

## Médecine fœtale

# Dépistage prénatal non invasif : mode d'emploi

**RÉSUMÉ :** Depuis quelques années, il est possible de proposer aux femmes enceintes un test de dépistage de la trisomie 21 basé sur la présence d'ADN fœtal circulant dans le sang maternel. Ce test, souvent nommé DPNI pour dépistage prénatal non invasif, a une bien meilleure sensibilité et spécificité que le dépistage combiné proposé depuis 2009.

Des sociétés savantes puis, en mai 2017, la Haute Autorité de Santé ont publié des recommandations concernant l'utilisation des tests sur ADN fœtal circulant dans le sang maternel dans le cadre du dépistage de la trisomie 21.

L'accompagnement médical des couples dans cette démarche reste important au vu des enjeux éthiques soulevés. Nous aborderons dans cet article les nouvelles recommandations, les indications et contre-indications du DPNI.



**M. FAUCHER<sup>1\*</sup>, B. GRANGE<sup>1\*</sup>,  
P. JAEGER<sup>1\*</sup>, A. LABALME<sup>1</sup>,  
J. MICHEL<sup>1</sup>, E. ALIX<sup>1</sup>,  
C. DAMPFHOFFER<sup>1,2</sup>, C. BARDEL<sup>3,4</sup>,  
M. TILL<sup>1</sup>, N. CHATRON<sup>1,5</sup>,  
C. SCHLUTH-BOLARD<sup>1,5</sup>,  
D. SANLAVILLE<sup>1,2,5</sup>**

<sup>1</sup> Service de Génétique, Laboratoire de Cytogénétique, CHU de LYON.

<sup>2</sup> Filière de soins AnDDI-Rares.

<sup>3</sup> Service de Biostatistique – Bioinformatique et Cellule Bioinformatique de la Plateforme - NGS du CHU de Lyon, Hospices Civils de LYON.

<sup>4</sup> Université Lyon 1, CNRS, Laboratoire de Biométrie et Biologie Évolutive UMR5558, VILLEURBANNE.

<sup>5</sup> Université Lyon 1, INSERM, U1028, CNRS, UMR5292, GENDEV Team, VILLEURBANNE.

\* : contribution égale.

La trisomie 21 est la première cause de déficience intellectuelle d'origine génétique avec une incidence de 1/700 grossesses en l'absence de diagnostic prénatal. Elle est définie par la présence de trois copies du chromosome 21. Les personnes porteuses de trisomie 21 ont une probabilité de malformations (cardiaques, digestives...) et pathologies associées (hypothyroïdie, surdité, myopie...) plus élevée justifiant un suivi médical systématique afin de prendre en charge les complications. La déficience intellectuelle est constante, généralement modérée. En France, une stratégie de dépistage prénatal a été mise en place dès les années 1970. Depuis, les tests n'ont cessé d'évoluer jusqu'au DPNI présenté ici. Ces tests sont des tests de dépistage et non de diagnostic.

### Qu'est-ce que le DPNI ? Pourquoi a-t-il été mis en place ?

En France, toutes les femmes enceintes reçoivent une information sur le dépis-

tage de la trisomie 21. Les modalités de ce dépistage ont été revues pour la dernière fois en 2009 avec la mise en place du dépistage combiné du 1<sup>er</sup> trimestre fondé sur la mesure échographique de la clarté nucale, l'âge maternel et le dosage des marqueurs sériques maternels (MSM) du 1<sup>er</sup> trimestre. Si la femme n'a pas pu bénéficier du dosage des MSM du 1<sup>er</sup> trimestre, un calcul avec les valeurs des MSM du 2<sup>e</sup> trimestre peut être proposé. De même, en l'absence de mesure de la clarté nucale, le dépistage par les MSM du 2<sup>e</sup> trimestre seuls reste possible. Il ressort de ces différents tests une estimation du risque exprimé en fraction. Si ce risque est élevé, un prélèvement invasif (choriocentèse ou amniocentèse) permettant d'établir le caryotype fœtal est proposé au couple. La valeur prédictive positive du test de dépistage combiné de la trisomie 21 est d'environ 4-5 % (seuil à 1/250).

