



**HAL**  
open science

# Le dépistage prénatal non invasif: état des lieux après une année de pratique au CHU de Caen

Marine Lemesle

► **To cite this version:**

Marine Lemesle. Le dépistage prénatal non invasif: état des lieux après une année de pratique au CHU de Caen. Gynécologie et obstétrique. 2019. dumas-02176988

**HAL Id: dumas-02176988**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02176988v1>**

Submitted on 8 Jul 2019

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Ecole de Sages-Femmes  
Université de Caen Normandie

# Le Dépistage Prénatal Non Invasif

Etat des lieux après une année de pratique au CHU de Caen

Mémoire présenté et soutenu par

Marine Lemesle

Née le 09 juillet 1992

Sous la direction du Dr Nicolas Gruchy

En vue de l'obtention du diplôme d'Etat de Sage-Femme

Promotion 2015 – 2019



# Le Dépistage Prénatal Non Invasif

Etat des lieux après une année de pratique au CHU de Caen



CAEN · CAMPUS 5

BIBLIOTHÈQUE  
UNIVERSITAIRE

SANTÉ

CHUCaen

ECOLE DE SAGES-FEMMES

## AVERTISSEMENT

Afin de respecter le cadre légal, nous vous remercions de ne pas reproduire ni diffuser ce document et d'en faire un usage strictement personnel, dans le cadre de vos études.

En effet, ce mémoire est le fruit d'un long travail et demeure la propriété intellectuelle de son auteur, quels que soient les moyens de sa diffusion. Toute contrefaçon, plagiat ou reproduction illicite peut donc donner lieu à une poursuite pénale.

Enfin, nous vous rappelons que le respect du droit moral de l'auteur implique la rédaction d'une citation bibliographique pour toute utilisation du contenu intellectuel de ce mémoire.

Le respect du droit d'auteur est le garant de l'accessibilité du plus grand nombre aux travaux de chacun, au sein d'une communauté universitaire la plus élargie possible !

### Pour en savoir plus :

Le Code de la Propriété Intellectuelle :

<http://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do?cidTexte=LEGITEXT000006069414>

Le site du Centre Français d'exploitation du droit de Copie :

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

adresse  
tél.  
courriel  
internet

Bibliothèque universitaire Santé  
Pôle des formations et de recherche en santé • 2, rue des Rochambelles • CS 14032 • 14032 CAEN CEDEX 5  
02 31 56 82 06  
bibliotheque.sante@unicaen.fr  
scd.unicaen.fr/

# Remerciements

Au Docteur Nicolas Gruchy, directeur de ce mémoire, pour le temps accordé à ce travail, sa bienveillance et sa disponibilité tout au long de son élaboration.

A Madame Claire Bouet, sage-femme enseignante, pour sa relecture attentive et ses conseils avisés.

Au Docteur Rémy De Mil, pour son aide dans l'analyse statistique de cette étude.

A Madame Evelyne Giffard et à l'ensemble de l'équipe pédagogique de l'école de Sages-femmes pour leur accompagnement et leur bienveillance durant ces quatre années de formation.

A mes parents, ma sœur et mon frère pour m'avoir toujours accompagnée et encouragée dans mes choix et ma volonté de devenir sage-femme. Pour leur présence et leur soutien sans lesquels je ne serais pas arrivée jusqu'ici.

A André pour son affection, sa patience et son écoute.

A ma famille et mes amis pour leur présence et leur soutien.

A Solène, Pauline, Claire et Morgane, ces belles rencontres, pour leurs précieux conseils et tous les moments partagés ensemble.

# Abréviations

<b>ACLF</b>	Association des Cytogénéticiens de Langue Française
<b>ADN</b>	Acide DésoxyriboNucléique
<b>AMP</b>	Aide Médicale à la Procréation
<b>ATCD</b>	Antécédent
<b>CHU</b>	Centre Hospitalier Universitaire
<b>CPDPN</b>	Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal
<b>DPNI</b>	Dépistage Prénatal Non Invasif
<b>FC</b>	Fausse Couche
<b>FISH</b>	<i>Fluorescence In Situ Hybridization</i>
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>IMG</b>	Interruption Médicale de Grossesse
<b>INSEE</b>	Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques
<b>MoM</b>	Multiple de la médiane
<b>MSM</b>	Marqueurs Sériques Maternels
<b>NGS</b>	Séquençage Nouvelle Génération
<b>SA</b>	Semaines d'Aménorrhées
<b>T1</b>	1 <sup>er</sup> Trimestre
<b>T2</b>	2 <sup>ème</sup> Trimestre
<b>T13</b>	Trisomie 13
<b>T18</b>	Trisomie 18
<b>T21</b>	Trisomie 21

# Table des matières

<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>1</b>
1. GENERALITES .....	2
2. LE DEPISTAGE STANDARD DE LA TRISOMIE 21 FŒTALE.....	2
2.1. <i>L'âge maternel</i> .....	2
2.2. <i>La clarté nucale</i> .....	2
2.3. <i>Les marqueurs sériques maternels</i> .....	3
3. LE DIAGNOSTIC INVASIF .....	4
4. DECOUVERTE DE L'ADN LIBRE CIRCULANT DANS LE SANG MATERNEL .....	5
5. LE DEPISTAGE PRENATAL NON INVASIF .....	6
5.1. <i>Indications</i> .....	6
5.2. <i>Contre-indications</i> .....	7
5.3. <i>En pratique</i> .....	7
5.4. <i>Avantages et limites</i> .....	9
6. QUESTION DE RECHERCHE .....	13
<b>MATERIEL ET METHODE .....</b>	<b>14</b>
1. TYPE ET LIEU DE L'ETUDE .....	15
2. POPULATION ETUDIEE .....	15
3. RECUEIL DES DONNEES.....	15
4. OUTIL DE RECUEIL DES DONNEES ET ANALYSE STATISTIQUE .....	16
<b>RESULTATS .....</b>	<b>17</b>
1. REPARTITION DE L'AGE MATERNEL .....	18
2. DONNEES SUR LA MESURE DE LA CLARTE NUCALE .....	18
3. INDICATIONS GENERALES DU DPNI .....	19
3.1. <i>Répartition des MSM en fonction du trimestre de grossesse</i> .....	20
4. RESULTATS DU DPNI .....	20
4.1. <i>DPNI positif et aneuploïdie dépistée</i> .....	21
4.2. <i>DPNI non exploitable</i> .....	21
5. RECOURS AU DIAGNOSTIC INVASIF.....	22
5.1. <i>Amniocentèse pour DPNI non exploitable</i> .....	22
5.2. <i>Amniocentèse pour DPNI positif</i> .....	22
6. EVOLUTION DU NOMBRE DE TRISOMIES DIAGNOSTIQUEES .....	23
7. ISSUES DE GROSSESSE .....	24
8. EVOLUTION DU NOMBRE D'ACTES INVASIFS REALISES.....	24
8.1. <i>Evolution du nombre de biopsies de trophoblaste en fonction des indications</i> .....	24
8.2. <i>Evolution du nombre d'amniocentèses en fonction des indications</i> .....	25
8.3. <i>Concernant les grossesses gémellaires</i> .....	26
<b>ANALYSE ET DISCUSSION .....</b>	<b>28</b>
1. FORCES ET LIMITES DE L'ETUDE .....	29
1.1. <i>Les atouts</i> .....	29
1.2. <i>Les limites</i> .....	29
2. ANALYSE ET DISCUSSION.....	29
2.1. <i>Age maternel lors du DPNI</i> .....	29
2.2. <i>Mesure de la clarté nucale</i> .....	30
2.3. <i>Modifications des pratiques</i> .....	30



2.4. Résultats du DPNI.....	35
2.5. Evolution du nombre de prélèvements invasifs.....	37
2.6. Issue de grossesse .....	37
3. OUVERTURE ET PROPOSITIONS .....	37
3.1. Le DPNI à l'étranger .....	37
3.2. Le DPNI : dépistage de 1 <sup>ère</sup> ligne ? .....	38
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>39</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>41</b>
<b>ANNEXES.....</b>	<b>47</b>
<b>RESUME.....</b>	<b>53</b>

# Introduction

## 1. Généralités

Le support de l'information génétique se situe sur les chromosomes, au nombre de 46 chez l'homme. Il existe des anomalies de nombre et de structure, celles-ci sont visualisées sur le caryotype (classement des chromosomes).

La trisomie 21, dont le phénotype associé est appelé Syndrome de Down, correspond à la présence d'un troisième chromosome 21. Il s'agit d'une anomalie de nombre de chromosomes (aneuploïdie). La fréquence de la trisomie 21 est de l'ordre de 1/700 naissances, le principal facteur de risque reconnu est l'âge maternel (1).

La présence de ce chromosome supplémentaire s'exprime physiquement par un aspect caractéristique du visage (dysmorphie faciale), une diminution du tonus musculaire et une taille inférieure à la moyenne. Des malformations peuvent y être associées, elles sont le plus souvent cardiaques ou digestives. La déficience intellectuelle est variable d'un enfant à l'autre, fonction notamment de l'éducation et de l'accompagnement dont il bénéficie (2). Cette pathologie n'est pas héréditaire.

Depuis les années 1970, le dépistage prénatal de la trisomie 21 est proposé en France. La femme enceinte a le libre choix de réaliser ou non ce dépistage.

## 2. Le dépistage standard de la trisomie 21 foetale

Le but du dépistage est de sélectionner une population à risque de trisomie 21 pour la grossesse en cours. Il est basé sur l'âge maternel, la mesure de la clarté nucale et le dosage sanguin des marqueurs sériques maternels (MSM).

### 2.1. L'âge maternel

L'âge maternel croissant augmente le risque de mal ségrégation en méiose 1 et par conséquent le risque de trisomie. Cela est dû au caractère discontinu de la méiose féminine.

### 2.2. La clarté nucale

Au cours du 1<sup>er</sup> trimestre de grossesse, la mesure de la clarté nucale est le marqueur échographique utilisé pour le dépistage de la trisomie 21. Cette mesure est définie par la

largeur de l'espace, entre la peau et les tissus mous, qui recouvre la nuque du fœtus. L'hyperclarté nucale est un marqueur d'aneuploïdie fœtale et particulièrement de la trisomie 21. Elle est liée à une accumulation liquidienne qui peut être expliquée par un retard de résorption de liquide lymphatique, par une cardiopathie ou d'autres syndromes malformatifs (3).

Une étude britannique a montré que la mesure de la clarté nucale utilisant un seuil supérieur ou égal au 95<sup>e</sup> percentile pour l'âge gestationnel permettait un taux de détection de 77% de trisomie 21 avec un taux de faux positif de 5% (4).

### **2.3. Les marqueurs sériques maternels**

Lors du 1<sup>er</sup> trimestre de grossesse, la procédure standard de dépistage de la trisomie 21 fœtale est réalisée entre 11 et 13 semaines d'aménorrhée (SA) et 6 jours. Il s'agit du dépistage combiné qui repose sur un calcul de risque de trisomie 21 combinant l'âge maternel, la mesure de la clarté nucale ainsi que le risque lié à deux marqueurs sériques présents dans le sang maternel : la  $\beta$ -hCG (Gonadotrophine Chorionique Humaine) et la PAPP-A (Pregnancy-Associated Plasma Protein-A).

Au 2<sup>ème</sup> trimestre de grossesse, un dépistage peut être proposé entre 14 et 17 SA et 6 jours. Le calcul de risque de trisomie 21 repose sur l'âge maternel et le risque lié aux marqueurs sériques maternels du 2<sup>ème</sup> trimestre : la hCG totale, l'AFP ( $\alpha$ -fœtoprotéine) et éventuellement l'uE3 (œstriol non conjugué). Ce qu'on appelle le dépistage séquentiel intégré du 2<sup>ème</sup> trimestre, combine en plus le risque lié à la mesure de la clarté nucale dans le cas où une échographie a été réalisée entre 11 et 13 SA et 6 jours (5).

Ces résultats sont obtenus à l'aide de logiciels de calcul de risque de trisomie 21. Ces derniers comportent des bornages, c'est-à-dire que si la valeur d'un des marqueurs est au-delà ou en-deçà de la valeur limite fixée par le logiciel, les équations de facteur de risque devront être extrapolées. La règle du bornage consiste ainsi à utiliser cette valeur bornée dans le calcul de risque. Une prise en charge individuelle doit être envisagée si le calcul de risque obtenu avec une valeur bornée est proche du seuil de décision (6).

Un calcul de risque inférieur à 1/1000 place la patiente dans un groupe à bas risque de trisomie 21, la surveillance de la grossesse se poursuit ainsi de manière standard. En

revanche, un calcul de risque supérieur ou égal à 1/50 place la patiente dans un groupe à risque accru de trisomie 21. Un prélèvement invasif à visée diagnostique, si la femme enceinte le souhaite, est nécessaire pour connaître le statut chromosomique du fœtus. Un résultat intermédiaire avec un risque compris entre 1/1000 et 1/51 place la femme enceinte dans un groupe à risque modéré de trisomie 21, un DPNI est proposé dans cette situation. Avant sa mise en pratique, le seuil qui plaçait la femme enceinte dans une population à bas risque ou à risque accru trisomie 21 était de 1/250.

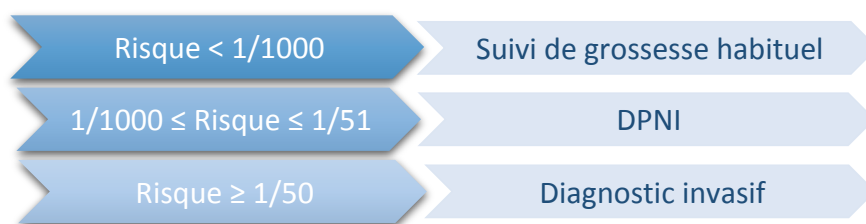


Figure 1 : Prise en charge proposée en fonction du seuil de risque des marqueurs sériques maternels

Le taux de dépistage de la trisomie 21 par le biais du calcul de risque combiné du 1<sup>er</sup> trimestre est estimé à 86,7% avec un taux de faux-positif associé de 5,6% et une valeur prédictive positive de 5,6% (7). En ce qui concerne le dépistage par les marqueurs sériques seuls, le taux de détection est de 83% et la valeur prédictive positive de 1,6%. Le dépistage séquentiel intégré montre un taux de dépistage inférieur de 70% et une valeur prédictive positive de 2,3% (5)(8).

### **3. Le diagnostic invasif**

La Haute Autorité de Santé préconise de recourir à un geste diagnostique invasif lorsqu'une femme enceinte se trouve dans une population à risque important de porter un fœtus atteint de trisomie 21. Ce risque peut être évalué en fonction des antécédents de la patiente, du calcul de risque obtenu à l'aide des marqueurs sériques maternels ou si le fœtus présente des anomalies échographiques, notamment une mesure de la clarté nucale supérieure ou égale à 3,5 mm.

A partir de 12 SA, la biopsie de trophoblaste permet grâce à l'analyse d'un fragment de villosités choriales, d'établir un caryotype ou de rechercher certaines anomalies génétiques (9). A partir de 15-16 SA et jusqu'au terme de la grossesse, une amniocentèse peut être

réalisée. Elle consiste à analyser le liquide amniotique ponctionné dans le but d'établir un caryotype ou de rechercher d'autres anomalies génétiques ou infectieuses (10).

