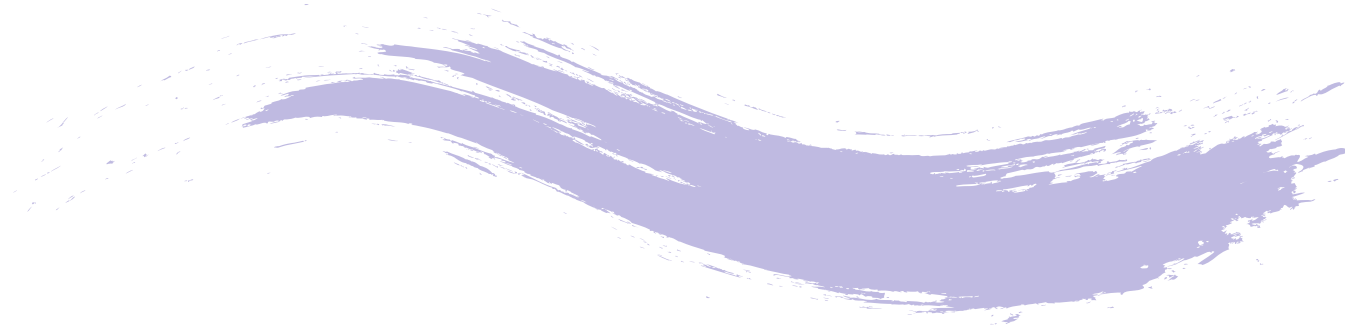


APPORT DU DPNI AU DIAGNOSTIC PRÉNATAL

Expériences du laboratoire entre 2019 et 2023



SOMMAIRE

ENJEU DU
DÉPISTAGE

QUELQUES
DONNÉES DE
BASE

DPNI ÉTENDU

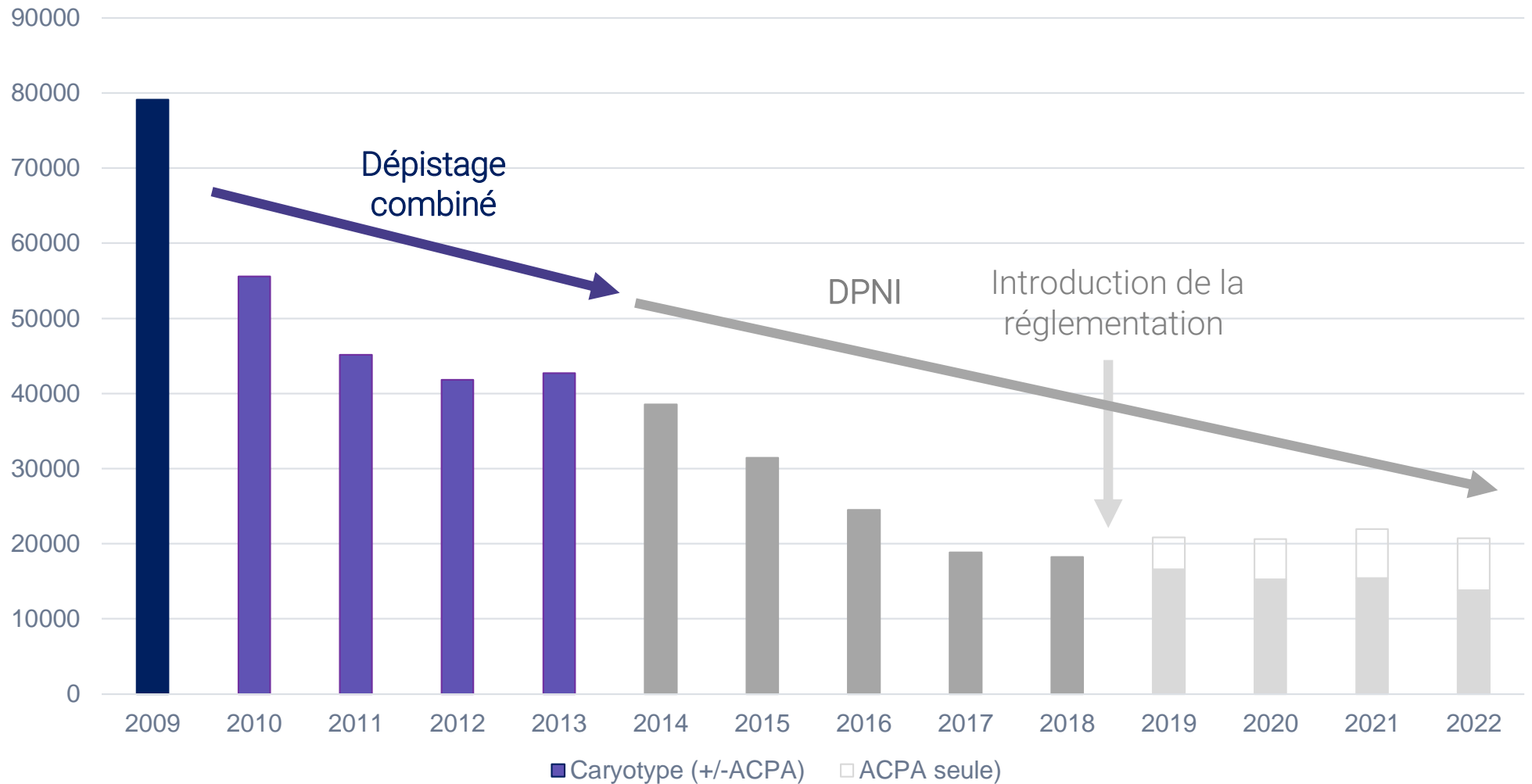
RÉSULTATS DU
LABORATOIRE
CERBA

ET
MAINTENANT ?

