RP2S RÉSEAU PÉRINATAL DES 2 SAVOIE	**Dépistage des anomalies chromosomiques fœtales par l'étude de l'ADN libre circulant - DPNI** Dépistage de 2e intention de la Trisomie 21 par méthode non invasive		
Réseau Périnatal des 2 Savoie	www.rp2s.fr Onglet Obstétrique	**Texte initial : 2016** Mise à jour : Juin 2019 — 3 pages Rédaction : G. NADEAU / E. DECROISETTE / C. DUBOIS, … Approbation : Comité scientifique RP2S juin 2019	

1. Objet et domaine d'application

Stratégie d'utilisation du test de dépistage non invasif sur ADN libre circulant (ADN LC T21), DPNI.
Sont concernés :
- Toutes les maternités du RP2S
- Tous les praticiens prenant en charge les patientes enceintes pour le dépistage de la T21

Contexte : La stratégie de dépistage et de diagnostic de la trisomie 21 fœtale a été modifiée par les arrêtés du 14 décembre 2018* et la prise en charge au 17 janvier 2019.

2. Abréviations

- ADN LC : étude de l'ADN libre circulant
- SA : semaines d'aménorrhées
- ACLF : Association des Cytogénéticiens de Langue Française
- CNGOF : collège national des gynécologues obstétriciens français
- PCV : prélèvement de villosités choriales (choriocentèse)
- PLA : ponction de liquide amniotique (amniocentèse)
- DPNI : dépistage prénatal non invasif
- MSM : marqueurs sériques maternels
- CN : clarté nucale

3. Documents associés - références

- Arrêté du 14 décembre 2018 modifiant l'arrêté du 23 juin 2009 modifié fixant les règles de bonnes pratiques en matière de dépistage et de diagnostic prénatals avec utilisation des marqueurs sériques maternels de trisomie 21
- Arrêté du 14 décembre 2018 pris en application de l'article R. 2131-2-3 du code de la santé publique
- Arrêté du 14 décembre 2018 modifiant l'arrêté du 14 janvier 2014 fixant le modèle des documents mentionnés au III de l'article R. 2131-2 du code de la santé publique
- Décision du 19 avril 2018 de l'Union nationale des caisses d'assurance maladie relative à la liste des actes et prestations pris en charge par l'assurance maladie
- Recommandations de la Haute Autorité de Santé (avril 2017) et HAS guide patients décembre 2018.
- Recommandations de l'Association des Cytogénéticiens de Langue Française pour le dépistage des anomalies chromosomiques fœtales par l'étude de l'ADN libre circulant (ADN LC) version 3 – 2017
- *Bianchi DW et al.,* DNA sequencing versus standard prenatal aneuploidy screening. *NEJM 2014;* 7;371(6):578
- *Norton ME et al.,* Cell-free DNA Analysis for Noninvasive Examination of Trisomy. *NEJM 2015;*24;373(26):2582

4. Principes du dépistage

Le dépistage de la trisomie 21 repose actuellement sur l'évaluation personnalisée du risque :

- La **méthode de choix** est la **méthode combinée du 1er trimestre**, associant à l'âge maternel le dosage des marqueurs sériques et la réalisation d'une mesure de la clarté nucale fœtale effectués entre 11 SA + 0 et 13 SA + 6 par un échographiste agréé, disposant d'un numéro attribué par le Réseau périnatal.
- A défaut, l'évaluation peut être réalisée par un **dépistage MSM du deuxième trimestre** prenant en compte le dosage des marqueurs sériques du 2e trimestre de la grossesse réalisés de préférence à partir de 15,0 SA
- Le dépistage par la **méthode séquentielle intégrée au 2e trimestre n'est plus réalisable.**
- Un dépistage portant sur l'ADN fœtal libre circulant dans le sang maternel (ADN LC T21) réalisé en seconde intention peut être proposé en fonction du niveau de risque évalué par le dépistage utilisant les MSM.

5. La technique ADN LC

Il s'agit d'une étude de l'ADN fœtal circulant dans le sang maternel.
L'ADN placentaire apparaît dans le sang maternel dès 4 à 6 SA, mais c'est à partir de 10 SA que la quantité est suffisante pour l'analyse. Un prélèvement plus précoce augmente le risque d'échec. Le terme de 12 SA reste préférable.
Dans le cas d'IMC élevé, de grossesse multiple ou de pathologie placentaire, il existe un risque d'échec (résultat non rendu) pouvant nécessiter la réitération du test.

