

Association des cytogénéticiens de langue française	
	Complément GBP DPNI
Recommandations WG DPNI	Version : 2
	Date : 17/12/2022

Recommandations sur la conduite à tenir devant l'identification d'anomalies chromosomiques autres que les trisomies 13, 18 et 21 par l'étude de l'ADN libre circulant (ADNlc)

Version 2 – 2022

1- Introduction

Ce document est un supplément au guide de bonnes pratiques « Recommandations pour le dépistage des anomalies chromosomiques fœtales par l'étude de l'ADN libre circulant (ADNlc) ».

La détection des anomalies chromosomiques déséquilibrées autres que la trisomie 21, seule aneuploïdie faisant l'objet d'une réglementation à ce jour, est techniquement possible [Valderramos et al 2016, Gross et al 2016, Ehrich et al 2017 ; Helgeson J et al 2015 ; Lo et al 2016 ; Zhao et al 2015]. Les anomalies chromosomiques autres que les trisomies 13, 18 et 21 sont des anomalies chromosomiques dont la prévalence en l'absence de signe d'appel échographique a été évaluée à 0,1% d'après Lindquist et al, 2018.

Leur mise en évidence ne peut être réalisée qu'avec certaines plateformes. Leur dépistage n'a à ce jour pas été validé par la HAS.

L'augmentation du nombre de prélèvements invasifs induit par ce dépistage est d'après les données de la littérature, et toutes anomalies confondues, de 0,3% (van Prooyen Schuurman et al, 2022 ; Van Den Bogaert et al, 2021). Il ne génère par conséquent pas d'augmentation significative du risque de fausses couches iatrogène.

D'autres risques sont à considérer en particulier éthiques ou d'incompréhension du test et de ses limites.

Ce texte vise à constituer une aide à la décision de rendre ou pas une anomalie chromosomique autre que trisomie 21, 13 ou 18 pour les laboratoires réalisant les tests de dépistage par analyse de l'ADNlc, sur la base des données de la littérature et de l'expertise de laboratoires français.

La possibilité de détecter ces anomalies sur l'ensemble du génome ne modifie pas les indications et contre-indications du DPNI telles que présentées dans le guide de bonne pratique

1- Le test ADNlc au sein d'un parcours de soin

Le dépistage par ADNlc se présente sous la forme d'un unique test. La patiente a le choix d'être informée ou pas des anomalies.

En plus des aspects abordés dans le guide de bonnes pratiques du dépistage des anomalies chromosomiques par ADNlc, l'information de la femme enceinte préalablement à la prescription du test doit porter sur la nature des anomalies identifiables et pertinentes ainsi que sur les variations de la VPP (plus faible que celle du dépistage des principales aneuploïdies).

L'information doit être transmise à la femme enceinte sous forme orale et écrite. Un modèle de consentement est disponible, incluant le choix entre le dépistage des principales aneuploïdies seules et la possibilité d'y associer un dépistage étendu à d'autres anomalies déséquilibrées (de nombre ou de structure) (annexe 1). Ce choix ne doit pas interférer avec le choix de dépistage de la trisomie 21.

Si la patiente opte pour un dépistage des trisomies 21, 18 et 13 étendu à d'autres anomalies chromosomiques déséquilibrées et que le laboratoire préleveur ne peut pas réaliser cette extension, il a la responsabilité de transmettre le prélèvement à un laboratoire effecteur pouvant réaliser l'étude combinée des trisomies 21, 18 et 13 étendu à d'autres anomalies chromosomiques.

Le compte-rendu doit mentionner l'étendu du dépistage dans la méthode et son résultat dans le commentaire.

En cas de dépistage positif, le biologiste devra expliquer les résultats au prescripteur qui orientera la patiente vers un CPDPN. Les résultats devront être expliqués lors d'une consultation de conseil génétique.

2- Anomalies chromosomiques concernées

D'après la littérature les anomalies concernées sont les aneuploïdies, les anomalies segmentaires de grande taille ainsi que certains microremaniements.

Aneuploïdies :

Toutes les trisomies n'ont pas le même pronostic pour le déroulement de la grossesse en fonction du chromosome concerné et de l'existence ou pas d'une mosaïque confinée au placenta.

Aneuploïdies fœtales :

Elles peuvent entraîner des troubles neurodéveloppementaux ou malformatifs.

Un rationnel de sélection des aneuploïdies à rapporter après identification en DPNI est proposé en annexe 2 (Rationnel de sélection des aneuploïdies à rapporter après identification en DPNI).

En fonction des données de la littérature, ce rationnel sera remis à jour avec les nouvelles versions du GBP-DPNI.