En 1997, Lo *et al.* ont démontré l'existence d'ADN fœtal libre circulant dans le sang maternel [1]. Les progrès techno-

# Médecine fœtale

logiques qui ont suivi (séquençage à haut débit) ont permis de proposer un dosage chromosomique relatif des chromosomes 21 dans le sang maternel : le dépistage prénatal non invasif (DPNI), aussi dénommé test sur ADN libre circulant par la Haute Autorité de Santé (HAS).

## Qui est concerné par le DPNI ?

La HAS recommande depuis mai 2017 de proposer ce test si le risque estimé de trisomie 21 est supérieur ou égal à 1/1000 (contre 1/250 précédemment), quelle que soit la stratégie utilisée (dépistage combiné, séquentiel intégré ou MSM du 2<sup>e</sup> trimestre). Par ailleurs, il est également recommandé qu'un caryotype fœtal soit proposé d'emblée à toute femme enceinte dont le niveau de risque de trisomie 21 est supérieur à 1/50. Un DPNI pourra cependant être réalisé si la patiente le souhaite (fig. 1).

L'Association des Cytogénéticiens de Langue Française (ACLF) [2] et le Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF) recommandent également le test en cas de :

- grossesse gémellaire ;
- MSM hors bornes ou évocateurs de trisomie 18 ou 13 ;
- âge ≥ 38 ans pour les patientes n'ayant pu bénéficier du dépistage par les MSM ;

- parents porteurs d'une translocation robertsonienne impliquant les chromosomes 13 ou 21 ;
- patientes avec antécédents de grossesse avec aneuploïdies fœtales (13, 18 ou 21).

## Quelles sont les contre-indications du DPNI ?

Le DPNI n'est pas indiqué en cas de signes d'appel échographiques ou si la clarté nucale est supérieure à 3,5 mm. En effet, le risque d'une anomalie chromosomique non identifiable par ce test est d'environ 2 % (données HAS). Dans ces cas, il est recommandé de réaliser un prélèvement invasif avec réalisation d'une analyse chromosomique sur puce à ADN (ACPA) permettant d'identifier un déséquilibre chromosomique autre. Ainsi, la réalisation d'un DPNI ne modifie en rien le suivi échographique standard de la grossesse.

## Quelles sont les particularités techniques du DPNI ?

### 1. ADN fœtal circulant

L'ADN fœtal est présent dans le plasma maternel sous forme libre, non cellulaire. Il provient de cellules trophoblastiques en apoptose et est détectable dès la 6<sup>e</sup> semaine d'aménorrhée (SA). Sa

concentration augmente progressivement au cours de la grossesse puis il disparaît quelques heures après l'accouchement. L'ADN fœtal circulant ne représente qu'une fraction de l'ADN total circulant (environ 5 à 10 % au 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse), celui-ci étant principalement d'origine maternelle [3, 4].

### 2. Anomalies chromosomiques recherchées

Les recommandations émises par la HAS ne concernent que la trisomie 21. Cependant, l'analyse de l'ensemble de l'ADN fœtal circulant permet également de mettre en évidence d'autres anomalies chromosomiques comme les trisomies 13 et 18. Ces deux aneuploïdies, plus rares, sont généralement dépistées en échographie. Concernant les anomalies de nombre des gonosomes (chromosomes X et Y), leur dépistage prénatal ne paraît pas justifié. Le dépistage d'anomalies chromosomiques de structure déséquilibrée dans le sang maternel appartient encore au champ de la recherche [5].

