


Association des cytogénéticiens de langue française	
	Complément GBP DPNI v4
Recommandations WG DPNI	Version : 1
	Date : 10/11/2020

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

Version 1 – 2020

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)

A l'heure actuelle, la détection des anomalies chromosomiques autres que les principales aneuploïdies 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]. Cependant, il s'agit d'anomalies dont la prévalence individuelle est faible en absence de signes d'appel échographiques (0,1% d'après Liguist et al, 2018). Le risque d'inclure cette détection dans la stratégie de dépistage actuelle pourrait donc d'être de générer un nombre important de prélèvement invasif en raison d'une VPP faible proche des 1%. Le nombre de prélèvement invasif dépendra du choix des anomalies rapportées et de la population cible. Les autres risques sont également à considérer en particulier éthiques ou d'incompréhension du test et de ses limites.

A ce jour, la réglementation française n'encadre pas les dépistages chromosomiques autres que celui de la trisomie 21 (arrêté du 14 décembre 2018).

La question de l'utilisation de données supplémentaires associées au dépistage de la trisomie 21 (et 13, 18) se pose donc et le choix de l'utilisation devra donc s'appuyer sur la bibliographie et des études cliniques permettant de prouver le bien-fondé de la stratégie : augmentation du taux de diagnostic d'anomalie d'une particulière gravité ou amélioration du suivi des grossesses avec notamment un suivi échographique adapté.

A l'heure actuelle, il n'existe pas de consensus sur la conduite à tenir devant la découverte de ces anomalies autres que les trisomies communes (13, 18 et 21). Ce texte vise donc à constituer une aide à la décision 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 dans la prise en charge en diagnostic prénatal.

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 « v4 ».

L'ensemble de ces recommandations ci-dessous, n'est applicable que si un consentement éclairé a été signé par la patiente, stipulant qu'elle souhaite être informée de la mise en évidence d'une anomalie chromosomique autre que les trisomies 13, 18 et 21, après lui avoir exposé le bénéfice-risque de cette approche, et les anomalies qui pouvaient être identifiées ainsi que leur pronostic (cf paragraphe 3).

2- Anomalies chromosomiques concernées

D'après la littérature les anomalies concernées sont les aneuploïdies et les anomalies segmentaires de grande taille.

Aneuploïdies :

Toutes les trisomies n'ont pas le même pronostic pour le déroulement de la grossesse, ainsi certaines seront limitées à une mosaïque confinée au placenta, d'autres seront fœtales. Elles peuvent entraîner des anomalies obstétricales comme par exemple des fausses couches en lien ou non avec un dysfonctionnement placentaire. Elles pourront entraîner des troubles neuro-développementaux ou malformatifs. Un rationnel de sélection des aneuploïdies à rapporter après identification en DPNI est proposé en annexe (Rationnel de sélection des aneuploïdies à rapporter après identification en DPNI).

En conclusion, le groupe de travail recommande de signaler pour contrôle par un prélèvement invasif et suivi échographique de référence (plus recherche de DUP pour les paires soumises à empreinte parentale) **les trisomies 2, 8, 9, 14, 15, 16 et 22**. Les trisomies 4 et 5, semblables en terme de conséquence à la trisomie 2, n'ont pas été retenues en raison principalement de leur extrême rareté. Ces 7 aneuploïdies ne représenteraient que 42% des RAT observées en DPNI et moins de 0,3% des tests réalisés selon les indications officiellement retenues en France.

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

Remaniements de structure déséquilibrés :

Ces remaniements sont très variés, il n'est pas possible de calculer des performances pour chaque région chromosomique. Ce document ne vise pas à définir des limites de détection ni les anomalies à dépister. Il ne semble pas y avoir aujourd'hui de consensus et le bénéfice pour la population générale reste à évaluer. 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 :

- Fiorentino et al (2017) : 13 anomalies de structure déséquilibrées sur 12114 femmes testées, dont 8 confirmées chez les fœtus (prévalence 0.1%, VPP = 61.5%).
- Van der Meij et al (2019) : 95 anomalies de structures déséquilibrées (hors anomalie complexe) sur 56818 femmes ayant essentiellement en dépistage primaire. Confirmation de l'anomalie fœtale dans 29 cas (prévalence 0.17%, VPP = 32%).

- Pei et al 2020 : 330 anomalies de structure sur 36 599 patientes (sans précision de leur niveau de risque). 21 anomalies ont été confirmées sur 141 (189 perdues de vues) (prévalence 0.9 % VPP = 14,9%).
- Wu et al (2020) : 38 anomalies de structure déséquilibrées sur 6348 femmes testées, dont 26 confirmées (prévalence 0,41%, VPP 72,2%)

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

- Le risque initial de ces anomalies dans la population testée par ADNlc. Il est maintenant rapporté que le risque 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).
- La présence d'un jumeau évanescent, d'une anomalie maternelle, d'une métastase maternelle, d'une mosaïque foeto-placentaire.
- La présence d'une mosaïque.

