



Pratique prénatale en cytogénétique

ACLF Charles Coutton & Martine Docco
Fenzy

CPDPN Alexandra Benachi

Brigitte Simon- Bouy & Brigitte Benzacken

Questionnaire Jordan Benzacken



Objectifs de l'enquête

Connaitre les pratiques en cytogénétique prénatale dans les différents CPDPN

Respect des bonnes pratiques

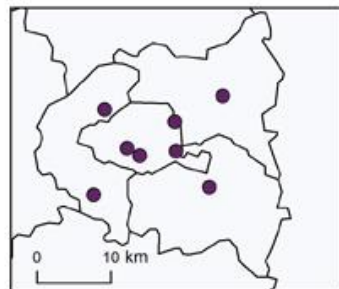
Evolutions à prévoir des bonnes pratiques

Echanges sur les relations entre CPDPN et Cytogénéticiens

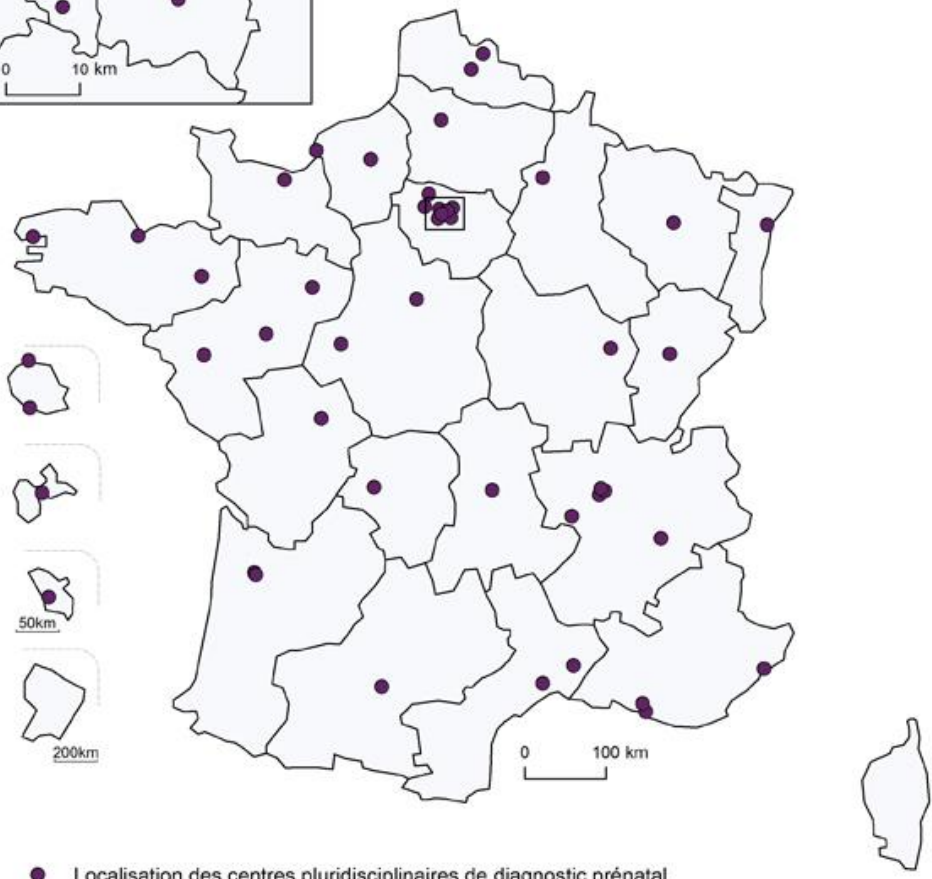


48

CPDPN



**Centres pluridisciplinaires
de diagnostic prénatal en 2013**



● Localisation des centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal

Fusion des 2 CPDPN
Ile de la Réunion

38 laboratoires de Cytogénétique assurent l'activité des 48 CPDN

- 35 laboratoires publics assurent les analyses médicales des CPDPN
- 3 réponses de laboratoires privés
- 1 exclu

Avec quel CPDPN Travaillez-vous?

(38 réponses)



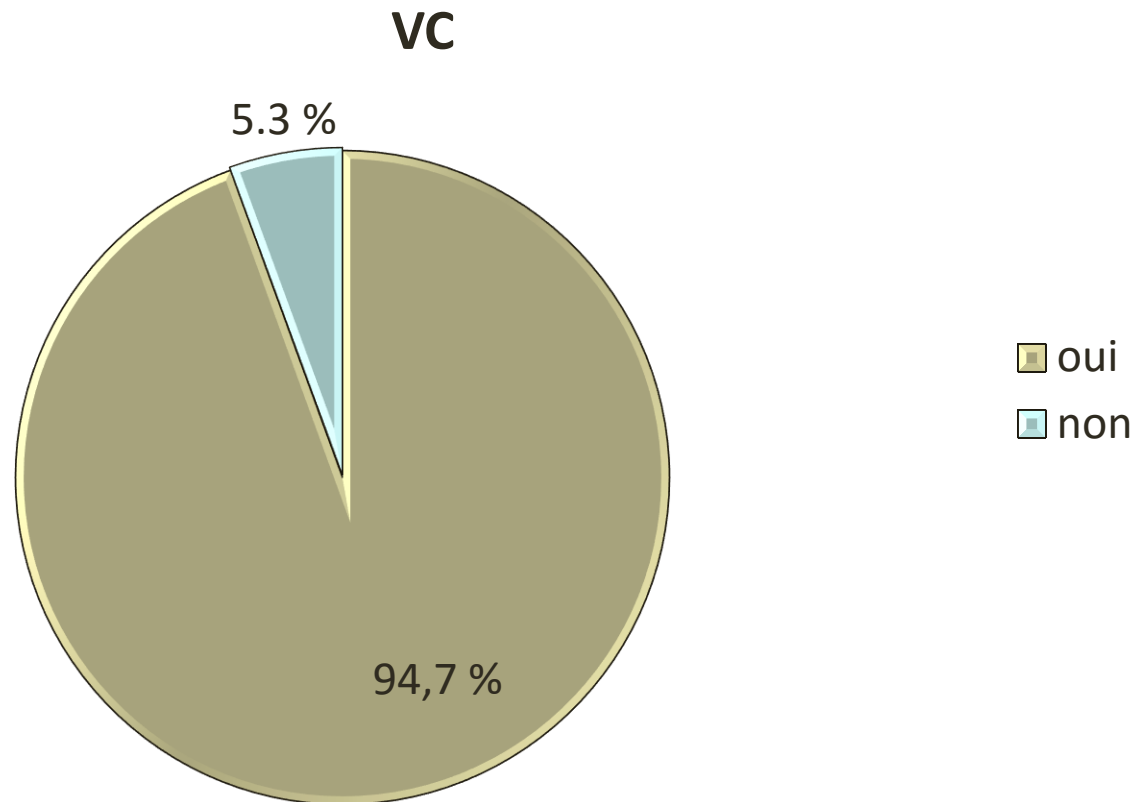
Si Autre (3 responses)

