

Grossesse et génétique : tests de dépistage et tests diagnostiques

Pregnancy and genetics: screening and diagnostic testing

COPPENS S. et GRENET M.-L.

Centre de Génétique, H.U.B - Hôpital Erasme, Université libre de Bruxelles (ULB)

RÉSUMÉ

Les tests génétiques sont un outil puissant en médecine prénatale. En combinaison avec les outils classiques tels que les échographies fœtales, ils sont utilisés d'une part dans un cadre de dépistage, mais aussi dans un cadre diagnostique. C'est notamment le cas du NIPT (*Non-Invasive Prenatal Testing*) qui permet un dépistage non invasif des aneuploïdies fœtales, et d'autre part des ponctions de villosités choriales et des ponctions de liquide amniotique permettant de réaliser des diagnostics via des techniques génétiques multiples (chromosomiques comme moléculaires). Dans cet article, nous présentons les différents tests génétiques prénataux, leurs enjeux, de même que les bénéfices et les limites de chacun d'eux.

Rev Med Brux 2024; 45 : 388-391

Mots-clés : dépistage génétique prénatal, diagnostic génétique prénatal, conseil génétique

ABSTRACT

Genetic testing is a powerful tool in prenatal medicine. In combination with conventional tools such as foetal ultrasound, they are used for both screening and diagnostic purposes. For example, NIPT (*Non-Invasive Prenatal Testing*) enables non-invasive screening for foetal aneuploidy, while chorionic villus sampling and amniotic fluid puncture enable diagnosis using multiple genetic techniques (both chromosomal and molecular). In this article, we present several prenatal genetic tools, their challenges, and the benefits and limitations of each.

Rev Med Brux 2024; 45: 388-391

Keywords: prenatal genetic screening, prenatal genetic diagnosis, genetic counselling

EN QUOI CONSISTE LE TEST PRÉNATAL NON INVASIF (NIPT)?

Le NIPT (*Non-Invasive Prenatal Testing*) est une analyse génétique disponible en Belgique pour toute grossesse, prise en charge par l'INAMI depuis 2017. Il s'agit d'un outil de dépistage des aneuploïdies. Le test est disponible à partir de 12 semaines d'aménorrhée. Il n'engendre pas de risque pour la grossesse car il est réalisable à partir d'un prélèvement sanguin maternel.

Une aneuploïdie est une anomalie quantitative de l'ADN, dans laquelle le nombre de chromosomes est anormal. Un caryotype humain comporte 46 chromosomes. Ceux-ci sont répartis en 22 paires d'autosomes et une paire de gonosomes (les chromosomes dits « sexuels », X et Y). Une formule chromosomique standard s'écrit 46,XX pour les femmes et 46,XY pour les hommes. Le risque de survenue d'une aneuploïdie est corrélé à l'âge maternel¹. Elle survient lors de la méiose (processus de création des gamètes) à la suite d'une erreur de répartition des chromo-

somes, appelée non-disjonction. Il peut s'agir d'une trisomie (un chromosome supplémentaire) ou d'une monosomie (un chromosome manquant) pour une paire donnée.

Les aneuploïdies ne sont pas compatibles avec la vie. Elles sont en effet à l'origine de fausses-couches précoces spontanées (c'est-à-dire survenant au cours des 12 premières semaines d'aménorrhée).

Il existe cependant des exceptions :

- les trisomies des paires chromosomiques 13, 18 et 21;
- les aneuploïdies des gonosomes (formules 45,X; 47,XXX; 47,XXY; 47,XYY et autres combinaisons possibles);
- les aneuploïdies en mosaïque (c'est-à-dire uniquement présentes dans une proportion des cellules fœtales).

Il existe plusieurs stratégies de dépistage des aneuploïdies. Les échographies prénatales, permettant entre autres une mesure de la clarté nucale du fœtus, en sont un exemple bien connu. Historiquement en Belgique, le triple-test était pendant de nombreuses années le dépistage de référence de la trisomie 21, combinant des dosages sériques chez la mère, la mesure de la clarté nucale et l'âge maternel. Un test prénatal est proposé chez la femme enceinte si le score obtenu suggère un risque élevé.

