

Test prénatal non invasif (NIPT)



azdelta

Uw ziekenhuis.

Contenu

Un petit mot sur la technologie de NIPT	4
Quels syndromes sont dépistés par NIPT?	5
NIPT: est-ce que le test est fiable?	6
Détermination du sexe du bébé	7
Anomalies numériques chromosomes X/Y	8
Les découvertes fortuites	10
Le NIPT ne peut pas dépister toutes les anomalies génétiques	10
NIPT: côté pratique	11
Quels sont les types de résultats possibles pour le test NIPT?	13

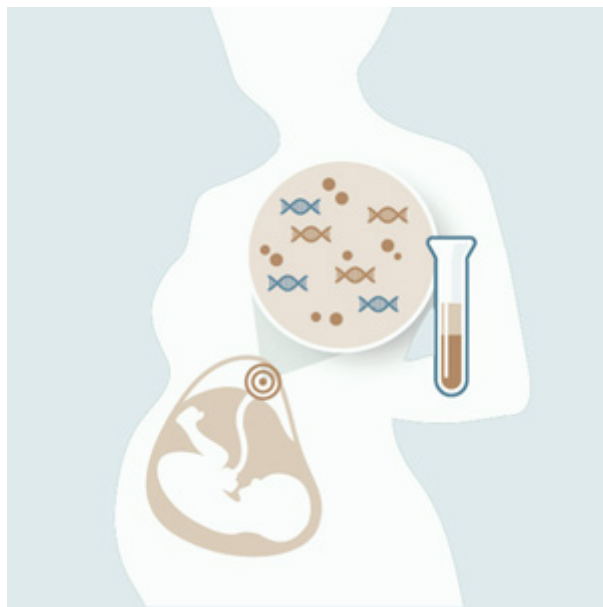
Chère patiente,

Ce document a été élaboré afin de vous expliquer le dépistage prénatal de la trisomie 21 par le test prénatal non-invasif (NIPT). Actuellement, NIPT est remboursé en Belgique pour toutes les femmes enceintes, pour le dépistage du syndrome de Down (trisomie 21), la cause principale d'handicap mental chez l'enfant à naître. Le NIPT est un test génétique avancé, qui permet de dépister la trisomie 13, 18 et 21. En plus, le NIPT de type VeriSeq™ qui sera effectué chez vous, permet aussi le dépistage des syndromes de Turner et Klinefelter qui atteignent les chromosomes X et Y. Il est important de bien comprendre que le NIPT n'est pas un test diagnostique, et que, en cas d'un résultat anormal, d'autres examens comme une ponction amniotique sont indispensables. Bien-sûr, le NIPT n'est pas obligatoire. Votre gynécologue vous proposera de faire le NIPT à partir du 12 semaines de grossesse. Dans cette brochure vous trouverez donc toutes les infos nécessaires pour vous aider à faire votre choix, et pour vous expliquer les résultats possibles.

Le service de biologie clinique de l'AZ Delta

Un petit mot sur la technologie de NIPT

Le sang de chaque individu contient de petits fragments d'ADN provenant du renouvellement des cellules de l'organisme. Chez la femme enceinte, une petite fraction de cet ADN (typiquement 5%, mais variable de <1 à 20%) provient du placenta. L'ADN du placenta est (dans la plupart des cas) représentatif pour l'ADN du fœtus. C'est pourquoi on appelle cet ADN placentaire aussi **l'ADN fœtal**, et la proportion de tout ADN en circulation provenant du fœtus, **la fraction fœtale**.



Votre NIPT sera effectué avec le test **VeriSeq™ NIPT**. Ce test utilise la technique de **séquençage du génome entier** ('whole genome' sequencing) de l'ADN dans la circulation sanguine. Contrairement à ce que beaucoup de gens pensent, avec cette technique le code génétique n'est pas complètement analysé en détail. Environ 20% du code est effectivement analysé, mais cela suffit largement pour dépister un surnombre ou une perte

