

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 16 octobre 2024
Par Madame Emeline Gernez**

**Dépistage des aneuploïdies fœtales : les marqueurs sériques maternels
atypiquement bas sont ils une indication de DPNI ?**

Membres du jury :

Président : Monsieur le Professeur Thierry Brousseau, PU-PH, CHU de Lille

Directeur : Monsieur le Docteur Gilles Renom, PH, CHU de Lille

Assesseur(s) :

Madame le Professeur Claire-Marie Dhaenens, PU-PH, CHU de Lille
Monsieur le Docteur Pascal Vaast, PH, CHU de Lille

Membre(s) extérieur(s) : Madame le Docteur Corinne Sault, Eurofins-Biomnis

Faculté de Pharmacie de Lille

3 rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 – 📠 03.20.96.43.64

<https://pharmacie.univ-lille.fr>

Université de Lille

Président
Premier Vice-président
Vice-présidente Formation
Vice-président Recherche
Vice-président Ressources humaines
Directrice Générale des Services

Régis BORDET
Etienne PEYRAT
Corinne ROBACZEWSKI
Olivier COLOT
Bertrand DÉCAUDIN
Anne-Valérie CHIRIS-FABRE

UFR3S

Doyen	Dominique LACROIX
Premier Vice-Doyen, Vice-Doyen RH, SI et Qualité	Hervé HUBERT
Vice-Doyenne Recherche	Karine FAURE
Vice-Doyen Finances et Patrimoine	Damien CUNY
Vice-Doyen International	Vincent DERAMECOURT
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires	Sébastien D'HARANCY
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie	Caroline LANIER
Vice-Doyen Territoire-Partenariats	Thomas MORGENROTH
Vice-Doyen Santé numérique et Communication	Vincent SOBANSKI
Vice-Doyenne Vie de Campus	Anne-Laure BARBOTIN
Vice-Doyen étudiant	Valentin ROUSSEL

Faculté de Pharmacie

Doyen	Delphine ALLORGE
Premier Assesseur et	
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement	Anne GARAT
Assesseur à la Vie de la Faculté et	
Assesseur aux Ressources et Personnels	Emmanuelle LIPKA
Responsable des Services	Cyrille PORTA
Représentant étudiant	Honoré GUISE
Chargé de mission 1er cycle	Philippe GERVOIS
Chargée de mission 2eme cycle	Héloïse HENRY
Chargé de mission Accompagnement et Formation à la Recherche	Nicolas WILLAND
Chargé de mission Relations Internationales	Christophe FURMAN
Chargée de Mission Qualité	Marie-Françoise ODOU
Chargé de mission dossier HCERES	Réjane LESTRELIN

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81

Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BERLARBI	Karim	Physiologie	86
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bioinorganique	85
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie	86
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86

M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81

Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82
-----	------	-----------------	---------------------------	----

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie	87
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
Mme	BOU KARROUM	Nour	Chimie bioinorganique	
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FRULEUX	Alexandre	Sciences végétales et fongiques	
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86

M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	LIBERELLE	Maxime	Biophysique - RMN	
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MENETREY	Quentin	Bactériologie - Virologie	
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85

Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	ROGEL	Anne	Immunologie	
M.	ROSA	Mickaël	Hématologie	
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mme	KUBIK	Laurence	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	COUSEIN	Etienne	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BOUDRY	Augustin	Biomathématiques	
Mme	DERAMOUDT	Laure	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
Mme	GILLIOT	Sixtine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
M.	GISH	Alexandr	Toxicologie et Santé publique	
Mme	NEGRIER	Laura	Chimie analytique	

Hospitalo-Universitaire (PHU)

	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DESVAGES	Maximilien	Hématologie	
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	BERNARD	Lucie	Physiologie	
Mme	BARBIER	Emeline	Toxicologie	
Mme	COMAPGNE	Nina	Chimie Organique	

Mme	COULON	Audrey	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	DUFOSSEZ	Robin	Chimie physique	
Mme	KOUAGOU	Yolène	Sciences végétales et fongiques	
M.	MACKIN MOHAMOUR	Synthia	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	NDIAYE-BOIDIN	Maguette	Anglais
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

Remerciements

A mon président de jury,

Professeur Thierry Brousseau,

Vous me faites l'honneur de présider le jury de cette thèse. Je suis profondément reconnaissante pour votre présence lors de cette étape importante de mon parcours.

A mon directeur de thèse,

Docteur Gilles Renom,

Merci pour votre accompagnement, votre soutien et votre grande sympathie tout au long de ce travail. Votre transmission de savoir, ainsi que votre aide précieuse, m'ont énormément aidée et ont été déterminantes dans la réussite de cette thèse. C'est également un plaisir de venir travailler au laboratoire de dépistage, où l'ambiance bienveillante et le travail très intéressant et enrichissant sont des sources de grande motivation au quotidien.

A mes juges,

Professeur Claire-Marie Dhaenens,

Je vous remercie pour votre accueil chaleureux au sein du service de Génopathies, vos conseils durant mon parcours d'interne, ainsi que pour votre bienveillance constante qui m'a permis de progresser sereinement.

Docteur Corinne Sault,

Je tiens à vous remercier pour votre aide précieuse et vos réponses immédiates à mes requêtes et sollicitations. Vous avez grandement contribué à rendre ce travail de thèse plus intéressant et enrichissant.

Docteur Pascal Vaast,

Je vous suis très reconnaissante d'avoir accepté de juger ma thèse. Votre point de vue reste indispensable pour parfaire l'aspect clinico-biologique de ce travail. Merci pour votre sympathie et votre bienveillance.

A ma famille et amis, merci d'avoir été là, de près ou de loin, pour m'encourager, me soutenir et me donner des moments de répit essentiels. Vous avez tous joué un rôle important dans mon parcours, et je vous en suis infiniment reconnaissante.

Maman et Papa, merci infiniment de m'avoir soutenue tout au long de mes études. Votre amour et vos encouragements ont été une grande source de motivation. Vous m'avez offert un environnement de travail optimal et avez toujours cru en moi. Je vous en serai éternellement reconnaissante.

Mémé, merci du fond du cœur pour tout. Tu es comme une seconde mère pour moi. Ta sagesse, tes conseils et ta foi en moi m'ont constamment encouragée à aller de l'avant. Aujourd'hui, en passant ma thèse, je réalise à quel point je te dois beaucoup.

Parrain, ton courage et ta force ont éveillé en moi une passion profonde pour le domaine médical et ont été une immense source d'inspiration. Je suis très fière de toi et de Tata, de votre résilience et du soutien que vous m'avez toujours témoigné.

Kevin et Eloïse, vos moments de légèreté et vos « bêtises » m'ont permis de décompresser et de garder le sourire à travers la rigueur de mes études. Je suis heureuse de vous avoir eus à mes côtés dans cette aventure.

Dorian, tu as d'abord été mon externe, puis tu es devenu un véritable ami sur lequel je peux compter. Merci pour tous les bons moments que nous avons partagés durant mon internat. Ton soutien et ton amitié ont été d'une grande aide tout au long de ce parcours.

Angélique, ma sœur de cœur, merci d'avoir accepté les sacrifices que mes études imposaient. Tu as toujours été là pour moi, et je suis extrêmement fière d'avoir toujours ma meilleure amie à mes côtés. Malgré les défis, nous sommes toujours aussi proches, et cela compte énormément pour moi.

À mes adorables boules de poils, Minnie, Cannelle, Maurice, Mercedes et Pumba, merci pour vos câlins et moments de réconfort tout au long de mes études. Vos petites frimousses ont égayé mes journées et rendu ce parcours bien plus doux.

A mes collègues, comme le dit si bien le proverbe, « seul on va plus vite, ensemble on va plus loin ». Je tiens à exprimer ma profonde gratitude à chacun d'entre vous pour avoir rendu ce parcours plus enrichissant et agréable.

Un grand merci à mes co-internes qui ont fait de cet internat une expérience inoubliable. Ensemble, nous avons beaucoup appris et partagé des moments précieux de rire et de complicité. Un merci particulier à Wissal, Joan, Manon, Pauline, Laura, Denys, Ronny, Marc, Nico, Ilyes et Amine : il est rare de croiser des personnes aussi bienveillantes et solidaires, et je suis chanceuse de vous avoir eus à mes côtés dans cette aventure. Votre présence et votre amitié ont été des rayons de soleil. Je garderai en mémoire tous ces souvenirs joyeux.

Estelle, merci infiniment pour ta sympathie et ton soutien. J'apprécies beaucoup de travailler à tes côtés. Aux techniciens du dépistage : Lilia, Hélène, Stéphanie, Eloïse, Wassila, Valérie, Dorian, Jérémy et Benjamin ; un immense merci pour votre accueil chaleureux qui m'a permis de m'intégrer rapidement et de me sentir pleinement à ma place au sein de l'équipe. Vous avez tous contribué à créer une atmosphère de travail positive, et je suis reconnaissante de faire partie d'un groupe aussi dynamique et accueillant.

Laura et Clarence, merci pour tous les bons moments partagés. Votre bonne humeur au quotidien apporte une énergie positive qui rend le travail beaucoup plus agréable. Ensemble, nous formons vraiment une équipe de « super nanas », prêtes à relever tous les défis ! Au-delà du travail, vous êtes devenues de véritables confidentes, et je vous remercie pour tout ce soutien.

Isabelle, tu m'inspires énormément. Merci pour tous les conseils que tu m'as donnés durant mon internat et pour tout ce que tu m'as appris. Ta passion et ton expertise sont des modèles à suivre, j'espère sincèrement devenir une aussi bonne biologiste que toi.

Guillaume, tu m'as énormément appris et offert de nombreuses opportunités qui ont renforcé mon épanouissement professionnel et m'ont permis de me dépasser. Tu m'as guidé dans l'élaboration de jolis posters et m'as aidé à rédiger mes premiers articles, des compétences qui se sont avérées précieuses dans mon parcours. Merci pour tout.

Table des matières

I. INTRODUCTION	16
1. LA TRISOMIE 21.....	16
1.1. Généralités.....	16
1.2. Historique.....	16
1.3. Etiologies.....	17
1.4. Caractéristiques phénotypiques.....	21
1.5. Complications.....	22
1.6. Traitement.....	22
1.7. Pourquoi dépister la trisomie 21 ?.....	22
2. DEPISTAGE PRENATAL DE LA TRISOMIE 21 EN FRANCE.....	23
2.1. Information aux patientes.....	23
2.2. Calcul du risque de trisomie 21.....	24
2.3. Conduite à tenir en fonction du risque calculé.....	30
3. MSM ATYPIQUES.....	34
4. BUT DU TRAVAIL.....	38
II. MATERIELS ET METHODES	40
1. CONCEPTION DE L'ETUDE	40
2. POPULATION ETUDIEE.....	40
2.1. Critères d'inclusion et d'exclusion.....	40
2.2. Données collectées.....	41
3. METHODES ANALYTIQUES.....	42
3.1. Dosage de β hCG et PAPP-A.....	42
3.2. Calcul de risque.....	42
3.3. DPNI.....	43
4. ANALYSE DES DONNEES.....	43
III. RESULTATS	45
1. DESCRIPTION DE LA COHORTE.....	45
1.1. Description globale.....	45
1.2. Résultats du DPNI.....	46
1.3. Répartition des profils de MSM.....	47
2. PERFORMANCE DU DPNI POUR LE SEUIL ACTUEL DE 0,25 MOM.....	48
3. PERFORMANCES DU DPNI EN FONCTION DU SEUIL.....	49
4. INTERET D'UN CALCUL DE RISQUE SPECIFIQUE EN CAS DE MSM ATYPIQUE.....	50

IV. DISCUSSION	52
1. LES MSM ATYPIQUES NE CONCERNENT QU'UN FAIBLE NOMBRE DE PATIENTES.....	52
2. LES RECOMMANDATIONS SUR LES MSM ATYPIQUEMENT BAS PEUVENT ETRE OPTIMISEES	53
2.1. <i>Le dépistage de la T18 par les MSM présente un réel intérêt</i>	<i>53</i>
2.2. <i>Le seuil de 0,25 MoM peut être rediscuté.....</i>	<i>54</i>
2.3. <i>Un calcul de risque personnalisé de T18 peut être introduit dans les pratiques courantes</i>	<i>55</i>
2.4. <i>L'utilisation d'un calcul de risque de T13 est discutée</i>	<i>56</i>
V. CONCLUSION.....	58
VI. REFERENCES	60

Abréviations

T21	Trisomie 21
CPDPN	Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal
MSM	Marqueur(s) sérique(s) maternel(s)
CN	Clarté Nucale
HAS	Haute Autorité de Santé
MoM	Multiple of the Median
hCG	Gonadotrophine chorionique humaine
PAPP-A	Pregnancy associated plasma protein A
AFP	Alpha foetoprotéine
RCIU	Retard de croissance <i>in utero</i>
T18	Trisomie 18
SAE	Signe(s) d'appel(s) échographique(s)
DPNI / ADNlc	Dépistage prénatal non invasif / ADN libre circulant
NGS	Next Generation Sequencing
IMG	Interruption médicale de grossesse
T13	Trisomie 13
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
MFIU	Mort fœtale <i>in utero</i>
SA	Semaine(s) d'amménorrhée
CPAM	Caisse primaire d'assurance maladie
ABA	Association des Biologistes Agréés pour le dépistage de la trisomie 21

I. Introduction

1. La trisomie 21

1.1. Généralités

La trisomie 21 (T21), également connue sous le nom de syndrome de Down, est l'aneuploïdie (anomalie du nombre de chromosome) associée à une déficience intellectuelle la plus fréquente dans le monde. La prévalence, constante dans toutes les populations et tous les groupes socioéconomiques, est d'une grosseur sur 800 (1). Chez les sujets atteints, une partie ou la totalité des cellules comportent un chromosome 21 surnuméraire.

1.2. Historique

Si la première description clinique est faite par un médecin français Jean-Etienne Esquirol en 1838, c'est en 1866 que le médecin britannique John Langdon Down identifie ce syndrome : en étudiant des enfants atteints de déficience intellectuelle, il distingue un groupe présentant des caractéristiques physiques communes distinctes des autres enfants, en les qualifiant de « mongoles », en raison de la forme de leurs yeux, qui lui rappelait l'apparence des personnes originaires de Mongolie (2). Ce syndrome est alors appelé mongolisme jusqu'au début du 20^{ème} siècle, mais ce terme, inapproprié, est remplacé en 1909 par "Syndrome de Down" par l'Académie de Médecine. En 1959, les chercheurs français Marthe Gautier, Jérôme Lejeune et Raymond Turpin font une découverte majeure en caractérisant la cause génétique de ce syndrome, à savoir la présence d'un chromosome 21 surnuméraire (3). C'est la première fois dans l'histoire de la médecine qu'un lien est établi entre un retard mental et une anomalie chromosomique. En 2000, le chromosome 21 est séquencé en totalité (4).

1.3. Etiologies

1.3.1. Trisomie 21 libre et homogène

Dans la grande majorité des cas (environ 96%), il s'agit d'une T21 libre, complète et homogène (1). Le chromosome 21 surnuméraire est alors présent libre et complet puisque dans toutes les cellules de l'organisme. Le mécanisme impliqué est une non-disjonction au cours de la méiose I (**Figure 1**) ou II (**Figure 2**), entraînant alors une erreur de répartition des chromosomes. Dans 95% des cas, la non-disjonction est d'origine maternelle. La non-disjonction méiotique est un phénomène fréquent, mais résolu la plupart du temps par l'éjection du chromosome surnuméraire lors des premières étapes suivant la fécondation ou plus tardivement par l'élimination précoce de l'embryon trisomique (5).

