

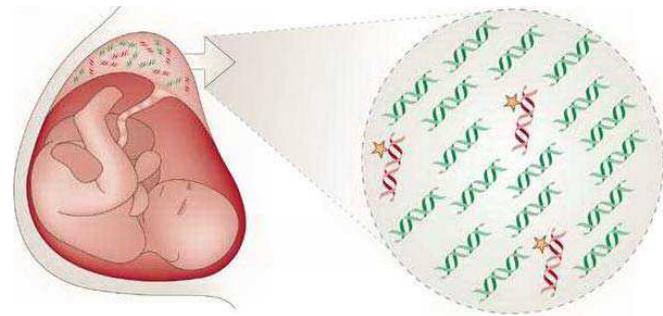


DPNI et autres aneuploïdies

Pratique du DPNI
Indications, avantages et difficultés

PLAN

- ▶ Dépistage des autres aneuploïdies des autosomes
- ▶ Dépistage des aneuploïdies des gonosomes
- ▶ Dépistage des syndromes microdélétionnels et autres anomalies de structure



Rappels

- ▶ Le DPNI est clairement axé sur le dépistage de la T21
- ▶ Le DPNI n'est actuellement pas recommandé pour le dépistage des autres anomalies chromosomiques
 - ▶ Anomalies gonosomiques,
 - ▶ Syndromes microdélétionnels,
 - ▶ Autres anomalies chromosomiques déséquilibrées
- ▶ Pour les autres aneuploïdies des autosomes
 - ▶ Les tests ADNlcT21 détectent également T13 et T18
 - ▶ DPNI possible chez les patientes ayant un risque accru de T13 et/ou T18:
 - ▶ Translocation robertsonienne impliquant un chromosome 13
 - ▶ MSM évocateurs
 - ▶ La patiente doit être adressée en CPDPN



PLAN

- ▶ **Dépistage des autres aneuploïdies des autosomes**
- ▶ Dépistage des aneuploïdies des gonosomes
- ▶ Dépistage des syndromes microdélétionnels et autres anomalies de structure



Dépistage des autres aneuploïdies des autosomes

- ▶ **Autres trisomies les plus fréquentes**
 - ▶ Trisomie 18: fréquence 1/6000
 - ▶ Trisomie 13: fréquence 1/12 000
- ▶ **Dépistage de moindre intérêt**
 - ▶ Anomalies plus rares
 - ▶ Signes d'appel échographiques
- ▶ **Performances du dépistage en population à haut risque**
 - ▶ Moindres par rapport à la T21
 - ▶ Taux de détection de 98 % pour la T18 et 87 % pour la T13
 - ▶ Calcul des valeurs diagnostiques sont incertains en raison de la faible prévalence

Les limites du DPNI

- **Maternelles:**
 - anomalie chromosomique maternelle
 - CNV maternelles
 - anomalie chromosomique maternelle acquise (cancer)
- **Vanishing Twin (FAUX POSITIF)**
- Liées au calcul statistique
 - **triploïdies**



Les limites du DPNI

- **Fœto-placentaires:**
 - fraction fœtale trop faible
 - **mosaïque confinée au placenta**