Enjeu du dépistage

LE DÉPISTAGE EN FRANCE

Nombres de caryotypes foetaux



PRINCIPES DU DEPISTAGE PAR DPNI

Classiquement ADN intracellulaire -> lyse cellulaire -> ADN dans le plasma = ADNlc

Femme enceinte : libération d'ADN placentaire

Apparition dès 5-6 SA, augmentation tout au long de la grossesse, disparition dans les heures suivant l'accouchement

ADNlc total = ADNlc maternel + ADNlc placentaire

Méthode du test :

Séquençage de millions de copie d'ADN -> attribution de chacune à sa région chromosomique -> étude statistique pour définir si une région est trop ou pas assez représentée

Fraction Foetale (FF) = ADNlc placentaire/ADNlc total

Quelques données de base

VALEUR PREDICTIVE POSITIVE

Caractéristiques intrinsèques au test

Sensibilité = tests positifs / malades

Spécificité = tests négatifs / non malades

Caractéristiques cliniques

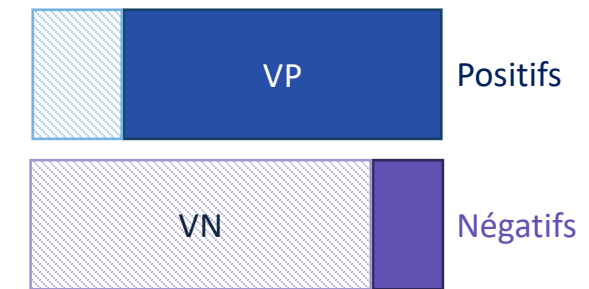
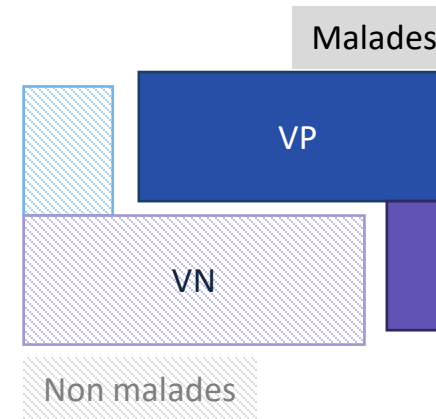
VPP = Probabilité d'être malade / tests positifs

Augmente avec la prevalence de la maladie

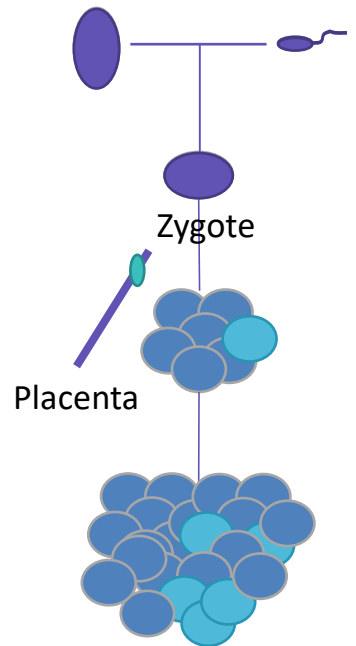
Quelques exemples :

MSM : 6.4% (*ABM, 2015*)

Echographie (ACPA) : 16% (*Shaffer et al, 2012*)



MOSAÏQUES CONFINÉES AU PLACENTA



Apparition d'une mosaïque

Faux positifs :

Anomalie confinée au placenta

Incertitude du test statistique

Faux négatifs :

Anomalie confinée au foetus (exceptionnelle)

Incertitude du test statistique

INDICATIONS ET CONTRE-INDICATIONS

Indications du DPNI:

MSM > 1/1000 (dont MSM \geq 1/50)
GM
Convenances
Autres



Résolution < ACPA
Sensibilité pangénomique < 90 %

Contre-indications = Risque fort d'anomalie déséquilibrée

Signes d'appel échographiques
Parent porteur d'un remaniement chromosomique

DANS TOUS LES CAS

Orientation de la patiente vers un CPDPN

Si anomalie autre que les trisomies 13, 18 et 21

Confirmation obligatoire de tout résultat anormal de test DPNI par caryotype

Sur liquide amniotique sauf DPNI pos T21 précoce

DPNI étendu

QUELLES ANOMALIES CHROMOSOMIQUES RETENIR ?

