

Nouvelles techniques moléculaires de dépistage prénatal de l'aneuploïdie chromosomique

La présente mise à jour technique a été rédigée par le comité sur la génétique et approuvée par le comité exécutif et le Conseil de la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada.

AUTEURS PRINCIPAUX

Rebecca Sparkes, MD, Calgary (Alb.)

Jo-Ann Johnson, MD, Calgary (Alb.)

Sylvie Langlois, MD, Vancouver (C.-B.)

COMITÉ DE LA SOGC SUR LA GÉNÉTIQUE

R. Douglas Wilson (président), MD, Philadelphie (PA)

Victoria Allen, MD, Halifax (N.-É.)

Claire Blight, inf. aut., Halifax (N.-É.)

Valérie Désilets, MD, Montréal (Québec)

Alain Gagnon, MD, Vancouver (C.-B.)

Jo-Ann Johnson, MD, Calgary (Alb.)

Sylvie Langlois, MD, Vancouver (C.-B.)

Anne Summers, MD, North York (Ont.)

Phil Wyatt, MD, PhD, Toronto (Ont.)

Avantages, désavantages et coûts : La présente mise à jour offre des renseignements au sujet des méthodes de dépistage rapide de l'aneuploïdie faisant appel à des techniques moléculaires, ainsi qu'au sujet des résultats qui en soutiennent l'utilisation dans le cadre du diagnostic prénatal. Ces méthodes sont fiables et rentables pour ce qui est du dépistage des aneuploïdies fœtales ciblées, mais sont limitées en ce qui a trait à leur capacité de dépister les anomalies chromosomiques n'étant pas associées à une aneuploïdie, certaines desquelles s'avèrent significatives sur le plan clinique.

J Obstet Gynaecol Can, vol. 30, n° 7, 2008, p. 622–627

Déclarations sommaires

1. Parmi les méthodes actuellement disponibles pour le dépistage rapide de l'aneuploïdie (DRA), on trouve l'hybridation *in situ* en fluorescence (FISH) et l'amplification en chaîne par polymérase fluorescente quantitative (QF-PCR). L'amplification multiplex de sonde nucléique dépendant des ligatures (MLPA) est une technologie plus récente qui fait toujours l'objet d'études.
2. Il est reconnu que la FISH et la QF-PCR présentent une sensibilité et une spécificité semblables à celles du caryotypage cytogénétique complet (soit l'étalon-or, à l'heure actuelle) pour le dépistage de l'aneuploïdie fœtale (chromosomes 13, 18, et 21, et chromosomes sexuels); de plus, il semble que la MLPA compte les mêmes caractéristiques. Parmi les avantages de la QF-PCR et de la MLPA, par comparaison avec le caryotypage complet, on trouve un délai d'exécution considérablement réduit, ainsi que la possibilité de procéder à l'automatisation et au regroupement des prélèvements (lesquels entraînent la baisse du coût par prélèvement). La FISH ne se prête pas à l'automatisation et demeure plus dispendieuse que les techniques fondées sur la PCR.
3. Les méthodes actuelles de DRA ont pour principal désavantage de ne pas être en mesure de dépister les aberrations chromosomiques qui ne sont pas aneuploïdes en ce qui concerne les chromosomes ciblés. Certaines de ces aberrations sont considérées comme présentant une morbidité clinique.
4. À l'avenir, le DRA utilisé seul pourrait constituer un outil adéquat aux fins du diagnostic prénatal chez un sous-ensemble de femmes subissant un dépistage effractif seulement en raison d'un risque accru d'aneuploïdie fœtale. Il ne conviendrait pas aux femmes qui présentent d'autres facteurs de risque, tels que des anomalies fœtales structurales constatées par échographie ou des antécédents personnels ou familiaux de remaniement chromosomique (comme une translocation équilibrée). Ces femmes devraient toujours bénéficier d'une analyse par caryotypage cytogénétique complet.

Résumé

Objectif : Passer en revue les techniques génétiques moléculaires actuellement disponibles (ainsi que celles qui font toujours l'objet de recherches) pour l'obtention rapide d'un diagnostic prénatal d'aneuploïdie fœtale.

Options : Le présent document se limite à une discussion d'introduction sur les méthodes de dépistage rapide de l'aneuploïdie.

Résultats : Des recherches ont été menées dans Medline afin d'en tirer les articles sur le sujet ayant été publiés après 1992. Le présent document représente un résumé des renseignements que contiennent ces articles.

Valeurs : La présente mise à jour technique a été rédigée par le comité sur la génétique et approuvée par le comité exécutif et le Conseil de la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada.