Prélèvement sanguin recueilli sur tube de type Streck® (10 ml).
Après extraction de l'ADN fœtal et maternel, on recherche une surreprésentation des fragments génomiques du chromosome 21 par rapport à la référence :

- En cas d'excès relatif de séquences génomiques du chromosome 21, on conclut à une forte suspicion de trisomie 21 justifiant une confirmation sur caryotype fœtal conventionnel, ce qui nécessite un prélèvement invasif (PLA de préférence, PVC possible).
- Si le nombre de séquences génomiques du chromosome 21 n'apparaît pas augmenté, on conclut à un risque très faible (mais non nul) de trisomie 21 fœtale.

6. Performances du test

Les performances du test diffèrent selon que l'on s'adresse à une population à haut risque, ou à la population générale (la grande majorité des études publiées à ce jour a été réalisée en population à haut risque et non en population générale).

	Population à haut risque de trisomie 21 (%)	**Population générale (%)**
Sensibilité	99	100
Spécificité	98	99.7
Valeur prédictive négative	99,8	100
Valeur prédictive positive	**99**	**50**
Taux de détection	99,6	?
Echecs	**1%** (quantité d'ADN fœtal insuffisante)	
Faux positifs	1/15 000 Jumeaux évanescents ou certains cas de mosaïques confinées au placenta.	
Faux négatifs (T21)	~ 0 Mosaïques confinées au placenta : discordance fœto-placentaire. Trisomie 21 échappant au dépistage.	

En cas de test par ADN LC T21 non exploitable, un deuxième test est préconisé et sera pris en charge.

7. Indications du DPNI

Stratégie, en fonction du risque estimé par les résultats des MSM :

- Marqueurs sériques à risque estimé entre 1 et 1/50 : un caryotype fœtal est proposé d'emblée. Cependant, si la patiente ne souhaite pas de prélèvement invasif, un dépistage de la trisomie 21 par ADN libre circulant (test par ADN LC T21) peut être proposé.
- Marqueurs sériques à risque estimé entre 1/51 et 1/1000 : un test par ADN LC T21 est proposé.
- Marqueurs sériques à risque estimé inférieur à 1/1000, la patiente n'appartient pas à un groupe à risque accru de trisomie 21 fœtale, la procédure de dépistage s'arrête et une surveillance habituelle de la grossesse est préconisée. Pas d'indication de DPNI.

Indications du DPNI sans recours préalable aux MSM

Un test à ADNlc peut être proposé en dépistage primaire dans les conditions suivantes :

- grossesse multiple (dans la situation particulière des grossesses multiples la femme est informée des performances de l'examen ADN LC T21 pour cette indication).

- antécédent de grossesse avec trisomie 21
- selon le conseil génétique si un des parents est porteur d'une translocation robertsonienne impliquant un chromosome 21.

Recours direct au caryotype foetal sans indication de l' ADN LC T21 préalable

Indication **d'emblée d'un caryotype fœtal** par méthode invasive (PLA ou PVC) si :
Clarté Nucale ≥ 3,5 mm, ou autres signes d'appel échographiques.

- En cas d'antécédent de grossesse avec une autre aneuploïdie que la trisomie 21, la patiente doit être référée à un CPDPN.
- Penser à la détermination Rhésus fœtal en même temps que DPNI si la mère est rhésus négatif.

8. Informations générales aux patientes

Information des patientes

- En cas de prescription d'un test sur ADN LC T21, une information approfondie doit être proposée à la patiente, dans le cadre d'une consultation de conseil génétique ou par un professionnel qualifié. L'information portera sur les performances et les limites du test, et précisera qu'il s'agit bien d'un test de dépistage et non d'un test de diagnostic.
- En cas de positivité, le résultat du test ADN LC T21 devra être confirmé par un prélèvement invasif, seul examen permettant de poser le diagnostic. L'ADN analysé avec l'examen ADN LC T21 étant essentiellement d'origine trophoblastique, le diagnostic doit être préférentiellement réalisé sur liquide amniotique.
- Une attestation d'information et de consentement de la patiente seront remplis et cosignés par la patiente et le prescripteur.

Prise en charge financière du DPNI

La prise en charge est effective depuis le 17 janvier 2019, y compris si un test de contrôle est préconisé.

Rendu des résultats d'examen

- Il est rappelé que le prescripteur doit être en mesure de comprendre l'interprétation des résultats et de les communiquer aux patientes.
- Cette information doit être délivrée lors d'une consultation adaptée à la situation individuelle.