1.3.2. Trisomie 21 par translocation

Dans 3-4% des cas, il s'agit d'une trisomie par translocation (1) : suite à des cassures ayant eu lieu sur deux chromosomes, le chromosome 21 fusionne sur un autre chromosome. Ces translocations surviennent le plus souvent *de novo*, représentant des événements sporadiques sans risque particulier de récurrence. Plus rarement, elles sont héritées, ce qui entraîne un risque élevé de récurrence dans la descendance.

Translocation robertsonienne

La translocation robertsonienne résulte de la fusion centromérique de deux chromosomes acrocentriques (13, 14, 15, 21 ou 22). Un chromosome est dit acrocentrique lorsque son centromère est situé très près d'une extrémité, donnant lieu à des bras chromosomiques de longueur très inégale. Cette translocation conduit à la formation d'un chromosome dérivé portant un centromère et les deux bras longs des chromosomes acrocentriques, tandis qu'un autre chromosome portera les deux bras courts des chromosomes acrocentriques, ce dernier chromosome étant généralement perdu lors des divisions cellulaires ultérieures. En fonction de la ségrégation en méiose I, la translocation peut mener à un zygote porteur d'une T21.

Translocation réciproque

La translocation réciproque résulte de l'échange de fragments chromosomiques entre deux chromosomes non homologues. Lorsqu'un chromosome 21 est impliqué dans ces translocations, le déséquilibre qui en résulte peut conduire, selon son type, à une trisomie 21 complète ou partielle.

1.3.3. Trisomie 21 en mosaïque

Dans 1-2% des cas, il s'agit d'une trisomie en mosaïque (1) : le patient est ainsi porteur à la fois de cellules comportant un caryotype normal (46 chromosomes) et de cellules comportant un caryotype trisomique (47 chromosomes). La proportion de cellules saines et pathologiques varie en fonction des individus, la clinique est généralement moins sévère que dans la forme homogène.

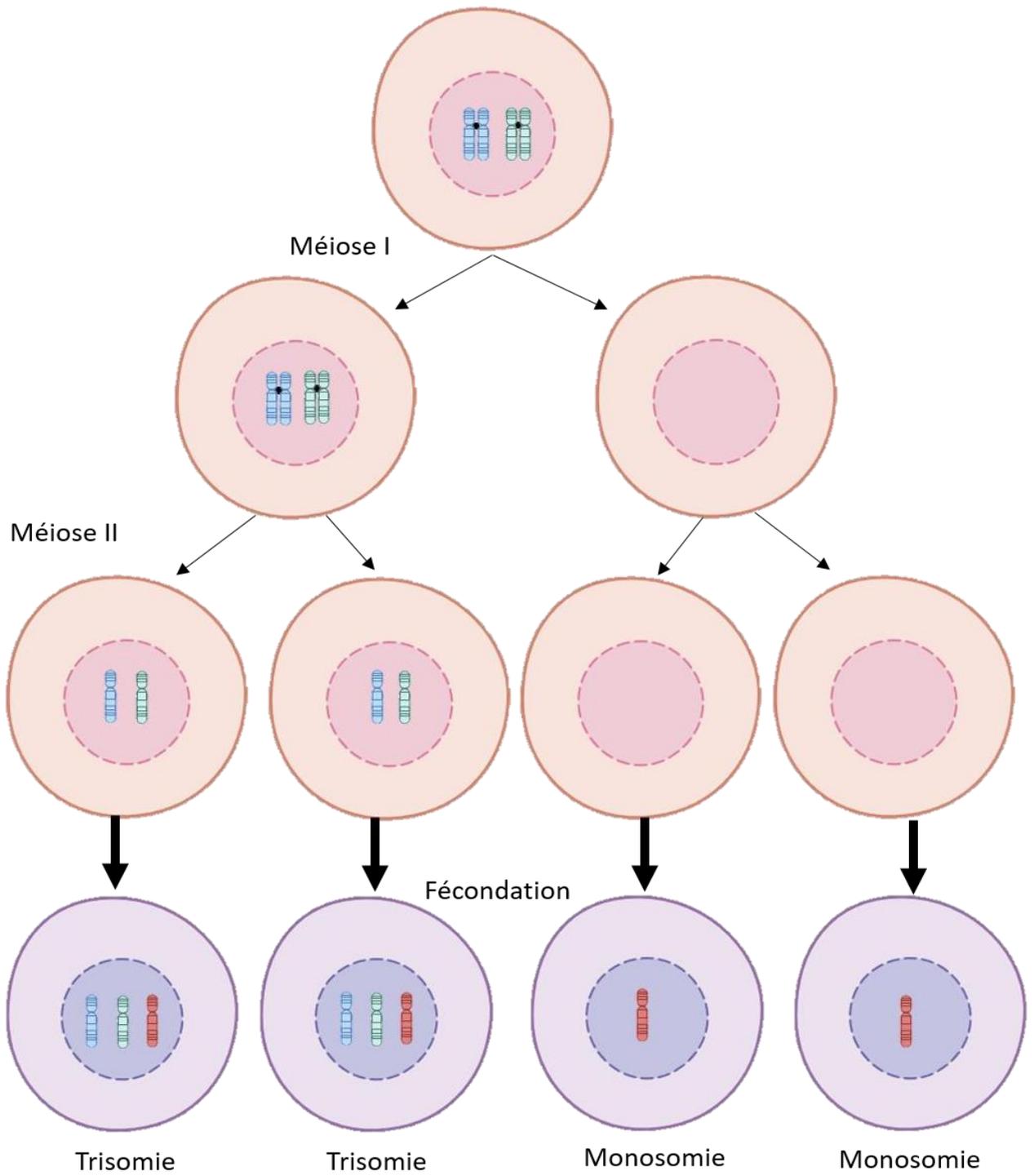


Figure 1 – Conséquences d'une non-disjonction méiotique au cours de la méiose I

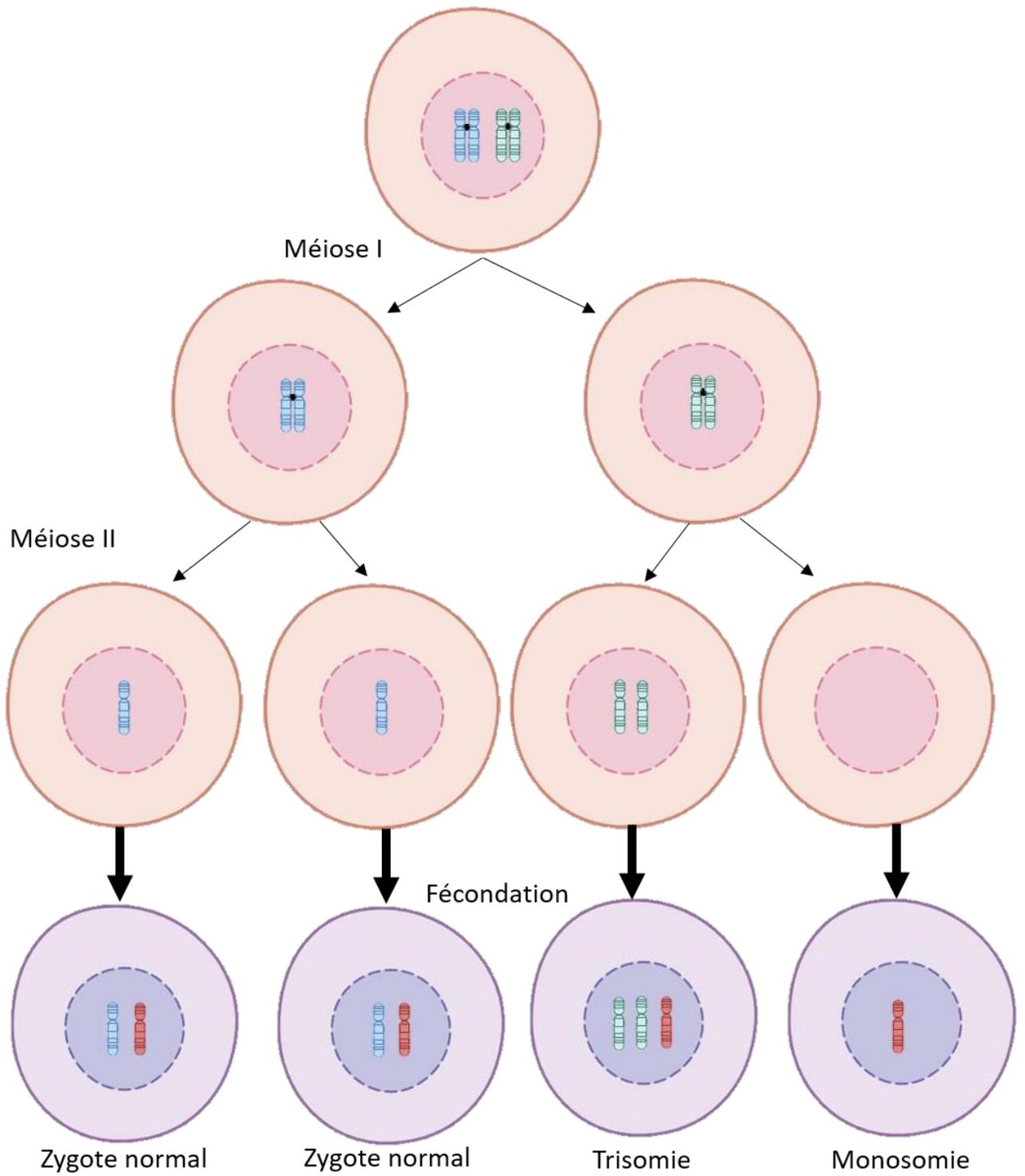


Figure 2 – Conséquences d'une non-disjonction méiotique au cours de la méiose II

1.4. Caractéristiques phénotypiques

Les individus atteints de T21 présentent de manière constante un syndrome dysmorphique particulier (6) :

- Caractéristiques faciales : obliquité des fentes palpébrales, épicanthus, arête nasale plate, petite bouche avec macroglossie ;
- Crâne : brachycéphalie ;
- Mains : pli palmaire transversal unique, clinodactylie du 5e doigt ;
- Pieds : espace accru entre le gros orteil et les autres orteils, plante des pieds plate ;
- Morphotype général : petite taille, hypotonie musculaire, hyperflexibilité.
- Caractéristiques osseuses : présence fréquente d'os longs courts, tels que les fémurs et les humérus, ce qui contribue à la petite taille globale des individus atteints ; retard de croissance osseuse observable dès l'enfance et souvent associé à une densité osseuse réduite.

Dans 50% des cas, des malformations viscérales sont présentes, les malformations cardiaques étant majoritaires. Les cardiopathies les plus fréquemment retrouvées sont les communications auriculo-ventriculaires et interventriculaires. Chez moins de 10% des sujets atteints, on retrouve des malformations du tube digestif tels que l'atrésie duodénale. Environ 1 à 2 % des patients présentent une cataracte congénitale (7). Beaucoup de ces malformations sont objectivables lors du suivi échographique de la femme enceinte et peuvent permettre de poser un diagnostic anténatal.

Cependant, la caractéristique la plus marquante et la plus impactante de la T21 est l'atteinte cognitive, qui est systématique et constitue l'élément central de la gravité du syndrome (8). Elle se manifeste principalement par une déficience intellectuelle d'intensité variable, allant de légère à sévère, et entraîne des difficultés importantes dans le développement de l'autonomie, de l'apprentissage et de la communication. Cette déficience cognitive a un impact profond sur la qualité de vie des individus atteints et nécessite souvent des interventions éducatives et thérapeutiques tout au long de leur vie pour optimiser leur potentiel d'indépendance et d'intégration sociale.

1.5. Complications

Les sujets trisomiques présentent un risque accru de développer certaines pathologies auto-immunes comme la maladie coéliqua, le diabète et l'hypothyroïdie (9), mais aussi certaines hémopathies comme les leucémies aigües (10). Ils sont également à risque de syndrome d'apnée du sommeil, d'épilepsie, de troubles de l'audition et/ou de vision, d'infections récurrentes notamment les otites moyennes aiguës, de troubles de l'anxiété, et de signes précoces de déclin cognitif à partir de 35 à 40 ans avec un risque plus élevé de développer une maladie d'Alzheimer par rapport à la population générale.

1.6. Traitement

A ce jour, il n'existe pas de traitement spécifique de la T21. Cependant, depuis les années 2010, de nombreux essais pré-cliniques et cliniques ont été initiés afin d'améliorer la prise en charge des patients. La majorité des traitements étudiés sont pharmacologiques, agissant sur les neurotransmetteurs et permettant un traitement symptomatique des troubles cognitifs associés à la T21. Des traitements innovants sont également à l'étude, incluant des approches visant à l'inactivation du chromosome surnuméraire ou à la modulation de l'expression de certains gènes spécifiques du chromosome 21 via l'édition génique (CRISPR-Cas9) ou l'utilisation de microARN. De plus, des techniques non invasives de stimulation cérébrale émergent pour le traitement des déficiences intellectuelles (11). Récemment, une nouvelle piste thérapeutique basée sur la restauration des niveaux physiologiques de l'hormone GnRH a montré des résultats très encourageant pour traiter les déficits cognitifs associés à la trisomie 21 (12).

1.7. Pourquoi dépister la trisomie 21 ?

La première justification de ce dépistage est que la T21 est une condition grave et fréquente. Par ailleurs, le principal facteur de risque survenue de T21 est l'âge maternel : en effet, plus celui-ci augmente, plus le risque de trisomie 21 s'accroît, probablement en raison d'une fréquence plus élevée d'erreurs lors de la gamétogenèse maternelle avec l'âge. Or, depuis quelques années, l'âge moyen de la grossesse augmente. Plusieurs facteurs y contribuent, notamment l'allongement de la durée des études universitaires et

l'évolution des normes sociales et culturelles. Ainsi, l'âge moyen des grossesses s'élève actuellement à 31 ans en France, rendant le risque d'aneuploïdie plus important.

Le diagnostic prénatal de la trisomie 21 repose sur des procédures invasives, comportant un risque de perte fœtale. De plus, les laboratoires de cytogénétique sont en nombre insuffisant pour permettre la réalisation d'un caryotype pour toutes les femmes enceintes. En conséquence, un diagnostic systématique de la trisomie 21 n'est pas envisageable, ce qui a conduit à la mise en place d'un dépistage. Toutefois, ce dépistage a soulevé des questions éthiques complexes, ayant entraîné la création des Centres Pluridisciplinaires de Diagnostic Prénatal (CPDPN). En effet, la T21 est une pathologie incurable d'une suffisante gravité pour justifier une interruption médicale de grossesse, comme l'autorise la loi n° 75-17 du 17 janvier 1975 relative à l'interruption volontaire de grossesse (13). Ainsi, les femmes enceintes dont le fœtus est diagnostiqué porteur de la T21 peuvent ainsi choisir de poursuivre la grossesse ou alors de l'interrompre médicalement. En France, 96% des grossesses dépistées avec une T21 sont interrompues (14).

2. Dépistage prénatal de la trisomie 21 en France

2.1. Information aux patientes

La législation actuelle prévoit que toutes les femmes enceintes soient informées de la possibilité de réaliser un dépistage prénatal de la T21. Cette information, fournie par le médecin, l'échographiste ou la sage-femme qui prend en charge la grossesse, est cruciale pour permettre aux patientes de prendre des décisions éclairées concernant leur grossesse. Conformément aux articles L1111-4 et R4127-35 du Code de la Santé Publique (15,16), l'information médicale se doit d'être « claire, loyale et appropriée » afin que les patientes puissent fournir un consentement « libre et éclairé ». Il est essentiel que les patientes soient pleinement informées non seulement des avantages et des limites des différentes méthodes de dépistage de la T21, mais aussi des implications d'un résultat positif ou négatif pour la suite de la prise en charge de leur grossesse. De plus, il est nécessaire que l'information délivrée soit adaptée au niveau de compréhension de la patiente, en tenant compte de son contexte culturel et de son niveau d'éducation, et

non directive, afin qu'elle puisse faire un choix éclairé à chaque étape du dépistage et, le cas échéant, du diagnostic.

