

ANALYSE DE GENETIQUE MOLECULAIRE

Dépistage des anomalies chromosomiques foetales par analyse de l'ADN libre circulant

INFORMATION PATIENTE

Madame,

Le test qui vous est proposé consiste à analyser les fragments d'ADN foetal provenant du placenta et qui sont présents dans le sang maternel pendant la grossesse. L'objectif est d'évaluer la proportion relative de chacun des chromosomes afin de mettre en évidence l'excès ou le défaut de matériel chromosomique observé lorsque le fœtus est porteur d'une anomalie chromosomique.

Les modalités de ce dépistage sont définies pour **la trisomie 21 foetale**, cependant l'analyse des chromosomes 13 et 18 est également incluse dans l'étude. Il est désormais possible, si vous le désirez, d'étendre ce dépistage aux anomalies chromosomiques de grande taille (\geq à 7 mégabases (Mb)) de tous les chromosomes et à toutes les aneuploidies.

Ce test ne doit pas être assimilé à un caryotype foetal (analyse de l'ensemble des chromosomes du foetus) qui ne peut être obtenu qu'après biopsie de villosités choriales (placenta) ou réalisation d'une amniocentèse (prélèvement de liquide amniotique). Il ne détecte pas les maladies génétiques (exemple : mucoviscidose) ou les syndromes microdélétionnels et ne permet pas de prédire des complications ultérieures de la grossesse (éclampsie, retard de croissance, accouchement prématuré...).

RECOMMANDATIONS POUR LA REALISATION DU TEST

L'arrêté du 14 décembre 2018 modifiant l'arrêté du 23 juin 2009 fixant les règles du dépistage et du diagnostic prénatal recommande que :

- Le dépistage de la trisomie 21 foetale par analyse de l'ADN circulant soit **proposé à toutes les femmes enceintes dont le niveau de risque de trisomie 21 foetale est compris entre 1/1000 et 1/51** à l'issue du dépistage par dosage des marqueurs sériques : dans le cadre du dépistage combiné du 1^{er} trimestre ou des marqueurs du 2^{ème} trimestre (avant 18SA).
- Dans le cas où deux tests ADN libre circulant (DPNI) consécutifs ne permettraient pas d'obtenir un résultat interprétable, un caryotype foetal est recommandé.
- Un caryotype foetal pourra être proposé d'emblée à toutes les femmes enceintes dont le niveau de **risque de trisomie 21 foetale est supérieur ou égal à 1/50** à l'issue du dépistage par dosage des marqueurs sériques. Un test ADN libre circulant pourra cependant être réalisé avant un éventuel caryotype foetal selon la préférence de la femme enceinte.
- Le dépistage de la trisomie 21 foetale par analyse de l'ADN libre circulant **soit proposé sans avoir recours à l'étape des marqueurs sériques** en cas de :
 - **Grossesse multiple ;**
 - **Antécédent de grossesse avec trisomie 21 ;**
 - **Couple dont l'un des membres est porteur d'une translocation robertsonienne impliquant un chromosome 21.**

Par ailleurs, il est rappelé que :

- La procédure standard de dépistage de la trisomie 21 passe par le dépistage combiné reposant sur la mesure échographique de la clarté nucale et le dosage des marqueurs sériques du 1^{er} trimestre ;
- L'accès de toutes les femmes à une échographie biométrique et morphologique réalisée entre 11 SA et 13+6j SA selon les critères de qualité édictés par la HAS doit être garanti ;
- En cas de clarté nucale \geq 3,5 mm (ou $>$ 99^{ème} percentile) ou autres signes échographiques, la réalisation d'un caryotype foetal (ou d'une analyse chromosomique sur puce à ADN=ACPA) doit être proposée d'emblée conformément à la procédure standard.

En complément des recommandations de l'HAS, il est rappelé que l'Association des Cytogénéticiens de Langue Française (ACLF) a émis des recommandations sur les situations particulières suivantes, après avis d'un CPDP (Comité Pluridisciplinaire de Dépistage Prénatal) :

- **En cas de profil de marqueurs sériques hors bornes ou présentant un profil atypique ;**
- **En cas d'antécédent de grossesse avec trisomie 13 ou 18 ;**
- **Si un des parents est porteur d'une translocation robertsonienne impliquant un chromosome 13, après conseil génétique**

Cas particulier des anomalies chromosomiques autres que trisomies 13, 18 et 21 dépistées par ADN libre circulant :

-Elles concernent des fragments chromosomique en excès (gain) ou en moins (perte) dont la taille est \geq à 7 mégabases (Mb) ;

-Il peut s'agir d'autres trisomies dont le diagnostic à ce stade est pertinent.

Ces anomalies très rares seront rendues à la patiente après consultation du CPDP et lors d'une consultation de génétique. Ce test ne tient pas lieu de diagnostic, la présence d'une anomalie chez le fœtus doit être vérifiée par un prélèvement invasif. Les anomalies chromosomiques de plus petite taille que 7Mb ne sont pas détectées.