Aneuploïdies placentaires

La trisomie 16 placentaire est actuellement la seule dont les conséquences sur l'issue de la grossesse sont avérées (risque accru de prééclampsie, retard de croissance intra-utérin, mort fœtale *in utero*, prématurité, ...). Il est donc recommandé de la rapporter. Cependant, il faut noter qu'elle est retrouvée sur le liquide amniotique dans un pourcentage non négligeable de cas (4/28 dans l'étude de Van Prooyen Schuurman et al, 2022) et

qu'alors le pronostic de la trisomie 16 fœtale est à priori plutôt favorable en absence de signe échographique. La décision de réaliser l'amniocentèse doit tenir compte de ces éléments. Dans cette situation, le conseil génétique est complexe.

Concernant les autres trisomies placentaires, les arguments tendant à montrer leur impact sur l'issue de grossesse augmentent avec les publications (l'étude de Van Prooyen Schuurman et al, 2022 ; Lannoo et al, 2022). Il n'y a cependant à ce jour pas d'argument majeur sur le bénéfice de leur dépistage qui justifierait leur rendu en dépistage systématique.

En conclusion, le groupe de travail recommande de ne signaler que **les trisomies 2, 8, 9, 12, 14, 15, 16 et 22**. Ces 8 aneuploïdies représentent environ 42% des RAT observées en DPNI et moins de 0,3% des tests réalisés selon les indications officiellement retenues en France.

Remaniements de structure déséquilibrés :

Ces remaniements sont très variés et il n'est, de ce fait, pas possible de calculer des performances pour chaque région chromosomique. Ce document ne vise pas à définir les anomalies à rapporter ni leurs limites de détection. En fonction des données de la littérature, cette section sera remise à jour avec les nouvelles versions du GBP- DPNI.

Actuellement, la détection des anomalies de structure déséquilibrée a été évaluée par différentes études. On pourra citer :

- Pei et al 2020 : 330 anomalies de structure sur 36 599 patientes (sans précision de leur niveau de risque). Vingt et une anomalies ont été confirmées sur 141 (189 perdues de vues) (prévalence 0.9 % VPP = 14,9%).
- Van Prooyen Shuurman (Trident2) 145 anomalies de structure sur 149 312 grossesses. Soixante-quatre ont été confirmées (prévalence 0,1%, VPP 44%)
- Van Den Bogaert, 2021 : 109 anomalies de structure sur 153 575 (dépistage primaire). Quarante-trois ont été confirmées (prévalence 0,07%, VPP 47%), avec une résolution allant de 1 à 100 Mb.
- Compilation des données de 11 laboratoires français (Laboratoire Alpigene, APHP-Cochin, CHU Bordeaux, Laboratoire Cerba, CHU Clermont-Ferrand, Laboratoire CytoGen, CHU Grenoble, CHU Lille, Hôpitaux Civil de Lyon, CHU Rennes, CHU Rouen) : 154 anomalies de structure hors les anomalies complexes sur 37 575 grossesses. Vingt-trois sur les 81 dont le résultat du caryotype était disponible ont été confirmées (prévalence 0,4%, VPP 28%)

La valeur prédictive positive (VPP) dépend de la technologie utilisée et du risque initial de ces anomalies dans la population testée. Le taux d'anomalies détectées (et donc de prélèvements invasifs potentiels) et la VPP dépendent de plusieurs paramètres :

- Le risque initial de survenue de ces anomalies dans la population testée par ADNlc. Il est maintenant rapporté que le risque d'identification d'anomalies chromosomiques de structure augmente avec le risque des marqueurs sériques (Lindquist A et al, 2018). Une utilisation de ce test dans une sous-population ayant un risque par des MSM $\geq 1/1000$ permettrait ainsi d'améliorer la VPP (Kleinfinger et al, 2020).
- La taille des remaniements détectés (Li et al, 2016 ; Pei et al, 2020). Dans l'étude de Van Den Bogaert, 2021, il est retrouvé une VPP plus élevée pour les remaniements de plus petites tailles (< 7 Mb), probablement en lien avec le fait que plus l'anomalie est grande, moins elle est compatible avec une grossesse évolutive.

Ce document ne vise pas à définir la liste précise (locus par locus) des anomalies à rapporter. Il est recommandé de rapporter les anomalies de structures **s'il s'agit d'un remaniement compatible avec une anomalie de structure cytogénétique classique (dérivé de translocation, recombinant d'inversion, ...). Le rendu des autres anomalies est à discuter au cas par cas.**

A noter que l'analyse de l'ADNlc ne distinguant pas l'ADN foetal de l'ADN maternel, une anomalie segmentaire détectée par test ADNlc peut correspondre à un CNV maternel constitutionnel ou somatique

Anomalies microdélétionnelles :

Les performances techniques devront être évaluées.

Pour les pathologies à expressivité variable, les discussions éthiques doivent prévaloir sur les discussions techniques. Une réflexion pluridisciplinaire est nécessaire afin d'évaluer la pertinence d'un dépistage.

Anomalies évocatrices d'un processus tumoral :

Dans le cadre de l'analyse par séquençage du génome complet (whole genome sequencing), le profil obtenu peut être évocateur, en cas d'anomalies multiples, de la présence d'un processus tumoral maternel. La conduite à tenir n'est pas codifiée à ce jour. Une réflexion impliquant les différents professionnels concernés doit être menée.

