

Le dépistage Prénatal Non- Invasif (DPNI)

ABO+ élargit son catalogue d'analyses et a le plaisir de mettre à votre disposition le DPNI.

Le DPNI (Dépistage Prénatal Non Invasif des trisomies 13, 18 et 21) autrement dénommé ADNlcT21 par l'HAS est un examen innovant basé sur l'analyse de l'ADN placentaire libre circulant dans le sang maternel, le plus souvent par séquençage massif parallèle.

Les performances de ce test sont bien supérieures à celles obtenues avec les marqueurs sériques actuels.

Sa mise en place sur le territoire français est une modification majeure dans le parcours de soin de la femme enceinte.



Le DPNI, pourquoi ?

En France, quelques chiffres...

Grossesses monofoetales en 2014	%age	nombre
Nombre de naissances		798 333
Femmes dépistées pour la T21	85.5%	688 671
Femme avec risque > 1/250	4.1%	27 982
Taux de recours au prélèvement invasif (si MS >1/250)	72.6%	18 560
Taux de diagnostic de T21 par caryotype	0.28%	1 956
Nombre de T21 nées sans DPN	0.07%	563

Prévalences des trisomies 13, 18, 21 en France le site de InVS (<http://invs.santepubliquefrance.fr>) et principaux chiffres de l'activité de DPN en France en 2014 selon le rapport de l'HAS sur les recommandations pour le test ADNICT21 (avril 2017)

Aneuploïdies	Prévalence des conceptions / 10 000	Prévalence des naissances / 10 000
Trisomie 21	29.09	6.7
Trisomie 18	8.5	0.6
Trisomie 13	2.7	0.2

Problématique du dépistage et du diagnostic de la trisomie 21



La problématique du dépistage d'aneuploïdie est d'obtenir le meilleur taux de dépistage de trisomie 21 avec le moins de perte fœtale possible.

Jusqu'à présent, la stratégie du dépistage de la trisomie 21, proposé à toutes les femmes enceintes, repose sur les marqueurs sériques maternels et l'échographie fœtale.

On propose aux femmes dont le risque calculé est $\geq 1/250$ et/ou dont le fœtus présente des **signes d'appels échographiques** un caryotype fœtal par ponction de liquide amniotique (PLA) ou de villosités choriales (PVC).

Le taux de sur-risque de perte fœtale en cas de prélèvement invasif d'après une méta-analyse de 2015 est de **0.11% pour les PLA** et **0.22% pour les PVC** pour un risque de perte fœtale global de 0.81% après PLA et 2.18% après PVC (Akolekar *et al.* 2015)

L'objectif du DPNI est de mieux cibler les femmes à risque afin de diminuer le nombre de gestes invasifs et donc le nombre de perte fœtale.

Les performances de la stratégie des marqueurs sériques

Le dépistage combiné du premier trimestre mis en place en 2009 (combine âge maternel, dosage PAPP-A et β HCG, clarté nucale, entre 11SA et 13SA+6j) est le plus performant des tests de dépistage sérique avec une **VPP de 5.6%** (VPP de 2,3% pour le dépistage séquentiel intégré et de 1,6% pour les marqueurs sériques seuls du 2^{ème} trimestre).

Malgré tout il n'est fait que pour environ 63% des femmes faisant un DPN (84% des femmes enceintes).

Toute stratégie de dépistage confondu, 222 enfants sont nés porteur d'une trisomie 13, 18 ou 21 en 2014, non dépistés pendant la grossesse malgré les stratégies en places.

Anomalies chromosomiques déséquilibrées non dépistées par marqueurs sériques quelle que soit la méthode utilisée selon l'âge des mères (source: agence de la biomédecine)

âge	≤ 34	35-37	≥ 38	Total
Trisomie 21	99	34	29	162
Trisomie 18	28	5	13	46
Trisomie 13	9	2	3	14
Total	136	41	45	222

~~En Bref~~

Dépistage par MS combiné = trop de gestes invasifs (perte fœtale) et trop de faux négatifs

Pour organiser un DPNI ou une consultation, les praticiens spécialisés en génétique du laboratoire peuvent vous aider à organiser les prélèvements
Vous pouvez les contacter au 02-47-74-35-90

Le DPNI, comment ça marche ?