2.2. Calcul du risque de trisomie 21

Le dépistage biochimique de la T21 vise à fournir à chaque femme enceinte, au moment de la prise de sang, un risque individuel de T21.

Pour cela, un calcul est réalisé en prenant en compte tout d'abord le risque universel de T21 associé à l'âge maternel. Ensuite, ce risque de base est pondéré par le dosage biochimique des marqueurs sériques maternels (MSM) ainsi que la mesure échographique de la clarté nucale (CN) du fœtus. Les quantités des marqueurs biochimiques sécrétés varient en fonction de l'âge gestationnel, tout comme la CN. Ainsi, pour remédier à ces variations et assurer une normalisation entre les laboratoires et les méthodes, les MSM et la CN sont exprimés en MoM (multiples of median) (17). Le MoM représente le ratio entre la valeur mesurée et la valeur médiane du paramètre dans une grossesse normale, au même âge gestationnel. L'expression en MoM permet donc de simplifier l'interprétation des résultats. Une valeur de 1 MoM est normale, une valeur de 2 MoM indique une concentration deux fois supérieure à la médiane, et une valeur de 0,50 MoM indique une concentration réduite de moitié par rapport à la médiane. Des facteurs correctifs qui influent sur les concentrations des MSM sont également pris en compte, notamment le poids, le statut tabagique, l'origine géographique, ... L'expression en MoM permet ainsi d'évaluer le risque de T21 de manière plus précise et surtout individuelle en prenant en compte l'ensemble des caractéristiques de la patiente.

Le principe du calcul consiste à multiplier le risque lié à l'âge maternel par un rapport de probabilité (Likelihood Ratio ou LR) obtenu à partir des courbes de distributions des concentrations de chaque marqueur observés dans les grossesses normales et les grossesses avec T21. Ce LR est le rapport des hauteurs de distributions considérées comme gaussiennes pour les grossesses affectées et non affectées en regard de la concentration mesurée et exprimée en MoM (**Figure 3**). Ainsi, une clarté nucale anormalement élevée ou un taux anormal de marqueurs sériques se traduit par un LR élevé, augmentant ainsi le risque de base. Le risque final de T21 est déterminé en multipliant le risque de base lié à l'âge par les LR obtenus avec les MSM et la CN. Ce

risque est exprimé sous forme de ratio (par exemple, 1/500), et conditionnera la suite du suivi de la grossesse.

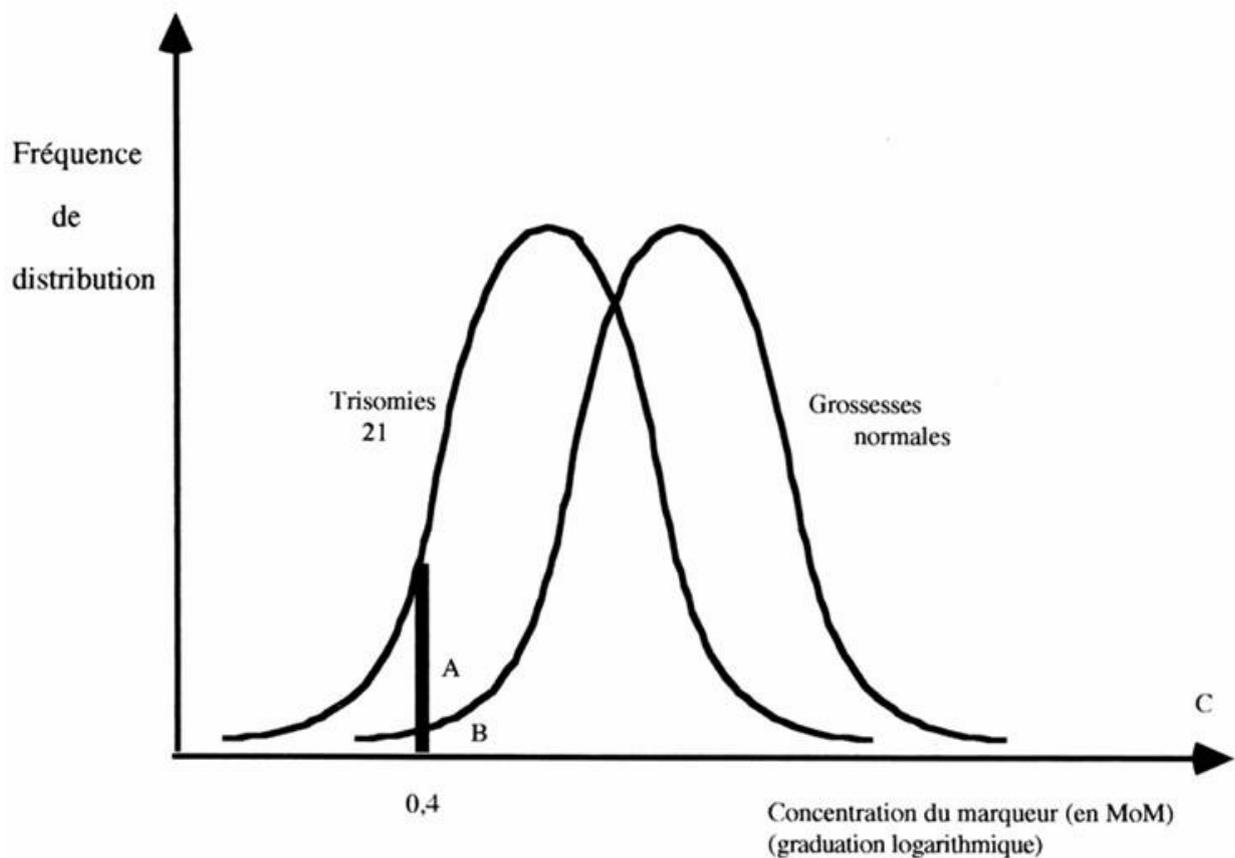


Figure 3 – Distribution des valeurs de concentration d'un marqueur sur des grossesses affectées versus non affectées – Cahier de Formation de Biologie Médicale (18)

2.2.1. Age maternel

L'âge maternel demeure le facteur de risque le majeur de survenue de T21. Le risque est de 1/1600 à 20 ans, 1/900 à 30 ans, 1/380 à 35 ans, et 1/20 à 45 ans. Ceci est lié à l'augmentation des erreurs génétiques lors de la gamétogenèse, avec probablement une fréquence plus élevée des non-disjonctions méiotiques avec l'âge.

Cependant, l'âge maternel est insuffisant comme seul marqueur dans le dépistage de la T21. En effet, avant 1997, celui-ci n'était proposé qu'aux femmes de plus de 35 ans et ne permettait de dépister que 30% des fœtus porteurs de l'aneuploïdie. En y associant d'autres facteurs tels que les MSM et la CN, un calcul de risque individualisé est devenu possible. En 1997, un comité de suivi a été créé dans le but d'évaluer la mise en œuvre

et la prise en charge du diagnostic prénatal de la T21 à l'aide des marqueurs sériques maternels du deuxième trimestre (β hCG ou hCG totale, AFP, +/- estriol non conjugué) (19). En 2007, la HAS a recommandé le dépistage combiné du premier trimestre comme méthode de référence en utilisant la mesure de la CN, l'âge maternel et les MSM du premier trimestre (PAPP-A et β hCG) (20), dépistage institué par l'arrêté de loi du 23 juin 2009 (21) et toujours en vigueur depuis.

2.2.2. Clarté nucale

La CN désigne la mesure de l'espace anéchogène situé à l'arrière du cou du fœtus pendant le premier trimestre de grossesse, entre la peau et la colonne vertébrale (**Figure 4**). Une CN anormalement élevée est associée à un risque accru d'anomalies chromosomiques, notamment de T21. Il s'agit d'ailleurs du marqueur le plus discriminant dans le calcul de risque de T21 au premier trimestre (17). La mesure de la CN est délicate car elle dépend de l'expérience de l'opérateur, surtout au vu de la petite taille de la mesure (de l'ordre du mm), mais également de la position du fœtus et de l'échogénicité propre de la patiente. De plus, les échographistes sont aidés dans leur pratique par le calcul du score de Herman qui permet d'évaluer la qualité des clichés échographiques et d'accepter ou non la mesure de CN dans le cadre du calcul de risque de T21. Afin de garantir la fiabilité et la précision de cette mesure, un système de qualité rigoureux a été mis en place. Les réseaux de périnatalité sont chargés de référencer et de suivre les échographistes, qui doivent être agréés pour effectuer cette mesure.

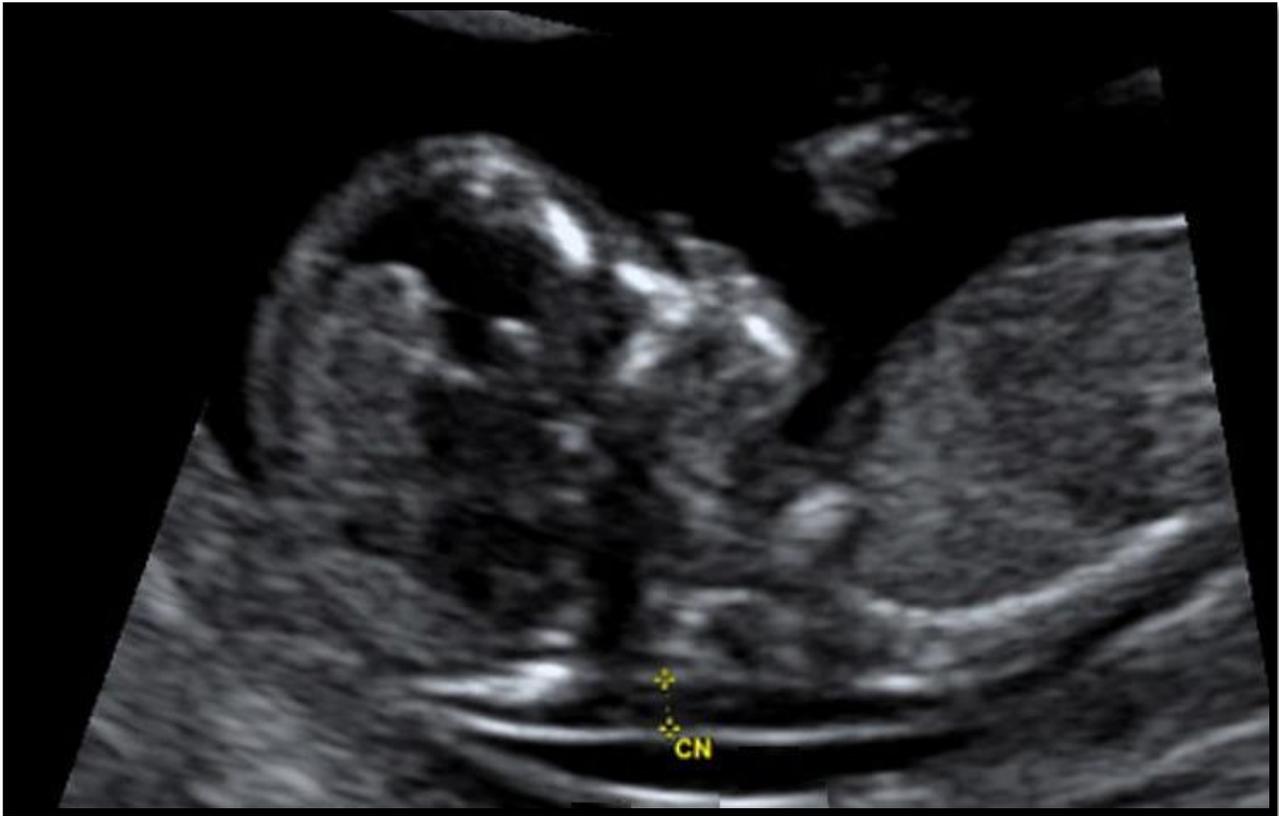


Figure 4 – Echographie fœtale du premier trimestre avec mesure de la clarté nucale (CN)

2.2.3. Les marqueurs sériques maternels du premier trimestre

Définition

Les MSM sont des substances sécrétées par le placenta ou le fœtus et dont le taux est mesuré dans le sang maternel. Le dépistage sérique peut être effectué légalement de la 11^e semaine d'aménorrhée (SA) jusqu'à 17 SA + 6 jours, et théoriquement jusqu'à la 35^e SA, permettant ainsi un dépistage au premier, deuxième, voire troisième trimestre de la grossesse. Il est toutefois préférable de le réaliser au premier trimestre, non seulement pour assurer une prise en charge précoce de la patiente, mais aussi pour obtenir un calcul de risque plus précis. Les MSM utilisés au premier trimestre sont la β hCG et la PAPP-A. Le calcul de risque de T21 peut être calculé au second trimestre mais en excluant la clarté nucale, ce qui peut entraîner un nombre accru de résultats faussement positifs. Toutefois, dans des situations particulières telles qu'une datation tardive, il est envisageable de calculer le risque de T21 à partir des MSM mesurés au deuxième

trimestre : dans ce cas, les MSM dosés sont l'hCG (sous unité β ou hCG totale), l' α -foetoprotéine (AFP) et éventuellement l'estriol non conjugué.

Gonadotrophine chorionique humaine (hCG)

La gonadotrophine chorionique humaine (hCG) est une glycoprotéine dimérique appartenant à la famille des gonadotrophines. Elle est synthétisée dans le placenta par les trophoblastes villeux et extra villeux. L'hCG assume un rôle crucial au cours de la grossesse en prenant le relais de la LH durant le premier trimestre. Sa sécrétion permet le maintien du corps jaune qui sécrète la 17-OH-progestérone et la progestérone. Ces hormones contribuent à maintenir la quiescence du myomètre, assurant ainsi la pérennité de la grossesse jusqu'à ce que le placenta soit en mesure d'assurer de manière autonome la production de progestérone (22).

La hCG comporte deux sous-unités, une sous-unité alpha commune à certaines autres hormones telles que la FSH et la LH, et une sous-unité beta spécifique, lui conférant ainsi sa spécificité d'action. La concentration de hCG augmente jusqu'à la 9-10e SA puis diminue avec une stabilisation à 20 SA.

En cas de T21, on observe un turnover placentaire anormal et une insuffisance des syncytiotrophoblastes, entraînant une augmentation de l'hCG par rétrocontrôle. L'intérêt du dosage de l'hCG au 2e trimestre pour dépister la trisomie 21 a été décrit pour la première fois en 1987 (23), suivi par l'intérêt de la β hCG (24). La β hCG est utilisable pour le dépistage au premier et au deuxième trimestre de grossesse, mais la hCG totale n'est utilisable qu'au deuxième trimestre.

Des concentrations sériques élevées de (β)hCG peuvent être retrouvées dans plusieurs conditions (25) :

- Une T21 (valeur médiane aux alentours des 2 MoM (26))
- Un dysfonctionnement placentaire : retard de croissance intra-utérin (RCIU), prééclampsie
- Une pathologie ovarienne, notamment tumorale (à évoquer en cas de valeurs > 10 MoM)

A noter que chez les patientes présentant une insuffisance rénale, une augmentation de la concentration de la β hCG peut être observée en raison d'une élimination déficiente.