3- Grossesses multiples

Il n'existe à l'heure actuelle aucune donnée sur les performances du dépistage étendu sur les grossesses multiples

4- Textes législatifs

Il n'existe pas de texte législatif spécifique à la recherche d'anomalie chromosomique autre que la trisomie 21 par ADNlc. L'agence de Biomédecine, à la suite d'une saisine, s'est prononcée sur l'absence d'obstacle législatif à la réalisation d'un dépistage étendu à d'autres anomalies que la trisomie 21.

5- Bibliographie

1. Brison N, et *al.* Accuracy and clinical value of maternal incidental findings during noninvasive prenatal testing for fetal aneuploidies. *Genet Med.* 2017;19:306-313.
2. Ehrich M, et *al.* Genome-wide cfDNA screening: clinical laboratory experience with the first 10,000 cases. *Genet Med* 2017; 19:1332-1337
3. Fiorentino F, et *al.* The clinical utility of genome-wide non invasive prenatal screening. *Prenat Diagn.* 2017;37:593-601.
4. Grati FR, et *al.* Chromosomal mosaicism in the fetoplacental unit. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2017;42:39-52.
5. Grati FR, et *al.* An evidence-based scoring system for prioritizing mosaic aneuploid embryos following preimplantation genetic screening. *Reproductive BioMedicine Online.* 2018;36:442-449.
6. Gross SJ, et *al.* Clinical Experience with Single-Nucleotide Polymorphism-Based Noninvasive Prenatal Screening for 22q11.2 Deletion Syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 47:177-183

7. Helgeson J, et al. Clinical outcome of subchromosomal events detected by whole-genome noninvasive prenatal testing. *Prenat Diagn* 2015; 35:999-1004
8. Hsu LY, et al. Rare trisomy mosaicism diagnosed in amniocytes, involving an autosome other than chromosomes 13, 18, 20, and 21: karyotype/phenotype correlations. *Prenat Diagn*. 1997;17:201-242.
9. Kleinfinger et al. Strategy for Use of Genome-Wide Non-Invasive Prenatal Testing for Rare Autosomal Aneuploidies and Unbalanced Structural Chromosomal Anomalies, *J Clin Med*, . 2020 Aug 1;9(8):2466
10. Lannoo L, et al. Rare autosomal trisomies detected by non-invasive prenatal testing: an overview of current knowledge. *European Journal of Human Genetics*, 2022; <https://doi.org/10.1038/s41431-022-01147-1>
11. Lau TK, et al. Non-invasive prenatal testing for fetal chromosomal abnormalities by low-coverage whole-genome sequencing of maternal plasma DNA: review of 1982 consecutive cases in a single center. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2014;43:254-264.
12. Li et al. *Ultrasound Obstet Gyn* 2016 ; 47 :53-57
13. Lo KK, et al. Limited Clinical Utility of Non-invasive Prenatal Testing for Subchromosomal Abnormalities. *Am J Hum Genet*. 2016; 98:34-44
14. Lindquist A et al. Prenatal diagnostic testing and atypical chromosome abnormalities following combined first-trimester screening: implications for contingent models of non-invasive prenatal testing. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018; 51: 487–492
15. Pei Y, et al. Efficiency of Noninvasive Prenatal Testing for the detection of fetal microdeletions and microduplications in autosomal chromosomes. *Mol Genet Genomic Med*. 2020; June 15
16. Pertile MD, et al. Rare autosomal trisomies, revealed by maternal plasma DNA sequencing, suggest increased risk of feto-placental disease. *Science Translational Medicine*. 2017;9:eaan1240.
17. Scott F, et al. Rare autosomal trisomies: Important and not so rare. *Prenatal Diagnosis*. 2018
18. Sparks TN, et al. Mosaic trisomy 16: what are the obstetric and long-term childhood outcomes?. *Genet Med*. 2017 October ; 19(10): 1164–1170. doi:10.1038/gim.2017.23
19. Valderramos SG, et al. Cell-free DNA screening in clinical practice: abnormal autosomal aneuploidy and microdeletion results *Am J Obstet Gynecol* 2016; 215:626
20. Van Den Bogaert et al. Outcome of publicly funded nationwide first-tier noninvasive prenatal screening. *Genet Med*. 2021. Jun;23(6):1137-1142.
21. Van der Meij KRM, et al. TRIDENT-2: National Implementation of Genome-wide Non-invasive Prenatal Testing as a First-Tier Screening Test in the Netherlands. *Am J Hum Genet*. 2019;105:1091-1101.
22. Van Prooyen Schuurman et al. Clinical impact of additional findings detected by genome-wide noninvasive prenatal testing: Follow-up results of the TRIDENT-2 study. *Am J Hum Genet*. 2022 ; 109, 1140–1152
23. Van Opstal D, et al. Cytogenetic confirmation of a positive NIPT result: evidence-based choice between chorionic villus sampling and amniocentesis depending on chromosome aberration. *Expert Rev Mol Diagn*. 2016;16(5):513-520.
24. Wallerstein R, et al. Current knowledge of prenatal diagnosis of mosaic autosomal trisomy in amniocytes: karyotype/phenotype correlations. *Prenat Diagn*. 2015;35:841-847.
25. Zhao C, et al. Detection of fetal subchromosomal abnormalities by sequencing circulating cell-free DNA from maternal plasma. *Clin Chem* 2015; 61:4-11

