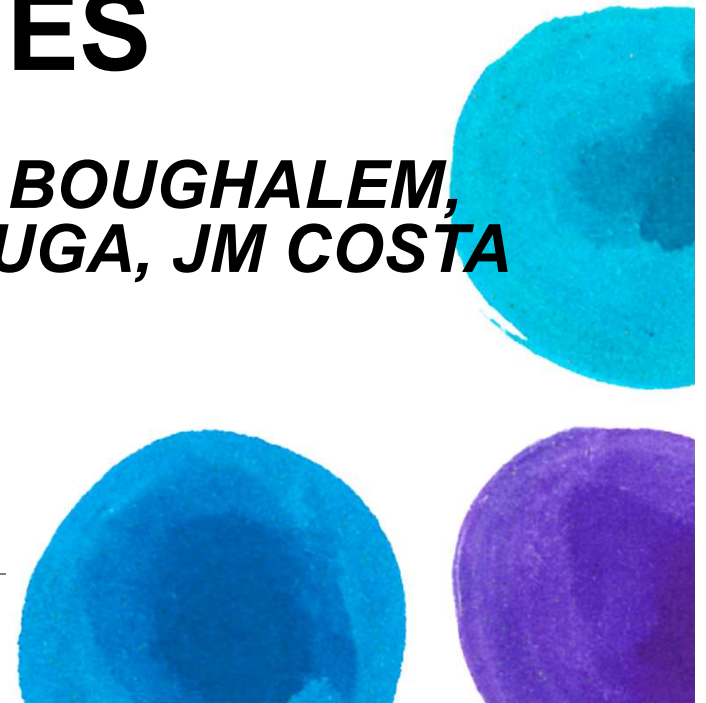


# **PLACE DES MSM DANS LE DÉPISTAGE DES ANOMALIES DÉSÉQUILIBRÉES AUTRES QUE LES PRINCIPALES ANEUPLOÏDIES**

***P KLEINFINGER, I LACROIX, A BOUGHALEM,  
L LOHMANN, D TROST, M VALDUGA, JM COSTA***



# ANOMALIES DESEQUILBRÉES AUTRES QUE LES PRINCIPALES ANEUPLOÏDIES

- Anomalies autres que ...
  - Variants (hétérochromatine)
  - Inversion, translocation, ...
  - Trisomies 13, 18 et 21
  - Anomalies gonosomiques
  - Triploïdies
  - Microdélétions
- Non récurrentes, peuvent toucher toutes les régions chr.
- MAUVAIS PRONOSTIC sauf
  - MCP
  - 75% des marqueurs

*Rapport cytogénétique  
ABM, 2015*

	N	% des caryotypes	2015 % des anomalies déséquilibrées
Trisomie 21	1938	6,2%	50,1%
Trisomie 18	641	2,0%	16,6%
Trisomie 13	248	0,8%	6,4%
Syndrome de Turner et syndromes associés	314	1,0%	8,1%
Syndrome de Klinefelter et syndromes associés	51	0,2%	1,3%
Trisomie X	40	0,1%	1,0%
47 XYY et Autres dysgonosomies	39	0,1%	1,0%
Triploïdies	110	0,4%	2,8%
<b>Autres anomalies déséquilibrées</b>	<b>491</b>	<b>1,6%</b>	<b>12,7%</b>
<b>Total anomalies déséquilibrées</b>	<b>3872</b>	<b>12,3%</b>	<b>100%</b>
Anomalies à priori équilibrées	472	1,5%	12,2%
<b>Total des anomalies</b>	<b>1344</b>	<b>13,8%</b>	.
<b>Total caryotypes effectués</b>	<b>1422</b>	<b>100%</b>	.

