème de santé publique
- Traitement efficace
- Diagnostic possible
- Dépistage précoce
- Acceptabilité de l'examen
- Performances de l'examen
- Coût efficacité
- Robustesse

## Trisomie 21

Fréquent / Grave

...

Cytogénétique

Prénatale



# 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.

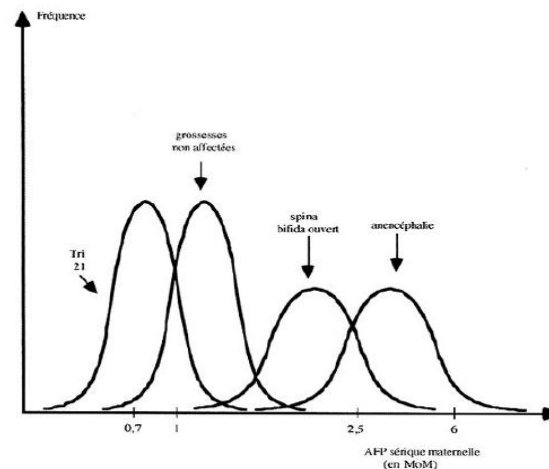


## Score de Herman

Critères majeurs	
2 points	0 point
Coupe sagittale stricte.	Coupe oblique : <ul style="list-style-type: none"> <li>la tête ou le rachis n'est pas visible ;</li> <li>un globe oculaire ou un plexus choroïde visible.</li> </ul>
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.

# CALCUL DU RISQUE : MARQUEURS SÉRIQUES MATERNELS

- Exprimés en MoM (multiple de la médiane)
  - Médiane : valeur centrale observée dans une population donnée ou 50<sup>ème</sup> 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 COMBINÉ

- Pondération de l'âge maternel par :

- Marqueurs Sériques Maternels

- 1<sup>er</sup> trimestre : PAPP-A +  $\beta$ hCG

→ dépistage combiné

- 2<sup>ème</sup> trimestre :  $\beta$ hCG +  $\alpha$ FP  $\pm$  uE3

→ dépistage séquentiel / T2

- Mesure échographique de la clarté nucale à l'écho 1<sup>er</sup> trimestre



- Calcul de risque → Risque  $>1/250$  → proposition de geste invasif

- 1997 : CNAM : **Dépistage** de la trisomie 21 complètement **pris en charge** (marqueur sériques)
- 2005 : HAS : le dépistage de la trisomie 21 fait partie des examens à **proposer systématiquement**
- 2009 : arrêté ministériel : Le dépistage de la trisomie 21 est proposé à **toute femme enceinte\***
- 2011 Amendement voté par l'assemblée nationale : toute femme enceinte reçoit, sauf opposition de sa part, une **information claire, loyale et approprié** au dépistage.

# BILAN ABM 2009

Tableau DPN5. Anomalies fœtales découvertes en fonction des trois principales indications

	Age maternel supérieur ou égal à 38 ans			Signe d'appel échographique			Signes d'appels biologiques (risque >= 1/250)		
	2007	2008	2009	2007	2008	2009	2007	2008	2009
Trisomie 21	471	394	354	1055	1059	1032	424	415	406
Trisomie 18	94	71	61	509	513	535	18	22	25
Trisomie 13	21	26	19	190	202	196	9	7	3
Syndrome de Turner et associés	30	26	21	288	276	279	46	33	36
Syndrome de Klinefelter et associés	50	48	49	19	30	31	26	27	18
Trisomie X	65	46	30	20	20	9	19	15	16
Autres dysgonosomies	22	25	17	25	31	24	16	25	19
Autres anomalies déséquilibrées	95	68	56	360	381	376	87	77	72
Anomalies équilibrées	152	157	139	102	96	101	209	195	191
<b>Nombre total de caryotypes effectués</b>	<b>30677</b>	<b>26611</b>	<b>21927</b>	<b>17128</b>	<b>17068</b>	<b>16782</b>	<b>38377</b>	<b>34513</b>	<b>31293</b>
<b>Taux de trisomie 21</b>	<b>1,5%</b>	<b>1,5%</b>	<b>1,6%</b>	<b>6,2%</b>	<b>6,2%</b>	<b>6,1%</b>	<b>1,1%</b>	<b>1,2%</b>	<b>1,3%</b>
<b>Taux d'anomalies déséquilibrées</b>	<b>2,8%</b>	<b>2,6%</b>	<b>2,8%</b>	<b>14,4%</b>	<b>14,7%</b>	<b>14,8%</b>	<b>1,7%</b>	<b>1,8%</b>	<b>1,9%</b>

Valeur Prédictive Positive très faible : environ 1 %  
 Risque FC 0,5-1 % : autant de Dg de T21 que de perte fœtale

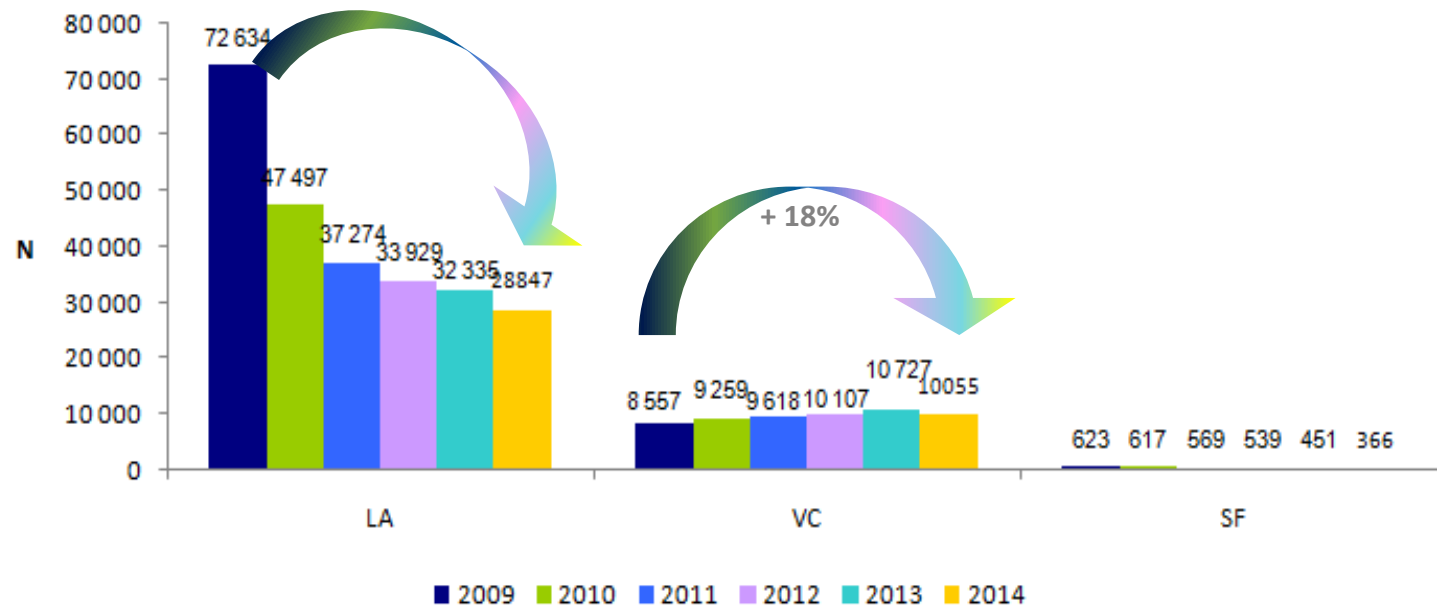
## LE DÉPISTAGE EN 2009

- Taux de faux positif très important
- VPP : 1-2 %
  - 1 femme sur 100 inquiétée : T21
  - 99 femmes sur 100 inquiétées à tort
  - « Toute les femmes inquiétées » : prise de conscience d'une réalité (enfant non parfait)
- Rassurance « à tort » 90 % des femmes
  - 20 % foetus T21 non dépistés
  - Ne détecte pas les autres anomalies



# ARRÊTÉ DE 2009 : DÉPISTAGE + ARRÊT INDICATION AGE

Figure DPN2. Evolution des différents modes de prélèvement\* pour l'établissement du caryotype



-52% de prélèvements

Pour 1800-2000 diagnostics de trisomie 21 / an

# Eviter le prélèvement invasif

- Etude des **cellules fœtales** dans le sang maternel
- Origines :
  - Décrites pour la première fois en 1893 (Schmorl )
  - Trophoblastiques, érythroblastes, cellules souches hématopoïétiques
- Avantages :
  - Un génome entier isolé (non fragmenté)
  - Pas / peu de contamination par la mère



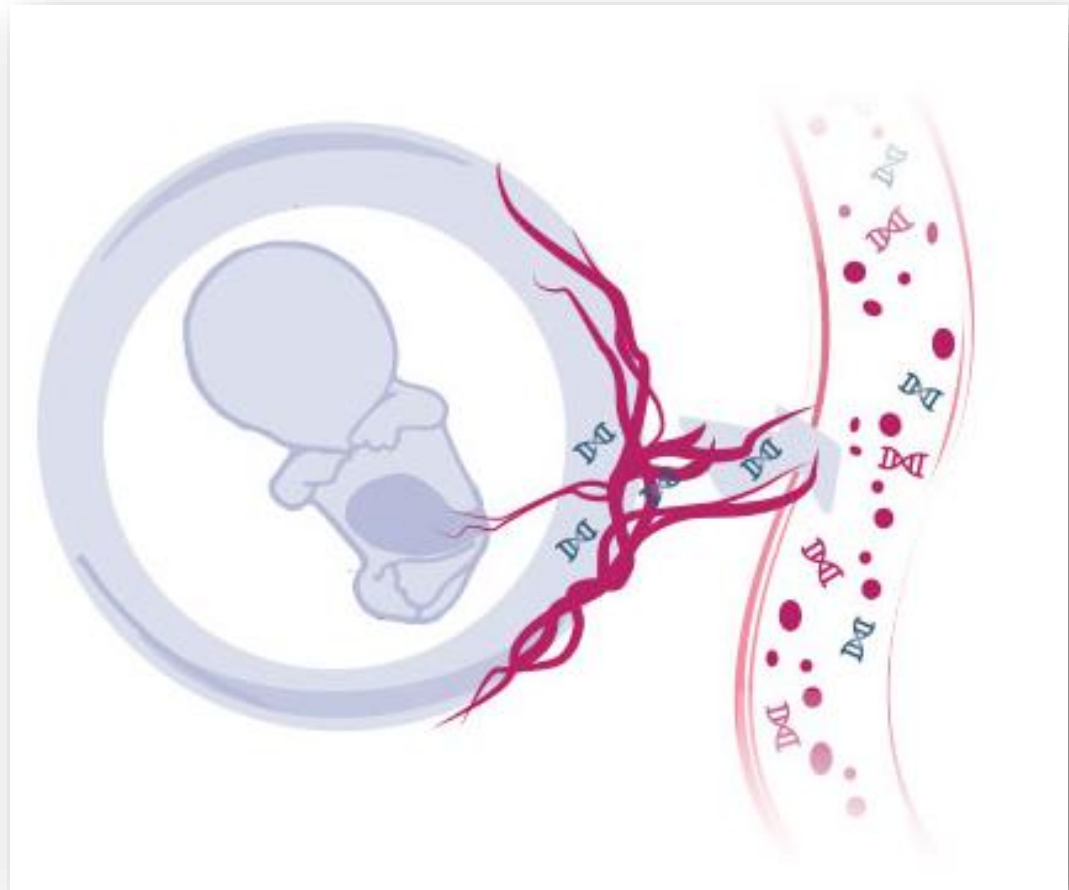
# CELLULES FŒTALES CIRCULANTES

## ● Inconvénients :

- Rares : 1 à 2 cellules/mL sang
- Méthodes d'isolement et d'enrichissement complexes et peu efficaces
- Pas de culture possible : contamination par les cellules maternelles
- Micro-chimérisme fœtal : persistance plusieurs années après la grossesse (jusqu'à 27 ans)
- Analyse délicate

# ADN LIBRE CIRCULANT

ADN-LC



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*

26

- Fragments d'ADN trophoblastique
- Demi-vie courte
- Apparaît > 6SA
- Minoritaire dans le plasma maternel

# TEST SUR ADN LIBRE CIRCULANT

- Détecter une trisomie 21 ?