A contrario, des concentrations sériques basses (<0,25 MoM) de (β)hCG peuvent suggérer (25) :

- Une mort fœtale *in utero* (MFIU)
- Une trisomie 18 (T18)
- Une triploïdie (caryotype avec 69 chromosomes) digynique

Pregnancy associated plasma protein A (PAPP-A)

La PAPP-A, ou *pregnancy associated plasma protein A*, est une protéine synthétisée par les syncytiotrophoblastes et les cellules déciduales. Elle s'exprime sous forme dimérique à la membrane des trophoblastes, où elle joue un rôle de protéase, et circule dans le sang maternel sous forme d'un complexe inactif. Elle interagit également avec la matrice extracellulaire de l'endomètre, modulant les phénomènes d'invasion cellulaire. Ces processus jouent un rôle fondamental dans la croissance fœtale et le bon fonctionnement du placenta (22).

Sa synthèse diminue en cas d'aneuploïdie de manière générale, dont la T21 avec une valeur médiane à 0,5 MoM (26). Une PAPP-A inférieure à 0,25 MoM doit faire évoquer une dysfonction placentaire en général, qui peut notamment s'inscrire dans le cadre d'une aneuploïdie (T16, T18, T21, triploïdie...). Une diminution de la PAPP-A peut être associée à un risque plus élevé de prééclampsie (25). Dans de très rares cas, une PAPP-A proche de 0 MoM doit faire évoquer un syndrome de Cornelia de Lange (maladie génétique rare caractérisée par une atteinte multi systémique, des troubles du neurodéveloppement et une dysmorphie).

En revanche, une élévation de la PAPP-A n'est pas corrélée avec une quelconque complication obstétricale ou anomalie foeto-placentaire.

2.2.4. Equations pour le calcul de risque

Les équations utilisées dans les logiciels de calcul relèvent du secret industriel. Actuellement, au niveau national, il en existe 3 : revvity (anciennement Perkin Elmer), Roche et Brahms. Ces logiciels donnent globalement des résultats de risque comparables mais différent par certaines caractéristiques. Deux d'entre eux (revvity et Roche) comportent des bornages, c'est-à-dire des valeurs limites en deçà ou au-delà desquelles le risque n'évolue plus : dans ces situations, si le risque calculé est proche d'un seuil de décision (1/1000 ou 1/50), une prise en charge individuelle des patientes doit être envisagée (25).

2.3. Conduite à tenir en fonction du risque calculé

En 2019, la stratégie de dépistage prénatal de la T21 a connu une évolution significative en France suite à la recommandation favorable émise par la HAS quant à l'introduction de la recherche de l'ADNlc dans le sang maternel (27) et à la publication de l'arrêté de loi du 14 décembre 2018 fixant les règles de bonnes pratiques en matière de dépistage et de diagnostic prénatal avec utilisation des marqueurs sériques maternels (28).

Le schéma du dépistage de la trisomie 21 a changé significativement et comporte maintenant 5 étapes où le consentement de la patiente est requis (**Figure 5**). Aucune des étapes n'est obligatoire, chacune d'entre elles sont décidées de manière libre et éclairée par la patiente.

Il est désormais proposé de façon systématique un test ADN libre circulant (ANDlc ou DPNI) à toute femme enceinte dont le test combiné montre un risque de trisomie 21 compris entre 1/1000 et 1/51. L'établissement de nouveaux seuils a permis d'une part, d'augmenter le taux de détection en réduisant le nombre de faux négatifs ; et d'autre part de limiter le nombre de prélèvements invasifs puisque l'amniocentèse n'est réalisée qu'en cas de risque calculé supérieur à 1/50, pour confirmer les résultats du DPNI ou en cas de présence de signes d'appels échographiques (SAE).

1^{er} trimestre de la grossesse : proposition de dépistage de la trisomie 21

> échographie + prise de sang + âge → calcul du risque

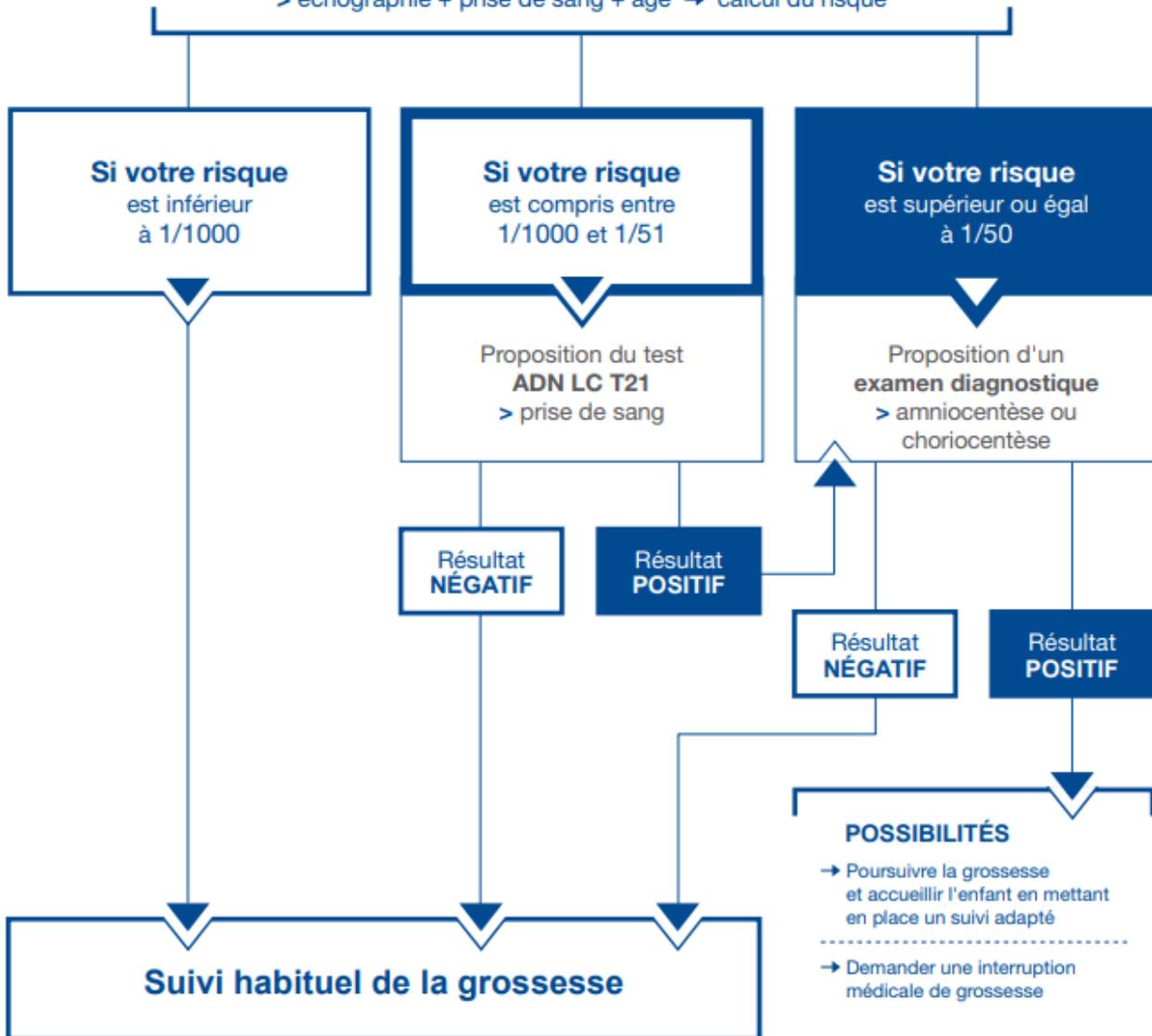


Figure 5 – Organisation du dépistage de la T21 fœtale en France (52)

2.3.1. DPNI

Historique

En 1997, Lo *et al.* mettent en évidence pour la première fois la présence d'ADN fœtal libre circulant dans le plasma et sérum maternel pendant la grossesse (29). En effet, environ 5 à 10% de l'ADN cible circulant dans le sang maternel serait d'origine fœtale. Les premières applications ont été axées sur la détermination du sexe fœtal (30), en particulier pour les maladies liées à l'X, ainsi que sur la détermination du rhésus D fœtal (31), visant à prévenir l'allo-immunisation fœto-maternelle. Par la suite, plusieurs équipes ont travaillé sur la recherche des anomalies chromosomiques fœtales dans le sang maternel en utilisant différentes méthodes de séquençage. Actuellement, la recherche d'aneuploïdies par DPNI est effectuée par Séquençage de Nouvelle Génération (NGS).

Principe

Le principe du DPNI est de rechercher une surreprésentation éventuelle du nombre de copies du chromosome 21 dans l'ADN libre circulant dans le sang maternel, en quantifiant de manière non spécifique les fragments d'ADN, en intégrant à la fois l'ADN maternel et fœtal.

Avantages et inconvénients

L'introduction du DPNI dans la stratégie de dépistage de la T21 a permis l'augmentation du taux de détection (estimée à +15%). En effet, avant son introduction, aucune action n'était entreprise avant le seuil de 1/250, tandis que maintenant le dépistage s'étend jusqu'au seuil de 1/1000. Par-là, le DPNI a permis de diminuer par 4 le nombre de de geste invasif à risque de perte fœtale et de caryotypes réalisés (32). Cette technique présente une très bonne performance, avec une valeur prédictive positive de 99 % et une valeur prédictive négative de 99,8 % pour la détection de la T21 (32).

Le DPNI reste néanmoins un test de dépistage car il n'étudie qu'un mélange d'ADN maternel et fœtal et notamment d'ADN placentaire. Ainsi, il ne se substitue pas au caryotype et en cas de DPNI positif, une confirmation sur cellules fœtales est nécessaire. De plus, le DPNI ne peut pas se substituer au dépistage combiné du premier trimestre, car ce dernier fournit des informations cruciales telles que des données échographiques, et les marqueurs sériques maternels peuvent orienter vers des pathologies autres que les aneuploïdies. Le DPNI engendre également un coût supplémentaire dans le

dépistage. En effet, effectuer le DPNI à partir d'un seuil de 1/1000 au lieu de 1/250 engendre un surcout estimé à 17,5 millions d'euros par an en France (32).

Indications du DPNI

Il est préconisé de recourir à un DPNI lorsque le risque calculé de T21 est compris entre 1/50 et 1/1000, en l'absence de signes d'appels échographiques. Si le risque de T21 évalué après dépistage par les MSM est supérieur à 1/50, le DPNI n'est pas recommandé, mais reste possible si la femme refuse le geste diagnostique (28) (**Figure 5**).

Des indications autres que le calcul de risque élevé de T21 sont retenues par la loi pour bénéficier d'un DPNI avec une prise en charge à 100% par la caisse primaire d'assurance maladie (CPAM) :

- Grossesse gémellaire, en raison d'une faible valeur prédictive positive (VPP) des MSM
- Antécédent de grossesse avec T21 en raison d'un risque plus élevé de récurrence
- Un des parents est porteur d'une translocation Robertsonienne impliquant un chromosome 21, du au risque élevé de transmission (cf. 1.3.2.)

2.3.2. Caryotype

Il est préconisé de recourir à un acte invasif, à visée diagnostique, à partir d'un risque calculé supérieur à 1/50 : dans ce cas, la patiente est libre de l'accepter ou de le refuser et de préférer éventuellement du DPNI (**Figure 5**). Le caryotype est proposé d'emblée en cas de clarté nucale supérieure ou égale à 3,5 mm ou en présence de SAE évocateurs d'anomalie chromosomique chez le fœtus (27,28). Seul le caryotype permet de poser le diagnostic de T21 fœtale : il permet donc également de confirmer un résultat de DPNI positif et devra être obligatoirement réalisé si une IMG est souhaitée. Le caryotype implique un acte invasif, qui présente un risque faible, mais non nul, de perte fœtale. Les données relatives au risque de perte fœtale varient dans la littérature. Des données récentes estiment le risque de perte fœtale de 0,11% en cas d'amniocentèse, et de 0,22% en cas de prélèvement de villosités choriales (33). Ce risque augmente en cas de grossesse multiple.

3. MSM atypiques

1.1. Définition

Depuis la revue de Muller *et al* en 2014 (25) sur les commentaires appliqués par les biologistes lors du dépistage de la T21 par les MSM, différents seuils ont été définis pour qualifier un MSM d'atypique : $< 0,25$ MoM, $> 2,5$ MoM, > 5 MoM et > 10 MoM. Nous ne nous intéresserons ici qu'aux MSM atypiquement bas, soient ceux $< 0,25$ MoM. Ce seuil est actuellement consensuel et utilisé pour la vaste majorité des équipes de gynécologues obstétriciens pour interpréter le dépistage de la T21. En effet, un groupe de travail DPNI, sous l'égide plusieurs associations (Association des Biologistes Agréés pour le dépistage de la trisomie 21, Association des Cytogénéticiens de Langue Française, Collège National des Gynécologues et Obstétriciens et Association Nationale des Généticiens Moléculaires) a émis des recommandations en ce sens (34), faisant suite à la revue de 2014 (25). Selon ces recommandations, en présence d'un MSM $< 0,25$ MoM, un DPNI doit être envisagé en l'absence de SAE, en sachant que le risque de T18 serait multiplié par 100 en présence de deux MSM $< 0,25$ MoM.

Ces MSM bas ne sont pas anodins car ils doivent faire évoquer une anomalie placentaire ou fœtale souvent grave. Pour autant, cette approche si simple d'utilisation ne prend pas en compte les caractéristiques propres à chaque logiciel, notamment aux éventuels bornages (cf. 2.2.4.). Aussi, un, MSM $< 0,25$ MoM peut conduire à un calcul de risque parfaitement estimé ou non selon le logiciel de calcul utilisé par le laboratoire qui effectue l'analyse, compliquant ainsi l'interprétation du résultat par le clinicien (**Figure 6**).

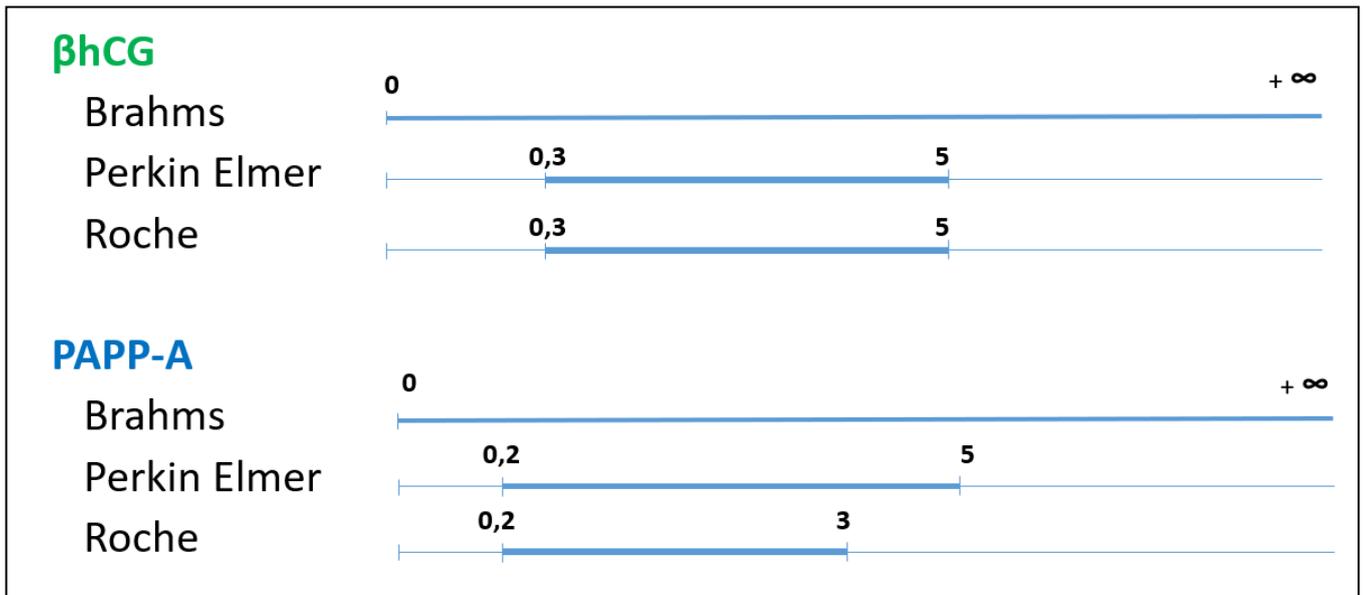


Figure 6 – Différences entre les logiciels Brahms, Perkin Elmer et Roche concernant les bornages dans le calcul de risque pour la βhCG et la PAPP-A (en MoM)

1.2. MSM atypiques et aneuploïdies

Des profils de MSM atypiquement bas peuvent être évocateurs d'aneuploïdies autres que la T21, notamment l'association d'une βhCG et d'une PAPP-A très basses qui doit faire évoquer une triploïdie ou une trisomie 18. Cependant, ces profils ne conduisent pas nécessairement à un calcul de risque de T21 élevé et ne constituent donc pas légalement une indication de DPNI.