Les tests prénataux, plus précis, sont des examens diagnostiques. Ils se font par ponction de villosités choriales ou de liquide amniotique. Ils sont encore et toujours un examen de référence, mais sont associés à un faible risque de fausse-couche². Le développement d'un test de dépistage non invasif plus performant que le triple test était donc un enjeu de santé publique.

Le NIPT consiste à isoler l'ADN circulant présent dans le sang maternel. Une proportion de cet ADN circulant est issue de l'apoptose des cellules placentaires. La fraction d'ADN placentaire nécessaire pour réaliser le test est d'environ 10%. Cette proportion varie en fonction de différents facteurs, notamment l'âge gestationnel. Ceci justifie la réalisation du prélèvement sanguin à partir de 12 semaines d'aménorrhée. Le test permet de détecter les trisomies 13, 18 et 21 avec des valeurs prédictives positives de respectivement 43,9%, 84,6% et 92,4%³. Certains centres de génétique réalisant l'analyse rapportent également les anomalies des autres paires chromosomiques.

Lorsqu'une aneuploïdie est suspectée, une ponction de liquide amniotique est proposée aux patients. Ceci permet de confirmer/infirmier le statut du fœtus, étant donné que le NIPT est le reflet de l'ADN placentaire. En effet, certaines anomalies génétiques sont confinées au placenta. Ceci est le résultat d'un mécanisme appelé correction de trisomie et est particulièrement rencontré dans le cas des aneuploïdies non viables. Savoir qu'une aneuploïdie est confinée au placenta permet de savoir que la grossesse doit être suivie de manière rapprochée. Bien que le fœtus n'en soit pas porteur, ces grossesses sont plus à risque de complications telles que retard de croissance intra-utérin, pré-éclampsie et accouchement prématuré⁴.

Pour certaines paires de chromosomes (6, 7, 11, 14, 15 et 20), l'origine parentale (paternelle ou maternelle) est importante. Ceci est lié à un phénomène d'empreinte au niveau moléculaire. Pour le chromosome 15 par exemple, la présence de deux chromosomes d'origine maternelle induit un syndrome de Prader-Willi, tandis que la présence de deux chromosomes d'origine paternelle induit un syndrome d'Angelman. Ces deux pathologies induisent notamment des troubles neuro-développementaux sévères et ne sont pas visibles aux échographies. Si une trisomie 15 est suspectée au NIPT et non retrouvée au niveau du liquide amniotique, il est indiqué d'ajouter une recherche de disomie uniparentale sur ce prélèvement. Ceci doit s'accompagner de prélèvements sanguins des deux parents.

Certaines aneuploïdies sont présentes chez le fœtus en mosaïque, c'est-à-dire dans une proportion des

cellules. La ponction de liquide amniotique (reflet des cellules du système digestif et de la peau) permet une estimation du degré de mosaïcisme fœtal et un conseil génétique adapté. Cela arrive généralement pour les aneuploïdies non viables lorsqu'elles sont présentes dans la totalité des cellules.

Enfin, il est également important de préciser que certains laboratoires peuvent détecter des anomalies quantitatives de l'ADN à une échelle plus petite. Ces anomalies, appelées CNV (*copy number variations*), sont des pertes (délétions) ou des gains (duplications) de l'ADN, ne comprenant pas l'entièreté du chromosome mais une partie de celui-ci. Ce type d'anomalie est plus difficile à repérer au niveau de l'ADN circulant d'origine placentaire, vu sa faible quantité disponible. Elle est cependant parfois détectée au niveau de l'ADN circulant d'origine maternelle et confirmable par réalisation d'une analyse complémentaire à partir de l'ADN lymphocytaire. Si une telle anomalie était identifiée chez la mère, le fœtus aurait 50% de risque d'en avoir hérité. Un conseil génétique est donc possible à partir de ce type de résultat et un test prénatal peut être proposé au couple.