# ANOMALIES CHROMOSOMIQUES AUTRES QUE LES PRINCIPALES ANEUPLOÏDIES

Anomalies chromosomiques détectées en 2015	Signes d'appel échographiques						Age maternel isolé ou sans motif médical		Dépistage positif sur ADN foetal		Autres indications	Total	
	Marqueurs sériques avec risque $\geq$ 1/250		Clarté nucale $\geq$ 3,5mm		Autres signes échographiques								
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	N	
Trisomie 21	687	35,4%	614	31,7%	481	24,8%	2	0,1%	121	6,2%	33	1938	
Trisomie 18	63	9,8%	178	27,8%	387	60,4%	2	0,3%	7	1,1%	4	641	
Trisomie 13	23	9,3%	69	27,8%	144	58,1%	0	0,0%	8	3,2%	4	248	
Syndrome de Turner et syndromes associés	31	9,9%	145	46,2%	131	41,7%	0	0,0%	1	0,3%	6	314	
Syndrome de Klinefelter et syndromes associés	22	43,1%	5	9,8%	17	33,3%	1	2,0%	1	2,0%	5	51	
Trisomie X	11	27,5%	7	17,5%	11	27,5%	3	7,5%	2	5,0%	6	40	
47 XYY et Autres dysgonosomies	14	35,9%	9	23,1%	16	41,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	39	
Triploïdies	15	13,6%	16	14,5%	76	69,1%	1	0,9%	0	0,0%	2	110	
Autres anomalies déséquilibrées	90	18,3%	68	13,8%	262	53,4%	2	0,4%	1	0,2%	68	491	
<b>Total anomalies déséquilibrées</b>	<b>956</b>	<b>24,7%</b>	<b>1111</b>	<b>28,7%</b>	<b>1525</b>	<b>39,4%</b>	<b>11</b>	<b>0,3%</b>	<b>141</b>	<b>3,6%</b>	<b>128</b>	<b>3872</b>	
Anomalies à priori équilibrées	89	18,9%	18	3,8%	59	12,5%	2	0,4%	0	0,0%	304	472	
<b>Total caryotypes effectués</b>	<b>13762</b>	<b>43,8%</b>	<b>2995</b>	<b>9,5%</b>	<b>10412</b>	<b>33,1%</b>	<b>629</b>	<b>2,0%</b>	<b>169</b>	<b>0,5%</b>	<b>3455</b>	<b>31422</b>	

Rapport cytogénétique ABM, 2015

# IMPACT DE LA NOUVELLE STRATÉGIE SUR LEUR DÉPISTAGE ?

Stratégie	Popula- tion	Nb tests ADN sans échec	Nb Caryo- types	Nb pertes foetales	Nb de T21 diagnosti- quées en prénatal par caryotype foetal	Coût/ femme	Coût total	Performance dépistage					
								VP	VP	FN	Arrêt / T21* / non T21**	Echec T21* / non T21**	
CN ≥ 3,5mm en T1	3 332	-	3 147	4,3	566 -	3 €	1 598 435 €	566	1	-	-	33 / 152	0 / 0
S1 (≥ 1/250) → Caryotype	16 180	-	14 146	19,5	742 (72%)	126 €	65 458 530 €	742	13 404	505 097	179	107 / 1928	0 / 0
S2a (≥ 1/250) → DPNI	16 180	16 059	816	1,1	788 (77%)	126 €	65 899 015 €	788	29	520 378	193	46 / 2	1 / 20
S2b [1/1 000 ; 1[							86 €	867	109	520 240	108	51 / 6	1 / 74
S3a [1/1 000 ; 1/50[							99 €	909	2 105	518 247	99	19 / 6	0 / 71
S3b [1/1 000 ; 1/100[							97 €	913	4 747	515 608	98	16 / 6	0 / 68
S3c [1/1 000 ; 1/250[							20 €	921	13 487	506 880	96	11 / 5	0 / 57
S2c [1/2 500 ; 1[							08 €	905	235	520 020	68	53 / 14	1 / 160
S4a [1/2 500 ; 1/50[	125 618	122 880	3 178	4,4	947 (92%)	213 €	111 221 102 €	947	2 231	518 026	58	22 / 14	1 / 157
S4b [1/2 500 ; 1/100[	125 618	120 174	5 826	8,0	952 (93%)	214 €	111 331 962 €	952	4 874	515 387	57	18 / 13	0 / 154
S4c [1/2 500 ; 1/250[	125 618	111 329	14 572	20,0	959 (93%)	214 €	111 738 492 €	959	13 614	506 660	56	13 / 12	0 / 143
S5 [0; 1[	521 456	520 787	1 935	2,7	954 (93%)	451 €	234 957 270 €	954	982	518 721	16	56 / 58	1 / 668

Delta T21 = 909-742 = 167  
Delta T21 + ano déséq = 909-742-90 = 77

Place des tests ADN libre circulant dans le sang maternel dans le dépistage de la trisomie 21 foetale, synthèse, HAS, avril 2017



# IMPACT DE LA NOUVELLE STRATÉGIE SUR LEUR DÉPISTAGE ?

Stratégie	Nb tests	Nb de T21 diagnostiques	Performance dépistage		
			Arrêt /	Echec T21* / non T21**	
CN ≥ 3,5mm en T1				52	0 / 0
S1 (≥ 1/250) → Ca				3	0 / 0
S2a (≥ 1/250) → D				2	1 / 20
S2b [1/1 000 ; 1[				6	1 / 74
S3a [1/1 000 ; 1/50[				6	0 / 71
S3b [1/1 000 ; 1/10[				6	0 / 68
S3c [1/1 000 ; 1/25[				5	0 / 57
S2c [1/2 500 ; 1[				4	1 / 160
S4a [1/2 500 ; 1/50[				4	1 / 157
S4b [1/2 500 ; 1/10[				3	0 / 154
S4c [1/2 500 ; 1/25[				2	0 / 143
S5 [0; 1[				8	1 / 668