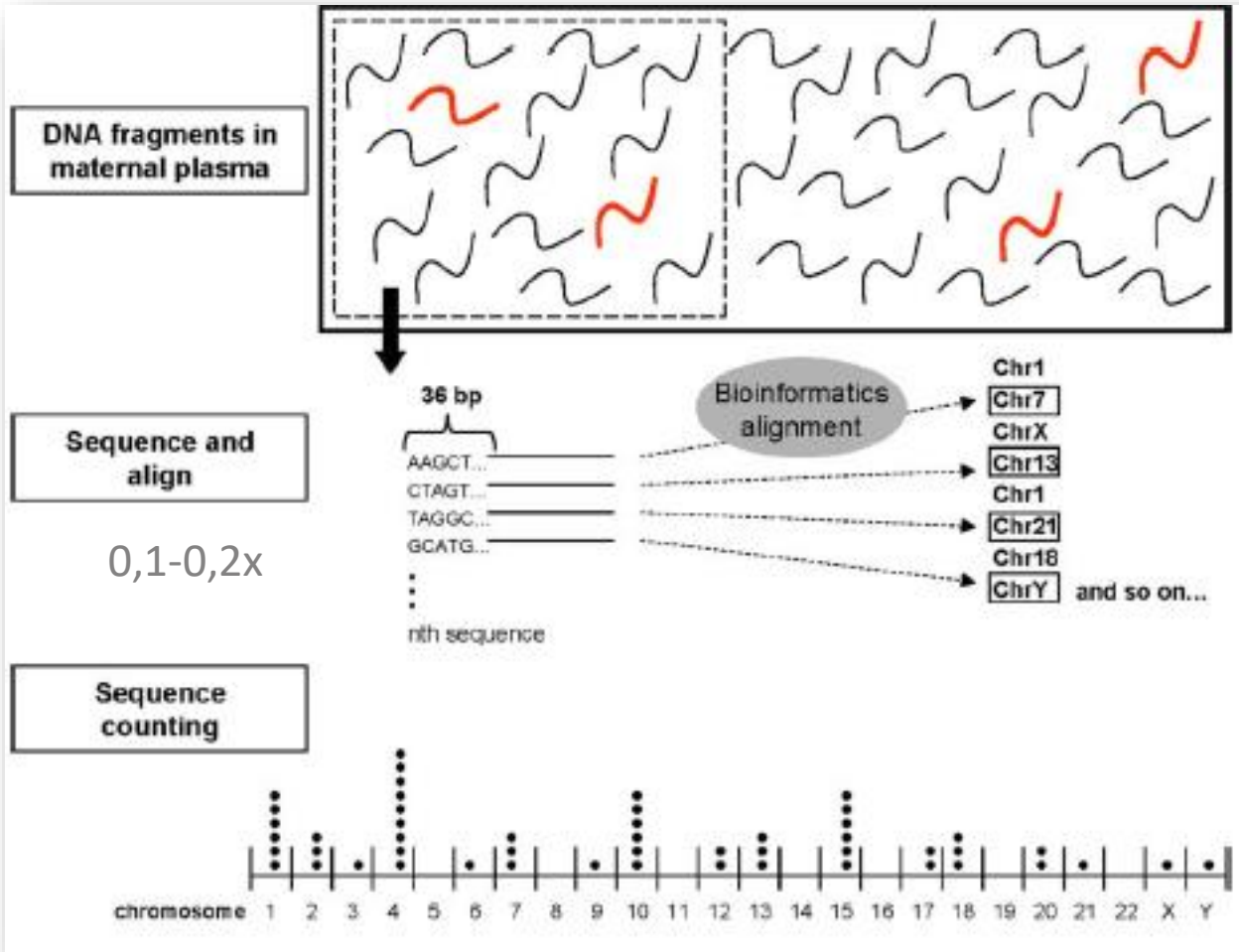
## 3 Problèmes :

1. Le chromosome 21 est le plus **petit**
2. ADN foetal **minoritaire** face à l'ADN maternel
3. ADN foetal à moitié **identique** à l'ADN maternel

1 Solution : « dosage chromosomique »

Séquencer **beaucoup beaucoup beaucoup** de fragments d'ADN

# PRINCIPE : APPROCHE PANGENOMIQUE



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

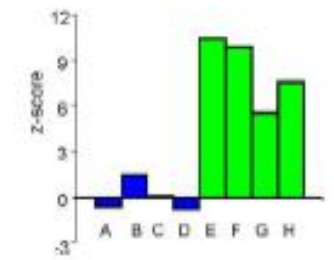
Rossa W. K. Chiu<sup>a,b</sup>, K. C. Allen Chan<sup>a,b</sup>, Yuan Gao<sup>c,d</sup>, Virginia Y. M. Lau<sup>a,b</sup>, Wenli Zheng<sup>a,b</sup>, Tak Y. Leung<sup>e</sup>, Chris H. F. Foo<sup>f</sup>, Bin Xie<sup>g</sup>, Nancy B. Y. Tsui<sup>a,b</sup>, Fiona M. F. Lun<sup>a,b</sup>, Benny C. Y. Zee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

% representation of unique sequences mapped to a chromosome

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

Disease status determination

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





## SALLE PLÉNIÈRE

- REMISE DES PRIX DE COMMUNICATIONS LIBRES ET POSTERS

TABLE RONDE 3 - DIAGNOSTIC PRÉNATAL NON INVASIF  
Modérateurs : Delphine Mitanchez, Vassilis Tsatsaris

- **Techniques et performances diagnostiques**  
*Nicolas Chatron, Généticien - Lyon*

**Extension du dépistage : Pertinence et aspects éthiques**  
*Vassilis Tsatsaris, Gynécologue Obstétricien - Paris*

# PERFORMANCES

Trisomy	Population Probability ("risk")	Sample size (no. of studies)	Sensitivity, pooled estimates (95% CI)	Specificity, pooled estimates (95% CI)	Quality of evidence	Rating items	True positive (TP) False positive (FP) False negative (FN) True negative (TN)
T21	High	107 474 (26)	0.998 (0.981–0.999)	0.999 (0.99–0.999)	(⊕⊕⊕O)	–1 Study design/quality	1839 TP 52 FP 8 FN 105 575 TN
T21 Iwarsson et al. 2017	Average	62 201 (6)	0.993 (0.955–0.999)	0.999 (0.998–0.999)	(⊕⊕⊕O)	–1 Study design/quality	156 TP 37 FP 1 FN 62 107 TN

- Taux d'échec < 1%
- Peut nécessiter un deuxième prélèvement

# PERFORMANCES EXTRINSÈQUES

Tableau 14 Prévalence de la trisomie 21, VPP et VPN lors du dépistage de base (sans les mosaïques connues)

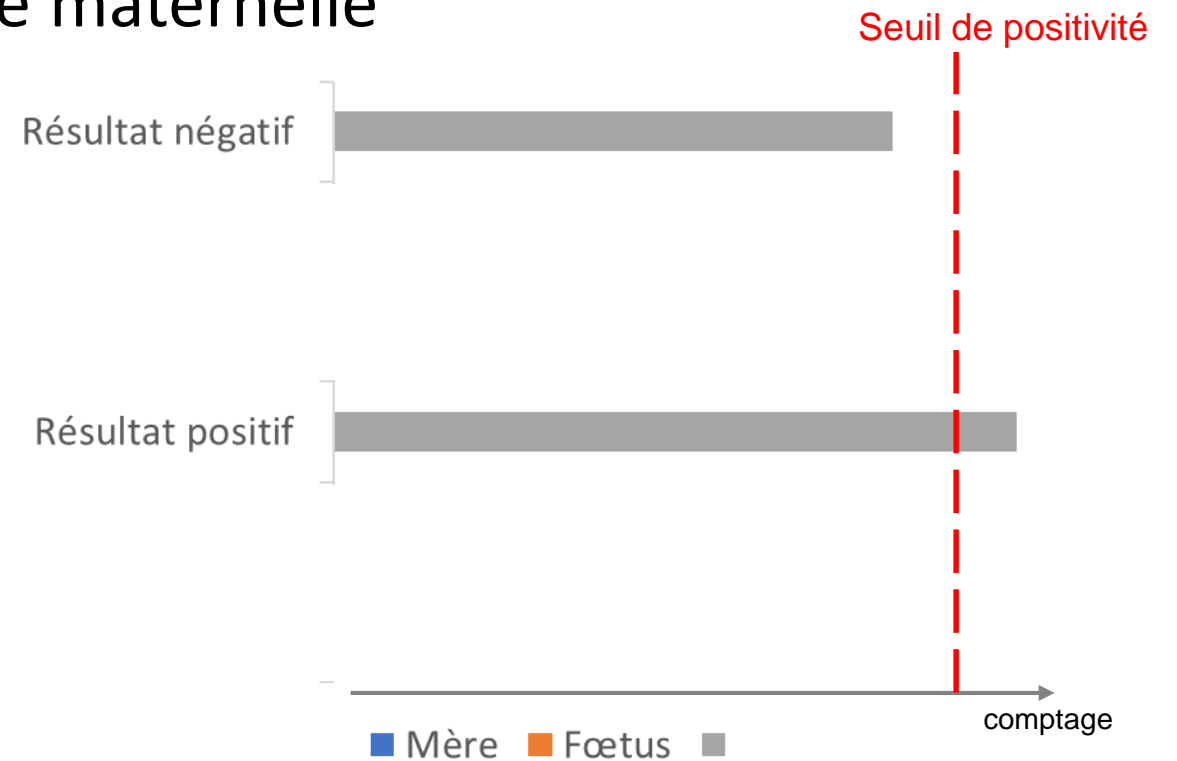
Prévalence (%)	VPP (%)	VPN (%)
0,05	33,17	> 99,99
0,10	49,82	> 99,99
0,20	66,53	> 99,99
0,50	83,29	> 99,99
1,00	90,93	> 99,99
1,50	93,79	> 99,99
2,00	95,29	> 99,99

