

Dépistage de la trisomie 21

Il existe des discordances multiples entre le dépistage de la trisomie 21 sur ADN libre circulant, le caryotype et l'échographie fœtale compliquant la prise en charge de la grossesse.

Illustration par un cas clinique.

La trisomie 21 est une anomalie chromosomique fréquente dont l'incidence a diminué depuis la mise en place du dépistage anténatal dans de nombreux pays. En France, depuis 2009, le dépistage combiné de la trisomie 21 est proposé pour l'ensemble des grossesses¹. Ce dépistage prend en compte trois paramètres : la mesure de la clarté nucale fœtale à l'échographie du premier trimestre (entre 11 SA et 13+6 SA), l'âge maternel et le dosage de marqueurs sériques au 1^{er} trimestre (*Human Chorionic Gonadotropin*, b-hCG libre et *Pregnancy-associated plasma protein A*, PAPP-A). L'intégration de ces trois paramètres permet d'estimer le risque que le fœtus soit porteur d'une trisomie 21. Depuis janvier 2019, et suite aux recommandations de la HAS de 2017, l'organisation du dépistage a été modifiée². Ainsi, le dépistage combiné permet de classer les grossesses en 3 groupes : si le risque est inférieur à 1/1 000, il est considéré comme faible et ne justifie pas d'exploration complémentaire. Si le risque calculé est supérieur ou égal à 1/50, il est jugé élevé et la réalisation d'un prélèvement invasif pour caryotype fœtal est proposée. Enfin, si le risque est compris entre 1/50 et 1/1 000, il est considéré comme intermédiaire et un test ADN libre circulant dans le sang maternel pour le dépistage de la trisomie 21 fœtale (dépistage prénatal non invasif, DPNI) est préconisé. Les résultats obtenus lors du DPNI dans

le cadre du dépistage de la trisomie 21 sont extrêmement performants. En effet, la sensibilité et la spécificité sont respectivement de 99,64 % et de 99,96 %, rendant ce test très fiable pour le dépistage de cette aneuploïdie. La valeur prédictive positive est elle-même de 99 %³. Malgré cela, le DPNI reste, dans son utilisation actuelle, un examen de dépistage, et toute trisomie 21 doit être confirmée par un test invasif. Les performances du DPNI sont cependant plus faibles en ce qui concerne la détection des trisomies 13 et 18, avec une sensibilité et une spécificité de respectivement 93,33 % et 99,54 % pour la trisomie 13 et de 98,1 % et 99,92 % pour la trisomie 18³. Les valeurs prédictives positives sont également plus faibles dans les trisomies 13 et 18 en comparaison avec celles obtenues dans la trisomie 21 : respectivement 64 % et 4 % pour les trisomies 13 et 18⁴.

Attention aux faux positifs

Plusieurs situations peuvent expliquer cette moindre valeur prédictive positive : la présence de faux positifs liés aux mosaïques confinées au placenta (mosaïque fœto-placentaire), l'existence d'un jumeau évanescent, des néoplasies maternelles, des anomalies de nombre de copies des allèles maternels. Ces faux positifs vont être alors responsables d'un résultat positif au DPNI mais qui ne sera pas confirmé lors des examens invasifs effectués dans le cadre du diagnostic. Par ailleurs, d'autres aneuploïdies peuvent être identifiées par la même méthode d'analyse lors du DPNI pour trisomies 21, 13 et 18 : par exemple, des anomalies des gonosomes. Il s'agit de données incidentales et ces analyses ne sont pas recommandées actuellement en France et n'entrent pas dans le cadre du dépistage prénatal. Le cas présenté ici, constitue un exemple des discordances qui peuvent être observées entre le DPNI et les examens cytogénétiques invasifs.