1.2.1. Triploïdie

La triploïdie, caractérisée par la présence d'un jeu complet de chromosomes supplémentaires (69 chromosomes), est une aneuploïdie fréquente (1-2%) au moment de la conception mais beaucoup plus rare à la naissance (1/30 000) en raison de sa létalité élevée au cours des premières semaines de gestation. Outre le pronostic fœtal très défavorable, la triploïdie est également associée à des complications obstétricales maternelles significatives, telles que la prééclampsie et la môle hydatiforme partielle, soulignant l'importance d'un diagnostic précoce. Lors du dépistage de la T21 par les MSM, la triploïdie se manifeste par un profil particulier avec deux marqueurs sériques très bas. Cependant, il est important de noter que cette anomalie ne se détecte pas avec

le DPNI (35). C'est pourquoi, en présence de signes d'appels échographiques, un caryotype doit être réalisé d'emblée pour poser le diagnostic.

1.2.2. Trisomie 18

La T18, aussi appelée syndrome d'Edwards (36), est une maladie grave caractérisée par une symptomatologie variée et un pronostic très réservé causés par la présence de trois copies du chromosome 18. Sa prévalence est d'environ 1/2500 naissances. La forme la plus courante chez ces patients est la trisomie libre, complète et homogène du chromosome 18. La plupart des fœtus décèdent avant la naissance. La survie médiane après la naissance se situe généralement entre 2,5 et 14,5 jours, en raison de malformations et dysfonctionnements multiples affectant divers organes tels que le cœur, le système nerveux central, les reins et le système musculosquelettique. Ces enfants présentent souvent des caractéristiques distinctives, notamment une petite mâchoire (micrognathie), des malformations cardiaques congénitales, des pieds bots et des poings fermés avec des doigts se chevauchant. La prise en charge de ces patients vise principalement à assurer leur confort et un soutien palliatif, étant donné la nature sévère et incurable de cette condition (37).

Les anomalies morphologiques liées à la T18 permettent un dépistage par échographie, mais celles-ci passent souvent inaperçues lors de l'échographie du premier trimestre (38). En cas de présence de SAE, un caryotype doit être proposé et permet de poser le diagnostic.

En cas de T18, un profil de MSM atypiquement bas est généralement observé lors du dépistage de la T21. Selon l'âge de la patiente, de la valeur de la CN et du logiciel de calcul, le dépistage pourra conduire à un risque élevé de T21, permettant un DPNI ou un geste invasif d'emblée. Cependant, ce n'est pas toujours le cas et la législation ne permet pas de rendre un risque spécifique de T18, même si les logiciels sont capables de calculer ce risque spécifique.

1.2.3. Trisomie 13

La T13, aussi appelée syndrome de Patau (39), est une pathologie rare caractérisée par la présence d'un chromosome 13 surnuméraire. Cette condition entraîne une déficience intellectuelle sévère et de multiples anomalies congénitales. La prévalence de la T13 est d'environ 1/5 000 à 1/10 000 naissances.

Environ 80 % des cas de T13 sont des trisomies libres. Dans environ 15 % des cas, la T13 est due à une translocation robertsonienne (cf. 1.3.2.). Des cas de trisomie 13 en mosaïque (cf. 1.3.3.) ont également été rapportés (environ 5 % des cas), présentant un tableau clinique variable en fonction de la proportion de cellules trisomiques dans les différents tissus (40).

Plus de 90 % des fœtus atteints de T13 décèdent *in utero* (41). Pour ceux qui naissent vivants, le taux de survie à un an est faible mais tend à progresser, avec des chiffres récents pouvant atteindre 19,8% (42,43). Les manifestations cliniques comprennent une hypotonie et une hypo réactivité avec une absence de conscience de l'environnement, une holoprosencéphalie (fusion partielle des hémisphères cérébraux), des anomalies morphologiques et une atteinte multiviscérale.

Les anomalies morphologiques associées à la T13 peuvent être dépistées par échographie : en présence de SAE évocateurs, un caryotype fœtal confirmera le diagnostic. Lors du dépistage de la T21 du premier trimestre, une combinaison de β hCG et de PAPP-A très basses peut parfois être trouvée en cas de T13, mais ce profil n'est pas spécifique et ne conduit pas nécessairement à un calcul de risque élevé pour cette trisomie par les logiciels de calcul.

4. But du travail

Actuellement, la prescription du dépistage prénatal non invasif (DPNI) n'est possible en France que dans le cadre du dépistage de la T21. En effet, le programme de dépistage des aneuploïdies par les marqueurs sériques maternels (MSM) a toujours ciblé uniquement la T21, et l'arrêté du 14 décembre 2018 qui a introduit le DPNI par l'étude de l'ADN libre circulant a confirmé cette approche, bien que cette technique soit également capable de dépister d'autres aneuploïdies telles que la T13 et T18 (28).

Ce cadre, fondé sur un calcul de risque élevé de T21, permet parfois de dépister d'autres aneuploïdies telles que la T18 et la T13, mais ces dépistages restent une conséquence indirecte du DPNI.

Suite à l'article de Muller *et al* (25), des associations professionnelles, telles que l'ACLF, l'ANPGM et l'ABA, ont préconisé un élargissement des indications de ce test (34). Parmi ces recommandations figurent les profils de MSM atypiques, c'est-à-dire des profils anormaux mais sans risque de T21 élevé. Ces recommandations suggèrent que des valeurs de MSM très basses (inférieures au 1er percentile) d'un ou de tous les MSM (β hCG, PAPP-A pour ceux utilisés au 1er trimestre) doivent faire évoquer, en première intention, une T18. En l'absence de signes d'appel échographiques, la réalisation d'un DPNI peut donc être envisagée, car cette aneuploïdie n'est pas toujours facilement détectable à l'échographie du premier trimestre. Le risque de T18 est, par exemple, multiplié par 100 lorsque les deux MSM sont inférieurs au 1er percentile (25). Ces recommandations, publiées en 2014, ont été appliquées telles quelles à l'introduction du test ADNlc et n'ont pas encore bénéficié d'une relecture critique.

Nous présentons ici les résultats d'une étude initiée il y a un an par le Centre Hospitalier Universitaire de Lille dont l'objectif est de réaliser un état des lieux des recommandations émises par le groupe de travail DPNI et d'évaluer la pertinence de ce test en cas de MSM atypiquement bas. Après quelques années de mise en œuvre, il est essentiel d'évaluer ces recommandations et potentiellement de les optimiser à plus long terme. En effet, cette indication restant hors cadre légal, les patientes doivent assumer le coût du DPNI, qui s'élève à près de 350 euros. Cette évaluation pourrait aider à une révision des

indications de la prescription du DPNI, améliorant ainsi le parcours de soins prénatal et la détection des aneuploïdies de manière générale.

II. Matériels et Méthodes

1. Conception de l'étude

Cette étude est une étude multicentrique et rétrospective coordonnée par le CHU de Lille. Les laboratoires effectuant le DPNI ont été contactés, ce qui a permis de collecter les données de patientes ayant bénéficié d'un DPNI au CHU de Lille, à Unilabs Clichy, à Eurofins-Biomnis et aux Hospices Civils de Lyon.

2. Population étudiée

2.1. Critères d'inclusion et d'exclusion

Les patientes incluses dans l'étude sont des femmes enceintes présentant au moins un MSM $< 0,25$ MoM au premier trimestre de grossesse, avec un risque calculé de T21 $< 1/1000$ mais ayant tout de même bénéficié du DPNI. Ont été exclues les patientes pour lesquelles aucune issue de grossesse n'a pu être récupérée (**Figure 7**).

Les patientes ont été identifiées et les données collectées à partir des dossiers des centres participants. Les critères d'inclusion et d'exclusion ont été appliqués rigoureusement pour garantir l'homogénéité de l'échantillon étudié.

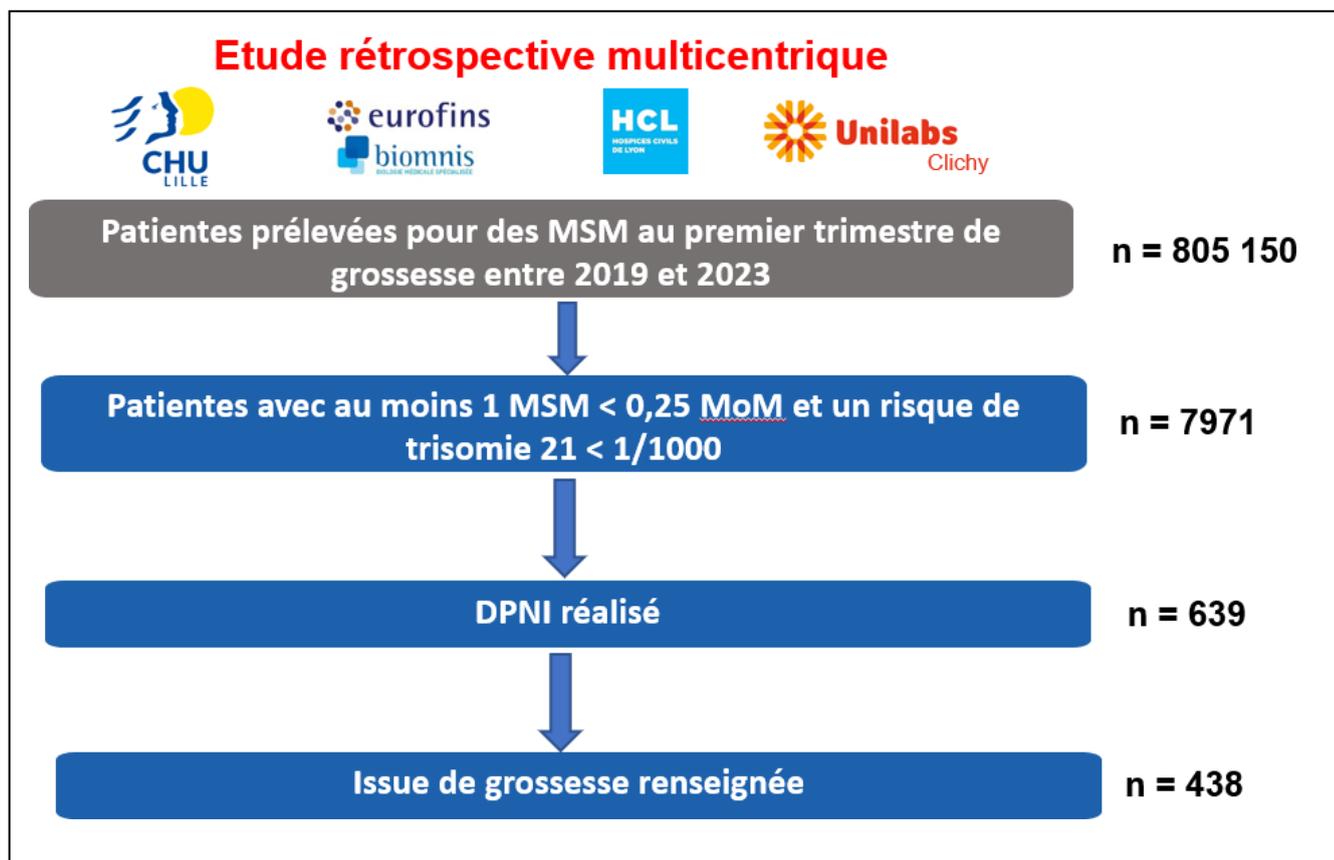


Figure 7 – Sélection des patientes pour l'étude

2.2. Données collectées

Les données suivantes ont été collectées pour chaque patiente incluse dans l'étude :

- Âge maternel au moment de la grossesse
- Dosages de β hCG et PAPP-A sériques (en MoM)
- Mesure de la clarté nucale (CN) (en mm)
- Risque de T21
- Risque de T18
- Résultat du DPNI
- Issues de grossesse

Les issues de grossesse ont été documentées par un suivi jusqu'à la fin de la grossesse. Les résultats incluent les naissances vivantes, les morts fœtales *in utero* et les interruptions médicales de grossesse. Ces données ont été recueillies à partir des

dossiers médicaux et d'appels téléphoniques au prescripteur (gynécologue ou sage-femme ayant suivi la patiente).

3. Méthodes analytiques

L'étude étant rétrospective, les dosages de β hCG et de PAPP-A sériques dans le cadre du dépistage de la T21 fœtale chez la femme enceinte, le calcul de risque spécifique de T21 ainsi que le DPNI avaient déjà été réalisés. Toutes les patientes testées l'ont été par un laboratoire utilisant les réactifs et le logiciel de LifeCycle de revvity.

3.1. Dosage de β hCG et PAPP-A

Les concentrations de β hCG et de PAPP-A ont été déterminées quantitativement à l'aide d'un dosage immunofluorimétrique. Les dosages ont été réalisés sur Xpress ou AutoDelfia (revvity).

3.2. Calcul de risque

LifeCycle 4 ou 7 a été utilisé pour le calcul de risque de T21 pour l'ensemble des patientes. Seules les patientes présentant un risque calculé de T21 inférieur à 1 sur 1000 ont été incluses.

Dans notre cohorte, 343 patientes ont bénéficié également d'un calcul du risque spécifique de T18, qui peut être obtenu dans LifeCycle, en sachant que la CN n'a pas été prise en compte dans ce calcul de risque. Pour la T18, un risque est considéré comme augmenté si supérieur à 1/100.

3.3. DPNI

Le DPNI repose sur l'analyse des fragments d'ADN libres circulants sériques, à la fois maternels et fœtaux, présents dans le sang maternel. Le processus technique débute par le prélèvement d'un échantillon de sang chez la mère, réalisé dans un tube spécifique BCT® (Streck). Après le prélèvement, l'ADN fœtal est extrait à l'aide d'une colonne échangeuse d'ions. Une fois l'ADN extrait, il est préparé pour la création d'une librairie génomique, facilitant ainsi le séquençage ultérieur. Pour assurer la précision de l'analyse, l'ADN est quantifié par spectrofluorimétrie afin de mesurer précisément les concentrations présentes. Les échantillons d'ADN de plusieurs patients sont ensuite normalisés et mélangés en préparation au séquençage à haut débit. L'ADN est analysé à l'aide du logiciel Veriseq NIPT v2 d'Illumina, qui utilise des techniques bio-informatiques avancées pour séquencer les fragments, les identifier par alignement sur une séquence référence et les quantifier.

4. Analyse des données

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel R.