Stratégie	S2a [1/250; 1[ Stratégie standard + test ADNlcT21	S2b [1/1 000; 1[ Stratégie standard + test ADNlcT21	S3a [1/1 000; 1/50[ Stratégie standard + test ADNlcT21	S5 Echographie T1 et test ADNlcT21
<b>Pertes d'information : dépistage ciblé T21 vs. autres anomalies chromosomiques</b>	Perte d'information éventuelle sur d'autres anomalies chromosomiques pour les femmes ayant un risque estimé de T21 fœtale ≥ 1/250 et un test ADNlcT21 négatif		Perte d'information éventuelle sur d'autres anomalies chromosomiques pour les femmes ayant un risque estimé de T21 fœtale compris entre 1/51 et 1/250 et un test ADNlcT21 négatif	Perte d'information éventuelle sur d'autres anomalies chromosomiques (ou non) pour les femmes qui auraient eu un risque estimé de T21 fœtale ≥ 1/250 avec le dépistage standard ou des marqueurs sériques atypiques conduisant à leur proposer des examens supplémentaires.

# IMPACT DE LA NOUVELLE STRATÉGIE SUR LEUR DÉPISTAGE ?

Ano déséquil. autres sur MSM ne seront plus diagnostiquées pour les patientes avec un risque MSM compris entre 1/51 et 1/250

Peut-on à partir des MSM suspecter une anomalie chromosomique déséquilibrée autre qu'une des principales aneuploidies ?

Maintenir le caryotype de première intention pour un risque de 1-1/50 est-il pertinent ?

Maintenir la possibilité pour les femmes d'un choix entre caryotype et ADNlc pour des risques 1/51 – 1/250 se justifie-t-il pour le diagnostic de ces anomalies ?

# CE QU'ON SAIT TOUS ...

Les ano déség autres sur MSM sont mieux dépistés sur les MSM 2T que sur 1T !  
La découverte des ano déség autres sur MSM sont associées à une augmentation de la CN !  
Les ano déség autres sont mieux dépistés sur les MSM 2T que sur 1T !  
Les ano déség autres sont mieux dépistés sur les MSM 2T que sur 1T !

**Très peu de données dans la littérature**

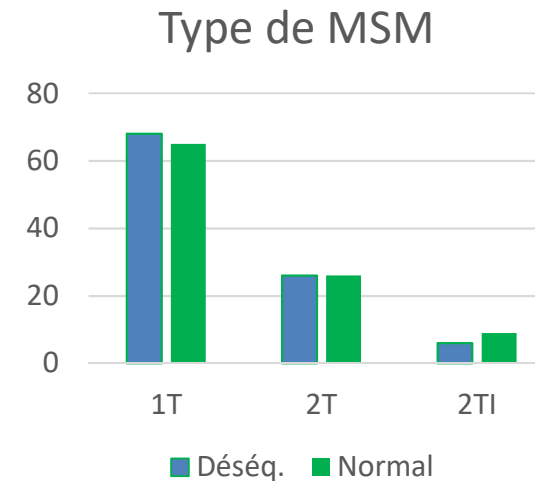
# COHORTE

- Population “déséquilibrée”
  - Risque MSM  $\geq 1/250$
  - Anomalie déséquilibrée
    - Foetale : exclusion des anomalies confinées au placenta (ex trisomie 16 sur BT)
    - Pathogène : exclusion des anomalies de bon pronostic (ex : trisomie 20, certains marqueurs chromosomiques, ...)
    - (exclusion de 15/50 anomalies)
  - Soit 35 patientes
- Population “normale”
  - Risque MSM  $\geq 1/250$
  - Caryotype normal
  - Soit 1396 patientes



# AGE ET TYPE DE MARQUEURS

- Population à caryotype déséquilibrée
  - Age
    - Moyen : 36,3
    - Médian : 37
  - 68% 1T (24), 26% 2T (9), 6% 2TI (2)
- Population à caryotype normal
  - Age
    - Moyen : 35,8
    - Médian : 37,0
  - 65% 1T (905), 26% 2T (370), 9% 2TI (121)