Mots clés : Prenatal diagnosis, genetic screening, chromosome aberrations, aneuploidy, fluorescence in situ hybridization, polymerase chain reaction

Ce document fait état des percées récentes et des progrès cliniques et scientifiques à la date de sa publication et peut faire l'objet de modifications. Il ne faut pas interpréter l'information qui y figure comme l'imposition d'un mode de traitement exclusif à suivre. Un établissement hospitalier est libre de dicter des modifications à apporter à ces opinions. En l'occurrence, il faut qu'il y ait documentation à l'appui de cet établissement. Aucune partie de ce document ne peut être reproduite sans une permission écrite de la SOGC.

5. La mise en œuvre de nouvelles techniques de diagnostic prénatal devrait comprendre l'analyse du rapport avantages-risques et de la rentabilité. Le DRA peut constituer une solution de rechange adéquate au caryotypage complet lorsque l'amniocentèse est effectuée principalement en vue d'écarter la présence possible d'une aneuploïdie fœtale. Cependant, certains rétorqueront que puisque le recours à une intervention effractive expose la grossesse à un risque, la mise en œuvre du test le plus « complet » disponible s'en trouve justifiée. Il est probable que l'évolution des techniques moléculaires prénatales en vienne à permettre le dépistage amélioré d'un nombre accru de troubles chromosomiques à moindre coût.

INTRODUCTION

Le Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventifs recommande l'offre d'un dépistage prénatal visant les anomalies chromosomiques (syndrome de Down, en particulier), afin de permettre aux femmes de faire des choix sur le plan génésique¹. Le dépistage diagnostique effractive par amniocentèse ou prélèvement de villosités chorales est associé à un taux de fausse couche lié à l'intervention pouvant atteindre 0,5 %; de plus, les ressources de santé publique sont limitées. Ainsi, de nouvelles directives cliniques laissent entendre que l'admissibilité au dépistage effractive devrait être déterminé par l'évaluation du risque qu'une femme court de présenter un enfant atteint du syndrome de Down, en fonction des résultats obtenus dans le cadre de tests de dépistage non effractifs². Dans certains cas, le recours au dépistage effractive est justifié par des raisons autres que le dépistage du syndrome de Down et des trisomies 13 et 18. Par exemple, le risque de présenter d'autres types d'anomalies chromosomiques (délétions ou duplications) est accru lorsque des anomalies fœtales structurales sont constatées par échographie ou lorsqu'un parent présente un remaniement chromosomique structural qui le prédispose à l'obtention d'une progéniture anormale sur le plan chromosomique.

L'exécution d'un caryotypage « bandes G » complet constitue à l'heure actuelle la norme de diligence en ce qui concerne les femmes qui subissent un dépistage effractive en raison d'un risque accru de présenter une anomalie chromosomique fœtale (ce risque est souvent défini comme étant supérieur à 1/300, soit un rapport qui équivaut pratiquement à celui qui est associé au risque de fausse

couche lié à l'intervention). Le caryotypage présente une sensibilité et une spécificité pratiquement intégrales en ce qui a trait au dépistage des trisomies autosomiques (13, 18 et 21) et des aneuploïdies affectant les chromosomes sexuels, lesquelles constituent ensemble la plupart des assortiments chromosomiques fœtaux anormaux et sont mis en corrélation avec un âge maternel avancé³. De plus, le caryotypage complet présente l'avantage de permettre le dépistage d'autres aberrations chromosomiques, tant numériques (triploïdie et chromosomes excédentaires anormaux sur le plan structural) que structurales (délétions, translocations, inversions et insertions), selon une résolution d'environ 10 millions de paires de bases d'ADN. De telles aberrations chromosomiques ne sont pas liées à l'âge maternel ou à l'obtention de résultats anormaux dans le cadre de tests de dépistage biochimiques et sont souvent détectées de façon fortuite ou à la suite de la constatation d'anomalies fœtales structurales par échographie^{4,5}.

