



HAL
open science

Cell-free DNA fraction: Can it be used to evaluate the risk of obstetrical issues?

C. Duvillier, Thibault Quibel, Carole Felsenheld, L. Hupin-Genty, C. Cohen,
François Vialard

► **To cite this version:**

C. Duvillier, Thibault Quibel, Carole Felsenheld, L. Hupin-Genty, C. Cohen, et al.. Cell-free DNA fraction: Can it be used to evaluate the risk of obstetrical issues?. *Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie*, 2019, 47 (11), pp.790-796. <10.1016/j.gofs.2019.09.015>. <hal-02631732>

HAL Id: hal-02631732

<https://hal.science/hal-02631732v1>

Submitted on 20 Jul 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons CC BY-NC 4.0 - Attribution - Non-commercial use - International License

**L'ADN FŒTAL LIBRE CIRCULANT: UN OUTIL D'EVALUATION DU
RISQUE DE SURVENUE DE COMPLICATIONS OBSTETRIQUES?**

Titre court: Fraction foetale d'ADN et complications obstétricales.

**CELL-FREE DNA FRACTION: CAN IT BE USED TO EVALUATE THE
RISK OF OBSTETRICAL ISSUES?**

Short title: Cell-free DNA fraction and obstetrical issues.

Auteurs:

Clémence Duvillier^{1,3}, Thibaud Quibel ^{2,3}, Céline Felsenheld³, Lauriane Hupin-
Genty³, Camille Cohen⁴, François Vialard^{4,5}

¹ Unité de recherche EA 7285, Université de Versailles- Saint-Quentin en Yvelines, 2
avenue de la source de la Bièvre, 78180 Montigny-le-Bretonneux, France.

² Réseau Maternité en Yvelines et Périnatalité Active (MYPA), 20 Rue
Armagis, Pavillon Courtois, 78100 Saint-Germain-en-Laye, France.

³ Centre Hospitalier Poissy/Saint-germain, Service d'Obstétrique et Gynécologie, 10
rue du Champ Gaillard, 78300 Poissy, France.

⁴ CHI Poissy/Saint Germain en Laye, Unités de Génétique médicale et Cytogénétique,
78300 Poissy, France

⁵ EA7404-GIG, Université de Versailles- Saint-Quentin en Yvelines, 2 avenue de la
source de la Bièvre, 78180 Montigny-le-Bretonneux, France

Correspondant:

Dr Clémence Duvillier

Centre hospitalier Poissy/Saint-Germain

Service de gynécologie Obstétrique

10 Rue du Champ Gaillard 78300 Poissy France

Téléphone: +33 1 39 27 52 57

FAX: + 33 1 39 27 44 79

EMAIL: cduvillier@chi-poissy-st-germain.fr

Conflit d'intérêt: Les auteurs n'ont pas de conflit d'intérêt à déclarer

1 INTRODUCTION

2 Depuis que la technique de recherche de l'ADN foetal libre circulant (ADNlc) dans le
3 sang maternel a été décrite en 1997 (1), de nombreuses études ont été effectuées pour
4 évaluer la signification clinique et ses potentielles applications. Du fait de sa fiabilité,
5 ce test est majoritairement utilisé pour le dépistage des aneuploïdies dites communes
6 (trisomie 21, 18 et 13) (2,3). En France, la Haute Autorité de Santé recommande son
7 utilisation comme un test de dépistage de deuxième intention pour une population à
8 risque de trisomie 21 (4) et le rembourse depuis le 20 janvier 2019 (publication de
9 l'arrêté du 14 décembre 2018).

10 Au delà de cette application, une association entre la fraction d'ADNlc dans le sang
11 maternel en début de grossesse et les complications obstétricales a été recherchée (5-
12 7). Ces études sont basées sur une hypothèse biologique. L'ADNlc provient en effet
13 de l'apoptose et de la nécrose du syncytio-trophoblaste (8). Ainsi le taux d'ADNlc
14 serait lié à la taille du placenta, à son fonctionnement propre et taux d'apoptose
15 trophoblastique de celui-ci. Les mesures d'ADNlc et de fraction foetale pourraient
16 donc être utilisées comme un marqueur de dépistage des troubles placentaires tels que
17 la pré-éclampsie, le retard de croissance in-utéro ou l'accouchement prématuré (9).

18 De nombreux travaux ont été réalisés sur la pré-éclampsie, dont la prévalence
19 représente 2% des grossesses. Celle-ci peut devenir symptomatique à partir de 20SA
20 mais se développe de manière infra-clinique dès le premier trimestre, correspondant à
21 un défaut d'invasion des cellules trophoblastiques dans les artères spiralées de l'utérus
22 (10,11). Les meilleurs facteurs prédictifs connus à ce jour sont les éléments cliniques
23 (facteurs de risque), échographique (doppler des artères utérines) et biologiques
24 (augmentation de l'HCG, PAPP-A<0,4 MoM, dosage du PLGF) (12,13). La recherche

25 de facteurs prédictifs est d'autant plus importante qu'un traitement préventif par
26 aspirine, débuté précocement dans la grossesse améliore le pronostic materno-fœtal
27 (14).

28 Les travaux étudiant cette association ont été réalisés soit au premier trimestre soit au
29 moment de la survenue de la complication. L'objectif de notre travail était de
30 rechercher une association entre la fraction fœtale et les issues de grossesse, le test de
31 l'ADNlc étant intégré dans la stratégie de dépistage recommandée en France.