6- Rédacteurs/Relecteurs

	Nom	Fonction	Date
Rédaction version 1	Martine Doco-Fenzy	Secrétaire adjointe de l'ACLF	10/11/2020
	Lalla El Khattabi	Membre du groupe de travail DPNI	10/11/2020
	Jérôme Toutain	Membre du groupe de travail DPNI	10/11/2020
Rédaction version 1 et 2	Nicolas Chatron	Membre du CA de l'ACLF, co-animateur du groupe de travail DPNI	23/07/2022
	Pascale Kleinfinger	Co-animatrice du groupe de travail DPNI	23/07/2022
	Caroline Rooryck-Thambo	Membre du groupe de travail DPNI	23/07/2022
	Erika Launay	Membre du groupe de travail DPNI	23/07/2022

	Gilles Renom	Membre du groupe de travail DPNI	23/07/2022
Relecture	Ensemble des membres du groupe de travail DPNI		17/12/2022
	Ensemble des membres du CA ACLF		

ANNEXE 1 Modèle de consentement

Version du 14/02/2021	Consentement pour test de l'ADN libre circulant pour dépistage prénatal non invasif des trisomies 21, 13 et 18	
--------------------------	---	---

Je soussignée atteste avoir reçu, du médecin, de la sage-femme ou du conseiller en génétique sous la responsabilité du médecin généticien (*) (nom, prénom) au cours d'une consultation en date du des informations sur l'examen portant sur l'ADN fœtal libre circulant dans le sang maternel dont je souhaite bénéficier portant notamment sur

- Les caractéristiques de la trisomie 21, de la trisomie 13 et de la trisomie 18 ainsi que les modalités de prise en charge des personnes porteuses de ces pathologies ;
- Le fait que cet examen a pour but de préciser le risque que le fœtus soit atteint de trisomie 21, 13 ou 18 mais que seul le résultat du caryotype fœtal permettra de confirmer ou non l'existence d'une trisomie 21, 13 ou 18 ;
- Le fait qu'une prise de sang sera réalisée

Il m'a été expliqué que :

- Si l'ADN provenant des chromosomes 21, 13 ou 18 est présent en quantité anormalement élevée, cela signifie qu'il existe une forte probabilité que le fœtus soit atteint de trisomie 21, 13 ou 18 ;
- Le résultat est soit positif soit négatif, mais il ne permet pas à lui seul d'établir le diagnostic de trisomie 21, 13 ou 18 ;
- Le résultat me sera rendu et expliqué par le médecin prescripteur ou un autre praticien ayant l'expérience du dépistage prénatal ;
- Si le résultat est négatif, cela signifie que cet examen n'a pas décelé d'anomalie. Dans cette situation la possibilité que le fœtus soit atteint de trisomie 21, 13 ou 18 est très faible mais pas totalement nulle ;
- Si le résultat est positif, la présence d'une trisomie 21, 13 ou 18 chez le fœtus est très probable mais pas certaine. Un prélèvement invasif me sera alors proposé afin d'établir le caryotype du fœtus pour confirmer (ou infirmer) le résultat du dépistage à partir de la prise de sang ;
- Parfois, en cas d'échec technique sur la première prise de sang, une seconde me sera proposée pour recommencer l'examen portant sur l'ADN fœtal libre circulant dans le sang maternel ;
- Dans de rares cas, l'examen de l'ADN fœtal libre dans le sang maternel ne donnera pas de résultat et le praticien me présentera les options possibles.

Cet examen peut éventuellement révéler d'autres affections que les trisomies 21, 13 ou 18. Ces affections peuvent avoir des conséquences pour ma santé ou celle du fœtus. Je peux décider d'en être informée si elle comporte un **bénéfice direct dans l'état actuel des connaissances**. Il peut s'agir d'une anomalie de nombre des chromosomes ou d'une anomalie de structure déséquilibrée susceptible de modifier le déroulement ou le suivi de la grossesse

→ Je souhaite être informée d'une telle suspicion d'anomalie chromosomique.

OUI

NON

L'original du présent document est conservé dans mon dossier médical. Une copie de ce document m'est remise ainsi qu'au praticien devant effectuer l'examen. Le laboratoire de biologie médicale autorisé par l'agence régionale de santé dans lequel exerce le praticien ayant effectué l'examen conserve ce document dans les mêmes conditions que le compte rendu de l'examen.