Limites du NIPT

- En cas de risque connu de maladie génétique fœtale (antécédents familiaux, parents porteurs d'une anomalie, signe d'appel échographique), le conseil génétique pourrait être en faveur d'un test prénatal direct, sans passer par le NIPT;
- Des faux négatifs existent, justifiant la poursuite des suivis recommandés tels que les échographies prénatales;
- Des faux positifs existent, justifiant une confirmation par test prénatal en cas de suspicion d'aneuploïdie au NIPT;
- La fraction d'ADN fœtale peut varier en fonction de différents facteurs. Ces facteurs peuvent être l'âge gestationnel comme établi précédemment, mais aussi l'indice de masse corporelle maternel (inversement corrélé) et de potentielles pathologies (notamment anomalies génétiques fœtales et néoplasies maternelles);
- Le NIPT ne permet pas de détecter les pathologies liées à des anomalies ponctuelles de l'ADN (mucoviscidose, dystrophie musculaire de Duchenne, syndrome de Noonan par exemple parmi les plus connues).

QU'EST-CE QUE LE DIAGNOSTIC GÉNÉTIQUE PRÉNATAL ET DANS QUELLES SITUATIONS EST-IL UTILE ?

Le diagnostic génétique prénatal consiste à réaliser des tests génétiques chez un fœtus afin de déterminer s'il est atteint d'une maladie génétique.

Ces tests sont réalisés dans plusieurs situations :

- chez un fœtus présentant une ou plusieurs malformation(s) congénitale(s) dépistée(s) par les échographies anténatales et compatible(s) avec une origine génétique;

- lorsque l'un ou les deux parent(s) est(sont) porteur(s) ou atteint(s) eux-mêmes d'une maladie génétique ou d'une anomalie chromosomique. Par exemple, si les deux membres d'un couple sont porteurs sains pour la mucoviscidose ou la drépanocytose, un test génétique prénatal ciblé peut être réalisé afin de déterminer si le fœtus est atteint de la maladie. Une alternative qui s'offre au couple est de bénéficier d'un diagnostic génétique préimplantatoire, qui consiste à réaliser un test génétique sur des embryons obtenus après fécondation *in vitro* et à ne réimplanter que ceux qui ne sont pas atteints ;
- lorsque le couple a eu une grossesse précédente avec des malformations congénitales pour laquelle un diagnostic génétique a été établi. Lorsque l'anomalie n'a pas été retrouvée chez les deux parents, on dit qu'elle survenue *de novo*. Il existe cependant un risque de récurrence pour les futures grossesses du couple lié à la possible existence d'un mosaïcisme génétique au niveau des cellules germinales. Ce risque est généralement estimé comme étant inférieur à 4%⁴ mais certains couples souhaitent néanmoins bénéficier d'un diagnostic prénatal pour l'exclure ;
- lorsque le NIPT indique un risque d'aneuploïdie, le diagnostic prénatal par amniocentèse permettra de confirmer ou d'infirmer la présence d'une aneuploïdie chez le fœtus.

QUELS ÉCHANTILLONS SONT UTILISÉS POUR LE DIAGNOSTIC GÉNÉTIQUE PRÉNATAL ?

Entre 10 et 12 semaines de grossesse, il est possible d'effectuer un **prélèvement de villosités choriales**. Ceci permet généralement d'obtenir un résultat dans une fenêtre de temps qui permettra, si la patiente le souhaite, de recourir à une interruption de grossesse précoce par aspiration. Cependant une grande partie des malformations détectées à l'échographie le sont au deuxième ou au troisième trimestre de la grossesse. La **ponction de liquide amniotique**, ou amniocentèse, peut être effectuée à partir de 15 à 16 semaines de grossesse.

Ces actes invasifs comportent un petit risque de fausse-couche estimé entre 0 et 0,35%² dont le couple doit être informé.