Groupe de Travail ACLF :

TAR (Trisomie Autosomique Rare)

- **aux trisomies possiblement fœtales : 2, 8, 9,12, 22**
- **aux chromosomes pour lesquels la mise en évidence d'une disomie uniparentale modifierait le suivi de grossesse : 14 et 15**
- **aux trisomies connues pour entraîner des dysfonctions placentaires : 16**

Anomalie de structure

- **Si « compatible » avec un remaniement classique cytogénétique plausible**
- **à discuter pour les autres**

Résultats laboratoire Cerba 2019- 2023

ACTIVITÉ GLOBALE

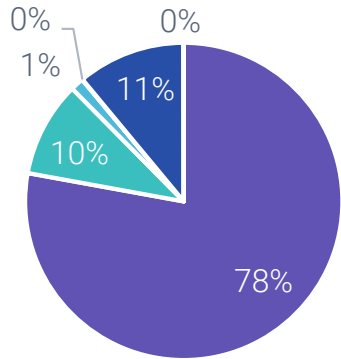
187454
Grossesses

Sur 2019-2022 = 31% des DPNI réalisés en France

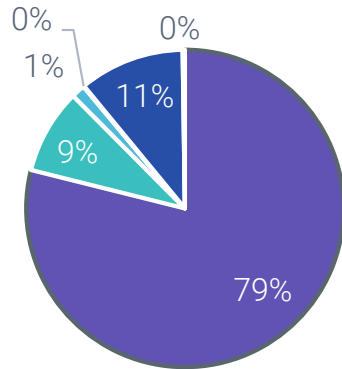
=> Chiffres présentés sont représentatifs de l'activité française

INDICATIONS

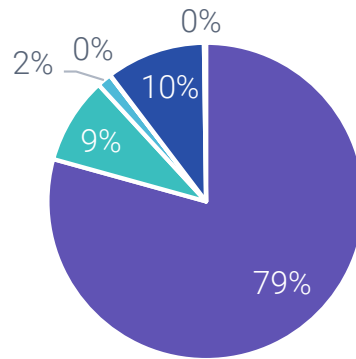
Indications 2019



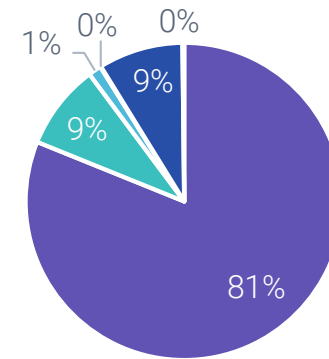
Indications 2020



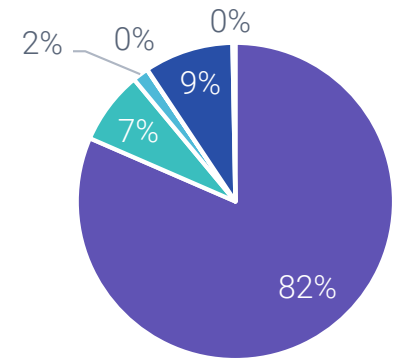
Indications 2021



Indications 2022

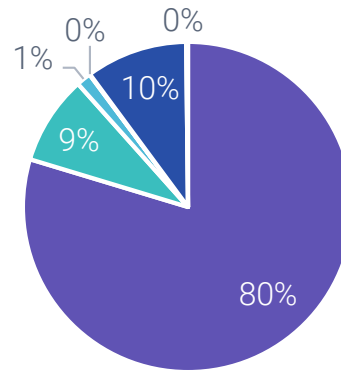


Indications 2023



- **Indications stables sur les 5 années (petite baisse des GM)**
- **Terme stable sur les 5 années**
 - 2019-2020 : Moyenne 16.5 SA ; Médiane 15.3 SA
 - 2021 : Moyenne 16.1SA ; médiane 15.1 SA
 - 2022 : Moyenne 16,2 SA ; médiane 15,1 SA
 - 2023 : Moyenne 16,2 SA ; médiane 15,1 SA

