

Le dépistage prénatal non-invasif

F. Sloan-Béna¹, T. von Känel², M. Rossier², Hôpitaux Universitaires de Genève¹, Institut Central des Hôpitaux², Hôpital du Valais, Sion

Contexte

Les trisomies 21, 18 et 13 sont les aneuploïdies les plus fréquentes, la trisomie 21 étant la première cause de déficience intellectuelle d'origine génétique. Depuis 1995, une méthode non invasive d'évaluation du risque de trisomie 21 basée sur la mesure de la clarté nucale combinée avec les marqueurs sériques (test combiné du 1^{er} trimestre) a permis d'offrir aux femmes enceintes un test de dépistage avec une sensibilité de 90% et de diminuer le nombre d'interventions diagnostiques invasives à 5% des grossesses.

En 1997, Lo et collègues ont découvert de l'ADN fœtal circulant, présent dans le plasma maternel sous forme libre (cfDNA pour *cell free DNA*) et, d'origine trophoblastique (cellules placentaires) [1]. L'ADN fœtal ne représente qu'une petite fraction de l'ADN circulant total composé essentiellement d'ADN maternel. Cette découverte, couplée à la mise au point de nouvelles techniques de séquençage (séquençage à haut débit), a permis de développer un nouveau test de dépistage prénatal non invasif (DPNI) basé sur l'ADN fœtal circulant, présentant une sensibilité et une spécificité très élevées.

Considérations techniques du test

L'Institut Central des Hôpitaux (ICH) collabore avec les Hôpitaux Universitaires de Genève (HUG) pour proposer le DPNI. Le laboratoire de Cytogénétique Moléculaire des HUG réalise le DPNI nommé Genatest® selon la technologie Verifi® de la firme Illumina [2]. L'ADN acellulaire est isolé à partir du plasma maternel, amplifié dans une librairie génomique, et séquençé sur un instrument Illumina NextSeq. Les données sont traitées selon l'algorithme Illumina VeriSeq (IVD98/79/CE) qui mesure une proportion relative de chromosomes par rapport au génome de référence et permet l'estimation du risque des trisomies 13, 18, 21 chez le fœtus (et des chromosomes sexuels si relevant), ainsi qu'une quantification de la fraction fœtale.

Le laboratoire a accrédité Genatest® qui fait partie, depuis le 1^{er} janvier 2017, de la portée d'accréditation du laboratoire (STS382).

Indications du test

En l'absence d'anomalie fœtale aux ultrasons, le test DPNI, qui peut être prescrit dès la 11^{ème} semaine d'aménorrhée, est considéré et remboursé par l'assurance obligatoire des soins si le risque du test combiné de trisomie 21, 18, 13 est supérieur à 1:1000 (soit 5-7% des cas).

En cas d'anomalies fœtales aux ultrasons, le DPNI n'est pas indiqué en raison d'un risque augmenté d'anomalies chromosomiques autres que les trisomies 21,18,13, ou de maladies génétiques non chromosomiques qui ne sont pas détectées par le DPNI. Dans ces situations un prélèvement invasif est recommandé avec une analyse par microarray. Le DPNI n'est, à ce jour, pas recommandé pour les grossesses multiples, notamment dans les situations de ju-meaux dizygotiques car le test doit garantir d'analyser les deux contributions fœtales de cfDNA [3]. Les situations particulières de grossesses monozygotiques, sont applicables au DPNI mais, actuellement, le DPNI pour les grossesses multiples n'est pas soumis au remboursement par l'assurance obligatoire alors que le diagnostic invasif l'est.

Performance du test	Trisomie 13	Trisomie 18	Trisomie 21
Sensibilité*	97.23 %	97.23 %	99.49 %
Spécificité*	99.84 %	99.69 %	99.77 %

*Sensibilité et spécificité observées sur une cohorte de 85'000 patientes ajustées à la proportion de cas confirmées [2]

Tableau 1 : Performance du test DPNI Verifi®

Performances et limitations du test

Les performances du test DPNI Verifi® (Illumina) expérimenté sur une population à risques variables sont excellentes [2] avec une sensibilité de 96 à 99 %, et une spécificité > 99 % pour les chromosomes 21, 18 et 13 (voir tableau 1). La valeur prédictive positive (VPP) dépend du risque à priori de la patiente, et cette valeur est évaluée à 93% pour un résultat de trisomie 21. La valeur prédictive négative (VPN) pour une trisomie 13, 18, 21 est supérieure à 99%. Le taux d'échec technique est < 0,1%.