méthodologie

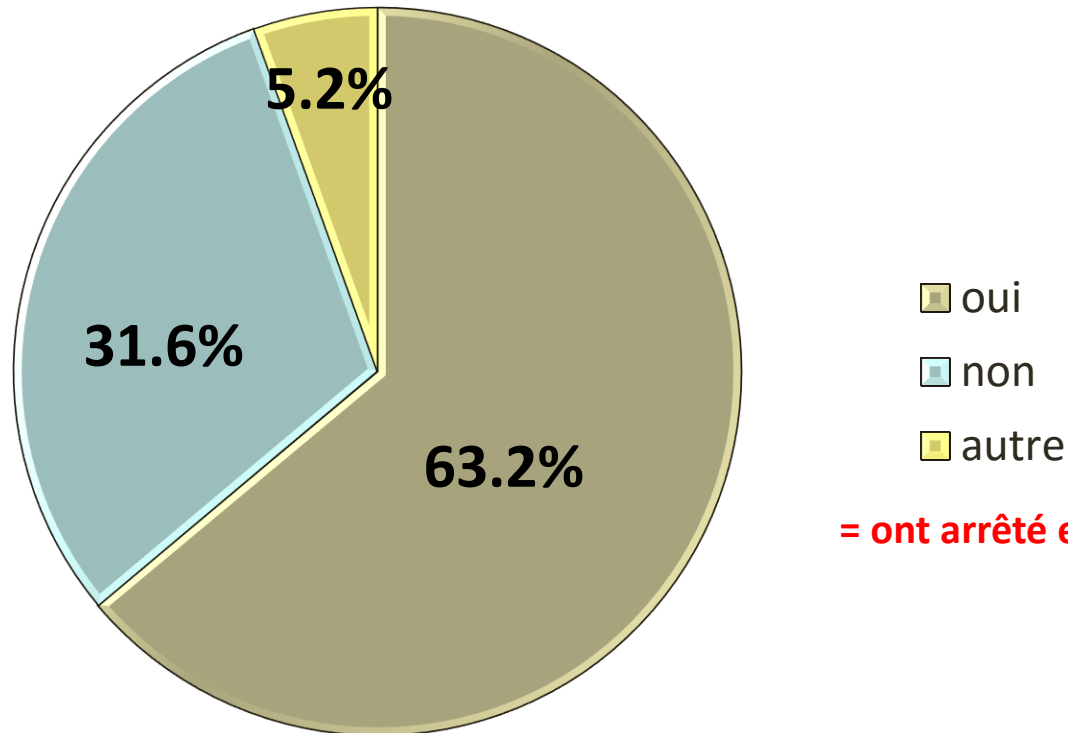
Recevez-vous des villosités choriales ?

38 réponses

La majorité effectue la recherche d'aneuploidie seule à la place du direct (sauf remaniement familial)

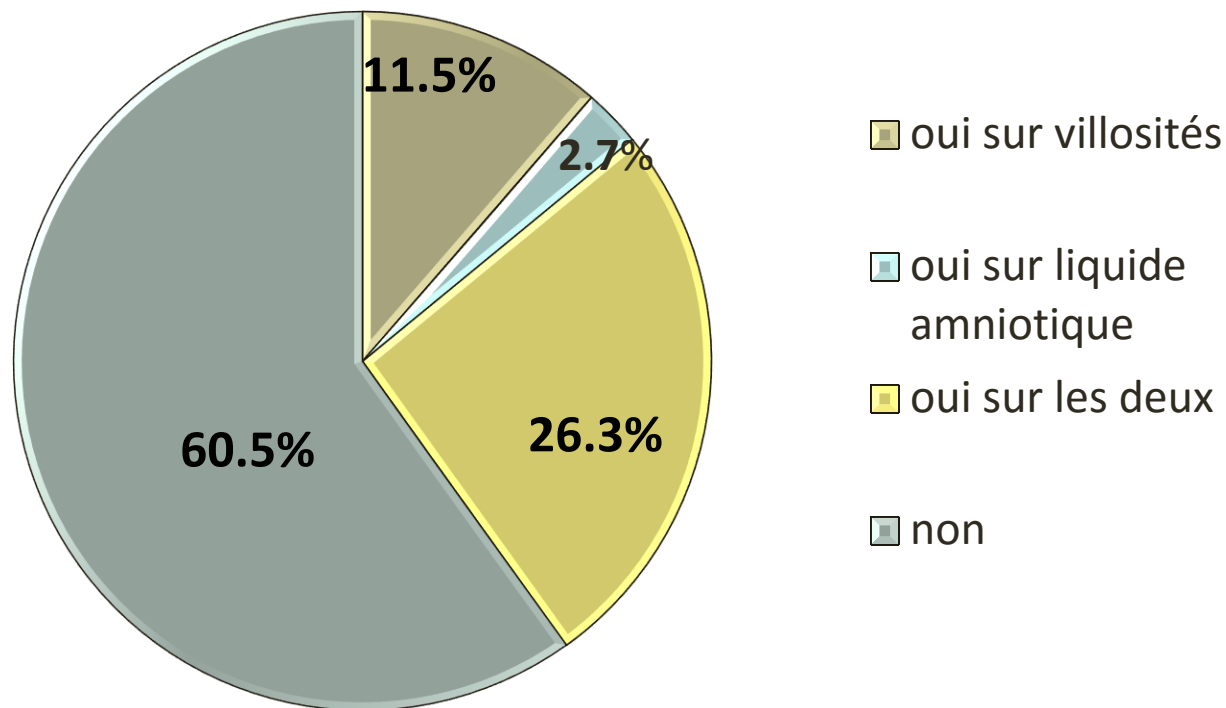


Quelque soit le type de prélèvement, Faites - vous toujours un caryotype en 1^{ère} intention ? (38 réponses)



= ont arrêté en cours d'année

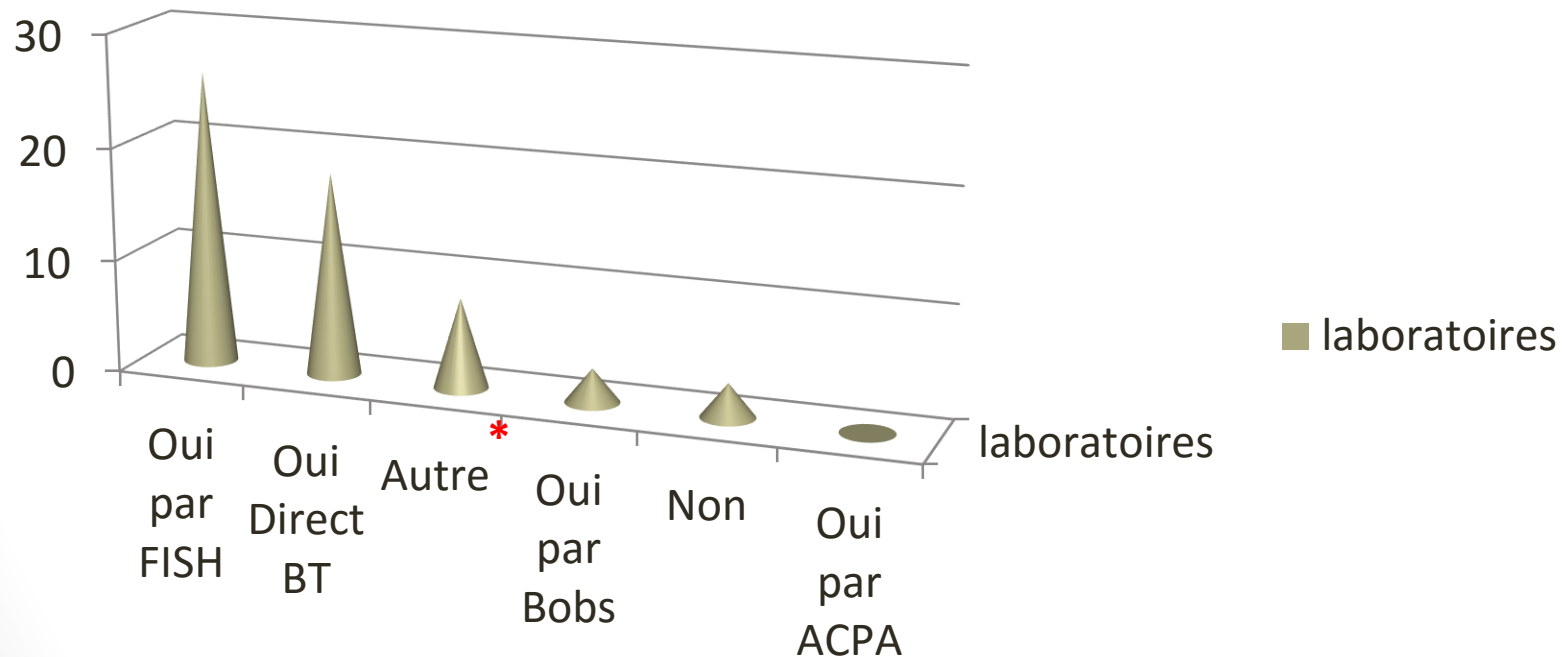
Faites vous une recherche de contamination maternelle ? (38 réponses)