de certains chromosomes chez le fœtus. Si le fœtus a une copie supplémentaire du chromosome 21 (trisomie 21), le test trouvera davantage de fragments de chromosomes 21. Par analogie, le NIPT peut également détecter une copie supplémentaire d'autres chromosomes, comme le chromosome 18 (trisomie 18, syndrome de Edwards) ou le chromosome 13 (trisomie 13, syndrome de Patau). Rarement (<0,3%), le NIPT par séquençage du génome entier détecte aussi des anomalies des autres chromosomes (trisomie 7, 15, 16, 22...). C'est ce qu'on appelle des découvertes fortuites ('incidental findings'). Vous en apprendrez davantage dans cette brochure. Quelques types de NIPT, comme votre test VeriSeq™ NIPT, peuvent en plus dépister une copie supplémentaire ou une perte de copie des chromosomes sexuels, X et Y. Le NIPT permet aussi de déterminer le sexe du fœtus avec une grande précision (environ 97%). Cette information n'est pas communiquée aux parents sauf s'ils en expriment explicitement le désir.

Quels syndromes sont dépistés par NIPT?

Quand vous choisissez un NIPT, **automatiquement** vous recevrez **une analyse du risque pour les syndromes de Down, Edwards et Patau.**

La **trisomie 21 (syndrome de Down)** est la cause principale de handicap mental. Ses signes cliniques sont très nets, un retard cognitif variable est observé, associé à des modifications morphologiques particulières ainsi que des malformations cardiaques. La trisomie 21 est une anomalie génétique qui dote le bébé de 3 exemplaires du chromosome 21 au lieu de 2 normalement. Le risque augmente significativement avec l'âge de la mère : en dessous de 30 ans, il est inférieur à 1 pour 1000 mais à partir de 35 ans, il passe déjà à 1 pour 350. Néanmoins, la plupart des enfants atteints du syndrome de Down sont

mis au monde par des femmes jeunes car la majorité des accouchements concernent ces dernières. En Belgique, le dépistage de trisomie 21 est la raison unique pour le remboursement par la Sécurité Sociale.

La **trisomie 13 (syndrome de Patau)** et la **trisomie 18 (syndrome de Edwards)** sont des syndromes plus rares (1 pour 10000), qui dotent le bébé de 3 exemplaires au lieu de 2 du chromosome 13 ou 18 respectivement. Ce sont des anomalies sévères, avec des malformations graves visibles par échographie. La plupart des bébés atteints de trisomie 13 ou 18 meurent avant la naissance, ou dans le premier mois de la vie.

NIPT: est-ce que le test est fiable?

Tout d'abord il est important de comprendre que le NIPT est un **test de dépistage, mais pas un test de diagnostic**.

Un test de dépistage est conçu afin d'atteindre une sensibilité maximale. Le VeriSeq™ NIPT, atteint une **sensibilité supérieure à 99% pour le dépistage de la trisomie 21**. Cela veut dire que le test dépiste correctement au moins 99 trisomies 21 sur 100 grossesses atteintes par le syndrome de Down. Pour la trisomie 13 et 18, les sensibilités sont 90% et 100%, respectivement. Un test NIPT normal n'exclut donc pas formellement la présence de trisomie 13, 18 et 21, mais rend la possibilité d'un **résultat faussement négatif** peu probable.

Par contre **un résultat de NIPT anormal n'implique pas automatiquement que le bébé souffre d'une anomalie chromosomique**. En cas de résultat anormal, un suivi par ponction amniotique (amniocentèse) est toujours proposé : dans cet examen, le liquide amniotique est collecté afin de directement analyser l'ADN des cellules fœtales pour la présence de trisomie 13, 18, 21 ou anomalies du nombre des

chromosomes X ou Y. Une ponction amniotique est un examen invasif qui entraîne des **risques**: environ 2 ponctions sur 1000 provoquent une fausse couche. Vous avez bien-sûr le droit de refuser cet examen. La ponction s'effectue à partir de 15 semaines de grossesse, donc environ 2 semaines après avoir reçu le résultat du NIPT.

La **ponction amniotique** est 100% fiable, et peut donc être considérée comme un vrai **test diagnostique**. Si le NIPT est suggestif pour une trisomie 21, ce résultat n'est pas confirmé dans 2% des cas lors de la ponction. Pour la trisomie 18 et 13 ces **résultats faussement positifs** sont plus fréquents : respectivement chez 14% et 27% des NIPT positifs.

