

PANORAMA™

Le test le plus précis pour le diagnostic prénatal non-invasif des aneuploïdies fœtales à partir du sang maternel

■ Auteur

Dr ès sciences Pierre-Alain Menoud
Spécialiste FAMH en génétique

■ Introduction

Le test de dépistage prénatal non-invasif (DPNI) "Panorama™" est un test qui permet un screening des trisomies 13, 18, 21 ainsi que des monosomies X et des triploïdies (une parmi 1,000 grossesses de 10 semaines se trouve être positive pour une triploïdie ; ce qui peut engendrer des complications importantes pour la future mère^{1,2,3,4}). Il s'agit d'un test de nouvelle génération qui offre la plus grande sensibilité et spécificité actuellement disponible sur le marché suisse et européen mais surtout la valeur prédictive positive la plus élevée parmi les différents DPNI disponibles sur le marché. Unilabs offre ce test en partenariat avec Natera.

Le DPNI est basé sur l'ADN fœtal libre circulant dans le sang maternel (cf. schéma). En effet, très tôt après l'implantation du zygote dans l'utérus, l'ADN fœtal se retrouve dans le sang maternel. Cette découverte, bien que publiée en 1997 déjà⁽⁵⁾, son application dans l'analyse prénatal des trisomie n'a été rendu possible que récemment grâce aux nouvelles technologies apportées par les séquenceurs de la nouvelle génération (NGS).

L'avantage du test non-invasif est son absence de risque pour le fœtus comparé aux 0,5 - 1,0 % de risque de perte fœtale avec une amniocentèse ou un prélèvement de villosités choriales.

Afin d'offrir un test le plus fiable possible, Natera a décidé de poursuivre une validation extensive et de ne pas le mettre sur le marché prématurément. Plus de mille cas ont été utilisés pour valider la méthode unique basée sur l'analyse de 20,000 polymorphismes. L'algorithme de calcul NATUS donne des résultats supérieurs à tous les tests actuellement disponibles en Suisse en termes de précision, sensibilité et spécificité.

■ A qui s'adresse le test Panorama™ ?

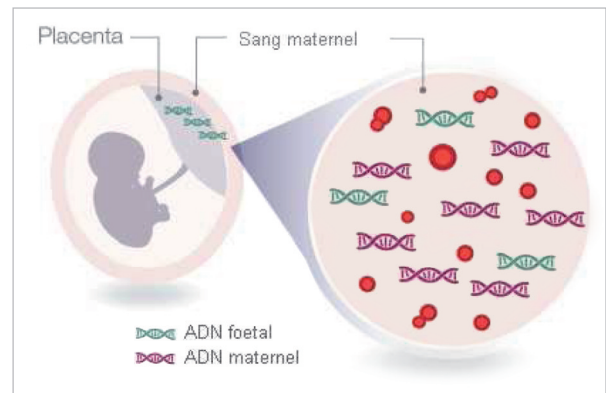
Selon la recommandation de la Société suisse de Gynécologie et Obstétrique (26 avril 2013) ainsi que les sociétés faitières SSGM et ASSM, le dépistage prénatal non-invasif (DPNI) devrait être proposé en priorité aux femmes enceintes avec un risque élevé de trisomie.

Après le dépistage du premier trimestre, les patientes à haut risque (5 % de la population testée) doivent bénéficier d'un conseil génétique détaillé qui informera celles-ci sur les bénéfices, les limitations et les coûts du DPNI. Ce test ne peut être effectué qu'avec le consentement éclairé de la patiente et le formulaire ad hoc se trouvant dans le kit de prélèvement.

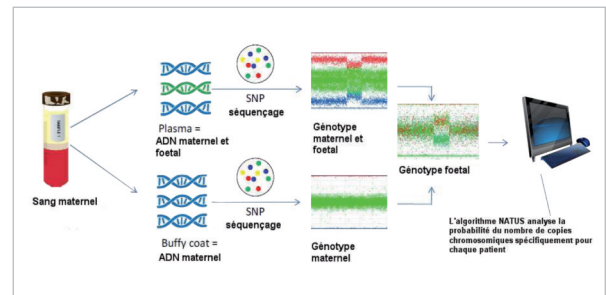
Nous pouvons vous proposer un conseiller en génétique qui discutera avec la patiente le résultat du test ainsi que le devenir de la grossesse; le cas échéant. Lorsqu'une femme enceinte est considérée à risque (âge maternel avancé, par exemple), le prélèvement peut être pratiqué dès la 9^{ème} semaine d'aménorrhée, de manière à avoir un résultat précoce. Cependant, le DPNI ne remplace pas le dépistage classique du premier trimestre. Un résultat compris entre 1:50 et 1:380, si la clareté nucale n'est pas supérieure à 2.5mm, est une bonne indication pour un test Panorama™.

Le test Panorama™ a également été évalué à l'aveugle sur des femmes à bas risque avec des résultats identiques à celles appartenant au groupe à risque (sensibilité >99 %, spécificité ≥99 %).

■ Figure 1 : L'ADN fœtal libre circulant dans le sang maternel provient principalement du placenta



■ Figure 2 : Processus et méthode du test Panorama™



■ A qui le test Panorama™ n'est-il pas destiné ?