32

33 METHODES

34

35 Nous avons réalisé une étude rétrospective non interventionnelle au sein du centre
36 hospitalier intercommunal de Poissy Saint-Germain (CHIPS). Nous avons inclus
37 toutes les patientes ayant eu une consultation de cytogénétique en vue de la réalisation
38 d'un test de l'ADNlc dans notre centre entre le 1^{er} janvier 2015 et le 31 décembre
39 2016. Nous n'avons par la suite inclus que les grossesses singletons, puisque la
40 fraction fœtale est directement liée au nombre de fœtus, et dont les issues de grossesse
41 étaient connues. Le test de l'ADNlc a été réalisé grâce au test de dépistage Harmony
42 TM commercialisé par le laboratoire Roche, test basé sur une technique ciblée
43 donnant une estimation de la surreprésentation du chromosome d'intérêt.

44 Les issues de grossesse ont été secondairement recueillies par téléphone auprès des
45 patientes lorsqu'elles nous avaient donné leur consentement. Un accord auprès de la
46 CNIL (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés) avec la maternité de
47 Poissy autorise l'utilisation de données observationnelles des dossiers médicaux
48 anonymisés.

49 Le critère de jugement principal était la survenue d'une complication obstétricale. Il
50 s'agissait d'un critère composite regroupant la survenue d'accouchement prématuré,
51 d'une pré-éclampsie, d'un retard de croissance intra-utérin ou d'une hypotrophie à la
52 naissance (Estimation du poids fœtal <10^{ème} percentile ou poids de naissance
53 <10^{ème} percentile selon la courbe Audipog).

54 Nous avons dans un premier temps réalisé une analyse descriptive de la population.
55 Nous avons ensuite choisi de faire une analyse en sous-groupes en divisant notre
56 population selon la fraction fœtale obtenue. Nous avons ainsi étudié un groupe
57 "fraction fœtale basse" correspondant aux patientes ayant comme résultat une fraction
58 fœtale inférieure au 10^{ème} percentile, un groupe "fraction fœtale élevée" avec une
59 fraction fœtale supérieure au 90^{ème} percentile et un groupe "fraction fœtale normale"
60 que nous avons appelé groupe contrôle.

61 Nous avons enfin étudié les performances de la fraction fœtale pour évaluer le risque
62 de survenue de complications obstétricales et en particulier pour la pré-éclampsie et le
63 risque d'accouchement prématuré.

64 Les résultats descriptifs ont été rapportés en pourcentages pour les variables
65 catégorielles et en moyenne et écart-type pour les variables quantitatives. Les
66 pourcentages ont été comparés par test de Chi2 et les moyennes par un test de
67 Student. Les performances de la fraction fœtale ont été évaluées à l'aide de courbe
68 ROC et de l'aire sous la courbe (AUC). Toutes les analyses ont été réalisées au seuil
69 de 5% à l'aide du logiciel R studio version 1.0.136.

70 RESULTATS

71 576 patientes ont été reçues en consultation de cytogénétique au CHIPS de janvier
72 2015 à décembre 2017. Après exclusion des grossesses gémellaires et des patientes
73 dont les issues de grossesse étaient manquantes, notre population d'étude regroupait
74 au final 417 patientes (Figure 1).

75 Le test de l'ADNlc a été réalisé dans 72,7% des cas en deuxième intention pour des
76 patientes appartenant à un groupe à risque entre 1/51 et 1/1000 suite au dépistage par
77 les marqueurs sériques du premier ou du deuxième trimestre. L'ADNlc avait été
78 prélevé dans 11% des cas pour anxiété maternelle. Le reste des prélèvements a été
79 réalisé pour antécédent d'aneuploïdie, signes échographiques mineurs (fémur court,
80 pyélectasie mineure, intestins hyperéchogènes, persistance de kystes des plexus
81 choroïdes, spot mitral) ou âge maternel de plus de 38 ans sans dépistage combiné
82 réalisé (Tableau 1). Le test était négatif pour 411 patientes et positif pour la trisomie
83 21 chez une patiente. Sur l'ensemble de la cohorte, 5 tests d'ADNlc étaient sans
84 résultat: 3 échecs ont été observés malgré la réalisation d'un deuxième prélèvement,
85 ce qui représentait 0,72% de la population (Tableau 1) et 2 prélèvements étaient "non-
86 rendus". L'absence de résultat était expliquée par le fait qu'aucun résultat n'était
87 donné par le laboratoire Roche pour les fractions les plus basses. Concernant l'âge
88 gestationnel moyen au moment du prélèvement, il était de 17,1 semaines
89 d'aménorrhée dans notre population. La fraction fœtale moyenne obtenue était de
90 14,3%, variant de 4,1% à 37,8%. Concernant les issues de grossesse, 8 pré-
91 éclampsies (1,9%), 48 retards de croissance in utero ou hypotrophie néonatale
92 (11,8%) et 14 accouchements prématurés (3,4%) (Tableau 1).

93

94 Nous avons ensuite réalisé une étude en sous-groupes en comparant d'une part le
95 groupe "fraction fœtale basse" au groupe témoin (FF normale) et d'autre part le
96 groupe "fraction fœtale élevée" au groupe témoin. La fraction fœtale avait une
97 distribution normale au sein de notre population. Nous avons sélectionné le groupe
98 "fraction fœtale basse" en conservant les patientes dont la FF était inférieure à 8,5%
99 soit le 10^{ème} percentile et le groupe "fraction fœtale élevée" avec les patientes dont la
100 FF était supérieure à 21,5% soit le 90^{ème} percentile.

101 En comparant le groupe "fraction fœtale basse" au groupe contrôle, nous avons
102 retrouvé une différence significative sur l'IMC des patientes avec une augmentation
103 de la proportion de patientes obèses dans le groupe "fraction fœtale basse" avec
104 respectivement 38,1% versus 5,8%, $p < 0,01$ (Tableau 2). Nous n'avons pas retrouvé
105 de différence significative entre les deux groupes concernant l'âge maternel, l'âge
106 gestationnel et le recours à la procréation médicalement assistée.