Indications 2019-2023



- MSM
- GM
- ATCD
- Trob parentale
- convenance
- autres

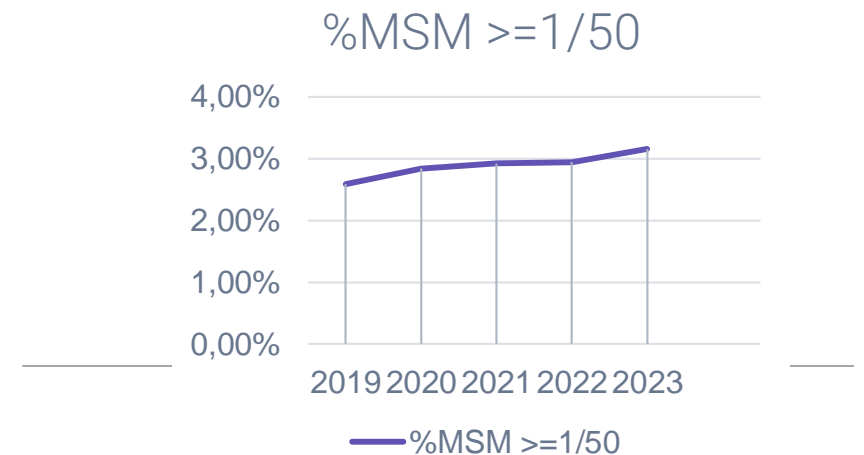
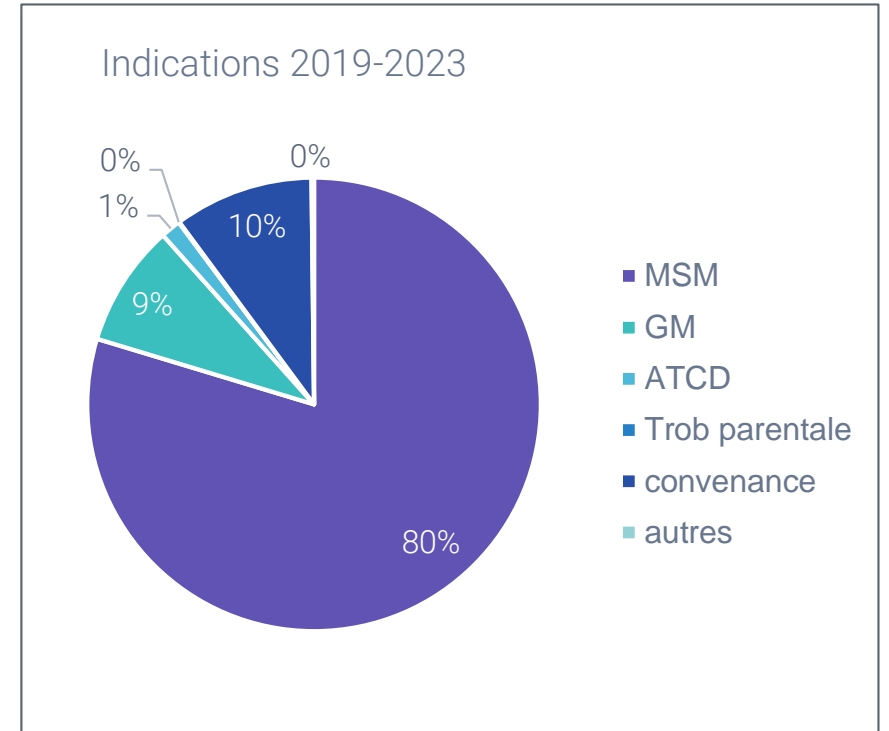
POPULATION TESTÉE - MSM

MSM : 80% des DPNI

- 68% MSM 1er trimestre
- 32% sur **MSM 2ème trimestre**

- **MSM $\geq 1/1000$ (ABM 2020):**
 - 13% des MSM 1erT
 - 35% des MSM 2ème T

- **$\geq 1/50$: 5401 (2,9%)**
 - Tendance à l'augmentation
 - ABM : **45% des femmes avec un résultat de MSM $\geq 1/50$ a un DPNI**



POPULATION TESTÉE – G MULTIPLES

GM : 9% des DPNI (16348)

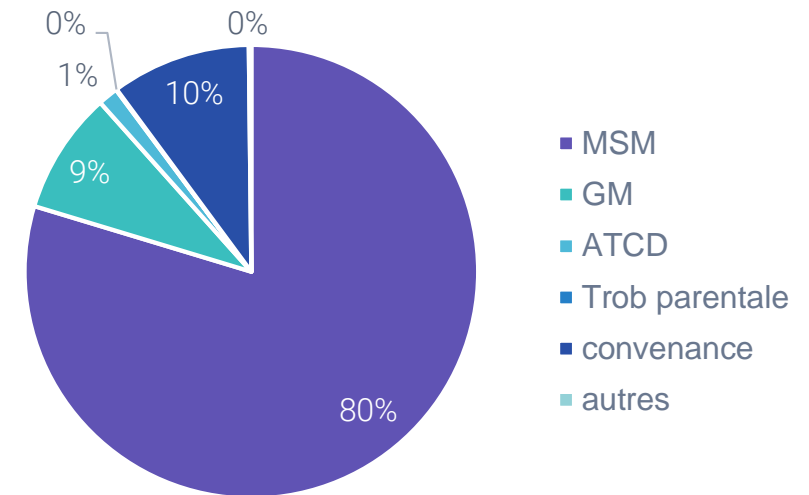
- Nature de la grossesse multiple
 - GG : 89,5% (14630)
 - **Jumeaux évanescents : 8,7%** (1423)
 - GGG + GGGG : 1,8% (295)

avant réduction

Performance of cell-free DNA testing for common fetal trisomies in triplet pregnancies
[Zakaria H](#), [Kleinfinger P](#), [Lohmann L](#), [Costa JM](#), [Tsatsaris V](#), [Salomon LJ](#), [Jouannic JM](#),
[Rosenblatt J](#), [Demain A](#), [Benachi A](#), [El Khattabi L](#), [Vivanti AJ](#)

Prenat Diagn. 2024 May;44(5):555-561. doi: 10.1002/pd.6548. Epub 2024 Mar 6.