Fait à le

Nom, prénom et signature du patient et/ou de son représentant légal : *Tout consentement non signé empêche la réalisation de l'examen.*
Je consens à cet examen

ATTESTATION DE CONSULTATION du médecin prescripteur ou du conseiller(e) en génétique

Je, soussigné(e)....., certifie avoir informé la patiente sus nommée ou son représentant légal sur les caractéristiques de la maladie recherchée, les moyens de la diagnostiquer, les possibilités de prévention et de traitement, le stockage de son prélèvement, et avoir recueilli le consentement de la patiente ou de sa tutelle dans les conditions prévues par le code de la santé publique (articles R1131-4 et 5)

Date :

Signature et cachet du médecin ou du (de la) conseiller(e) en génétique :

ANNEXE 2 : Rationnel de sélection des aneuploïdies à rapporter après identification en DPNI.

Eléments de décision :

1. Fréquence de découverte d'une mosaïque sur prélèvement de villosité chorale d'après Grati FR, *et al*, 2017
2. Fréquence de confirmation sur liquide amniotique d'une aneuploïdie découverte sur un prélèvement de villosité chorale d'après Grati FR, *et al*, 2017
3. Critères de gravité clinique de l'aneuploïdie fœtale d'après Hsu LY *et al*, 1997 ; Wallerstein R, *et al*, 2015
4. Fréquence de confirmation sur liquide amniotique d'une aneuploïdie découverte en ADNlc d'après Brison N, *et al*, 2017 ; Fiorentino F, *et al*, 2017 ; Grati FR, *et al.*, 2018 ; Kleinfinger *et al.*, 2020 ; Pertile MD, *et al*, 2017 ; Scott F, *et al*, 2018 ; Van Opstal D, *et al*, 2016 ; Van der Meij KRM, *et al*, 2019) et issues des grossesses d'après (Fiorentino F, *et al*, 2017 ; Grati FR, *et al.*, 2018 ; Lau TK, *et al*, 2014 ; - Pertile MD, *et al*, 2017 ; ; Scott F, *et al*, 2018 ; Van Opstal D, *et al*, 2016 .

Les fréquences de trisomies rares observées dans les prélèvements de villosités chorales et en ADNlc diffèrent en raison de différences entre les populations analysées et les techniques utilisées.

Par ailleurs, il est important de signaler que les études qui se sont intéressées aux populations de dépistage par ADNlc portent sur des populations bien distinctes et souvent hétérogènes dans une même étude.

TRISOMIE 1

Nbre cas CVS (Total cas : 67030)	Freq confirmation LA	Mosaïque fœtale	Données ADNlc (Total cas : 191 721)
1	0%	Jamais observée	Jamais observée

La trisomie 1 est une anomalie exceptionnelle sur villosité, jamais observée dans le liquide amniotique.

Recommandation : Ne pas restituer

TRISOMIE 2

Nbre cas CVS (Total 67030)	Freq confirmation LA	Mosaïque fœtale	Données ADNlc (Total cas : 191 721)
82	0%	Rare, 18 cas rapportés, 70-80% phénotype anormal, MFIU	10 cas Fœtale dans 50% des cas (5 cas sur 10, dont 1 cas d'UDP(2))

La trisomie 2 est « rarement » retrouvée sur biopsie de villosité chorale et fait partie des RAT dans différentes études en ADNlc ($\approx 0,05\%$ sur l'ensemble des cas rapportés, mais très variable d'une étude à l'autre en fonction de la population étudiée).

Lorsque l'on considère les données sur biopsie de trophoblastes, l'anomalie n'est quasiment jamais retrouvée sur contrôle de liquide amniotique, mais quand elle est présente, elle est associée à des SAE (notamment RCIU) et/ou à une mort fœtale *in utero*.

Dans les cas rapportés suite à un DPNI, 50% des trisomies 2 dépistées ont été confirmées sur liquide amniotique (40% si on ne tient pas compte du seul cas d'UDP(2)). Parmi les études ayant rapporté le suivi de la grossesse jusqu'à l'accouchement, 30% seulement des NN sont bien portants.

Dans les grandes séries Trident 2 (2022) et l'étude belge de Van Den Bogaert (2021) sur 264314, parmi les

trisomies 2, une a été confirmée.

Une surveillance particulière sera accordée quant aux performances de ce dépistage à l'avenir.

Recommandation : Restitution de l'aneuploïdie (à la différence des recommandations sur les CVS)

TRISOMIE 3

Nbre cas CVS (Total 67030)	Freq confirmation LA	Mosaïque fœtale	Données ADNlc (Total cas : 191 721)
30	0%	Exceptionnel, 4 cas rapportés, 75% phénotype anormal	13 cas Fœtale dans 0% des cas

La trisomie 3 est une aneuploïdie exceptionnelle, avec des conséquences cliniques graves quand elle est fœtale, mais aucun des cas dépistés suite à un ADNlc, rapportés à ce jour, n'a été confirmé sur liquide amniotique. Par ailleurs, les études avec suivi de grossesse rapportent 100% de NN bien portants.