Ces 2 types de prélèvements sont réalisés stérilement sous guidage échographique. Ces techniques ont l'avantage de permettre le diagnostic des trisomies 21, 18, 13 et de l'aneuploïdie 45,X qui sont celles les plus fréquemment rencontrées. Néanmoins, outre le fait de créer de l'anxiété chez les couples à risque, ces moyens diagnostiques augmentent également le risque de complications infectieuses, de fissuration de la poche des eaux ou de fausse couche. La précocité de l'intervention au cours de la grossesse participe également au risque d'interruption précoce de celle-ci (11). En pratique, le risque pour ces deux techniques est soumis à plusieurs conditions : celle de l'opérateur et de son expérience ainsi que les difficultés techniques comme la position du placenta pour la biopsie de trophoblaste.

Pour la biopsie de trophoblaste, le risque de fausse couche est estimé à 0,5%. Pour l'amniocentèse, ce même risque est de 0,6% (5)(12).

#### **4. Découverte de l'ADN libre circulant dans le sang maternel**

Des équipes scientifiques ont développé des alternatives à ce dépistage mis en place pour la trisomie 21. En 1997, l'équipe de Dennis Lo a mis en évidence la présence d'ADN fœtal libre circulant dans le sang maternel au cours de la grossesse. L'ADN libre circulant est à 90% d'origine maternelle et 10% environ provient du trophoblaste. Cet ADN trophoblastique apparaît dès 6 SA, sa concentration augmente au fil de la grossesse pour disparaître quelques heures après la naissance (13).

Une technique de séquençage nouvelle génération (NGS), aussi appelée séquençage génomique parallèle massif ou séquençage haut débit, mis au point dans les années 2000, a ainsi permis le dépistage des aneuploïdies fœtales de manière non invasive (14). Le principe de cette technique est de compter de manière non spécifique (en y intégrant l'ADN maternel et fœtal) les fragments d'ADN provenant du chromosome d'intérêt pour observer si ceux-ci sont présents en excès. Ainsi, pour la trisomie 21, les molécules d'ADN provenant du chromosome 21 seront présentes en plus grande quantité proportionnellement aux autres chromosomes.

Dans le cadre du dépistage prénatal, la recherche d'ADN libre circulant dans le sang maternel permet également de mettre en évidence la présence du chromosome Y, ainsi il est possible de déterminer le sexe fœtal (15). Cette analyse est utile notamment dans le cas de transmission de maladie récessive liée au chromosome X ou dans le cas de grossesse à risque d'hyperplasie congénitale des surrénales (16).

## **5. Le Dépistage Prénatal Non Invasif**

De nombreuses études ont validé l'utilisation clinique du séquençage nouvelle génération pour l'étude de l'ADN fœtal circulant en vue du dépistage prénatal non invasif (DPNI) (17). Il s'agit d'un dépistage ciblé recherchant les aneuploïdies qui touchent les chromosomes 21, 18 et 13.

Pour les parents porteurs d'une anomalie chromosomique, un conseil génétique est recommandé afin de proposer la meilleure stratégie diagnostique.

### **5.1. Indications**

Le dépistage des trisomies 21, 18 et 13 à l'aide de l'ADN fœtal libre circulant est recommandé dans les situations suivantes : (8)(18)

- En cas de grossesse unique, si le risque de trisomie 21 évalué après le dépistage par les marqueurs sériques maternels est compris entre 1/1000 et 1/51 (quelle que soit la stratégie utilisée : 1<sup>er</sup> ou 2<sup>ème</sup> trimestre) ;
- En cas de grossesse gémellaire ;
- En cas d'antécédents de grossesse avec anomalie chromosomique telle que la trisomie 21 ;
- Si l'un des parents est porteur d'une translocation Robertsonienne impliquant un chromosome 13 ou un chromosome 21 ;
- Si l'âge maternel est supérieur ou égal à 38 ans et en l'absence de dépistage par les marqueurs sériques maternels ;
- En cas de profil de marqueurs sériques maternels hors bornes ;

Devant une mesure échographique de la clarté nucale limite, l'indication du DPNI est discutée lors de la réunion du CPDPN.

Si le risque de trisomie 21 évalué après dépistage par les marqueurs sériques maternels est supérieur à 1/50, le DPNI n'est pas recommandé. Malgré cela, certaines femmes choisissent tout de même d'y avoir recours pour amender le risque de fausse couche lié au prélèvement invasif (19).

## **5.2. Contre-indications**

A contrario, il existe certaines situations dans lesquelles le DPNI est contre-indiqué :

- Si la mesure de la clarté nucale est supérieure à 3,5 mm
- En présence de signes d'appels échographiques

En effet, devant ces signes, l'éventualité qu'il s'agisse d'une anomalie chromosomique autre que les trisomies 21, 18 et 13 n'est pas négligeable, un moyen diagnostique est nécessaire pour écarter une anomalie chromosomique. En pratique, au CHU de Caen, les signes échographiques de trisomie 21 contre-indiquant le DPNI sont notamment la présence d'une ventriculomégalie cérébrale, une hyperclarté nucale au second trimestre ou une macroglossie.

D'autres signes « mineurs », présents isolément, ne sont pas considérés comme contre-indiquant le DPNI, c'est le cas pour la présence d'une artère ombilicale unique, une dilatation pyélocalicielle, un focus hyperéchogène intracardiaque, un fémur ou un humérus court, la présence de kyste des plexus choroïdes, des os du nez absents ou courts ainsi qu'une artère sous-clavière droite rétro-œsophagienne (20)(21).

## **5.3. En pratique**

### **5.3.1. Prérequis au prélèvement**

Le DPNI peut être réalisé à partir de 10 SA jusqu'au terme de la grossesse. Cependant, il est préférable de le réaliser après la mesure de la clarté nucale lors de l'échographie du 1<sup>er</sup> trimestre.

Le test de dépistage doit être prescrit par un médecin ou une sage-femme lors d'une consultation adaptée au cours de laquelle la femme enceinte est informée des avantages et de limites de ce prélèvement. La patiente atteste alors par écrit avoir reçu les informations du prescripteur et consent à la réalisation du test (Annexe 1). La prescription d'examen



renseignant les informations clinico-biologiques et l'échographie du 1<sup>er</sup> trimestre sont jointes au prélèvement (Annexe 2). Ce dernier est réalisé selon les conditions de recueil et d'envoi des échantillons (Annexe 3). Le résultat du dépistage est transmis au prescripteur dans un délai d'environ 10 jours (Annexe 4).

### 5.3.2. Résultat et prise en charge

Le résultat du DPNI est rendu au cours d'une consultation médicale.

#### a) DPNI négatif

Si le résultat du test est négatif, le risque de trisomie 21, 18 et 13 est considérablement diminué. La femme enceinte est ainsi rassurée, le suivi de grossesse est organisé de façon habituelle.

#### b) DPNI positif

Si le résultat du test est positif pour l'une des 3 trisomies dépistées, il est nécessaire de confirmer ou infirmer ce résultat à l'aide d'un prélèvement invasif à visée diagnostique afin d'établir un caryotype fœtal. La patiente est libre de refuser un geste invasif, le motif de son refus apparaît alors dans son dossier médical.

En fonction du terme de la grossesse, une biopsie de trophoblaste ou une amniocentèse est réalisée. Dans ce contexte, le prélèvement de liquide amniotique est à privilégier car les cellules prélevées lors de la biopsie du trophoblaste sont issues du même tissu que celui permettant l'étude de l'ADN fœtal circulant : le cytotrophoblaste. La culture cellulaire avec la réalisation du caryotype complet est disponible dans un délai de 3 semaines. Un examen direct permettant un résultat rapide est possible pour la biopsie de trophoblaste. Il devra être interprété avec prudence. Des cas de discordance fœto-placentaire ont été rapportés, cela peut s'expliquer par un mosaïcisme confiné au placenta. Dans cette situation, il est nécessaire d'attendre le caryotype complet pour conclure. Si besoin, un prélèvement supplémentaire de liquide amniotique peut être effectué. Concernant l'amniocentèse, l'analyse FISH (*Fluorescence In Situ Hybridization*) interphasique effectuée sur les cellules de liquide amniotique peut, si elle est demandée, donner un résultat en 24 heures. Ce test met en évidence les anomalies liées aux chromosomes 21, 18 et 13.

Si le résultat du prélèvement invasif est négatif, l'absence de trisomie est assurée et la grossesse pourra être poursuivie de façon classique.

Si le diagnostic de trisomie est confirmé, plusieurs possibilités s'offrent alors au couple : celle de poursuivre la grossesse et d'accueillir le bébé, celle de poursuivre la grossesse et de confier le bébé à l'adoption ou bien celle de demander une interruption médicale de grossesse (IMG) (22).

### **c) DPNI non exploitable**

Si le résultat du DPNI est non exploitable, un second prélèvement est proposé à la patiente. En cas de 2 résultats non exploitables consécutifs, l'établissement d'un caryotype foetal à l'aide d'un moyen diagnostique est recommandé.

#### **5.3.3. Coût**

Le coût était jusque récemment une limite au DPNI. En effet, il fallait déboursier 390€ pour y avoir recours. Le journal officiel, à la date du 27 décembre 2018, annonce la décision prise par décret du remboursement du DPNI par la Caisse Nationale d'Assurance Maladie pour les femmes enceintes répondant à l'une des indications (23).

## **5.4. Avantages et limites**

### **5.4.1. Avantages**

#### **a) Sensibilité et spécificité**

D'après l'association des cytogénéticiens de langue Française (ACLF), les résultats du DPNI montrent une sensibilité de 99,64%, une spécificité de 99,96% et une valeur prédictive positive de 99,44% pour la trisomie 21. Pour les trisomies 18 et 13, ces mêmes résultats sont légèrement inférieurs. La sensibilité est de 98,1% et la spécificité de 99,92% pour la trisomie 18. La sensibilité et la spécificité sont respectivement de 93,33% et de 99,54% pour la trisomie 13. Néanmoins, le dépistage de ces trisomies 18 et 13 est facilité par la présence de signes d'appels échographiques précoces plus importants et rencontrés plus fréquemment que dans le cas de la trisomie 21 (1).

L'intérêt du DPNI est d'offrir une sensibilité et une spécificité supérieures à 99% pour la trisomie 21, meilleures donc que les données retrouvées pour le dépistage par le calcul de risque combiné du 1<sup>er</sup> trimestre. Ce dernier montre une sensibilité de 86,7% et une spécificité de 94% (3). Le nombre de faux-positifs est lui aussi modifié après un DPNI avec un taux inférieur à 1%. Celui-ci est considérablement réduit par rapport à celui retrouvé lors du dépistage via les marqueurs sériques maternels (5,6%) (24). Ainsi, le DPNI a une meilleure sensibilité et une meilleure spécificité que le dépistage standard (25).

### **b) Gestes invasifs et pertes fœtales**

L'avantage considérable du DPNI est son absence de risque pour le fœtus, sa mise en place modifie la prise en charge des patientes.

En effet, auparavant lorsque le calcul de risque à l'aide des marqueurs sériques maternels était supérieur ou égal à 1/250, un diagnostic invasif était proposé à la femme enceinte. Depuis la mise en place du DPNI, ce même diagnostic est préconisé lorsque le risque est supérieur ou égal à 1/50. Ainsi, les patientes ayant un risque estimé compris entre 1/250 et 1/51 pourront bénéficier du DPNI et éviter le recours au geste invasif si ce résultat est négatif.

### **c) Genetic scan**

L'échographie morphologique précoce aussi appelée « Genetic Scan » est réalisée entre 16 SA et 20 SA. Le but est d'évaluer si un prélèvement invasif est objectivé par la présence de petits signes échographiques pouvant être associés à une anomalie chromosomique.

Avant la mise en place du DPNI, cet examen était réalisé lorsque une patiente se trouvait dans une population à haut risque de trisomie 21. Le DPNI offre un dépistage plus sensible et spécifique, il est aujourd'hui proposé à ces patientes en 1<sup>ère</sup> intention.

### **d) Grossesse gémellaire**

En France, le dépistage combiné du 1<sup>er</sup> trimestre pour les grossesses gémellaires manque de fiabilité, un facteur de correction est nécessaire pour obtenir un calcul de risque par le dépistage des marqueurs sériques maternels. En l'absence d'anomalies échographiques, les

performances de l'étude de l'ADN libre circulant sont excellentes. C'est pourquoi, le DPNI offre l'avantage d'être un moyen de dépistage de 1<sup>ère</sup> intention dans cette population (26).

#### 5.4.2. Limites

Le dépistage utilisant l'ADN foetal libre circulant n'est pas fiable à cent pour cent. Il existe de rares cas de faux-positifs et faux-négatifs.

##### a) Faux-positifs

Le taux de caryotype normal après un dépistage non invasif positif est de 0,2% lors d'une grossesse unique (5). Cela peut s'expliquer par une discordance foeto-placentaire en présence d'une mosaïque confinée au placenta. La présence d'un jumeau évanescent, c'est-à-dire une grossesse initialement gémellaire qui s'arrête avant 12 SA pour l'un des foetus, peut entraîner ce type de résultat. L'interprétation d'un résultat de DPNI peut également être faussée lorsqu'une autre source d'ADN est présente, c'est le cas si la mère développe une tumeur libérant un ADN tumoral libre, lors d'une greffe d'organe ou de l'administration de thérapies cellulaires (27).

##### b) Faux-négatifs

Un résultat de DPNI faussement négatif est extrêmement rare, il est de l'ordre de 0,08% (5). Un taux faible d'ADN foetal peut être en cause dans ce type de résultat.

La fiabilité du DPNI est fonction de la proportion d'ADN foetal, aussi appelée fraction foetale, présente dans le sang maternel. Le prélèvement sanguin maternel est composé essentiellement d'ADN maternel, l'ADN foetal libre circulant est présent en faible quantité. La quantité d'ADN foetal libre circulant est modifiée au cours de la grossesse. Durant les 2 premiers trimestres de grossesse, la portion foetale représente 5 à 10% de l'ADN total circulant. Au 3<sup>ème</sup> trimestre, on retrouve environ 20% de cet ADN foetal. La fraction foetale est également fonction du poids maternel. Une étude a montré que la fraction foetale médiane était de 10% et que celle-ci diminuait avec l'augmentation du poids, passant de 11,7% chez une femme de 60kg à 3,9% pour une femme de 160kg (28). Un faux-négatif peut également être retrouvé lors d'une trisomie en mosaïque.

### c) Résultats non exploitables

Un résultat ne peut être obtenu dans moins de 0,5% des cas, ce qui peut retarder le diagnostic ou la prise en charge des patientes (24). Après 2 résultats de ce type, le recours à un prélèvement invasif est proposé.

### d) Dépistage d'autres anomalies

Actuellement, le dépistage des anomalies liées aux gonosomes, aux microdélétions et autres anomalies liées à la structure des chromosomes n'est pas pratiqué en France. Les recherches sont techniquement plus difficiles et les résultats sont moins bons.