Références

1. Arrêté du 23 juin 2009 fixant les règles de bonnes pratiques en matière de dépistage et de diagnostic prénatal avec utilisation des marqueurs sériques maternels de la trisomie 21.
2. Place des tests ADN libre circulant dans le sang maternel dans le dépistage de la trisomie 21 fœtale, recommandations HAS 2017, arrêté du 14 décembre 2018 modifiant l'arrêté du 23 juin 2009 modifié fixant les règles de bonnes pratiques en matière de dépistage et de diagnostic prénatals avec utilisation des marqueurs sériques maternels de trisomie 21.
3. Taylor-Phillips et al., *BMJ*. 2016 Jan 18 ; 6 (1) : e010002.
4. Wang et al., *Genet Med Mar* 2015 ; 17 (3) : 234-6.
5. Hartwig et al., *Prenat Diagn*. Juin 2017 ; 37 (6) : 527-39.
6. Mardy and Wapner, 2016 Jun ; 172 (2) : 118-22.

Des discordances multiples

Il s'agit de la 5^e grossesse, d'une patiente âgée de 39 ans, sans antécédent notable, non apparentée à son conjoint et dont les quatre premières grossesses se sont déroulées normalement. L'échographie du premier trimestre était sans particularité, avec notamment une clarté nucale dans la normale (0,9 mm).

Le dépistage combiné de la trisomie 21 au 1^{er} trimestre a retrouvé un risque de trisomie 21 fœtale de 1/212 avec faible taux de PAPP-A (0,20 MoM) et de B-HCG (0,29 MoM). Un DPNI (Clarigo, Multiplicom) a été réalisé à 19 semaines d'aménorrhée (SA). Cet examen n'était pas en faveur d'une trisomie 21 mais montrait un profil fortement évocateur d'une trisomie 18 chez un fœtus de sexe féminin (Figure 1.a). Une ponction de liquide amniotique a été effectuée à 20 SA en vue d'une confirmation cytogénétique de ce dépistage. En premier lieu, une recherche des aneuploidies des chromosomes 13, 18, 21, X a été effectuée par des techniques de FISH sur amniocytes non cultivés (Aneucyte, Cytocell). Cette FISH a révélé la présence de trois signaux d'hybridation correspondant à la sonde centromérique de chromosome 18, ainsi que deux signaux d'hybridation sur la sonde du centromère du chromosome X. Ces résultats étaient donc compatibles avec une trisomie 18 chez un fœtus présentant deux chromosomes X, donc féminin (Figure 1.b). Parallèlement à ces premiers résultats cytogénétiques, l'échographie du 2^e trimestre a confirmé l'absence de signes évocateurs de trisomie 18, chez un fœtus dont le sexe phénotypique était masculin. Il existait donc une discordance avec les premiers résultats biologiques. Le caryotype fœtal, réalisé à partir des cellules amniotiques cultivées a mis en

évidence premièrement la présence de deux chromosomes X, confirmant ainsi l'identification d'un sexe chromosomique féminin, deuxièmement l'absence de chromosome 18 surnuméraire et, troisièmement, la présence d'un petit marqueur chromosomique surnuméraire (*Small Supernumerary Marker Chromosomes, sSMC*) présent en mosaïque dans environ 85 % des cellules. La formule cytogénétique du caryotype était $mos47, XX, + mar[14]/46, XX[2]$ (Figure 1.c). Des techniques complémentaires de FISH réalisées sur des cellules cultivées, ont précisé les caractéristiques du marqueur chromosomique. Ce dernier comprenait le centromère de chromosome 18 permettant d'affirmer que ce sSMC dérivait d'un chromosome 18 (Figure 1.d).

Afin d'expliquer la discordance de sexe fœtal, une sonde spécifique du locus SRY, élément crucial de la différenciation sexuelle masculine, a été utilisée et s'hybridait à l'extrémité du bras court de l'un des deux chromosomes X, permettant d'expliquer le phénotype masculin. Enfin, l'analyse par CGH-array (Agilent, 4 x 180k) a caractérisé précisément le dérivé de chromosome 18, indiquant qu'il s'agissait d'un fragment de 8,85 Mb et a également confirmé la présence du locus SRY au sein d'un fragment de 4,4 Mb du bras court du chromosome Y inséré sur un des chromosomes X du fœtus et conduisant donc à un sexe phénotypique masculin (Figure 1.e).