*** Résultats discordants avec le BA 2015 présenté en Juin**

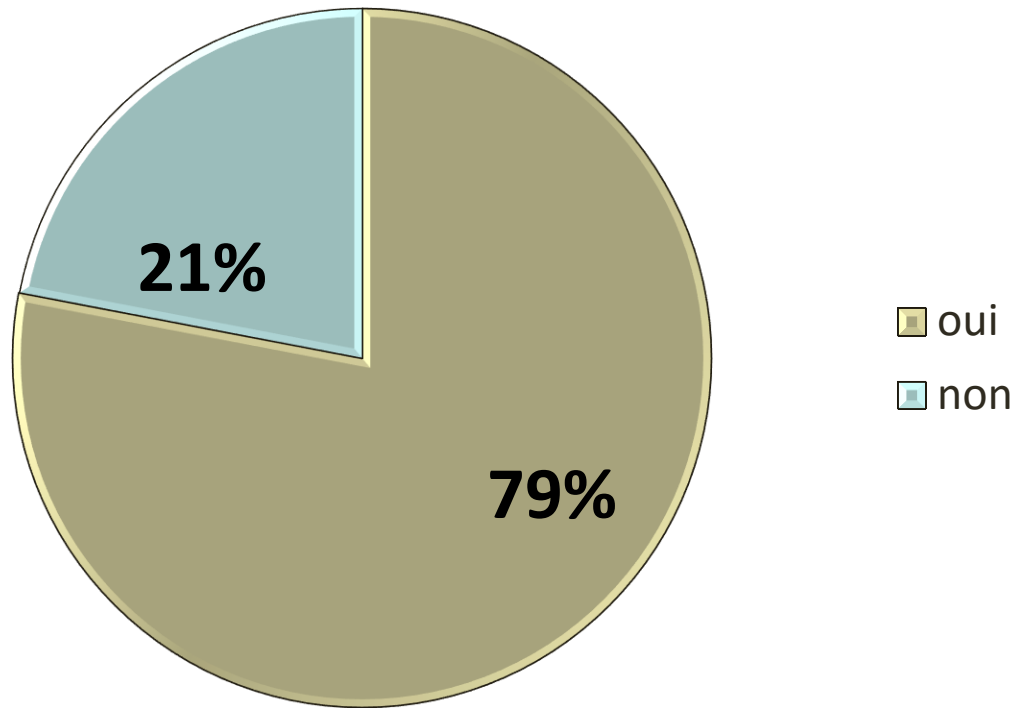
Faites-vous une recherche d'aneuploïdie en 1^{ère} intention quelque soit le prélèvement?

(38 réponses)

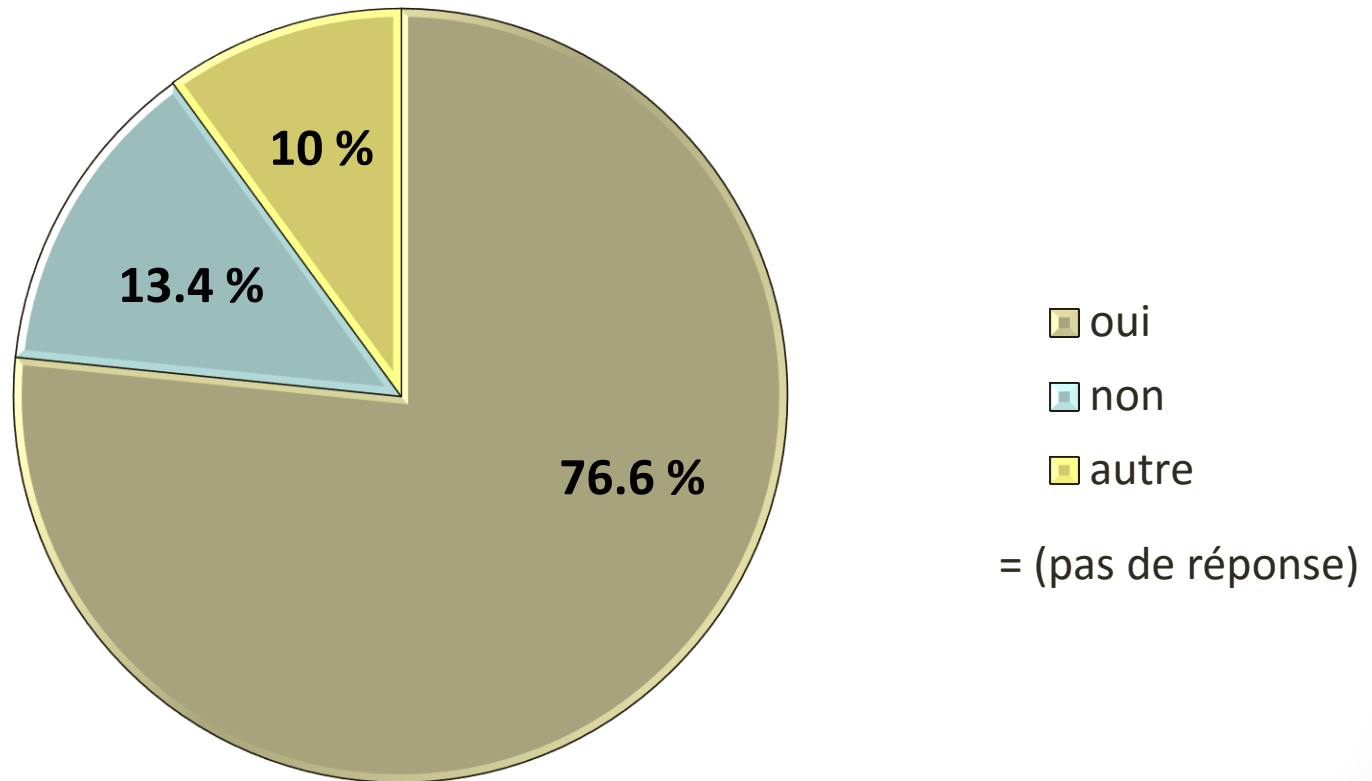


* Autre = Si SA évocateur ou Giemsa

Pratiquez-vous l'ACPA dans votre laboratoire? (38 réponses)