Indications et prise en charge financière du diagnostic de T21 par caryotype fœtal

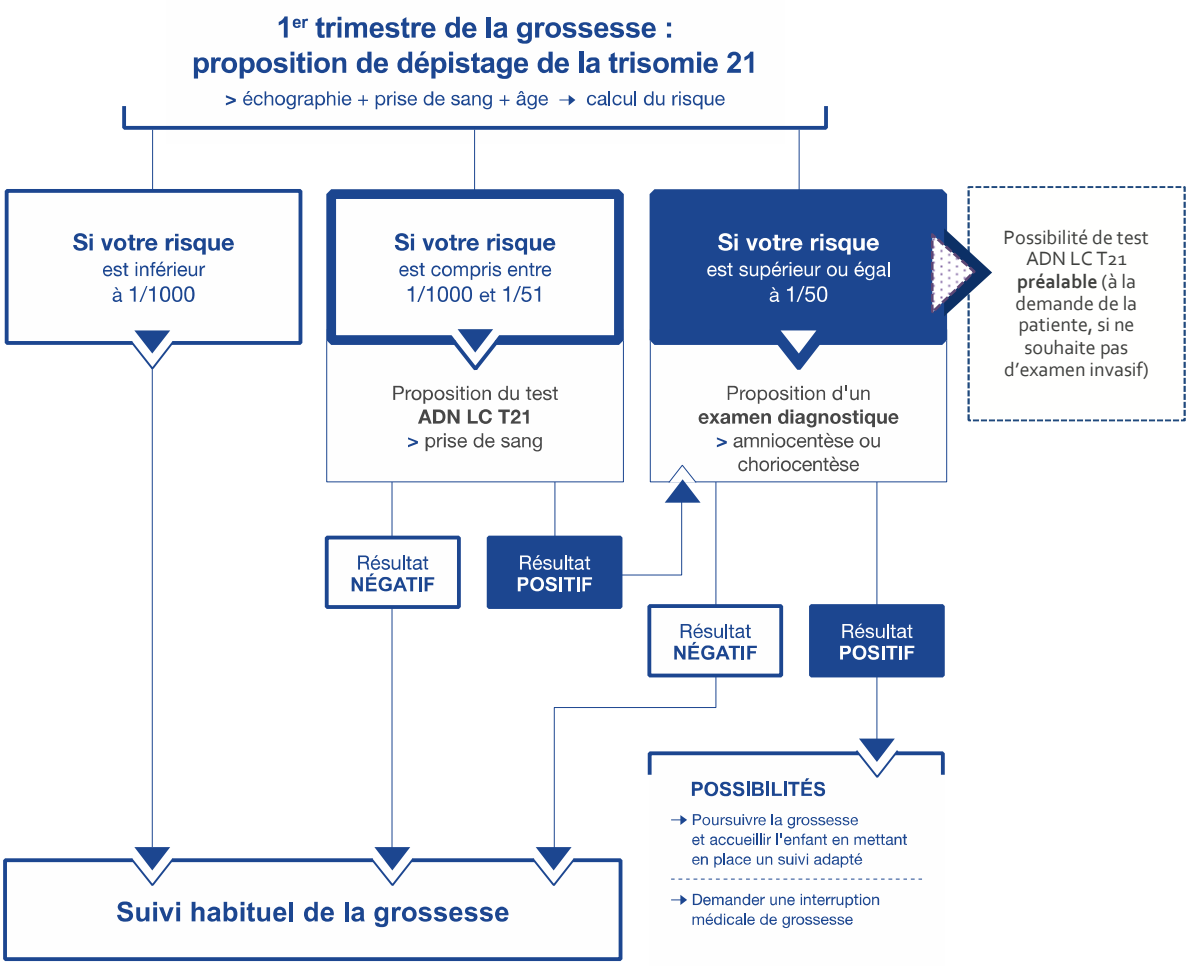
Elles ont été également mises à jour. Elles sont les suivantes :

- Dépistage sur ADN LC positif pour la trisomie 21
- Dépistage sur ADN LC T21 non exploitable sur 2 échantillons (quel que soit le niveau de risque entre 1/51 et 1/1000 à l'issue du dépistage utilisant les MSM)
- Dépistage par les MSM avec un risque supérieur ou égal à 1/50
- Anomalie chromosomique parentale
- Antécédent pour le couple de grossesse avec caryotype anormal
- Signes d'appel échographiques
- Chez des patientes âgées de 38 ans et plus n'ayant bénéficié d'aucun autre dépistage.

Les techniques de cytogénétique moléculaire interphasique « **techniques rapides par FISH** » sont prises en charge dans les cas suivants :

- Signes d'appel échographiques
- MSM ≥ à 1/50
- Test par ADN LC positif pour la T21
- Test par ADN LC T21 non exploitable.

Attention :

Le caryotype foetal n'est plus pris en charge d'emblée pour des risques compris entre 1/51 et 1/250.

9. Logigramme (adapté de la HAS – guide patient décembre 2018)