Si l'on prend l'exemple de la délétion 22q11, responsable du syndrome de Di George, cette microdélétion génère des troubles de l'apprentissage et du développement. Le dépistage de cette anomalie est envisageable avec le DPNI. Cependant, au cours de la grossesse, il est impossible de prédire le pronostic en dehors de la malformation cardiaque. Nous ne pouvons ainsi pas évaluer la sévérité du syndrome et donc établir la pertinence d'accepter une interruption médicale de grossesse en cas de diagnostic prénatal (29)(30).

Le DPNI permet de dépister un nombre important d'anomalies, mais, comme c'est le cas pour le syndrome de Di George et d'autres pathologies génétiques, il n'existe pas de moyen diagnostique et pas de suivi adapté. Se pose alors la question de l'intérêt de rechercher ces remaniements. C'est pour ces raisons techniques et éthiques, qu'à ce jour, le DPNI n'est pas étendu à d'autres anomalies en France.

### e) Questions éthiques : Eugénisme ?

Il existe une controverse concernant le dépistage de la trisomie 21. L'émergence des avancées médicales en matière de dépistage prénatal offre aux patientes la possibilité de savoir si le fœtus est porteur d'une anomalie génétique pouvant être associée à un risque de déficit intellectuel. Le dépistage n'est pas obligatoire, il est proposé après discussion avec la patiente. Néanmoins, le diagnostic peut induire des conséquences sur la poursuite ou non de la grossesse. La difficulté que peuvent éprouver certains parents lorsqu'ils sont confrontés à cette situation permet d'expliquer en grande partie le choix des femmes à se tourner majoritairement vers l'interruption médicale de grossesse. Certains professionnels

de santé craignent que la demande soit créée par l'offre et donne un caractère eugéniste au dépistage (31)(32).

## **6. Question de recherche**

Le dépistage prénatal non invasif est une technique récente proposée aux patientes qui en présentent l'indication au CHU de Caen. Le prélèvement est externalisé au laboratoire CERBA de Paris qui fait l'analyse, avant que celle-ci ne soit développée au CHU de Caen.

Quelques femmes ont pu bénéficier du DPNI en 2016. Ce dernier a été mis en pratique durant toute l'année 2017, c'est donc l'année que nous avons choisi d'étudier.

### **Quelles sont les modifications des pratiques induites par la mise en place du DPNI ?**

Il paraît intéressant de faire un état des lieux après une année de mise en pratique. Il semble pertinent d'analyser quelles ont été les modifications apportées par le DPNI au dépistage standard de la trisomie 21. Aussi, observer si le DPNI a permis de dépister des trisomies supplémentaires. Nous pouvons également nous interroger sur l'évolution du nombre de prélèvements invasifs liée à l'arrivée de ce dépistage. Le DPNI a possiblement un impact sur les pertes fœtales liées à ce type de gestes invasifs. Par ailleurs, nous pourrions observer si les résultats obtenus à l'issue du DPNI sont similaires aux données de la littérature.

# Matériel et méthode

## **1. Type et lieu de l'étude**

Il s'agit d'une étude de dossiers descriptive rétrospective incluant les patientes ayant effectué un prélèvement en vue du DPNI au CHU de Caen entre le 1<sup>er</sup> janvier et le 31 décembre 2017.

C'est un état des lieux après une année de pratique dans l'objectif d'observer les indications et la prise en charge apportée aux patientes ayant eu recours au DPNI. Nous avons observé l'évolution du nombre de trisomies diagnostiquées en 2016 et en 2017. Afin d'avoir une vue de l'évolution des prélèvements invasifs depuis la mise en place du DPNI, nous avons recherché le nombre et les indications des biopsies de trophoblaste et des amniocentèses pour les années 2016 et 2017. Aussi, les données recherchées ont permis de s'intéresser aux modifications apportées dans le dépistage de la Trisomie 21 pour les grossesses gémellaires.

## **2. Population étudiée**

L'étude inclut 475 patientes ayant eu recours au DPNI et dont le prélèvement a été effectué au CHU de Caen.

## **3. Recueil des données**

Les données recherchées sont :

- Âge maternel au moment du prélèvement
- Grossesse simple ou multiple
- Mesure de la clarté nucale
- Résultat des marqueurs sériques maternels
- Indication du DPNI
- Résultat du DPNI

Pour les patients ayant un résultat positif ou non exploitable, l'analyse des dossiers a permis de rechercher :

- L'aneuploïdie dépistée



- Le résultat de la biopsie de trophoblaste ou de l'amniocentèse
- L'issue de la grossesse

Afin d'analyser l'évolution des trisomies diagnostiquées, nous avons recherché ces données pour l'année 2016 et pour l'année 2017, quel que soit le prélèvement invasif réalisé.

Pour analyser l'évolution des prélèvements invasifs depuis la mise en place du DPNI, les informations recherchées sont :

- Nombre de biopsies de trophoblaste et d'amniocentèses réalisées en 2016
- Nombre de biopsies de trophoblaste et d'amniocentèses réalisées en 2017
- Indications des prélèvements réalisés

Ces mêmes données ont été recherchées pour les grossesses gémellaires.

#### **4. Outil de recueil des données et analyse statistique**

Les données ont été recueillies à l'aide d'un fichier répertoriant les patientes ayant eu un DPNI au CHU de Caen en 2017.

Les données complémentaires ont pu être obtenues après consultation des logiciels 4D Obstétrique, USV2 et ViewPoint au CHU de Caen.

L'analyse des données a été effectuée à l'aide du logiciel Excel. Le croisement des données a été réalisé à l'aide du site internet BiostatTGV. Le test utilisé est celui du Chi<sup>2</sup> ou si les conditions de validité n'étaient pas remplies le test Exact de Fisher. Les tests étaient considérés significatifs lorsque  $p \leq 0,05$ .

# Résultats

L'étude inclut 475 patientes ayant eu recours au DPNI entre le 1<sup>er</sup> janvier et le 31 décembre 2017 au CHU de Caen.

## 1. Répartition de l'âge maternel

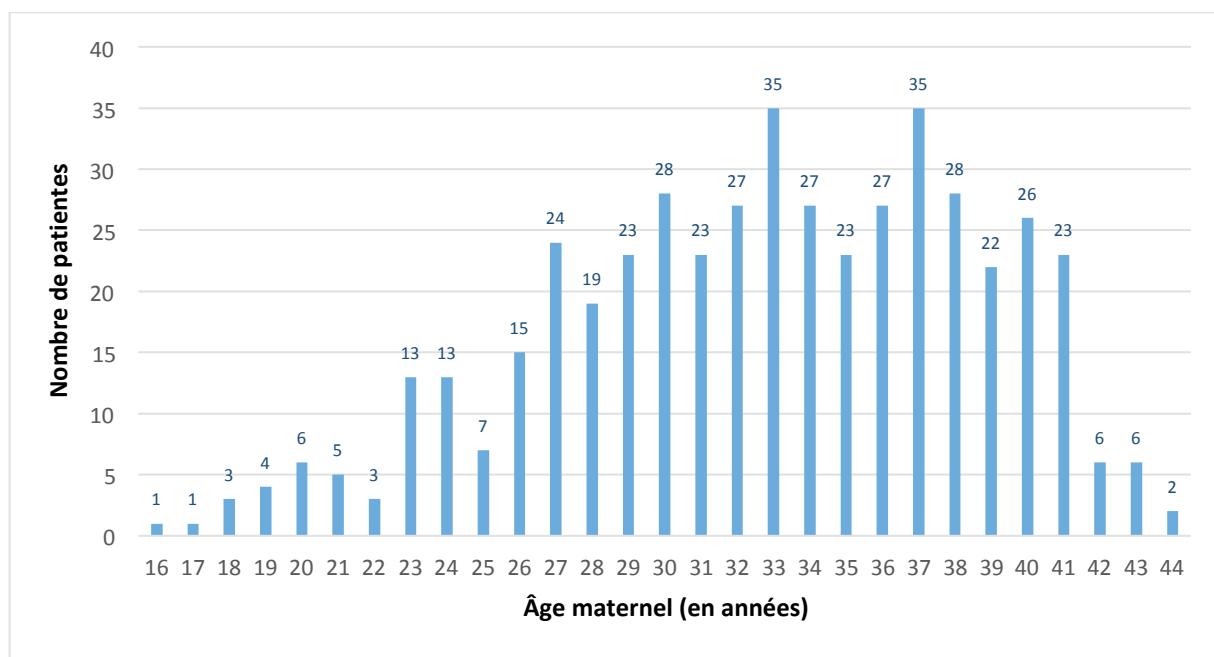


Figure 2 : Répartition de l'âge des patientes ayant eu recours au DPNI

L'âge maternel des patientes s'étend de 16 à 44 ans. La moyenne d'âge est de 32,7 ans avec un écart type de  $\pm 6$  ans.

## 2. Données sur la mesure de la clarté nucale

Tableau 1 : Mesure de la clarté nucale fœtale pour les patientes ayant bénéficié du DPNI

Mesure de la clarté nucale	Effectif (%)
< 3 mm	<b>384 (80,8)</b>
Comprise entre 3 et 3,4 mm	<b>5 (1,1)</b>
Non réalisée ou inconnue	<b>86 (18,1)</b>
<b>Total</b>	<b>475 (100)</b>

Conformément aux contre-indications, la mesure de clarté nucale est inférieure à 3,5 mm, une faible proportion (1,1%) étant entre 3 et 3,5 mm.

### 3. Indications générales du DPNI

Tableau 2 : Répartition des indications du DPNI

Indications	Effectif (%)
MSM T1 > 1/1000	219 (46,1)
MSM T2 > 1/1000	135 (28,4)
Grossesse gémellaire	55 (11,6)
Marqueurs sériques hors bornes	19 (4,0)
Antécédent trisomie 21	8 (1,7)
Marqueurs sériques non réalisés	21 (4,4)
Demande de la patiente	4 (0,8)
Inconnue	14 (2,9)
<b>Total</b>	<b>475 (100)</b>

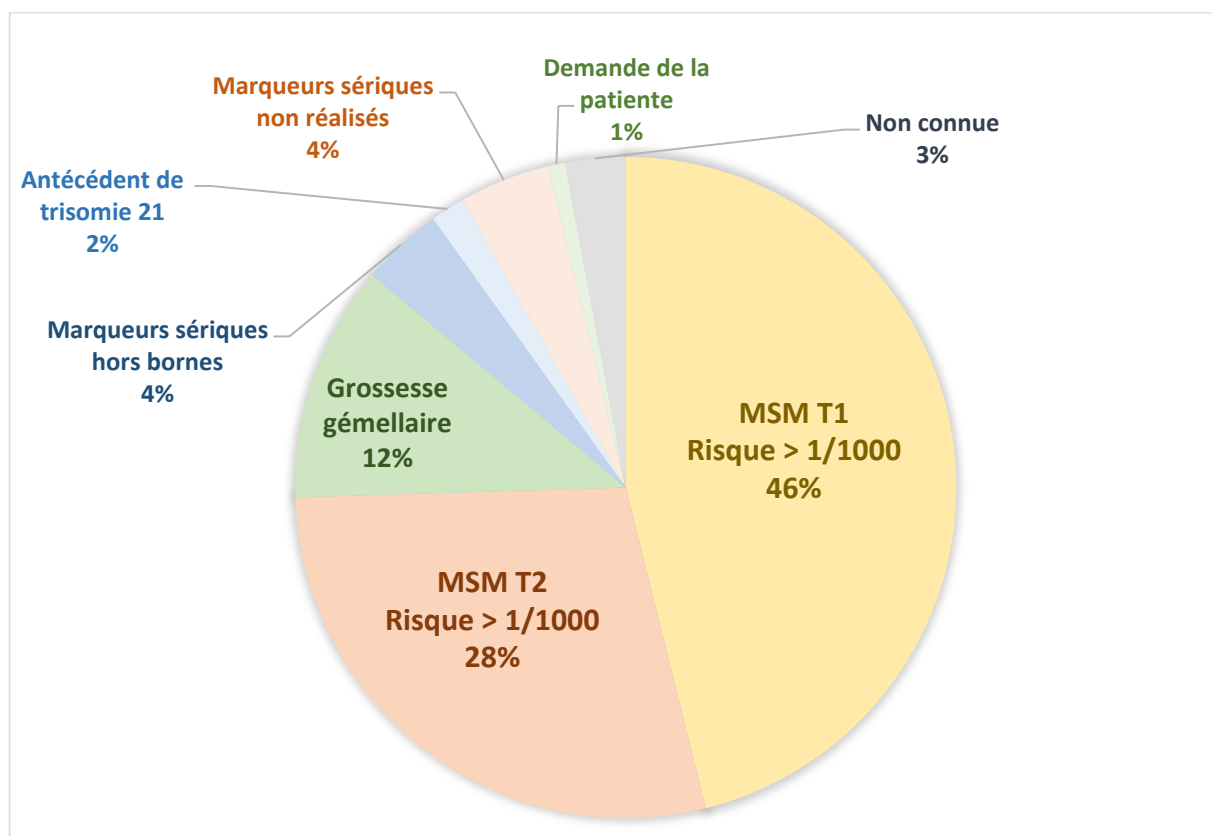


Figure 3 : Répartition des indications générales du DPNI

La majeure partie des DPNI a été réalisée après le dépistage standard, l'indication des marqueurs sériques maternels du 1<sup>er</sup> trimestre étant plus fréquente que celle du 2<sup>ème</sup> trimestre. L'indication grossesse gémellaire représente 11,6%.

### 3.1. Répartition des MSM en fonction du trimestre de grossesse

Tableau 3 : Répartition des DPNI réalisés en fonction du seuil de risque des MSM et du trimestre

Risque MSM	T1	T2	Total	p-value
	Effectif (%)			
[1/1000 - 1/251]	179 (81,7)	74 (54,8)	253 (71,5)	<b>1.10<sup>-7</sup></b>
[1/250 - 1/51]	38 (17,4)	54 (40,0)	92 (26,0)	
≥ 1/50	2 (0,9)	7 (5,2)	9 (2,5)	
<b>Total</b>	<b>219 (100%)</b>	<b>135 (100%)</b>	<b>354 (100%)</b>	

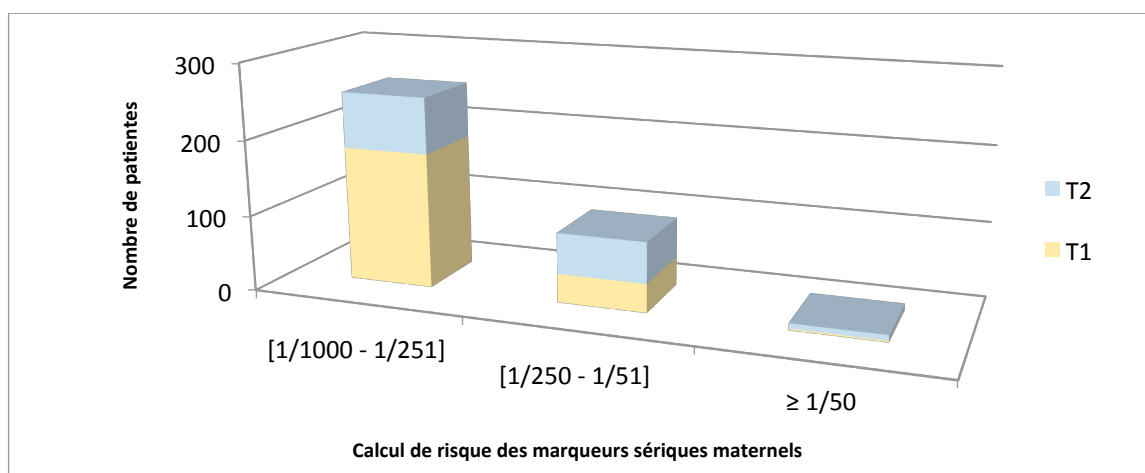


Figure 4 : Répartition des DPNI réalisés en fonction du seuil de risque des MSM et du trimestre

Nous mettons en évidence une différence significative ( $p = 1.10^{-7}$ ) de la répartition des marqueurs sériques maternels en fonction du 1<sup>er</sup> ou du 2<sup>ème</sup> trimestre de grossesse. Nous observons une proportion plus importante de haut risque au 2<sup>ème</sup> trimestre.