L'ADN « foetal » circulant et le séquençage massif parallèle



L'ADN « foetal » circulant a été découvert par D. Lo en 1997. Il a permis la mise en place d'analyses fœtales sur le sang maternel comme la détermination du sexe fœtal, du rhésus fœtal ou la détection de maladies monogéniques.

Il s'agit d'ADN libre non cellulaire de petite taille produit de la dégradation du **syncytiotrophoblaste placentaire** et non du fœtus. Il est mélangé à l'ADN libre circulant maternel dans le plasma et a une élimination très rapide (1/2 vie de 16 minutes). Son analyse correspond donc à une **analyse du placenta**.

Il apparaît dès la 6ème semaine de grossesse et disparaît en quelques heures après l'accouchement.

Le séquençage massif parallèle dit de « nouvelle génération » (NGS) permet de séquencer l'intégralité du génome en l'espace de quelques heures. Suivi d'une analyse bioinformatique avec alignement de séquences, il permet d'**analyser la qualité et/ou la quantité** de l'ADN séquencé.

Le DPNI

L'analyse de l'ADN circulant (maternel et placentaire) couplé au séquençage massif parallèle de l'ensemble des chromosomes permet de détecter une quantité excédentaire d'ADN concernant les chromosomes 13, 18, 21 en faisant un dosage chromosomique relatif (DCR) de l'ADN circulant des chromosomes d'origine fœtale et maternelle.

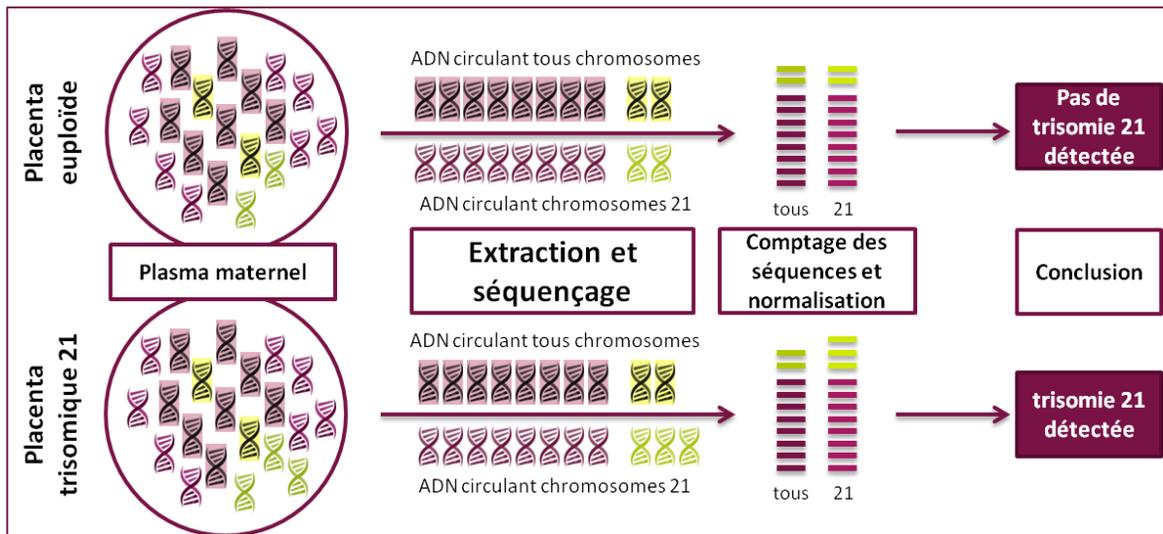


Schéma de la séquence d'un DPNI pour des placentas porteurs ou non d'une trisomie 21

Les performances du DPNI.