Le caryotypage compte néanmoins un certain nombre de limites⁶. En raison du temps requis pour la collecte et la mise en culture des cellules, ainsi que du processus d'analyse exigeant en main-d'œuvre, l'exécution d'un caryotypage complet nécessite environ de 7 à 14 jours. Bien que les frais de laboratoire varient d'un centre à l'autre, le caryotypage complet d'un prélèvement prénatal coûte environ 500 \$CAN, fournitures et frais horaires (technicien) compris (J. Chernos, communication personnelle, juin 2006). Des efforts considérables ont donc été déployés pour élaborer de solides techniques de génétique moléculaire qui ne nécessitent pas une mise en culture avant l'analyse et se prêtent à l'automatisation, permettant ainsi l'obtention de résultats plus rapidement et à moindre coût pour le système de santé. Le principal désavantage de ces techniques se résume au fait qu'elles ne permettent pas de dépister d'autres aberrations chromosomiques que l'aneuploïdie pour les chromosomes ciblés (et certaines de ces autres aberrations sont significatives sur le plan clinique).

MÉTHODES DE DÉPISTAGE RAPIDE DE L'ANEUPLOÏDIE

À l'heure actuelle, deux méthodes de DRA ont été confirmées en vue d'une utilisation systématique dans le cadre du diagnostic prénatal, généralement à titre de méthodes d'appoint plutôt qu'en remplacement du caryotypage : la FISH et la QF-PCR. La MLPA est une technologie plus récente ayant été établie à d'autres fins; elle fait toujours l'objet de recherches en ce qui a trait à son utilisation dans le cadre du diagnostic prénatal.

Hybridation *in situ* en fluorescence (FISH)

Technique : La FISH fait appel à une sonde marquée par fluorescence visant une séquence particulière d'ADN à

ABRÉVIATIONS

DRA	Dépistage rapide de l'aneuploïdie
FISH	Hybridation <i>in situ</i> en fluorescence
MLPA	Amplification multiplex de sonde nucléique dépendant des ligatures
QF-PCR	Amplification en chaîne par polymérase fluorescente quantitative

laquelle elle se fixe de façon sélective⁷. En ce qui concerne les prélèvements prénataux, la FISH est effectuée sur des cellules en interphase n'ayant pas été mises en culture. Aux fins du DRA, les sondes utilisées sont propres aux chromosomes 13, 18, 21, X et Y. Les prélèvements sont visualisés au moyen d'un microscope; le nombre de signaux fluorescents par cellule indique le nombre de copies du chromosome ciblé. La pratique standard est d'examiner 100 cellules pour écarter la possibilité de mosaïcisme à un niveau supérieur à de 10 % à 15 % (soit à un niveau semblable à celui d'un caryotype complet).

Utilisations cliniques : La FISH interphase a été abondamment utilisée, conjointement avec le caryotypage complet, au R.-U. et en Europe aux fins du DRA^{8,9}. Dans la plupart des centres canadiens, la FISH est mise en œuvre à titre de test supplémentaire pour certaines grossesses considérées comme étant exposées à un risque très élevé de présenter des anomalies chromosomiques, ou en présence d'un âge gestationnel avancé, afin de fournir plus rapidement des résultats aux couples qui doivent prendre en peu de temps des décisions quant à l'interruption de la grossesse. La FISH est / peut également être utilisée aux fins du diagnostic ciblé de plusieurs microdélétions chromosomiques courantes qui sont associées à des anomalies fœtales structurales (telles que le syndrome de délétion 22q11 en présence de certaines anomalies cardiaques) ou lorsque des parents ont déjà eu un enfant présentant un syndrome de microdélétion particulier.

Avantages et limites : Dans le cadre d'une *Health Technology Assessment* menée au R.-U., il a été déterminé que la FISH présentait une sensibilité et une spécificité pratiquement intégrales en ce qui a trait au dépistage des aneuploïdies ciblées¹⁰. Un autre de ses avantages est sa capacité de dépister la triploïdie. La principale limite de la FISH (et le facteur qui ne permet pas d'en minimiser les coûts) se résume au fait qu'elle ne se prête pas à l'automatisation^{10,11}. En effet, l'analyse nécessite un temps considérable de la part d'un technicien qualifié. La contamination par des cellules maternelles peut (à de rares occasions) nuire à l'interprétation. L'ajout de la FISH au caryotypage complet a pratiquement pour effet de doubler les coûts, soit 1 000 \$ pour les deux tests (J. Chernos, communication personnelle, juin 2006).