Pour décrire la population étudiée, des statistiques descriptives ont été employées. Pour comparer les distributions des variables (β hCG et PAPP-A) en fonction du résultat du DPNI, le test des rangs signés de Wilcoxon a été appliqué. Ce test non paramétrique est particulièrement adapté lorsque les données ne suivent pas une distribution normale, ce qui était le cas de notre cohorte.

Ensuite, les performances du DPNI pour un seuil de 0,25 MoM ont été évaluées. Le taux de positivité a été calculé. Une courbe ROC (Receiver Operating Characteristic) a été tracée en fonction des données de sensibilité et de spécificité pour chaque seuil. En effet, la courbe ROC représente la sensibilité en fonction de $1 - \text{spécificité}$ pour toutes les valeurs seuils possibles. Le seuil optimal est le seuil qui maximise la spécificité tout en gardant une sensibilité de 100%, afin de ne pas avoir de faux négatifs avec les MSM.

L'intérêt du calcul de risque de T18 a également été étudié. Les performances du DPNI basé sur ce calcul de risque ont été évaluées, et en fonction de la sensibilité et de la spécificité calculée pour les différents seuils de risque, une courbe ROC a été tracée. Le seuil optimal est le seuil qui maximise la spécificité tout en gardant une sensibilité de 100%, afin de ne pas avoir de faux négatifs avec le calcul de risque de T18.

III. Résultats

1. Description de la cohorte

1.1. Description globale

Entre 2019 et 2023, sur un total de 805 150 patientes testées au 1er trimestre de grossesse, 7971 d'entre elles (0,99%) présentaient un risque de trisomie 21 inférieur à 1/1000 et avaient un ou deux marqueurs sériques du 1er trimestre inférieurs à 0,25 MoM. Parmi les 805 150 patientes, 3652 (0,454%) présentaient une β hCG < 0,25 MoM isolée, 3819 (0,474%) une PAPP-A < 0,25 MoM isolée, et 500 (0,062%) avaient les deux marqueurs sériques < 0,25 MoM. Pour 639 de ces patientes, un test ADNic a été prescrit dans ce contexte. Après avoir exclu 201 patientes perdues de vue ou dont le prescripteur était injoignable ou non répondeur, notre cohorte finale se compose de 438 patientes (**Table 1**).

Dans notre cohorte finale :

- L'âge moyen des patientes est de 30,3 ans (médiane de 30 ans), avec des âges s'étendant de 21 à 47 ans.
- Les patientes présentaient une valeur médiane de β hCG de 0,34 MoM et une valeur médiane de PAPP-A de 0,21 MoM.
- Concernant les résultats du DPNI, 406 patientes (92,7%) ont eu un DPNI négatif, 23 patientes (5,3%) ont eu un DPNI positif et 9 patientes (1,4%) ont eu un DPNI ininterprétable.
- 400 patientes ont eu une issue favorable (91,3%), mais 6 cas de mort fœtale *in utero* ont été déclarés (5,2%), 31 patientes ont bénéficié d'une IMG (7,1%) dont 23 pour une trisomie, 4 pour une triploïdie et 4 pour d'autres raisons, et 1 bébé est décédé à la naissance (0,2%).

- 185 patientes (42,2%) présentaient un calcul risque de T18 > 1/100

	n = 438	(Min – Max)
Age maternel , moyenne (année)	30,3	(21 - 47)
βhCG , médiane (MoM)	0,34	(0,01 – 1,38)
PAPP-A , médiane (MoM)	0,21	(0,01 – 3,98)
Clarté Nucale , médiane (MoM)	0,95	
DPNI		
- Négatifs, n (%)	406 (92,7%)	
- Positifs, n (%)	23 (5,2%)	
- Ininterprétables, n (%)	9 (2,1%)	
Issue de grossesse		
- Favorable, n (%)	400 (91,3%)	
- Mort fœtale <i>in utero</i> , n (%)	6 (1,4%)	
- IMG, n (%)	31 (7,1%)	
	23 trisomies, 4 triploïdies, 4 autres	
- Décès à la naissance, n (%)	1 (0,2%)	

Table 1 – Description globale de la cohorte

1.2. Résultats du DPNI

Sur les 438 patientes, 23 ont présenté un DPNI positif, dont 19 pour la trisomie 18, 3 pour la trisomie 13 et 1 pour la trisomie 21. Tous les DPNI positifs ont été confirmés par caryotype. Ainsi, la trisomie 18 est de loin la principale aneuploïdie dépistée dans cette cohorte de patientes présentant des profils de marqueurs sériques maternels atypiques bas.

Les patientes avec un DPNI positif présentaient une βhCG médiane de 0,19 MoM et une PAPP-A médiane de 0,10 MoM, contre des valeurs médianes respectivement de 0,28 MoM et 0,23 MoM chez les patientes avec un DPNI négatif ou ininterprétable.

Le test des rangs signés de Wilcoxon montre que les patientes avec un DPNI positif présentent des concentrations significativement

plus basses de β hCG et de PAPP-A que les patientes avec un DPNI négatif ou ininterprétable (**Figure 8**).

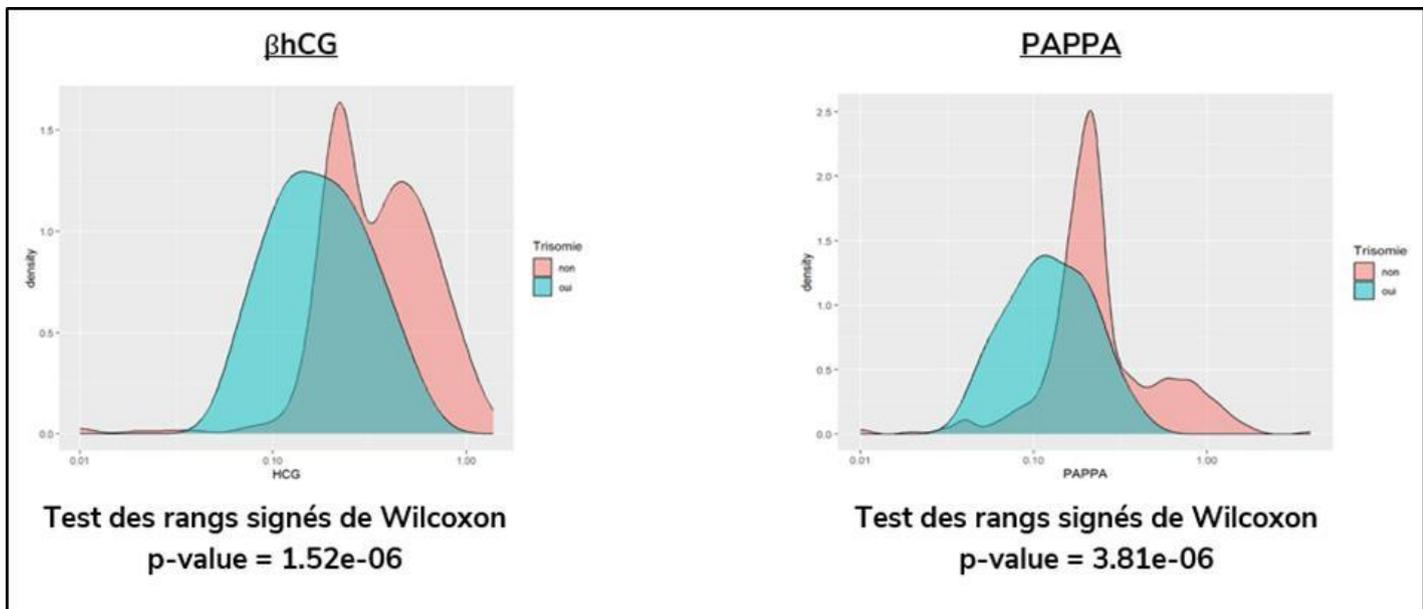


Figure 8 – Comparaison des profils de MSM entre les patientes ayant un DPNI positif (en bleu) et celles ayant un DPNI négatif (en rouge)

1.3. Répartition des profils de MSM

1.3.1. β hCG isolément basse

Parmi les 439 patientes incluses dans la cohorte, 126 (28,7%) présentaient une β hCG isolément basse (β hCG < 0,25 MoM et PAPP-A \geq 0,25 MoM).

Chez ces 126 patientes, seuls 2 tests ADNc ont été positifs pour la trisomie 18 et confirmés au caryotype. Cent vingt-quatre DPNI étaient négatifs et aucun n'était ininterprétable. Parmi ces 126 femmes, seules 14 avaient un risque accru de T18 dont celles avec les 2 cas confirmés.

1.3.2. PAPP-A isolément basse

Sur les 439 patientes de la cohorte, 262 (59,9%) présentaient une PAPP-A isolément basse (PAPP-A < 0,25 MoM et β hCG \geq 0,25 MoM).

Chez ces 262 patientes, il a été dépisté puis confirmé 7 aneuploïdies : 5 T18, 2 T13 et 1 T21. 248 DPNI étaient négatifs et 7 ininterprétables. Parmi les 7 patientes présentant

un DPNI ininterprétable, la notion de geste diagnostique n'a pas été retrouvée mais 1 MFIU et 6 issues normales ont été rapportées.

1.3.3. β hCG et PAPP-A < 0,25 MoM

Parmi les 439 patientes de la cohorte, 50 (11,4%) présentaient à la fois une β hCG et une PAPP-A < 0,25 MoM.

Chez ces 50 patientes, 14 aneuploïdies ont été retrouvées, dont 12 T18 et 2 T13. 34 DPNI étaient négatifs et 2 DPNI étaient ininterprétables dont les suites de grossesse se sont caractérisés respectivement par une IMG pour syndrome poly malformatif et une MFIU.

2. Performance du DPNI pour le seuil actuel de 0,25 MoM

La performance globale du DPNI en cas de MSM atypique avec un seuil à 0,25 MoM a été calculée dans notre cohorte avec un taux de positivité à 5,2%. Mais, celle-ci est différente selon le profil de MSM atypique (**Table 2**). En effet, lorsqu'un seul MSM est abaissé, le taux de positivité du test est moindre : 1,6% pour la β hCG isolément basse et 2,7% pour la PAPP-A isolément basse. En revanche, lorsque les 2 MSM sont < 0,25 MoM, le taux de positivité s'élève à 28%, soit plus d'une patiente sur 4 qui a un DPNI positif lorsque les 2 MSM sont bas.

	n	Nombre de DPNI positifs	Taux de positivité
β hCG < 0,25 MoM isolée	126	2	1,6%
PAPP-A < 0,25 MoM isolée	262	7	2,7%
β hCG + PAPP-A < 0,25 MoM	50	14	28%
Total	438	23	5,2%

Table 2 – Performance du DPNI avec un seuil de 0,25 MoM dans notre cohorte

3. Performances du DPNI en fonction du seuil

Pour chaque seuil de MSM, les données de sensibilité et de spécificité ont été calculées grâce au logiciel de statistiques R. Une courbe ROC a été construite (**Figure 9**). Chaque point sur la courbe ROC représente une sensibilité et une spécificité pour un seuil de MSM donné. En déplaçant le seuil, la sensibilité et la spécificité changent. Cette courbe nous permet d'identifier le seuil de MSM maximisant la spécificité tout en conservant une sensibilité de 100% (souhaitée en dépistage). Pour cela :

- On se place sur l'axe des ordonnées à une sensibilité de 1 (100%)
- A partir de ce point, on trace une ligne horizontale jusqu'à toucher la courbe ROC
- Le point d'intersection correspond au seuil où la spécificité est maximale tout en maintenant une sensibilité de 100%.

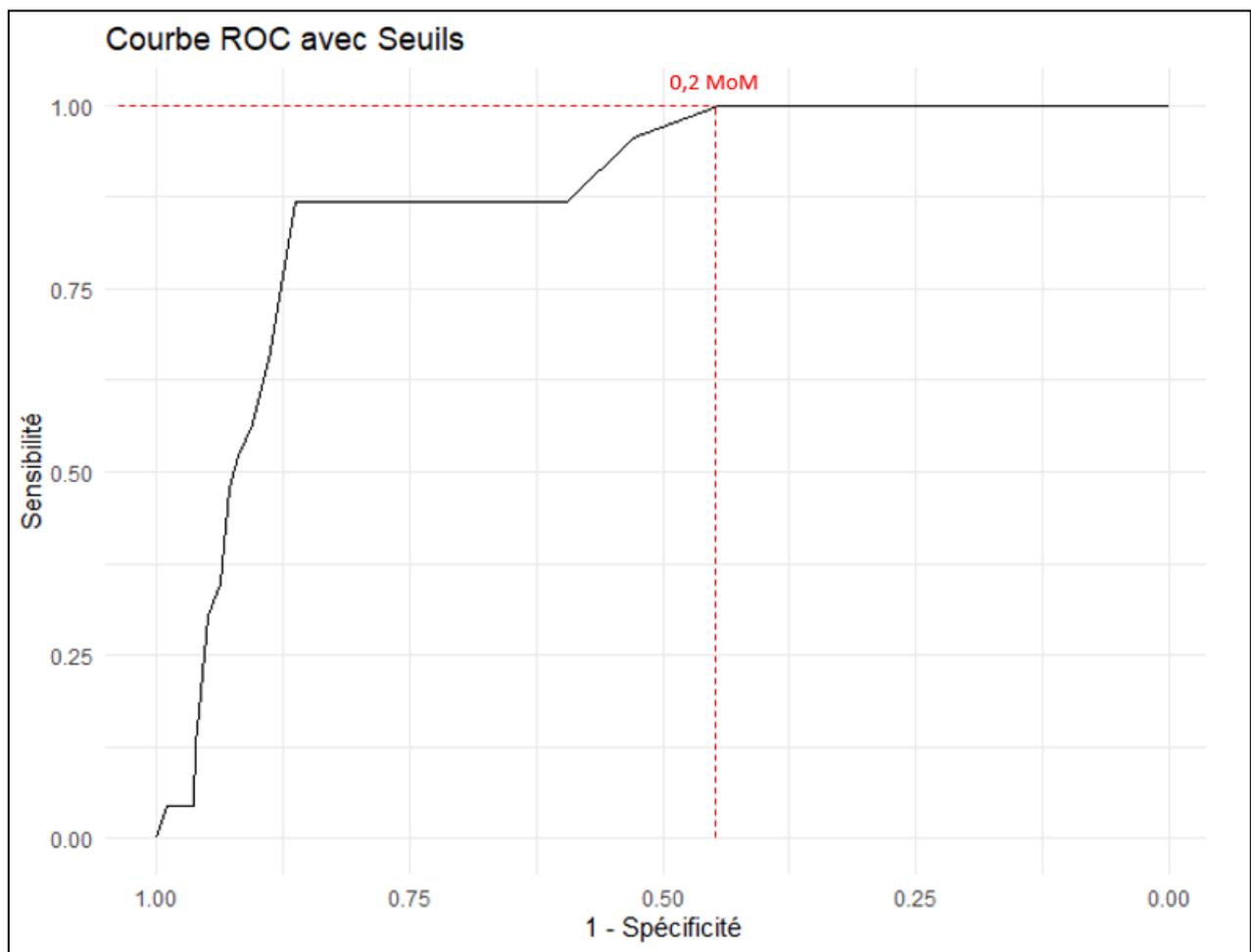


Figure 9 – Courbe ROC en fonction des seuils de MSM

Le seuil de MSM qui maximise la spécificité tout en gardant une sensibilité maximale est de 0,2 MoM. Pour ce seuil, lorsqu'un seul MSM est abaissé, le taux de positivité du test est de 5,6% quel que soit le MSM, et de 33,3% lorsque les 2 MSM sont < 0,25 MoM (**Table 3**), ce qui donne un taux de positivité global de 10,6%, soit 2 fois plus élevé qu'avec le seuil de 0,25 MoM, sans avoir de faux négatif.