QUELS SONT LES TYPES DE TESTS GÉNÉTIQUES UTILISÉS EN DIAGNOSTIC GÉNÉTIQUE PRÉNATAL ?

Les tests prénataux utilisent à la fois des techniques de cytogénétique et de biologie moléculaire. Ces techniques permettent une analyse plus ou moins fine du génome qui va de la recherche d'anomalies génétiques de grande taille en étudiant les chromosomes et leurs réarrangements, en passant par la recherche de microremaniements du génome, pour finir par la recherche de modifications d'une seule base du code génétique.

Des **tests génétiques ciblés** peuvent être utilisés pour la recherche d'une anomalie génétique familiale connue, par exemple dans le gène CFTR ou le gène HBB, si un couple est porteur pour la mucoviscidose ou la drépanocytose. Dans ces cas, un séquençage Sanger, qui permet de déterminer la succession des nucléotides d'un fragment d'ADN, sera utilisé pour rechercher la/les mutation(s) familiale(s).

En cas de suspicion d'aneuploïdie (anomalies échographiques caractéristiques au premier trimestre ou DPNI positif), la **QF-PCR** (amplification en chaîne par polymérase fluorescente quantitative) permet la détection rapide des aneuploïdies concernant les chromosomes 13, 18, 21, X ou Y.

La **CGH array** (hybridation génomique comparative sur biopuce d'ADN) est une technique d'analyse génétique quantitative permettant la détection des aneuploïdies et des anomalies du nombre de copie (délétions/duplications) sur la totalité du génome humain avec un niveau de résolution de l'ordre de la centaine de kilobases et une résolution exonique au niveau d'une sélection de gènes impliqués dans des pathologies héréditaires.

Le **séquençage de nouvelle génération** (ou *Next Generation Sequencing*, NGS), permet de séquencer l'ensemble des séquences codantes des 20.000 gènes du génome humain (**séquençage d'exome**) chez un fœtus présentant des anomalies morphologiques détectées à l'échographie. L'analyse en trio, consistant en l'analyse simultanée de l'exome du fœtus et des deux parents est nécessaire pour une interprétation précise des variants génétiques identifiés chez le fœtus. La communication d'informations phénotypiques détaillées (anomalies échographiques identifiées éventuellement complétées par une IRM fœtale) est indispensable afin d'établir si le(s) éventuel(s) variant(s) génétiques identifiés expliquent les anomalies morphologiques observées. Seuls les variants pathologiques (classe V) ou probablement pathologiques (classe IV) expliquant le phénotype fœtal sont communiqués dans un contexte prénatal. Les variants de signification inconnue (classe III) ne sont en principe pas rapportés sauf dans des situations bien précises. Les recommandations du Collège belge de Génétique peuvent être consultées à l'adresse suivante : https://www.college-genetics.be/assets/recommandations/fr/guidelines/BeSHG%20prenatal%20consortium_%20guidelines%20for%20prenatal%20NGS.pdf.

Dans une étude anglaise dans laquelle un séquençage d'exome en trio a été réalisé pour 596 grossesses avec anomalies échographiques, après exclusion d'une aneuploïdie ou d'une anomalie du nombre de copie, un/des variant(s) génétique(s) expliquant les anomalies était(en)t identifié(s) dans 8,5% des cas. Les tableaux échographiques les plus fréquemment associés à un diagnostic génétique étaient les anomalies échographiques impliquant plus d'un organe, les anomalies cardiaques et les anomalies squelettiques⁶.

QUEL EST L'INTÉRÊT D'OBTENIR UN DIAGNOSTIC GÉNÉTIQUE EN PÉRIODE PRÉNATALE ?