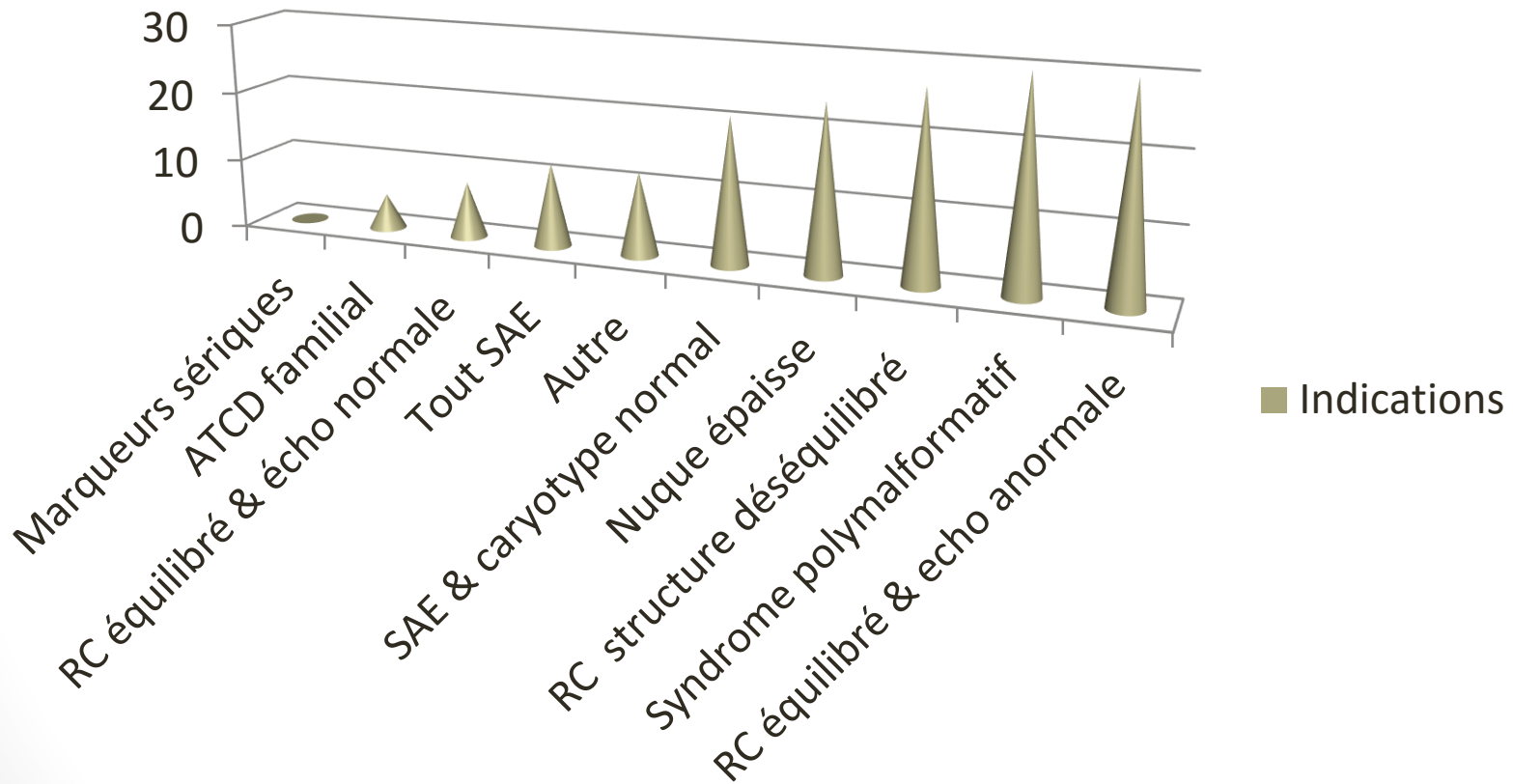
Faites vous une consultation avant ACPA (30 réponses)



Qui recueille le consentement des patients ? (30 réponses)

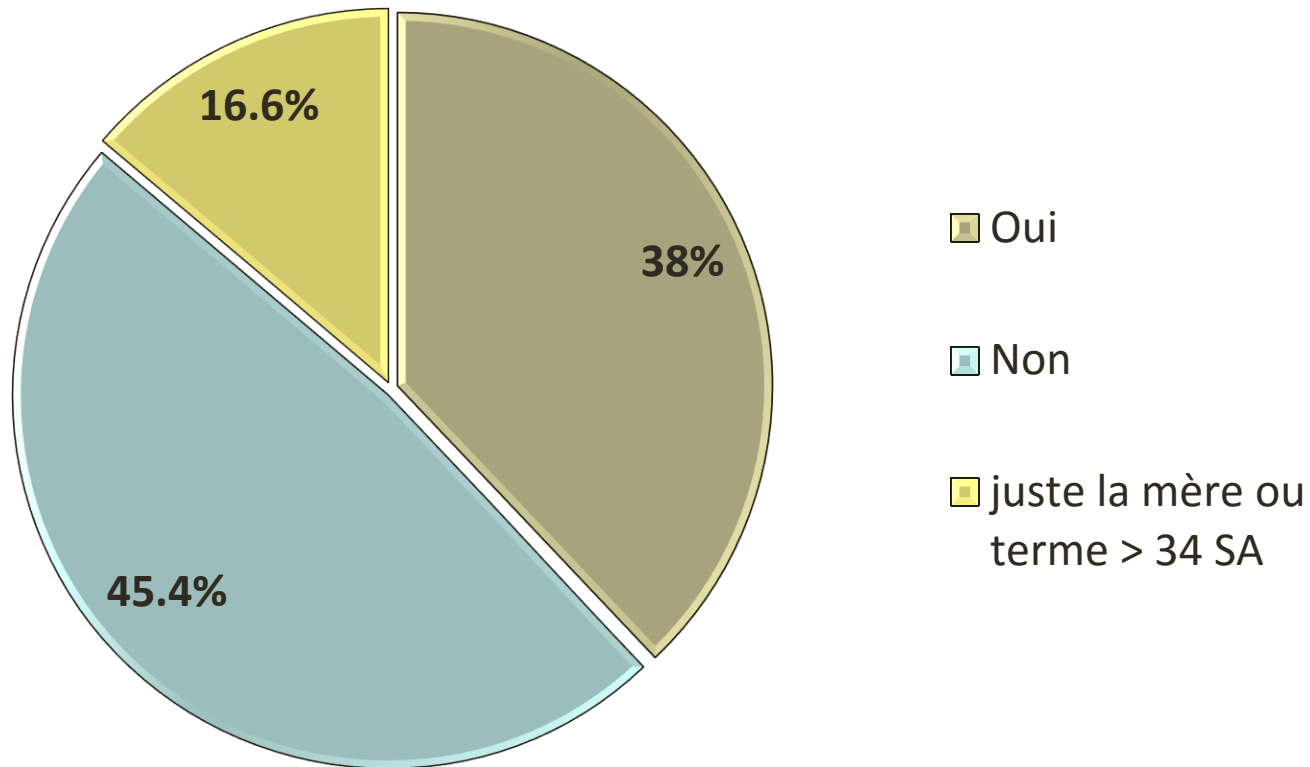
- **Généticien ou Conseillère en génétique(14 réponses)**
- **Obstétricien, sage-femme ou Généticien (14 réponses)**
- **Gynécologue, sage-femme, généticien, conseillère en génétique (1)**
- **Conseillère en Génétique ou Obstétricien ou **Cytogénéticien** (1 seule réponse)**

ACPA en Fonction des Indications



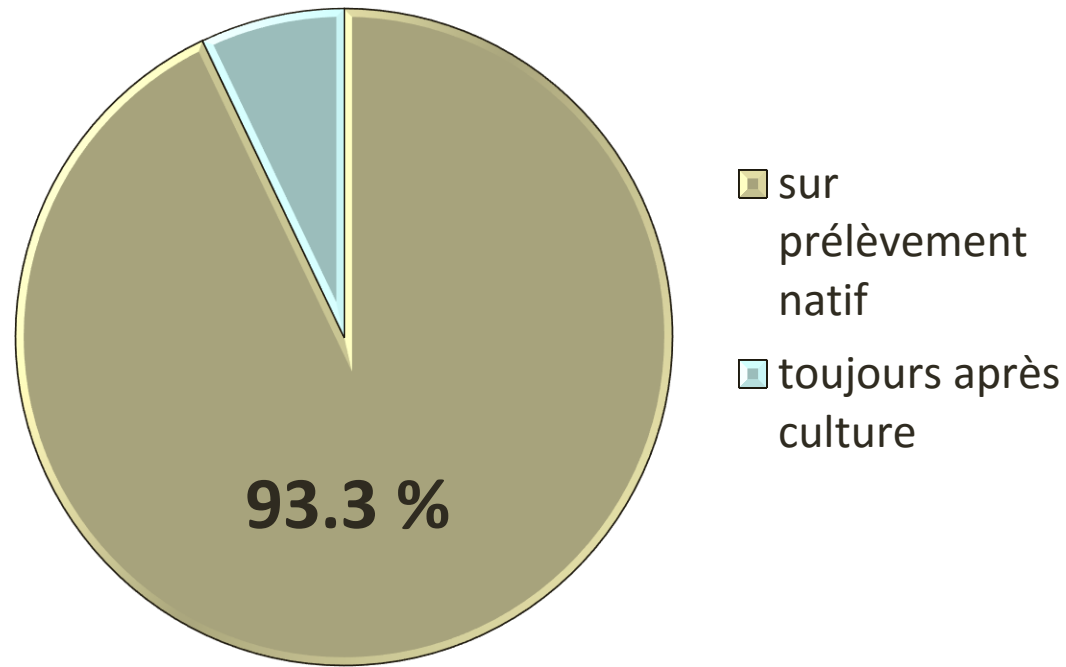
Autre : cardiopathie & anomalies du SNC

Prélevez vous systématiquement les parents? (30 réponses)

