

## DEPISTAGE PRENATAL NON INVASIF SUR SANG MATERNEL

Il est désormais possible dès la 11<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée de faire le diagnostic prénatal de Trisomie 21 fœtale, et de nombreuses autres trisomies, sur une simple prise de sang maternel sans réaliser d'amniocentèse ou de biopsie de trophoblaste, dont le risque de fausse couche, même très faible, n'est pas nul.

**Mais attention ! L'étude de l'ADN fœtal dans le sang maternel n'est pas un test diagnostic mais un dépistage de très haute sensibilité.**

A titre d'exemple : chez une patiente présentant un risque accru de trisomie 21 de 1/100, une analyse de l'ADN fœtal dans le sang maternel réduira ce risque à moins de 1/10000 s'il est négatif.

C'est très rassurant mais permet de souligner qu'un test négatif ne permet pas d'être absolument certain que le fœtus n'est pas atteint d'anomalie chromosomique.

En cas de résultat positif la probabilité que l'enfant soit atteint de trisomie 21 est quasi certaine mais devra être confirmée par une amniocentèse avant toute décision éventuelle d'interruption de la grossesse.

**Cette stratégie ne permet pas la réalisation d'un caryotype**

Ce progrès attendu depuis des décennies par les professionnels (et les mères...) est maintenant accessible. Il est proposé depuis janvier 2013 à l'Hôpital Américain de Paris avec la collaboration du laboratoire d'analyse américain qui a la plus grande expérience dans ce domaine (SEQUENOM CMM).

**Cette stratégie va modifier considérablement le dépistage prénatal en France par sa simplicité, son efficacité et son innocuité.**

Le principe du test est assez complexe. L'ADN libre circulant est purifié à partir du plasma d'un prélèvement maternel de sang total prélevé sur anticoagulant. Il est ensuite étudié par séquençage et quantification des marqueurs spécifiques des chromosomes 21, 13, 18, X et Y (1).

Les performances du test *réalisé par le laboratoire SEQUEMOM* ont été déterminées à partir d'une étude clinique réalisée chez des femmes enceintes à risque accru d'aneuploïdies fœtales (2, 3).

**Les performances attendues sont actuellement les suivantes pour les Trisomies 21,13 et 18**

Objectif	Performance	Intervalle de confiance ( 95% CI)
Trisomie 21	Sensibilité : 99.1%	96.3 – 99.8 %
	Spécificité : 99.9%	99.6 – 99.9 %
Trisomie 18	Sensibilité : > 99.9%	92.4 – 100.0 %
	Spécificité : 99.6%	99.2 – 99.8 %
Trisomie 13	Sensibilité : 91.7%	59.7 – 99.6 %
	Spécificité : 99.7 %	99.3 – 99.9 %
Chromosome Y	Fiabilité : 99.4%	99.0 – 99.6 %

Pour le dépistage des aneuploïdies des chromosomes sexuels, les études plus récentes montrent le même niveau de fiabilité (4).

**Performances attendues par le laboratoire pour les chromosomes sexuels**

Objectif	Performance	Intervalle de confiance 95%CI)
Aneuploïdies gonosomiques (45,X ;47,XXX ;47XXY,47XYY)	Sensibilité : 96,2%  Spécificité : 99,7%	78,4-99,8%  98,2-100%
Nombres de prélèvements testés		Résultats Positifs
420		25 sur 26

Il est en général considéré que ce test a la même fiabilité qu'un caryotype fœtal étudié par analyse directe des cellules d'une biopsie de trophoblaste.

En cas de résultat positif du test, la probabilité que l'enfant soit atteint de trisomie 21 est quasi certaine mais devra être confirmée par une amniocentèse avant toute décision éventuelle d'interruption de la grossesse.

Ces données ont été confirmées en Décembre 2012 par les sociétés scientifiques américaines : Collège Américain des Gynécologues et Obstétriciens et Société de Médecine Materno-Foetale.

#### **A propos de ce test**

Le résultat de ce test ADN ne permet pas toujours de donner un risque définitif. Bien que ses résultats soient extrêmement fiables, de rares erreurs peuvent être dues soit à des séquences inhabituelles d'ADN dans l'ADN analysé soit à d'autres raisons inconnues.