Recommandation : Aneuploïdie non restituée

TRISOMIE 4

Nbre cas CVS (Total 67030)	Freq confirmation LA	Mosaïque fœtale	Données ADNlc (Total cas : 191 721)
5	20%	Exceptionnel, 5 cas rapportés, 60% phénotype anormal	8 cas Fœtale dans 25% des cas (2 cas sur 8)

La trisomie 4 est une aneuploïdie exceptionnelle, avec des conséquences cliniques graves quand elle est fœtale. Elle est confirmée sur liquide amniotique dans 20% des cas suite à sa découverte dans la biopsie de trophoblaste et dans 2 cas sur 8 suite à sa découverte par ADNlc. Les cohortes ADNlc avec suivi de grossesse rapportent 63% de NN bien portants.

Recommandation : Aneuploïdie non restituée

TRISOMIE 5

Nbre cas CVS (Total 67030)	Freq confirmation LA	Mosaïque fœtale	Données ADNlc (Total cas : 191 721)
3	0%	Exceptionnel, 5 cas rapportés, 40% phénotype anormal	6 cas Fœtale dans 17% des cas (1 cas sur 6)

La trisomie 5 est une aneuploïdie exceptionnelle, avec des conséquences cliniques graves quand elle est fœtale.

Seulement 6 cas rapportés en ADNlc, avec un suivi disponible pour un seul cas qui a présenté des signes d'appel échographiques.

Recommandation : Aneuploïdie non restituée

TRISOMIE 6

Nbre cas CVS (Total 67030)	Freq confirmation LA	Mosaïque foetale	Données ADNlc (Total cas : 191 721)
3	0%	Exceptionnel, 6 cas rapportés, 17% phénotype anormal DUP pat responsable de Diabète néonatal	1 cas Phénotype normal

La trisomie 6 est une aneuploïdie exceptionnelle, avec le plus souvent un phénotype normal quand elle est foetale. Risque de diabète néonatal en cas de DUP(6)pat.

Seulement 1 cas rapportés en ADNlc, avec phénotype normal à la naissance.

Recommandation : Aneuploïdie non restituée

TRISOMIE 7

Nbre cas CVS (Total 67030)	Freq confirmation LA	Mosaïque foetale	Données ADNlc (Total cas : 191 721)
83	0%	Rare, 13 cas rapportés, 30% phénotype anormal DUP mat responsable de syndrome de Silver Russell	85 cas Foetale dans 3% des cas

La trisomie 7 est l'aneuploïdie la plus fréquemment retrouvée en ADNlc, mais elle est exceptionnellement foetale. Elle est associée à un risque de syndrome de Silver Russell en cas de DUP(7)mat, mais habituellement non recherché en DPN en raison du très faible risque de déficit intellectuel associé.

Dans les cohortes ADNlc avec suivi de grossesse, plus de 80% des cas ont abouti à la naissance d'un NN bien portant.

Recommandation : Aneuploïdie non restituée

TRISOMIE 8

Nbre cas CVS (Total 67030)	Freq confirmation LA	Mosaïque foetale	Données ADNlc (Total cas : 191 721)
34	6%	Rare, 18 cas rapportés, 3% phénotype anormal	34 cas Foetale dans 3% des cas

La trisomie 8 est « rarement » retrouvée sur biopsie de villosité chorale et fait partie des RAT retrouvées de façon non exceptionnelle en ADNlc ($\approx 0,2\%$, cf commentaire pour la trisomie 2).

L'anomalie n'est quasiment jamais retrouvée sur contrôle de liquide amniotique. Dans les cohortes ADNlc avec suivi de grossesse, plus de 80% des cas ont abouti à la naissance d'un NN bien portant.

Cependant, la difficulté de diagnostic, prénatal et même à la naissance, devant les petits signes associés à la trisomie 8 en mosaïque appelle à la prudence devant ce syndrome classique.

Dans les grandes séries de van Prooyen Schuurman et al., 2022 et de Van Den Bogaert (2021) sur 264314, parmi les trisomies 8, une a été confirmée.

Une surveillance particulière sera accordée quant aux performances de ce dépistage à l'avenir.

Recommandation : Restitution de l'aneuploïdie

TRISOMIE 9

Nbre cas CVS (Total 67030)	Freq confirmation LA	Mosaïque foetale	Données ADNlc (Total cas : 191 721)
21	0%	Assez fréquent, 30 cas rapportés, 60% phénotype anormal	16 cas Foetale dans 12,5% des cas (2 cas sur 16 dont 1 UPD(9))

La trisomie 9 est « rarement » retrouvée sur biopsie de villosité chorale et fait partie des RAT retrouvées de façon non exceptionnelle en ADNlc ($\approx 0,1\%$, cf commentaires précédents).