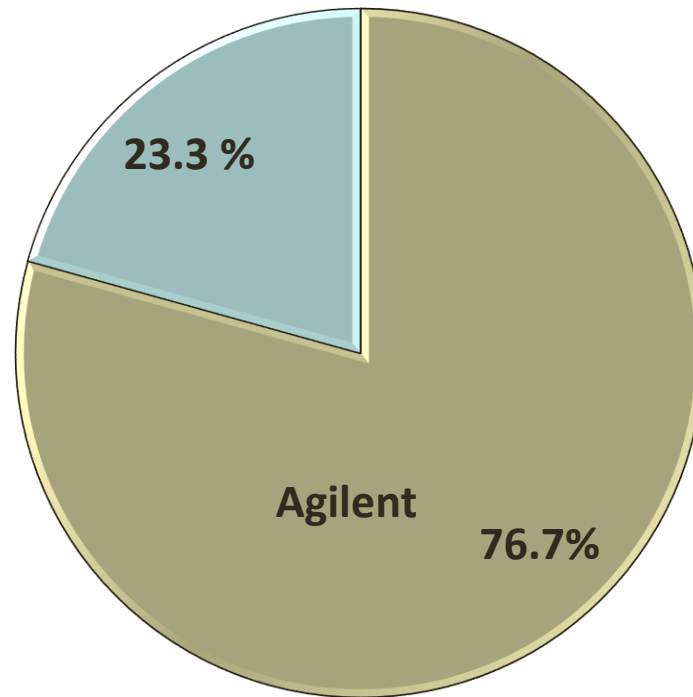


Faites vous l'extraction d'ADN?

(30 réponses)



Quel type de puce utilisez-vous ? (30 réponses)

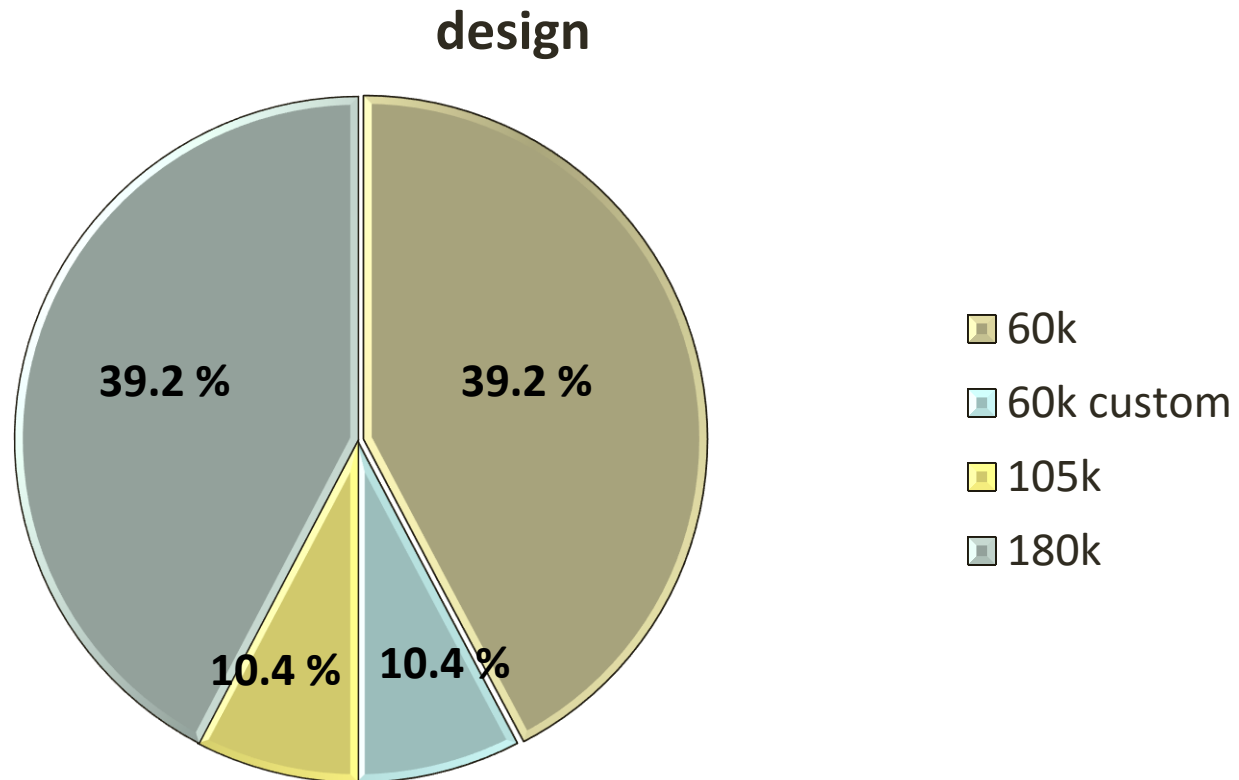


■ Agilent

■ Illumina

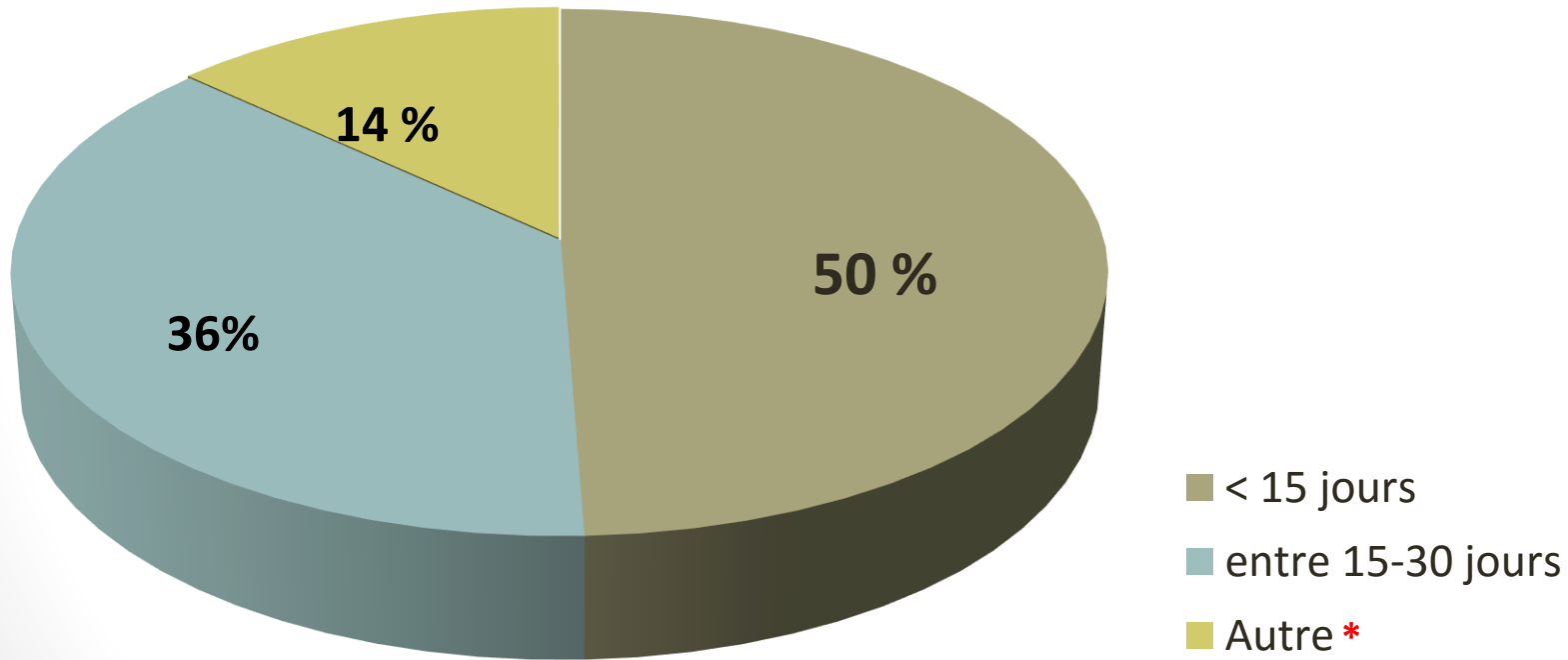
(Affimetrix
Ou autre)