Le diagnostic génétique prénatal présente plusieurs intérêts :

- Premièrement, il peut permettre d'**améliorer la prise en charge** prénatale/néonatale de l'enfant à naître, par exemple en envisageant une naissance dans un centre spécialisé qui sera à même d'assurer les suivis et traitements médicaux que son affection requiert. L'établissement d'un diagnostic génétique en période prénatale permet également d'éviter une errance diagnostique et certains actes invasifs diagnostiques inutiles chez le nouveau-né ;
- Deuxièmement, la connaissance du diagnostic chez un enfant présentant des anomalies morphologiques permet de fournir à la patiente/au couple une information supplémentaire par rapport au **pronostic de l'enfant à naître**, notamment par rapport au risque d'atteinte neurodéveloppementale. Ceci permettra à la patiente/au couple de prendre une **décision éclairée** quant à la poursuite ou à l'interruption de la grossesse. Le conseil génétique doit pour

cela être informatif, non directif et tenir compte des souhaits de la patiente/ du couple⁷.

L'interruption médicale de grossesse est autorisée en Belgique « au-delà de 12 semaines de grossesse et quel que soit le terme de la grossesse lorsque la poursuite de la grossesse met en péril grave la santé de la femme ou lorsqu'il est certain que l'enfant à naître sera atteint d'une affection d'une particulière gravité et reconnu comme incurable au moment du diagnostic » (article 350 du Code pénal).

En cas de maladie incompatible avec la survie, les parents peuvent également faire le choix de poursuivre la grossesse. L'équipe de néonatalogie assurera alors des soins de confort jusqu'au décès naturel de l'enfant.

- Enfin l'établissement d'un diagnostic génétique chez un enfant présentant des anomalies morphologiques permettra une **évaluation du risque de récurrence** pour les futures grossesses du couple et dans certains cas d'éviter la naissance d'un nouvel enfant atteint grâce au diagnostic préimplantatoire.

Conflits d'intérêt : néant.

BIBLIOGRAPHIE

1. Gruhn J, Zielinska A, Shukla V, Blanshard R, Capalbo A, Cimadomo D *et al.* Chromosome errors in human eggs shape natural fertility over reproductive life span. *Science*. 2019;365(6460):1466-9.
2. Salomon LJ, Sotiriadis A, Wulff CB, Odibo A, Akolekar R. Risk of miscarriage following amniocentesis or chorionic villus sampling: systematic review of literature and updated meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2019;54(4):442-51.
3. Van Den Bogaert K, Lannoo L, Brison N, Gatinois V, Baetens M, Blaumeiser B *et al.* Outcome of publicly funded nationwide first-tier noninvasive prenatal screening. *Genet Med*. 2021;23(6):1137-42.
4. Rahbari R, Wuster A, Lindsay SJ, Hardwick RJ, Alexandrov LB, Turki SA *et al*; UK10K Consortium; Hurles ME. Timing, rates and spectra of human germline mutation. *Nat Genet*. 2016;48(2):126-33.
5. Eggenhuizen GM, Go A, Koster MPH, Baart EB, Galjaard RJ. Confined placental mosaicism and the association with pregnancy outcome and fetal growth: a review of the literature. *Hum Reprod Update*. 2021;27(5):885-903.
6. Lord J, McMullan DJ, Eberhardt RY, Rinck G, Hamilton SJ, Quinlan-Jones E *et al*; Prenatal Assessment of Genomes and Exomes Consortium. Prenatal exome sequencing analysis in fetal structural anomalies detected by ultrasonography (PAGE): a cohort study. *Lancet*. 2019;393(10173):747-57.
7. Practice Bulletin No. 162 Summary: Prenatal Diagnostic Testing for Genetic Disorders. *Obstet Gynecol*. 2016;127(5):976-8.

Travail reçu le 15 mai 2024 ; accepté dans sa version définitive le 21 mai 2024.

AUTEUR CORRESPONDANT :

COPPENS S.

H.U.B - Hôpital Erasme

Centre de Génétique de l'ULB

Route de Lennik, 808 - 1070 Bruxelles

E-mail : sandra.coppens@hubruxelles.be ; marie-laure.grenet@hubruxelles.be