L'anomalie n'est quasiment jamais retrouvée sur contrôle de liquide amniotique, mais quand la mosaïque est foetale, elle est associée à un phénotype anormal dans plus de 60% des cas. De même, les cohortes ADNlc avec issue de grossesse rapportent une issue péjorative dans 2 cas sur 3 avec seulement 30% d'enfants nés vivants bien portants.

Recommandation : Restitution de l'aneuploïdie

TRISOMIE 10

Nbre cas CVS (Total 67030)	Freq confirmation LA	Mosaïque foetale	Données ADNlc (Total cas : 191 721)
12	0%	« Jamais » rapportée pour le moment	8 cas Foetale dans 0% des cas

La trisomie 10 foetale en mosaïque n'a pas été rapportée à ce jour, et seulement 8 cas de dépistage par ADNlc ont été rapportés, avec une issue normale dans 50% des 4 cas pour lesquelles l'issue de la grossesse a été communiquée.

Recommandation : Aneuploïdie non restituée

TRISOMIE 11

Nbre cas CVS (Total 67030)	Freq confirmation LA	Mosaïque foetale	Données ADNlc (Total cas : 191 721)
5	0%	4 cas rapportés seulement, tous avec phénotype normal. Risque de Syndrome de Beckwith Wiedemann/Silver Russel en cas de dup 11p mais pas de recherche en DPN	3 cas Foetale dans 0% des cas

La trisomie 11 foetale en mosaïque n'a été rapportée que 4 fois à ce jour, avec dans tous les cas un phénotype normal à la naissance. Le risque d'une DUP en cas de mosaïque confinée au placenta (associée à un syndrome de Beckwith Wiedeman ou de Silver Russell) n'est pas considéré puisqu'il n'y a pas de DPN organisé pour ces pathologies en prénatal.

Seulement 3 cas dépistés en ADNlc sur les 191.721 résultats publiés dont aucun n'a été confirmé.

Recommandation : Aneuploïdie non restituée

TRISOMIE 12

Nbre cas CVS (Total 67030)	Freq confirmation LA	Mosaïque foetale	Données ADNlc (Total cas : 191 721)
14	7%	28 cas rapportés avec phénotype anormal dans 21% des cas.	7 cas Foetale dans 0% des cas (1 cas UPD(12))

La trisomie 12 foetale en mosaïque n'est pas exceptionnelle puisqu'elle a été rapportée 28 fois, associée dans 21% des cas à un phénotype anormal in utero ou à la naissance. Tous les fœtus avec trisomie 12 étaient porteurs de malformations viscérales multiples, ayant mené à un décès dans 7% des cas.

Seulement 7 cas ont été identifiés en ADNlc dont un seul cas avec suivi : enfant porteur d'une disomie uniparentale du 12, présentant un strabisme et un retard de langage.

Du fait de sa relative fréquence et de formes sévères associées, avec possible mort foetale in utero ou décès néonatal dûs aux malformations multiples, la restitution de cette trisomie est recommandée. Elle permettra de réaliser une échographie anténatale par un référent de la morphologie foetale pour le diagnostic précoce et l'évaluation pronostique de ces malformations.

Une surveillance particulière sera accordée quant aux performances de ce dépistage à l'avenir.

Recommandation : Restitution de l'aneuploïdie

TRISOMIE 14

Nbre cas CVS (Total 67030)	Freq confirmation LA	Mosaïque foetale	Données ADNlc (Total cas : 191 721)
13	8%	7 cas rapportés avec phénotype normal dans 60% des cas. Risque de DUP 14 élevé (\approx 20%)	12 cas Foetale dans 0% des cas

La trisomie 14 foetale en mosaïque a été rapportée 7 fois à ce jour, avec dans 60% des cas un phénotype normal à la naissance. Cependant, dans cette situation, le risque de DUP(14) est d'environ 20% (11), bien supérieur à celui observé en cas de translocation robertsonienne parentale.

Parmi les 12 cas identifiés en ADNlc, aucun n'a été confirmé chez le fœtus mais la recherche de DUP(14) n'a pas toujours été rapportée. Parmi les quatre cas pour lesquels les suivis de grossesse étaient disponibles, un seul (25%) a conduit à la naissance d'un NN bien portant ; deux cas se sont terminés par une fausse-couche et un cas avait un RCIU et a présenté des anomalies postnatales.

Recommandation : Restitution de l'aneuploïdie et recherche de DUP(14) à discuter

TRISOMIE 15

Nbre cas CVS (Total 67030)	Freq confirmation LA	Mosaïque foetale	Données ADNlc (Total cas : 191 721)
29	0%	12 cas rapportés avec phénotype normal dans 40% des cas. Risque de DUP 15 élevé (\approx 7%)	29 cas Foetale dans 20% des cas dont un cas d'UPD(15)

La trisomie 15 foetale en mosaïque a été rapportée 12 fois à ce jour, avec dans 40% des cas seulement un phénotype normal à la naissance. Dans cette situation, le risque de DUP(15) est d'environ 7% (11), bien supérieur à celui observé en cas de translocation robertsonienne parentale. De plus, il n'y a pas de signe

échographique évocateur de syndrome d'Angelman justifiant de recommander la recherche de DUP(15). Parmi les 29 cas identifiés en ADNlc, cinq cas de mosaïcisme foetal ont été confirmés et un cas d'UPD(15). La très grande majorité des cas avec suivi de grossesse s'est terminée par une fausse couche (17/21) et un seul cas (5%) était associé à un NN bien portant.