### 3. Performances du test

Le séquençage génome entier à faible profondeur permet un dosage chromosomique relatif du chromosome 21 à partir de l'ADN circulant total dans le sang

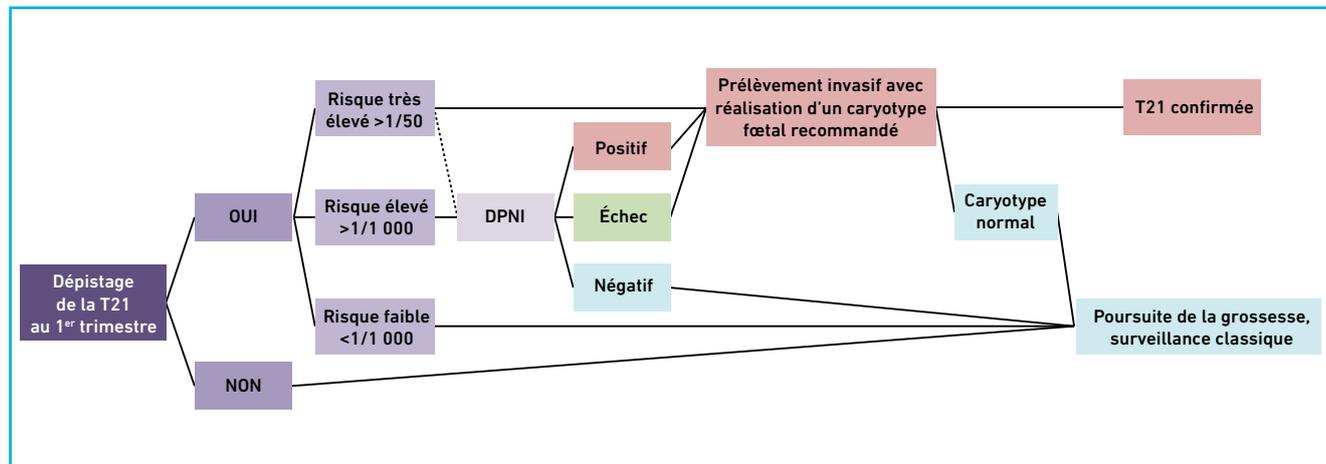


Fig. 1 : Arbre décisionnel concernant le dépistage de la trisomie 21.

maternel. La sensibilité et la spécificité du test sont respectivement de 99,64 % et 99,96 %. Certains laboratoires dépistent également les trisomies 13 et 18. Pour ces trisomies, la sensibilité et la spécificité du test sont respectivement de 98,1 % et 99,92 % pour la trisomie 13 et de 93,33 % et 99,54 % pour la trisomie 18 [6]

#### 4. Les limites du DPNI

Outre l'erreur statistique inhérente au principe du test, les limites de ce test sont d'origine :

- maternelle : aneuploïdies maternelles en mosaïque constitutionnelle ou somatique ;
- fœtale : jumeau évanescent potentiellement aneuploïde, fraction fœtale trop faible, mosaïcisme fœtal ;
- placentaire : l'ADN étudié étant d'origine trophoblastique, le résultat du DPNI est similaire à celui obtenu lors de l'examen direct de villosités chorionales avec un risque de discordance fœto-placentaire [7,8].

Ce test reste donc un test de dépistage. S'il est positif, seul un caryotype fœtal à partir d'un prélèvement invasif permettra de conclure avec certitude à une trisomie 21 et d'établir la mécanique chromosomique nécessaire au conseil génétique. Aucune décision concernant l'arrêt de la grossesse ne doit être prise avant la réalisation d'un caryotype fœtal devant un DPNI positif. À l'inverse, il existe également un risque faible de résultat faussement négatif.

#### 5. En pratique

Le DPNI est techniquement réalisable à partir de 10 SA. La prescription de DPNI doit s'accompagner d'une information pré-test sur les avantages et les limites de ce test. Un consentement écrit doit être recueilli avant de pouvoir bénéficier de cette analyse. Le prélèvement de sang se fait dans des tubes dédiés "BCT Streck®" à acheminer à température ambiante au laboratoire de biologie médicale dans les 5 jours.

## POINTS FORTS

- Le DPNI est une technique de dépistage et non de diagnostic.
- Le DPNI utilise le plus souvent la technique de séquençage massif en parallèle à partir de l'ADN fœtal d'origine placentaire obtenu sur un prélèvement veineux périphérique maternel.
- Il doit être proposé à toutes les femmes ayant un risque accru de trisomie 21 (risque > 1/1000). Un caryotype fœtal sera proposé d'emblée devant un risque > 1/50.
- Il nécessite, s'il est positif, de proposer une confirmation par caryotype fœtal, de préférence sur liquide amniotique.
- Devant la présence de signes d'appel échographiques ou de clarté nucale  $\geq 3,5$  mm, le DPNI n'est pas indiqué et un prélèvement invasif est recommandé avec réalisation d'une ACPA ou éventuellement d'un caryotype fœtal.