Détermination du sexe du bébé

Le test VeriSeq™ NIPT analyse également des fragments du chromosome X et Y dans le sang. Ces deux chromosomes déterminent le sexe du bébé: les garçons ont un chromosome X et un chromosome Y (46,XY) et les filles ont deux chromosomes X (46,XX). Les femmes enceintes d'un bébé masculin vont donc présenter des fragments du chromosome Y dans la circulation sanguine, tandis qu'une grossesse avec un bébé féminin ne présente que des fragments du chromosome X. Ainsi on peut dépister le sexe foetal correctement dans plus de 97% des cas.

Le sexe du bébé est automatiquement déterminé, mais il est **n'est pas communiqué aux parents sauf si les parents expriment leur souhait personnel de le connaître via le formulaire du Consentement Eclairé**.

Les anomalies numériques des chromosomes X ou Y

Le test VeriSeq™ est un des seuls NIPT qui est, en plus, certifié (CE-IVD) pour dépister des anomalies du nombre des chromosomes X ou Y. Chez ces syndromes, le bébé présente une copie supplémentaire, ou une perte des chromosomes X ou Y. Il s'agit des syndromes avec un tableau clinique peu sévère et même souvent fruste, mais pour lesquels des traitements hormonaux sont bénéficiaires: les plus importants sont le syndrome de Turner chez des filles et le syndrome de Klinefelter chez les garçons. La sensibilité du VeriSeq™ NIPT pour le dépistage des syndromes de Turner et Klinefelter n'a pas été établie, mais si le test est positif le diagnostic est confirmé de 80% jusqu'à 100% des cas lors de la ponction amniotique.

Les anomalies du nombre des chromosomes X ou Y sont automatiquement déterminées, mais **le résultat n'est pas communiqué aux parents sauf si les parents expriment leur souhait personnel de le connaître via le formulaire du Consentement Eclairé**. Afin de vous aider à faire un choix judicieux, on présente ci-joint le tableau clinique et leur impact sur la qualité de vie:

Le syndrome de Klinefelter

Il s'agit d'une anomalie chez un **bébé masculin qui présente une ou même deux copies supplémentaires du chromosome X**. Au lieu de 46 chromosomes parmi lesquels un X et un Y (46,XY), ces garçons ont deux **(47,XXY)** ou même trois **(48,XXXY)** chromosomes X. C'est une anomalie assez fréquente chez environ 1 sur 850 nouveau-nés masculins. Le syndrome passe largement inaperçu à la naissance, et la manifestation est typiquement tardive lors du développement sexuel par manque de testostérone: souvent le diagnostic est établi à cause d'une puberté tardive, ou chez des hommes adultes

qui souffrent d'infertilité. L'intelligence est conservée, mais le retard sexuel chez ces garçons peut être source d'angoisse et de problèmes sociaux. Notre expérience avec le dépistage prénatal de Klinefelter est limitée. Le dépistage offre l'**avantage** d'une reconnaissance et prise en charge plus précoce, par supplémentation hormonale (testostérone) et du support psychosocial. Le **désavantage** du dépistage est l'angoisse chez les parents, et l'expérience d'une grossesse moins heureuse.

Le syndrome de Turner

Un fœtus atteint de la **monosomie X** (syndrome de Turner) est une fille qui possède seulement une **(45,X0)** au lieu de deux copies du chromosome X (46,XX). Le syndrome se manifeste chez environ 1 sur 2000 grossesses avec un fœtus féminin. Le tableau clinique est variable: le plus souvent, le diagnostic est fait vers l'âge de 5 ans, à cause d'un retard de croissance. Un autre symptôme quasi-constant est une dysfonction des ovaires par manque d'œstrogène, et par conséquence absence de menstruation et troubles de fertilité. Les patientes présentent aussi des malformations variables du visage, oreilles, cou et thorax, et ont un risque accru de malformations cardiaques et rénales. Rarement, ces malformations sont déjà présentes avant la naissance, et visibles par l'échographie prénatale. Il y aussi des cas moins sévères, quand seulement une partie des cellules fœtales sont atteintes (syndrome de Turner en mosaïque). Les traitements et la prise en charge ont largement amélioré la situation des jeunes patientes atteintes du syndrome de Turner: prévention de la taille réduite par hormone de croissance, et support du développement sexuel par œstrogène et progestérone.