Amplification en chaîne par polymérase fluorescente quantitative (QF-PCR)

Technique : La PCR est une technique génétique moléculaire bien établie qui amplifie, de façon sélective, certaines régions d'ADN génomique en fonction de la liaison d'amorces qui sont propres aux régions en question. La QF-PCR est une méthode plus récente qui peut être utilisée pour déterminer le nombre de copies d'une séquence

d'ADN¹¹⁻¹³. À partir d'ADN extrait de villosités chorales ou d'amniocytes n'ayant pas été mis en culture, la QF-PCR amplifie les marqueurs d'ADN polymorphiques propres aux chromosomes visés (13, 18, 21 et, parfois, X et Y). Les amorces marquées par fluorescence se lient à chacune des séquences cibles et permet à l'ADN polymérase de répliquer le brin, synthétisant ainsi un ADN double brin. À la suite de l'amplification, les produits sont séparés en fonction de leur taille au moyen d'un système d'électrophorèse capillaire. La mesure assistée par ordinateur de l'intensité du signal fluorescent permet la détermination du nombre de copies de chacune des séquences cibles et, donc, de chaque chromosome.

Utilisations cliniques : La QF-PCR est utilisée de façon systématique au R.-U. et dans plusieurs pays européens aux fins du dépistage des aneuploïdies autosomiques et des aneuploïdies affectant les chromosomes sexuels courantes¹⁴⁻¹⁷. À l'heure actuelle, son utilisation dans le cadre du diagnostic prénatal n'est pas très répandue au Canada.

Avantages et limites : Selon une *Health Technology Assessment* menée au R.-U., la QF-PCR est aussi fiable et précise que la FISH et le caryotypage en ce qui concerne les aneuploïdies ciblées (sensibilité et spécificité de 95,65 % et de 99,97 %, respectivement)¹⁰. De plus, elle permet de dépister la triploïdie de façon fiable. La QF-PCR dépiste le mosaïcisme à un niveau semblable à celui d'un caryotypage complet¹⁸. Le problème que pose la contamination par des cellules maternelles (ce qui masque les caryotypes fœtaux anormaux) est également minimisé; dans les rares cas où les résultats sont équivoques, on peut avoir recours à une comparaison avec un échantillon de sang maternel pour dissiper les doutes¹¹. L'un des avantages considérables de la QF-PCR, par comparaison avec la FISH, se résume au fait qu'elle se prête à l'automatisation et à la mise en lots de prélèvements, ce qui abaisse le coût par prélèvement (approximativement 20 \$¹⁰; cependant, la plupart des laboratoires diagnostiques utilisent des trousseaux commerciaux pour effectuer la QF-PCR, ce qui peut entraîner un coût plus élevé).

Amplification multiplex de sonde nucléique dépendant des ligatures (MLPA)

Technique : La MLPA est une nouvelle technologie fondée sur la PCR qui établit une distinction entre les nombres de copies de séquences d'ADN particulières¹⁹. La MLPA utilise des sondes en deux segments de longueur unique qui, lorsqu'elles sont hybridées à des séquences cibles adjacentes sur l'ADN génomique, peuvent être liées par l'enzyme ADN ligase. Cela permet l'amplification de tous les sites ciblés au moyen d'une seule paire d'amorces qui s'avère complémentaire aux deux extrémités libres que

comptent toutes les sondes. Les produits sont soumis à un système d'électrophorèse capillaire et séparés en fonction de leur taille, de façon à ce que chaque pic soit le produit d'amplification d'une sonde distincte. Au moyen d'une série de calculs de normalisation, le nombre de copies peut être déterminé pour chacune des séquences cibles et, donc, pour chaque chromosome.

Utilisations cliniques : La MLPA est une technique émergente qui a été utilisée avec succès par plusieurs groupes indépendants aux fins du dépistage de l'aneuploïdie dans le cadre du diagnostic prénatal²⁰⁻²³. Cependant, il s'agit d'une nouvelle méthode qui n'est pas encore utilisée de façon systématique par les centres qui offrent la FISH ou la QF-PCR. La MLPA compte d'autres utilisations cliniques, dont (tout comme la FISH) le diagnostic prénatal des syndromes de microdélétion. Des groupes de MLPA permettant de dépister des dizaines de pathologies semblables (telles que Prader-Willi et Angelman) qui, autrement, ne pourraient être dépistées avant la naissance sont également en voie d'élaboration.

Avantages et limites : La MLPA s'avère être une méthode rapide, simple et fiable dont les coûts sont comparables à ceux de la QF-PCR²¹. Une sensibilité de 100 % et une spécificité de 99,8 % ont été signalées en ce qui a trait aux aneuploïdies ciblées non mosaïques, mais ces valeurs n'étaient fondées que sur un échantillon de 527 amniocentèses (un nombre relativement faible). La MLPA offre plusieurs avantages potentiels, dont de faibles coûts et la capacité d'amplifier de multiples marqueurs (jusqu'à 40) dans une seule éprouvette. Parmi ses désavantages, on trouve l'incapacité de dépister tous les cas de triploïdie, une sensibilité inconnue en ce qui concerne le mosaïcisme, ainsi que le fait que les dosages peuvent être chronophages et difficiles à élaborer. La MLPA fait toujours l'objet d'études et n'est pas encore prête pour une utilisation généralisée dans le cadre du diagnostic prénatal.

