

# Dépistage de la trisomie 21: Que dire aux femmes ?







**Rien!**



# Dépistage par test combiné

**Age maternel + clarté nucale +  $\beta$ -hCG libre + PAPP-A**

	<b>Wald NJ</b>	<b>Wapner R</b>	<b>Rozenberg P</b>
<b>Taux de faux +</b>	<b>4,3%</b>	<b>5%</b>	<b>2.7%</b>
<b>Taux de détection</b>	<b>85%</b>	<b>78.7%</b>	<b>79.6%</b>

**Wald NJ, J Med Screen 2003**

**Wapner R, N Engl J Med 2003**

**Rozenberg P, Am J Obstet Gynecol 2006**



# Diagnostic prénatal invasif

## Cytogénétique conventionnelle

**Caryotype après biopsie des villosités choriales ou amniocentèse**

**Identification des**

- **aneuploïdies fœtales,**
- **réarrangements structuraux (translocations et inversions),**
- **et duplications et des délétions relativement importantes (généralement > 5 Mb)**



# Diagnostic prénatal invasif

## Cytogénétique moléculaire

### Méthodes :

**Fluorescence in-situ hybridization (FISH)**

**Quantitative fluorescence polymerase chain reaction (QF-PCR)**

**multiplex ligation-dependent amplification (MLPA)**

(variante de la PCR multiplexe)

### Surtout :

**Comparative genome hybridization array (aCGH)**

(analyse chromosomique sur puce ADN, ACPA )

**Single nucleotide polymorphism array (SNP)**

→ résolution augmentée permettant d'identifier des variants du nombre de copie microscopiques

(microduplications, microdélétions, régions d'homozygotie)



# Diagnostic prénatal invasif

## *The* NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

DECEMBER 6, 2012

VOL. 367 NO. 23

### Chromosomal Microarray versus Karyotyping for Prenatal Diagnosis

Ronald J. Wapner, M.D., Christa Lese Martin, Ph.D., Brynn Levy, M.Sc.(Med.), Ph.D., Blake C. Ballif, Ph.D.,  
Christine M. Eng, M.D., Julia M. Zachary, Melissa Savage, M.S., Lawrence D. Platt, M.D., Daniel Saltzman, M.D.,  
William A. Grobman, M.D., M.B.A., Susan Klugman, M.D., Thomas Scholl, Ph.D., Joe Leigh Simpson, M.D.,  
Kimberly McCall, B.S., Vimla S. Aggarwal, M.B., B.S., Brian Bunke, B.S., Odelia Nahum, M.Sc., Ankita Patel, Ph.D.,  
Allen N. Lamb, Ph.D., Elizabeth A. Thom, Ph.D., Arthur L. Beaudet, M.D., David H. Ledbetter, Ph.D.,  
Lisa G. Shaffer, Ph.D., and Laird Jackson, M.D.



# Diagnostic prénatal invasif

**Table 1.** Baseline Characteristics and Primary Indication for Prenatal Testing and Characteristics of the 4406 Study Participants with Adequate Samples for Analysis.\*

Characteristic	Indication for Invasive Sampling				
	Anomaly on Ultrasonography (N=1109)	Maternal Advanced Age (N=2054)	Positive Result on Down's Syndrome Screening (N=827)	Other (N=416)	All (N=4406)
Maternal age — yr	32.2±5.8	38.5±2.5	34.0±5.2	33.1±4.5	35.6±5.1
Gestational age at procedure — wk					
Chorionic-villus sampling	12.5±1.6	11.8±0.8	12.8±0.8	11.9±0.8	12.1±1.1
Amniocentesis	21.1±4.0	17.4±1.3	18.3±1.9	17.8±2.1	18.8±3.1
Race or ethnic group — no. (%)†					
Black	114 (10.3)	80 (3.9)	65 (7.9)	27 (6.5)	286 (6.5)
Hispanic	164 (14.8)	163 (7.9)	110 (13.3)	46 (11.1)	483 (11.0)
Other	831 (74.9)	1811 (88.2)	652 (78.8)	343 (82.5)	3637 (82.5)



# Diagnostic prénatal invasif

**Table 2.** Results of Karyotype and Microarray Analysis in 4282 Samples with a Nonmosaic Karyotype, According to Cytogenetic Abnormality.