Un problème technique (insuffisance d'ADN libre circulant par exemple) peut exceptionnellement nécessiter de prélever la mère une seconde fois.

Ce test ne permet pas de détecter les anomalies de structure des chromosomes.

Il ne détecte pas les anomalies chromosomiques situées sur les autres chromosomes que ceux qui sont étudiés.

Il ne détecte pas les maladies génétiques.

Il ne permet pas de détecter les rares trisomies 21, 13, 18 ou les anomalies des chromosomes sexuels lorsqu'elles sont en mosaïques, en particulier en mosaïques faibles (pas présentes dans toutes les cellules).

L'ADN fœtal étudié étant d'origine trophoblastique, ce test ne permet pas de détecter les rares discordances chromosomiques entre fœtus et placenta.

Compte tenu de la méthode utilisée et des performances du test, il peut être utilisé en cas de grossesses multiples d'après l'expérience du laboratoire.

La sensibilité de ce test n'a pas encore été validé dans les population à risque faible d'anomalies chromosomiques.

#### **En pratique**

L'étude de l'ADN fœtal dans le sang maternel peut être utilisé quand le dépistage classique met en évidence un risque accru.

Ceci inclut les patientes d'âge supérieur à 35 ans, les antécédents de trisomies sur une grossesse précédente, les patientes présentant un risque accru dans le cadre du calcul de risque combiné du premier trimestre, l'existence d'une translocation robertsonienne parentale, les patientes présentant des signes échographiques (majeurs ou mineurs) évocateurs de trisomies spécifiques.

**Une échographie de bonne qualité réalisée entre 11 et 14 semaines d'aménorrhée est impérativement requise avant la réalisation du test.**

Le coût de cette analyse, encore relativement élevé et non encore remboursé par les systèmes sociaux, devrait rapidement diminuer parallèlement à l'augmentation des indications.

Publications de référence sur le sujet et avis des sociétés scientifiques américaines :

([http://www.acog.org/Resources\\_And\\_Publications/Committee\\_Opinions/Committee\\_on\\_Genetics/Noninvasive\\_Prenatal\\_Testing\\_for\\_Fetal\\_Aneuploidy](http://www.acog.org/Resources_And_Publications/Committee_Opinions/Committee_on_Genetics/Noninvasive_Prenatal_Testing_for_Fetal_Aneuploidy)).

- 1) Noninvasive detection of fetal trisomy 21 by sequencing of DNA in maternal blood: a study in a clinical setting. Ehrich M, Deciu C, Zwiefelhofer T, Tynan JA, Cagasan L, Tim R, Lu V, McCullough R, McCarthy E, Nygren AO, Dean J, Tang L, Hutchison D, Lu T, Wang H, Angkachatchai V, Oeth P, Cantor CR, Bombard A, van den Boom D. *Am J Obstet Gynecol*. 2011 Mar;204(3):205.e1-11. Epub 2011 Feb 18.
- 2) DNA sequencing of maternal plasma to detect Down syndrome: an international clinical validation study. Palomaki GE, Kloza EM, Lambert-Messerlian GM, Haddow JE, Neveux LM, Ehrich M, van den Boom D, Bombard AT, Deciu C, Grody WW, Nelson SF, Canick JA. *Genet Med*. 2011 Nov;13(11):913-20.
- 3) DNA sequencing of maternal plasma reliably identifies trisomy 18 and trisomy 13 as well as Down syndrome: an international collaborative study. Palomaki GE, Deciu C, Kloza EM, Lambert-Messerlian GM, Haddow JE, Neveux LM, Ehrich M, van den Boom D, Bombard AT, Grody WW, Nelson SF, Canick JA. *Genet Med*. 2012 Mar;14(3):296-305. doi: 10.1038/gim.2011.73. Epub 2012 Feb 2.
- 4) Mazloom AR et al. Accuracy of non invasive prénatal sex détermination using massivelyparallelsequencing in samples from a large clinical validation study. Poster presented at : 62nd annual meeting of the American Society of Human Genetics ; 2012 Nov 6-10 ; San Francisco CA.