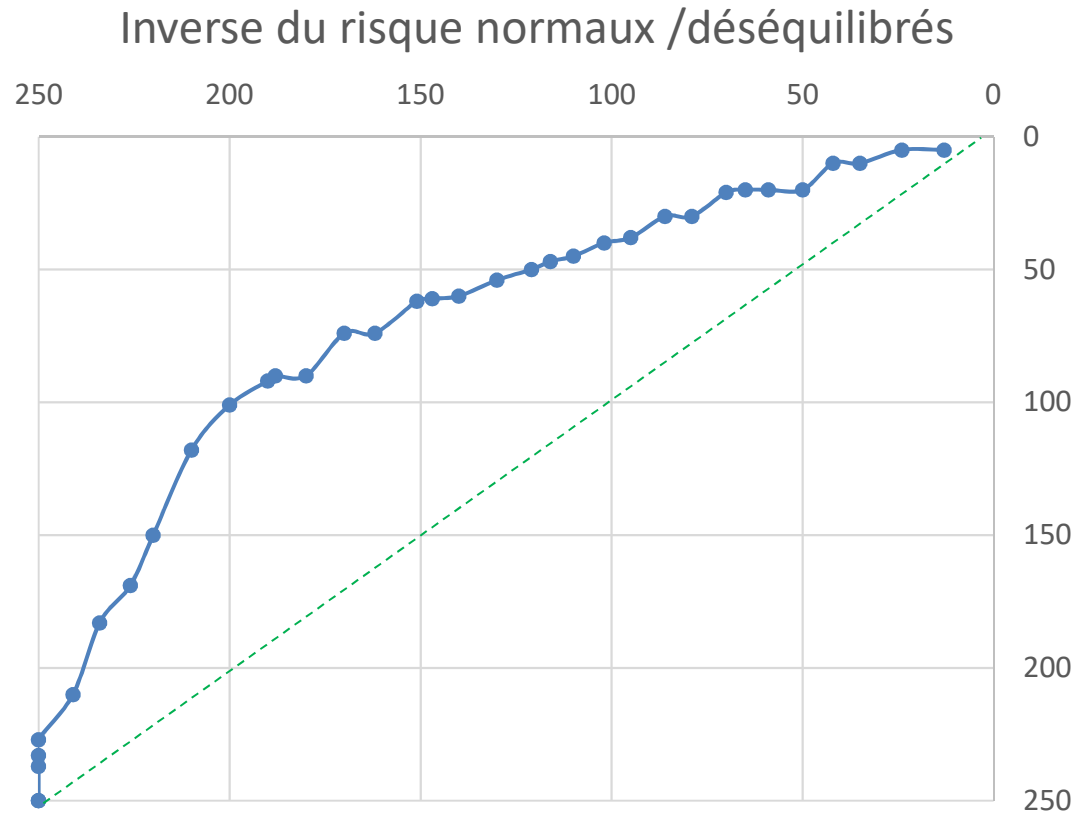


Ages identiques dans les deux populations

Pas de sur-représentation des marqueurs T2 pour le dépistage des anomalies déséquilibrées autres

# CALCUL DU RISQUE

- Pop. Déséquilibrée :
  - Moyenne = 1/91
  - Médiane = 1/61
- Pop. à caryotype N
  - Moyenne = 1/143
  - Médiane = 1/142



Risque MSM plus élevé lorsque le caryotype est déséquilibré

# SEUIL DE 1/50

$\geq 1/50 = 1\%$  de la population  
 $\geq 1/250 = 3\%$  de la population

- 43% des déséquilibrés  $\geq 1/50$  (15/35) versus 15% de la population normale (208/1396)

Stratégie	Popula- tion	Nb tests ADN sans échec	Nb Caryo- types	Nb pertes foétales	Nb de T21 diagnosti- quées en prénatal par caryotype foetal	Coût/ femme	Coût total	Performance dépistage					
								VP	FN	Arrêt / T21* / non T21**	Echec T21* / non T21**		
CN $\geq 3,5\text{mm}$ en T1	3 332	-	3 147	4,3	566	-	3 332 €	566	1	-	-	33 / 152	0 / 0
S1 ( $\geq 1/250$ ) → Caryotype	16 180	-	14 146	19,5	742 (72%)	126 €	2 038 920 €	742	13 404	505 097	179	107 / 1928	0 / 0
S2a ( $\geq 1/250$ ) → DPNI	16 180	16 059	816	1,1	788 (77%)	126 €	2 038 920 €	788	29	520 378	193	46 / 2	1 / 20
S2b [1/1 000 ; 1/500[	125 618	122 880	5 178	4,4	947 (92%)	215 €	27 005 170 €	867	109	520 240	108	51 / 6	1 / 74
S3a [1/1 000 ; 1/500[	125 618	120 174	5 826	8,0	952 (93%)	214 €	26 885 529 €	909	2 105	518 247	99	19 / 6	0 / 71
S3b [1/1 000 ; 1/250[	125 618	111 329	14 572	20,0	959 (93%)	214 €	26 885 529 €	913	4 747	515 608	98	16 / 6	0 / 68
S3c [1/1 000 ; 1/250[	125 618	111 329	14 572	20,0	959 (93%)	214 €	26 885 529 €	921	13 487	506 880	96	11 / 5	0 / 57
S2c [1/2 500 ; 1/500[	125 618	122 880	5 178	4,4	947 (92%)	215 €	27 005 170 €	905	235	520 020	68	53 / 14	1 / 160
S4a [1/2 500 ; 1/500[	125 618	122 880	5 178	4,4	947 (92%)	215 €	27 005 170 €	947	2 231	518 026	58	22 / 14	1 / 157
S4b [1/2 500 ; 1/100[	125 618	120 174	5 826	8,0	952 (93%)	214 €	26 885 529 €	952	4 874	515 387	57	18 / 13	0 / 154
S4c [1/2 500 ; 1/250[	125 618	111 329	14 572	20,0	959 (93%)	214 €	26 885 529 €	959	13 614	506 660	56	13 / 12	0 / 143
S5 [0 ; 1[	521 456	520 787	1 935	2,7	954 (93%)	451 €	234 957 270 €	954	982	518 721	16	56 / 58	1 / 668