107 Concernant le critère de jugement principal (critère composite regroupant la survenue
108 d'accouchement prématuré, d'une pré-éclampsie, d'un retard de croissance intra-utérin
109 ou d'une hypotrophie à la naissance), 17% de grossesses avaient une complication. **Il**
110 **n'y avait pas de différence significative sur la survenue de complication entre les**
111 **groupes ($p > 0,99$).** La proportion de pré-éclampsie et de retard de croissance in utero
112 n'était statistiquement pas différente entre les deux groupes. Nous avons retrouvé une
113 tendance à une augmentation des accouchements prématurés dans le groupe "fraction
114 fœtale basse", 9,6% versus 2,7% ($p = 0,07$) (Tableau 2).

115 Lorsque nous avons comparé le groupe "fraction fœtale élevée" au groupe contrôle,
116 nous n'avons trouvé comme différence significative que le terme au moment du
117 prélèvement (21,5SA et 16,7SA respectivement), $p < 0,01$ (Tableau 3).

118

119 Nous avons enfin réalisé une courbe ROC et calculé l'aire sous la courbe pour évaluer
120 la pertinence de la fraction fœtale dans la prédiction de la survenue d'une
121 complication obstétricale (Figure 2). La courbe obtenue était quasiment une droite et
122 l'AUC était 0,504.

123 Nous avons reproduit la même démarche pour la pré-éclampsie (Figure 3) et pour la
124 survenue d'un accouchement prématuré (Figure 3). Les AUC étaient respectivement
125 pour la pré-éclampsie de 0,64 et 0,66. Cependant, par analyse graphique, nous avons
126 conclu que seule la courbe ROC "fraction fœtale et accouchement prématuré"
127 paraissait interprétable sans pour autant pouvoir fixer un seuil de fraction fœtale de
128 manière satisfaisante.

129

130 DISCUSSION

131

132 Nous avons montré que la proportion de survenue de complications obstétricales
133 n'était pas significativement liée à la quantité de fraction fœtale circulant dans le sang
134 maternel. Nous avons toutefois retrouvé une tendance à une augmentation du taux
135 d'accouchement prématuré dans le groupe de patientes ayant une fraction fœtale
136 inférieure à 8,5%. Le taux variait de 2,7% à 9,6% sans que cela soit significatif
137 ($p=0,07$).

138

139 Plusieurs facteurs influençant le taux d'ADNlc ont été identifiés. La fraction fœtale
140 augmente avec l'âge gestationnel et diminue avec l'indice de masse corporelle et
141 l'existence d'une trisomie 13 ou 18 (15). De plus, une PAPP-A basse ou un HCG élevé
142 sont associés à une fraction fœtale basse (16–20). Ces éléments ont été retrouvés dans
143 notre étude puisque l'âge gestationnel était significativement plus élevé dans le groupe
144 "fraction fœtale élevée" et la proportion de patientes obèses significativement plus
145 élevée dans le groupe "fraction fœtale basse".

146 Un autre point fort de cette étude est que nous avons obtenu les données des issues
147 obstétricales. Nous avons donc pu comparer la survenue des complications
148 obstétricales réelles dans chacun des groupes, ce qui nous paraissait plus informatif
149 que la comparaison de la fraction fœtale à d'autres tests de dépistage sans avoir l'issue
150 de grossesse.

151

152 Les études publiées sur l'association entre la fraction fœtale et les pathologies
153 maternelles, vasculaires (pré-éclampsie, retard de croissance in utero, petit poids de
154 naissance) ou non (accouchement prématuré) sont discordantes. Concernant la pré-

155 éclampsie, il existe des arguments physiopathologiques pour penser à une association
156 entre pré-éclampsie et élévation de la fraction foetale. En effet, une mauvaise
157 placentation conduisant à une ischémie placentaire peut être la cause d'une
158 augmentation de l'apoptose et nécrose du syncytio-trophoblaste, à l'origine de
159 l'ADNlc. On peut également penser que la diminution de la clairance rénale chez les
160 patientes pré-éclamptiques peut augmenter le taux d'ADNlc dans la circulation
161 maternelle. Enfin, les problèmes de placentation étant précoces dans la grossesse et
162 antérieurs aux symptômes cliniques de pré-éclampsie, on pourrait penser que la
163 fraction foetale d'ADNlc serait augmentée également précocement. Cependant,
164 certaines études retrouvaient une fraction foetale élevée en cas de risque de survenue
165 de la pathologie (21–23) tandis que d'autres n'objectivaient pas de différence
166 significative (24,25). Ces études étaient souvent basées sur un nombre de cas de pré-
167 éclampsie assez faible. L'étude de Rolnick a montré une association entre fraction
168 foetale basse et une augmentation du risque de développer une pré-éclampsie (26).
169 Cependant l'étude comparait la fraction foetale à des facteurs prédictifs reconnus de
170 pré-éclampsie comme le doppler des artères utérines et la pression artérielle moyenne
171 maternelle mais sans information sur la survenue effective de la pathologie. La méta-
172 analyse de Contro concluait à une valeur prédictive trop basse et non significative de
173 la fraction foetale d'ADNlc pour être utilisée en pratique clinique. Cependant une
174 fraction foetale élevée était décrit comme un marqueur de survenue d'une pré-
175 éclampsie (27). L'âge gestationnel moyen de notre population d'étude était de 17SA.
176 Elle correspondait à une stratégie de dépistage de la trisomie 21 avec le test de
177 l'ADNlc réalisé en deuxième intention mais le terme était cependant tardif. L'apoptose
178 trophoblastique n'évolue probablement pas entre 12 et 17SA, nos résultats n'étaient
179 donc pas en faveur d'une association entre fraction foetale élevée et pré-éclampsie. En

180 revanche cette différence de population et de terme peut expliquer l'absence de lien
181 retrouvé concernant l'hypothèse de fraction fœtale basse et pré-éclampsie. Par ailleurs,
182 la pertinence clinique de l'ADNlc à ce terme était limitée car pour prévenir le
183 développement d'une pré-éclampsie l'aspirine doit être débutée dès le premier
184 trimestre (28).