Il avait été conclu que le fœtus présentait une trisomie 18 très partielle, résultant d'un dérivé du chromosome 18 et présent en mosaïque dans la proportion d'environ 85 % des cellules, mais sans trisomie 18 complète, expliquant l'absence de signes d'appel échographiques. Une seconde anomalie chromosomique avait aussi été mise en évidence, à savoir une insertion du locus SRY sur l'un de ses deux chromosomes X, conduisant à un sexe phénotypique masculin, observé lors de l'échographie du 2^e trimestre. Le pronostic de ce remaniement était difficile à établir mais très probablement moins sévère que celui d'une trisomie 18 complète ce qui a conduit le

couple à poursuivre la grossesse. Un enfant de sexe phénotypique masculin est né à 37 SA et 5 jours. Il pesait 2 500 g, mesurait 45 cm et son périmètre crânien était de 33,5 cm. L'examen néonatal n'a mis en évidence aucune anomalie clinique. L'enfant présentait un bon tonus, une absence de malformation ou d'ambiguïté sexuelle. Aucune dysmorphie n'a été rapportée. Toutefois, un micropénis a été noté et un traitement par testostérone a été débuté pour pallier le déficit hormonal. À six mois de suivi, l'enfant présentait une croissance harmonieuse et son développement psychomoteur était normal pour son âge. Une prise en charge régulière en pédiatrie et en endocrino-pédiatrie a été mise en place pour surveiller son développement psychomoteur et endocrinien.

Discussion

Ce cas illustre les discordances possibles entre les résultats des analyses cytogénétiques et le DPNI et révèle certaines limites de ce dernier. Ainsi, il a été montré une discordance entre le résultat du DPNI, clairement évocateur d'une trisomie 18, et celui du caryotype fœtal, ne retrouvant pas de trisomie 18 complète mais uniquement un sSMC dérivé du chromosome 18. Cette particularité a conduit à la découverte incidente d'une dysgonosomie alors qu'il n'y avait ni malformation des organes génitaux externes, ni ambiguïté sexuelle aux différentes échographies. La découverte d'anomalies au caryotype a donc constitué une surprise pour l'équipe médicale et pour la famille.

Le DPNI a modifié le dépistage de la trisomie 21 : dépistage très précoce et risques liés aux prélèvements invasifs (0,35 % de fausse couche) diminués. Néanmoins, le dépistage des trisomies 13 et 18 reste moins performant avec de nombreux faux positifs³ dont la première cause est constituée par les mosaïques confinées au placenta, mais d'autres causes existent ; présence d'anomalies chromosomiques maternelles, anomalie du nombre de copies des allèles maternels, découverte d'une néoplasie maternelle, ou présence d'un