- ✓ Test non invasif
- ✓ taux de détection de trisomie 21 > 99%
- ✓ taux de faux positifs inférieur < 1%
- ✓ Echec technique rares (BMI élevé)



Les limites du DPNI

Reste un test de dépistage



Faux positif

- ✓ Mosaiques confinées au placenta
- ✓ Jumeau évanescent

Faux négatifs

- ✓ Mosaiques fœtales

Le DPNI étant un test de dépistage, une aneuploïdie détectée doit être confirmée sur ponction de liquide amniotique

Pour organiser un DPNI ou une consultation, les praticiens spécialisés en génétique du laboratoire peuvent vous aider à organiser les prélèvements
Vous pouvez les contacter au 02-47-74-35-90

Le DPNI, en pratique ...

Les recommandations de l'HAS (mai 2017)

Les recommandations ne concernent que les **grossesses monofoetales** mais elles peuvent être appliquées aux grossesses multiples.

Le DPNI comme toute analyse de **génétique constitutionnelle** est soumis à une réglementation spécifique (consentement et attestation de consultation).

Les marqueurs sériques restent l'examen de dépistage de première intention.

Il faut privilégier le test combiné du premier trimestre.

- **Si risque [1/1000;1/250]:** proposer le DPNI, pas de geste invasif proposé.
- **Si risque [1/250;1/50]:** proposer le DPNI en 1^{ère} intention, la patiente peut choisir un prélèvement invasif pour caryotype foetal.
- **Si risque \geq 1/50:** proposer un prélèvement invasif pour caryotype foetal en 1^{ère} intention (PVC ou PLA), la patiente peut choisir un DPNI.

Le DPNI est **contre indiqué en cas de clarté nucale \geq 3,5 mm** (ou $>$ 99e percentile) et/ou autres **signes échographiques**. Il faut proposer un **caryotype foetal** d'emblé (ou d'une analyse chromosomique sur puce à ADN, selon avis des CPDPN) afin de ne pas méconnaître une autre anomalie chromosomique que les trisomies 13,18,21.

- **Si le résultat du DPNI est rassurant :** poursuivre la surveillance obstétricale habituelle (dont échographies).
- **Si le résultat du DPNI est en faveur d'une aneuploïdie dont la trisomie 21 :** un caryotype foetal sur **liquide amniotique** est indiqué pour confirmation diagnostique.
- **En cas d'échec de la technique,** un 2^{ème} prélèvement doit être proposé. En cas de 2 échecs successifs, un caryotype foetal sur liquide amniotique peut être proposé.

Les conditions de mise en œuvre

En consultation :



- ✓Garantir le libre choix éclairé des femmes enceintes.
- ✓Evoquer **l'ensemble du processus** de dépistage avec avantages et inconvénients des tests proposés, et la distinction entre **dépistage et diagnostic**.
- ✓Signer attestation de consultation et faire signer le consentement.

Au moment du prélèvement :



- ✓Peut être effectué **dès 10-12 SA**.
- ✓**Attestation de consultation et consentement** sont obligatoires.
- ✓La prescription doit **spécifier l'indication** (bon de prescription).
- ✓Communiquer les résultats de **l'échographie foetale du 1^{er} trimestre** et des marqueurs sériques.

Le résultat :



- ✓Est en général disponible dans les 2 à 4 semaines qui suivent le prélèvement.
- ✓Est remis exclusivement au **médecin prescripteur**.

La nomenclature

La mise à la nomenclature (prise en charge par l'assurance maladie) n'a pas encore été validée par les instances. La décision est attendue pour le dernier trimestre 2017 avec parution du décret d'application. Elle devrait dans un premier temps **être limitée aux indications liées aux résultats des marqueurs sériques**. Hors ces indications et pour le moment, le DPNI reste une analyse hors nomenclature, **facturé environ 390 euros**. Il est éligible aux financements RIHN (référentiel des actes innovants hors nomenclatures).

~~En Bref~~

Le DPNI : un acte de génétique réglementé. Des recommandations précises de l'HAS
Une information à délivrer dès le début de grossesse