185

186 Les mêmes discordances existent pour l'accouchement prématuré (26,29–31). Deux
187 études ont montré que les patientes ayant une fraction fœtale élevée étaient plus à
188 risque d'accouchement prématuré (5,32). Dans ces études, les prélèvements étaient
189 réalisés au moment de la complication. Plusieurs études ont au contraire montré
190 l'absence d'association entre fraction fœtale et terme d'accouchement. Cependant dans
191 ces études, la fraction fœtale était prélevée au premier trimestre (25,6,33). Lorsque la
192 fraction fœtale est prélevée au deuxième trimestre, entre 14SA et 20SA pour l'étude
193 de Dugoff et entre 23 et 28SA pour celle publiée par Jakobsen, une association entre
194 accouchement prématuré et fraction fœtale élevée a été retrouvée (6,34). Plusieurs
195 autres études ne retrouvent cependant pas cette association bien que l'étude de la
196 fraction fœtale ait été réalisée au même âge gestationnel (35–37). Dans notre étude,
197 l'âge gestationnel moyen au prélèvement était de 17SA. Le terme au moment de
198 l'évaluation de la fraction fœtale semble donc être un élément primordial pour
199 l'évaluation de l'association entre fraction fœtale et risque d'accouchement prématuré.

200 La tendance à cette association pourrait être dû à l'IMC significativement plus
201 important chez les patientes de ce groupe. En effet les patientes obèses ont plus de
202 complications obstétricales. Du fait de la faible prévalence de notre critère de
203 jugement principal nous n'avions pas pu réalisé d'ajustement sur ce facteur de
204 confusion.

205 La réalisation de courbes ROC nous a également permis de montrer que le choix du
206 seuil de fraction fœtale dans nos différents groupes était arbitraire et ce, en particulier
207 pour la survenue des complications obstétricales globales. Ces courbes peuvent
208 permettre d'expliquer pourquoi les résultats de la littérature existante sont discordants.
209 Dans notre étude, il paraît également difficile d'interpréter les résultats concernant la
210 pré-éclampsie.

211 Seule l'association entre fraction fœtale et accouchement prématuré paraît
212 interprétable quoique peu significative.

213

214 Notre population était composée à 73% de patientes appartenant à un groupe à risque
215 fort ou intermédiaire pour la trisomie 21. Nous avons déjà discuté qu'en cas de
216 trisomies 13 ou 18 (20) la fraction fœtale était abaissée. Cependant dans notre
217 population, seul un cas de trisomie 21 a été effectivement diagnostiqué et cette
218 aneuploïdie n'influe pas sur la fraction fœtale (15). Nous pouvions donc considérer
219 que ce choix de population n'avait pas de retentissement sur la fraction fœtale. De
220 plus, le test de l'ADNIc est utilisé en France, selon les recommandations de la Haute
221 Autorité de Santé comme un test de dépistage de deuxième intention (4). Il est donc
222 majoritairement réalisé chez des patientes similaires à celles de notre étude, ce qui
223 augmente la validité externe de nos résultats.

224

225 Une des limites principales de notre étude était la proportion importante de patientes
226 perdues de vue. Ce nombre important était probablement dû au mode de recueil des
227 issues obstétricales par appel téléphonique. Lorsque nous avons étudié les
228 caractéristiques de la population des patientes perdues de vue, les résultats étaient
229 comparables à ceux de notre population d'étude. En particulier, l'âge gestationnel

230 moyen au moment du prélèvement était de 17SA et la fraction fœtale moyenne de
231 13,9%. Nous avons donc considéré que ce nombre important de patientes perdues de
232 vue n'induisait pas de biais de sélection dans notre étude.

233 Le mode de recueil de notre critère de jugement principal était par appel téléphonique
234 et basé sur le discours des patientes. La fiabilité des données médicales était donc de
235 ce fait limitée.

236 Enfin, la prévalence des complications obstétricales était faible dans notre population
237 d'étude. Nous avons retrouvé 1,9% de pré-éclampsie, 11,8% de retard de croissance in
238 utero et enfants hypotrophes à la naissance et 3,4% d'accouchements prématurés. Ces
239 données étaient inférieures à la prévalence publiée en France selon l'Inserm, soit 5%
240 pour la pré-éclampsie et 7,4% pour la prématurité (38). Cette faible prévalence
241 pourrait être liée au nombre important des patientes n'ayant pas répondu. En effet la
242 population des perdues de vue comprend souvent plus d'issues défavorables.

243 De nouvelles études basées sur l'ARN et sur l'ADN associé à l'exosome ont été
244 initiées. Ces techniques pourraient être une nouvelle piste pour expliquer la survenue
245 de complications obstétricales et permettre leur prévention (39,40).

246

247 CONCLUSION

248 Nous n'avons pas retrouvé d'association entre la fraction fœtale d'ADNlc dans le sang
249 maternel et la survenue de complications obstétricales.

250 Nous avons retrouvé une tendance entre fraction fœtale basse et accouchement
251 prématuré, cependant la prévalence de cette complication était très faible dans notre
252 population. Il serait donc intéressant de poursuivre l'étude de cette association,

253 d'autant plus qu'avec l'augmentation de la prescription du test de l'ADNlc en France,

254 la fraction fœtale est un outil de plus en plus disponible.