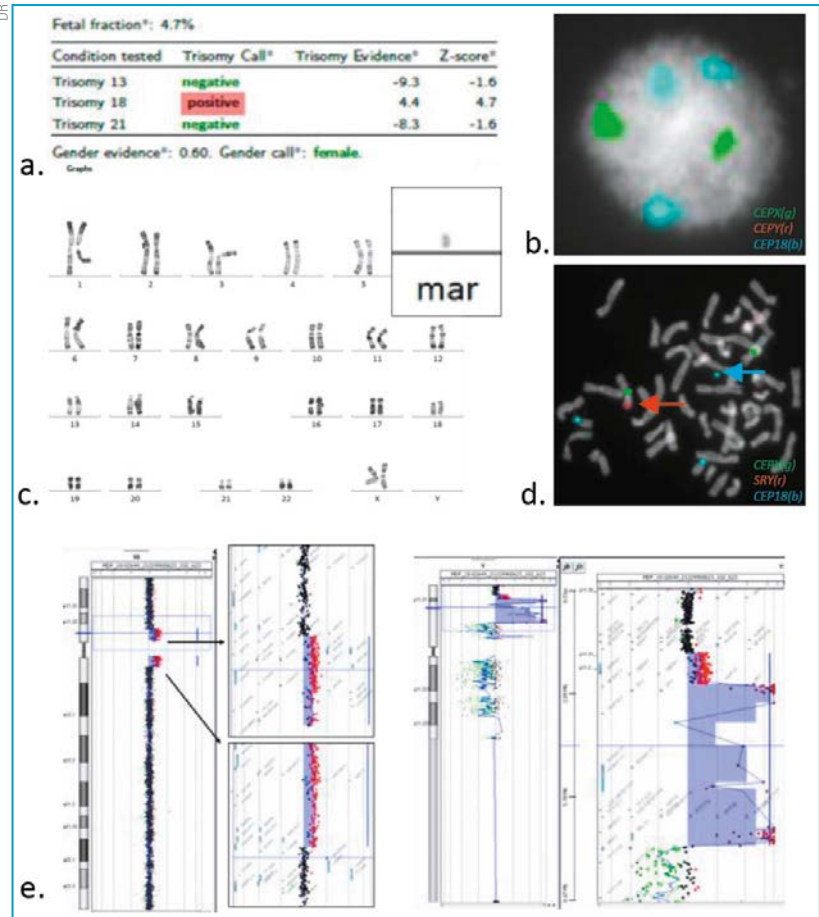


Figure 1 : Résultats des explorations cytogénétiques prénatales

- a. DPNI sur sang maternel (Clorigo, Multiplicom). Résultat : trisomie 18 chez un fœtus féminin.
- b. Analyses de FISH réalisées sur un prélèvement de liquide amniotique non cultivé, sonde centromérique de chromosome 18 (bleue), sonde centromérique de chromosome X (vert) et de chromosome Y probe (rouge). Résultat : trisomie 18 chez un fœtus féminin.
- c. Caryotype en bande R, à partir de liquide amniotique cultivé. Résultat : sSMC en mosaïque dans environ 85 % des cellules analysées (mos47, XX, + mar [14]/46, XX [2]).
- d. Analyses par FISH, à partir de cellules amniotiques cultivées, en utilisant une sonde spécifique du locus SRY (rouge), une sonde centromérique du chromosome X (vert) et une sonde centromérique du chromosome 18 (bleu). Résultats : confirmation que le sSMC dérive du chromosome 18, et présence d'une insertion du locus SRY sur l'un des chromosomes X.
- e. CGH-array (Agilent, 180K) à partir de cellules amniotiques cultivées. Résultats : grande duplication du chromosome 18 (chr18 : 12,099,350-20,950,231 ; hg19), insertion du locus SRY en Yp11.31p11.2 (chrY : 26,50,450-7,117,110 ; hg19).



**Drs Kevin CASSINARI,
Pascal CHAMBON,
Géraldine JOLY
HELAS, Nathalie
LE MEUR, Juliette
COURSIMAUULT,
département de
Génétique, CHU de
Rouen, Centre normand
de Génomique
et de Médecine
personnalisée, Inserm,
université de Rouen
et CHU de Rouen.**

jumeau évanescent^{5,6}. Le développement de la technique de séquençage à haut débit dans le cadre du DPNI mais aussi l'élargissement de ses indications, ont bouleversé le dépistage prénatal des aneuploïdies. La technique est fiable et précise, précoce, offrant un résultat dans de courts délais et diminuant le nombre de gestes invasifs. Le nombre de faux positifs identifiés, faible mais non négligeable, notamment par la présence des mosaïques placentaires (30 % des faux positifs), souligne la nécessité d'effectuer une confirmation diagnostique invasive pour préciser le conseil génétique.