DISCUSSION

Les avantages et les limites des méthodes de DRA ont été analysés. De toute évidence, le rôle de la génétique moléculaire dans le diagnostic prénatal des troubles chromosomiques est en évolution, comme méthode d'appoint plutôt qu'en remplacement de la cytogénétique. Il est reconnu que la FISH et la QF-PCR présentent une sensibilité et une spécificité semblables à celles du caryotypage complet pour le dépistage de l'aneuploïdie fœtale (chromosomes 13, 18, et 21, et chromosomes sexuels); de plus, il semble que la MLPA compte les mêmes caractéristiques. Parmi les avantages de la QF-PCR et de la MLPA, par comparaison avec le caryotypage complet, on trouve un délai d'exécution considérablement réduit, ainsi

que la possibilité de procéder à l'automatisation et au regroupement des prélèvements (lesquels entraînent la baisse du coût par prélèvement). La FISH ne se prête pas à l'automatisation et demeure plus dispendieuse que les techniques fondées sur la PCR.

Dans la plupart des centres canadiens, l'utilisation du DRA (principalement, de la FISH) est restreinte à certains cas exposés à des risques élevés, afin d'offrir plus rapidement des résultats aux femmes qui doivent prendre, en peu de temps, des décisions au sujet de l'interruption de la grossesse. L'admissibilité au DRA est habituellement fondée sur des critères déterminés à l'échelle locale prenant en considération les coûts supplémentaires mis en jeu, la probabilité d'un résultat positif et l'effet sur la prise en charge clinique. Par exemple, dans certains centres, la FISH est offerte aux femmes pour lesquelles le risque d'aneuploïdie est de 1/20 ou plus ou dont la gestation est avancée au moment de la consultation. Dans ces circonstances, le DRA est considéré comme une méthode d'appoint et l'exécution d'un caryotypage complet est toujours recommandée.

La question de savoir si la FISH ou la QF-PCR peuvent être utilisées seules dans certaines circonstances particulières est controversée^{5,13,17,24-27}. Les partisans de cette solution affirment que le DRA par QF-PCR, en particulier, constitue une approche rentable et permet de dépister la vaste majorité des anomalies chromosomiques significatives sur le plan clinique chez les femmes ayant obtenu des résultats positifs au dépistage, en offrant une numération chromosomique rapide et précise dont la sensibilité approche 100 % en ce qui concerne les trisomies 13, 18 et 21, et la monosomie X, sans avoir besoin d'avoir recours au caryotypage complet. Les opposants soutiennent qu'il est inacceptable que quelque anomalie chromosomique que ce soit passe inaperçue; ils affirment que les dommages immatériels affectant les enfants handicapés et leurs parents l'emportent sur toute économie réalisée au moyen du DRA. Nous nous devons de souligner que, dans tous les cas où une anomalie est dépistée par échographie (y compris une mesure de clarté nucale supérieure à 3,5 mm et les anomalies fœtales) ou en présence d'antécédents génétiques positifs, une mise en culture complémentaire s'accompagnant d'une confirmation par caryotypage complet serait toujours indiquée.

Autre argument soutenant l'utilisation du DRA seul : cela permettrait d'éviter l'identification inattendue ou fortuite d'anomalies chromosomiques rares à la suite d'un dépistage effractif mené principalement en raison d'un risque accru d'aneuploïdie (trisomies 13, 18 et 21). Les anomalies chromosomiques n'étant pas considérées comme significatives sur le plan clinique (ou dont le statut à cet

égard est incertain) peuvent s'avérer problématiques dans le cadre du counseling génétique et présentent le potentiel de causer de l'anxiété chez les parents, menant peut-être à l'interruption de grossesses autrement souhaitées. Bien qu'il soit vrai que d'autres anomalies chromosomiques puissent être considérées comme étant significatives sur le plan clinique (ou présentent le potentiel de l'être), Ogilvie et coll. signalent que les taux de dépistage des anomalies chromosomiques non aneuploïdes pendant les périodes prénatale et postnatale sont semblables au sein de la population générale²⁴. Les femmes se soumettent habituellement au dépistage effractif principalement en raison d'un risque accru d'aneuploïdie et ne courent pas un plus grand risque de présenter des anomalies chromosomiques non aneuploïdes que les autres membres de la population de femmes enceintes (non sélectionnées)⁴.