255

256

257 BIBLIOGRAPHIE

- 258 1. Lo YD, Corbetta N, Chamberlain PF, Rai V, Sargent IL, Redman CW, et al.
259 Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum. *The lancet*.
260 1997;350(9076):485–7.
- 261 2. Fairbrother G, Johnson S, Musci TJ, Song K. Clinical experience of
262 noninvasive prenatal testing with cell-free DNA for fetal trisomies 21, 18,
263 and 13, in a general screening population: Clinical experience of NIPT.
264 *Prenatal Diagnosis*. 2013 Jun;33(6):580–3.
- 265 3. PUBLICATION DU CONSEIL SUPERIEUR DE LA SANTE N° 8912 Mise en
266 œuvre du screening génétique prénatal non invasif de la trisomie 21
267 (Syndrome de Down) dans la pratique des soins de santé en Belgique.pdf.
- 268 4. Recommandations HAS avril 2017: Place des tests ADN libre circulant dans
269 le sang maternel dans le dépistage de la trisomie 21 foetale.
- 270 5. Farina A, LeShane ES, Romero R, Gomez R, Chaiworapongsa T, Rizzo N, et al.
271 High levels of fetal cell-free DNA in maternal serum: A risk factor for
272 spontaneous preterm delivery. *American Journal of Obstetrics and*
273 *Gynecology*. 2005 Aug;193(2):421–5.
- 274 6. Dugoff L, Barberio A, Whittaker PG, Schwartz N, Sehdev H, Bastek JA. Cell-
275 free DNA fetal fraction and preterm birth. *American Journal of Obstetrics*
276 *and Gynecology*. 2016 Aug;215(2):231.e1–231.e7.
- 277 7. Lazar L, Rigó J, Nagy B, Balogh K, Makó V, Cervenak L, et al. Relationship of
278 circulating cell-free DNA levels to cell-free fetal DNA levels, clinical
279 characteristics and laboratory parameters in preeclampsia. *BMC Medical*
280 *Genetics* [Internet]. 2009 Dec [cited 2019 Aug 23];10(1). Available from:
281 [http://bmcmmedgenet.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2350-10-](http://bmcmmedgenet.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2350-10-120)
282 120
- 283 8. Register TC. Variability of Serum Soluble Intercellular Adhesion Molecule-1
284 Measurements Attributable to a Common Polymorphism. *Clinical*
285 *Chemistry*. 2004 Nov 1;50(11):2185–7.
- 286 9. Taglauer ES, Wilkins-Haug L, Bianchi DW. Review: Cell-free fetal DNA in the
287 maternal circulation as an indication of placental health and disease.
288 *Placenta*. 2014 Feb;35:S64–8.
- 289 10. Duley L. The Global Impact of Pre-eclampsia and Eclampsia. *Seminars in*
290 *Perinatology*. 2009 Jun;33(3):130–7.
- 291 11. Lecarpentier E, Fournier T, Guibourdenche J, Tsatsaris V. Physiopathologie
292 de la pré-éclampsie. *La Presse Médicale*. 2016 Jul;45(7-8):631–7.
- 293 12. Zeisler H, Llurba E, Chantraine F, Vatish M, Staff AC, Sennström M, et al.
294 Predictive Value of the sFlt-1:PIGF Ratio in Women with Suspected
295 Preeclampsia. *New England Journal of Medicine*. 2016 Jan 7;374(1):13–22.

- 296 13. Ranta JK, Raatikainen K, Romppanen J, Pulkki K, Heinonen S. Decreased
297 PAPP-A is associated with preeclampsia, premature delivery and small for
298 gestational age infants but not with placental abruption. *European Journal*
299 *of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2011 Jul;157(1):48-
300 52.
- 301 14. Askie LM, Duley L, Henderson-Smart DJ, Stewart LA. Antiplatelet agents for
302 prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis of individual patient data. *The*
303 *Lancet*. 2007;369(9575):1791-8.
- 304 15. Zhou Y, Zhu Z, Gao Y, Yuan Y, Guo Y, Zhou L, et al. Effects of Maternal and
305 Fetal Characteristics on Cell-Free Fetal DNA Fraction in Maternal Plasma.
306 *Reproductive Sciences*. 2015 Nov;22(11):1429-35.
- 307 16. Ashoor G, Syngelaki A, Poon LCY, Rezende JC, Nicolaidis KH. Fetal fraction
308 in maternal plasma cell-free DNA at 11-13 weeks' gestation: relation to
309 maternal and fetal characteristics: Fetal fraction in maternal plasma cell-
310 free DNA. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2013 Jan;41(1):26-32.
- 311 17. Ashoor G, Poon L, Syngelaki A, Mosimann B, Nicolaidis KH. Fetal Fraction in
312 Maternal Plasma Cell-Free DNA at 11-13 Weeks' Gestation: Effect of
313 Maternal and Fetal Factors. *Fetal Diagnosis and Therapy*. 2012;31(4):237-
314 43.
- 315 18. Canick JA, Palomaki GE, Kloza EM, Lambert-Messerlian GM, Haddow JE. The
316 impact of maternal plasma DNA fetal fraction on next generation
317 sequencing tests for common fetal aneuploidies: Fetal fraction and non-
318 invasive testing. *Prenatal Diagnosis*. 2013 Jul;33(7):667-74.
- 319 19. Revello R, Sarno L, Ispas A, Akolekar R, Nicolaidis KH. Screening for
320 trisomies by cell-free DNA testing of maternal blood: consequences of a
321 failed result: Failed cell-free DNA test. *Ultrasound in Obstetrics &*
322 *Gynecology*. 2016 Jun;47(6):698-704.
- 323 20. Scott FP, Menezes M, Palma-Dias R, Nisbet D, Schluter P, da Silva Costa F, et
324 al. Factors affecting cell-free DNA fetal fraction and the consequences for
325 test accuracy. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2018 Jul
326 18;31(14):1865-72.
- 327 21. Farina A, Sekizawa A, Iwasaki M, Matsuoka R, Ichizuka K, Okai T. Total cell-
328 free DNA(β -globin gene) distribution in maternal plasma at the second
329 trimester: a new prospective for preeclampsia screening. *Prenatal*
330 *Diagnosis*. 2004 Sep;24(9):722-6.
- 331 22. Galbiati S, Causarano V, Pinzani P, Francesca S, Orlando C, Smid M, et al.
332 Evaluation of a panel of circulating DNA, RNA and protein potential markers
333 for pathologies of pregnancy. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*
334 [Internet]. 2010 Jan 1 [cited 2018 Nov 24];48(6). Available from:
335 [https://www.degruyter.com/view/j/cclm.2010.48.issue-](https://www.degruyter.com/view/j/cclm.2010.48.issue-6/cclm.2010.160/cclm.2010.160.xml)
336 [6/cclm.2010.160/cclm.2010.160.xml](https://www.degruyter.com/view/j/cclm.2010.48.issue-6/cclm.2010.160/cclm.2010.160.xml)