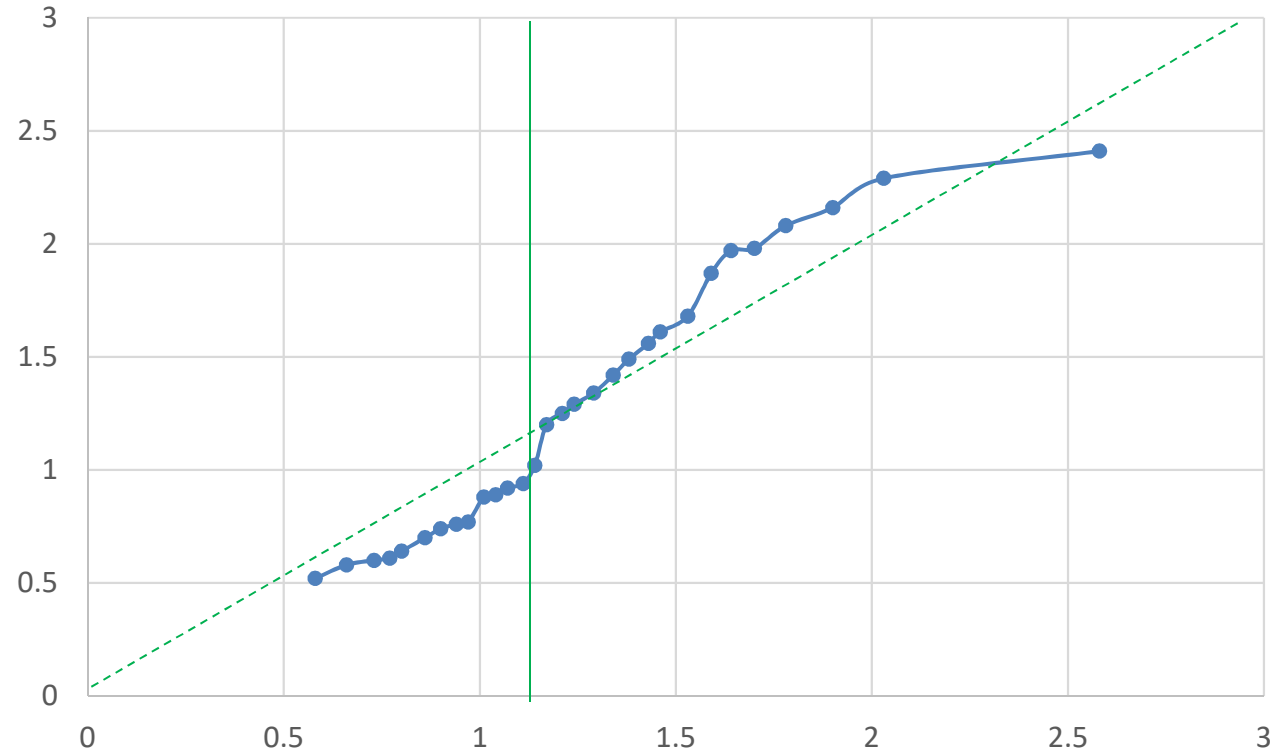
Delta T21 = 909 - 742 = 167  
 Delta T21 + ano déséq = 909 + 39 - 742 - 90 = 116

Place des tests ADN libre circulant dans le sang maternel dans le dépistage de la trisomie 21 foétale, synthèse, HAS, avril 2017

# MoM DE CN

MoM CN normales / déséquilibrées

- Pop. Déséquilibrée :
  - 30 cas
  - Moyenne = 1,27
  - Médiane = 1,22
- Pop. à caryotype N
  - 1028 cas
  - Moyenne = 1,22
  - Médiane = 1,17

