

# Dépistage des anomalies chromosomiques fœtales par les tests ADNlc : recommandations françaises et internationales.

Pascale KLEINFINGER, Pascal CHAMBON, Jean-Marc COSTA, Charles COUTTON, John BOUDJARANE, Tanguy-Martin DENAVIT, Jean-Michel DUPONT, Grégory EGEE, Vincent GATINOIS, Paul GUEGEN, Sylvie JAILLARD, Laurence LOHMAN, Valérie MALAN, Arnaud MOLIN, Véronique PETIT, Haïssam RAHIL, Gilles RENOM, Damien SANLAVILLE, Philippe VAGO, François VIALARD, Martine DOCO-FENZY

*P Kleinfinger, JM Costa, L Lohmann (Dépt Biologie Spécialisée et Génétique Humaine, Lab Cerba - St Ouen l'Aumône), P Chambon (Génétique, CHU Rouen), C Coutton (Génétique, CHU Grenoble), T-M Denavit (Génétique, lab Alpigen - Lyon), J-M Dupont (cytogénétique, CHU Cochin - Paris), G Egee (Génétique, lab Biomnis - Lyon), V Gatinois (Génétique, CHU Montpellier), P Guegen (Génétique, CHU-Brest), S Jaillard (Génétique, CHU Rennes), Valérie Malan (Génétique, CHU Necker - Paris), V Petit (lab Analysis, - Epinal), H Rahil (Génétique, lab Labosud-octobiologie - Montpellier), G Renom (Génétique, CHU Lille), D Sanlaville (cytogénétique, CHU centre biologie et pathologie Est - Lyon), P Vago (Génétique, CHU-Clermont Ferrand), F Vialard (Génétique, CHU Versailles), M Doco-Fenzy (génétique, CHU Reims) FRANCE*



● 9 Lab. publiques  
● 6 Lab. privés  
● 1 Lab. Privé /publique

**HAS**  
HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**Historique** : Après les premières publications en 2008 par les équipes de S Quake et D Lo, l'analyse de l'ADN fœtal circulant en vue du dépistage de la trisomie 21 (ADNlc T21) a rapidement investi les laboratoires de routine. Dès 2011, cette nouvelle approche est proposée aux USA, avant de se propager en Europe en 2012 et en France fin 2013. Le nombre de laboratoires proposant des tests ADNlc T21 n'a depuis cessé de croître en France et la nécessité d'encadrer par des bonnes pratiques cette nouvelle activité est rapidement apparue. Un groupe de travail est alors créé à l'initiative de l'ACLF (Association des Cyto-généticiens de Langue Française) accueillant l'ensemble des biologistes acteurs de ce dépistage. Ce groupe propose un [guide de bonnes pratiques \(GBP version3\)](#) auquel le CNGOF (Collège national des gynécologues et obstétriciens Français) s'est associé.

Puis La Haute Autorité de Santé (HAS) émet un 1er avis favorable à l'inscription sur la liste des tests sur ADNlc et prestations du code de la sécurité sociale. Avril 2017: l'HAS émet des recommandations sur la place des tests ADNlc T21 dans le cadre du dépistage de la trisomie 21 fœtale (volet 1 septembre 2015). Le décret du 5 mai 2017 vient officialiser l'utilisation de ces tests comme partie intégrante du parcours de soin et son introduction dans la liste des examens de diagnostic prénatal.

## Concernant la place des tests ADNlcT21 dans le dépistage

La HAS indique que le test sur ADNlcT21 peut être proposé si le risque estimé de trisomie 21 par le dépistage est **supérieur ou égal à 1/1000**, quelle que soit la stratégie utilisée (dépistage combiné du 1<sup>er</sup> trimestre ou MSM du 2<sup>ème</sup> trimestre). Par ailleurs, il est également recommandé qu'un caryotype fœtal soit proposé d'emblée à toute femme enceinte dont le niveau de risque de trisomie 21 est supérieur à 1/50. Un test sur ADNlc pourra cependant être réalisé si la femme enceinte le préfère.

L'ACLF en tenant compte des recommandation de l'HAS, recommande de proposer également ce test pour les indications suivantes :

En cas d'**antécédent de grossesse avec aneuploïdie** ou de **translocation robertsonienne** parentale impliquant un chromosome 13 ou 21, sans passer par l'étape des marqueurs sériques maternels et après conseil génétique;  
En cas de **grossesse multiple**, sans passer par l'étape des marqueurs sériques maternels;

Si l'**échographie du premier trimestre ou le dépistage par les marqueurs sériques n'ont pas pu être réalisés**;

En cas de **profil de MSM** hors bornes, en particulier ceux évocateurs de trisomie 18.