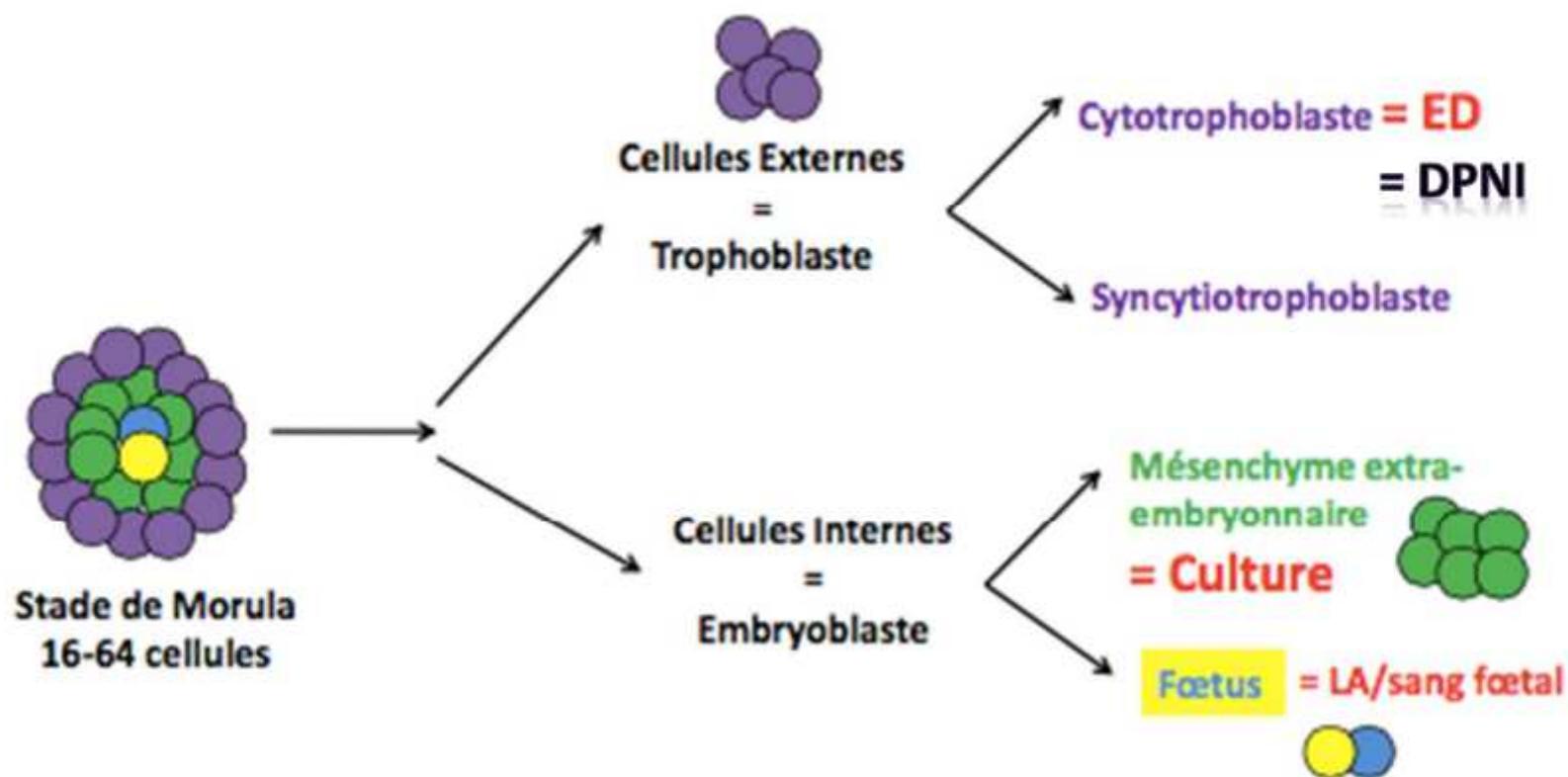
Flori E, Doray B, Gautier E, et al.

Circulating cell-free fetal DNA in maternal serum appears to originate from cyto- and syncytiotrophoblastic cells. Case report. Hum Reprod. 2004;19(3):723–724.