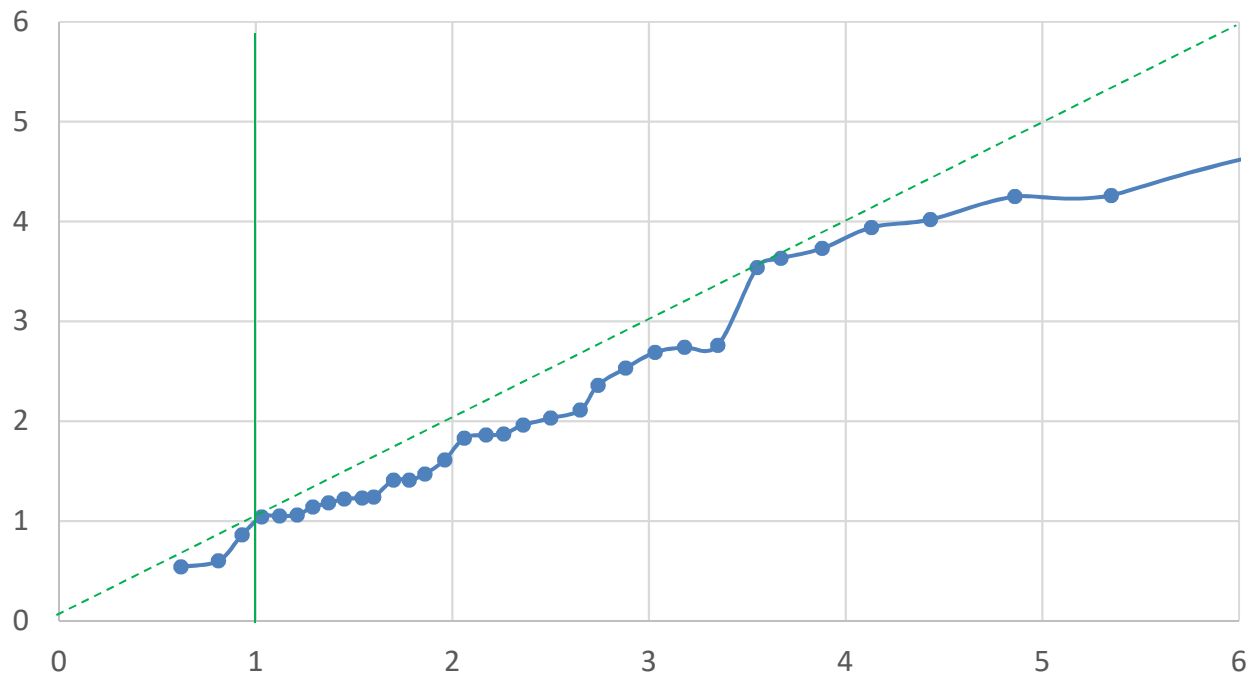


MoM CN : conclusion difficile

# MoM DE BHCG

MoM BHCG normale / déséquilibrées :  
zoom sur le début de la courbe

- Pop. Déséquilibrée :
  - 35 cas
  - Moyenne = 2,23
  - Médiane = 1,87
- Pop. à caryotype N
  - 1396 cas
  - Moyenne = 2,75
  - Médiane = 2,21



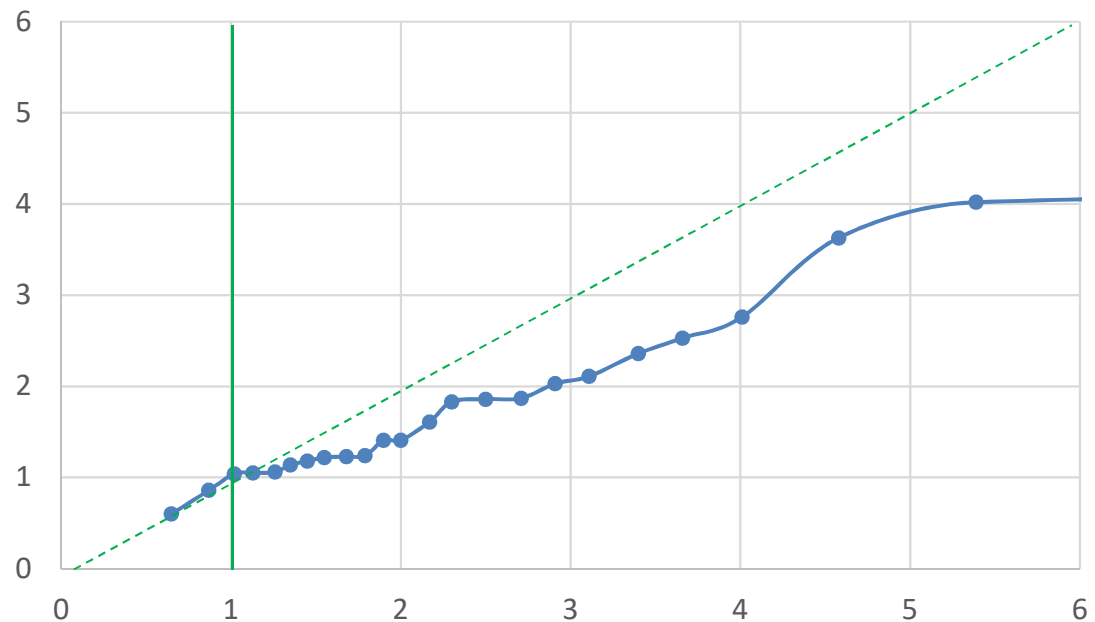
MoM BHCG moins augmentées lorsque le caryotype est déséquilibré



# MoM BHCG 1T

MoM BHCG 1T normales / déséquilibrées :  
zoom début de la courbe

- Pop. Déséquilibrée :
  - 24 cas
  - Moyenne = 1,82
  - Médiane = 1,58
- Pop. à caryotype N
  - 905 cas
  - Moyenne = 2,46
  - Médiane = 2