En France, en 2017, le coût de cette analyse est pris en charge par une enveloppe globale lorsqu'elle est réalisée au sein d'un établissement de santé public, car elle est considérée comme un acte innovant (RIHN). Dans les laboratoires privés, le DPNI est facturé aux patientes. La demande de mise à la nomenclature des actes de biologie médicale en vue d'un remboursement par la Caisse nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs salariés (CNAMTS) est en cours.

### Quels sont les questionnements éthiques soulevés par le DPNI ?

Le DPNI soulève des enjeux éthiques importants qu'il convient de ne pas négliger :

- l'accueil au sein de la société des patients porteurs de trisomie 21 et le soutien apporté à leur famille ;
- le respect de l'équité d'accès au DPNI ;
- l'information et l'accompagnement des femmes enceintes (ou des couples) avant la réalisation des tests et lors du rendu des résultats.

Ainsi, il apparaît nécessaire d'évoquer l'ensemble des étapes possibles de la

stratégie de dépistage dès la première consultation pour limiter l'anxiété de la patiente et lui laisser le temps de réflexion approprié. L'autonomie des personnes doit être respectée afin que le DPNI s'intègre au sein d'une démarche proposée et non imposée, sans stigmatiser le refus d'y recourir. Par ailleurs, le risque de dérive eugénique engendré par des tests de dépistage de plus en plus performants doit aussi être évoqué. C'est pourquoi la dernière révision de la loi de bioéthique, en 2011, propose un délai de réflexion d'une semaine suite à l'annonce d'un diagnostic de trisomie 21 ainsi que la transmission des coordonnées d'associations de parents. De plus, l'utilisation de la technique de séquençage massif en parallèle expose à des découvertes fortuites pour lesquelles aucun arbitrage n'a été établi.

#### BIBLIOGRAPHIE

1. LO YMD, CORBETTA N, CHAMBERLAIN PF *et al.* Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum. *Lancet*, 1997;350:485-487.
2. ACLF. Recommandations pour le dépistage non invasif des anomalies chromosomiques fœtales (DPNI) - v2 2015. [http://www.eaclf.org/docs/recommandation-ACLF\\_DPNI-V2.pdf](http://www.eaclf.org/docs/recommandation-ACLF_DPNI-V2.pdf)

## I Médecine fœtale

3. LO YM, ZHANG J, LEUNG TN *et al.* Rapid clearance of fetal DNA from maternal plasma. *Am J Hum Genet*, 1999;64: 218-224.
4. LO YMD, CHAN KCA, SUN H *et al.* Maternal plasma DNA sequencing reveals the genome-wide genetic and mutational profile of the fetus. *Sci Transl Med*, 2010;2:61ra91.
5. BAYINDIR B, DEHASPE L, BRISON N *et al.* Noninvasive prenatal testing using a novel analysis pipeline to screen for all autosomal fetal aneuploidies improves pregnancy management. *Eur J Hum Genet*, 2015;23:1286-1293.
6. LIAO GJW, GRONOWSKI AM, ZHAO Z. Non-invasive prenatal testing using cell-free fetal DNA in maternal circulation. *Clin Chim Acta*, 2014;428:44-50.
7. BRADY P, BRISON N, VAN DEN BOGAERT K *et al.* Clinical implementation of NIPT - technical and biological challenges. *Clin Genet*, 2016;89:523-530.
8. STOKOWSKI R, WANG E, WHITE K *et al.* Clinical performance of non-invasive prenatal testing (NIPT) using targeted cell-free DNA analysis in maternal plasma with microarrays or next generation sequencing (NGS) is consistent across multiple controlled clinical studies. *Prenat Diagn*, 2015;35:1243-1246.

---

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.