- mosaïque fœtale vraie



Mosaïque chromosomique placentaire

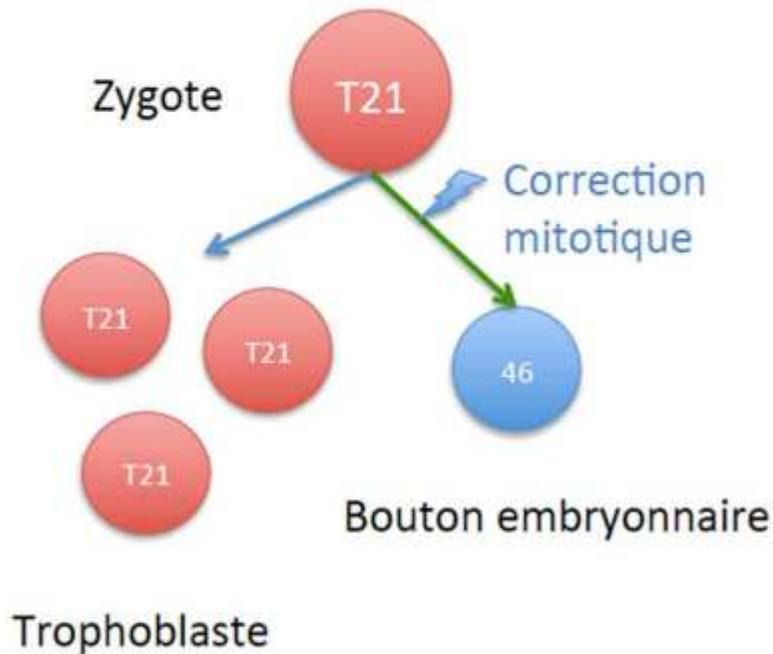


D'après Pr D SANLAI

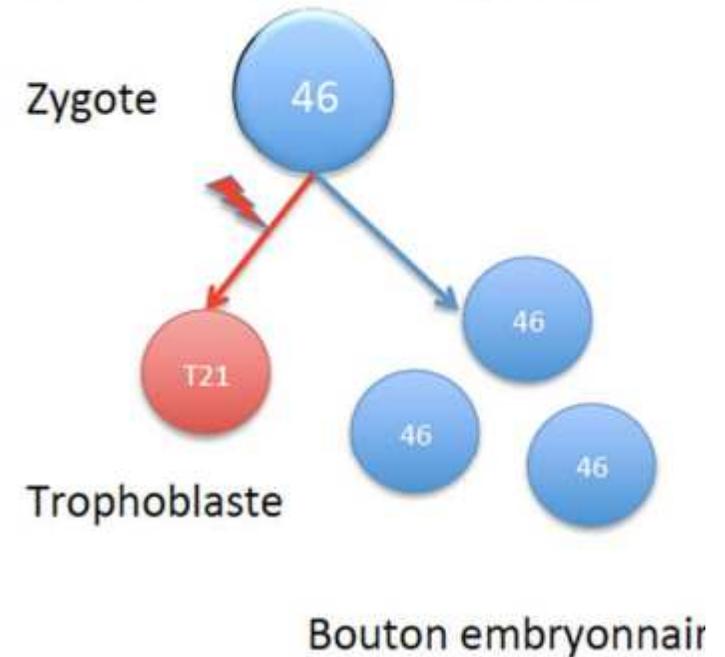
Mosaïque chromosomique placentaire

1-2% des CVS

Erreur méiotique pré-zygotique



Erreur mitotique post-zygotique



Mosaïque chromosomique placentaire

Prenat Diagn. 2015 Oct;35(10):994-8. doi: 10.1002/pd.4659. Epub 2015 Sep 11.

The type of feto-placental aneuploidy detected by cfDNA testing may influence the choice of confirmatory diagnostic procedure.

Grati FR¹, Bajaj K², Malvestiti F¹, Agrati C¹, Grimi B¹, Malvestiti B¹, Pomplili E¹, Maggi F¹, Gross S^{2,3}, Simoni G¹, Ferreira JC^{2,4}.

Analyse de 52 673 CVS (direct et culture) + LA

la probabilité de mettre en évidence une mosaïque (>10%) avec nécessité de faire un LA de contrôle :

- pour la **trisomie 21** est de 2% avec un risque de confirmation sur le LA de:
 - 44% quelque soit le type de mosaïque dépistée
 - 78% type III
 - 11% type I
- pour la trisomie 18 est de 4% avec un risque de confirmation de 14%
- pour la trisomie 13 est de 22% avec un risque de confirmation de 4%

Dépistage des autres aneuploïdies des autosomes

▶ En cas de DPNI positif

DPNI positif

Recommandations de l'ESHG/ASHG/ACLF



Amniocentèse de contrôle

1. FISH sur NNC (48h)
2. Caryotype fœtal pour déterminer le mécanisme à l'origine de l'aneuploïdie

▶ Si présence de signes échographiques

- ▶ Quelque soit la trisomie
- ▶ Analyse cytogénétique possible sur trophoblaste
 - Examen direct avec FISH
 - Culture pour mécanisme