## 4. Résultats du DPNI

Tableau 4 : Résultats des DPNI réalisés

Résultats	Effectif (%)
Négatif	455 (95,8)
Non exploitable	6 (1,3)
Positif	11 (2,3)
Données manquantes	3 (0,6)
<b>Total</b>	<b>475 (100)</b>

Nous notons une faible proportion de DPNI positifs (2,3%), et 1,3% de résultats non exploitables.

#### 4.1. DPNI positif et aneuploïdie dépistée

Tableau 5 : Trisomies dépistés par le DPNI

Aneuploïdie	Effectif (%)
Trisomie 21	7 (63,6)
Trisomie 18	3 (27,3)
Trisomie 13	1 (9,1)
<b>Total</b>	<b>11 (100)</b>

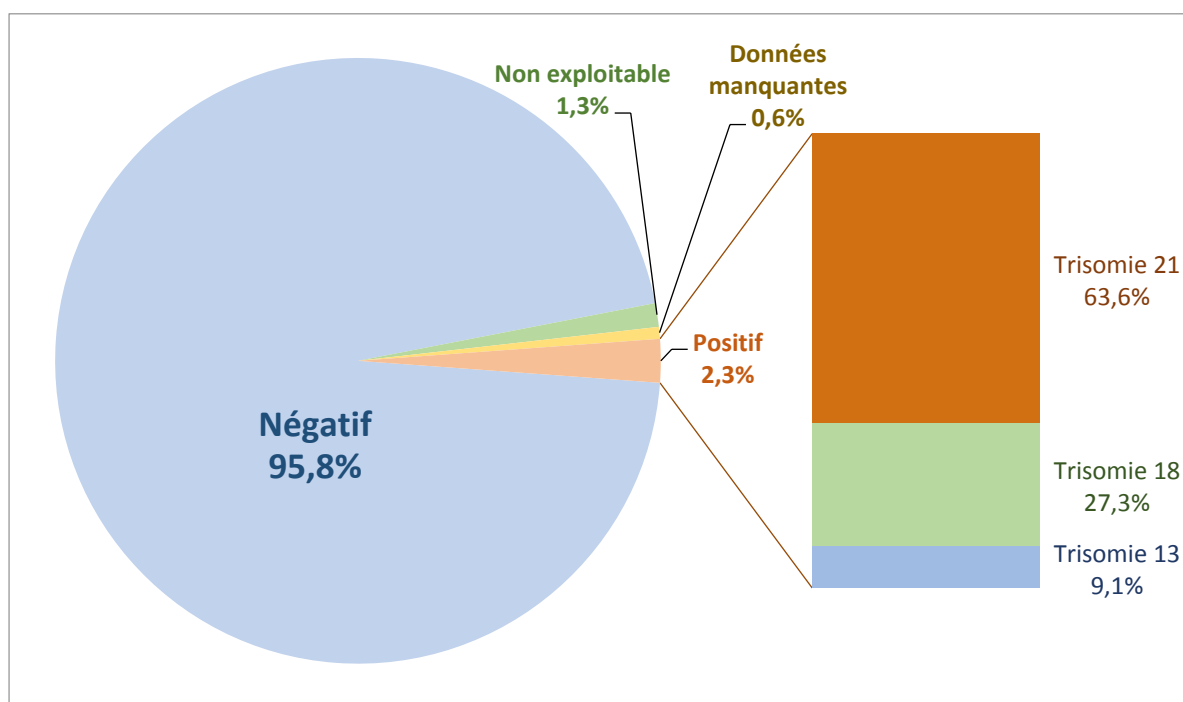


Figure 5 : Répartition des résultats du DPNI et des trisomies dépistés

#### 4.2. DPNI non exploitable

Les 6 patientes pour lesquelles le résultat du DPNI était non interprétable ont effectué un second prélèvement pour le DPNI.

Tableau 6 : Résultats du second DPNI pour les patientes ayant eu un premier résultat non exploitable

Résultats	Effectif (%)
Négatif	4 (66,7)
Positif	0
Non exploitable	2 (33,3)
<b>Total</b>	<b>6 (100)</b>

## 5. Recours au diagnostic invasif

Les patientes ayant un résultat de DPNI positif ou un second résultat non interprétable ont accepté d'avoir recours à un geste diagnostique. Aussi, pour ces patientes, aucune anomalie morphologique n'a été détectée dans les limites de l'échographie. Elles ont bénéficié d'une amniocentèse, aucune biopsie de trophoblaste n'a été réalisée.

Aucun faux-négatif n'a été retrouvé pour les DPNI ayant eu lieu au cours de l'année 2017.

### 5.1. Amniocentèse pour DPNI non exploitable

Tableau 7 : Résultats des amniocentèses réalisées après deux DPNI non exploitables

Diagnostic	Positif	Négatif	Total
	Effectif (%)		
DPNI non exploitable	0	2 (100)	2 (100)

### 5.2. Amniocentèse pour DPNI positif

Tableau 8 : Résultats des amniocentèses réalisées après un DPNI positif en fonction de l'aneuploïdie dépistée

Diagnostic	Positif	Faux-positif	Total
	Effectif (%)		
DPNI positif - T21	6 (85,7)	1 (14,3)	7 (100)
DPNI positif - T18	0	3 (100)	3 (100)
DPNI positif - T13	0	1 (100)	1 (100)

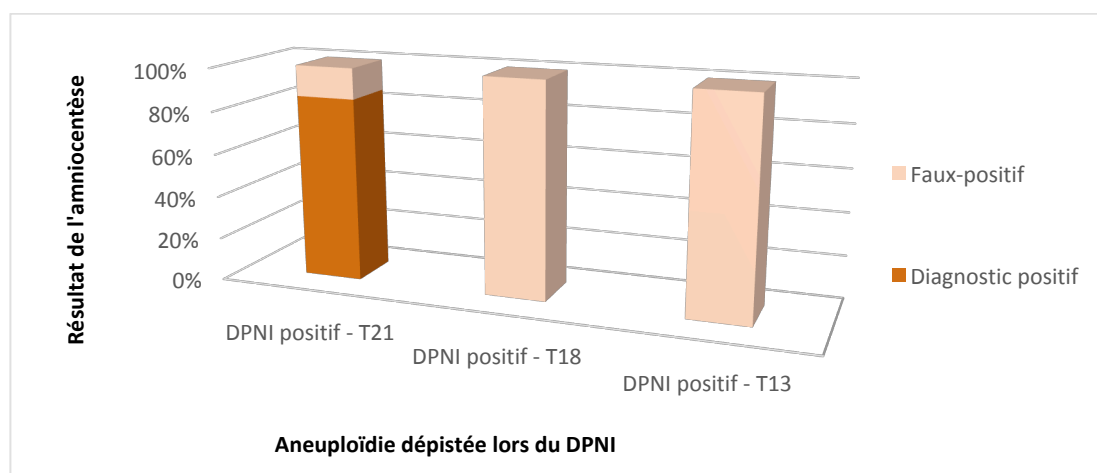


Figure 6 : Répartition des résultats des amniocentèses réalisées après un DPNI en fonction de l'aneuploïdie dépistée

### 5.2.1. Indication initiale des DPNI vrais-positifs

Tableau 9 : Indications initiales des DPNI vrais-positifs

Indication	Effectif (%)
MSM T2 > 1/50	1 (16,7)
MSM T1 compris entre 1/250 et 1/51	2 (33,3)
MSM T1 compris entre 1/1000 et 1/251	2 (33,3)
Grossesse gémellaire	1 (16,7)
<b>Total</b>	<b>6 (100)</b>

Le DPNI a permis de détecter 3 trisomies 21 qui ne l'auraient pas été avec le dépistage standard.

### 5.2.2. Indication initiale des DPNI faux-positifs

Tableau 10 : Indications initiales des DPNI faux-positifs

Indication	Effectif (%)
MSM T2 compris entre 1/250 et 1/51	2 (40,0)
MSM T2 compris entre 1/1000 et 1/251	1 (20,0)
MSM non faits	1 (20,0)
Inconnue	1 (20,0)
<b>Total</b>	<b>5 (100)</b>

## 6. Evolution du nombre de trisomies diagnostiquées

Tableau 11 : Evolution du nombre de trisomies diagnostiquées entre 2016 et 2017

Trisomies diagnostiquées	2016	2017	p-value
	Effectif (%)		
Trisomie 21	32 (40,0)	34 (61,8)	0,17
Trisomie 18	7 (17,5)	13 (23,6)	
Trisomie 13	1 (2,5)	8 (14,6)	
<b>Total</b>	<b>40 (100)</b>	<b>55 (100)</b>	

Nous ne mettons pas en évidence de différence significative ( $p = 0,17$ ) du nombre de trisomies diagnostiquées entre 2016 et 2017.



## 7. Issues de grossesse

Tableau 12 : Issue de la grossesse des patientes ayant eu une amniocentèse après un DPNI positif ou non exploitable

Issue	Effectif (%)
Naissance bien portant *	7 (53,8)
Naissance Trisomie 21 **	1 (7,7)
IMG pour Trisomie 21	5 (38,5)
Fausse couche précoce	0
<b>Total</b>	<b>13 (100)</b>

\* Cela concerne les DPNI faux-positifs et non exploitables à deux reprises.

\*\* Une patiente a choisi de poursuivre la grossesse.

## 8. Evolution du nombre d'actes invasifs réalisés

Tableau 13 : Comparaison du nombre de prélèvements invasifs réalisés entre les 2016 et 2017

Prélèvements invasifs	2016	2017	p-value
	Effectif (%)		
Biopsie de trophoblaste	91 (14,9)	118 (25,8)	6.10 <sup>-5</sup>
Amniocentèse	518 (85,1)	340 (74,2)	
<b>Total</b>	<b>609 (100)</b>	<b>458 (100)</b>	

Nous mettons en évidence une différence significative ( $p = 6.10^{-5}$ ) du nombre de prélèvements invasifs entre 2016 et 2017.

### 8.1. Evolution du nombre de biopsies de trophoblaste en fonction des indications

Tableau 14 : Comparaison de la répartition des indications des biopsies de trophoblaste réalisées entre 2016 et 2017

Indications	2016	2017	p-value
	Effectif (%)		
Recherche de maladie génétique	17 (18,7)	20 (16,9)	0,47
ATCD de grossesse avec anomalie chromosomique	2 (2,2)	3 (2,5)	
Signe(s) d'appel(s) échographique(s)	59 (64,8)	76 (64,4)	
MSM du 1 <sup>er</sup> trimestre	13 (14,3)	13 (11,0)	
MFIU / IMG	0	4 (3,4)	
Inconnue	0	2 (1,7)	
<b>Total</b>	<b>91 (100)</b>	<b>118 (100)</b>	

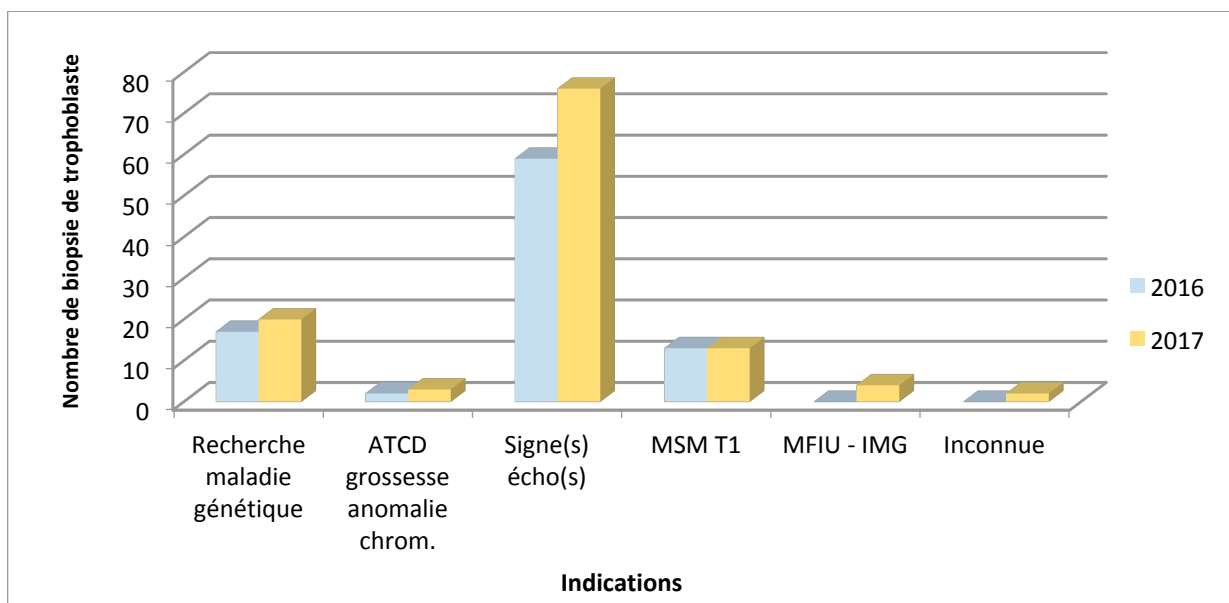


Figure 7 : Evolution du nombre de biopsies de trophoblaste en fonction des indications

Nous ne montrons pas de différence significative ( $p = 0,47$ ) de la répartition des indications entre les années 2016 et 2017 pour la biopsie de trophoblaste.

