



**NOTE D'INFORMATION CONCERNANT LE TEST POUR LA DÉTERMINATION DU RISQUE D'ANEUPLOÏDIES DES CHROMOSOMES 21, 18, 13 ET DES CHROMOSOMES SEXUELS PAR SÉQUENÇAGE DE L'ADN LIBRE CIRCULANT DANS LE PLASMA MATERNEL (TEST DPNI)**

Cette note d'information vise à décrire les raisons pour lesquelles il est possible de déterminer le risque d'aneuploïdies (altérations du nombre normal de chromosomes) des chromosomes 21, 18, 13 et des chromosomes sexuels, sur la base de l'ADN fœtal circulant (Dépistage prénatal non invasif - DPNI) ainsi que les caractéristiques et les limites du test effectué.

Le DPNI est un test présentant une sensibilité et spécificité élevées, pour définir le risque de trisomie 21 (syndrome de Down), de trisomie 18 (syndrome d'Edwards), de trisomie 13 (syndrome de Patau), des trisomies des chromosomes sexuels (XXY Syndrome de Klinefelter, XXX syndrome triple X, XYY syndrome de Jacobsen), de monosomie du chromosome X (syndrome de Turner) et analyse du sexe fœtal. Le terme *trisomie* identifie une anomalie chromosomique pour laquelle le sujet porteur possède trois chromosomes au lieu de deux (par exemple, la trisomie 21 qui détermine le syndrome de Down). Le terme *monosomie* identifie la présence d'un seul chromosome au lieu d'une paire (par exemple, Monosomie X syndrome de Turner). Les trisomies les plus fréquentes sont celles des chromosomes 21, 18 et 13, qui représentent entre 50 et 75% de toutes les pathologies chromosomiques. Leur fréquence varie en fonction de l'âge de la mère. La monosomie la plus fréquente est portée par les chromosomes sexuels.

**Le DPNI:**

- 1 est un test d'évaluation du risque; il ne remplace donc pas les tests diagnostics (caryotype fœtal sur les villosités choriales et liquide amniotique) et n'a pas vocation à établir un diagnostic définitif;
- 2 évalue le risque de trisomie des chromosomes 21, 18 et 13 et des chromosomes sexuels (XXX, XXY et XYY) et de monosomie du chromosome X ;
- 3 identifie le sexe génétique fœtal ;
- 4 ne donne aucune information sur d'autres maladies génétiques et/ou chromosomiques dont le fœtus pourrait être atteint ;
- 5 est effectué à travers une prise de sang veineuse (environ 10-15 ml) de la mère 10<sup>+</sup> 5<sup>ème</sup> semaine de gestation déterminée par échographie;
- 6 le test n'est pas réalisé en cas de grossesse gémellaire ou initiée en tant que telle ;
- 7 le test est effectué à l'aide du système CE-IVD VeriSeq™ NIPT Solution auprès de la SOD Diagnostique génétique de l'hôpital universitaire Careggi.

Le DPNI est réalisé à l'aide d'une technique de lecture de l'ADN dans le plasma maternel (séquençage massif parallèle de l'ADN libre circulant). L'ADN libre circulant comprend une partie maternelle et une partie fœtale (fraction fœtale, FF), qui dérive d'une partie du placenta (cytotrophoblaste), qui présente généralement les caractéristiques génétiques fœtales. La FF dans le plasma maternel augmente avec l'âge gestationnel et dépend également d'un certain nombre de facteurs propres à la mère (par exemple, elle peut être diminuée par l'obésité, par certaines maladies maternelles auto-immunes, par des médicaments, ...). Selon les lignes directrices ministérielles, une FF inférieure à 4% ne permet pas d'apporter une réponse.

**Sensibilité et spécificité du test**

Le test présente une sensibilité (capacité à identifier les fœtus affectés) égale à:

- 99,9% pour la trisomie 21
- 93,3% pour la trisomie 18
- 99,9% pour la trisomie 13
- 80% pour la trisomie X (XXX)
- 99,9% pour les autres aneuploïdies (monosomie X, XXY et XYY)
- 97% pour le sexe génétique fœtal

La spécificité du test (capacité à identifier les fœtus non atteints) est de 99%.

**Risques et limites du test**

- Le test ne présente aucun risque pour le fœtus ou la mère.



**NOTE D'INFORMATION CONCERNANT LE TEST POUR LA DÉTERMINATION DU RISQUE D'ANEUPLOÏDIES DES CHROMOSOMES 21, 18, 13 ET DES CHROMOSOMES SEXUELS PAR SÉQUENÇAGE DE L'ADN LIBRE CIRCULANT DANS LE PLASMA MATERNEL (TEST DPNI)**

- Les données fournies par la littérature indiquent que le test a un taux d'échec (absence de résultat/résultat non concluant et sans réponse) inférieur à 1%. Dans la plupart des cas, le taux d'échec est lié aux caractéristiques de l'échantillon examiné (FF basse, fraction fœtale d'ADN) ou aux caractéristiques de la méthode utilisée.
- Environ 2% des échantillons prélevés à la fin du premier trimestre de grossesse ont une FF inférieure à 4%. En présence d'une FF inférieure à 4%, il est impossible d'évaluer le risque car le test n'est pas fiable. Il sera nécessaire de répéter le test sur un nouveau prélèvement, au moins 7 jours après le premier. Dans la moitié de ces cas, la FF reste insuffisante. Il sera donc recommandé d'avoir une consultation génétique et/ou prénatale pour évaluer les facteurs maternels ou fœtaux liés à une FF faible et envisager les futures options cliniques diagnostiques.

La plupart des faux positifs sont dus à :

- placenta et fœtus avec des cellules présentant des caractéristiques génétiques différentes (mosaïcismes foeto-placentaires);
- présence de cellules présentant des caractéristiques génétiques différentes chez la mère (mosaïcismes chromosomiques constitutionnels);
- certaines maladies de la mère (connues et inconnues);
- une grossesse ayant débuté comme gémellaire avec la perte de l'un des fœtus (lyse d'un jumeau ou «vanishing twin»).

**Il faut savoir que :**

- Dans certains cas, il est nécessaire d'évaluer la structure chromosomique de la mère et/ou du père, ou de procéder à d'autres tests sanguins ou examens spécialisés.
- Un résultat présentant un risque faible ne garantit pas l'absence de pathologie.
- Si le résultat présente un risque élevé, il est bon de demander une consultation spécialisée avec un généticien médical ou un spécialiste en gynécologie et en obstétrique, expert en diagnostic prénatal.
- Le test ne fournit aucune indication diagnostique: seule la réalisation de tests de diagnostic, tels que la villocentèse ou l'amniocentèse, permet actuellement de confirmer ou d'exclure avec certitude, au stade prénatal, une anomalie chromosomique du fœtus.
- Si vous décidez de ne pas effectuer le test DPNI utilisé dans le parcours de naissance régional, considérant comme exhaustive l'évaluation du risque que vous avez reçue, vous pourrez décider de ne pas effectuer d'autres examens concernant la structure chromosomique du fœtus. Vous pourrez néanmoins décider d'effectuer une évaluation diagnostique invasive, en tenant compte des critères d'accès définis au niveau régional.

Références: - Ministère italien de la Santé, Conseil supérieur de la Santé, section I: «Lignes directrices pour le dépistage prénatal non invasif basé sur l'ADN (Non Invasive Prenatal Testing – NIPT), mai 2015; - Société italienne de génétique humaine, SIGU: «Document d'orientation sur le recours à des examens prénataux non invasifs», Ed. Février 2014.  
<https://support.illumina.com/documento numero 1000000031192 v02ITA>