Indications 2019-2023

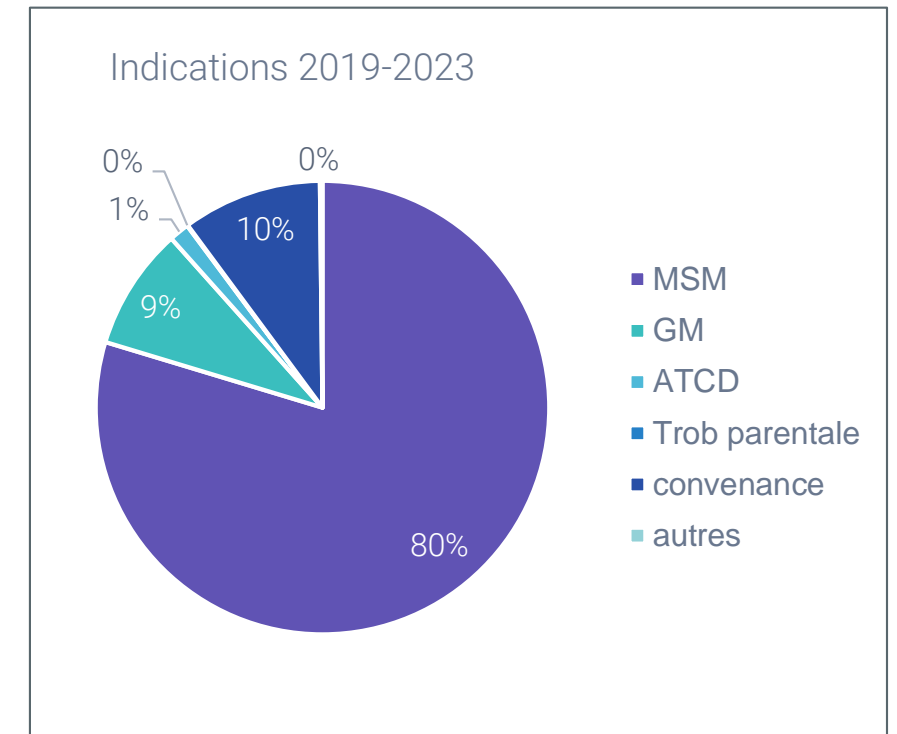
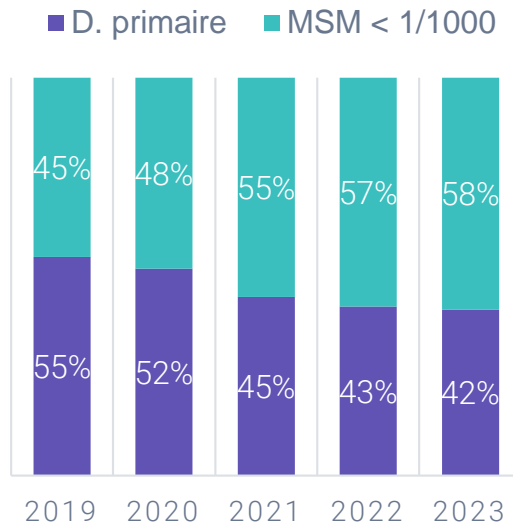


POPULATION TESTÉE - CONVENANCES

Convenance : 10%

Soit dépistage primaire soit MSM < 1/1000

- Evolution dans le temps avec augmentation de la proportion de MSM <1/1000



RÉSULTATS NON EXPLOITABLES

2 passages sur le 1er prélèvement

puis 2 passages sur le 2ème prélèvement
puis prélèvement invasif

2019 (V1 Illumina) (40273)

0,233% nexp 2

(0,260% nexp 1)

2020-2023 (V2 Illumina)

0,047% nexp 2

(0,076% de nexp 1)

Nombre de rendu non exploitable national ([0,27%](#)) > Nombre de rendu non exploitable CERBA ([0,047%](#))

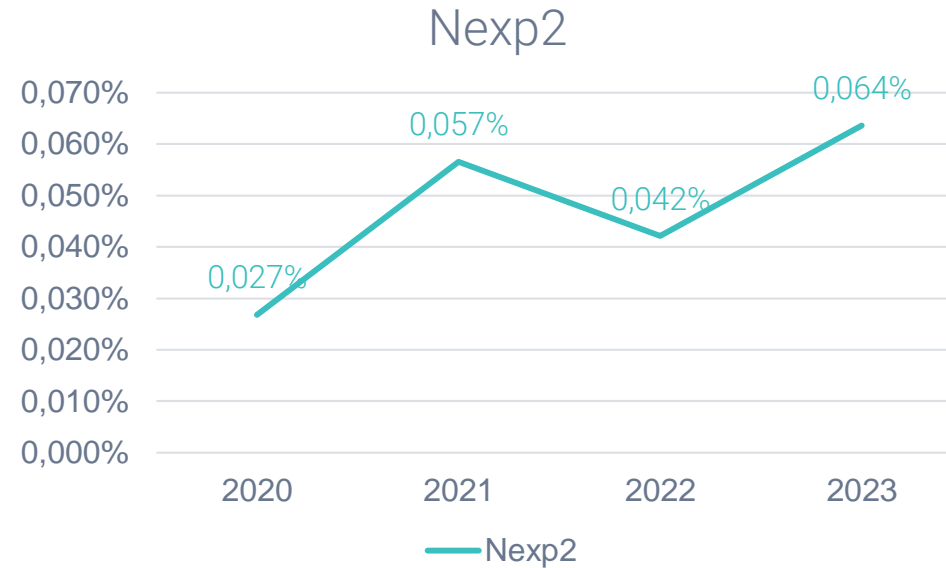


Tableau DPN7. Evolution du nombre de dépistages DPNI T21 non exploitables en fonction des anomalies chromosomiques recherchées de 2019 à 2022

	Nombre de foetus avec un résultat non exploitable			
	2019	2020	2021	2022
T21 seule	105	32	17	3
T21/T18/T13	1253	401	174	235
T21/T18/T13 et autres anomalies	1	118	655	117
Total	1359	551	846	355
%	1,13%	0,45%	0,66%	0,27%