## 8.2. Evolution du nombre d'amniocentèses en fonction des indications

Tableau 15 : Comparaison de la répartition des indications des amniocentèses réalisées entre 2016 et 2017

Indications	2016	2017	p-value
	Effectif (%)		
Recherche de maladie génétique	13 (2,5)	11 (3,2)	5.10 <sup>-7</sup>
ATCD de grossesse avec anomalie chromosomique	17 (3,3)	6 (1,8)	
Signe(s) d'appel(s) échographique(s)	189 (36,5)	172 (50,6)	
MSM du 1 <sup>er</sup> trimestre	128 (24,7)	55 (16,2)	
MSM du 2 <sup>nd</sup> trimestre	140 (27,0)	68 (20,0)	
DPNI positif ou non exploitable	3 (0,6)	13 (3,8)	
MFIU / IMG / FC à répétitions	14 (2,7)	2 (0,6)	
Absence de MSM et âge > 38 ans	1 (0,2)	0	
Séroconversion infectieuse	3 (0,6)	7 (2,1)	
Angoisse maternelle	3 (0,6)	0	
Inconnue	7 (1,3)	5 (1,5)	
<b>Total</b>	<b>518 (100)</b>	<b>340 (100)</b>	

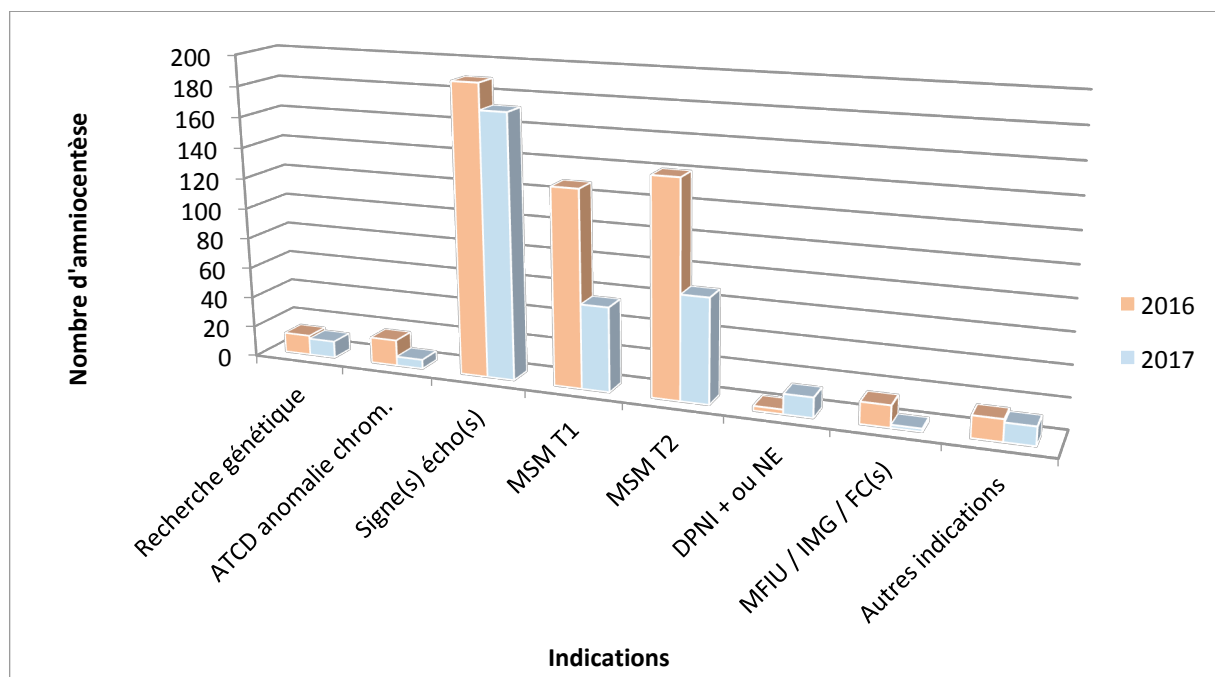


Figure 8 : Evolution du nombre d'amniocentèses depuis la mise en place du DPNI

Nous mettons en évidence une différence significative ( $p = 5.10^{-7}$ ) dans la répartition des amniocentèses réalisées pour les différentes indications entre 2016 et 2017.

En raison de la faible représentation, les indications suivantes n'ont pas été incluses dans le test : absence de marqueurs sériques et âge maternel supérieur ou égal à 38 ans, séroconversion infectieuse, angoisse maternelle et données inconnues. Ces indications apparaissent dans « autres indications » sur le graphique.

### 8.3. Concernant les grossesses gémellaires

Tableau 16 : Comparaison du nombre de prélèvements invasifs pour les grossesses gémellaires réalisés entre les 2016 et 2017

Prélèvements invasifs	2016	2017	p-value
	Effectif (%)		
Biopsie de trophoblaste	11 (19,3)	19 (38,0)	0,1
Amniocentèse	46 (80,7)	31 (62,0)	
<b>Total</b>	<b>57 (100)</b>	<b>50 (100)</b>	

Nous n'observons pas de différence significative ( $p = 0,1$ ) de la répartition des prélèvements invasifs pour les grossesses gémellaires entre 2016 et 2017. Nous ne montrons pas de baisse significative du nombre de prélèvements invasifs.

### 8.3.1. Evolution du nombre de biopsies de trophoblaste pour les grossesses gémellaires

Tableau 17 : Comparaison de la répartition des indications des biopsies de trophoblaste pour les grossesses gémellaires entre 2016 et 2017

Indications	2016	2017	p-value
	Effectif (%)		
Recherche de maladie génétique	6 (54,5)	10 (52,6)	1
ATCD de grossesse avec anomalie chromosomique	2 (18,2)	3 (15,8)	
Signe(s) échographique(s)	3 (27,3)	5 (26,3)	
MFIU	0	1 (5,3)	
<b>Total</b>	<b>11 (100)</b>	<b>19 (100)</b>	

Nous ne mettons pas en évidence de lien significatif ( $p = 1$ ) dans la répartition du nombre de biopsies de trophoblaste en fonction des indications pour les grossesses gémellaires.

### 8.3.2. Evolution du nombre d'amniocentèses pour les grossesses gémellaires

Tableau 18 : Comparaison de la répartition des indications des amniocentèses pour les grossesses gémellaires entre 2016 et 2017

Indications	2016	2017	p-value
	Effectif (%)		
Recherche de maladie génétique	3 (6,5)	3 (9,7)	0,06
ATCD de grossesse avec anomalie chromosomique	10 (21,7)	3 (9,7)	
Signe(s) échographique(s)	18 (39,1)	12 (38,7)	
MSM du 1 <sup>er</sup> trimestre	9 (19,6)	2 (6,4)	
MSM du 2 <sup>nd</sup> trimestre	6 (13,1)	6 (19,4)	
DPNI positif	0	2 (6,4)	
Inconnue	0	3 (9,7)	
<b>Total</b>	<b>46 (100)</b>	<b>31 (100)</b>	

Nous ne montrons pas de différence significative ( $p = 0,06$ ) dans la répartition du nombre d'amniocentèses en fonction des indications pour les grossesses gémellaires.

# Analyse et discussion

## **1. Forces et limites de l'étude**

### **1.1. Les atouts**

Cette étude a comme point positif l'inclusion d'une population importante (475 patientes), ce qui lui confère une certaine puissance.

La cytogénétique est de recours régional, ce qui permet une représentation fidèle de ce qui se passe dans la région.

### **1.2. Les limites**

S'agissant d'une étude de dossiers rétrospective, celle-ci est dépendante des informations inscrites dans les dossiers médicaux. Les données manquantes représentent donc un premier biais.

Le recueil d'information et de retranscription peut également être un biais à l'étude.

En 2017, le DPNI n'était pas remboursé par la Caisse Nationale d'Assurance Maladie. Néanmoins, ce dépistage était pris en charge par certains hôpitaux publics grâce à une enveloppe budgétaire, c'est le cas au CHU de Caen. Certaines patientes se sont ainsi faites prélever au CHU afin d'être remboursées, mais n'ont pas réalisé leur suivi dans l'établissement. Cela peut expliquer certaines informations manquantes.

De plus, le faible effectif des patientes ayant eu un DPNI positif constitue un manque de puissance dans l'étude.

## **2. Analyse et discussion**

### **2.1. Age maternel lors du DPNI**

La moyenne d'âge des patientes ayant bénéficié d'un DPNI au CHU de Caen en 2017 est de 32,7 ans  $\pm$  6 ans. Selon l'INSEE, l'âge moyen de la femme à l'accouchement en 2017 en France est de 30,5 ans (33).

Nous observons que l'âge moyen des patientes ayant bénéficié du DPNI est supérieur à la moyenne nationale. Cela s'explique par le fait que le risque de trisomie augmente avec l'âge maternel ainsi elles sont plus à même de bénéficier de ce dépistage. En effet, l'âge

maternel est un des critères entrant dans le calcul de risque des marqueurs sériques maternels (5).

## 2.2. Mesure de la clarté nucale

Concernant la mesure de la clarté nucale fœtale pour les patientes ayant eu recours au DPNI : pour 80,8% d'entre elles, l'échographie du 1<sup>er</sup> trimestre montrait une mesure de clarté nucale inférieure à 3 mm.

Pour 1,1% des patientes, la mesure était comprise entre le 95<sup>e</sup> percentile et 3,4 mm. Or, 67% des fœtus porteurs d'anomalies autres que les trisomies 21, 18 et 13 ont une mesure de la clarté nucale supérieure au 95<sup>e</sup> percentile. C'est pourquoi, l'avis du CPDPN permet de poser l'indication du recours au DPNI ou à un prélèvement invasif à visée diagnostique pour les patientes présentant une mesure de clarté nucale limite (1).

## 2.3. Modifications des pratiques

### 2.3.1. Marqueurs sériques maternels

#### a) Concernant l'indication

- Influence de la modification du seuil de risque

L'étude montre que la première indication du DPNI est la présence de marqueurs sériques montrant un risque de trisomie 21 supérieur à 1/1000 quel que soit le trimestre de réalisation. Cela concerne 74,5% des patientes : 46,1% d'entre elles ont réalisé ce dépistage au 1<sup>er</sup> trimestre et 28,4% au 2<sup>ème</sup> trimestre de grossesse.

71,5% de ces patientes avaient un risque évalué par les marqueurs sériques maternels, 1<sup>er</sup> et 2<sup>ème</sup> trimestre confondus, compris dans l'**intervalle de 1/1000 et 1/251**. Cette forte proportion s'explique par le large intervalle d'inclusion. Dans notre étude, **2 DPNI** réalisés pour des marqueurs sériques inclus dans cet intervalle montraient un **résultat positif** pour la trisomie 21. L'amniocentèse a confirmé ce diagnostic. Ainsi, il est probable que ces trisomies n'auraient **pas été diagnostiquées en anténatal avant l'existence du DPNI**. D'autre part, le dépistage proposé à ces patientes, au CHU de Caen, avant la mise en place du DPNI était de réaliser un « genetic scan » pour rechercher des signes échographiques de trisomie. Cela n'est plus fait actuellement puisqu'un dépistage plus performant est disponible.

Par ailleurs, 26,0% des patientes ont bénéficié du DPNI pour un résultat de marqueurs sériques maternels compris entre 1/250 et 1/51. Au CHU de Caen, une échographie de référence est proposée aux patientes incluses dans ce groupe afin d'écartier la présence de signes échographiques qui contre-indiqueraient la prescription du DPNI et orienterait la patiente vers un prélèvement invasif. En 2017, le DPNI a permis de dépister 2 trisomies 21 dans cette population, le diagnostic a été confirmé par une amniocentèse. Avant la mise en place de ce dépistage, les patientes dans cet intervalle de risque, se voyaient orientées directement vers une biopsie de trophoblaste ou une amniocentèse. Cette pratique n'est plus d'actualité et n'est plus remboursée par la Caisse Nationale d'Assurance Maladie depuis le remboursement du DPNI.

D'autre part, un risque de trisomie 21 supérieur ou égal à 1/50 après un dépistage à l'aide des marqueurs sériques maternels a été retrouvé chez 2,5% des patientes ayant eu un DPNI pour un résultat de marqueurs sériques à risque augmenté de trisomie 21. L'étude montre que 1 trisomie 21 a été dépistée dans ce groupe de patientes puis confirmée par une amniocentèse. Or, cette indication ne rentre pas dans le cadre du DPNI au CHU de Caen. En raison du risque important de trisomie 21, un prélèvement invasif est recommandé dans cette situation. Dans ses recommandations pour le DPNI, l'ACLF mentionne toutefois qu'un DPNI pourra être réalisé s'il a la préférence de la femme enceinte (1).

- [Influence du trimestre](#)

Nous observons une répartition significativement différente des marqueurs sériques en fonction du trimestre de réalisation. L'intervalle de risque obtenu à l'aide des marqueurs sériques maternels compris entre 1/1000 et 1/251 est retrouvé principalement lors du dépistage effectué au 1<sup>er</sup> trimestre de grossesse. En revanche, l'intervalle de risque compris entre 1/250 et 1/51 ainsi que les risques supérieurs à 1/50 sont majoritaires au 2<sup>ème</sup> trimestre de grossesse. Par ailleurs, nous observons 3 résultats faux-positifs (60%) après la réalisation d'une amniocentèse alors que le DPNI était indiqué pour des marqueurs sériques du 2<sup>ème</sup> trimestre. Ainsi, nous pouvons faire le parallèle avec les études qui montrent que le dépistage à l'aide des marqueurs sériques maternels réalisés au 2<sup>ème</sup> trimestre a une valeur prédictive positive inférieure à celle du dépistage réalisé au 1<sup>er</sup> trimestre de grossesse (5).



D'autre part, les arrêtés du 14 décembre 2018 modifient les modalités de dépistage de la trisomie 21. A compter du 17 janvier 2019, la pratique du dépistage séquentiel intégré n'est plus réalisable. Ainsi, le dépistage du 2<sup>ème</sup> trimestre, réalisé de préférence à partir de la 15<sup>e</sup> SA, devra inclure les marqueurs sériques maternels seuls dans son calcul de risque, la mesure de la clarté nucale ne sera plus prise en compte (34). Le dépistage séquentiel intégré montrait un taux de dépistage de 70%, inférieur aux autres dépistages proposés en 1<sup>ère</sup> intention (8).

### b) Evolution du nombre de prélèvements invasifs

En ce qui concerne les prélèvements invasifs réalisés après le dépistage par les marqueurs sériques : l'étude ne montre pas de différence significative quant au nombre de biopsies de trophoblaste réalisées entre 2016 et 2017. En revanche, nous mettons en évidence une différence significative du nombre d'amniocentèses réalisées pour cette indication. Ainsi, en 2016, les marqueurs sériques à risque de trisomie 21 représentaient 51,7% des indications alors qu'en 2017, ils correspondaient à 36,2% des indications. Il apparaît que le nombre d'amniocentèses réalisées pour des marqueurs sériques à risque a diminué depuis la mise en place du DPNI quel que soit le trimestre de réalisation. Nous observons également que le nombre d'amniocentèses réalisées est plus important pour un calcul de risque effectué au 2<sup>ème</sup> trimestre que pour un dépistage par les marqueurs sériques effectué au 1<sup>er</sup> trimestre de grossesse. Cela est en accord avec une population plus importante incluse dans le seuil de risque compris entre 1/250 et 1/51 et pour un risque supérieur ou égal 1/50 lors du dépistage par les marqueurs sériques du 2<sup>nd</sup> trimestre.

### 2.3.2. Grossesses gémellaire

#### a) Concernant l'indication

Les **grossesses gémellaires** représentent la seconde indication du DPNI en 2017, cette situation concerne 11,6% des patientes. Le manque de fiabilité du dépistage par les marqueurs sériques dans cette population a conduit à utiliser le DPNI comme dépistage de 1<sup>ère</sup> intention (26). L'étude a mis en évidence **1 trisomie 21 dépistée puis confirmée par une amniocentèse**. Il est ainsi probable que le **DPNI ait permis la découverte de cette pathologie en anténatal**.