La HAS insiste sur le fait que :

☑ le test ADNlcT21 **ne remplace pas le caryotype foetal** pour la confirmation diagnostique de trisomie 21 foetale ;

Anomalies recherchées :

**trisomies 21, 18 et 13**

La recherche des anomalies gonosomiques **n'est pas recommandée** (spécificité, sensibilité insuffisante, difficultés éthique de la prise en charge)

La détermination du sexe fœtal en dehors d'un contexte médical est interdite en France.

Les données (spécificité, sensibilité, valeurs prédictives) **sont insuffisantes** pour la recommandation de la recherche des microdélétions.

La découverte des autres **anomalies déséquilibrées ne devraient plus être fortuites** avec l'utilisation des logiciels marqué CE. Leur recherche ne devra donc se faire qu'après détermination des sensibilités, spécificité et valeurs prédictives du test utilisé.

## ADNlc au sein d'un parcours de soin

Le prélèvement a lieu après l'échographie du 1er trimestre.

Il doit être prescrit au cours d'une **consultation**, faire l'objet d'une attestation de consultation par le professionnel de santé et d'un consentement éclairé de la femme enceinte. Si le résultat est négatif, la femme enceinte doit être informée que le risque résiduel est faible et il n'est pas préconisé de réaliser un prélèvement invasif.

**Les délais de rendu** de résultat devraient idéalement être inférieurs à 10 jours ouvrés pour éviter tout retard à la prise en charge de la patiente. En cas d'échec sur un 1er prélèvement, un deuxième test par ADNlc peut être réalisé. En cas de 2ème échantillon non interprétable, un **prélèvement invasif** peut être proposé, indépendamment du risque initial de trisomie 21 fœtal.

Devant tout résultat positif, la **confirmation de l'aneuploïdie** doit être systématique proposée :

- de préférence sur un liquide amniotique, et en cas de biopsie du trophoblaste, sur résultat de la culture, afin d'exclure un faux positif par mosaïque confinée au cyto et syncytiotrophoblaste;

- Par des techniques rapides sur liquide amniotique (FISH) et obligatoirement avec un caryotype afin d'établir le mécanisme chromosomique de l'aneuploïdie.

## Contre-indications

Le test sur ADNlc est contre-indiqué en présence de signe(s) d'appel échographique(s) ou en cas de clarté nucale (CN) **supérieure ou égale à 3,5 mm** lors de l'échographie du 1<sup>er</sup> trimestre en raison du risque résiduel important que le fœtus soit porteur d'une autre anomalie chromosomique que celles recherchées par le test ADNlc.

Certains signes échographiques dit mineurs, lorsqu'ils ont isolés, ne sont **plus une contre-indication** à un test sur ADNlc :

**artère ombilicale unique,**  
**artère sous clavière droite rétro-oesophagienne,**  
**kystes des plexus choroïdes,**  
**dilatation pyélocalicielle uni ou bilatérale,**  
**focus cardiaque hyperéchogène.**

## Dernières Recommandations

✓ American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Genetics. Novembre 2012

✓ Ontario Prenatal Screening Subcommittee. Novembre 2012

✓ US National Society of Genetic Counselors. Juin 2013

✓ Slovenian national council of medical genetics guidelines. 2012

✓ American College of Medical Genetics and Genomics. Février 2013

✓ Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Février 2013

✓ International Society for Prenatal Diagnosis. Avril 2013

✓ Comité Consultatif National d'Éthique. Avril 2013

✓ Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français. Avril 2013

✓ Italian College of Fetal Maternal Medicine. Juin 2013

✓ New-Zealand National Screening Unit. Juillet 2013

NSP = ne se prononce pas

ACOG = American college of Obstetricians and Gynecologist

SMFM = Society for Maternal-Fetal Medicine

ACMG = American College of Medical Genetics and Genomics

ESHG/ASHG = European/American Society of Human Genetics

	Sexe	Microdélétion	G. Gemellaire	Dépistage primaire ou secondaire	Contre indications	Mode de contrôle d'un résultat +	CAT si non interprétable
ACLF 2017	NON	NON	OUI	Il aire	Signe écho.	LA ou culture BT	2 <sup>ème</sup> pré. Caryotype foetal
HAS 2017	NON	NSP	NSP	Il aire	CN ≥3,5mm	NSP	2 <sup>ème</sup> pré. Caryotype foetal
ACOG SMFM 2015	Possible	NON	NON	I aire	Signe écho.	NSP	2 <sup>ème</sup> pré. Caryotype foetal
ACMG 2016	Déconseillé en conseil génétique	NON	OUI	NSP	Obésité NSP sur signe écho	NSP	2 <sup>ème</sup> pré. Caryotype foetal
ESHG ASHG 2015	NON	NON		NSP		Préférentiellement LA	