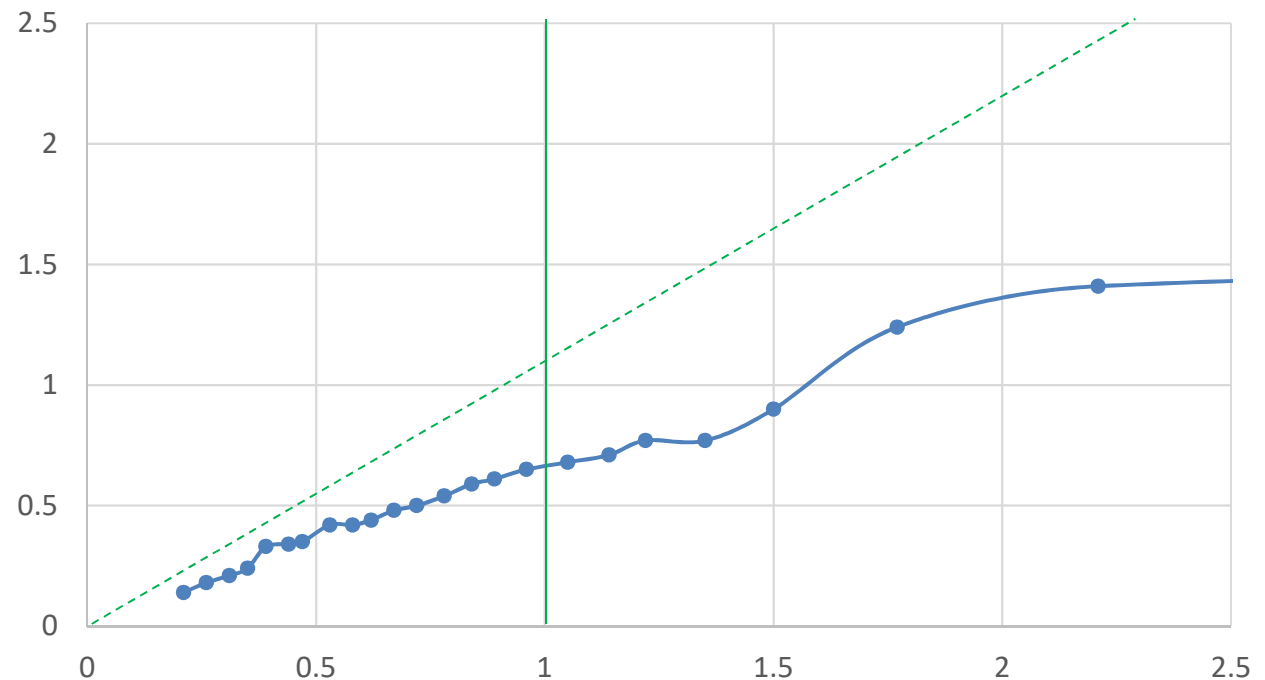


MoM BHCG moins augmentées lorsque le caryotype est déséquilibré :  
encore plus vrai pour le 1T

# MoM PAPP-A

MoM PAPP-A normales / déséquilibrées :  
Zoom sur le début de la courbe

- Pop. Déséquilibrée :
  - 31 cas
  - Moyenne = 0.60
  - Médiane = 0.52
- Pop. à caryotype N
  - 905 cas
  - Moyenne = 0.87
  - Médiane = 0.72



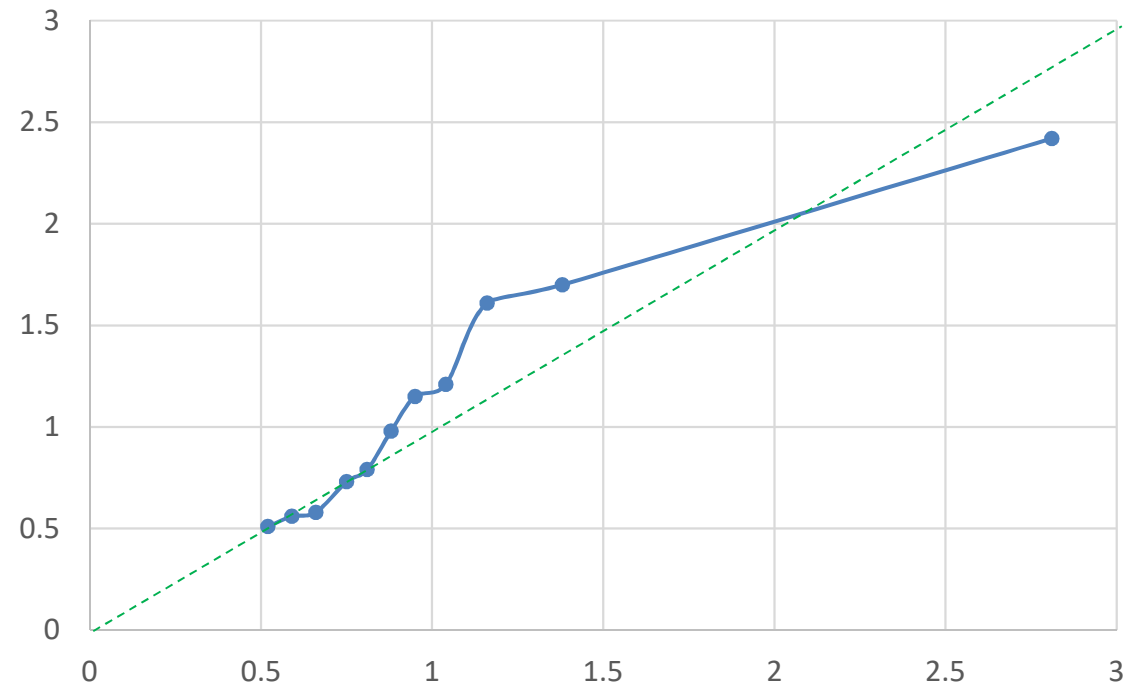
MoM PAPP-A plus diminuées lorsque le caryotype est déséquilibré