▶ Si absence de signes échographiques

- ▶ Surtout si DPNI positif pour la T13 ou T18
 - ▶ Analyse cytogénétique sur liquide amniotique
 - FISH sur noyaux
 - Culture
-



Dépistage des autres aneuploïdies des autosomes

- ▶ **Attention à la fraction fœtale !**
- ▶ Fraction fœtale ADNlc est plus faible en cas de T13, T18, triploïdie
 - ▶ Car placenta plus petit
 - ▶ Recommandation d'écho référée en cas de non-rendu due à une FF trop faible
 - ▶ Gregg AR et al American College of Medical Genetics and Genomics 2016,
 - ▶ ACOG Committee Opinion 2015
 - ▶ International Society for Prenatal Diagnosis 2015

Fetal fraction-based risk algorithm for non-invasive prenatal testing: screening for trisomies 13 and 18 and triploidy in women with low cell-free fetal DNA

T. MCKANNA^{1#}, A. RYAN^{1#}, S. KRINSHUN¹, S. KAREHT¹, K. MARCHAND², C. GRABARITS³, M. ALI⁴, A. MCELHENY⁵, K. GARDINER⁶, K. LECHIEN⁷, M. HSU⁸, D. SALTZMAN⁹, M. STOSIC¹, K. MARTIN¹ and P. BENN¹⁰©

Ultrasound Obstet Gynecol 2019; 53: 73–79

PLAN

- ▶ Dépistage des autres aneuploïdies des autosomes
- ▶ **Dépistage des aneuploïdies des gonosomes**
- ▶ Dépistage des syndromes microdélétionnels et autres anomalies de structure



Non-invasive prenatal testing in detecting sex chromosome aneuploidy: A large-scale study in Xuzhou area of China

Feng Suo^a, Chuangxia Wang^a, Tianya Liu^b, Yuan Fang^a, Qin Wu^c, Maosheng Gu^{a,1}✉, Lingshan Gou^{a,1}✉

- ▶ 8384 grossesses testées
- ▶ NIPT positifs vérifiés par test invasif
- ▶ 64 anomalies des gonosomes détectées par NIPT
 - ▶ 34 faux positifs
 - ▶ 12 monosomies X à NIPT
 - ▶ 9 cases of monosomy X, 1 cas de mosaïque 45X/47XXX, et 2 cas de mosaïque 45X/45XY
 - ▶ 47,XXX dans 9 cas NIPT
 - ▶ 5 cas de 47,XXX
 - ▶ 10 Klinefelter sd (47,XXY)
 - ▶ 6 cas de Klinefelter
 - ▶ 47,XYY dans 9 cas NIPT
 - ▶ 6 cas de 47,XYY et 1 cas de mosaïque 46,XY/47,XYY

Dépistage des aneuploïdies des gonosomes (dysgonosomies)

- ▶ Le dépistage des anomalies de nombre de chromosomes sexuels ne paraît pas devoir entrer dans le champ du DPNI pour des raisons techniques et éthiques
- ▶ Fréquence estimée à 1/2000 pour la monosomie X, et 1/1000 pour le syndrome de Klinefelter (47,XXY), le double chromosome Y (47,XYY) et la triple chromosome X (47,XXX).
- ▶ A ce jour, aucune étude n'a démontré l'intérêt du DPNI pour identifier les aneuploïdies des gonosomes. Même pour la monosomie X, trop peu de cas ont été analysés pour permettre de calculer correctement les paramètres de sensibilité, spécificité, VPP et VPN
- ▶ Ce sont précisément ces anomalies qui sont le plus sujettes à faux positifs ou négatifs *[Wang et al 2015]*.
 - ▶ Implication particulière des gonosomes dans les phénomènes de mosaïcisme maternel et placentaire