- 337 23. Cotter AM, Martin CM, O'Leary JJ, Daly SF. Increased fetal DNA in the
338 maternal circulation in early pregnancy is associated with an increased risk
339 of preeclampsia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2004
340 Aug;191(2):515–20.
- 341 24. Crowley A, Martin C, Fitzpatrick P, Sheils O, O'Herlihy C, O'Leary JJ, et al.
342 Free fetal DNA is not increased before 20 weeks in intrauterine growth
343 restriction or pre-eclampsia. *Prenatal Diagnosis*. 2007 Feb;27(2):174–9.
- 344 25. Poon LCY, Musci T, Song K, Syngelaki A, Nicolaides KH. Maternal Plasma
345 Cell-Free Fetal and Maternal DNA at 11-13 Weeks' Gestation: Relation to
346 Fetal and Maternal Characteristics and Pregnancy Outcomes. *Fetal
347 Diagnosis and Therapy*. 2013;33(4):215–23.
- 348 26. Rolnik DL, da Silva Costa F, Lee TJ, Schmid M, McLennan AC. Association
349 between fetal fraction on cell-free DNA testing and first-trimester markers
350 for pre-eclampsia: First-trimester markers for pre-eclampsia and cfDNA
351 fetal fraction. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* [Internet]. 2018 Oct 26
352 [cited 2018 Nov 24]; Available from:
353 <http://doi.wiley.com/10.1002/uog.18993>
- 354 27. Contro E, Bernabini D, Farina A. Cell-Free Fetal DNA for the Prediction of
355 Pre-Eclampsia at the First and Second Trimesters: A Systematic Review and
356 Meta-Analysis. *Molecular Diagnosis & Therapy*. 2017 Apr;21(2):125–35.
- 357 28. Rolnik DL, Wright D, Poon LC, O'Gorman N, Syngelaki A, de Paco Matallana
358 C, et al. Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm
359 Preeclampsia. *New England Journal of Medicine*. 2017 Aug 17;377(7):613–
360 22.
- 361 29. Alberry MS, Maddocks DG, Hadi MA, Metawi H, Hunt LP, Abdel-Fattah SA, et
362 al. Quantification of cell free fetal DNA in maternal plasma in normal
363 pregnancies and in pregnancies with placental dysfunction. *American
364 Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2009 Jan;200(1):98.e1–98.e6.
- 365 30. Al Nakib M, Desbriere R, Bonello N, Bretelle F, Boubli L, Gabert J, et
366 al. Total and Fetal Cell-Free DNA Analysis in Maternal Blood as Markers of
367 Placental Insufficiency in Intrauterine Growth Restriction. *Fetal Diagnosis
368 and Therapy*. 2009;26(1):24–8.
- 369 31. Sekizawa A, Jimbo M, Saito H, Iwasaki M, Matsuoka R, Okai T, et al. Cell-free
370 fetal DNA in the plasma of pregnant women with severe fetal growth
371 restriction. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2003
372 Feb;188(2):480–4.
- 373 32. Leung TN, Zhang J, Lau TK, Hjelm NM, Lo YD. Maternal plasma fetal DNA as a
374 marker for preterm labour. *The Lancet*. 1998;352(9144):1904–5.
- 375 33. Quezada MS, Francisco C, Dumitrascu-Biris D, Nicolaides KH, Poon LC. Fetal
376 fraction of cell-free DNA in maternal plasma in the prediction of

- 377 spontaneous preterm delivery. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2015
378 Jan;45(1):101–5.
- 379 34. Jakobsen TR, Clausen FB, Rode L, Dziegiel MH, Tabor A. High levels of fetal
380 DNA are associated with increased risk of spontaneous preterm delivery:
381 Cell free fetal DNA and spontaneous preterm delivery. *Prenatal Diagnosis*.
382 2012 Jun;n/a – n/a.
- 383 35. Stein W, Müller S, Gutensohn K, Emons G, Legler T. Cell-free fetal DNA and
384 adverse outcome in low risk pregnancies. *European Journal of Obstetrics &
385 Gynecology and Reproductive Biology*. 2013 Jan;166(1):10–3.
- 386 36. Illanes S, Gomez R, Fornes R, Figueroa-Diesel H, Schepeler M, Searovic P, et
387 al. Free fetal DNA levels in patients at risk of preterm labour: Free fetal DNA
388 levels in patients at risk of preterm labour. *Prenatal Diagnosis*. 2011
389 Nov;31(11):1082–5.
- 390 37. Bauer M, Hutterer G, Eder M, Majer S, LeShane E, Johnson KL, et al. A
391 prospective analysis of cell-free fetal DNA concentration in maternal plasma
392 as an indicator for adverse pregnancy outcome. *Prenatal Diagnosis*. 2006
393 Sep;26(9):831–6.
- 394 38. Torchin H, Ancel P-Y, Jarreau P-H, Goffinet F. Épidémiologie de la
395 prématurité: prévalence, évolution, devenir des enfants. *Journal de
396 Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*. 2015;44(8):723–
397 31.
- 398 39. Konečná B, Tóthová L, Repiská G. Exosomes-Associated DNA—New Marker
399 in Pregnancy Complications? *International Journal of Molecular Sciences*.
400 2019 Jun 13;20(12):2890.
- 401 40. Ngo TT, Moufarrej MN, Rasmussen M-LH, Camunas-Soler J, Pan W, Okamoto
402 J, et al. Noninvasive blood tests for fetal development predict gestational age
403 and preterm delivery. *Science*. 2018;360(6393):1133–6.
- 404