Abnormality	Detected on Karyotyping <i>no. (%)</i>	Detected on Microarray*		
		Total <i>no. (%)</i>	Full Complement	Mosaic Complement
			<i>no.</i>	<i>no.</i>
Any autosomal or sex-chromosome abnormality	374 (8.7)	374 (100)	366	8
Any common autosomal trisomy	317 (7.4)	317 (100)	312	5
Trisomy 21	188	188 (100)	185	3
Trisomy 18	93	93 (100)	91	2
Trisomy 13	36	36 (100)	36	0
Other autosomal trisomy	4 (0.1)	4 (100)	4	0
Any sex-chromosome aneuploidy	57 (1.3)	57 (100)	54	3
45,X	39	39 (100)	36	3
47,XXX; 47,XXY; 47,XYY	18	18 (100)	18	0
Structural rearrangement	65 (1.5)			
Balanced	40	0	0	0
Unbalanced	22	22 (100)	21	1
Marker	3	2 (66.7)	2†	0
Triploidy	17 (0.4)	0‡	0	0



# Diagnostic prénatal invasif

**Table 3.** Frequency and Clinical Interpretation of Microdeletions and Duplications on Chromosomal Microarray in the 3822 Samples with a Normal Karyotype, According to Indication for Prenatal Testing.

Indication for Prenatal Diagnosis	Normal Karyotype	Common Benign	Pathogenic	Uncertain Clinical Significance (N= 130)		Total Known Pathogenic and Potential for Clinical Significance*
				Likely to Be Benign	Potential for Clinical Significance	
	<i>no.</i>		<i>no. (%)</i>			<i>no. (%) [95% CI]†</i>
Any	3822	1234 (32.3)	35 (0.9)	69 (1.8)‡	61 (1.6)	96 (2.5) [2.1–3.1]
Advanced maternal age	1966	628 (31.9)	9 (0.5)	37 (1.9)	25 (1.3)	34 (1.7) [1.2–2.4]
Positive on Down's syndrome screening	729	247 (33.9)	3 (0.4)	13 (1.8)	9 (1.2)	12 (1.6) [0.9–2.9]
Anomaly on ultrasonography	755	247 (32.7)	21 (2.8)	16 (2.1)	24 (3.2)	45 (6.0) [4.5–7.9]
Other§	372	112 (30.1)	2 (0.5)	3 (0.8)	3 (0.8)	5 (1.3) [0.6–3.1]



# Diagnostic prénatal invasif

## Risques liés aux gestes invasifs

### 1 ERC unicentrique :

- amniocentèse vs contrôle,
- pertes fœtales : + 0.8% par rapport au groupe contrôle

*Tabor A, Lancet 1986*

### Aucun ERC avec la biopsie de trophoblaste

### Comparaison biopsie de trophoblaste (1<sup>er</sup> trimestre) vs amniocentèse (2<sup>nd</sup> trimestre)

**pertes fœtales comparables : 0.5% à 1%**

*Alfirevic Z, Cochrane Database System Rev 2003*

*Tabor A, Fetal Diagn Ther 2010*



# Dépistage combiné

**Dépistage des aneuploïdies associé à un taux de faux positifs (5%) et de faux négatifs (15%) relativement élevés**

**Diagnostic nécessitant une procédure invasive (biopsie de villosités choriales ou amniocentèse) qui comporte un petit risque pour le fœtus (0,5%-1%)**

**Identification des :**

- aneuploïdies fœtales**
- réarrangements structuraux (translocations et inversions)**
- duplications et des délétions**
- et microduplications, microdélétions**



# Consentement éclairé

**Importance d'un conseil génétique complet prétest et post-test par un conseiller en génétique ou un généticien sur les avantages, les limites et les résultats des analyses par puces à ADN chromosomique**

**Analyse chromosomique par puces à ADN réalisée seulement après consentement éclairé (documenté dans le dossier médical)**

**Discussion sur la possibilité d'identifier les résultats de signification incertaine, la non paternité, la consanguinité, et les maladie se révélant à l'âge adulte (ex., mutation BRCA)**

**ACOG. Committee Opinion No. 581. Obstet Gynecol. 2013**



# Dépistage prénatal non invasif

**Séquençage massif en parallèle non ciblé**  
(Shotgun massively parallel sequencing, s-MPS)

**Séquençage massif en parallèle ciblé**  
(Targeted massively parallel sequencing, t-MPS)

**Single nucleotide polymorphism (SNP)-based approaches**

**Enrichement en ADN fœtal hyperméthylé**  
(Methylated DNA-based approaches)

**Digital PCR**

**RNA-based testing**



# Dépistage prénatal non invasif

## Genome-Wide Fetal Aneuploidy Detection by Maternal Plasma DNA Sequencing

*Diana W. Bianchi, MD, Lawrence D. Platt, MD, James D. Goldberg, MD, Alfred Z. Abuhamad, MD, Amy J. Sehnert, MD, and Richard P. Rava, PhD, on behalf of the MatErnal BLood IS Source to Accurately diagnose fetal aneuploidy (MELISSA) Study Group\**