Données Illumina VeriSeq v2

# LIMITES DU TEST

## Maternelles

- « Anomalie » chromosomique maternelle
  - Constitutionnelle
  - Acquise

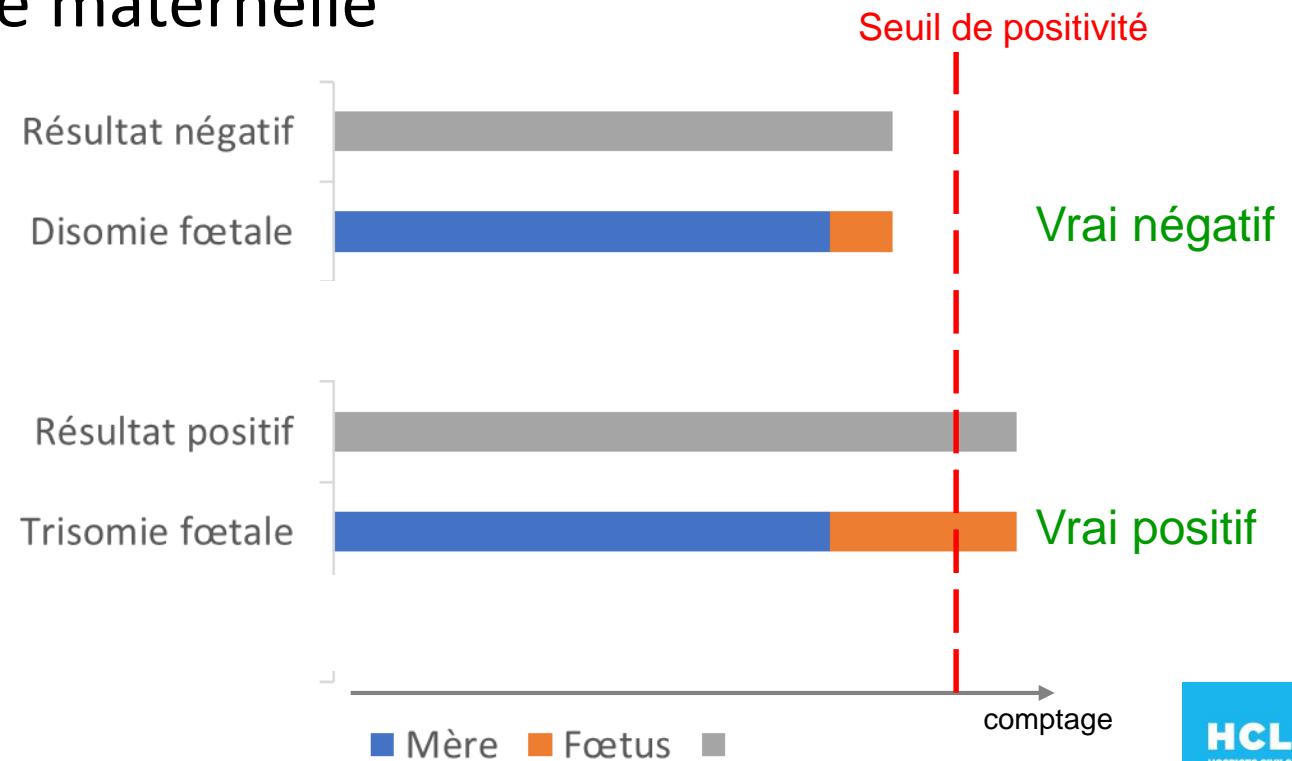




# LIMITES DU TEST

## Maternelles

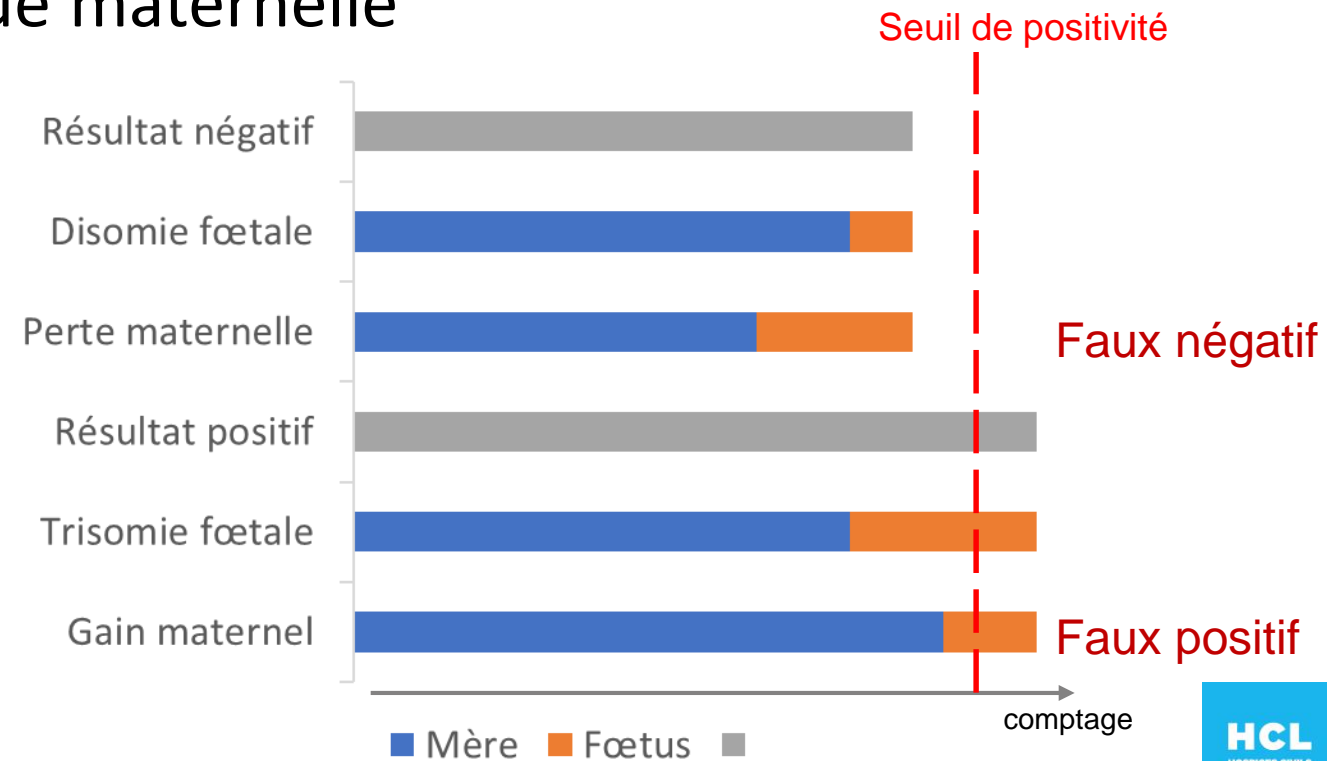
- « Anomalie » chromosomique maternelle
  - Constitutionnelle
  - Acquise



# LIMITES DU TEST

## Maternelles

- « Anomalie » chromosomique maternelle
  - Constitutionnelle
  - Acquise



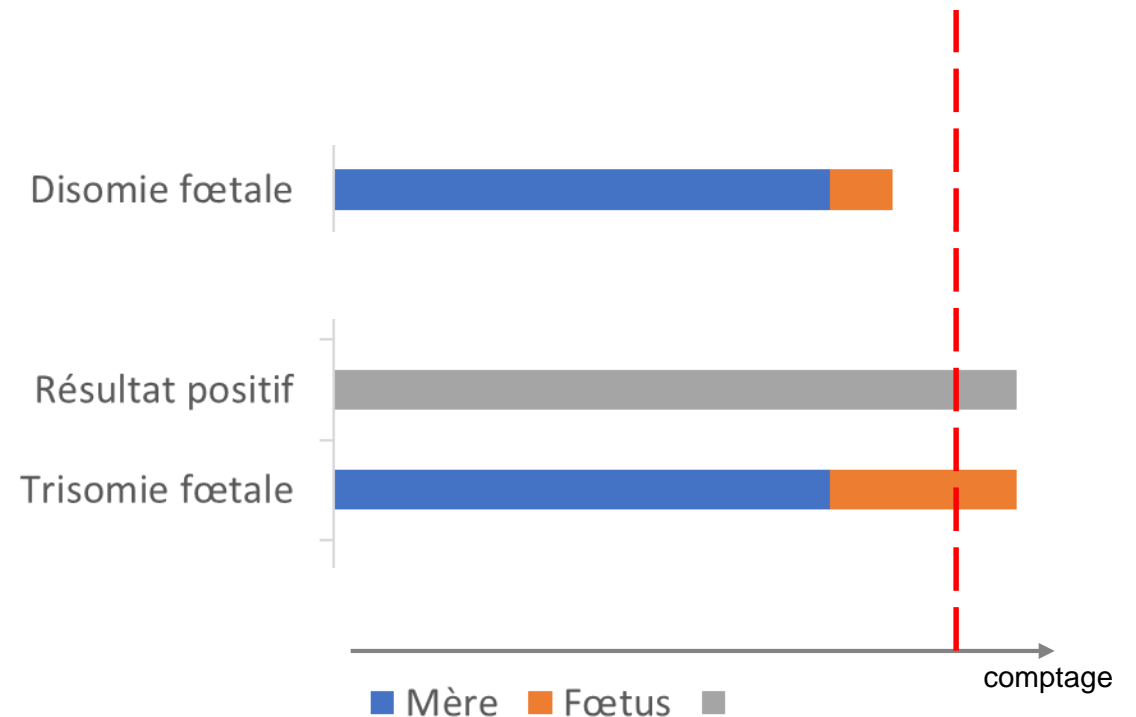
# LIMITES DU TEST

## Maternelles

- « Anomalie » chromosomique maternelle

## Placentaires

- Fraction fœtale trop faible
- risque de faux négatif
- IMC (-)
- TTT héparine (-)