Figure 1: Diagramme de flux

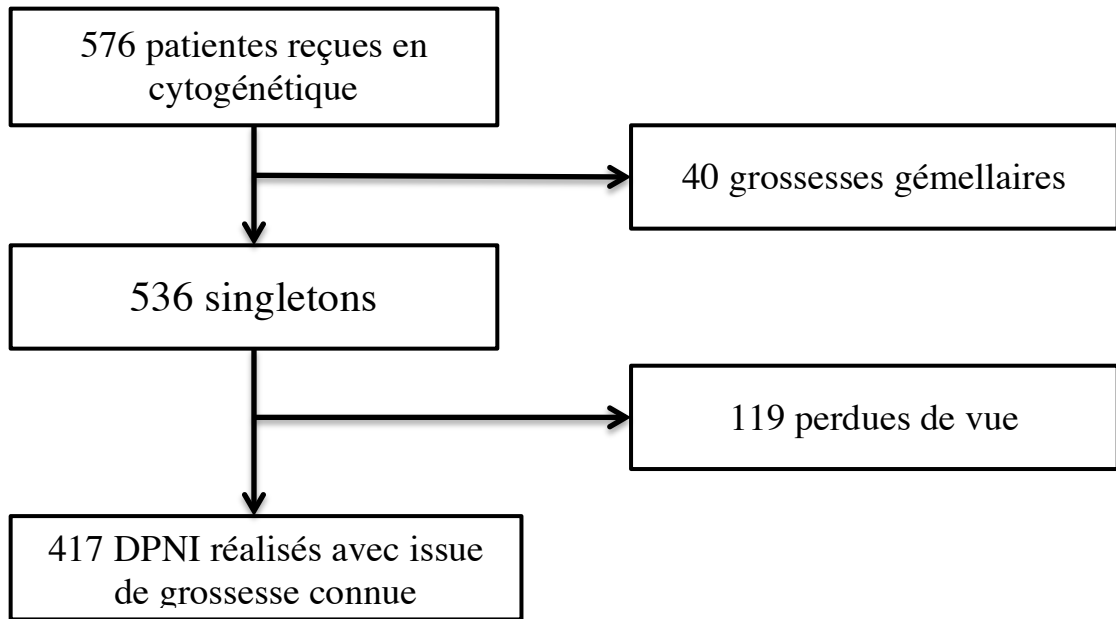


Figure 2: courbe ROC: fraction fœtale et complications obstétricales

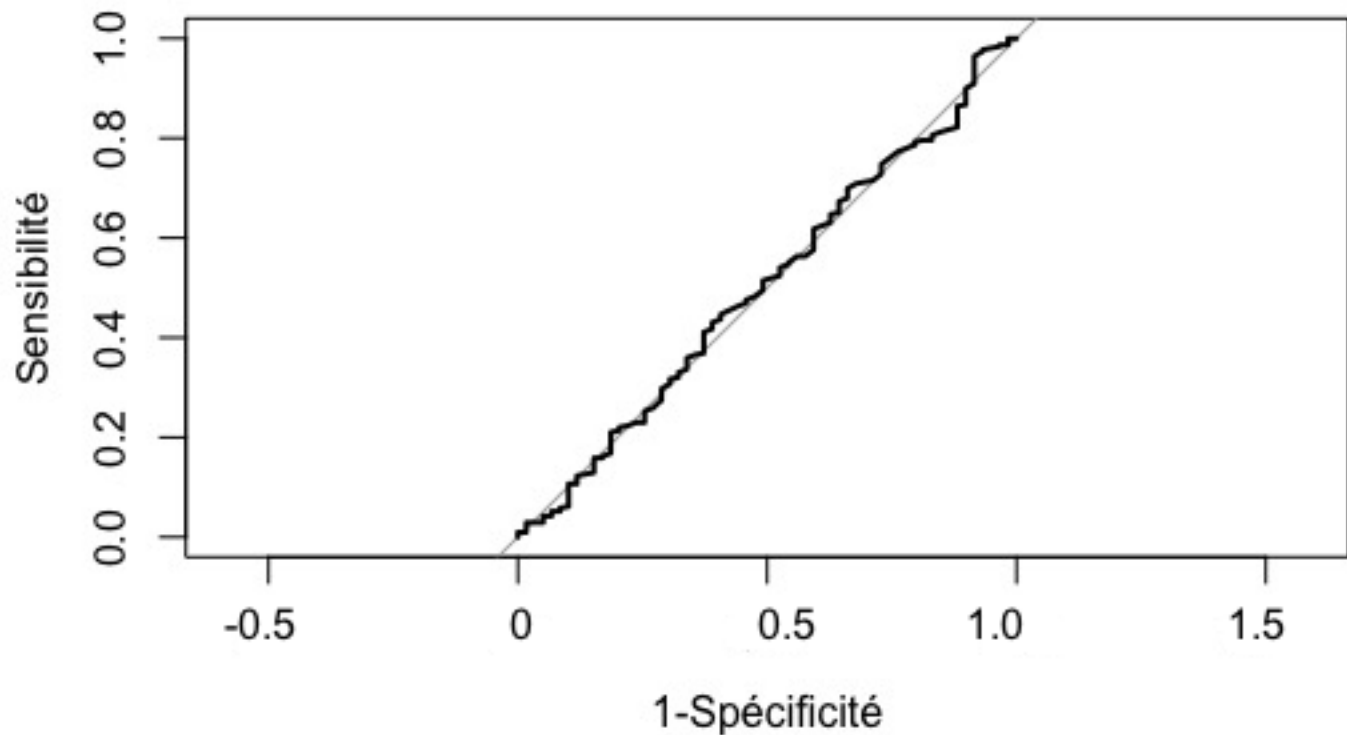
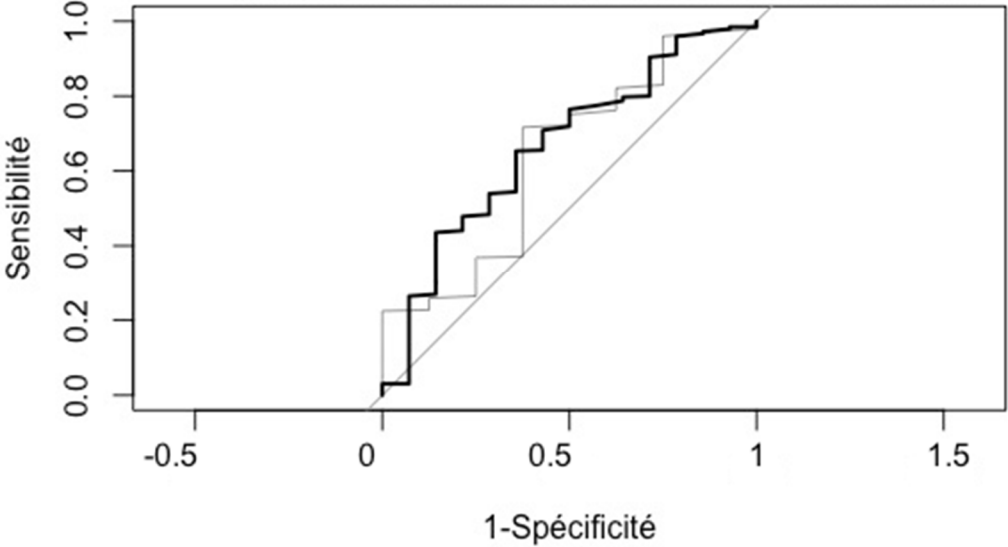