Le test Panorama™ ne doit pas être prescrit dans les cas suivants :

- En cas de grossesse gémellaire ou de grossesse multiple
- Si une malformation importante a été décelée à l'échographie (il peut s'agir d'un autre réarrangement chromosomique ou d'une malformation lié à d'autres problèmes que des trisomies).
- Si le résultat du test du premier trimestre est positif à l'échographie
- Si la fœtus est issu d'un don d'ovule
- Si la patiente a reçu une greffe de moelle osseuse

■ Limitations

Le test Panorama™ comme tous les DPNI ne remplace pas l'échographie du premier trimestre qui lui permet de détecter d'autres anomalies chromosomiques ou malformations fœtales sans rapport avec une anomalie chromosomique.

Malgré un très faible taux de faux positifs, il est expressément recommandé de vérifier le résultat du DPNI par une amniocentèse ou un prélèvement de villosités choriales avant de prendre une décision quant au devenir de la grossesse. En effet, dans moins de 0,01 % des cas, un mosaïsme confiné au placenta pourrait donner un résultat faussement positif. Le test Panorama™ permet de mesurer le risque en fonction de l'âge et des résultats du test. Ainsi, tous les cas sont traités individuellement et permettent de prendre la bonne décision en fonction du contexte clinique global.



■ **Tableau 1 : Récapitulation comparative mettant en perspective les différentes possibilités de DPNI offertes en Suisse aujourd'hui**

		Test X (Concurrence)	Test Y (Concurrence)	Panorama™ (Unilabs / Natera)
Semaine de grossesse Taux ADN foetal / maternel requis		Dès la 9 ^{ème} semaine ≥4 %	Dès la 10 ^{ème} semaine NC	Dès la 9 ^{ème} semaine ≥3.8% (si le père fournit son ADN)
Groupe à risque accepté		Haut et moyen risque	NC	Haut et bas risque
Trisomie 21 (syndrome de Down)	Sensibilité Spécificité Faux-positifs	>99 % NC NC	>99 % NC 0 %	>99 % >99 % 0 %
Trisomie 18 (syndrome de Edwards)	Sensibilité Spécificité Faux-positifs	>99 % NC NC	95,8% NC 0 %	>99 % >99 % 0 %
Trisomie 13 (syndrome de Patau)	Sensibilité Spécificité Faux-positifs	>99% NC NC	>99 % NC 0 %	>99 % 99,9 % 0 %
45, X (syndrome de Turner)	Sensibilité Spécificité Faux-positifs	NC NC NC	>99 % NC 0 %	>92 % >99 % 0 %
Triploïdie	Sensibilité Spécificité Faux-positifs	Non	Non	>99 % >99 % 0 %
Temps de réponse		10 jours	14 jours	7-10 jours ouvrés
Taux de résultats non-valides par manque d'ADN foetal		0,6%	NC	5,7 % y.c. 45, X
Résultat		Positif ou négatif	Positif ou négatif	Niveau de risque: haut / bas spécifique à chaque patiente
Validation clinique et références		Etude sur 808 échantillons (in press)	Etude sur 276 échantillons (7), (8)	Etudes sur 1,545 échantillons (5), (6)
Méthode de détection		Séquençage - Comptage	Séquençage - Comptage	Séquençage - SNP (permet la différenciation entre l'ADN maternel et paternel)

Données au 13.11.2013

■ **Prélèvements**

Il est nécessaire d'utiliser la trousse spéciale (kit) mise à disposition gratuitement afin de garantir la stabilité des échantillons.

La patiente doit, dans la mesure du possible, être à jeun et le prélèvement effectué dans la matinée.

■ **Références**

- 1) Snijders RJM, Sebire NJ, Nicolaidis KH. Maternal age and gestational age-specific risk for chromosomal defects. *Fetal Diagn Ther* 1995;10:356-67.
- 2) Rijhsinghani A, Yankowitz J, Strauss RA, Kuller JA, Patil S, Williamson RA. Risk of preeclampsia in second-trimester triploid pregnancies. *Obstet Gynecol* 1997;90:884-8.
- 3) Seckl MJ, Fisher RA, Salerno G, Rees H, Paradinas FJ, Foscett M, Newlands ES et al. Choriocarcinoma and partial hydatidiform moles. *Lancet*. 2000 Jul 1;356(9223):36-9.
- 4) Seckl MJ, Sebire NJ, Berkowitz RS. Gestational trophoblastic disease. *Lancet* 2010;376:717-29.
- 5) Zimmermann et al., *Prenat. Diag.* 2012, 32, 1-9
- 6) Nicolaidis et al., *Prenat. Diag.* 2013, 33, 1-5
- 7) *Bulletin des médecins suisses* 2012, vol 93 (48):1782
- 8) Guex et al., *Prenat. Diag.* 2013, 33, 1-4

■ **Contacts**

Secrétariat Unilabs Génétique:
e-mail: diagmol@unilabs.com

021 321 40 51

■ **Rédaction**

Dr ès sciences Pierre-Alain Menoud
Spécialiste FAMH en génétique