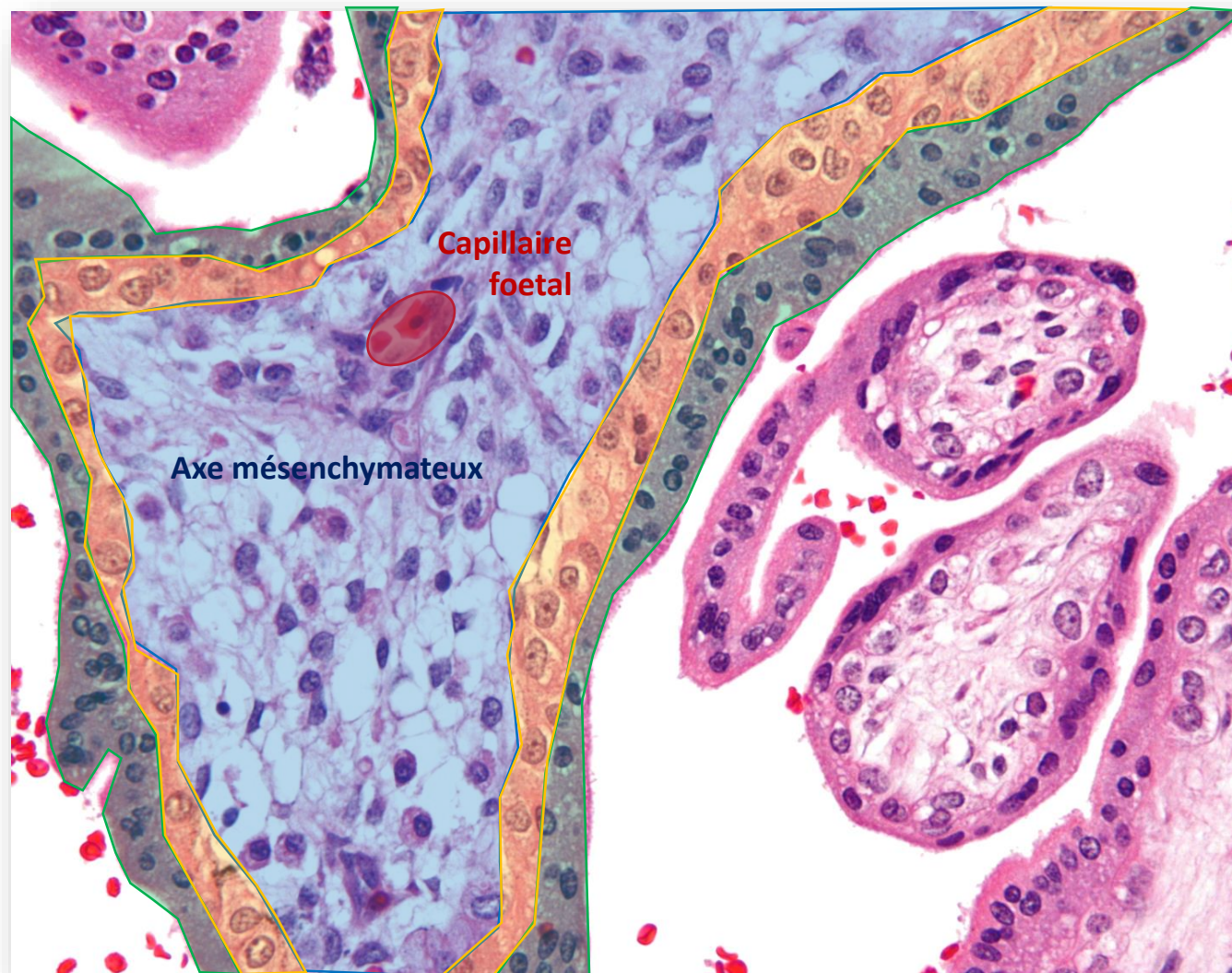
# LIMITES DU TEST

## Maternelles

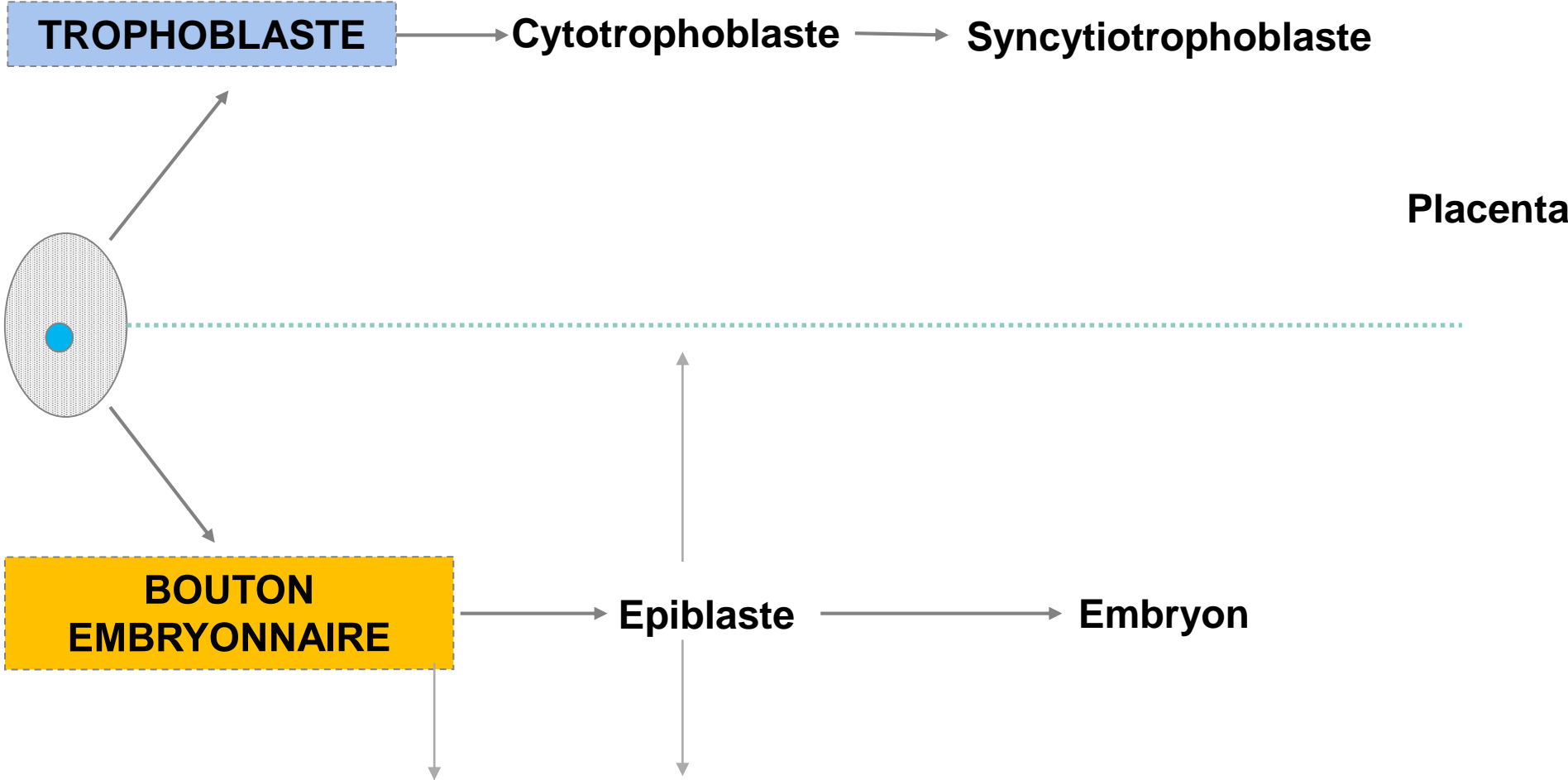
- « Anomalie » chromosomique maternelle

## Placentaires

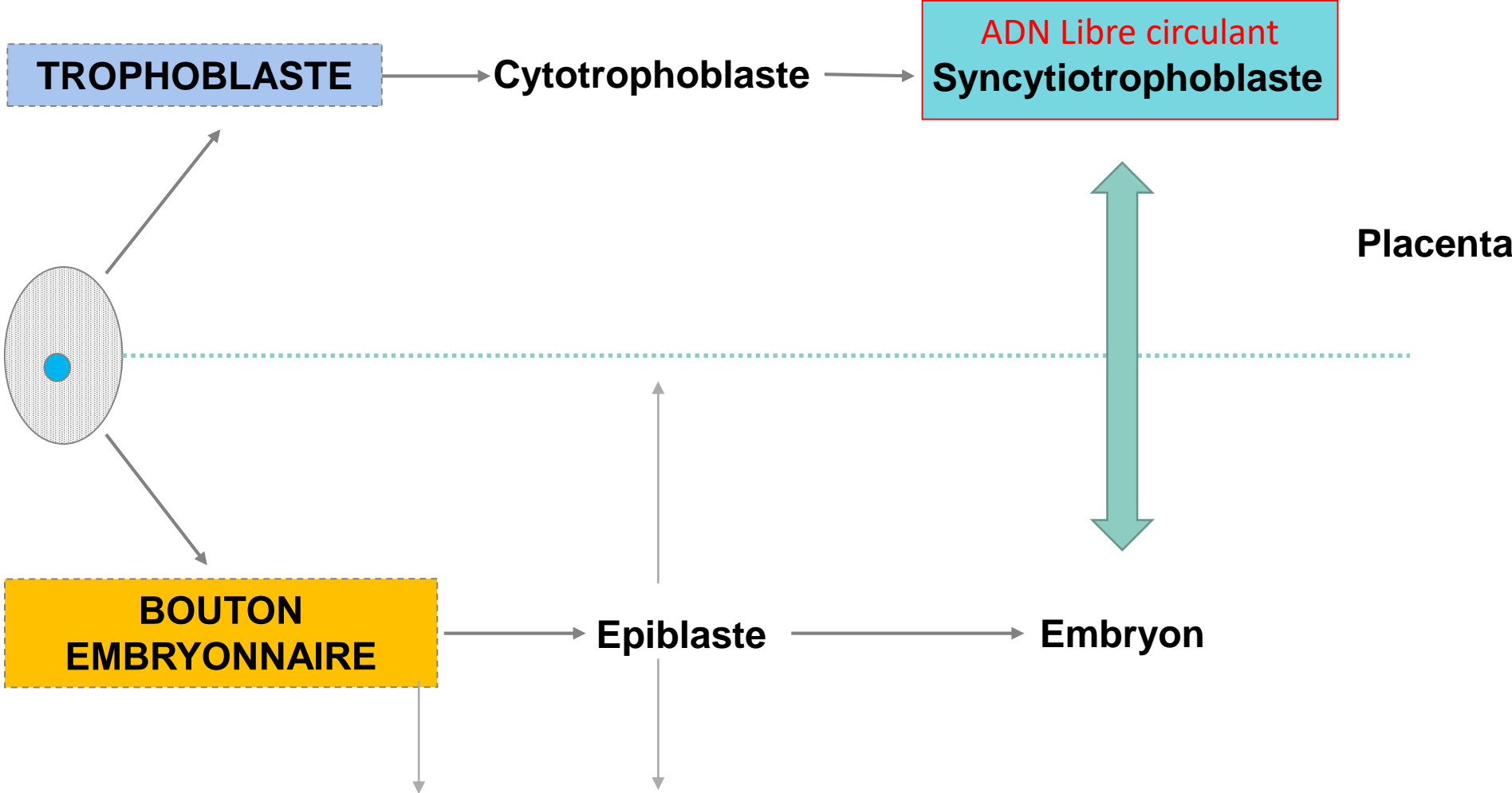
- Fraction fœtale trop faible → risque de faux négatif
- Mosaïque foetale
- Mosaïque confinée au placenta : ADN étudié trophoblastique