Le syndrome triple X

Environ 1 fille sur 1000 est née avec une copie supplémentaire de X: **(47,XXX)** au lieu de **(46,XX)**.

Le plus souvent, ce syndrome triple X n'occasionne pas de problèmes médicaux ni de traits particuliers. Les femmes avec ce syndrome sont généralement plus grandes que la moyenne, peuvent avoir des cycles menstruels irréguliers, et ont un plus grand risque de rencontrer des difficultés d'apprentissage, notamment du langage. Le syndrome triple X est donc considéré comme une **trouvaille fortuite** dans l'ADN de la mère.

Les découvertes fortuites ('incidental findings')

Avec le VeriSeq™ NIPT tous les chromosomes sont analysés. Chez environ 2 à 3 tests sur 1000, le NIPT détecte des anomalies des chromosomes autres que 13, 18, 21, X, Y. L'importance de ces 'découvertes fortuites' pour le bébé, la mère et la grossesse est variable. Il peut s'agir d'une anomalie strictement limitée dans l'ADN placentaire, avec l'ADN du bébé parfaitement normal, une anomalie chromosomique chez la mère, ou, rarement (1 sur 5000) même certains types de cancer chez la mère. Dans l'éventualité de l'une ou l'autre de ces situations, vous serez informée par votre médecin, et un examen diagnostique par ponction amniotique sera proposé.

Le NIPT ne peut pas dépister toutes les anomalies génétiques

La technologie du NIPT est capable de dépister des grandes anomalies dans l'ADN, telle qu'une perte ou surnombre d'un chromosome entier. La plupart des maladies génétiques (p.e. mucoviscidose, hémophilie, ...) par contre, sont causées par des petites erreurs (mutations, microdéletions) dans le code ADN, qui échappent au dépistage par NIPT.

Si vous soupçonnez la présence de certaines maladies héréditaires dans votre famille (famille du futur papa et de la

future maman) ou s'il y a eu des problèmes lors d'une grossesse précédente, il est important de le signaler à votre médecin, afin d'organiser un **conseil génétique**. Le médecin généticien décidera si des tests plus ciblés (par exemple par **dépistage préconceptionnel**) sont nécessaires chez vous, ou chez le bébé.

NIPT: côté pratique



Quand?

Le NIPT peut être réalisé à partir de la 12^{ème} semaine de la grossesse.

Remboursement

L'honoraire du test NIPT, 260 euros, est remboursé depuis le 1^{er} juillet 2017 pour les bénéficiaires de l'Institut National d'Assurance Maladie Invalidité belge (INAMI) sous les conditions suivantes:

- âge gestationnel minimal de 12 semaines de grossesse
- pas de cumul de remboursement possible avec le test biochimique
- un seul test NIPT remboursé par grossesse.

Pour les patientes qui peuvent bénéficier du remboursement du test NIPT, une contribution personnelle de **8.68 euros** (aussi appelée ticket modérateur) leur sera néanmoins réclamée, sauf si elles sont hospitalisées ou si elles bénéficient d'un régime préférentiel (BIM: bénéficiaire de l'intervention majorée).

La prise de sang en pratique

Si vous choisissez de faire réaliser un NIPT, votre gynécologue complètera le formulaire de demande. Il vous sera demandé de signer un **consentement éclairé** par lequel vous confirmez avoir été suffisamment informée de la signification, du coût et des modalités de l'examen. À ce stade, vous devez également **indiquer si vous souhaitez connaître le sexe de l'enfant, et des anomalies éventuelles des chromosomes X ou Y.**

La prise de sang sera effectuée au service de prélèvement sanguin de votre hôpital ou éventuellement par votre gynécologue. Il est fait usage d'un tube d'échantillonnage spécial (tube STRECK 10 ml) assurant une conservation optimale de l'ADN fœtal. Vous ne devez pas être à jeun mais il est préférable que vous **évitez des efforts physiques** ou un repas lourd au cours des 2 heures qui précèdent la prise de sang.