En ce qui concerne les grossesses de haut rang, aucun DPNI n'a été réalisé pour cette indication en 2017. Il peut, néanmoins, être indiqué dans cette situation. Un avis préalable du CPDPN est nécessaire pour évaluer la situation et envisager la meilleure approche de dépistage. Le DPNI pour cette indication n'est pas validé d'un point de vue technique avec tous les kits (21).

### **b) Evolution du nombre de prélèvements invasifs**

Pour les grossesses gémellaires, nous n'observons pas de différence significative du nombre de prélèvements invasifs réalisés entre 2016 et 2017. De la même manière, nous ne mettons pas en évidence de différence significative dans la répartition des indications pour les biopsies de trophoblaste et pour les amniocentèses entre 2016 et 2017. Cela peut s'expliquer par le faible échantillon inclus dans chaque indication.

### **2.3.3. Marqueurs sériques maternels non réalisés**

#### **a) Concernant l'indication**

L'absence de marqueurs sériques maternels concerne 4,4% des DPNI réalisés en 2017. Auparavant, en l'absence d'anomalies échographiques, ces patientes ne bénéficiaient pas de dépistage complémentaire. La Haute Autorité de Santé recommande le DPNI aux patientes de plus de 38 ans qui n'ont pas eu accès au dépistage standard (8). Dans les recommandations de l'ACLF et en pratique au CHU de Caen, cette indication est étendue aux patientes n'ayant pas bénéficié du dépistage à l'aide des marqueurs sériques maternels, quel que soit l'âge maternel (21).

Un résultat faux-positif a été observé pour cette indication après réalisation d'une amniocentèse.

#### **b) Evolution du nombre de prélèvements invasifs**

Une amniocentèse a été pratiquée en l'absence de marqueurs sériques et pour un âge maternel supérieur à 38 ans en 2016. Aucun prélèvement invasif n'a été réalisé pour cette indication en 2017. En raison du très faible échantillon, il est difficile de conclure à une différence significative de prélèvements invasifs pour cette indication.

### **2.3.4. Marqueurs sériques hors bornes**

Parmi les patientes ayant bénéficié du DPNI en 2017, 4,0% présentaient un ou plusieurs marqueurs sériques hors bornes. La présence de marqueurs sériques atypiques peut être évocatrice d'une anomalie génétique. Avant la mise en pratique du DPNI, la prise en charge proposait à ces patientes une échographie à la recherche de malformations pouvant évoquer une maladie génétique puis un prélèvement invasif en fonction du terme.

### **2.3.5. Antécédents de grossesse avec trisomie 21, 18 ou 13**

#### **a) Concernant l'indication**

Les femmes enceintes présentant un antécédent de grossesse avec trisomie 21, 18 ou 13 peuvent bénéficier du DPNI. En 2017, au CHU de Caen, parmi les patientes ayant eu recours au DPNI, 1,7% avaient déjà conçu un fœtus atteint de trisomie 21. Aucun DPNI n'a été réalisé en raison d'un antécédent de grossesse avec une trisomie 18 ou 13. En pratique, l'indication à réaliser un DPNI lorsque la femme présente un antécédent de trisomie 18 ou 13 est discutée au CPDPN. Avant que le dépistage à l'aide de l'ADN fœtal circulant soit disponible, un prélèvement à visée diagnostique était proposé à ces patientes.

#### **b) Evolution du nombre de prélèvements invasifs**

L'étude ne met pas en évidence de différence significative du nombre de biopsies de trophoblaste réalisées depuis la mise en place du DPNI pour les femmes ayant un antécédent de grossesse avec anomalie chromosomique. En ce qui concerne le nombre d'amniocentèses réalisées pour cette indication, nous observons une différence significative : 3,3% en 2016 et 1,8% en 2017. Ainsi, une diminution du nombre d'amniocentèses est observée en 2017 pour laquelle nous pouvons faire le lien avec la mise en pratique du DPNI.

### **2.3.6. Demande de la femme enceinte**

#### **a) Concernant l'indication**

La demande de la patiente de réaliser un DPNI peut répondre à une angoisse maternelle ou du couple. Plusieurs raisons à cela, par exemple un résultat de marqueurs sériques

proche du seuil proposant le recours au DPNI (>1/1000) ou un antécédent de grossesse avec des marqueurs sériques à risque de trisomie 21 non confirmé par un diagnostic invasif. Cela concerne 0,8% des DPNI réalisés en 2017. Pour répondre à leur demande, avant la mise en place du DPNI, il est probable qu'un prélèvement invasif ait été proposé à ces femmes.

La réalisation du DPNI dans ce cadre ne rentre pas dans les indications du DPNI. De cette manière, le dépistage est à la charge du couple (23).

## **b) Evolution du nombre de prélèvements invasifs**

L'étude ne montre pas de biopsies de trophoblaste réalisée pour cette indication. En ce qui concerne le nombre d'amniocentèses réalisées à la demande de la patiente, nous observons 3 cas (0,8%) en 2016, aucune situation similaire ne s'est présentée en 2017. En effet, la mise en pratique du DPNI a, probablement, permis de répondre à la demande de ces femmes.

## **2.4. Résultats du DPNI**

### **2.4.1. DPNI négatif**

Notre étude a répertorié 475 DPNI prélevés au CHU de Caen en 2017. Une large majorité des résultats étaient négatifs (95,8%). Aucun résultat faux-négatif n'a été observé. La spécificité du DPNI dans notre étude est donc de 100%. Les données de la littérature sont proches de ce résultat avec une spécificité allant de 99,96% pour la trisomie 21 à 99,54% pour la trisomie 13 (1). Ainsi, l'étude confirme que le DPNI offre une meilleure performance en terme de spécificité que le dépistage par les marqueurs sériques du 1<sup>er</sup> trimestre (94%) (3).

### **2.4.2. Dépistage de la trisomie 21**

Les DPNI réalisés en 2017 ont dépisté 7 trisomies 21, soit 63,8% des DPNI positifs. Ces femmes ont eu recours à l'amniocentèse pour confirmer ou infirmer ce résultat. De cette manière, 6 trisomies 21 ont été diagnostiquées et 1 caryotype était normal. Notre étude montre une sensibilité de 85,7% et un taux de faux-positif de 14,3% pour la trisomie 21. La littérature montre une sensibilité de 99,64% et un taux de faux-positif inférieur à 1% pour la trisomie 21, de meilleurs résultats donc que ceux de notre étude (1). Cependant, le faible

échantillon représente un manque de puissance. Ainsi, il est difficile de mettre en lien la sensibilité dans notre étude avec celle du dépistage par les marqueurs sériques du 1<sup>er</sup> trimestre (86,7%).

D'autre part, l'étude ne montre pas d'augmentation significative du nombre de trisomies 21 diagnostiquées depuis la mise en pratique du DPNI.

#### **2.4.3. Dépistage des trisomies 18 et 13**

En 2017, les DPNI prélevés au CHU de Caen ont dépisté 3 trisomies 18 et 1 trisomie 13. Après la réalisation d'un prélèvement à visée diagnostique, aucune de ces trisomies n'a été confirmée. La sensibilité n'est pas évaluable dans notre étude en raison de l'absence de trisomie 18 et 13 diagnostiquées. Nous observons 100% de résultats faussement positifs. Le très faible échantillon s'explique par la rareté de ces pathologies. Néanmoins, les données de la littérature nous permettent de dire que le DPNI offre un moyen de dépistage pour les trisomies 18 et 13 avec une sensibilité respectivement de 98,1% et 93,33% (1).

Notre étude ne met pas en évidence de différence significative du nombre de trisomies 18 et 13 diagnostiquées depuis la mise en pratique du DPNI. Ces anomalies chromosomiques présentent des signes échographiques plus décelables et de façon plus fréquente, ce qui permet de les dépister.

#### **2.4.4. DPNI non exploitable**

Parmi les DPNI réalisés, 6 étaient non exploitables, soit 1,3% des résultats. La prise en charge proposée est d'effectuer un second prélèvement non invasif. Après un 2<sup>ème</sup> DPNI, 4 résultats sont revenus négatifs et 2 étaient à nouveau inexploitables. Ces femmes ont accepté de bénéficier d'une amniocentèse pour établir un diagnostic. Le caryotype était normal pour ces 2 patientes. Les données connues notent que 0,5% des DPNI ne peuvent pas aboutir à un résultat (24)(30).

La faible fraction fœtale dans le sang maternel peut expliquer un résultat non exploitable. Cette proportion d'ADN fœtal est liée au poids maternel (28). L'analyse du poids maternel dans notre étude aurait pu permettre de faire le lien ou non avec ces résultats inexploitables.

## **2.5. Evolution du nombre de prélèvements invasifs**

Nous pouvons mettre en évidence une baisse significative du nombre de prélèvements invasifs quelle que soit l'indication depuis que le DPNI est proposé au CHU de Caen.

## **2.6. Issue de grossesse**

Concernant les trisomies 21 dépistées à l'aide du DPNI puis confirmées, 1 couple a souhaité mener la grossesse et accueillir cet enfant atteint de la trisomie 21. Pour les 5 autres trisomies 21 diagnostiquées, les couples ont eu recours à une interruption médicale de grossesse. Pour les 2 femmes dont le DPNI était non exploitable et les 5 résultats faussement positifs qui ont bénéficié d'une amniocentèse, la grossesse a abouti à la naissance d'un enfant bien portant. Aucune fausse couche spontanée suite à un prélèvement invasif n'a été recensée dans notre étude.

En ce qui concerne la diminution du nombre de fausses couches associées au recours moins fréquent aux prélèvements invasifs depuis la mise en place du DPNI, la récente étude SAFE 21 coordonnée à l'hôpital Necker – Enfants malades APHP par V. Malan vise à comparer le taux de fausses couches dans le cas de procédure invasive suite à un DPNI positif par rapport aux prélèvements invasifs immédiats pour les grossesses à risque après le dépistage par les marqueurs sériques maternels. L'étude conclut que l'utilisation de l'ADN libre circulant dans le dépistage ne s'accompagne pas d'une diminution du nombre de fausses couches chez les patientes à haut risque de trisomie 21 (35).

## **3. Ouverture et propositions**

### **3.1. Le DPNI à l'étranger**

Comme c'est le cas en France, le DPNI est proposé en 2<sup>nde</sup> intention lorsque le calcul de risque des marqueurs sériques montre un risque supérieur à 1/1000 en Suisse. Egalement au Canada, en Australie, en Nouvelle-Zélande, en Israël et au Royaume-Uni pour un risque supérieur ou égal à 1/250 ou 1/300. En ce qui concerne l'Allemagne, l'Autriche et la Suède, le dépistage à l'aide de l'ADN foetal dans le sang maternel est utilisé en 2<sup>nde</sup> ligne lorsque que le calcul de risque des marqueurs sériques est compris entre deux seuils qui s'étendent d'un risque supérieur à 1/1000 à un risque inférieur à 1/10. Aux Etats-Unis, où le DPNI a été

introduit en premier en 2011, comme en Italie et aux Pays-Bas, ce dépistage est recommandé en 1<sup>ère</sup> intention (31).

Actuellement, le DPNI est pris en charge en Suisse, aux Pays-Bas, au Danemark et en Belgique où les recommandations ne sont pas clairement définies (5)(36).

### **3.2. Le DPNI : dépistage de 1<sup>ère</sup> ligne ?**

Le DPNI a fait la preuve de ses performances dans le dépistage des anomalies chromosomiques, notamment de la trisomie 21. L'analyse de l'ADN foetal libre circulant a montré sa supériorité en terme de spécificité, de sensibilité et de valeur prédictive positive par rapport au dépistage actuel par les marqueurs sériques maternels. Ainsi, il est pertinent de se demander si le DPNI sera à l'avenir proposé en 1<sup>ère</sup> intention dans le dépistage des anomalies chromosomiques et remplacera, de cette manière, le calcul de risque à l'aide des marqueurs sériques maternels en France.

L'étude DEPOSA coordonnée à l'hôpital Antoine-Béclère AP-HP en collaboration avec le laboratoire CERBA avait pour objectif d'évaluer la performance du DPNI en 1<sup>ère</sup> intention chez toutes les femmes et notamment après une procédure d'aide médicale à la procréation (AMP). Les résultats confirment les performances de l'analyse de l'ADN foetal dans le sang maternel pour les grossesses spontanées et pour celles issues de l'AMP. L'étude suggère le recours au DPNI comme test primaire et permet ainsi de réfléchir à la généralisation de ce dépistage (37).

Il est toutefois à noter que l'instauration du DPNI comme dépistage de 1<sup>ère</sup> ligne soulève des problèmes économiques. Le coût de l'analyse de l'ADN foetal circulant dans le sang maternel est supérieur à celui du dépistage à l'aide des marqueurs sériques maternels. La modification des pratiques, telles que la diminution du recours aux prélèvements invasifs et les complications que cela occasionne, est néanmoins une source d'économie.

# Conclusion



Le Dépistage Prénatal Non Invasif étudie l'ADN fœtal libre circulant dans le sang maternel et permet d'identifier les fœtus atteints d'anomalies chromosomiques, telles que la trisomie 21, 18 ou 13.

La modification des pratiques au CHU de Caen, notamment l'extension du seuil de risque des marqueurs sériques maternels et l'accès à ce dépistage en 1<sup>ère</sup> intention pour les grossesses gémellaires, a permis de dépister 3 trisomies 21 en 2017, pour lesquelles un diagnostic invasif n'aurait probablement pas été proposé avec le dépistage standard.

Le DPNI offre une meilleure spécificité pour la trisomie 21 que le dépistage par les marqueurs sériques. La sensibilité et le taux de faux-positif sont également améliorés même si notre étude ne permet pas de le montrer (1). Le nombre annuel de trisomies diagnostiquées n'est pas significativement différent depuis la mise en pratique du DPNI. Le recours aux prélèvements invasifs a été modifié avec une diminution significative du nombre d'amniocentèses réalisées en 2017. La mise en pratique du DPNI ne permet pas de diminuer le nombre de pertes fœtales selon la récente étude de V. Malan (35).

Le DPNI, en diminuant le recours aux prélèvements invasifs et en réduisant l'attente que nécessite la constitution d'un caryotype, est, en ce sens, moins anxiogène.

Le DPNI ayant montré de meilleures performances que le dépistage standard, nous pouvons nous interroger sur la pertinence de proposer ce dépistage en 1<sup>ère</sup> intention. Le DPNI ne remplace pas l'échographie comme outil de dépistage, ni le caryotype fœtal pour la confirmation diagnostique de ces anomalies.

Le DPNI est plus onéreux que le dépistage standard de la trisomie 21. Ainsi, il pose des questions économiques quant à son arrivée dans l'algorithme de dépistage.

Actuellement, la recherche des anomalies gonosomiques n'est pas recommandée en raison du manque de spécificité et de sensibilité, également pour des difficultés éthiques de prise en charge. Ces mêmes données sont insuffisantes pour mettre en place la recherche de microdélétions. Néanmoins, le séquençage dans le sang maternel évolue et proposera probablement de meilleures performances à l'avenir.