# ADN FŒTAL



# ADN ~~FETAL~~ SYNCYTIOTROPHOBLASTIQUE



# 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



# 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse : proposition de dépistage de la trisomie 21

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

HAS  
2019

41

Si votre risque  
est inférieur  
à 1/1000

Si votre risque  
est compris entre  
1/1000 et 1/51

Si votre risque  
est supérieur ou égal  
à 1/50

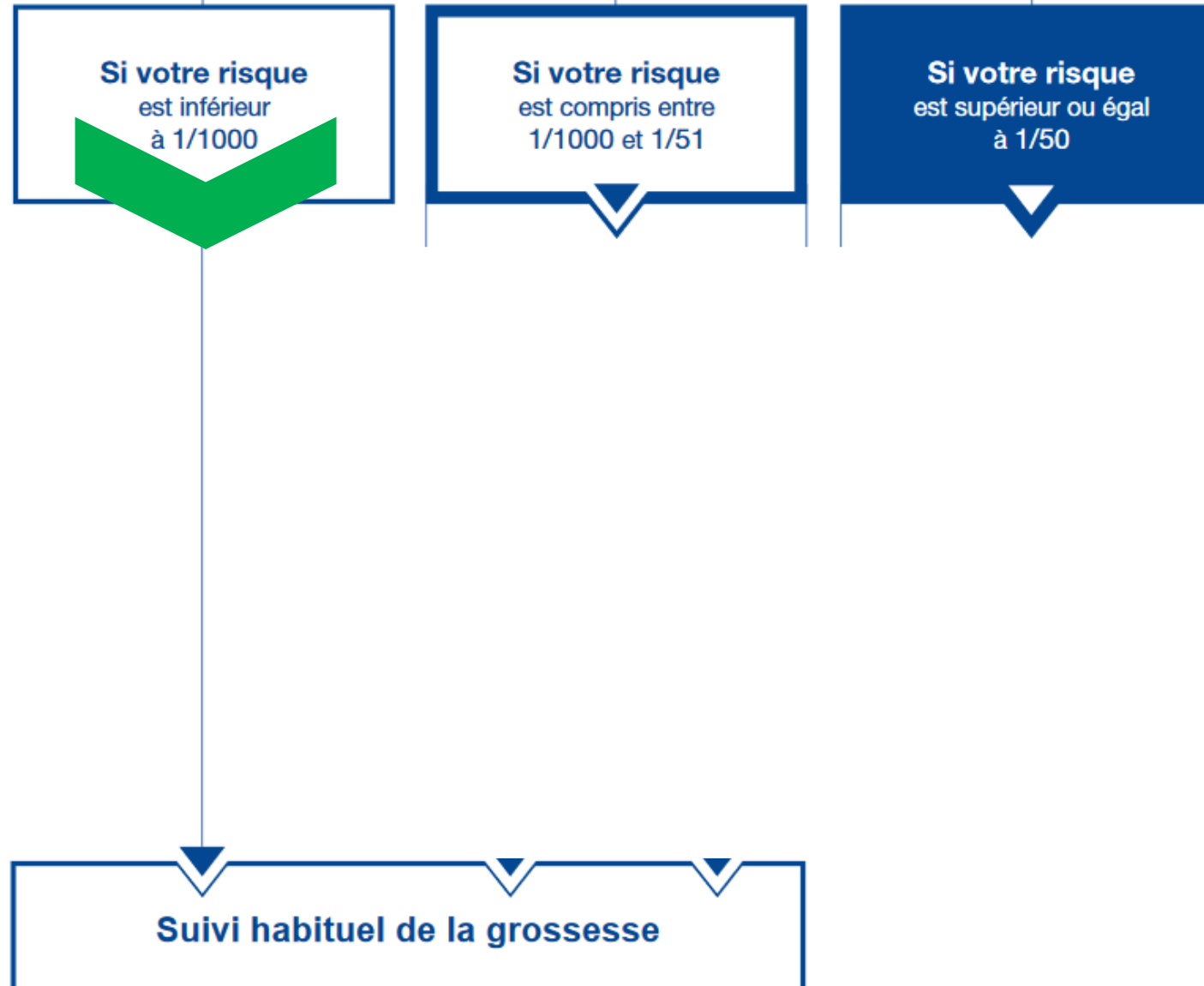
Suivi habituel de la grossesse

# 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse : proposition de dépistage de la trisomie 21

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

HAS  
2019

42

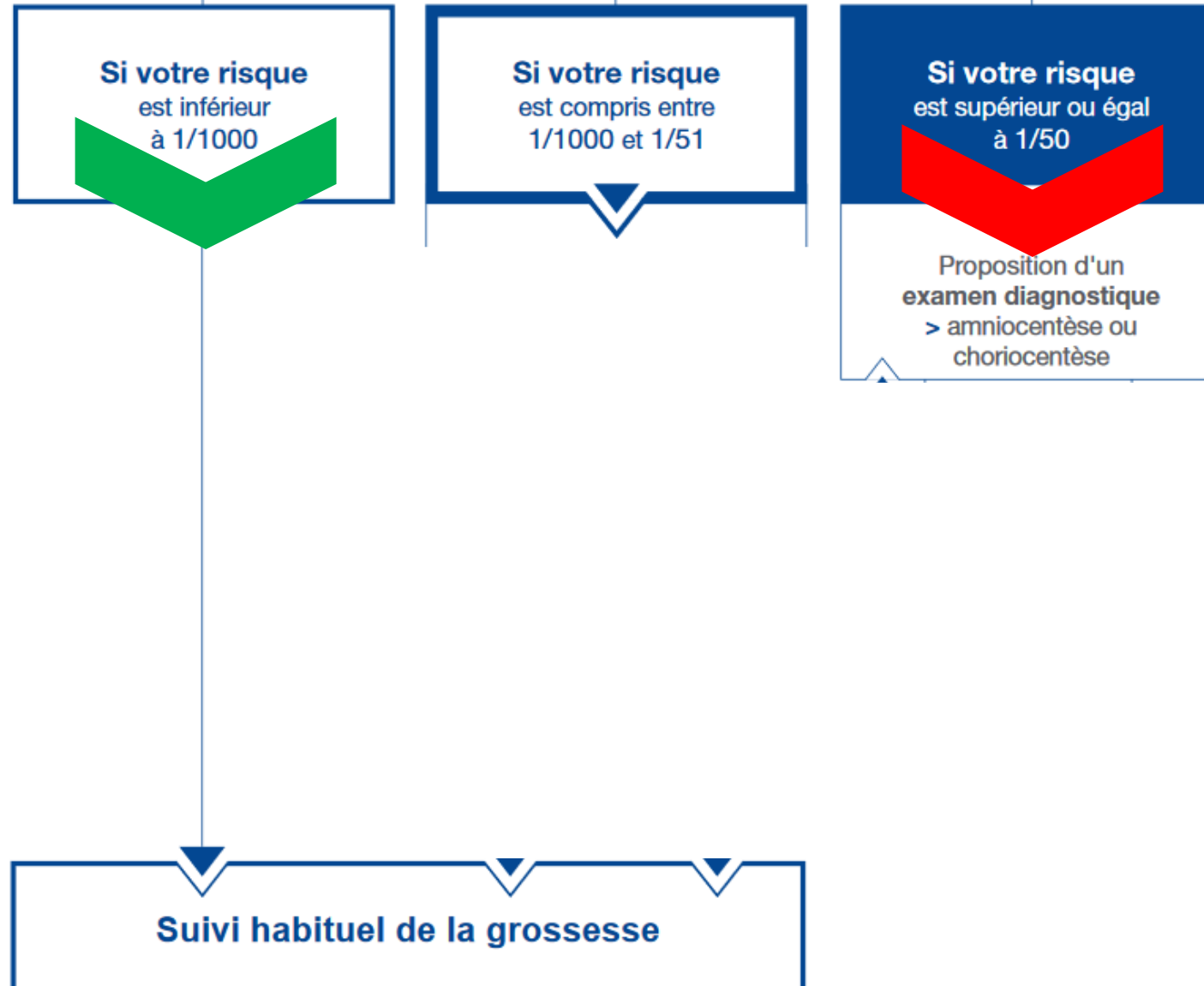


# 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse : proposition de dépistage de la trisomie 21

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

HAS  
2019

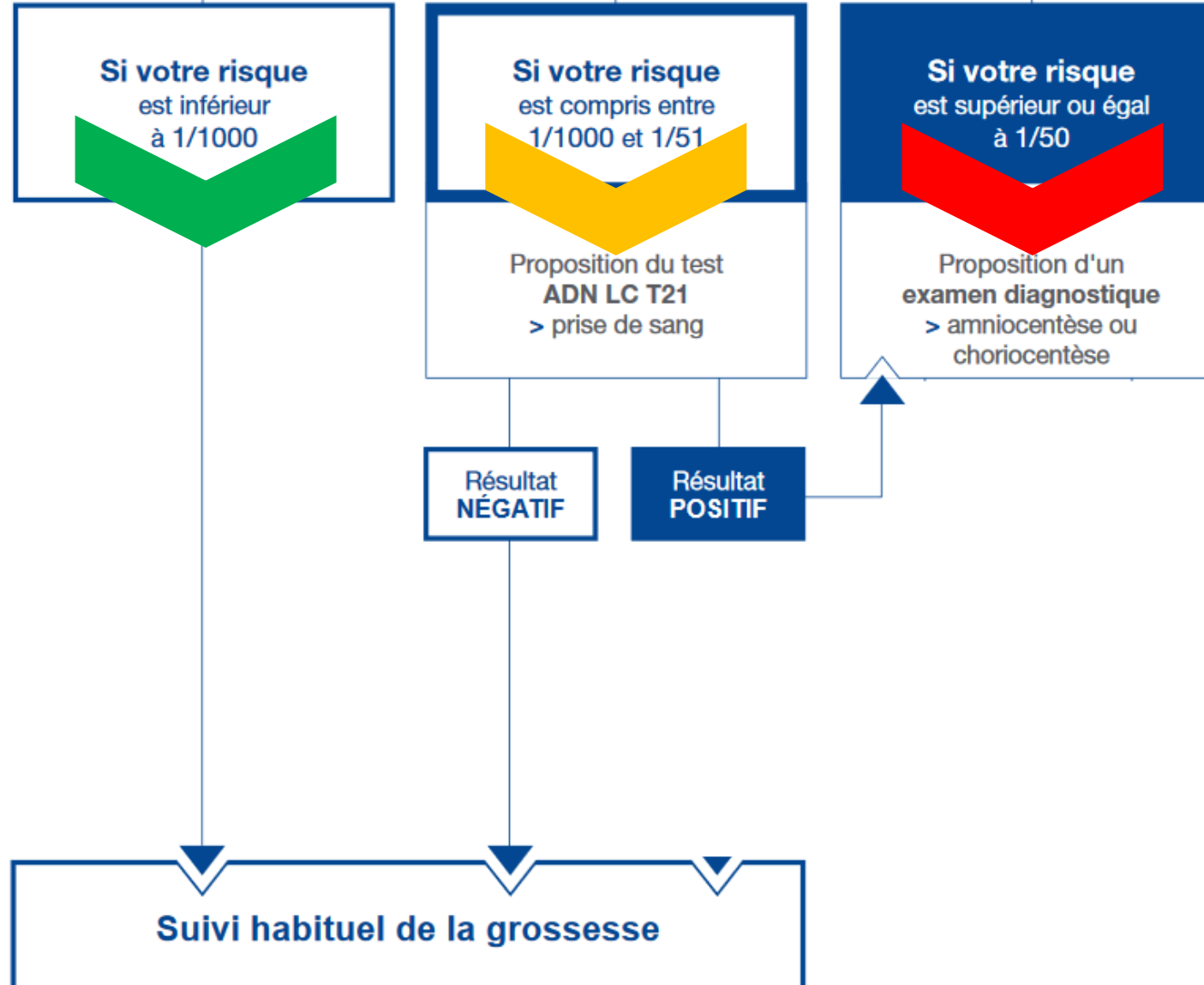
43



# 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse : proposition de dépistage de la trisomie 21

HAS  
2019

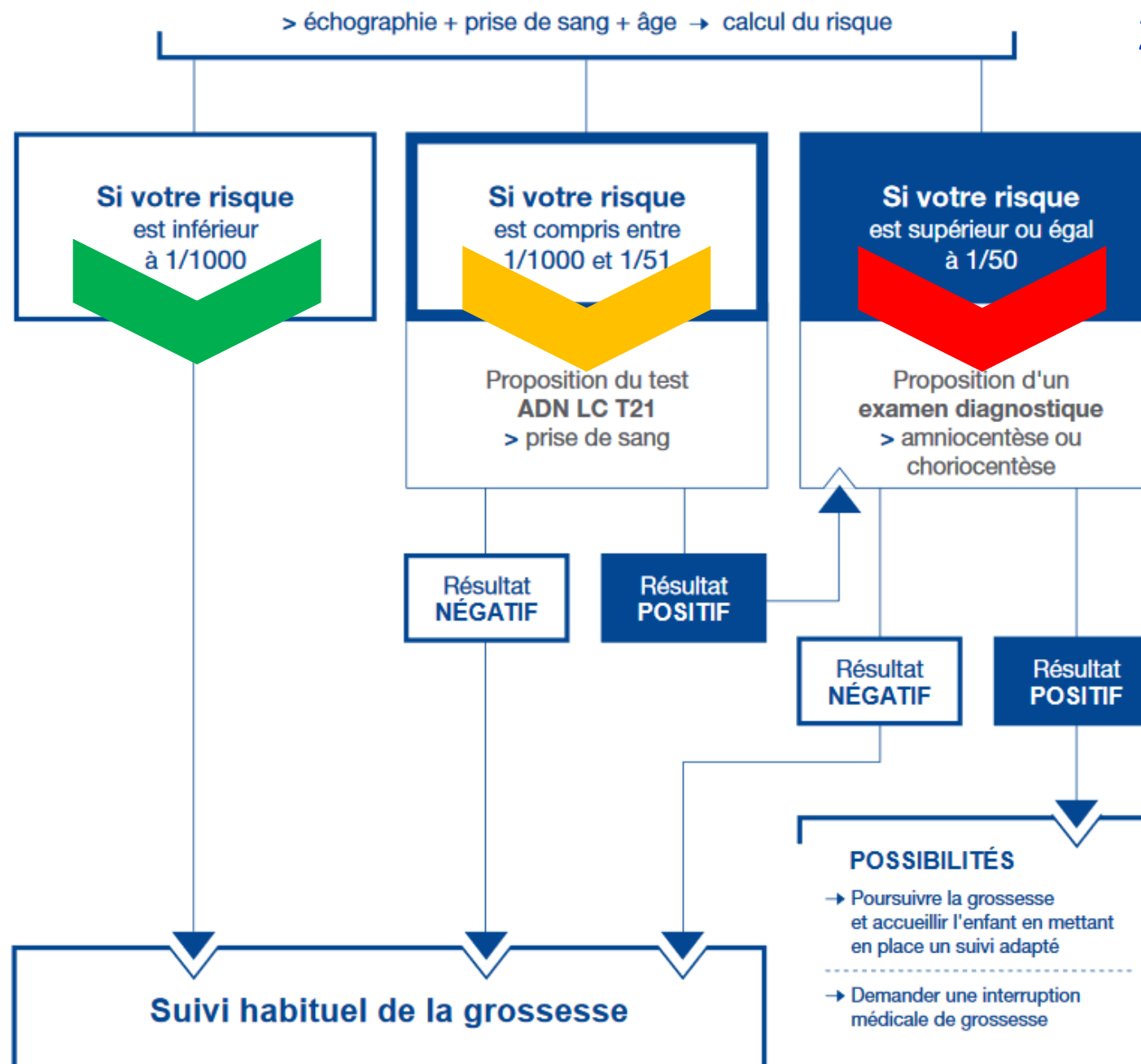
> échographie + prise de sang + âge → calcul du risque