Quand connaîtrez-vous le résultat ?

Normalement, le résultat est connu **la semaine** suivant la prise de sang, sauf si une reprise est nécessaire pour des causes techniques. Le résultat est communiqué électroniquement à votre gynécologue. Vous recevrez le résultat par **envoi de courrier typiquement 5 à 10 jours ouvrables suivant la prise de sang.**

Quels sont les types de résultats possibles pour le test NIPT ?

Pratiquement, il y a trois possibilités:

Le résultat du NIPT est normal (98% des cas)

Ceci signifie que le test n'a pas mis en évidence la présence d'une trisomie 13, 18, 21 chez le fœtus, ni une possible anomalie des chromosomes X,Y chez le fœtus (si vous avez choisi d'être mis au courant des syndromes de Turner ou Klinefelter). **Le risque d'une anomalie chromosomique est faible mais pas nul:** NIPT reste un test de dépistage avec une sensibilité par exemple de plus de 99% pour la trisomie 21. Vous recevrez le résultat normal automatiquement par envoi de courrier.

Résultat équivoque ou NIPT échoué (1%-2% des cas)

S'il y a insuffisamment d'ADN fœtal circulant dans le sang maternel, ou un excès d'ADN maternel, le NIPT ne peut pas être effectué. Il y a plusieurs facteurs qui entraînent une **réduction de la fraction fœtale:**

- Obésité (>100 kg ou indice de masse corporelle > 30)
- Un effort physique même modéré (20 min de vélo)
- Certaines maladies auto-immunes (lupus, psoriasis)
- Certaines médications, par exemple héparines.
- Des troubles de la fonction placentaire.

Si le NIPT échoue pour une raison technique, vous serez contactée par le laboratoire pour **une deuxième prise de sang**, et une répétition du NIPT (gratuit). Chez environ 50% des cas, cette deuxième prise de sang résulte dans un NIPT conclusif. En cas d'un deuxième NIPT échoué, votre gynécologue proposera une prise en charge par dépistage conventionnel biochimique et/ou échographie intensifiée.

Le résultat du NIPT est anormal (<1% des cas)

Ceci signifie qu'il y a une forte suspicion de trisomie 13, 18, 21 chez le fœtus, ou un syndrome de Turner/Klinefelter (si vous avez choisi d'être mis au courant). Le risque d'une anomalie chromosomique est donc élevé. Ce résultat **doit être confirmé par une méthode invasive** (amniocentèse ou prélèvement de liquide amniotique) afin d'analyser l'ADN du fœtus par une méthode indépendante. Dans le cas échéant, vous serez contactée par votre gynécologue. La ponction amniotique généralement offre trois résultats possibles:

- **la trisomie est confirmée chez le fœtus:** respectivement, 72%, 86% et 98% des trisomies 13, 18 et 21 suggérées par NIPT sont confirmées par analyses des cellules fœtales.
- **la trisomie est limitée au placenta** mais le fœtus ne montre pas d'anomalie (mosaïcisme limitée au placenta).
- **une anomalie chromosomique dans l'ADN de la mère:** par exemple, par une tumeur qui présente un surnombre ou une perte des chromosomes (aneuploïdie).

Un NIPT et une ponction amniotique anormale génèrent beaucoup de questions. Vous serez aidé non seulement par votre gynécologue, mais vous pouvez aussi recourir au **support psychologique et du conseil génétique spécialisé** dans les hôpitaux du réseau AZ Delta ou notre partenaire du Centre de Génétique à UZ Gent.

Notities

A series of 20 horizontal dotted lines for taking notes.

Contact

Plus d'informations ?

Si vous avez des questions ou des commentaires à formuler après avoir lu cette brochure, il vous est toujours possible de vous adresser à votre gynécologue ou de prendre contact avec notre service de biologie clinique.

SERVICE DE BIOLOGIE CLINIQUE DE L'AZ DELTA

Ardooisesteenweg 276, 8800 Roeselare

t 051 23 71 96

e nipt@azdelta.be

www.azdelta.be

Source: service de biologie clinique AZ Delta

16 janvier 2019