La réalisation du dépistage doit rester un choix pour la femme enceinte après la délivrance d'une information claire et appropriée de la part des professionnels de santé.

# **Bibliographie**

1. ACLF - Associations des Cytogénéticiens de Langue Française. Recommandations pour le dépistage des anomalies chromosomiques fœtales par l'étude de l'ADN libre circulant (ADNlc) - Version 3. 2017.
2. R. Touraine, B. De Fréminville, D. Sanlaville. Collège National des Enseignants et Praticiens de Génétique Médicale. La trisomie 21. 2010-2011.
3. X. Capelle, J.-P. Schaaps, J.-M. Foidart. Nouvelles méthodes d'évaluation du risque de trisomie 21 en consultation prénatale. 2008.
4. R.-J. Snijders, P. Noble, N. Sebire, et al.- UK multicentre project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and nuchal-translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. Fetal Medicine Foundation First Trimester screening group. Lancet, 1998, 352, 343-346.
5. Haute Autorité de Santé (HAS). Place des tests ADN libre circulant dans le sang maternel dans le dépistage de la trisomie 21 fœtale. 2017.
6. F. Muller, S. Dreux, I. Czerkiewicz, M. Bernard, J. Guibourdenche, I. Lacroix, M.-P. Moineau, M.-H. Read, C. Sault, D. Thibaud, B. Veyrat. Dépistage de la trisomie 21 par les marqueurs sériques maternels : justification des commentaires appliqués par les biologistes. Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction. nov 2014;43(9):671-9.
7. P. Roth, J.-P. Bernard, V. Meyer, M.-P. Beaujard, L.-J. Salomon, Y. Ville. Dépistage de la trisomie 21 au premier trimestre. Bilan de 6 années à Prima facie. Gynécologie Obstétrique & Fertilité. fév 2016;44(2):101-5.
8. J.-M. Dupont, B. Simon-Bouy, A. Zebina, F. Pessione, D. Royère, M. Doco-Fenzy, le groupe de Cytogénétique constitutionnelle de l'ACLF. Analyse du parcours de dépistage prénatal des femmes ayant donné naissance à un enfant atteint de trisomie 21. Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie. mars 2017;45(3):152-7.
9. Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français. Biopsie de trophoblaste. Fiche d'information des patientes. 2017.

10. Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français. Amniocentèse. Fiche d'information des patientes. 2017.
11. C.-M. Zelig, D.-M. Knutzen, C.-S. Ennen, B.-M. Dolinsky, and P.-G. Napolitano. Chorionic Villus Sampling, Early Amniocentesis, and Termination of Pregnancy Without Diagnostic Testing : Comparison of Fetal Risk Following Positive Non-Invasive Prenatal Testing. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. mai 2016;38(5):441-5.
12. D. Wilson, A. Gagnon, F. Audibert, C. Campagnolo, J. Carroll. Interventions et techniques de diagnostic prénatal visant l'obtention d'un prélèvement foetal à des fins diagnostiques : Risques et avantages pour la mère et le foetus. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. déc 2016;37(7):669-70.
13. Y. Lurton. Enjeux éthiques du dépistage prénatal non invasif de la trisomie 21. Evolutions du dépistage anténatal, de son information et de ses conséquences sociales. 2016.
14. A. Letourneau, J.-M. Costa, A. Benachi. ADN foetal libre dans le sang maternel. *Gynécologie Obstétrique & AMP; Fertilité*. déc 2014;43(2):163-5.
15. A.-M. Breman, J.-C. Chow, L. U'Ren, E.-A. Normand, S. Qdaisat, L. Zhao, D.-M. Henke, R. Chen, C.-A. Shaw, L. Jackson, Y. Yang, L. Vossaert, R.-H. V. Needham, E.-H. Chang, D. Campton, J.-L. Werbin, R.-C. Seubert, I.-B. Van den Veyver, J.-L. Stilwell, E.-P. Kaldjian, and A.-L. Beaudet. Evidence for feasibility of fetal trophoblastic cell-based noninvasive prenatal testing. *Prenatal Diagnosis*. nov 2016;36(11):1009-19.
16. Haute Autorité de Santé (HAS). Détermination prénatale du sexe foetal à partir du sang maternel. 2009.
17. Haute Autorité de Santé (HAS). Les performances des tests ADN libre circulant pour le dépistage de la trisomie 21 foetale. 2015.

18. Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français. Recommandations pour l'utilisation de l'ADN fœtal circulant dans le sang maternel pour le dépistage de la Trisomie 21. 2016.
19. L. Beulen, B.-H.-W. Faas, I. Feenstra, J.-M.-G. Van Vugt, and M.-N. Bekker. Clinical Utility of Noninvasive Prenatal Testing in Pregnancies With Ultrasound Anomalies. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. juin 2017;49(6):721-8.
20. P. Kleinfinger, P. Chambon, J.-M. Costa, C. Coutton, J. Boudjarane, T.-M. Denavit, J.-M. Dupont, G. Egea, V. Gatinois, P. Guegen, S. Jaillard, L. Lohman, V. Malan, A. Molin, V. Petit, H. Rehil, G. Renom, D. Sanlaville, P. Vago, F. Vialard, M. Doco-Fenzy. Dépistage des anomalies chromosomiques fœtales par les tests ADNlc : recommandations françaises et internationales. 2018.
21. G. Benoist. Utilisation du test ADNlcT21 au CHU de Caen - V2 protocole ADNlcT21. 2017.
22. Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français. Dépistage Prénatal de la trisomie 21. 2018.
23. Ministère des solidarités et de la santé. Décision du 19 avril 2018 de l'Union nationale des caisses d'assurance maladie relative à la liste des actes et prestations pris en charge par l'assurance maladie. *JORF* n°0299; 2018.
24. S. Fokstuen, F. Sloan-Béna, O. Irion. Diagnostic prénatal : la révolution des nouvelles technologies. *Revue Médicale Suisse*. 2014;10:49-52.
25. M.-E. Norton, R.-J. Baer, R.-J. Wapner, M. Kuppermann, L.-L. Jelliffe-Pawlowski, et R.-J. Currier. Cell-Free DNA vs Sequential Screening for the Detection of Fetal Chromosomal Abnormalities. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. août 2016;215(2):252-3.
26. G. Le Conte, A. Letourneau, J. Jani, P. Kleinfinger, L. Lohmann, J.-M Costa, A. Benachi. Analyse de l'ADN fœtal dans le sang maternel comme test de dépistage

- pour la trisomie 21 pour les grossesses gémellaires. *Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie*. août 2018;46(7-8):580-6.
27. V. Gatinois, E. Guagliardo, E. Vintejou, E. Haquet, J. Puechberty, M. Imbert-Bouteille, K. Yauy, J. Gaillard, A. Schneider, F. Pellestor. Le DPNI sur sang maternel : les pièges du cffDNA. *Morphologie*. déc 2017;101(335):248-9.
28. G. Ashoor, A. Syngelaki, L.-C. Poon, J.-C. Rezende, K.-H. Nicolaides. Fetal fraction in maternal plasma cell-free DNA at 11-13 weeks gestation: relation to maternal and fetal characteristics. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. janv 2013;41(1):26-32.
29. S. Cabut et P. Benkimoun. Les mutations du dépistage prénatal. *Le Monde*. 25 sept 2018;
30. Laboratoire CERBA. Dépistage des trisomies 13, 18 et 21 par analyse de l'ADN foetal circulant. 2017.
31. A.-R. Gregg, B.-G. Skotko, J.-L. Benkendorf, K.-G. Monaghan, K. Bajaj, R.-G. Best, S. Klugman, et M.-S. Watson, sous la direction du ACMG Noninvasive Prenatal Screening Work Group. Noninvasive Prenatal Screening for Fetal Aneuploidy, 2016 Update : A Position Statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genetics in medicine: official journal of the American College of Medical Genetics*. oct 2016;18(10):1056-65.
32. Y.Ville, L. Salomon et V. Malan. Le dépistage sanguin prénatal, une avancée en trompe-l'oeil. *Le Monde*. 2018;
33. Insee (Institut national de la statistique et des études économiques). Âge moyen de la mère à l'accouchement en 2018. Données annuelles de 1994 à 2018. 2019.
34. Ministère des solidarités et de la santé. Arrêté du 14 décembre 2018 modifiant l'arrêté du 23 juin 2009 modifié fixant les règles de bonnes pratiques en matière de dépistage et de diagnostic prénatals avec utilisation des marqueurs sériques maternels de trisomie 21. *JORF n°0294*; 2018.

35. V. Malan, L. Bussi eres, N. Winer, J.-P. Jais, A. Baptiste, M. Le Lorc'h, C. Elie, N. O'Gorman, N. Fries, V. Houfflin-Debarge, L. Sentilhes, M. Vekemans, Y. Ville, L.-J. Salomon, SAFE 21 Study Group. Effect of cell-free DNA screening vs direct invasive diagnosis on miscarriage rates in women with pregnancies at high risk of trisomy 21 : a randomized clinical trial. *Journal of the American Medical Association*. août 2018;320(6):557-65.
36. L.-S. Chitty, D. Wright, M. Hill, T.-I. Verhoef, R. Daley, C. Lewis, S. Mason, F. McKay, L. Jenkins, A. Howarth, L. Cameron, A. Mc Ewan, J. Fisher, M. Kroese, and S. Morris. Uptake, Outcomes, and Costs of Implementing Non-invasive Prenatal Testing for Down Syndrome Into NHS Maternity Care : Prospective Cohort Study in Eight Diverse Maternity Units. *Obstetrical and Gynecological Survey*. nov 2016;71(11):637-9.
37. J.-M. Costa, A. Letourneau, R. Favre, L. Bidat, J. Belaisch-Allart. J.-M. Jouannic, E. Quarello, M.-V. Senat, B. Broussin, V. Tsatsaris, A. Demain, P. Kleinfinger, L. Lohmann, H. Agostini, A. Benachi. Cell-free fetal DNA versus maternal serum screening for trisomy 21 in pregnant women with and without assisted reproduction technology: a prospective interventional study. *Genetics in medicine*. nov 2018;20(11):1346-53.

# Annexes





**DEPISTAGE DES TRISOMIES 13, 18 ET 21  
PAR ANALYSE DE L'ADN FŒTAL CIRCULANT**

Secrétariat :  
Tél : + 33 1 34 40 97 76  
Fax : + 33 1 34 40 21 29

e-mail : [infr@lab-cerba.com](mailto:infr@lab-cerba.com)  
[www.lab-cerba.com](http://www.lab-cerba.com)

**INFORMATION PATIENTE**

Madame,

Le test qui vous est proposé consiste à analyser les fragments d'ADN provenant du (ou des) fœtus et qui sont présents dans le sang maternel pendant la grossesse. Bien qu'il s'agisse d'un test génétique, l'objectif n'est pas d'analyser le génome du fœtus mais seulement d'évaluer la proportion relative de chacun des chromosomes 13, 18 et 21 afin de mettre en évidence l'excès de matériel chromosomique observé lorsque le fœtus est porteur d'une trisomie 13, 18 ou 21.

Ce test ne doit pas être assimilé à un caryotype foetal (analyse de l'ensemble des chromosomes) qui ne peut être obtenu qu'après biopsie de villosités chorales (placenta) ou amniocentèse (liquide amniotique). Il ne détecte pas les maladies génétiques (exemple: mucoviscidose), les anomalies de non fermeture du tube neural telle que le spina bifida et ne permet pas de prédire des complications ultérieures de la grossesse (éclampsie, retard de croissance, accouchement prématuré).

**RECOMMANDATIONS POUR LA REALISATION DU TEST**

La Haute Autorité de Santé (mai 2017) recommande dans le contexte d'une grossesse monofoetale :

- que le dépistage de la trisomie 21 foetale par analyse de l'ADN circulant soit **proposé à toutes les femmes enceintes dont le niveau de risque de trisomie 21 foetale est compris entre 1/1000 et 1/51** à l'issue du dépistage par dosage des marqueurs sériques. Dans le cas où deux tests ADN foetal consécutifs ne permettraient pas d'obtenir un résultat interprétable, la HAS considère que la conduite à tenir doit être la même quel que soit le niveau de risque entre 1/1000 et 1/51. Dans ce cas particulier, la prise en charge du caryotype foetal devra être possible.
- la possibilité de réalisation d'un caryotype foetal d'emblée soit proposée à toutes les femmes enceintes dont le niveau de **risque de trisomie 21 foetale est supérieur ou égal à 1/50** à l'issue du dépistage par dosage des marqueurs sériques (à titre principal dépistage combiné du 1er trimestre). **Un test ADN foetal circulant pourra cependant être réalisé avant un éventuel caryotype foetal selon la préférence de la femme enceinte.**

Par ailleurs, il est rappelé que :

- la procédure standard de dépistage par marqueurs sériques préconisée est le dépistage combiné reposant sur la mesure échographique de la clarté nucale et le dosage des marqueurs sériques du 1er trimestre ;
- l'accès de toutes les femmes à une échographie biométrique et morphologique réalisée entre 11+0 et 13+6j semaines d'aménorrhée selon les critères de qualité édictés par la HAS doit être garanti ;
- en cas de clarté nucale  $\geq 3,5$  mm (ou  $>$  99ème percentile) et autres signes échographiques, la réalisation d'un caryotype foetal (ou d'une analyse chromosomique sur puce à ADN) doit être proposée d'emblée conformément à la procédure standard. *En effet, le risque pour le fœtus d'être porteur d'une anomalie chromosomique déséquilibrée autre que trisomie 13, 18 ou 21 est estimée à environ 8% (données Cerba, étude SEHDA, Benachi A et al. Obstet Gynecol. 2015;125:1330-7.)*

La Haute Autorité de Santé renvoie aux recommandations des sociétés savantes pour le dépistage de la trisomie 21 foetale dans les situations particulières telles que les patientes ayant eu recours à l'assistance médicale à la procréation et les grossesses multiples, ainsi que la détection d'autres anomalies chromosomiques (notamment la trisomie 18 ou 13).

En complément des recommandations de l'HAS, il est rappelé que l'Association des Cytogénétiens de Langue Française (ACLF) a émis les recommandations suivantes (version 2 – 2015):

- Le test est préconisé pour la recherche de la trisomie 21 foetale. Il peut également s'appliquer pour la recherche des trisomies 13 et 18.
- Les indications recevables pour le moment sont les suivantes :
  - o Age maternel  $\geq 38$  ans pour les patientes n'ayant pas pu bénéficier du dépistage par les marqueurs sériques maternels
  - o Couple dont l'un des membres est porteur d'une translocation robertsonienne impliquant un chromosome 21
  - o Patientes chez qui les marqueurs sériques ne sont pas fiables (grossesses gémeillaires, marqueurs sériques hors bornes)
  - o Patientes avec antécédent de grossesse avec aneuploïdie foetale.
  - o Patientes ayant un risque accru de trisomie 13 et/ou 18 (translocation robertsonienne impliquant un chromosome 13, marqueurs sériques évocateurs)
- Il n'est actuellement pas recommandé pour le dépistage des autres anomalies chromosomiques (anomalies des chromosomes sexuels, syndromes micro-délétionnels, autres anomalies chromosomiques déséquilibrées).