Dans le cadre du diagnostic prénatal, comme dans d'autres domaines de la médecine, le progrès est mesuré par la capacité d'en offrir plus aux patientes avec le temps (p. ex. plus d'options de dépistage et une meilleure disponibilité des tests diagnostiques). Bien que le fait de remplacer le caryotypage par l'utilisation du DRA seul dans certaines circonstances puisse signifier que nous en offririons ainsi « moins » à ces femmes, il est probable que les techniques moléculaires en viennent bientôt à constituer la façon d'en offrir « plus » pour « moins ». L'optimisation de ces techniques, telles que la MLPA et les microréseaux (analysés par Rickman et coll.^{3,28}), entraîne une hausse du nombre de pathologies pouvant être dépistées simultanément; de plus, la concurrence au sein de l'industrie biotechnologique a entraîné des baisses considérables en matière de coûts. Il est concevable que, à l'avenir, les femmes subissant une amniocentèse auront l'option d'avoir recours à un seul test qui permettra de dépister l'aneuploïdie chromosomique complète ou segmentaire, à un coût inférieur à celui qui est actuellement associé au caryotypage complet.

Déclarations sommaires

1. Parmi les méthodes actuellement disponibles pour le dépistage rapide de l'aneuploïdie (DRA), on trouve l'hybridation *in situ* en fluorescence (FISH) et l'amplification en chaîne par polymérase fluorescente quantitative (QF-PCR). L'amplification multiplex de sonde nucléique dépendant des ligatures (MLPA) est une technologie plus récente qui fait toujours l'objet d'études.
2. Il est reconnu que la FISH et la QF-PCR présentent une sensibilité et une spécificité semblables à celles du caryotypage cytogénétique complet (soit l'étalon-or, à l'heure actuelle) pour le dépistage de l'aneuploïdie fœtale (chromosomes 13, 18, et 21, et chromosomes sexuels);

de plus, il semble que la MLPA compte les mêmes caractéristiques. Parmi les avantages de la QF-PCR et de la MLPA, par comparaison avec le caryotypage complet, on trouve un délai d'exécution considérablement réduit, ainsi que la possibilité de procéder à l'automatisation et au regroupement des prélèvements (lesquels entraînent la baisse du coût par prélèvement). La FISH ne se prête pas à l'automatisation et demeure plus dispendieuse que les techniques fondées sur la PCR.

3. Les méthodes actuelles de DRA ont pour principal désavantage de ne pas être en mesure de dépister les aberrations chromosomiques qui ne sont pas aneuploïdes en ce qui concerne les chromosomes ciblés. Certaines de ces aberrations sont considérées comme présentant une morbidité clinique.
4. À l'avenir, le DRA utilisé seul pourrait constituer un outil adéquat aux fins du diagnostic prénatal chez un sous-ensemble de femmes subissant un dépistage effractif seulement en raison d'un risque accru d'aneuploïdie fœtale. Il ne conviendrait pas aux femmes qui présentent d'autres facteurs de risque, tels que des anomalies fœtales structurales constatées par échographie ou des antécédents personnels ou familiaux de remaniement chromosomique (comme une translocation équilibrée). Ces femmes devraient toujours bénéficier d'une analyse par caryotypage cytogénétique complet.
5. La mise en œuvre de nouvelles techniques de diagnostic prénatal devrait comprendre l'analyse du rapport avantages-risques et de la rentabilité. Le DRA peut constituer une solution de rechange adéquate au caryotypage complet lorsque l'amniocentèse est effectuée principalement en vue d'écarter la présence possible d'une aneuploïdie fœtale. Cependant, certains rétorqueront que puisque le recours à une intervention effractive expose la grossesse à un risque, la mise en œuvre du test le plus « complet » disponible s'en trouve justifiée. Il est probable que l'évolution des techniques moléculaires prénatales en vienne à permettre le dépistage amélioré d'un nombre accru de troubles chromosomiques à moindre coût.

GLOSSAIRE

Aneuploïdie : Nombre de chromosomes qui ne constitue pas un multiple exact de 23, soit une situation habituellement attribuable à une erreur de non-disjonction méiotique dans la production de gamètes.

Autosome : Tout chromosome autre que les chromosomes sexuels.

Chromosome : Structure linéaire contenant un seul brin d'ADN. L'être humain compte normalement 46 chromosomes en 23 paires.

Hybridation de l'ADN : Adhésion d'une sonde d'ADN marquée à une séquence cible complémentaire.