*(Obstet Gynecol 2012;119:890–901)*



# Dépistage prénatal non invasif

**Table 1. Patient Demographics**

	Eligible Patients (N=2,882)	Analyzed Patients (n=534)	Affected Patients (n=221)
Maternal age (y)			
Mean±SD	35.8±5.93	35.2±6.40	34.4±6.73
Min-max	18-49	18-46	18-46
Prenatal risk			
Advanced maternal age only (age 38 y or older)	1,061 (36.8)	152 (28.5)	21 (9.5)
Positive screen risk	622 (21.6)	91 (17.0)	14 (6.3)
Ultrasound abnormality	477 (6.6)	122 (22.8)	81 (36.7) <sup>†</sup>
Prior aneuploid pregnancy	82 (2.8)	15 (2.8)	4 (1.8)
More than 1 risk	640 (22.2)	154 (28.9)	101 (45.7) <sup>†</sup>

**Table 4. Massively Parallel Sequencing Performance**

Massively Parallel Sequencing Performance	Sensitivity (%)	95% CI	Specificity (%)	95% CI
Trisomy 21 (n=493)	100.0 (89/89)	95.9-100.0	100.0 (404/404)	99.1-100.0
Trisomy 18 (n=496)	97.2 (35/36)	85.5-99.9	100 (460/460)	99.2-100.0
Trisomy 13 (n=499)	78.6 (11/14)	49.2-99.9	100.0 (485/485)	99.2-100.0
Female (n=433)	99.6 (232/233)	97.6 to more than 99.9	99.5 (199/200)	97.2 to more than 99.9
Male (n=433)	100.0 (184/184)	98.0-100.0	100.0 (249/249)	98.5-100.0
Monosomy X (n=433)	93.8 (15/16)	69.8-99.8	99.8 (416/417)	98.7 to more than 99.9



# Dépistage prénatal non invasif

## Single-Nucleotide Polymorphism–Based Noninvasive Prenatal Screening in a High-Risk and Low-Risk Cohort

*Eugene Pergament, MD, PhD, Howard Cuckle, DPhil, Bernhard Zimmermann, PhD, Milena Banjevic, PhD, Styrmir Sigurjonsson, PhD, Allison Ryan, PhD, Megan P. Hall, PhD, Michael Dodd, BS, Phil Lacroute, PhD, Melissa Stosic, MS, Nikhil Chopra, MS, Nathan Hunkapiller, PhD, Dennis E. Prosen, PhD, Sallie McAdoo, MS, Zachary Demko, PhD, Asim Siddiqui, PhD, Matthew Hill, PhD, and Matthew Rabinowitz, PhD*

*(Obstet Gynecol 2014;124:210–8)*



# Dépistage prénatal non invasif

**Table 2. Aneuploidy and Fetal Sex Detection Sensitivities and Specificities**

	Sensitivity*		Specificity*	
Overall	103/105	98.1, CI 93.3–99.8	858/860 <sup>†</sup>	99.8, CI 99.1–99.9
Trisomy 21	58/58	100, CI 93.8–100	905/905	100, CI 99.6–100
Trisomy 18 <sup>‡</sup>	24/25	96, CI 79.7–99.9	938/939	99.9, CI 99.4–100
Trisomy 13	12/12	100, CI 73.5–100	953/953	100, CI 99.6–100
Monosomy X <sup>§</sup>	9/10	90, CI 55.5–99.8	953/954	99.9, CI 99.4–100
Female	358/358	100, CI 99.0–100	418/418	100, CI 99.1–100
Male	418/418	100, CI 99.1–100	358/358	100, CI 99.0–100

**Table 3. Aneuploidy Sensitivity and Specificity According to Prior Risk**

	Sensitivity*		Specificity*, <sup>†</sup>	
Overall <sup>‡</sup>	103/105	98.1, CI 93.3–99.8	858/860	99.8, CI 99.1–99.9
High risk <sup>‡</sup>	98/100	98.0, CI 93.0–99.8	389/391	99.5, CI 98.2–99.9
Low risk <sup>‡</sup>	5/5	100, CI 47.8–100	469/469	100, CI 99.2–100