PLAN

- ▶ Dépistage des autres aneuploïdies des autosomes
- ▶ Dépistage des aneuploïdies des gonosomes
- ▶ **Dépistage des syndromes microdélétionnels et autres anomalies de structure**



Dosage chromosomique relatif

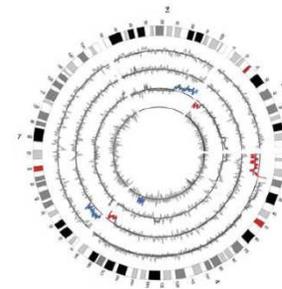
Variations du nombre de copies (CNVs)

- ▶ Fréquence des micro remaniements chromosomiques
 - ▶ À caryotype normal:
 - ▶ Shaffer 2012: 5,3 % CNVs (0,3 à 6,6 %)
 - ▶ Wapner 2013: 2,5 % CNVs (1,6 à 6 %)
 - ▶ Jansen 2015: anomalie cardiaque, exclusion T21 et Del22, 7 %CNV (3,4 à 9,3% selon anomalie isolée ou associée)
- ▶ Techniques non invasives possibles: *Srinivasan 2013, Jensen 2012, Zao 2015...*
 - ▶ Jusqu'à microdéletion de 300kb
 - ▶ En l'absence de mosaïque
- ▶ Dépistage?? Critères de choix
 - ▶ Fréquence
 - ▶ Pénétrance
 - ▶ Expressivité
 - ▶ Homogénéité génétique

[Am J Hum Genet.](#) 2013 Feb 7;92(2):167-76. doi: 10.1016/j.ajhg.2012.12.006. Epub 2013 Jan 10.

Noninvasive detection of fetal subchromosome abnormalities via deep sequencing of maternal plasma.

Srinivasan A¹, Bianchi DW, Huang H, Sehner AJ, Rava RP.



Prevalence of recurrent pathogenic microdeletions and microduplications in over 9500 pregnancies.

Grati FR¹, Molina Gomes D², Ferreira JC³, Dupont C⁴, Alesi V⁵, Gouas L⁶, Horelli-Kuitunen N⁷, Choy KW⁸, García-Herrero S⁹, de la Vega AG¹⁰, Piotrowski K¹¹, Genesio R¹², Queipo G¹³, Malvestiti B¹, Hervé B^{2,14}, Benzacken B⁴, Novelli A⁵, Vago P⁶, Piippo K⁷, Leung TY⁸, Maggi F¹, Quibel T², Tabet AC⁴, Simoni G¹, Vialard F^{2,14}.

- ▶ Etude multicentrique rétrospective
 - ▶ Fréquence en prénatal pour les grossesses sans signe d'appel?
 - ▶ 9 Syndromes microdélétionnels les plus fréquents en post natal

Di Georges	Del 22q11/Dup 22q11
Williams	Del 7q11.23
Angelman	Del 15q11q13 (60-75%). Empreinte
Prader Willi	Ano 15q11q13. Empreinte
Cri du chat	Del 5pter
Wolf-Hirschorn	Del 4pter
Smith-Magenis	Del 17p11.2 (90 %)
Monosomie 1	Del 1p36
Monosomie 2q37	Del 2q37

- Taux de détection global:
 - **0,7% avec 71,2 % de Del22**
- Population à « bas risque »: 0,3 %
- Population « à risque »: 1,4 %
- Aucune anomalie pour 5 régions

Pour Di-Georges

- ▶ Pénétrance de 100 % pour la délétion
 - ▶ Mais que de 91 % pour la duplication
 - ▶ Souvent héritée de parents sains
- ▶ Expressivité variable: pronostic sans signe écho??
 - ▶ 65 % héritée de parents sains pour Dup
 - ▶ 13 % héritée de parents sains pour Del
- ▶ Homogénéité génétique
 - ▶ 85 à 90 % Del 3 Mb
 - ▶ Mais varie de 0,7 à 3Mb
 - ▶ Délétions atypiques...
 - ▶ Mutations ponctuelles