Si Agilent oligo, quel design de puce utilisez-vous ? (23 réponses)



résultats

Dans quel délai rendez-vous le résultat? (30 réponses)



* 15 j sur Liq natif et >15j après culture

* Entre 5-30 jours

* Fonction du résultat normal ou non

Combien avez-vous effectué d'ACPA en prénatal en 2015 ?

(30 réponses)

- **3866 ACPA** recueillies par ce questionnaire

Combien d'anomalies ont été retrouvées en 2015 ?

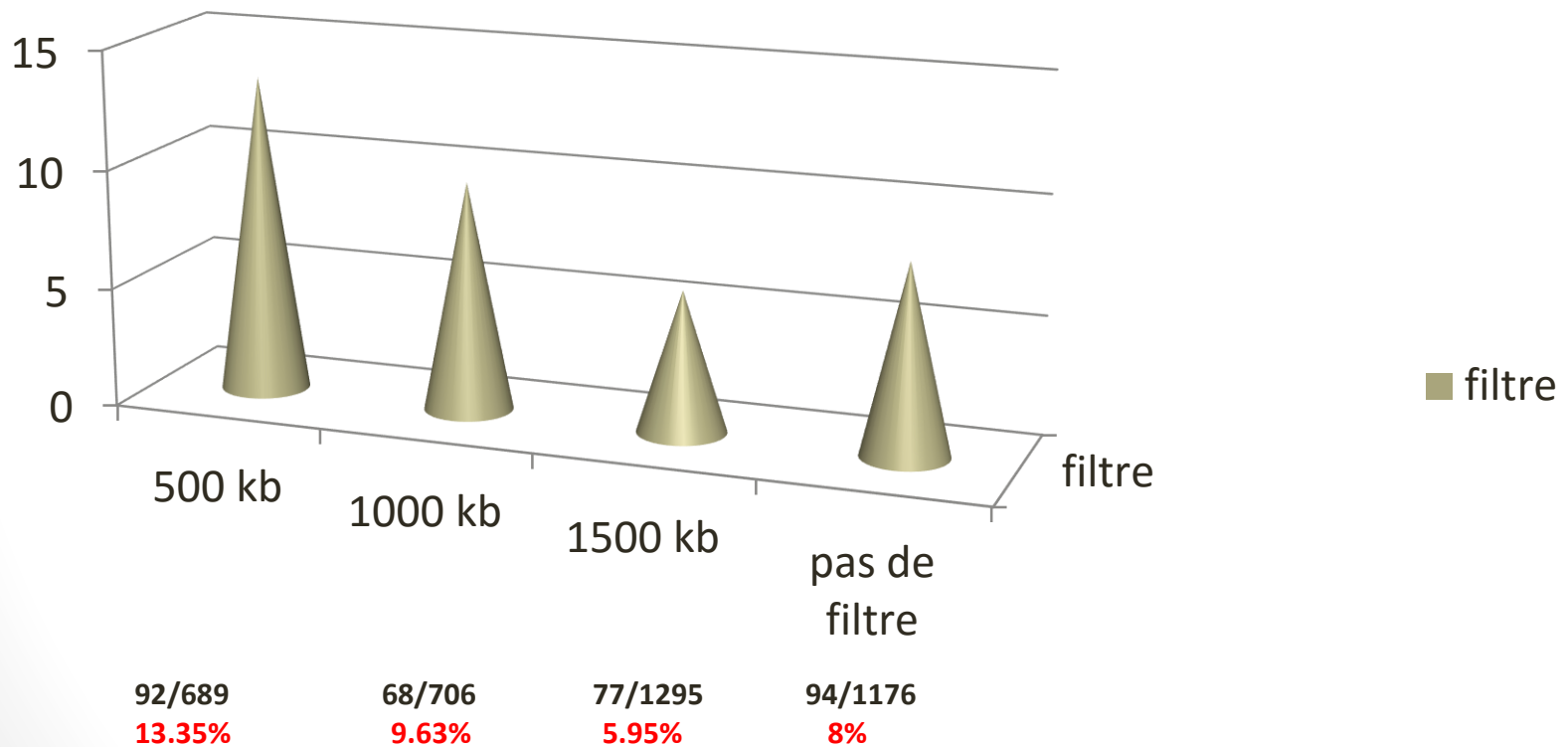
- 348 anomalies pathogènes

(9 %)

&

- 15 VOUS

Résultats anormaux en fonction du filtre



Combien d'anomalies n'auraient pas été visibles au caryotype en 2015 ?

(29 réponses)

256 (73 %)

- Combien d'anomalies n'auraient pas été visibles par FISH ciblée en 2015 ?(29 réponses)

204 (58 %)

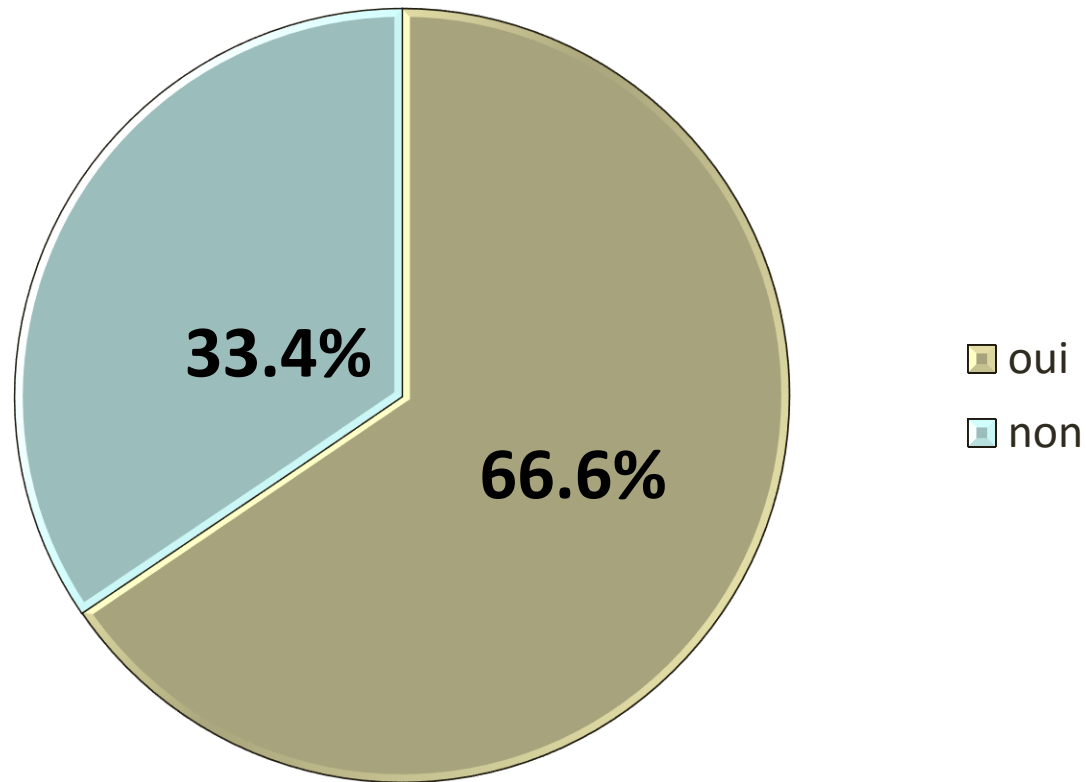
Combien d'anomalies n'auraient pas été visibles par ACPA et vues au caryotype en 2015 ? (29 réponses)