EN PRATIQUE

La prescription est réalisée par un médecin ou une sage-femme au cours d'une consultation adaptée (loi n°2011-814 du 7 juillet 2011 relative à la bioéthique) :

- Ce test est réalisé après l'échographie du premier trimestre.
- Le résultat est adressé dans un délai de 10 jours au prescripteur qui est seul habilité à vous les remettre.
- Deux tests vous sont proposés : un test se limitant aux trisomies 13, 18 et 21 et un test incluant d'autres anomalies chromosomiques dans les limites indiquées dans le document d'information.
- La sensibilité clinique du test varie selon les anomalies recherchées et le nombre de fœtus. Celle de la trisomie 21 est supérieure à 99,9% pour les grossesses singleton et égale à 96,4% pour les grossesses gémellaires. La spécificité est supérieure à 99,8% pour la trisomie 13, la trisomie 18 et la trisomie 21. (Données Illumina. Résultat de l'étude de validation clinique du test).
- Dans moins de 0,5 % des cas, un résultat ne peut être obtenu ce qui peut conduire à un retard au diagnostic ou à la prise en charge de la patiente. Ce peut être le cas notamment en raison d'une trop faible proportion d'ADN fœtal circulant (en particulier si l'indice de masse corporelle (IMC) est élevé), en cas de grossesse multiple ou lors de pathologies placentaires. Dans ce cas, il vous sera proposé soit de réitérer le test, soit d'avoir recours sans attendre à un geste invasif.

ATTESTATION D'INFORMATION ET CONSENTEMENT DE LA FEMME ENCEINTE A LA REALISATION DU TEST

Je soussignée.....

Conformément à l'article 20 de la loi n°2011-814 du 7 juillet 2011 relative à la bioéthique, atteste avoir reçu du médecin, de la sage-femme ou du conseiller en génétique sous la responsabilité du médecin généticien (Nom, Prénom) :..... au cours d'une consultation ce jour, une information loyale, claire et adaptée qui porte sur :

- le risque pour l'enfant à naître d'être atteint d'une maladie d'une particulière gravité, notamment la trisomie 21, les moyens d'en faire le diagnostic et les possibilités de prise en charge
- la possibilité d'avoir recours à ma demande soit à un geste invasif (amniocentèse ou biopsie de villosités choriales) en vue d'établir un caryotype fœtal, soit à un dépistage de la trisomie 21 fœtale par analyse de l'ADN libre circulant, la nature, les avantages, inconvénients et limites de chacune des options.

Il m'a notamment été expliqué le but, les modalités concernant le test ADN libre circulant ainsi que ses limites :

- un résultat négatif n'écarte pas complètement la possibilité pour le fœtus d'être atteint d'une des anomalies recherchées, et que le suivi échographique de ma grossesse doit être poursuivi,
- un résultat positif ne permet pas d'affirmer formellement que le fœtus est atteint d'une des anomalies recherchées, et qu'un prélèvement invasif devra m'être proposé pour confirmation ou exclusion du diagnostic au cours d'une consultation adaptée par un médecin ou une sage-femme, le cas échéant, membre d'un centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal.
- dans de rares cas, l'examen de l'ADN libre circulant dans le sang maternel ne donnera pas de résultat et le praticien me présentera alors les options possibles
- Le résultat de l'examen me sera rendu et expliqué par le médecin/ la sage-femme qui me l'a prescrit.

Je consens au prélèvement et à la réalisation du **dépistage limité aux trisomies 13, 18 et 21** qui sera effectué par le laboratoire agréé de génétique moléculaire autorisé par l'Agence Régionale de Santé à pratiquer le diagnostic prénatal. Il s'agit d'une simple prise de sang qui ne présente aucun risque pour mon fœtus.

Je consens au prélèvement et à la réalisation du **dépistage des anomalies chromosomiques étendu à tout le génome** qui sera effectué sur le même prélèvement par le laboratoire agréé de génétique moléculaire autorisé par l'Agence Régionale de Santé à pratiquer le diagnostic prénatal. Il s'agit d'une simple prise de sang qui ne présente aucun risque pour mon fœtus.

Je consens à ce que la partie de mon prélèvement restant non utilisée après ce test, soit intégrée dans un programme d'études scientifiques. L'ensemble des données médicales me concernant seront protégées. En conséquence, les études scientifiques effectuées seront sans bénéfice, ni préjudice pour moi.

Le prescripteur conserve l'original du présent document. Deux copies en sont effectuées, une m'est remise pour mon dossier personnel et une est jointe au prélèvement et envoyée au laboratoire agréé devant effectuer ce test. Le laboratoire dans lequel exerce le praticien ayant effectué ce test conserve ce document dans les mêmes conditions que le compte-rendu de ce test.

Fait à le

Signature de la patiente

Signature du prescripteur