Agence de la biomédecine, rapport activité 2023

RÉSULTATS POSITIFS

Sont considérés comme pos : toutes anomalies autosomiques déséquilibrées + MFIU + FCS

	T21	T18	T13	TAR	Ano seg	Total
Nombre de DPNI	187453	187453	187453	32689	32689	
Nombre de cas	1706	379	203	64	115	
%	0,91	0,2	0,11	0,2	0,35	1,77
Information caryotype	1507 (88%)	352 (93%)	185 (91%)	55 (86%)	98 (85%)	
VPP	1310 pos 87%	214 pos 61%	68 pos 37%	12 pos 22%	18 pos 18%	

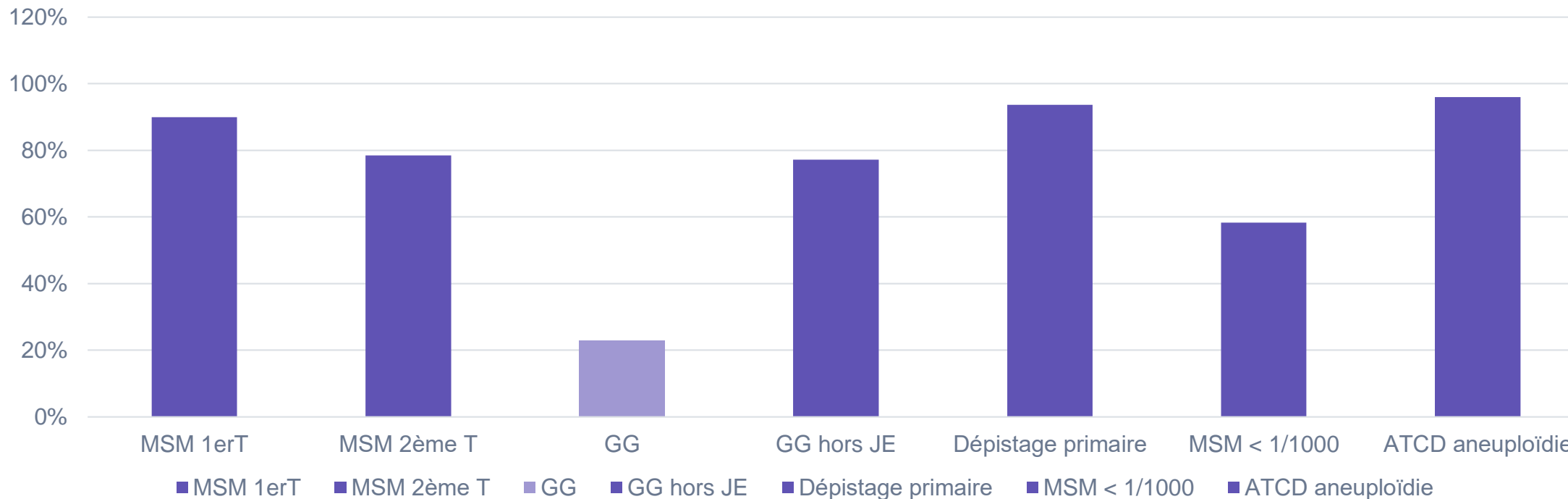
1,77% de DPNI positifs

1,77% de prélèvement invasifs induits

Soit un risque de fausses-couches (=2/an)

VPP DE LA TRISOMIE 21

VPP en fonction de l'indication



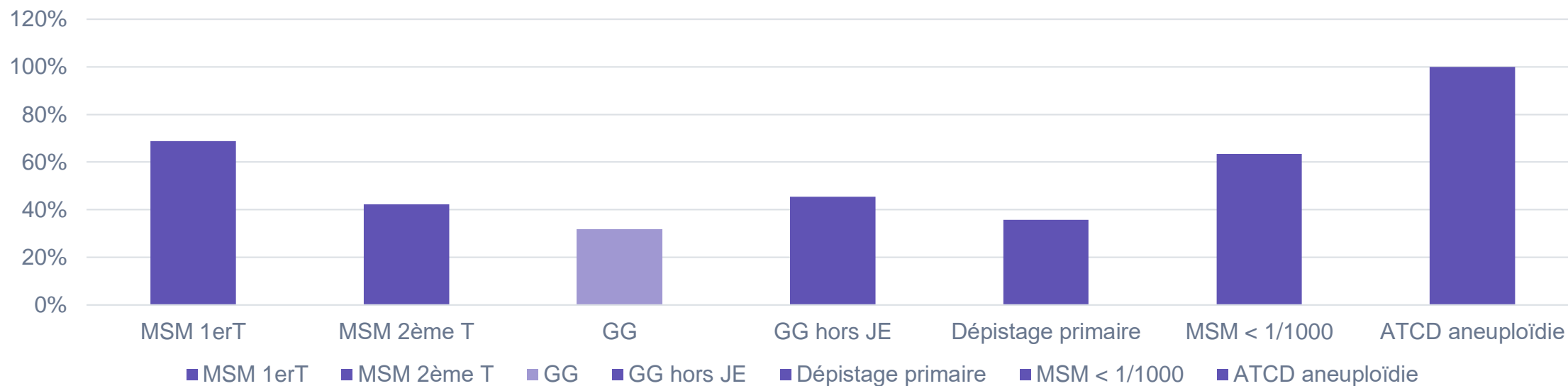
VPP = 87%

Selon l'indication :