1,1 % (44/3866)

Dont 1 trisomie 21 en faible mosaïque

- ***Impossible de répondre pour certains centres car le caryotype n'est pas fait de façon systématique après une ACPA normale***

Avez-vous eu des découvertes fortuites en 2015? (30 réponses)



Découvertes fortuites

(11 réponses positives)

Bien distinguer découvertes fortuites et VOUS et aucune corrélation entre le phénotype et le génotype

Découvertes devant faire l'objet d'une annonce car = bénéfice direct pour le patient à naître

- ❖ délétion Xq26.2 chez un garçon de 119kb emportant IGSF1 (hypothyroïdie centrale traitée à la 1^{ère} semaine de vie)

Hétérozygotie ou pathologies génétiques à expression tardive

- ❖ délétion Duchenne chez une fille vérifiée par labo bio mol Cochin
- ❖ Hétérozygotie ASI type 1
- ❖ délétion 17p12 avec hypersensibilité à la pression (rapportée par 3 centres)

Gènes de prédisposition (à discuter avec les cliniciens)

- ❖ délétion BRCA1 vérifiée par Curie

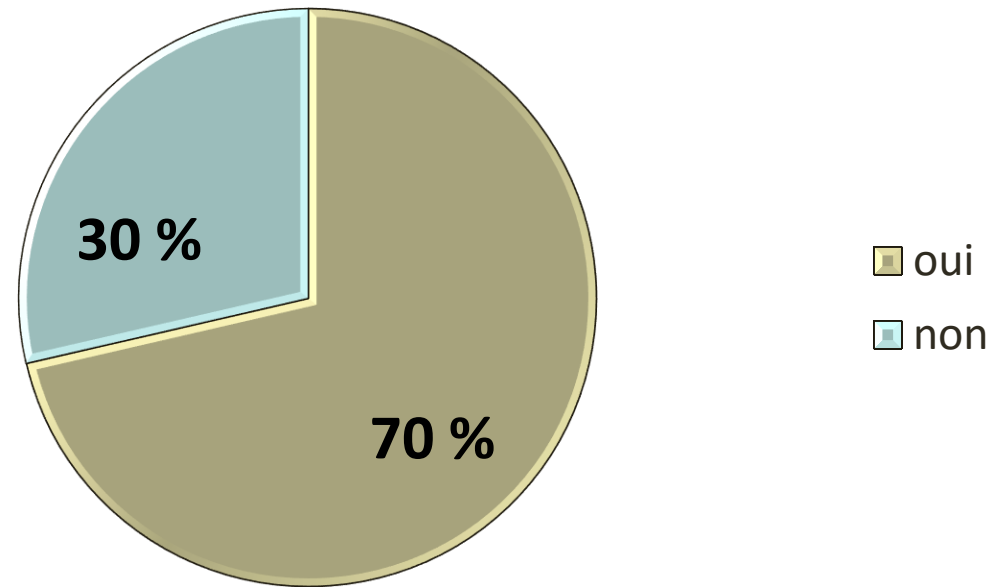
Fausse paternité

Guide des bonnes pratiques

Il est rappelé que l'objectif essentiel de l'utilisation de l'ACPA en période prénatale est de permettre de faire un diagnostic et il est donc recommandé de limiter au maximum la mise en évidence de CNV de prédisposition ou de signification inconnue. L'objectif principal est de mettre en évidence un déséquilibre chromosomique qui pourrait expliquer ce pour quoi l'ACPA a été prescrite, par exemple la présence de signes d'appel échographiques (SAE). Nous insisterons sur les particularités de l'application de l'ACPA en diagnostic prénatal.

Utilisez-vous le Logiciel Cartagenia?

(30 réponses)



Si Non lequel?

Cytogenomics

4 réponses

Logiciel maison

3 réponses

Cartagenia (depuis peu)

1 réponse

Qui rend le résultat de l'ACPA pour les cas normaux ? (29 réponses)

- **Généticien (7)**
- **Conseillère en génétique, interne en génétique (2)**

- **Le gynécologue ou par le généticien (5)**
- **Prescripteur, généticien, échographiste (4)**

- **Gynécologue Obstétricien (3)**
- **Sages-femmes de la consultation DAN (1)**
- **Gynécologue ou sage-femme du diagnostic anténatal (8)**

Qui rend le résultat de l'ACPA pour les cas pathologiques ? (29 réponses)

- **Généticien (18)**
- **Les cytogénéticiens (4)**
- **Cytogénéticien, généticien clinicien (1)**

- **Au cours d'une consultation conjointe médecin de cytogénétique - médecin du DAN ou Sagefemme (2)**

- **Prescripteur de l'analyse +/- généticien (3)**
- **Gynécologues et/puis généticiens (2)**

Discussion

- Evolution rapide
- Comparaison avec les résultats 2014 « ABM »
- Caryotype en 1^{ère} intention
- Utilisation du logiciel « cartagenia »

Données ABM		Nombre de fœtus étudiés					Nombre de fœtus pour lesquels un résultat d'anomalie pathogène a été rendu					
		2010	2011	2012	2013	2014	2010	2011	2012	2013	2014	
	Laboratoires											
Puces	Cytogénétique	210	422	791	1443	2204	40	96	96	132	190	
	Génétique Moléculaire	21	63	122	313	467	3	13	20	22	69	
	Total	231	485	913	1756	2671	43	109	116	154	259	
Autres techniques que les puces (MLPA, QF-PCR, QMPFSF, ...)	Cytogénétique	569	2536	2781	3302	2183	50	250	260	312	204	
	Génétique Moléculaire	3069	2014	2351	2172	1428	152	103	155	151	139	
	Total	3638	4550	5132	5474	3611	202	353	415	463	343	

Tableau DPN11. Recherche d'anomalies chromosomiques par analyse moléculaire

A propos des résultats

19 centres ont détaillé les anomalies ACPA

- **2586 ACPA dont 255 anomalies -> 10%**
- Peu d'aneuploïdies (biais de sélection)
- **11 fœtus** présentaient une del 22q11.21 classique (3Mb)
(4% des anomalies)

Quelle est votre attitude dans votre CPDPN face à ce résultat?