# 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse : proposition de dépistage de la trisomie 21

HAS  
2019

45

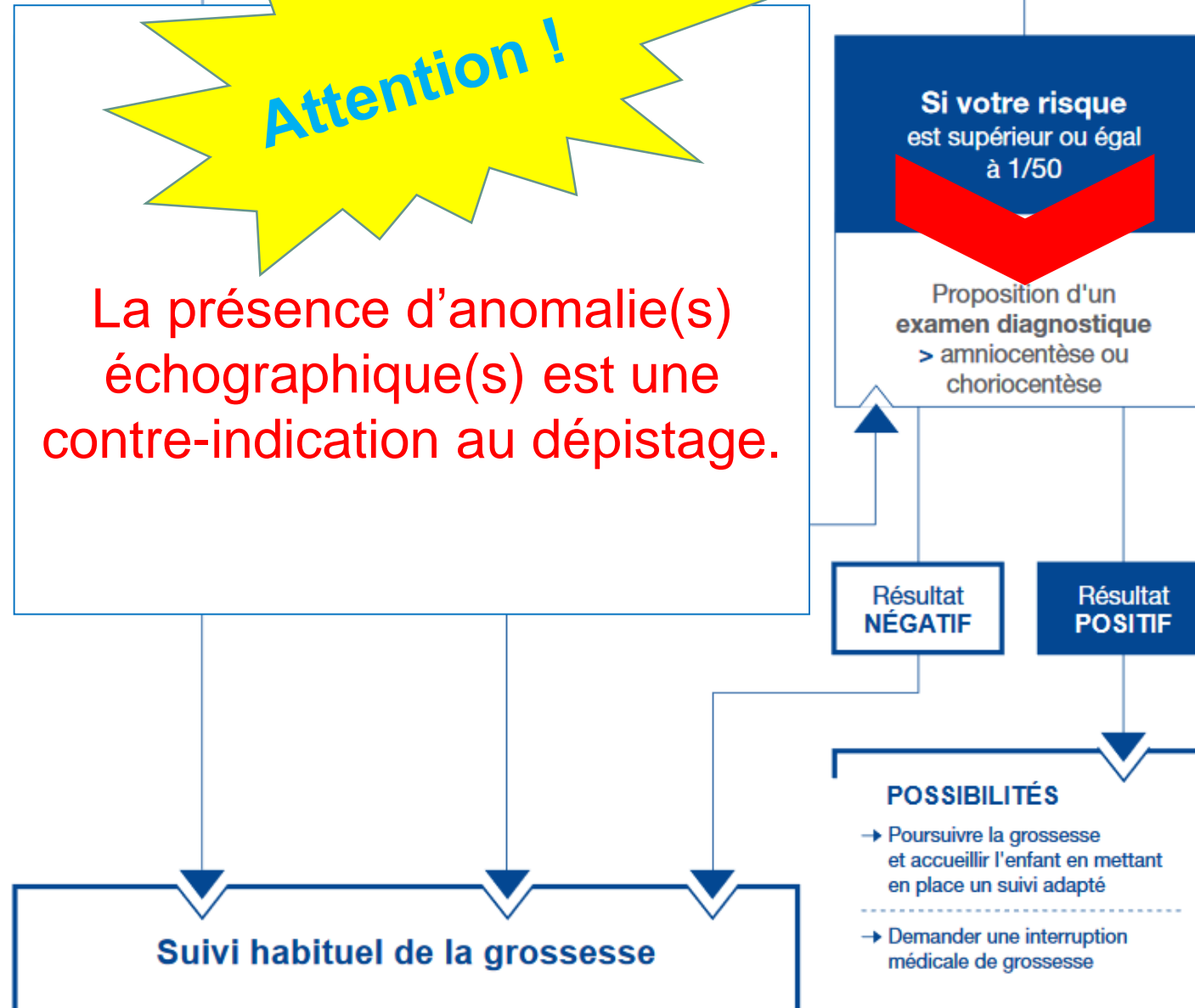


# 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse : proposition de dépistage de la trisomie 21

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

HAS  
2019

46



# 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse : proposition de dépistage de la trisomie 21

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

HAS  
2019

47

**Attention !**

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

## Autres indications Sécu :

- Grossesse gémellaire
- Antécédent de grossesse avec T21
- Parent porteur d'une robertsonienne impliquant un 21

Si votre risque  
est supérieur ou égal  
à 1/50

Proposition d'un  
examen diagnostique  
> amniocentèse ou  
choriocentèse

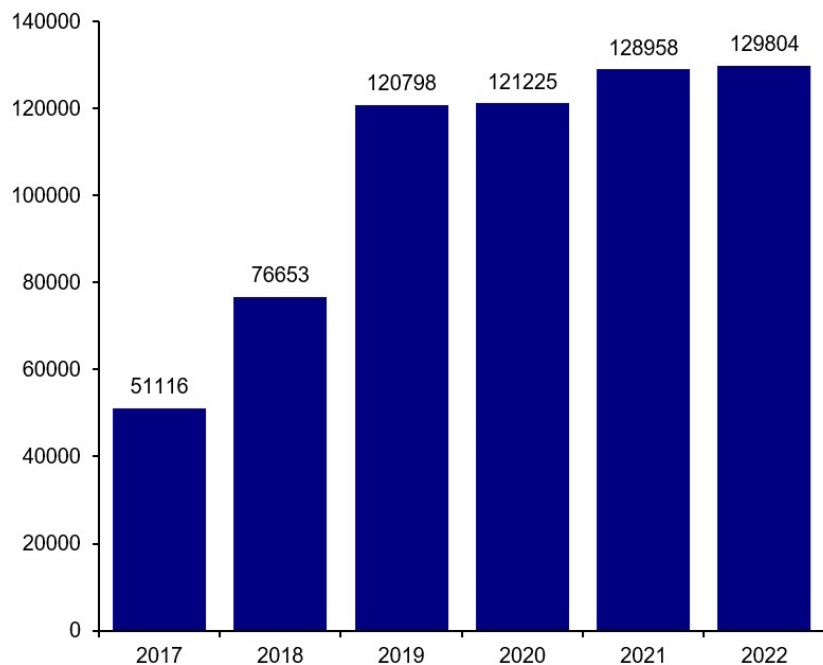
Résultat  
NÉGATIF

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

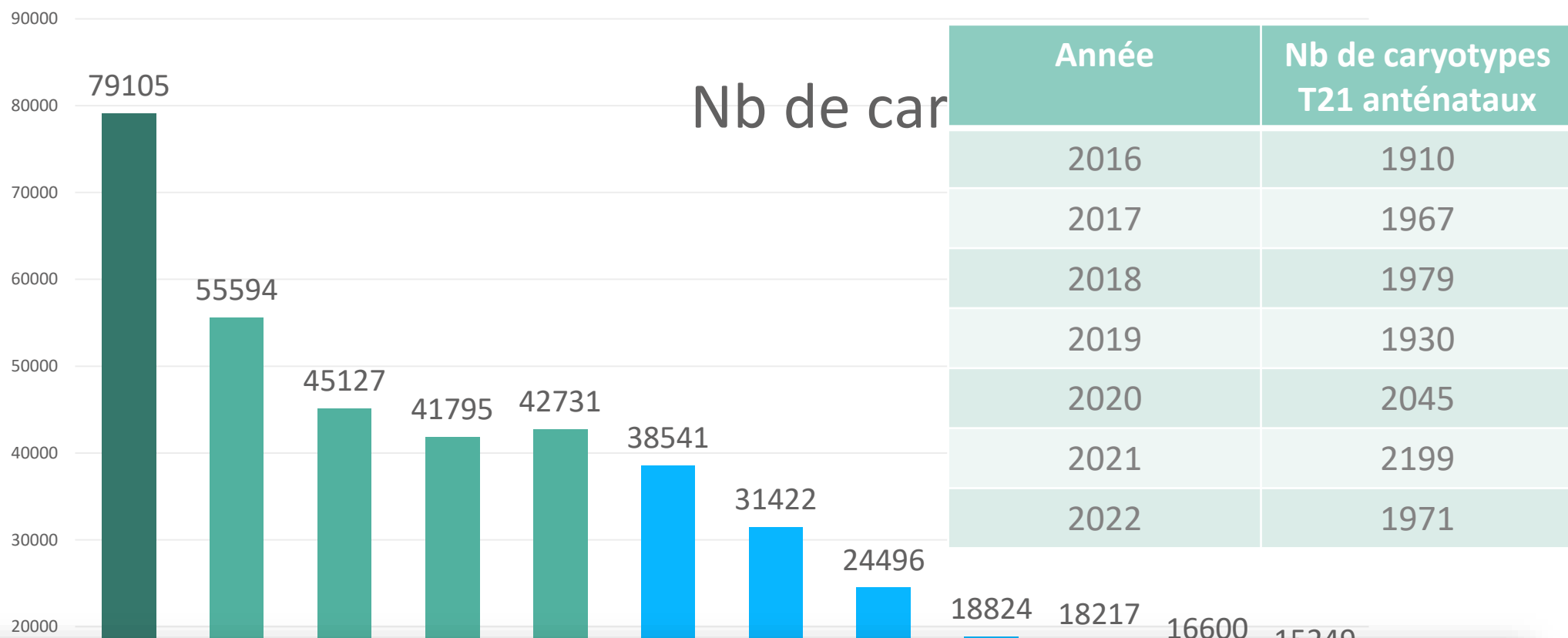


	Nombre de fœtus			
	2019	2020	2021	2022
T21 seule	2177	1449	4639	192
T21/T18/T13	118227	74357	58408	57101
T21/T18/T13 et autres anomalies	394	45419	65902	72511
	<b>120798</b>	<b>121225</b>	<b>128949</b>	<b>129804</b>

VPP

Résultat du dépistage sur ADNic <sup>(3)</sup>	T21	T18	T13	Dysgonosomie	Autre anomalies déséquilibrés	Anomalie équilibrées	Absence d'anomalie	Total	
Négatif	7	2	3	7	24	6	435	485	
T21	742	2	1	1	1	1	115	865	86%
T13	2	0	52	1	0	1	68	127	
T18	1	122	0	0	5	0	82	214	
Autre anomalie déséquilibrée <sup>(5)</sup>	1	1	0	1	35	0	95	138	28%





**Tableau POSTNATAL6. Suivi du nombre de T21 diagnostiquées par caryotype postnatal<sup>(1)</sup> entre 2017 et 2021**

	2017	2018	2019	2020	2021
Nombre d'enfants nés vivants diagnostiqués T21 par caryotype postnatal	500	454	413	389	390

(1) Enfants nés vivants sans diagnostic prénatal.



# EN PRATIQUE

- Prélèvement à partir de 12SA
- Attestation de **conseil génétique** et consentement signé
- Un résultat positif doit être confirmé sur un **caryotype**
- Le test ne détecte **que** la trisomie 21... enfin... #cestcompliqué

**NIPT as a national prenatal offer in Europe**

- No national offer including NIPT
- NIPT as an option if intermediate-high risk at combined FTS
- NIPT for all



Created with mapchart.net ©

Proportion of women receiving NIPT in Europe

- <25%
- 25-50%
- 50-75%
- >75%



Created with mapchart.net ©

Gadsboll et al. Plos One, 2020

**NIPT financial coverage in Europe**

- Partially or fully reimbursed by medicare/health care system
- Self-paid/pay out of pocket



Created with mapchar.net ©

Gadsboll et al. Plos One, 2020

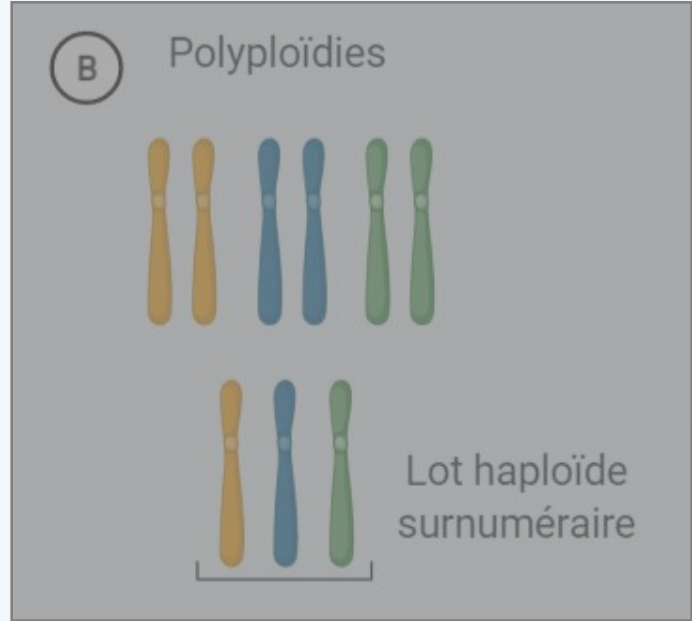
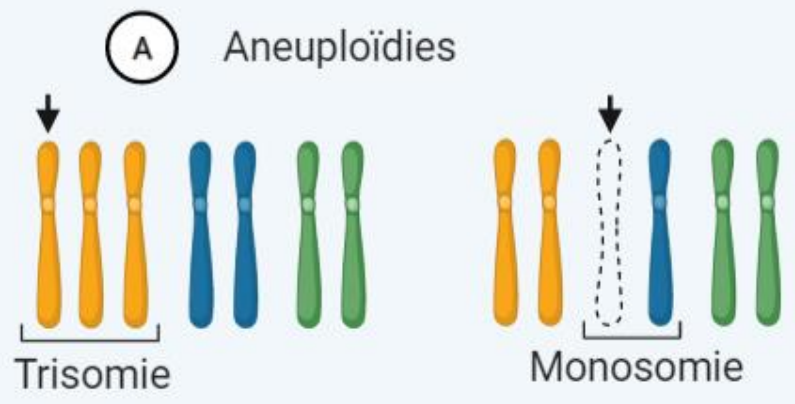
**NIPT chromosomal coverage in Europe**