# Dépistage prénatal non invasif

## *The* NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

FEBRUARY 27, 2014

VOL. 370 NO. 9

### DNA Sequencing versus Standard Prenatal Aneuploidy Screening

Diana W. Bianchi, M.D., R. Lamar Parker, M.D., Jeffrey Wentworth, M.D., Rajeevi Madankumar, M.D., Craig Saffer, M.D., Anita F. Das, Ph.D., Joseph A. Craig, M.D., Darya I. Chudova, Ph.D., Patricia L. Devers, M.S., C.G.C., Keith W. Jones, Ph.D., Kelly Oliver, B.S., Richard P. Rava, Ph.D., and Amy J. Sehnert, M.D., for the CARE Study Group\*



# Dépistage prénatal non invasif

**Table 1. (Continued.)**

Characteristic	Value
Pregnancy trimester at time of cfDNA testing — no. (%)	
First: <14 wk gestation	759 (39.7)
Second: 14 wk to <27 wk	610 (31.9)
Third: ≥27 wk	545 (28.5)
Type of prenatal screening — no. (%)§	
First-trimester combined¶	739 (38.6)
Sequential	519 (27.1)
Fully integrated, including serum plus nuchal translucency	53 (2.8)
Serum integrated	164 (8.6)
Second-trimester quadruple	439 (22.9)



# Dépistage prénatal non invasif

**Table 2.** Rates of False Positive Results for Trisomy 21, 18, or 13, According to Screening Method.\*

Screening Method	Primary Analysis for All Trimesters		Analysis for First and Second Trimesters Only		Secondary Analysis for All Trimesters
	Trisomy 21 (N=1909)	Trisomy 18 (N=1905)	Trisomy 21 (N=1365)	Trisomy 18 (N=1361)	Trisomy 13 (N=899)
cfDNA testing — no. (%)	6 (0.3)	3 (0.2)	4 (0.3)	2 (0.1)	1 (0.1)
Standard screening — no. (%)	69 (3.6)	11 (0.6)	51 (3.7)	11 (0.8)	6 (0.7)
P value	<0.001	0.03	<0.001	0.01	0.06



# Dépistage prénatal non invasif

**Table 3. Test Performance.\***

Trisomy	No. of Cases	cfDNA Testing		Standard Screening
		% (95% CI)		
Trisomy 21	5			
Sensitivity		100 (47.8–100)		100 (29.2–100)
Specificity		99.7 (99.3–99.9)		96.4 (95.4–97.2)
Positive predictive value		45.5 (16.7–76.6)		4.2 (0.9–11.7)
Negative predictive value		100 (99.8–100)		100 (99.8–100)
Trisomy 18	2			
Sensitivity		100 (15.8–100)		100 (2.5–100)
Specificity		99.8 (99.6–100)		99.4 (99.0–99.7)
Positive predictive value		40.0 (5.3–85.3)		8.3 (0.2–38.5)
Negative predictive value		100 (99.8–100)		100 (99.8–100)



# Consentement éclairé

**Dépistage de la trisomie 21 associé à un taux de faux positifs (0,3%) et de faux négatifs ( $\approx 0\%$ ) très faibles**

**Diagnostic nécessitant une procédure invasive (biopsie de villosités choriales ou amniocentèse) qui comporte un petit risque pour le fœtus (0,5%-1%)**

**Absence d'identification des :**

- autres aneuploïdies fœtales (environ 50% de toutes les anomalies chromosomiques maintenant détectables)**
- réarrangements structuraux (translocations et inversions)**
- duplications et des délétions**
- et microduplications, microdélétions**



# Consentement éclairé

**Pertinence des approches actuelles  
du conseil génétique prénatal?**



# Consentement éclairé

**Actuellement, femmes bénéficiant du dépistage combiné :**

- informations souvent limitées avant le test de dépistage**
- faible perception du risque de geste invasif et peut-être même d'interruption de grossesse**

**Information complète souvent réservée aux femmes dépistées à haut risque par le test combiné :**

- risque de perte fœtale lié au geste invasif**
- signification clinique de la trisomie 21 et des autres aneuploïdies détectable avant la naissance**
- possibilité d'interruption de grossesse**



# Consentement éclairé

**Information complète réservée aux femmes dépistées à haut risque**

**Paradoxe :**

- VPP du dépistage combiné : 5%-10%**
- VPP du dépistage prénatal non invasif : 45%**