Choisir un seuil à 0,20 MoM au lieu de 0,25 MoM permettrait donc de diviser par deux le nombre de DPNI réalisés sans diminuer la sensibilité du test.

	n	Nombre de DPNI positifs	Taux de positivité
β hCG < 0,20 MoM isolée	39	2	5,6%
PAPP-A < 0,20 MoM isolée	136	7	5,6%
β hCG + PAPP-A < 0,20 MoM	42	14	33,3%
Total	217	23	10,6%

Table 3– Performance du DPNI avec un seuil de 0,20 MoM dans notre cohorte

4. Intérêt d'un calcul de risque spécifique en cas de MSM atypique

Pour chaque seuil de risque, les données de sensibilité et de spécificité ont été calculées grâce au logiciel de statistiques R, permettant alors de construire une courbe ROC (**Figure 10**). Pour identifier le seuil de risque qui maximise la spécificité tout en conservant une sensibilité de 100%, les mêmes étapes que précédemment ont été réalisées.

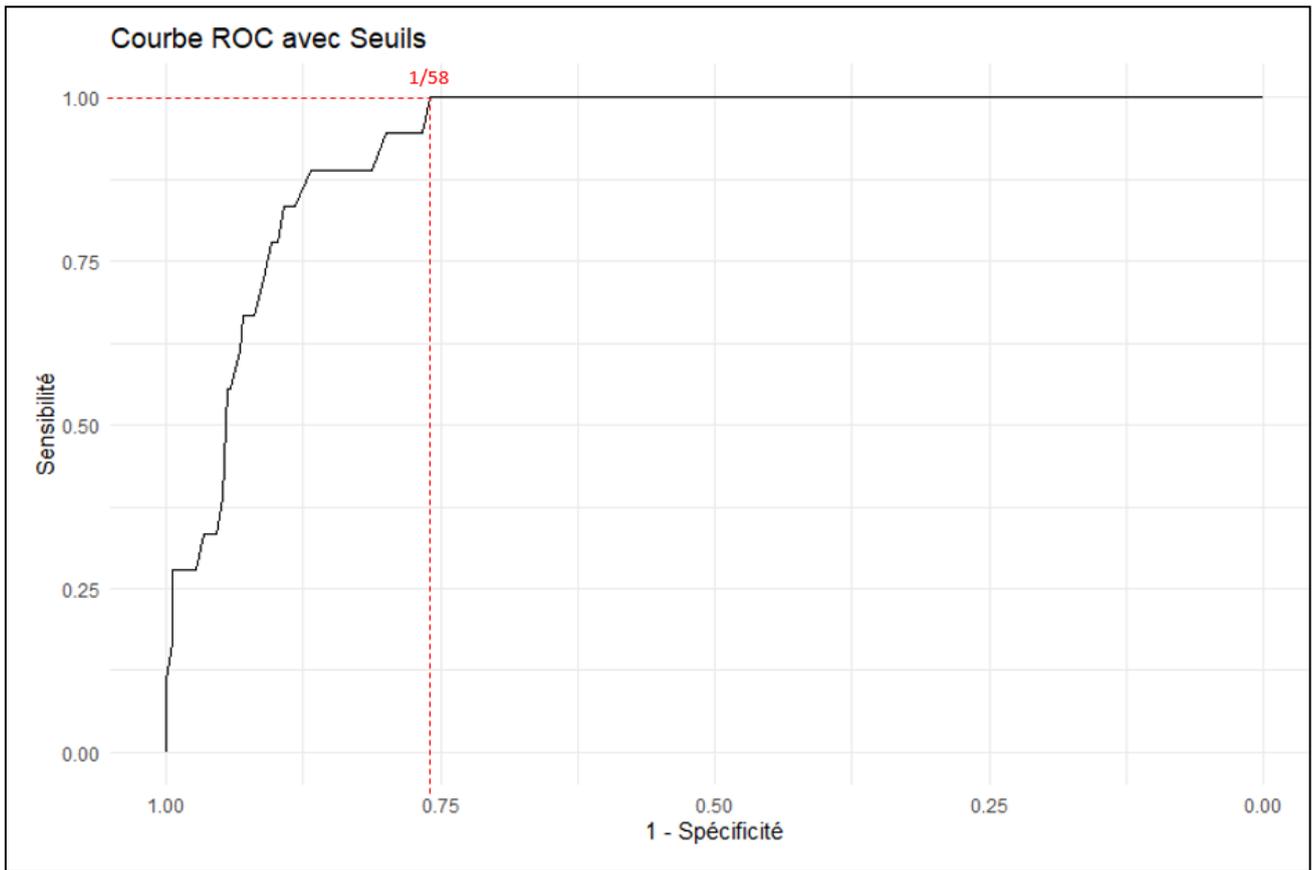


Figure 10 – Courbe ROC en fonction des seuils de risque

Dans notre cohorte, le seuil de risque qui maximise la spécificité tout en gardant une sensibilité de 100% est de 1/58. Pour ce seuil, la spécificité est de 76% et le taux de positivité du test est de 12,6%.

Pour le seuil de risque de 1/100 implémenté dans LifeCycle, la sensibilité reste de 100% et la spécificité est de 59% avec un taux de positivité de 9,0%. Choisir un seuil de risque de T18 à 1/100 comme critère de DPNI permettrait donc de diviser par deux le nombre de DPNI réalisés sans diminuer la sensibilité du test.

IV. Discussion

1. Les MSM atypiques ne concernent qu'un faible nombre de patientes

Les profils de MSM bas ne concernent qu'un très faible pourcentage de patientes : lors de la collecte de données, parmi les 4 laboratoires impliqués et leur plus de 800 000 patientes réparties sur la totalité du territoire, seules 0,454% présentent une β hCG diminuée, 0,474 % une PAPP-A basse, et seulement 0,062 % affichent deux MSM bas, représentant ainsi un total cumulé inférieur à 1%.

Malheureusement, toutes les patientes identifiées dans cette catégorie n'ont pas bénéficié d'un DPNI. Cette lacune s'explique par plusieurs facteurs :

- La prescription de ce test n'est peut-être pas systématiquement envisagée par tous les praticiens :
 - ✓ En effet, ce type de profil ne figure pas explicitement dans les indications prévues par l'arrêté de 2018 (28)
 - ✓ De plus, il est possible que les recommandations concernant l'extension de la prescription du DPNI ne soient pas suffisamment diffusées ou connues.
 - ✓ En outre, les laboratoires agréés pour le dépistage de la trisomie 21 mentionnent rarement l'intérêt d'un DPNI dans le cadre de profils MSM atypiques.
- Il convient également de noter que, même si le test est proposé aux patientes, son coût de 350 euros représente une barrière financière dissuasive pour certaines d'entre elles.

Ainsi, seules 639 patientes sur 7971 (soit 0,8 %) ont pu y recourir.

Les travaux de Huttly et Wald (44) corroborent ces observations en montrant que peu de patientes présentent ce type de profil biochimique (0,25%) et que parmi elles, une

proportion significative est porteuse de T18, avec 101 cas sur 288 patientes. Bien que certains cas de T18 soient également dépistés par le calcul de risque de T21, près de la moitié des cas de T18 ne sont identifiés que grâce à un calcul de risque spécifique. Tant dans leur étude (une amniocentèse toutes les 10 000 patientes) que dans la nôtre (0,4% de DPNI supplémentaires), le nombre de prélèvements invasifs induits reste négligeable.

2. Les recommandations sur les MSM atypiquement bas peuvent être optimisées

4.1. Le dépistage de la T18 par les MSM présente un réel intérêt

Nous avons volontairement centré notre analyse sur le dépistage du premier trimestre, car la T18 n'est pas toujours détectable à l'échographie de datation T1, tandis qu'elle peut être mise en évidence par l'étude de l'ADNlc. Il est généralement admis qu'une augmentation de la CN est observée en cas de T18 (45,46), permettant ainsi, le cas échéant, un calcul de risque accru de T21 et l'accès à un DPNI ou à une amniocentèse si la CN dépasse 3,5 mm. Cependant, cette augmentation n'est pas systématique, tout comme d'autres SAE (47). De plus, le profil de MSM typique de la T18 ne conduit pas forcément un risque de T21 élevé (35), puisque cela dépend de l'âge de la patiente, de la CN et surtout du logiciel de calcul.

En revanche, cette aneuploïdie est souvent détectable lors de l'échographie du deuxième trimestre, si elle n'a pas déjà conduit à une mort fœtale *in utero* (MFIU). En présence de SAE, un geste diagnostique doit être privilégié plutôt qu'un test ADNlc. Cela limite l'intérêt du dépistage sérique du deuxième trimestre pour cette aneuploïdie.

De plus, le dépistage et le diagnostic précoces de la T18 (ou d'autres aneuploïdies) dès le premier trimestre permettent une prise en charge plus rapide de la patiente. Sans cela, si la grossesse ne s'interrompt pas spontanément, les anomalies seront observées lors de l'échographie suivante, autour de 22 semaines d'aménorrhée (SA), et le diagnostic sera confirmé par amniocentèse, mais de manière plus retardée. Le dépistage précoce permet donc non seulement une meilleure préparation mais également une intervention

potentielle plus rapide, ce qui peut être crucial pour le bien-être physique et psychologique de la patiente.

Il est important de souligner qu'un DPNI négatif dans un contexte de MoM abaissés n'exclut pas la possibilité d'une aneuploïdie, notamment une triploïdie digynique, qui n'est pas détectable par l'ADNIc. Bien que cette condition soit beaucoup plus rare que la T18 (incidence d'environ 1 cas sur 30 000 naissances pour la triploïdie versus 1 cas pour 2500 naissances pour la T18), elle se distingue par des MSM effondrés, souvent inférieurs ou égal à 0,1 MoM : un suivi échographique attentif reste impératif, et un geste diagnostique doit être proposé en présence de SAE (35). Il en a été diagnostiqué 4 dans cette cohorte sur 438 patientes, et cette condition reste la seule à justifier un contrôle échographique précoce sur ce type de profil (48).

4.2. Le seuil de 0,25 MoM peut être rediscuté

Aujourd'hui, le seuil de 0,25 MoM pour définir un profil de MSM atypique dans le dépistage de la T18 reste théorique. S'il est admis pour la vaste majorité des équipes en charge du diagnostic anténatal, certaines semblent le considérer trop bas et appliquer un seuil à 0,3 MoM sans justification claire par ailleurs **(48)**.

Ce seuil théorique peut être rediscuté. En effet, dans notre cohorte qui sélectionnait des patientes présentant au moins 1 MSM < 0,25 MoM, le taux de positivité du DPNI était de 5,2%, ce qui, sans être négligeable, n'est pas très élevé, d'autant plus que le DPNI est à la charge de la patiente. En revanche, on peut néanmoins signaler que lorsque les 2 MSM sont < 0,25 MoM, le taux de positivité s'élève à 28%, c'est-à-dire qu'un résultat positif était retrouvé chez plus d'une patiente sur 4.

Dans cette étude, il apparaît que le seuil de 0,2 MoM semble être plus pertinent. Ce seuil permettrait de doubler le taux de positivité, réduisant ainsi le nombre de DPNI « inutiles ».

4.3. Un calcul de risque personnalisé de T18 peut être introduit dans les pratiques courantes

Notre étude a démontré qu'en se basant sur le calcul de risque spécifique de T18, plus de la moitié des patientes (256 sur 438) ayant reçu une prescription de DPNI auraient pu éviter cette dépense sans compromettre la qualité de leur suivi de grossesse. De plus, en augmentant le taux de positivité du test de 5,2 % à 12,4 %, le calcul du risque de T18 aurait pu constituer un argument solide pour convaincre les patientes de la pertinence et de la performance du DPNI dans le dépistage des aneuploïdies potentielles.

Aujourd'hui, l'utilisation d'un seuil de MSM pour le dépistage de la T18 peut faire sujet à débat. Bien que le seuil de 0,25 MoM représente le 1er percentile des patientes dépistées, il ne prend pas en compte des variables telles que l'âge maternel, dont l'importance est reconnue depuis longtemps (49). De plus, ce seuil de 0,25 MoM ne se superpose pas au bornage existant dans certains logiciels de calcul utilisés sur le territoire national. Ces logiciels, paramétrés différemment selon les marques, affichent des bornes variées (**Figure 6**) : 0,2 MoM pour la PAPP-A et 0,3 MoM pour la β hCG chez Roche et revvity. Cela signifie que les risques de T21 et de T18 sont correctement calculés entre 0,2 et 0,25 MoM de PAPP-A. Par conséquent, la qualification d'atypique d'une PAPP-A comprise entre 0,2 et 0,25 MoM reste contestable. Par ailleurs, les risques de T21 et de T18 sont approximés entre 0,25 et 0,3 MoM de β hCG : surestimés pour la T21 et sous-estimés pour la T18. Le logiciel ThermoFisher, basé sur l'utilisation des degrés d'extrême, n'est pas limité par un bornage spécifique et peut calculer un risque opposable de T21 ou de T18 quelle que soit la concentration des marqueurs (Figure 6).

De plus, les équations et rapport de probabilité utilisés par certains logiciels, notamment revvity, accordent une importance disproportionnée à la clarté nucale, au point qu'une CN normale peut réduire le risque biochimique par un facteur de 5 à 10, rendant improbable l'obtention d'un risque élevé de T18 ($> 1/100$). Or, l'expérience montre que tous les fœtus atteints de T18 n'ont pas une CN élevée. D'ailleurs, dans notre étude, en incluant la CN dans le calcul du risque pour les 23 patientes porteuses de fœtus T18, seules 5 (22 %) conservaient un risque accru pour cette aneuploïdie.

Ces différences entre les bornages et les capacités des différents logiciels de calcul sur le marché français ont déjà été constatées et mises en lumière récemment dans le

contexte du dépistage de la triploïdie digynique, qui se caractérise également par deux MoM très bas au premier trimestre (35).

Il apparaît clairement que les patientes dont le risque a été calculé par le logiciel Thermo Fisher peuvent accéder à un DPNI grâce à un risque de T21 très élevé, bien que le profil des MoM soit plus évocateur d'une T18 ou d'une triploïdie (comme si ce logiciel calculait un risque global d'aneuploïdie). En revanche, les patientes dépistées par Roche ou revvity ne peuvent pas bénéficier du DPNI, leur risque de T21 étant retrouvé faible, ce qui est scientifiquement compréhensible. Ainsi, une patiente testée par un laboratoire équipé du logiciel Thermo Fisher a une probabilité accrue de bénéficier d'un test ADNlc pris en charge, permettant de dépister la T18 bien plus précocement qu'une patiente testée par Roche ou revvity.

Le seuil décisionnel de 1/100 pour définir un risque accru de T18 est celui retenu par les logiciels CE-IVD utilisés par les laboratoires agréés pour le dépistage de la T21 pour Roche et revvity, et il est de 1/50 pour ThermoFischer. Dans notre étude, le seuil de 1/50 ne compromet pas de manière majeure les performances du dépistage par rapport au seuil de 1/100, car seule une patiente sur 23 présentait un risque inférieur, à 1/56. Cette valeur de 1/50 correspond également à celle préconisée par Cuckle (50). Malgré tout, le nombre de patientes concernées par un risque supérieur à 1/100 reste modeste, rendant un changement de seuil peu probable de la part des industriels, compte tenu des normes européennes en vigueur.

4.4. L'utilisation d'un calcul de risque de T13 est discutée

Le calcul de risque de T13 demeure peu exploré dans la littérature. Alors que revvity propose un calcul spécifique, Roche et ThermoFischer rendent un risque combiné T13/T18. Cette aneuploïdie est rare, et les profils de MoM associés sont généralement décrits comme diminués, avec une médiane de MoM β hCG à 0,5 et une médiane de MoM PAPP-A à 0,3 (45). Toutefois, aucune publication n'a abordé le calcul spécifique de cette aneuploïdie par les logiciels en vigueur sur le marché français.