- Chromosomes 13, 18, and 21
- Chromosomes 13, 18, 21, and sex chromosome aneuploidy (SCA)
- Chromosomes 13, 18, 21, and a few microdeletions (22q11 etc), +/- SCA
- Chromosomes 13, 18, 21, and Whole Genome Coverage



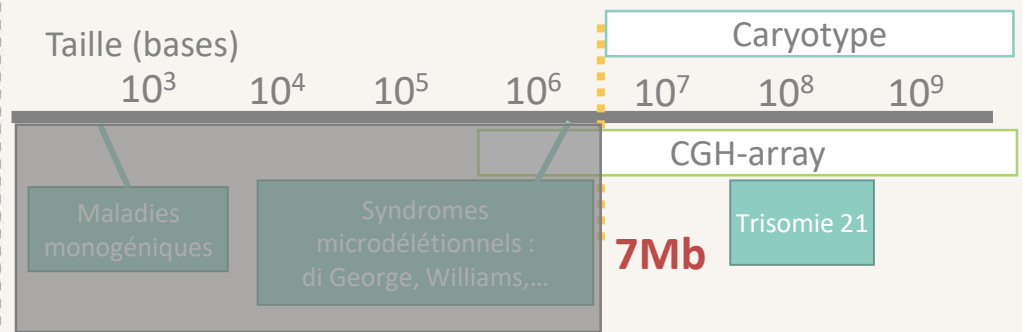
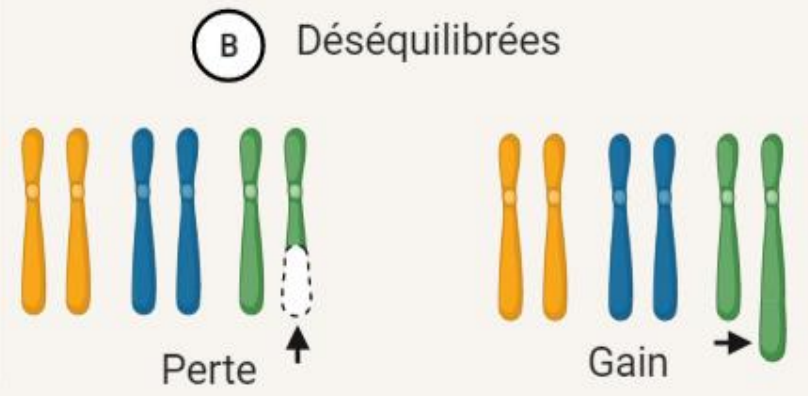
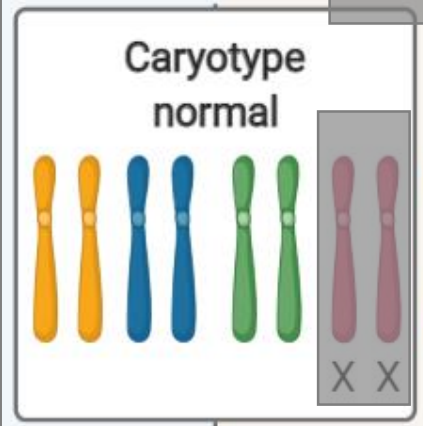
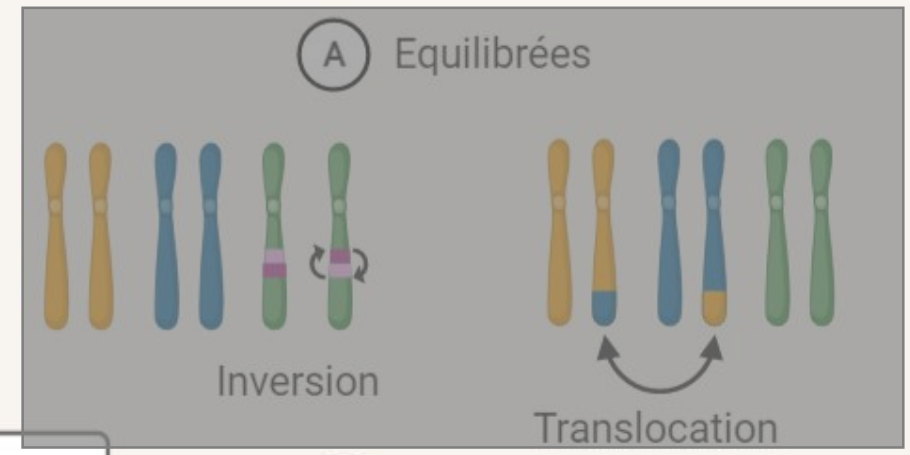
Created with mapchart.net ©

### ANOMALIES DE NOMBRE



Anomalies maternelles 

### ANOMALIES DE STRUCTURE



# PERFORMANCES EXTRINSÈQUES

Tableau 14 Prévalence de la trisomie 21, VPP et VPN lors du dépistage de base (sans les mosaïques connues)

Prévalence (%)	VPP (%)	VPN (%)
0,05	33,17	> 99,99
→ 0,10	49,82	> 99,99
0,20	66,53	> 99,99
0,50	83,29	> 99,99
1,00	90,93	> 99,99
1,50	93,79	> 99,99
2,00	95,29	> 99,99

Tableau 15 Prévalence de la trisomie 18, VPP et VPN lors du dépistage de base (sans les mosaïques connues)

Prévalence (%)	VPP (%)	VPN (%)
0,03	23,06	> 99,99
0,05	33,31	> 99,99
→ 0,10	49,99	> 99,99
0,20	66,68	> 99,99
0,30	75,03	> 99,99
0,40	80,04	> 99,99
0,50	83,38	> 99,99

Tableau 16 Prévalence de la trisomie 13, VPP et VPN lors du dépistage de base (sans les mosaïques connues)

Prévalence (%)	VPP (%)	VPN (%)
0,01	9,10	> 99,99
0,02	16,68	> 99,99
0,05	33,37	> 99,99
→ 0,10	50,05	> 99,99
0,20	66,73	> 99,99



# PANGÉNOMIQUE ?

Tableau 17 Prévalence d'une anomalie, VPP et VPN lors du dépistage pangénomique (avec les mosaïques connues)

Prévalence (%)	VPP (%)	VPN (%)
0,01	1,42	> 99,99
0,02	2,81	> 99,99
0,05	6,74	> 99,99
0,10	12,64	> 99,99
0,20	22,45	99,99
0,50	42,07	99,98
1,00	59,34	99,95
1,50	68,75	99,93
2,00	74,68	99,91

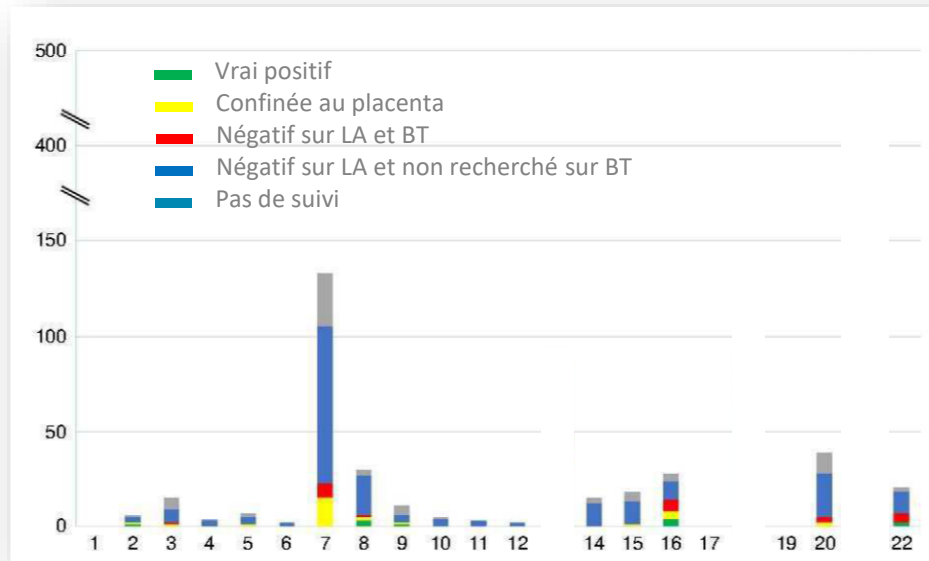
Données Illumina VeriSeq v2

# LITTÉRATURE : RARE AUTOSOMAL TRISOMIES

## ARTICLE

Outcome of publicly funded nationwide first-tier noninvasive prenatal screening

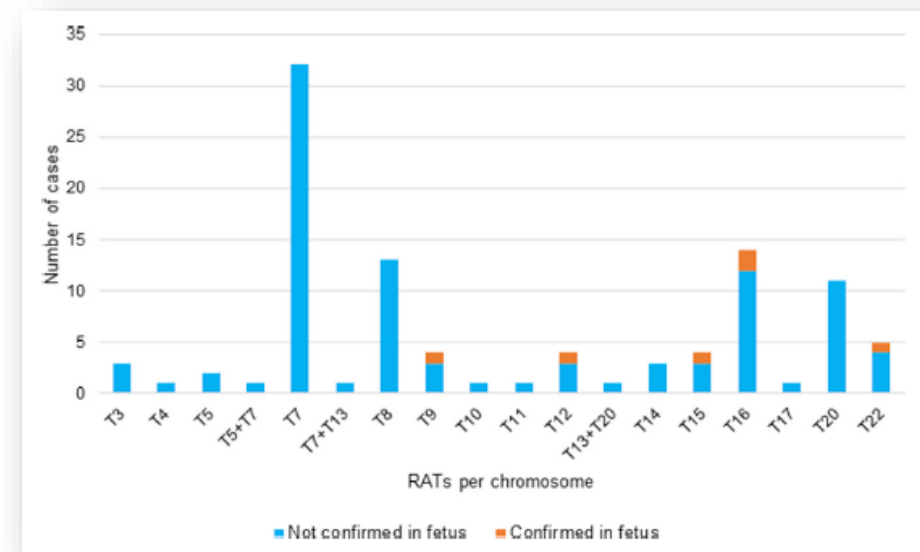
*Van den Bogaert et al. 2021*



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

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)

# EXTENSION : CONTEXTE

Encadrement spécifique du dépistage de la trisomie 21



agence de la  
Biomédecine

→ pas obstacle législatif

Encadrement test génétique pour le reste...

Evaluation  demandée par la DGS

Travail  depuis 4 ans : révision recommandations ACLF septembre 2022

# 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 ADNflic 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 enceintes<sup>1</sup> 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.