Recommandation : Restitution de l'aneuploïdie et recherche de DUP(15) à discuter

TRISOMIE 16

Nbre cas CVS (Total 67030)	Freq confirmation LA	Mosaïque foetale	Données ADNlc (Total cas : 191 721)
22	10%	42 cas rapportés avec phénotype normal dans 35% des cas. Effet controversé de la DUP(16) éventuellement associée	51 cas foetale dans 16 % des cas

La trisomie 16 est l'aneuploïdie la plus fréquente dans les produits de fausses couches, traduisant son caractère léthal quand elle est homogène. En mosaïque, elle a été rapportée 42 fois, avec dans 35% des cas seulement un phénotype normal à la naissance. Cette anomalie est essentiellement associée à un RCIU et à des malformations foetales diverses, notamment cardiaques et des extrémités.

L'effet d'une DUP(16) associée est très controversé car il est très difficile de faire la part de ce qui relève de la trisomie 16 confinée au placenta systématiquement associée et de la DUP(16) proprement dite. La recherche de DUP(16) n'est donc pas recommandé.

Parmi les 51 cas identifiés en ADNlc, seuls 8 ont été confirmés comme étant des mosaïques foetales. Parmi les cas avec suivi de grossesse au terme (n=20), 55% ont abouti à des naissances de NN bien portants mais ont tous présenté un RCIU. Par ailleurs, il existe un sur-risque de pré-éclampsie en cas de trisomie 16 placentaire.

Recommandation : Restitution de l'aneuploïdie

TRISOMIE 17

Nbre cas CVS (Total 67030)	Freq confirmation LA	Mosaïque foetale	Données ADNlc (Total cas : 191 721)
2	0%	19 cas rapportés avec phénotype normal dans 70% des cas.	3 cas Foetale dans 0% des cas

La trisomie 17 foetale en mosaïque a été rapportée seulement 19 fois à ce jour, associée à un phénotype normal dans 70% des cas.

Seulement 3 cas dépistés en ADNlc sur les 191.721 résultats publiés dont aucun n'a été confirmé.

Recommandation : Aneuploïdie non restituée

TRISOMIE 19

Nbre cas CVS (Total 67030)	Freq confirmation LA	Mosaïque foetale	Données ADNlc (Total cas : 191 721)
2	0%	1 seul cas rapporté, avec phénotype normal.	1 cas non confirmé

La trisomie 19 foetale en mosaïque n'a été rapportée qu'une seule fois à ce jour, avec un phénotype normal à la naissance.

Un seul cas de dépistage par ADNlc rapporté pour le moment et non confirmé sur LA.

Recommandation : Aneuploïdie non restituée

TRISOMIE 20

Nbre cas CVS (Total 67030)	Freq confirmation LA	Mosaïque foetale	Données ADNlc (Total cas : 191 721)
34	12%	280 cas rapportés, avec phénotype normal dans 90% des cas.	25 cas Foetale dans 4% des cas

La trisomie 20 en mosaïque est l'aneuploïdie en mosaïque la plus fréquemment retrouvée sur liquide amniotique. Elle est cependant le plus souvent associée à un phénotype normal. Elle est également relativement fréquente sur Villosité choriale (comme la trisomie 8), et dans ce cas présente également dans le LA dans 10% des cas environ.

En revanche, les trisomies 20 dépistés par ADNlc n'ont été confirmés que dans 4% des cas. Parmi quatre cas pour lesquelles le suivi de la grossesse était disponible, trois (75%) ont abouti à des naissances de NN bien portants.

Recommandation : Aneuploïdie non restituée

TRISOMIE 22

Nbre cas CVS (Total 67030)	Freq confirmation LA	Mosaïque foetale	Données ADNlc (Total cas : 191 721)
11	0%	14 cas rapportés, avec phénotype normal dans 30% des cas.	33 cas Foetale dans 9% des cas

La trisomie 22 est une trisomie rare en général confinée au placenta. Quand une mosaïque foetale est prouvée, elle est souvent viable et associée à un phénotype anormal sévère dans 70% des cas.

En dépistage par ADNlc, c'est la troisième aneuploïdie la plus fréquemment rencontrée après les trisomies 7 et 16. Parmi 17 cas pour lesquelles le suivi de la grossesse était disponible, seuls cinq cas (30%) ont abouti à des naissances de NN bien portants contre 59% de fausses-couches.

Recommandation : Aneuploïdie restituée