Caryotype : Constitution chromosomique d'une personne (ou photomicrographie des chromosomes d'une personne) systématiquement disposée en 23 paires.

Monosomie : Absence d'un seul chromosome.

Mosaïcisme : Présence de deux lignées cellulaires génétiquement différentes ou plus chez une personne ou dans un tissu.

Aberration chromosomique numérique : Tout nombre de chromosomes autre que 46.

Aberration chromosomique structurale : Nombre de chromosomes de 46 au sein desquels un ou des segments sont manquants (délétion), supplémentaires (insertion) ou remaniés (translocation ou inversion).

Triploïdie : Nombre de chromosomes de 69 (trois copies de chaque chromosome).

Trisomie : Présence d'un chromosome supplémentaire.

REMERCIEMENTS

Les auteurs souhaitent remercier les docteurs François Bernier, Judy Chernos et Jillian Parboosingh de leurs judicieux apports aux discussions à ce sujet.

RÉFÉRENCES

- Dick PT. « Periodic health examination, 1996 update: 1. Prenatal screening for and diagnosis of Down syndrome. Canadian Task Force on the Periodic Health Examination », *CMAJ*, vol. 154, n° 4, 1996, p. 465–79.
- Summers AM, Langlois S, Wyatt P, Wilson RD. « Dépistage prénatal de l'aneuploïdie fœtale », *J Obstet Gynaecol Can*, vol. 29, n° 2, 2007, p. 162–79.
- Rickman L, Fiegler H, Shaw-Smith C, Nash R, Cirigliano V, Voglino G et coll. « Prenatal detection of unbalanced chromosomal rearrangements by array CGH », *J Med Genet*, vol. 43, n° 4, 2006, p. 353–61.
- Ryall RG, Callen D, Coccione R, Duvnjak A, Esca R, Frantzis N et coll. « Karyotypes found in the population declared at increased risk of Down syndrome following maternal serum screening », *Prenat Diagn*, vol. 21, n° 7, 2001, p. 553–7.
- Leung WC, Lau ET, Lao TT, Tang MH. « Can amnio-polymerase chain reaction alone replace conventional cytogenetic study for women with positive biochemical screening for fetal Down syndrome? », *Obstet Gynecol*, vol. 101, n° 5 (1^{ère} partie), 2003, p. 856–61.
- Shaffer LG, Bejjani BA. « A cytogeneticist's perspective on genomic microarrays », *Hum Reprod Update*, vol. 10, n° 3, 2004, p. 221–6.
- Klinger K, Landes G, Shook D, Harvey R, Lopez L, Locke P et coll. « Rapid detection of chromosome aneuploidies in uncultured amniocytes by using fluorescence in situ hybridization (FISH) », *Am J Hum Genet*, vol. 51, n° 1, 1992, p. 55–65.
- Bryndorf T, Christensen B, Vad M, Parner J, Brocks V, Philip J. « Prenatal detection of chromosome aneuploidies by fluorescence in situ hybridization: experience with 2000 uncultured amniotic fluid samples in a prospective preclinical trial », *Prenat Diagn*, vol. 17, n° 4, 1997, p. 333–41.
- Tepperberg J, Pettenati MJ, Rao PN, Lese CM, Rita D, Wyandt H et coll. « Prenatal diagnosis using interphase fluorescence in situ hybridization (FISH): 2-year multi-center retrospective study and review of the literature », *Prenat Diagn*, vol. 21, n° 4, 2001, p. 293–301.
- Grimshaw GM, Szczepura A, Hulten M, MacDonald F, Nevin NC, Sutton F et coll. « Evaluation of molecular tests for prenatal diagnosis of chromosome abnormalities », *Health Technol Assess*, vol. 7, n° 10, 2003, p. 1–146.
- Mann K, Donaghue C, Fox SP, Docherty Z, Ogilvie CM. « Strategies for the rapid prenatal diagnosis of chromosome aneuploidy », *Eur J Hum Genet*, vol. 12, n° 11, 2004, p. 907–15.
- Mansfield ES. « Diagnosis of Down syndrome and other aneuploidies using quantitative polymerase chain reaction and small tandem repeat polymorphisms », *Hum Mol Genet*, vol. 2, n° 1, 1993, p. 43–50.
- Schmidt W, Jenderny J, Hecher K, Hackeloer BJ, Kerber S, Kochhan L et coll. « Detection of aneuploidy in chromosomes X, Y, 13, 18 and 21 by QF-PCR in 662 selected pregnancies at risk », *Mol Hum Reprod*, vol. 6, n° 9, 2000, p. 855–60.