**BREAKING  
NEWS**

Mise en pratique = Groupe de travail Agence de Biomédecine (1<sup>ère</sup> réunion le 03/02/2025)

# PERSPECTIVES

## Early detection of active Human CytomegaloVirus (hCMV) infection in pregnant women using data generated for noninvasive fetal aneuploidy testing

Brigitte H. W. Faas,<sup>a,\*</sup> Galuh Astuti,<sup>a</sup> Willem J. G. Melchers,<sup>b</sup> Annette Reuss,<sup>c</sup> Christian Gilissen,<sup>a</sup> Merryn V. E. Macville,<sup>d</sup> Stijn A. I. Ghesquiere,<sup>d</sup> Leonieke M. H. Houben,<sup>d</sup> Malgorzata Ilona Srebniak,<sup>e</sup> Geert Geeven,<sup>e</sup> Janette C. Rahamat-Langendoen,<sup>b</sup> Erik A. Sistermans,<sup>f,g,h</sup> and Jasper Linthorst<sup>f,g,h</sup>




## Comprehensive analysis of circulating viral DNA in maternal plasma at population-scale using low-pass whole-genome sequencing

Vahap Eldem<sup>a,\*</sup>, Selim Can Kuralay<sup>a</sup>, Gülperi Özdoğan<sup>b</sup>, Gökçe Has Özçelik<sup>b</sup>, Dilşah Aydın<sup>b</sup>, Gökçe Çakmak<sup>b</sup>, Mürüvvet Özlem Gürler<sup>b</sup>, Selahattin Barış Çay<sup>a</sup>, Yusuf Ulaş Çınar<sup>a</sup>, Fatih Dikmen<sup>a</sup>, Ishak Yusuf<sup>b</sup>, Onur Obut<sup>a</sup>, Özgecan Kayalar<sup>c</sup>, Gözde Ertürk Zararsız<sup>d,e</sup>, Masoud Edizadeh<sup>b</sup>, Gökmen Zararsız<sup>d,e</sup>, Eren Akdeniz<sup>b</sup>, Hilal Özgür<sup>b</sup>, Ismihan Merve Tekin<sup>b</sup>

ORIGINAL ARTICLE

PRENATAL  
DIAGNOSIS WILEY

## The cell-free DNA virome of 108,349 Dutch pregnant women

Jasper Linthorst<sup>1,2</sup>  | Moezammin M. M. Baksi<sup>1</sup> | Matthijs R. A. Welkers<sup>3</sup>  | Erik A. Sistermans<sup>1,2</sup> 

# PERSPECTIVES

## Clinical impact of additional findings detected by genome-wide non-invasive prenatal testing: Follow-up results of the TRIDENT-2 study

Lisanne van Prooyen Schuurman,

The American Journal of Human Genetics 109, 1140–1152, June 2, 2022

Conséquences des aneuploïdies confinées au placenta

- pre-eclampsia (8.5% [16/189] vs 0.5% [754/159,924]; relative risk [RR] 18.5, 95% CI 11.6–29.4,  $p < 0.001$ ),
- preterm birth (12.4% [22/177] vs 5.8% [8,784/150,471]; RR 2.2, 95% CI 1.5–3.2,  $p < 0.001$ ),
- birth weight <2.3rd percentile (13.6% [24/177] vs 2.5% [3,892/155,491]; RR 5.5, 95% CI 3.8–8.0,  $p < 0.001$ ),
- birth weight 2.3rd–10th percentile (13.0% [23/177] vs 7.4% [11,500/155,491]; RR 1.8, 95% CI 1.2–2.6,  $p = 0.005$ ),
- induction of labor (30.5% [54/177] vs 23.1% [34,756/150,471]; RR 1.3, 95% CI 1.1–1.7,  $p = 0.02$ ),
- planned caesarean section (12.4% [22/177] vs 7.8% [11,713/150,471]; RR 1.6, 95% CI 1.1–2.4,  $p = 0.02$ ),
- NICU admission (6.2% [11/177] vs 3.1% [4,879/157,391]; RR 2.1 95% CI 1.2–3.7,  $p = 0.02$ ).

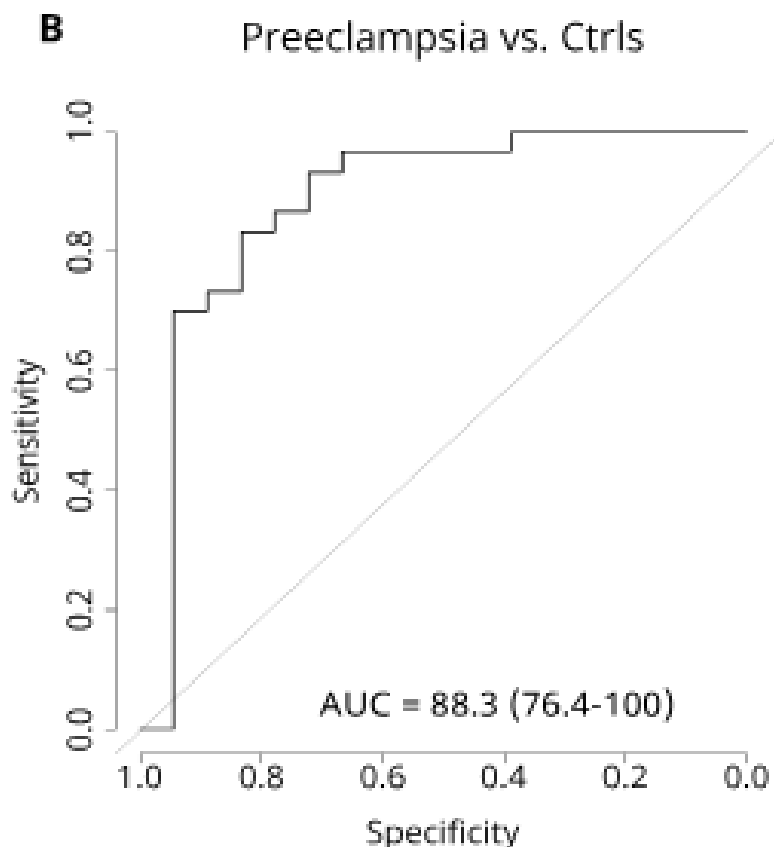
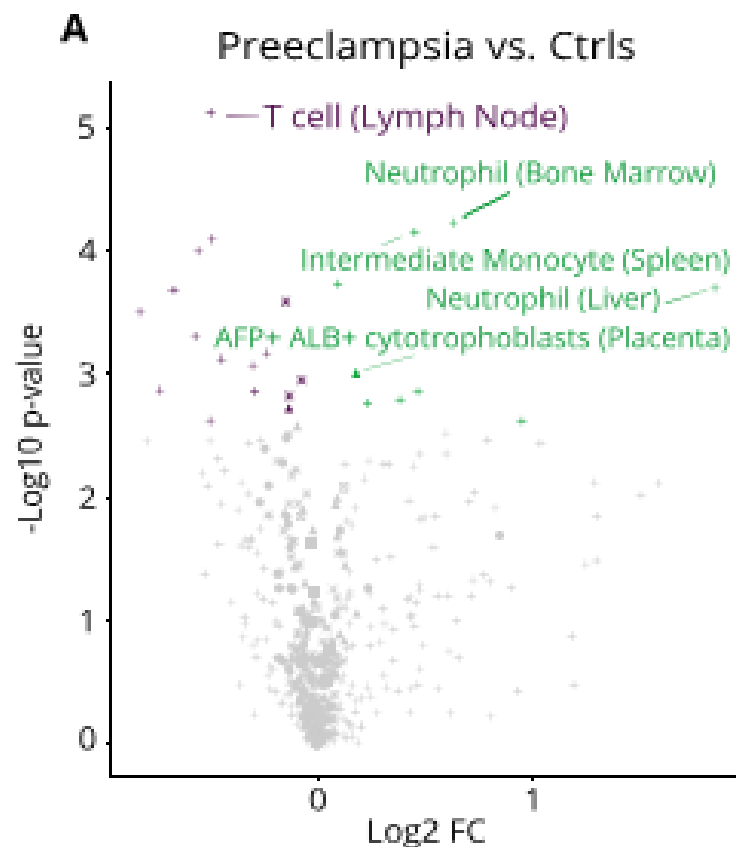
# Cell type signatures in cell-free DNA fragmentation profiles reveal disease biology

Received: 10 August 2023

Accepted: 21 February 2024

Published online: 12 March 2024

Kate E. Stanley<sup>1,2</sup>, Tatjana Jatsenko<sup>1</sup>, Stefania Tuveri<sup>1</sup>, Dhanya Sudhakaran<sup>1</sup>, Lore Lannoo<sup>3</sup>, Kristel Van Calsteren<sup>3</sup>, Marie de Borre<sup>4</sup>, Ilse Van Parijs<sup>5</sup>, Leen Van Coillie<sup>5</sup>, Kris Van Den Bogaert<sup>5</sup>, Rodrigo De Almeida Toledo<sup>6</sup>, Liesbeth Lenaerts<sup>7</sup>, Sabine Tejpar<sup>8</sup>, Kevin Punie<sup>9</sup>, Laura Y. Rengifo<sup>10</sup>, Peter Vandenberghe<sup>10,11</sup>, Bernard Thienpont<sup>4</sup> & Joris Robert Vermeesch<sup>1</sup>✉



# TAKE-HOME MESSAGE

- D comme Dépistage !      **99% < 100%**  
Et ça tant que l'ADN trophoblastique est utilisé
- Amélioration de la stratégie de dépistage T21 → extension ?  
Egalité ? Information ? Consentement ? Souhait des couples?
- D comme Diagnostic pour génétique moléculaire  
(sexe foetal, rhésus, maladies monogéniques)



MERCI

QUESTIONS ?

Nicolas.chatron@chu-lyon.fr

[www.chu-lyon.fr](http://www.chu-lyon.fr)



**HCL**  
HOSPICES CIVILS  
DE LYON

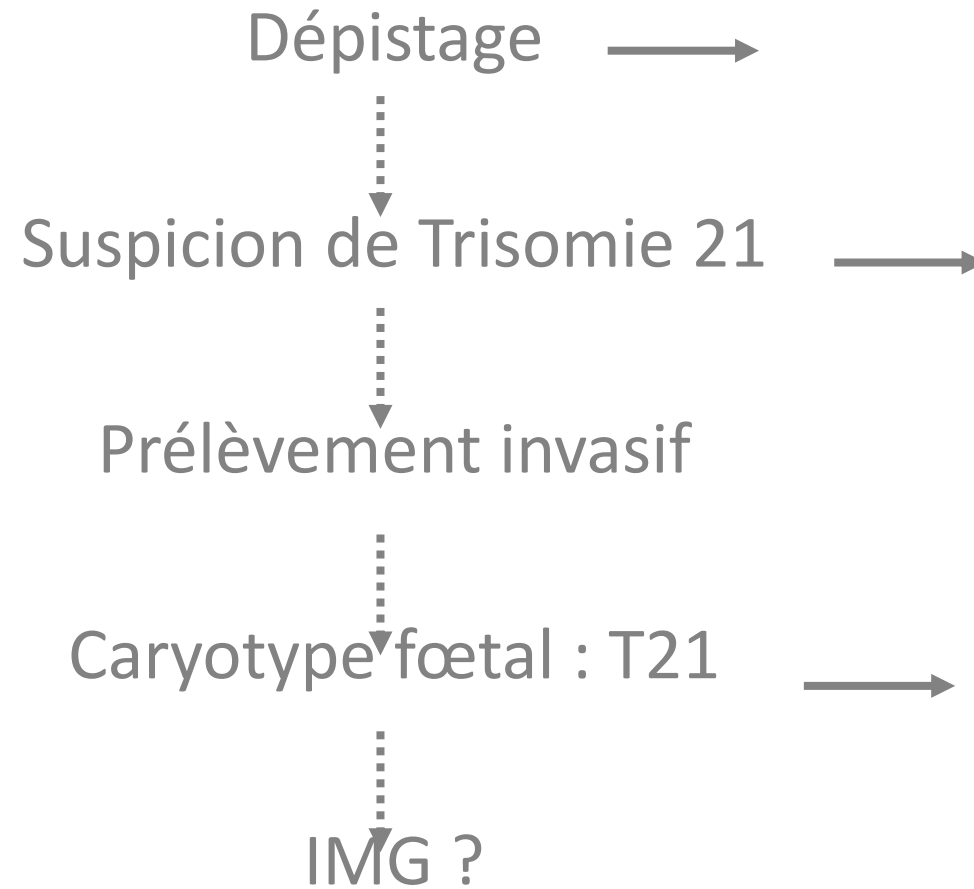
**MERCI**

[www.chu-lyon.fr](http://www.chu-lyon.fr)



**HCL**  
HOSPICES CIVILS  
DE LYON

# PARCOURS



Sortir du choix binaire : consentir ou refuser