Au niveau de l'interprétation, les limites des tests DPNI sont bien répertoriées: les faux-positifs peuvent résulter d'une mosaïque confinée au placenta, à un jumeau « évanescant » [4], à d'autres causes plus rares telles qu'une mosaïque maternelle (observée plus fréquemment pour les chromosomes sexuels [5]), une néoplasie maternelle [6], ou une transplantation. Les faux-négatifs peuvent être liés à une discordance fœto-placentaire, à une fraction d'ADN fœtale faible, ou encore à une triploïdie.

L'ADN fœtal analysé étant d'origine placentaire, la confirmation de chaque résultat positif, par une analyse sur un prélèvement invasif, est impérative. Ces analyses invasives sont également proposées par l'ICH en collaboration avec les HUG.

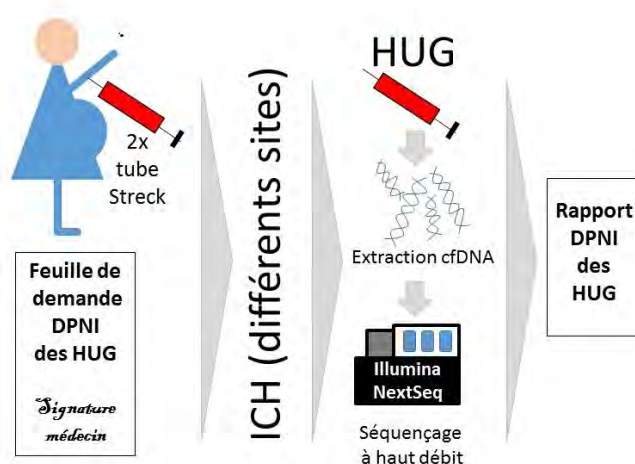


Figure 1 : Procédure du test DPNI que l'ICH propose en collaboration avec les HUG

Aspects pratiques

Avec l'introduction du DPNI, l'ICH propose une chaîne analytique prénatale complète : le test combiné du 1^{er} trimestre (effectué à l'ICH), le DPNI et les analyses prénatales invasives. La prise de sang pour le DPNI se fait sur deux tubes de sang périphérique de type Streck, fournis par le laboratoire et conçus pour stabiliser le cfDNA. L'ICH organise l'envoi des tubes aux HUG depuis les sites de l'Hôpital du Valais et de Riviera-Chablais, ainsi que depuis les cabinets privés. Après l'analyse, le résultat est transmis directement au médecin demandeur par les HUG. Le délai de rendu de résultats est 5-8 jours après le prélèvement. En cas de questions concernant le résultat du test, la responsable du laboratoire de Cytogénétique Moléculaire à Genève est à disposition par téléphone ou e-mail. L'analyse pour le DPNI est facturée 800 points tarifaires selon la liste fédérale des analyses.

Références

- [1] Lo et al. Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum. *Lancet*. 1997 Aug 16;350(9076):485-7.
- [2] Taneja et al. Noninvasive prenatal testing in the general obstetric population: clinical performance and counseling considerations in over 85 000 cases. *Prenat Diagn*. 2016 Mar;36(3):237-43.
- [3] Grömminger et al. Fetal Aneuploidy Detection by Cell-Free DNA Sequencing for Multiple Pregnancies and Quality Issues with Vanishing Twins. *J Clin Med*. 2014 Jun 25;3(3):679-92.
- [4] Benn et al. Non-invasive prenatal testing for aneuploidy: current status and future prospects. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013 Jul;42(1):15-33.
- [5] Wang et al. Maternal mosaicism of sex chromosome causes discordant sex chromosomal aneuploidies associated with noninvasive prenatal testing. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2015 Oct;54(5):527-31.
- [6] Bianchi et al. Noninvasive Prenatal Testing and Incidental Detection of Occult Maternal Malignancies. *JAMA*. 2015 Jul 14;314(2):162-9.
- [7] Recommandations de l'OFSP : avis d'experts n°45 et n°52 de la Société Suisse de Gynécologie et Obstétrique (www.sggg.ch)

Personnes de contact

Frédérique Sloan-Béna
Thomas von Känel

frederique.bena@hcuge.ch
thomas.vonkaenel@hopitalvs.ch