Ce document ne vise ni à définir des limites de détection, ni les anomalies à dépister. Ne semblant pas y avoir aujourd'hui de consensus sur le bénéfice en population générale reste à évaluer, cette section sera remise à jour dans les prochaines versions du GBP-DPNI, en fonction des données de la littérature, et dans l'attente des données des issues de grossesse. **S'il s'agit d'un remaniement compatible avec une anomalie de structure cytogénétique classique (dérivé de translocation, recombinant d'inversion,...), le résultat devra être discuté avec le gynécologue et en relation avec le CPDPN attendant afin de savoir l'attitude à adopter vis-à-vis de la patiente.**

Anomalie évocatrice 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. De plus, 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.

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

En plus des aspects abordés dans le guide de bonnes pratiques du dépistage des anomalies chromosomiques par ADNlc v4, l'information devra en plus expliquer la nature des anomalies détectées, préciser leur faible prévalence, la forte prévalence de mosaïques confinées au placenta pour certaines d'entre elles, en particulier en absence de signes d'appel échographiques, et par conséquent une VPP plus faible que celle du dépistage des principales aneuploïdies.

L'information doit être transmise à la femme enceinte sous forme orale et écrite. A l'issue de la consultation, la femme enceinte doit spécifier si elle souhaite ou non être informée de l'éventuelle mise en évidence d'une autre anomalie que la trisomie 21. Ce choix ne doit pas interférer avec le choix de dépistage de la trisomie 21.

Un modèle de consentement et de fiche d'information sera proposé dans un second temps

4- Textes législatifs

Il n'existe pas de texte législatif spécifique à la recherche d'anomalie chromosomique autre que la trisomie 21.

Pour le reste, Voir guide de bonnes pratiques dépistage des anomalies chromosomiques par ADNlc.

5- Bibliographie

1. Brisset S, et *al.* Discordant prenatal diagnosis of trisomy 21 due to mosaic structural rearrangements of chromosome 21. *Prenat Diagn.* 2003;23(6):461-469.
2. 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.
3. Chen Y, et *al.* Noninvasive prenatal testing for chromosome aneuploidies and subchromosomal microdeletions/microduplications in a cohort of 42,910 single pregnancies with different clinical features. *Hum Genomics.* 2019;13:60.
4. Ehrich M, et *al.* Genome-wide cfDNA screening: clinical laboratory experience with the first 10,000 cases. *Genet Med* 2017; 19:1332-1337
5. Fiorentino F, et *al.* The clinical utility of genome-wide non invasive prenatal screening. *Prenat Diagn.* 2017;37:593-601.
6. Grati F, et *al.* Chromosomal Mosaicism in Human Feto-Placental Development: Implications for Prenatal Diagnosis . *J Clin Med*, 2014 Jul 24;3(3):809-37.
7. Grati FR, et *al.* Chromosomal mosaicism in the fetoplacental unit. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2017;42:39-52.
8. 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.
9. 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
10. Gu S, et *al.* Chromosomal microarray analysis on uncultured chorionic villus sampling can be complicated by confined placental mosaicism for aneuploidy and microdeletions. *Prenat Diagn.* 2018;38(11):858-865.
11. Helgeson J, et *al.* Clinical outcome of subchromosomal events detected by whole-genome noninvasive prenatal testing. *Prenat Diagn* 2015; 35:999-1004
12. 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.
13. 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.
14. Li et *al.* *Ultrasound Obstet Gyn* 2016 ; 47 :53-57
15. Lo KK, et *al.* Limited Clinical Utility of Non-invasive Prenatal Testing for Subchromosomal Abnormalities. *Am J Hum Genet.* 2016; 98:34-44
16. Lund I.C B, et *al.* Prevalence of mosaicism in uncultured chorionic villus samples after chromosomal microarray and clinical outcome in pregnancies affected by confined placental mosaicism. *Prenat. Diagn.* 2020,40,244-249
17. Lindquist A et al. 2018
18. 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
19. Malvestiti F, et al. Interpreting mosaicism in chorionic villi: results of a monocentric series of 1001 mosaics in chorionic villi with follow-up amniocentesis. *Prenat Diagn.* 2015;35(11):1117-1127.
20. 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.