- Pertl B, Pieber D, Lercher-Hartlieb A, Orescovic I, Haeusler M, Winter R et coll. « Rapid prenatal diagnosis of aneuploidy by quantitative fluorescent PCR on fetal samples from mothers at high risk for chromosome disorders », *Mol Hum Reprod*, vol. 5, n° 12, 1999, p. 1176–9.
- Cirigliano V, Ejarque M, Canadas MP, Lloveras E, Plaja A, Perez MM et coll. « Clinical application of multiplex quantitative fluorescent polymerase chain reaction (QF-PCR) for the rapid prenatal detection of common chromosome aneuploidies », *Mol Hum Reprod*, vol. 7, n° 10, 2001, p. 1001–6.
- Cirigliano V, Ejarque M, Fuster C, Adinolfi M. « X chromosome dosage by quantitative fluorescent PCR and rapid prenatal diagnosis of sex chromosome aneuploidies », *Mol Hum Reprod*, vol. 8, n° 11, 2002, p. 1042–5.
- Leung WC, Waters JJ, Chitty L. « Prenatal diagnosis by rapid aneuploidy detection and karyotyping: a prospective study of the role of ultrasound in 1589 second-trimester amniocenteses », *Prenat Diagn*, vol. 24, n° 10, 2004, p. 790–5.
- Donaghue C, Mann K, Docherty Z, Ogilvie CM. « Detection of mosaicism for primary trisomies in prenatal samples by QF-PCR and karyotype analysis », *Prenat Diagn*, vol. 25, n° 1, 2005, p. 65–72.
- Schouten JP, McElgunn CJ, Waaijer R, Zwijnenburg D, Diepvens F, Pals G. « Relative quantification of 40 nucleic acid sequences by multiplex ligation-dependent probe amplification », *Nucleic Acids Res*, vol. 30, n° 12, 2002, p. e57.
- Gerdes T, Kirchhoff M, Lind AM, Larsen GV, Schwartz M, Lundsteen C. « Computer-assisted prenatal aneuploidy screening for chromosome 13, 18, 21, X and Y based on multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) », *Eur J Hum Genet*, vol. 13, n° 2, 2005, p. 171–5.
- Hochstenbach R, Meijer J, van de BJ, Vosseveld-Hoff I, Jansen R, van der Luijt RB et coll. « Rapid detection of chromosomal aneuploidies in uncultured amniocytes by multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) », *Prenat Diagn*, vol. 25, n° 11, 2005, p. 1032–9.
- Gerdes T, Kirchhoff M, Bryndorf T. « Automatic analysis of multiplex ligation-dependent probe amplification products (exemplified by a commercial kit for prenatal aneuploidy detection) », *Electrophoresis*, vol. 26, n° 22, 2005, p. 4327–32.
- Slater HR, Bruno DL, Ren H, Pertile M, Schouten JP, Choo KH. « Rapid, high throughput prenatal detection of aneuploidy using a novel quantitative method (MLPA) », *J Med Genet*, vol. 40, n° 12, 2003, p. 907–12.
- Ogilvie CM, Lashwood A, Chitty L, Waters JJ, Scriven PN, Flintner F. « The future of prenatal diagnosis: rapid testing or full karyotype? An audit of chromosome abnormalities and pregnancy outcomes for women referred for Down's Syndrome testing », *BJOG*, vol. 112, n° 10, 2005, p. 1369–75.
- Caine A, Maltby AE, Parkin CA, Waters JJ, Crolla JA. « Prenatal detection of Down's syndrome by rapid aneuploidy testing for chromosomes 13, 18, and 21 by FISH or PCR without a full karyotype: a cytogenetic risk assessment », *Lancet*, vol. 366, n° 9480, 2005, p. 123–8.
- Ogilvie CM. « Prenatal diagnosis for chromosome abnormalities: past, present and future », *Pathol Biol (Paris)*, vol. 51, n° 3, 2003, p. 156–60.
- Chitty LS, Kagan KO, Molina FS, Waters JJ, Nicolaides KH. « Fetal nuchal translucency scan and early prenatal diagnosis of chromosomal abnormalities by rapid aneuploidy screening: observational study », *BMJ*, vol. 332, n° 7539, 2006, p. 452–5.
- Rickman L, Fiegler H, Carter NP, Bobrow M. « Prenatal diagnosis by array-CGH », *Eur J Med Genet*, vol. 48, n° 3, 2005, p. 232–40.