# Consentement éclairé

**Complexité croissante liée à l'évolution du dépistage/diagnostic prénatal**

**passant de l'ère de l'analyse brute de la cytogénétique conventionnelle  
(biopsie de trophoblaste, amniocentèse, caryotype avec diagnostic d'aneuploïdies)**

**à la cytogénétique moléculaire**

- permettant le dépistage/diagnostic prénatal non invasif**
- identifiant des microdélétions et microduplications chromosomiques et des mutations ponctuelles**

**Pourcentage important de femmes faisant des choix mal informés à la suite de consultation inadéquate par obstétriciens ou sages-femmes**

**Green JM, Health Technol Assess 2004**



# Consentement éclairé

**Avènement du dépistage prénatal non invasif  
et du diagnostic par cytogénétique moléculaire**

**Nécessité d'une amélioration du conseil pré-test avec information  
génétique détaillée**

**(actuellement réservé aux femmes qui envisagent un diagnostic invasif)**

**Discussion sur les avantages, les limites et les risques d'un dépistage  
prénatal non invasif et la détection plus complète réalisée par la  
cytogénétique moléculaire**

**Nécessité de solutions alternatives au conseil génétique actuel**



# Consentement éclairé

**Alternative : conseil génétique universel en routine  
(approche en un temps)**

**Obstacles financiers et logistiques à résoudre**

**Education générale soulignant :**

- les données connues et inconnues issues des tests génétiques**
- la distinction cruciale entre tests de dépistage et de diagnostic**
- la signification des faux positifs et des faux négatifs**
- la distinction entre trait et maladie**

**Possibilité de vidéos éducatives ou de sessions en groupe**

**Minkoff H, Obstet Gynecol. 2014**



# Consentement éclairé

**Puis remplissage d'un questionnaire sur**

- les antécédents personnels et familiaux**
- la préférence envers les tests**
- la préférence sur la notification ou non des données génétiques de signification incertaine, et la volonté de payer pour des tests non remboursés par une assurance**

**→ Détermination des modalités de dépistage les plus appropriées**

Minkoff H, Obstet Gynecol. 2014



# Consentement éclairé

**Pour les femmes souhaitant poursuivre les tests et dépistées positives :  
discussion des tests diagnostiques avec le conseiller :**

- modalité (prélèvement des villosités choriales ou amniocentèse)
- et approche analytique (caryotype avec ou sans puce à ADN)

**Informations et approche élaborées par un groupe national d'experts  
(RPC)**

Minkoff H, Obstet Gynecol. 2014



# Problème médico-légal

**Nécessité urgente de normes de soins et de recommandations professionnelles**

**Nécessité de maintenir les tests connexes (notamment, marqueurs sériques) après dépistage prénatal non invasif ?**

**Attitude probable des médecins et sages-femmes :**

**Proposer à la fois le dépistage prénatal non invasif et les normes actuelles de soins pour éviter les accusations de faute professionnelle**



# Au total

**Nécessité urgente d'une prise de conscience :**

**Obstétriciens et sages-femmes rarement en mesure d'offrir le niveau d'expertise génétique requis**

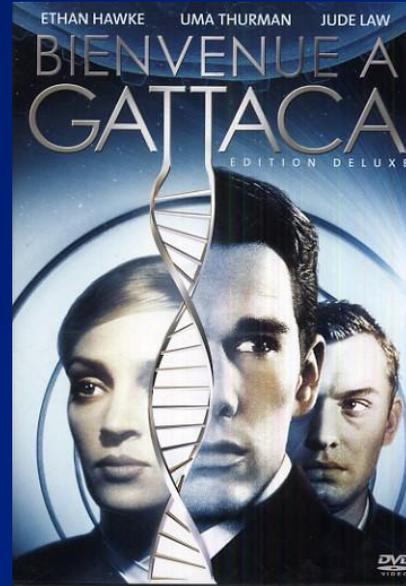
**(pathologies chromosomique et génétiques et outils de dépistage et diagnostic disponibles)**

**Information : composante essentielle du consentement éclairé**

**Limiter l'accès à des conseillers en génétique aux femmes qui dépassent un niveau de risque mal défini : Stratégie devenue inappropriée**



# Wellcome!



**Bienvenue dans un monde  
où chaque grossesse devient une « grossesse provisoire »  
en attendant les résultats du dépistage prénatal**