VPP GG 23% mais si on exclue les JE VPP = 77%

VPP DE LA TRISOMIE 18

VPP en fonction de l'indication



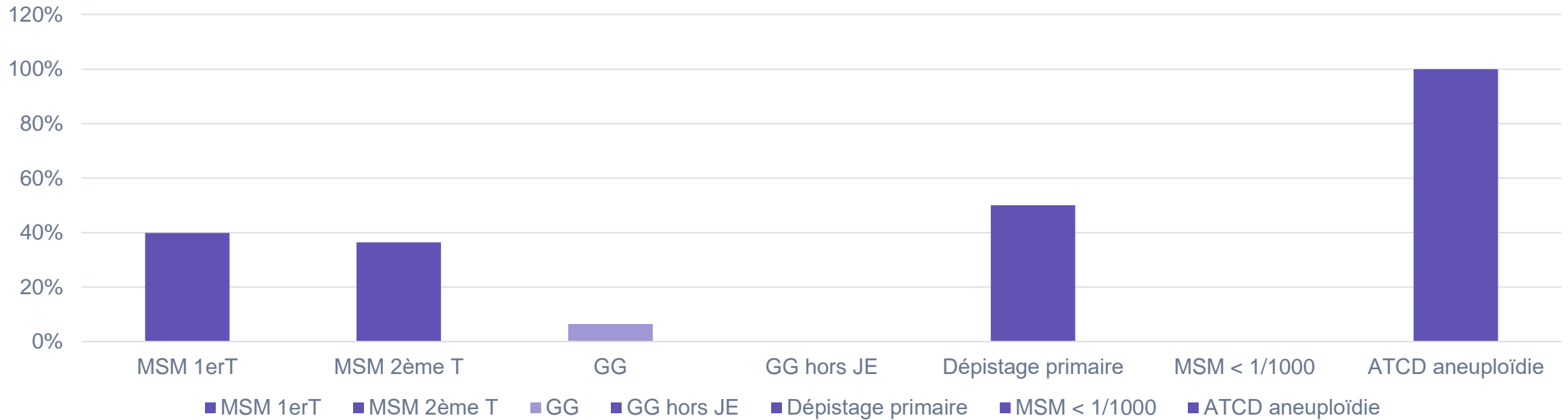
VPP = 61%

Selon l'indication :