**DEPISTAGE DES TRISOMIES 13, 18 ET 21  
PAR ANALYSE DE L'ADN FŒTAL CIRCULANT**

Secrétariat :  
Tél : + 33 1 34 40 97 76  
Fax : + 33 1 34 40 21 29

e-mail : [intfr@lab-cerba.com](mailto:intfr@lab-cerba.com)  
[www.lab-cerba.com](http://www.lab-cerba.com)

**EN PRATIQUE**

La prescription est réalisée par un médecin ou une sage-femme au cours d'une consultation adaptée (loi n°2011-814 du 7 juillet 2011 relative à la bioéthique) :

- Ce test ne doit pas être réalisé avant 10 semaines d'aménorrhée
- Le délai habituel d'obtention des résultats est d'environ 5 jours à réception de l'échantillon par le Laboratoire Cerba
- Le résultat est adressé au prescripteur qui est seul habilité à vous les remettre
- La sensibilité clinique du test est de 100% pour la trisomie 13, 90% pour la trisomie 18 et de 98.9% pour la trisomie 21. La spécificité est >99,9% pour la trisomie 13, la trisomie 18 et la trisomie 21. (Données Illumina. Résultat de l'étude de validation clinique du test)
- Dans moins de 0,5 % des cas, un résultat ne peut être obtenu ce qui peut conduire à un retard au diagnostic ou à la prise en charge de la patiente. Ce peut être le cas notamment en raison d'une trop faible proportion d'ADN fœtal circulant, en particulier si l'indice de masse corporelle (IMC) est élevé, en cas de grossesse multiple ou lors de pathologies placentaires. Dans ce cas, il vous sera proposé soit de réitérer le test (sans frais), soit d'avoir recours sans attendre à un geste invasif.
- Ce test se limite aux seules trisomies 13, 18 et 21. Les anomalies chromosomiques telles que les translocations déséquilibrées, les délétions et duplications ne sont pas détectées.

**ATTESTATION D'INFORMATION ET CONSENTEMENT DE LA FEMME ENCEINTE A LA REALISATION DU TEST**

Je soussignée.....

Conformément à l'article 20 de la loi n°2011-814 du 7 juillet 2011 relative à la bioéthique, atteste avoir reçu au cours d'une consultation ce jour, une information loyale, claire et adaptée qui porte sur :

- le risque pour l'enfant à naître d'être atteint d'une maladie d'une particulière gravité, notamment la trisomie 21, les moyens d'en faire le diagnostic et les possibilités de prise en charge,
- la possibilité d'avoir recours à ma demande soit à un geste invasif (amniocentèse ou biopsie de villosités chorales) en vue d'établir un caryotype fœtal, soit à un dépistage de la trisomie 21 fœtale par analyse de l'ADN libre circulant, la nature, les avantages, inconvénients et limites de chacune des options.

Il m'a notamment été expliqué le but, les modalités concernant le test ADN libre circulant ainsi que ses limites :

- un résultat négatif n'écarte pas complètement la possibilité pour le fœtus d'être atteint d'une des anomalies recherchées, et que le suivi échographique de ma grossesse doit être poursuivi,
- un résultat positif ne permet pas d'affirmer formellement que le fœtus est atteint d'une des anomalies recherchées, et qu'un prélèvement invasif devra m'être proposé pour confirmation ou exclusion du diagnostic au cours d'une consultation adaptée par un médecin ou une sage-femme, le cas échéant, membre d'un centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal

Je consens au prélèvement et à la réalisation de cet examen qui sera effectué par le Laboratoire Cerba autorisé par l'Agence Régionale de Santé à pratiquer le diagnostic prénatal. Il s'agit d'une simple prise de sang qui ne présente aucun risque pour mon fœtus. Le résultat de l'examen me sera rendu et expliqué par le médecin/ la sage-femme qui me l'a prescrit.

Je consens à ce que la partie de mon prélèvement restant non utilisée après ce test, soit intégrée dans un programme d'études scientifiques. L'ensemble des données médicales me concernant seront protégées. En conséquence, les études scientifiques effectuées seront sans bénéfice, ni préjudice pour moi.

Le prescripteur conserve l'original du présent document. Deux copies me sont remises, une pour mon dossier personnel et une à remettre au Laboratoire Cerba devant effectuer ce test. Le Laboratoire Cerba dans lequel exerce le praticien ayant effectué ce test conserve ce document dans les mêmes conditions que le compte-rendu de ce test.

Fait à ..... le .....

Signature de la patiente

Signature du prescripteur

Annexe 2 : Feuille de prescription



**DEPISTAGE DES TRISOMIES 13, 18 ET 21  
PAR ANALYSE DE L'ADN FŒTAL CIRCULANT**

Secrétariat :  
Tél : +33 1 34 40 97 76  
Fax : +33 1 34 40 21 29

e-mail : [infr@lab-cerba.com](mailto:infr@lab-cerba.com)  
[www.lab-cerba.com](http://www.lab-cerba.com)

**IMPORTANT : CHECK LIST AVANT ENVOI**

- Echantillon du patient : **tube Cell-Free DNA BCT (Streck)** (kit disponible sur demande auprès de notre laboratoire)
- Prescription médicale
- Attestation d'information et consentement dûment signés par la patiente ET par le prescripteur
- Copie du compte-rendu échographique du 1<sup>er</sup> trimestre (si non réalisée compte-rendu de la première échographie réalisée)
- Copie de tout document relatif à l'indication à la réalisation du test

PATIENTE	PRESCRIPTEUR
Nom..... Prénom..... Nom de naissance..... Adresse..... ..... Date de naissance :  _ _  /  _ _  /  _ _ _ _  Taille et poids  _ _ _  (cm)  _ _ _  (kg)	<div style="border: 1px solid black; padding: 10px; width: 80%; margin: 0 auto;">                         Cachet obligatoire                     </div> Signature :  Adresse e-mail :
RENSEIGNEMENTS CLINIQUES	
Grossesse : <input type="checkbox"/> spontanée <input type="checkbox"/> obtenue par procréation médicalement assistée  Date de début de grossesse échographique :  _ _  /  _ _  /  _ _ _ _   Jumeau évanescent <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<b>Echographie du 1<sup>er</sup> trimestre:</b> <input type="checkbox"/> Non réalisée (précisez motif) :  Nombre d'embryons évolutifs : <input type="checkbox"/> 1    Longueur crano-caudale        :  _ _ ,  _ _  mm Mesure de la clarté nucale    :  _ ,  _  mm <input type="checkbox"/> 2    Longueur crano-caudale        :  _ _ ,  _ _  mm Mesure de la clarté nucale    :  _ ,  _  mm  Chorionicité : .....
INDICATION : RAPPEL	
Ce test doit être prescrit APRES la réalisation de l'échographie du 1 <sup>er</sup> trimestre. IL NE DOIT PAS ETRE PROPOSE en présence d'une hyperclarté nucale ≥3.5mm ou d'une autre anomalie échographique (nous contacter en cas de signes mineurs).	
<input type="checkbox"/> Dépistage primaire (marqueurs sériques maternels non réalisés) <input type="checkbox"/> Dépistage par les marqueurs sériques maternels ( <b>joindre compte-rendu</b> ) : ( <b>cocher chaque ligne</b> ) 1- Stratégie de dépistage : <input type="checkbox"/> combiné 1er trimestre <input type="checkbox"/> 2e trimestre (marqueurs sériques « seuls ») 2- Risque : <input type="checkbox"/> accru (>1/50) : 1/..... <input type="checkbox"/> intermédiaire (1/51-1/1.000) : 1/..... <input type="checkbox"/> Faible (<1/1.000) : 1/..... <input type="checkbox"/> Age maternel supérieur ou égal à 38 ans n'ayant pas pu bénéficier du dépistage par les marqueurs sériques (terme >18 semaines d'aménorrhées) <input type="checkbox"/> Couple dont l'un des membres est porteur d'une translocation robertsonienne impliquant un chromosome 13 ou 21 ( <b>joindre compte-rendu</b> ) <input type="checkbox"/> Antécédent de grossesse avec trisomie 13, 18 ou 21 ( <b>joindre compte-rendu</b> ) <input type="checkbox"/> Autre ( <b>nous contacter</b> ) : .....	
PRELEVEMENT SANGUIN	
Prélèvement <input type="checkbox"/> initial <input type="checkbox"/> contrôle    Date de prélèvement :  _ _  /  _ _  /  _ _ _ _     Heure de prélèvement :  _ _  h  _ _  N° Client : C  _ _ _ _ _  /  _     Cachet du laboratoire préleveur:  Facturation patiente <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui	
<i>Partie réservée au Laboratoire Cerba</i>	
Code nature : CFDS (sang total tube Streck) Code analyse : NIPS	Etiquette dossier CERBA



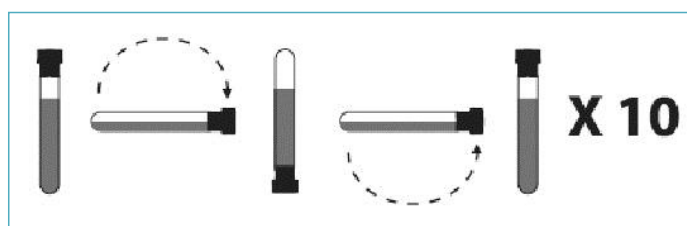
## Dépistage des trisomies 13, 18 et 21 par analyse de l'ADN fœtal circulant

Secrétariat :  
Tél : +33 1 34 40 97 76  
Fax : +33 1 34 40 21 29  
e-mail : [intfr@lab-cerba.com](mailto:intfr@lab-cerba.com)  
[www.lab-cerba.com](http://www.lab-cerba.com)

Laboratoire autorisé pour pratiquer en vue du diagnostic prénatal les examens de cytogénétique y compris de cytogénétique moléculaire, de génétique moléculaire, de biochimie fœtale y compris les marqueurs sériques maternels et les examens en vue du diagnostic des maladies infectieuses.

### CONDITIONS DE RECUEIL ET D'ENVOI DES ECHANTILLONS

1. Identifier le tube « Streck » fourni.
2. Prélever 10 ml de sang total. Le tube doit être **totalemment rempli**.  
Attention le tube est à **remplissage LENT**.
3. Bien mélanger le tube par au moins 10 retournements doux.



4. Déposer le tube dans un sachet « réfrigéré ».
5. Conserver le sachet contenant le tube entre **+ 4° C et + 8° C**.  
Le transport se fera à température réfrigérée.  
**L'ECHANTILLON DOIT PARVENIR AU LABORATOIRE CERBA SOUS 5 JOURS.**
6. **NE PAS CONGELER.**
7. Insérer les documents suivants dans la pochette externe du sachet :
  - La feuille de demande d'examen
  - Formulaire et attestation d'information de la patiente et recueil du consentement signés par le médecin et la patiente
  - Une copie du compte-rendu de l'échographie du 1<sup>er</sup> trimestre
  - Les différents documents requis selon l'indication
  - Le règlement de l'examen en cas de facturation directe à la patiente

#### **Conservation du tube "Streck" avant utilisation :**

- A température ambiante jusqu'à date de péremption inscrite sur le tube
- Ne pas congeler le tube

Annexe 4 : Exemple de résultat de DPNI négatif au CHU de Caen

Avenue de la Côte de Nacre - CS 30001  
14033 Caen Cedex 9  
Standard : 02 31 06 31 06

N° IPP : 101070599 N°Archives : 16MAT10093

**PÔLE FEMME ENFANT**  
**Service de GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE**  
**Et Médecine de la Reproduction**  
2<sup>ème</sup> Etage -Bâtiment Femme Enfant Hématologie  
**Responsable de service** : Pr M. DREYFUS  
Secrétariat : 02.31.27.25.25 -02.31.27.25.84  
Fax : 02.31.27.26.28

Madame

Le

Réf. :

Madame,

Nous avons reçu les résultats du dépistage génétique prénatal non invasif des aneuploïdies 13, 18 et 21 (DPNI).

Le résultat est négatif. L'analyse ne montre pas de sur-représentation de séquences ADN dérivées des chromosomes 13, 18 et 21.

**LE RISQUE RESIDUEL** pour le fœtus d'être porteur d'une trisomie 13, 18 et 21 **EST EXTREMEMENT FAIBLE.**

Je vous prie d'agréer, Madame, l'expression de mes salutations distinguées.

Docteur

TEXTEVALID TITRESIGN DOC\_SIGNATAIRE le DOC\_DATE\_SIGN à DOC\_HEURE\_SIGN

## Résumé

**Titre :** Le Dépistage Prénatal Non Invasif. Etat des lieux après une année de pratique au CHU de Caen.

**Objectif :** Observer les modifications apportées par le DPNI dans le dépistage actuel des trisomies 21, 18 et 13. Décrire la performance du DPNI en 2017 au CHU de Caen.

**Matériel et méthode :** Etude descriptive rétrospective incluant 475 patientes ayant bénéficié du DPNI entre le 1<sup>er</sup> janvier et le 31 décembre 2017.

**Résultats :** Le DPNI a permis de dépister 3 trisomies 21 grâce à l'élargissement du seuil de risque des marqueurs sériques maternels et l'accès à ce dépistage pour les grossesses gémellaires. Le nombre d'amniocentèses a été significativement diminué en 2017. Nous n'avons pas observé d'augmentation significative de trisomies 21, 18 ou 13 diagnostiquées. Les résultats du DPNI ont montré une spécificité de 100% pour les trisomies 21, 18 et 13. La sensibilité était de 85,7% et le taux de faux-positifs de 14,7% pour la trisomie 21. La sensibilité était nulle pour les trisomies 18 et 13.

**Conclusion :** Le DPNI offre de meilleures performances pour le dépistage de la trisomie 21.

**Mots-clés :** Dépistage Prénatal Non Invasif – ADN foetal – Trisomie 21

## Abstract

**Title :** Non Invasive Prenatal Testing (NIPT). Overview after one year of practice in the University Hospital Center (UHC) of Caen.

**Objective :** Review of the changes made by NIPT in the screening of Down Syndrome, trisomy 18 and 13. Description of NIPT's performance in the UHC of Caen in 2017.

**Methods :** Descriptive and retrospective study : 475 patients who underwent the NIPT for the period of January 1<sup>st</sup>, 2017 to December 31<sup>th</sup>, 2017.

**Results :** The NIPT leads to the screening of 3 Down Syndrome thanks to the extend of the maternal serum markers risk threshold and the availability of this screening for the twin pregnancies. The number of amniocenteses significantly decreased in 2017. We have not seen significant increase of Down Syndrome, T18 or T13 diagnosed. The NIPT results showed a specificity of 100% for Down Syndrome, T18 and T13, a sensibility of 85,7% and a false positive rate of 14,7% for Down Syndrome. A sensibility of a null value for T13 and T18.

**Conclusion :** The NIPT provide better performance screening for Down Syndrome.

**Key-words :** Non Invasive Prenatal Testing – Fetal DNA – Down Syndrome