- 3 47,XYY ??
- Intérêt de réponses consensuelles

Discordances et limites

- Faites-vous toujours un caryotype en 1^{ère} intention ?
Réponse « oui » et pourtant ACPA montrant des aneuploïdies
- Un centre rapporte
7/162 anomalies non vues au caryotype mais dit ne pas faire de caryotypes

Evolution des interprétations

Interprétation de découverte fortuite en ACPA pour les gènes impliqués dans l'autisme

- **dup15q13.3 (CHRNA7) mat**

n'est même plus vérifiée car très fréquent et souvent hérité(ref Thomas Bourgeron Anne-Claude Tabet)

En revanche

- **dup15q11.2 reste classé en VOUS**

Intérêt de réponses consensuelles

Merci à tous de votre Collaboration

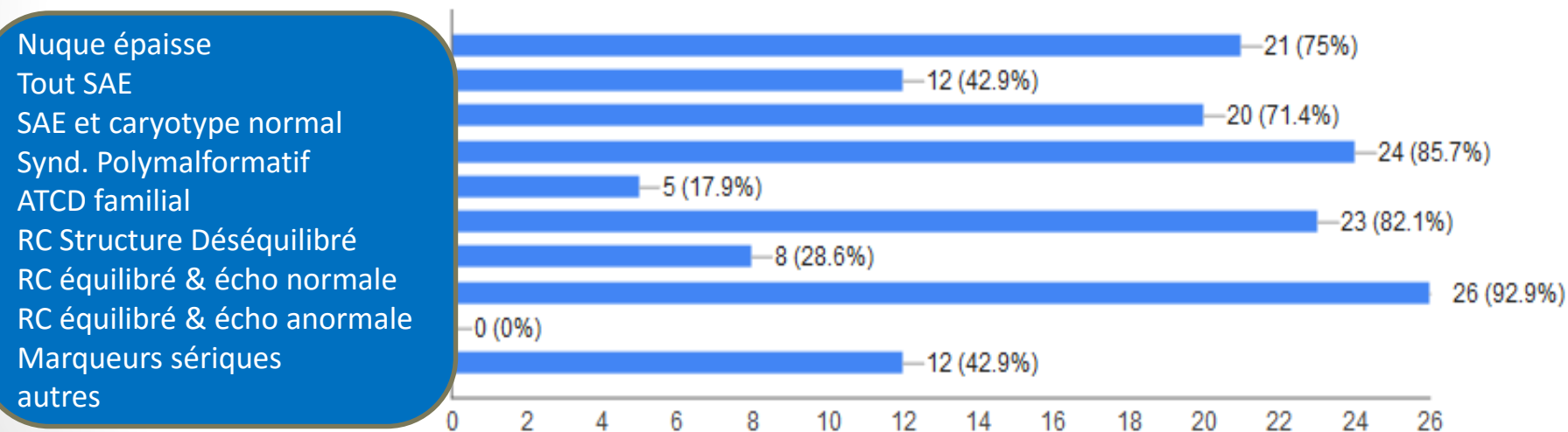
- Les résultats de l'enquête sera disponible sur le site de l'ACLF



Précisions concernant l'ACPA

Dans l'équipe de CPDPN avec laquelle vous travaillez, merci de cocher les cas pour lesquels l'ACPA est proposée

(28 responses)



Autres : Cardiopathies et anomalies SNC

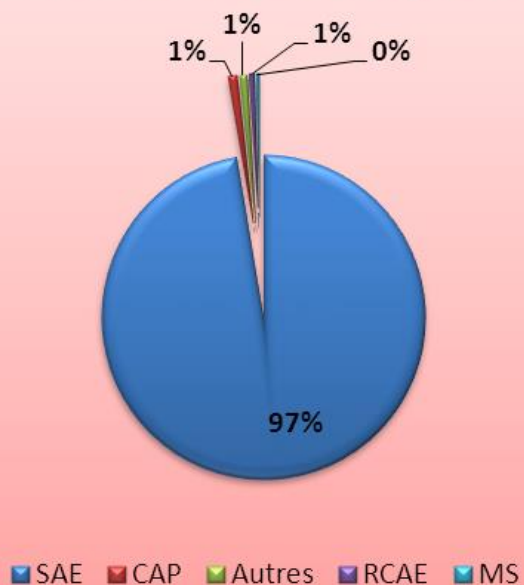
Cohérence avec bilan BA 2015



Détail des rendus du prénatal par indication

3 514 rendus
8,22% d'anormaux

Indication d'ACPA en prénatal



	<i>% d'anormaux rendus</i>
SAE	7,48%
CA	54,54%
RCAE	50,00%
MCS	22,22%
Autres	14,28%

SAE *Signe d'Appel Echographique*

RCAE *Remaniement Chromosomique Apparement Equilibré*

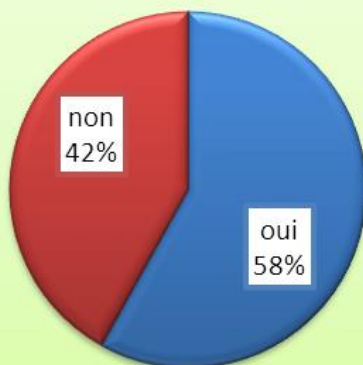
MCS *Marqueurs chromosomique Surnuméraires*

CA *Caractérisation Anomalie*

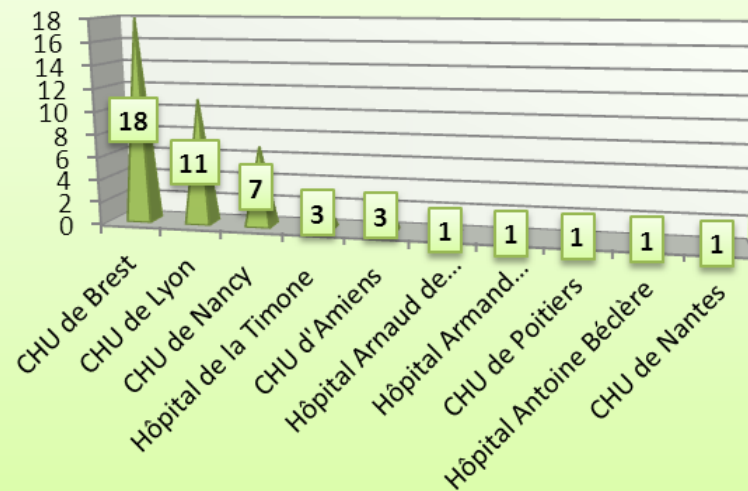
Contamination maternelle en ACPA DPN

58% des centres recherche une contamination maternelle

Recherche contamination maternelle par μ sat



Nb de cas avec contamination



Nombre d'anomalies retrouvées en fonction du filtre appliqué

- Pas de filtre 94/1014 9.27 %
- Filtre 500kb 87/663 13,35 %
- Filtre 1000kb 36/493 7,30 %
- Filtre 1500kb 77/1295 5.95 %

Si oui, lesquelles ? (11 responses)

dup 15q26.2 de 100kb

hétérozygotie ASI type 1 deux fois
deux fausses paternités

dup 15q11.2 (PW-Angelman)
dup 15q13 (CHRNA7) mat
dup 17p12 (PMP22) de novo

une délétion BRCA1 vérifiée par labo Curie
une délétion Duchenne chez une fille vérifiée par labo Cochin

1 duplication d'1,6 Mb impliquant les gènes STS et VCX (Hygroma colli)
1 duplication de 500 kb impliquant le gène SHOX (Cardiopathie)

4 CNVs (> 1.5 Mb) hérités d'un parent sain posant des problèmes de conseil génétique : 2 enfants en BS et pas encore d'infos pour les autres/ 1CNV del17p12 héritée de la mère: neuropathie avec hypersensibilité à la pression /

néant

del Xq26.2 chez un garçon 119kb emportant IGSF1 donnant hypothyroïdie centrale traitée première semaine de vie

del17p12 neuropathie avec hypersensibilité à la pression

dudplication de 239 kb 7q33 (signification clinique incertaine)
duplication en Xp11.3 de 548kb (foetus XX)
duplication en 5q21.1 de 544kb (signification clinique incertaine)
délétion de 322 kb en 3p26.3

- arr[hg19]10p15.1(5,415,235-5,838,843)x3arr[hg19]10p14(6,889,266-7,416,722)x3
- arr[hg19]17p12(14,111,772-15,363,119)x1