De plus, dans notre cohorte, tous les cas de T13 présentaient un risque de T18 $> 1/100$ (calculé avec revvity), un calcul du risque de T13 spécifique n'apparaît donc pas nécessaire.

V. Conclusion

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer l'intérêt de prescrire un DPNI en cas de MSM atypiquement bas avec un risque calculé de T21 inférieur à 1/1000 pour le dépistage des aneuploïdies foétales, en particulier la T18, tel que cela avait été préconisé par le groupe de travail DPNI.

Il est essentiel de noter que la problématique des MSM atypiques, en particulier lorsqu'ils sont bas, constitue un problème récurrent dans le dépistage des aneuploïdies foétales. Cette situation est en grande partie due à la législation française, qui se concentre uniquement sur le dépistage de la T21. Or, les MSM associés au DPNI ont la capacité de dépister avec une efficacité remarquable les trois principales trisomies viables à la naissance (T13, T18 et T21).

Les résultats de notre étude indiquent que les recommandations de l'ABA émises en 2014 restent valables, mais pourraient être optimisées pour mieux intégrer ces enjeux. Une optimisation possible serait de réduire le seuil de MSM à 0,20 MoM au lieu de 0,25 MoM, ou encore d'intégrer un calcul de risque spécifique de T18, comme le proposent les logiciels utilisés par les laboratoires agréés. Ce calcul de risque spécifique semble être une meilleure option car il prend en compte non seulement le profil des 2 MSM mais aussi les caractéristiques individuelles des patientes : il conduit à de meilleures performances en diminuant le nombre de faux positifs.

Ainsi, un calcul de risque spécifique pour la T18 devrait être systématiquement utilisé par le biologiste en charge du dépistage dès qu'un profil de MoM abaissé est identifié afin de :

- L'aider à offrir une prestation de conseil optimisée et opposable ;
- D'alerter le praticien en charge de la patiente de manière appropriée, lui permettant de prescrire un suivi échographique renforcé pour la recherche d'anomalies morphologiques et, en l'absence de SAE, un test ADNlc susceptible de dépister une aneuploïdie non encore visible ;

- Et garantir une prise en charge uniforme de toutes les patientes, indépendamment des spécificités des différents logiciels, sans attendre l'échographie du deuxième trimestre.

En conclusion, il apparaît crucial de revoir et d'optimiser les pratiques de dépistage pour inclure la prise en compte des MSM atypiques, notamment lorsque ceux-ci sont bas. Cela permettrait d'améliorer la détection précoce des anomalies et de fournir une prise en charge améliorée des patientes.

Ce travail prend tout son sens puisque dans une note de cadrage récente de la Haute Autorité de Santé (HAS) de novembre 2023, il est indiqué que la HAS évalue actuellement la pertinence d'élargir les indications du DPNI réalisé dans le cadre du dépistage de la T21 afin de faciliter la détection d'autres anomalies chromosomiques entraînant un phénotype anormal (trisomies autosomiques et déséquilibres chromosomiques d'au moins 7Mb) (51).

VI. Références

1. Bull MJ. Down Syndrome. *N Engl J Med*. 2020;382(24):2344-52.
2. Down J. Observations on an Ethnic Classification of Idiots. 1866. College of Staten Island ArchivesSpace. Disponible sur : https://archivesspace.library.csi.cuny.edu/repositories/2/archival_objects/119850
3. Lejeune J, Gauthier M, Turpin R. Human chromosomes in tissue cultures. *C R Hebd Seances Acad Sci*. 1959;248(4):602-3
4. Hattori M, Fujiyama A, Taylor TD, Watanabe H, Yada T, Park HS, et al. The DNA sequence of human chromosome 21. *Nature*. 2000;405(6784):311-9.
5. Hassold T, Hunt P. To err (meiotically) is human: the genesis of human aneuploidy. *Nat Rev Genet*. 2001;2(4):280-91.
6. Problèmes posés par les maladies génétiques. *La Revue du Praticien*. 2019. Disponible sur : <https://www.larevuedupraticien.fr/article/problemes-poses-par-les-maladies-genetiques>
7. Haute Autorité de Santé. Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Trisomie 21. 2020.
8. de Sola S, de la Torre R, Sánchez-Benavides G, Benejam B, Cuenca-Royo A, Del Hoyo L, et al. A new cognitive evaluation battery for Down syndrome and its relevance for clinical trials. *Front Psychol*. 2015;6:708.
9. Khor B, Buckner JH. Down syndrome: insights into autoimmune mechanisms. *Nat Rev Rheumatol*. 2023;19(7):401-2.
10. Baruchel A, Bourquin JP, Crispino J, Cuartero S, Hasle H, Hitzler J, et al. Down syndrome and leukemia: from basic mechanisms to clinical advances. *Haematologica*. 2023;108(10):2570-81.
11. Lorenzon N, Musoles-Lleó J, Turrisi F, Gomis-González M, De La Torre R, Dierssen M. State-of-the-art therapy for Down syndrome. *Dev Med Child Neurol*. 2023;65(7):870-84.

12. Manfredi-Lozano M, Leysen V, Adamo M, Paiva I, Rovera R, Pignat JM, et al. GnRH replacement rescues cognition in Down syndrome. *Science*. 2022;377(6610)
13. Loi n° 75-17 du 17 janvier 1975 relative à l'interruption volontaire de la grossesse.
14. Perrotin F, Guichet A, Paillet C, Descamps P, Aubron F, Body G. La pratique du dépistage périnatal. 2001. Disponible sur: <https://repository.library.georgetown.edu/handle/10822/547011>
15. Article L1111-4 - Code de la santé publique - Légifrance. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000041721056
16. Article R4127-35 - Code de la santé publique - Légifrance. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000025843586
17. Spencer K. Screening for Down syndrome. *Scand J Clin Lab Invest Suppl*. 2014;244:41-7.
18. Cahier de formation Biologie Médicale numéro 15 - Dépistage de la trisomie 21. 1999.
19. Arrêté du 27 mai 1997 fixant des conditions particulières d'évaluation et d'utilisation des réactifs de dosage des marqueurs sériques prédictifs de la trisomie 2.
20. Haute Autorité de Santé. Évaluation des stratégies de dépistage de la trisomie 21. 2007.
21. Arrêté du 23 juin 2009 fixant les règles de bonnes pratiques en matière de dépistage et de diagnostic prénatals avec utilisation des marqueurs sériques maternels de la trisomie 21.
22. Guibourdenche J, Leguy MC, Pidoux G, Hebert-Schuster M, Laguillier C, Anselem O, et al. Biochemical Screening for Fetal Trisomy 21: Pathophysiology of Maternal Serum Markers and Involvement of the Placenta. *Int J Mol Sci*. 2023;24(8):7669.
23. Bogart MH, Pandian MR, Jones OW. Abnormal maternal serum chorionic gonadotropin levels in pregnancies with fetal chromosome abnormalities. *Prenatal Diagnosis*. 1987;7(9):623-30.

24. Spencer K. Evaluation of an assay of the free beta-subunit of choriogonadotropin and its potential value in screening for Down's syndrome. *Clin Chem.* 1991;37(6):809-14.
25. Muller F, Dreux S, Czerkiewicz I, Bernard M, Guibourdenche J, Lacroix I, et al. Dépistage de la trisomie 21 par les marqueurs sériques maternels : justification des commentaires appliqués par les biologistes. *J Gynécol Obstét Biol Reprod.* 2014;43(9):671-9.
26. Kagan KO, Wright D, Baker A, Sahota D, Nicolaides KH. Screening for trisomy 21 by maternal age, fetal nuchal translucency thickness, free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;31(6):618-24.
27. Haute Autorité de Santé. Trisomie 21 – Les tests ADN libre circulant intégrés dans le dépistage. 2019.
28. 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.
29. Lo YMD, Corbetta N, Chamberlain PF, Rai V, Sargent IL, Redman CW, et al. Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum. *The Lancet.* 1997;350(9076):485-7.
30. Honda H, Miharu N, Ohashi Y, Samura O, Kinutani M, Hara T, et al. Fetal gender determination in early pregnancy through qualitative and quantitative analysis of fetal DNA in maternal serum. *Hum Genet.* 2002;110(1):75-9.
31. Lo YM, Hjelm NM, Fidler C, Sargent IL, Murphy MF, Chamberlain PF, et al. Prenatal diagnosis of fetal RhD status by molecular analysis of maternal plasma. *N Engl J Med.* 1998;339(24):1734-8.
32. Haute Autorité de Santé. Place des tests ADN libre circulant dans le sang maternel dans le dépistage de la trisomie 21 foetale. 2017.
33. Akolekar R, Beta J, Picciarelli G, Ogilvie C, D'Antonio F. Procedure-related risk of miscarriage following amniocentesis and chorionic villus sampling: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;45(1):16-26.

34. Dupont JM, Gatinois V, Kleinfinger P, Renom G, Satre V, Tapia S, et al. Recommandations pour le dépistage des anomalies chromosomiques fœtales par l'étude de l'ADN libre circulant (ADNlc). ACLF, ANPGM, CNGOF, ABA. 2019.
35. Roland E, Voirin-Mathieu E, Verchain S, Odaert H, Dreux S, Renom G. [Discordant Down syndrome risk calculation with low maternal serum markers: About five cases of digynic triploidies]. *Gynecol Obstet Fertil Senol.* 2023;51(3):172-5.
36. Edwards JH, Harnden DG, Cameron AH, Crosse VM, Wolff OH. A new trisomic syndrome. *Lancet.* 1960;1(7128):787-90.
37. Rosa RFM, Rosa RCM, Zen PRG, Graziadio C, Paskulin GA. Trisomy 18: review of the clinical, etiologic, prognostic, and ethical aspects. *Rev Paul Pediatr.* 2013;31(1):111-20.
38. Becker DA, Tang Y, Jacobs AP, Biggio JR, Edwards RK, Subramaniam A. Sensitivity of prenatal ultrasound for detection of trisomy 18. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019;32(22):3716-22.
39. Patau K, Smith DW, Therman E, Inhorn SL, Wagner HP. Multiple congenital anomaly caused by an extra autosome. *Lancet.* 1960;1(7128):790-3.
40. Noriega MA, Siddik AB. Trisomy 13. [Updated 2023 Aug 13]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559091/>
41. Meyer RE, Liu G, Gilboa SM, Ethen MK, Aylsworth AS, Powell CM, et al. Survival of children with trisomy 13 and trisomy 18: A multi-state population-based study. *Am J Med Genet A.* 2016;170A(4):825-37.
42. Goel N, Morris JK, Tucker D, de Walle HEK, Bakker MK, Kancherla V, et al. Trisomy 13 and 18-Prevalence and mortality-A multi-registry population based analysis. *Am J Med Genet A.* 2019;179(12):2382-92.
43. Nelson KE, Rosella LC, Mahant S, Guttman A. Survival and Surgical Interventions for Children With Trisomy 13 and 18. *JAMA.* 2016;316(4):420-8.
44. Wald NJ, Bestwick JP, Huttly WJ. Improvements in antenatal screening for Down's syndrome. *J Med Screen.* 2013;20(1):7-14.

45. Nicolaides KH, Cuckle H, Tabor A, et al. Screening for fetal aneuploidies at 11 to 13 weeks. *Prenatal Diagnosis*. 2011;31(1):7-14.
46. Tul N, Spencer K, Noble P, Chan C, Nicolaides K. Screening for trisomy 18 by fetal nuchal translucency and maternal serum free beta-hCG and PAPP-A at 10-14 weeks of gestation. *Prenat Diagn*. 1999;19(11):1035-42.
47. Muller F, Sault C, Lemay C, Roussel-Mizon N, Forestier F, Frendo JL, et al. Second trimester two-step trisomy 18 screening using maternal serum markers. *Prenat Diagn*. 2002;22(7):605-8.
48. Claudel N, Anselem O, Buron-Fouque C, El Khattabi L, Laguillier-morizot C, Jordan P, Tsatsaris V, Guibourdenche J, Athiel Y. Usefulness of early morphological ultrasound in association with cell-free DNA testing in case of atypical serum markers in first trimester of pregnancy: A retrospective study over 5 years. *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction*. 2024;53(4).
49. Hogge WA, Fraer L, Melegari T. Maternal serum screening for fetal trisomy 18: benefits of patient-specific risk protocol. *Am J Obstet Gynecol*. 2001;185(2):289-93.
50. Cuckle H. Biochemical screening for Down syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2000;92(1):97-101.
51. Haute Autorité de Santé. Évaluation de la pertinence du repérage d'autres anomalies chromosomiques à partir des tests ADN libre circulant réalisés au cours du dépistage de la trisomie 21 – Note de cadrage. 2023
52. Haute Autorité de Santé. Dépistage de la trisomie 21 – Guide usager. 2018.

Université de Lille
UFR3S-Pharmacie
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2023/2024

Nom : Gernez
Prénom : Emeline

Titre de la thèse : Dépistage des aneuploïdies fœtales : les marqueurs sériques maternels atypiquement bas sont-ils une indication de DPNI ?

Mots-clés : dépistage prénatal, trisomie 21, trisomie 18, aneuploïdie, marqueurs sériques, ADN libre circulant

Résumé : L'objectif de cette thèse est d'explorer l'importance des marqueurs sériques maternels atypiquement bas dans le dépistage des aneuploïdies fœtales. En France, la législation actuelle se limite au seul dépistage de la trisomie 21, limitant ainsi la détection d'autres aneuploïdies comme la T18. Pourtant, les MSM permettent d'identifier diverses anomalies chromosomiques, y compris la T18. Cette problématique est d'autant plus renforcée par l'utilisation du dépistage prénatal non invasif par recherche de l'ADN libre circulant (DPNI), qui détecte efficacement les trisomies T13, T18, et T21.

Des associations professionnelles, telles que l'ACLF, l'ANPGM, et l'ABA, ont émis des recommandations visant à élargir les indications du DPNI à des profils de marqueurs sériques maternels $< 0,25$ MoM même s'ils ne conduisent pas à un calcul de risque de trisomie 21 élevé. Ces recommandations ne figurent cependant pas dans la législation et n'ont jamais été réévaluées depuis.

Les résultats de cette thèse montrent que ces recommandations sont valables mais nécessitent des ajustements. Parmi les propositions, abaisser le seuil des MSM à 0,20 MoM ou utiliser un calcul de risque spécifique pour la T18 pourrait améliorer les performances du dépistage.

Aujourd'hui, le calcul de risque pour la T21 est bien encadré, mais il n'en est pas de même pour la T18, ce qui limite l'efficacité du dépistage lorsque les MSM sont anormaux. Un calcul de risque spécifique pour la T18, prenant en compte des variables telles que l'âge maternel et les caractéristiques individuelles, permettrait d'améliorer la détection et la prise en charge des patientes, en offrant un dépistage plus personnalisé et réactif, sans attendre l'échographie du deuxième trimestre. Cette optimisation des pratiques de dépistage pourrait améliorer la détection précoce des anomalies et la prise en charge globale.

Membres du jury :

Président : Monsieur le Professeur Thierry Brousseau, PU-PH, CHU de Lille

Directeur de Thèse : Monsieur le Docteur Gilles Renom, PH, CHU de Lille

Assesseurs : Madame le Professeur Claire-Marie Dhaenens, PU-PH, CHU de Lille

Monsieur le Docteur Pascal Vaast, PH, CHU de Lille

Madame le Docteur Corinne Sault, Eurofins-Biomnis