# AFP ET OESTRIOL

aFP

- Pop. Déséquilibrée :
  - 11 cas
  - Moyenne = 1.11
  - Médiane = 0.98
- Pop. à caryotype N
  - 491 cas
  - Moyenne = 0.91
  - Médiane = 0.84

MoM aFP normales / déséquilibrées



MoM aFP et oestriol non interprétables car nombre de cas trop bas

# DONNÉES DE LA LITTÉRATURE

ShangYu Huang et al. 2014

- Couples porteurs d'une translocation
- 18 anomalies chromosomiques autres
  
- MoM de CN augmentées
- MoM bHCG augmentées
- MoM de PAPP-A diminuées
  
- **Association PAPP-A / CN est la plus informative**

The area under a receiver operating characteristic curve (AUC) is 0.716, 0.820, and 0.936 for free b-hCG MoM, PAPP-A MoM, and fetal nuchal translucency, respectively. When these 3 independent factors were combined, the AUC reached 0.976. In addition, logistic regression showed that the most optimal model for predicting an unbalanced chromosomal translocation is a combination of PAPP-A and nuchal translucency with an AUC of 0.980.

# DONNÉES DE LA LITTÉRATURE

Toring et al. 2015

- 66 aneuploidies ou marqueur ch.
- Ne sont pas exclues les MCP ou marqueurs bon pronostic
- 77% des cas risque
  - Soit  $\geq 1/300$  T21
  - Soit  $\geq 1/150$  T13 ou T18
- MoM de CN normales
- MoM de bHCG normales ou diminuées
- MoM de PAPP-A diminuées

Results **Seventy-seven** percent of the 66 cases were screened **positive at the combined first trimester screening (cFTS)** for trisomy 21 or trisomy 18 or 13. The multiple of median (MoM) of Pregnancy Associated plasma protein A (**PAPP-A**) of the different aneuploidy groups ranged **from 0.2 to 0.5 MoM**, whereas the MoM of maternal serum **free –  $\beta$  – human chorionic gonadotropin (F $\beta$ hCG)** was **approximately 1.0 MoM**. The exceptions being **0.2 MoM for cases involving chromosome 8 (n = 7)** and **0.5 MoM for cases involving chromosome 9 (n = 3)**. **The nuchal translucency MoM** was **approximately 1.0 MoM** in all aneuploidy groups.



# CONCLUSION

- Risque significativement supérieur si ano déséquilibrée
  - avec 43%  $\geq$  1/50
  - En lien avec CN et PAPP-A
- Peut-on en déduire des RR ?
  - Par rapport à une population Générale
  - Intégrant également les aneuploïdies
  - Difficultés d'obtenir un modèle solide (nombre de cas)
- Doit-on s'engager sur un dépistage ??
  - La VPP restera cependant toujours basse au vu de la prévalence => exigence sur sensibilité et spécificité élevées
- Peut-être juste appeler à la prudence devant un risque élevé à BHCG plutôt normale, d'autant plus que la CN est augmentée et la PAPP-A basse

# CONCLUSION

- Persistance du seuil de 1/250 avec le choix entre ADNlc et caryotype fœtal ?
  - La population entre 1/50 et 1/250 représentent d'après la HAS 2% de la population soit 12000 patientes
  - 57% de 90 anomalies chromosomiques déséquilibrées autres dans cette population = 51 anomalies
  - La persistance d'un prélèvement invasif dans cette population pourrait générer :
    - 12 fausses couches
    - Pour le diagnostic de 51 anomalies (soit une VPP de 0.43%)
  - Message très complexe pour les patientes

# REMERCIEMENTS

- Isabelle Lacroix
- Sophie Dreux
- Aicha Boughalem
- Jean-Marc Costa
- Laurence Lohmann
- Detlef Trost
- Mylène Valduga