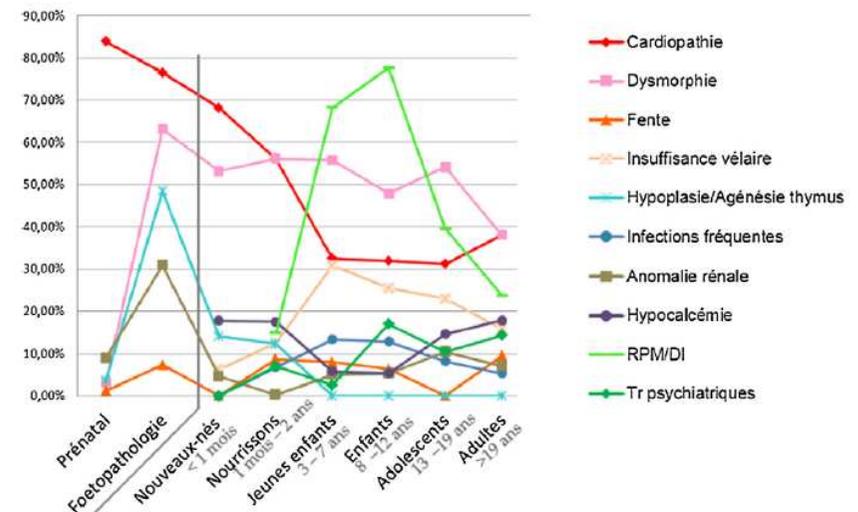


Fig. 2. Signes cliniques des syndromes de Di-George en fonction de l'âge de diagnostic. D'après [16].

Clinical experience with single-nucleotide polymorphism-based non-invasive prenatal screening for 22q11.2 deletion syndrome

[S. J. Gross](#),¹ [M. Stosic](#),¹ [D. M. McDonald-McGinn](#),² [A. S. Bassett](#),³ [A. Norvez](#),¹ [R. Dhamankar](#),¹ [K. Kobara](#),¹ [E. Kirkizlar](#),¹ [B. Zimmermann](#),¹ [N. Wayham](#),¹ [J. E. Babiarz](#),¹ [A. Ryan](#),¹ [K. N. Jinnett](#),¹ [Z. Demko](#),¹ and [P. Benn](#)^{✉ 4}

- ▶ > 20 000 patientes
 - ▶ 7,5 % de non rendus
 - ▶ 95 patientes à haut risque 0,45 %
 - ▶ Prélèvement invasif chez 61 patientes (64,2 %)
 - ▶ 11 VP (VPP 18 %)
 - ▶ Ano echo 82 %
 - ▶ 50 FP (82 %)
 - ▶ Ano echo 18 %
 - ▶ Au final taux de FP de 94 % dans la population sans signe d'appel
-



Dépistage des syndromes microdélétionnels et autres anomalies de structure

- ▶ Fréquence faible, Pénétrance et expressivité variable, Homogénéité génétique souvent absente
- ▶ Valeurs diagnostiques du test à évaluer en population générale
- ▶ Anomalies d'empreinte (Prader Willi et Angelman)
- ▶ Recommandations de ACLF 2015:
 - ▶ **DPNI dans le cadre du dépistage des syndromes microdélétionnels et des anomalies chromosomiques de structure déséquilibrées non recommandé**
 - ▶ **Si leur recherche est possible [Zhao et al 2015, Rose et al 2015, Helgeson et al 2015, Gross et al 2015], il n'existe pas pour le moment de preuves scientifiques suffisantes dans la littérature, en particulier en ce qui concerne la spécificité, la sensibilité et la VPP pour envisager l'utilisation de l'analyse de l'ADN foetal circulant dans cette application**



Conclusion: DPNI et autres aneuploïdies

- ▶ DPNI possible chez les patientes ayant un risque accru de T13 et/ou T18
 - ▶ Translocation parentale équilibrée
 - ▶ MSM T1 effondrés (PAPP-A < 0,3 MoM)
 - ▶ Après avis CPDPN
- ▶ Attention aux faux positifs
 - ▶ En raison du risque augmenté de mosaïque placentaire
- ▶ Attention quand la fraction fœtale de ADNlc est faible
 - ▶ Prévoir échographie référée