VPP GG 32% mais si on exclue les JE VPP = 45%

VPP DE LA TRISOMIE 13

VPP en fonction de l'indication

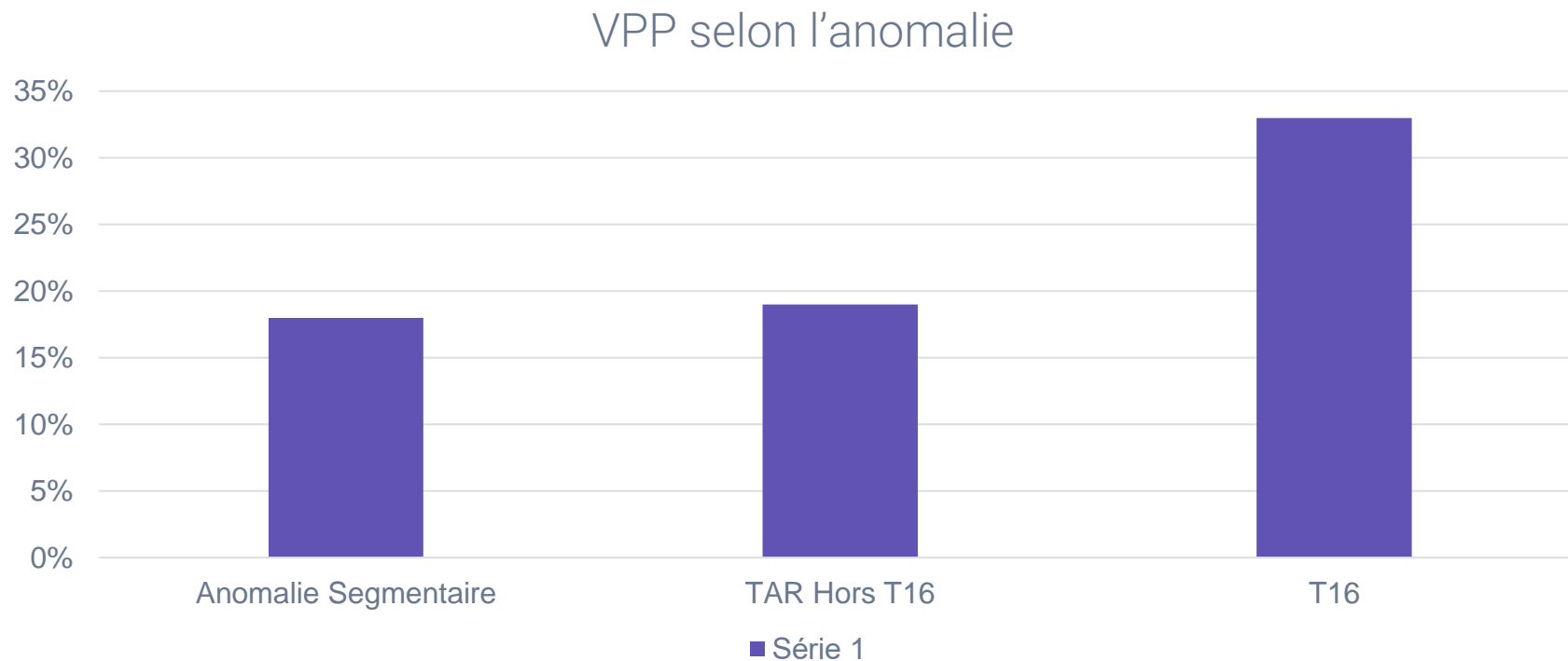


VPP = 37%

Selon l'indication :

VPP GG 6% et si on exclue les JE VPP = 0% (0/9)

VPP DU DPNI ÉTENDU



Selon anomalie:

Anomalies segmentaires : 18% (18/98)

TAR hors T16 : 19% (8/43)

T16 : 33% (4/12)

DPNI NÉGATIFS AVEC ANOMALIES

31 résultats avec anomalies caryotypiques nous ont été rapportées ou retrouvées au laboratoire:

Anomalie équilibrée ou sans retentissement phénotypique

46,XX,t(5;18)(p13.1;q12.1)mat
47,XXX
46,XY,t(4;8)(p15.3;p22).ish t(4;8)(wcp8+,wcp4+;wcp4+,wcp8+)

Anomalie non visible sur le DPNI (soit DPNI basique, soit < 7 Mb, soit triploidie)

inversion duplication délétion 8p
46,XX,del(18)(p11.2).ish del(18)(wcp18+).nuc ish(D18S552x1)
46,XY.ish del(7)(q11.23q11.23)(ELN/D7S613-)
46,XX.ish dup(10)(q23.33q24.2)(RP11-664M18enh,RP11-459F03enh)mat.nuc ish(RP11-664M18,RP11-459F03)x3
mos 47,XX,+16[4]/46,XX[38]
arr[GRCh37] 20p11.23q11.22(18326966_32697199)x2.8 CNV de signification inconnue (classe III).
46,XX,der(4)
46,XX,del(5)(p15.3)dn.ish del(5)(wcp5+,C84c11/T3-,D5S23+)
5 cas de triploidie

Faux négatifs :

9 trisomies 21 (dont 1 mosaïque)
1 trisomie 18
4 trisomies 13
1 Délétion de tout le bras court du 18p

Conclusion



ET MAINTENANT ... ?

Harmonisation des pratiques sur le territoire

Travail en cours sous l'égide de l'Agence de Biomédecine :

ACLF, CPDPN, associations, échographistes, généticiens, HAS, ...

Prochains chantiers

Situation « diagnostique »

Risque fort / faible en cas d'antécédent

Prélèvement invasif « à risque » : placentaire, infectieux,...

Performances sur les grossesses multiples

Autres anomalies

Anomalies < 7Mb, maladies monogéniques

Anomalies confinées au placenta

Anomalies maternelles / cancer

REMERCIEMENTS

Pascale Kleinfinger

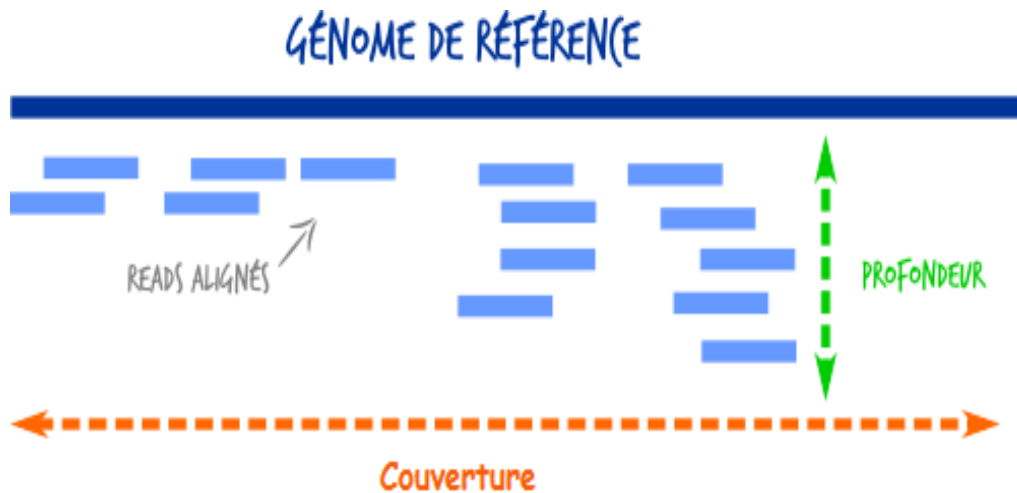
Laurence Lohmann

Aline Receveur

Mylène Valduga

Les équipes de BMG

Notions de couverture et profondeur



L'alignement avec référence consiste à aligner les reads sur une référence

- Couverture
= zone du génome couverte par un nombre suffisant de lecture
- Profondeur
= nombre de lecture de chaque base