21. 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.
22. Ruttanajit T et al.: Detection and quantitation of chromosomal mosaicism in human blastocysts using copy number variation sequencing. *Prenat. Diagn*. 2016,36,154-162
23. Scott F, et al. Rare autosomal trisomies: Important and not so rare. *Prenatal Diagnosis*. 2018
24. Valderramos SG, et al. Cell-free DNA screening in clinical practice: abnormal autosomal aneuploidy and microdeletion results *Am J Obstet Gynecol* 2016; 215:626
25. 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.
26. Van Opstal D, et al. Origin and clinical relevance of chromosomal aberrations other than the common trisomies detected by genome-wide NIPS: results of the TRIDENT study. *Genet Med*. 2018;20:480-485.
27. 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.
28. Wallerstein R, et al. Current knowledge of prenatal diagnosis of mosaic autosomal trisomy in amniocytes: karyotype/phenotype correlations. *Prenat Diagn*. 2015;35:841-847.
29. Wolstenholme J et al. Confined placental mosaicism for trisomies 2, 3, 7, 8, 9, 16, and 22: their incidence, likely origins, and mechanisms for cell lineage compartmentalization. *Prenat Diagn*. 1996;16(6):511-524.
30. Wu Y et al (2020) : Applying high-throughput sequencing to identify and evaluate foetal chromosomal deletion and duplication, *J Cell Mol Med*, . 2020 Jul 15;24(17):9936-9944
31. 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	Martine Doco-Fenzy	Secrétaire adjointe de l'ACLF	10/11/2020
	Nicolas Chatron	Membre du CA de l'ACLF	10/11/2020
	Pascale Kleinfinger	Membre du groupe de travail WG DPNI	10/11/2020
	Laila El Khattabi	Membre du groupe de travail WG DPNI	10/11/2020
	Caroline Rooryck-Thambo	Membre du groupe de travail WG DPNI	10/11/2020
	Jérôme Toutain	Membre du groupe de travail WG DPNI	10/11/2020
	Erika Launay	Membre du groupe de travail WG DPNI	10/11/2020
	Gilles Renom	Membre du groupe de travail WG DPNI	10/11/2020
Relecture	Jean Michel Dupont	Référent qualité EEQ-ACLF	10/11/2020
	Damien Sanlaville	Membre du groupe de travail WG DPNI	10/11/2020
	Caroline Schluth Bolard	Membre du groupe de travail WG DPNI	10/11/2020
	Sylvie Tapia	Membre du groupe de travail WG DPNI	10/11/2020
	Marc Nouchy	Membre du groupe de travail WG DPNI	10/11/2020
	Charles Coutton	Secrétaire de l'ACLF	10/11/2020
	François Vialard	Président de l'ACLF	10/11/2020

ANNEXE1 : 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 (7)
2. Fréquence de confirmation sur liquide amniotique d'une aneuploïdie découverte sur un prélèvement de villosité chorale d'après (7)
3. Critères de gravité clinique de l'aneuploïdie fœtale d'après (12 28)
4. Fréquence de confirmation sur liquide amniotique d'une aneuploïdie découverte en ADNlc d'après (2-5-8-13-21-23-25-27) et issues des grossesses d'après (5-8-13-21-23-25).

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 retrouvées de façon non exceptionnelle en ADNlc ($\approx 0,05 \text{ ‰}$ 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.

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

TRISOMIE 3

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

La trisomie 3 est une aneuploïdie exceptionnelle, avec des conséquences cliniques graves quand elle est foetale, 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 foetale	Données ADNlc (Total cas : 191 721)
5	20%	Exceptionnel, 5 cas rapportés, 60% phénotype anormal	8 cas Foetale dans 25% des cas (2 cas sur 8)

La trisomie 4 est une aneuploïdie exceptionnelle, avec des conséquences cliniques graves quand elle est foetale. Elle est confirmée sur liquide amniotique dans 20% des cas suite à sa découverte dans la biopsie de trophoblaste et dans 25% des cas 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 foetale	Données ADNlc (Total cas : 191 721)
3	0%	Exceptionnel, 5 cas rapportés, 40% phénotype anormal	6 cas Foetale dans 17% des cas (1 cas sur 6)

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

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.

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 normal dans 80% des cas.	7 cas Foetale dans 0% des cas

La trisomie 12 foetale en mosaïque a été rapportée 28 fois à ce jour, avec dans 80% des cas un phénotype normal à la naissance.

Seulement 7 cas identifiés en ADNlc dont un avec suivi de grossesse ayant abouti à la naissance d'un NN bien portant.

Recommandation : Aneuploïdie non restituée

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 fœtal 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 fœtale	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 fœtale dans 16 % des cas

La trisomie 16 est l'aneuploïdie la plus fréquente dans les produits de fausses couches, traduisant son caractère létal 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 fœtales 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 fœtales. 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 fœtale	Données ADNlc (Total cas : 191 721)
2	0%	19 cas rapportés avec phénotype normal dans 70% des cas.	3 cas Fœtale dans 0% des cas

La trisomie 17 fœtale 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 chorale (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