Fig 3 : courbes ROC : fraction fœtale et pré-éclampsie, fraction fœtale et accouchement prématuré



Variabes	Nombre	Pourcentage
Age		
20-30	32	7,7%
30-40	281	67,4%
>40	104	24,9%
IMC		
<18	17	4,1%
18-25	262	62,8%
25-30	58	13,9%
>30	41	9,8%
Tabac	42	10,1%
Aide médicale à la procréation	44	10,6%
Indication du DPNI		
Marqueurs sériques à risque (1/50 à 1/1000)	304	72,9%
Antécédent d'aneuploïdie	17	4,1%
Age maternel >38ans	24	5,8%
Signes échographiques mineurs	20	4,8%
Anxiété	46	11,0%
Résultat DPNI		
Négatif	411	98,6%
T21	1	0,24%
Echec	3	0,72%
Pathologies		
Pré-éclampsie	8	1,9%
RCIU ou hypotrophie néonatale	48	11,5%
Accouchement prématuré	14	3,4%
Issues de grossesse		
Naissance vivante	412	98,8%
IMG	1	0,24%
MFIU	1	0,24%
Décès néonatal	3	0,72%
Variabes	Moyenne	Ecart-type
Fraction foétale	14,3	5,4
Age gestationnel au DPNI (en SA)	17,1	4,26

	Fraction fœtale basse; N (%) 42 patientes	Fraction fœtale contrôle; N (%) 329 patientes	p
Age maternel			0,37
20-30	2 (4,8)	25 (7,6)	
30-40	32 (76,2)	215 (65,7)	
>40	8 (19,0)	89 (27,1)	
IMC			<0,01
<18	1 (2,4)	13 (4,0)	
18-25	10 (24)	218 (66,2)	
25-30	13 (31)	44 (13,4)	
>30	16 (38,1)	19 (5,8)	
Age gestationnel	16,2	16,7	0,35
Aide médicale à la procréation	6 (14,3)	35 (10,6)	0,61
Complications obstétricales			
<i>Pré-éclampsie</i>	2 (4,8)	6 (1,8)	0,51
<i>RCIU ou hypotrophie néonatale</i>	2 (4,8)	37 (11,2)	0,33
<i>Accouchement prématuré</i>	4 (9,6)	9 (2,7)	0,07

	Fraction fœtale élevée; N (%) 41 patientes	Fraction fœtale contrôle; N (%) 329 patientes	p
Age maternel			0,10
20-30	5 (12,2)	25 (7,6)	
30-40	31 (75,6)	215 (65,7)	
>40	5 (12,2)	89 (27,1)	
IMC			0,15
<18	3 (7,3)	13 (4,0)	
18-25	33 (80,5)	218 (66,2)	
25-30	1 (2,4)	44 (13,4)	
>30	2 (4,8)	19 (5,8)	
Age gestationnel (en SA)	21,5	16,7	<0,01
Aide médicale à la procréation	2 (4,8)	35 (10,6)	0,40
Complications obstétricales			
<i>Pré-éclampsie</i>	0	6 (1,8)	
<i>RCIU ou hypotrophie néonatale</i>	6 (14,6)	37 (11,2)	0,83
<i>Accouchement prématuré</i>	1 (2,4)	9 (2,7)	0,68