

Recours à la technologie d'hybridation génomique matricielle dans le cadre du diagnostic prénatal au Canada

La présente mise à jour technique a été rédigée par le comité sur la génétique de la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada (SOGC) et le comité de diagnostic prénatal du Collège canadien des généticiens médicaux (CCGM), et approuvée par le comité exécutif de la SOGC.

AUTEURES PRINCIPALES

Alessandra Duncan, PhD, Montréal (Québec)

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

COMITÉ SUR LA GÉNÉTIQUE DE LA SOGC

R. Douglas Wilson (président), MD, Calgary (Alb.)

François Audibert, MD, Montréal (Québec)

Jo-Ann Brock, MD, Halifax (N.-É.)

June Carroll, MD, Toronto (Ont.)

Lola Cartier, MSc, CCGC, Montréal (Québec)

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

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

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

Lynn Murphy-Kaulbeck, MD, Moncton (N.-B.)

Nanette Okun, MD, Toronto (Ont.)

Melanie Pastuck, inf. aut., Cochrane (Alb.)

COMITÉ DE DIAGNOSTIC PRÉNATAL DU CCMG

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

David Chitayat, MD, Toronto (Ont.)

Isabelle DeBie, MD, Montréal (Québec)

Suzanne Demczuk, PhD, Saskatoon (Sask.)

Valérie A. Désilets, MD, Montréal (Québec)

Alessandra Duncan, PhD, Montréal (Québec)

Michael T. Geraghty, MD, Ottawa (Ont.)

Janet Marcadier, MSc, Ottawa (Ont.)

Tanya N. Nelson, PhD, Vancouver (C.-B.)

Vicky Siu, MD, London (Ont.)

David Skidmore, MD, Halifax (N.-É.)

Tous les membres de comité nous ont fait parvenir une déclaration de divulgation.

Résumé

Objectif : Résumer, à l'intention des fournisseurs de soins obstétricaux, la littérature actuelle sur l'hybridation génomique matricielle utilisée dans le cadre du diagnostic prénatal, ainsi que décrire les recommandations du Collège canadien des généticiens médicaux à l'égard du recours à cette nouvelle technologie pour ce qui est du diagnostic prénatal.

Résultats : Des recherches ont été menées dans PubMed et Medline afin d'en tirer les articles pertinents publiés en anglais, entre 2004 et 2010, au moyen des mots clés suivants : « *DNA QF-PCR* », « *quantitative fluorescent polymerase chain reaction* », « *fetal chromosomal abnormalities* », « *prenatal diagnosis* », « *array genomic hybridization* », « *fetal structural anomalies* » et « *copy number variants* ». Les résultats ont été restreints aux analyses systématiques, aux essais comparatifs randomisés / essais cliniques comparatifs et aux études observationnelles. Les recherches ont été mises à jour de façon régulière et intégrées à la directive clinique jusqu'en septembre 2011. La littérature grise (non publiée) a été identifiée par l'intermédiaire de recherches menées dans les sites Web d'organismes s'intéressant à l'évaluation des technologies dans le domaine de la santé et d'organismes connexes, dans des collections de directives cliniques, dans des registres d'essais cliniques et auprès de sociétés de spécialité médicale nationales et internationales.

Mots clés : Array genomic hybridization, fetal structural anomalies, copy number variants

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.

Valeurs : La qualité des résultats a été évaluée au moyen des critères décrits dans le rapport du Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventifs (Tableau 1).

Recommandations

1. Le recours à l'hybridation génomique matricielle n'est pas recommandé dans le cadre des grossesses n'étant exposées qu'à de faibles risques de présenter une anomalie chromosomique structurale (p. ex. âge maternel avancé, dépistage sérique maternel positif, antécédents de trisomie ou constatation de « marqueurs faibles » au moment de l'échographie fœtale). (III-D)
2. L'hybridation génomique matricielle pourrait constituer un test diagnostique approprié pour ce qui est des cas dans le cadre desquels des anomalies fœtales structurales ont été détectées par échographie ou par imagerie par résonance magnétique fœtale; elle pourrait être mise en œuvre au lieu du caryotypage lorsque le dépistage rapide de l'aneuploïdie s'avère négatif et qu'un délai approprié pour l'obtention des résultats est assuré. (II-2A)
3. Toute femme enceinte qui répond aux critères requis pour la mise en œuvre d'un dépistage par hybridation génomique en microréseau devrait, avant la tenue d'un tel dépistage, bénéficier d'une consultation auprès d'un généticien médical de façon à ce que les avantages, les limites et les résultats possibles de l'analyse puissent faire l'objet d'une discussion approfondie. Les difficultés quant à l'interprétation de certaines variations du nombre de copies devraient également faire l'objet d'une discussion. Cela permettra aux couples de prendre une décision éclairée au moment de déterminer s'ils souhaitent avoir recours à un tel dépistage prénatal. (III-A)

J Obstet Gynaecol Can, vol. 33, n° 12 (suppl. élec.), 2011, p. S1-S5

**Le résumé du présent document a été
publié antérieurement dans :**

***J Obstet Gynaecol Can*, vol. 33, n° 11, 2011, p. 1260-1261**

CONTEXTE

L'exploration des caryotypes fœtaux a connu des changements considérables depuis les années 1970, période à partir de laquelle il est devenu possible de mettre en œuvre des techniques de préparation chromosomique chez des amniocytes en culture obtenus par amniocentèse sous guidage échographique. À l'époque, il n'était cependant pas possible de dissocier la recherche d'un écart par rapport au nombre normal de chromosomes (soit 46) de l'exploration des remaniements chromosomiques structuraux. Les

ABRÉVIATIONS

CNV	Variations du nombre de copies
FISH	Hybridation <i>in situ</i> en fluorescence
QF-PCR	Amplification en chaîne par polymérase fluorescente quantitative
SNP	Polymorphisme mononucléotidique

percées subséquentes dans le domaine des techniques nucléaires FISH et, plus récemment, de la QF-PCR nous ont permis de dissocier ces deux analyses et d'adapter les explorations chromosomiques aux indications voulues aux fins du dépistage. À l'heure actuelle, il est recommandé de remplacer l'analyse cytogénétique conventionnelle par la QF-PCR dans tous les cas où le diagnostic prénatal n'est mis en œuvre qu'en raison de la présence d'un risque accru d'aneuploïdie affectant les chromosomes 13, 18, 21, X ou Y¹. L'analyse cytogénétique conventionnelle (caryotypage et FISH propre à un locus) est donc réservée aux indications plus précises et donnant lieu à un risque accru, telles que les malformations multiples constatées par échographie ou les cas dans le cadre desquels il existe un risque élevé d'anomalies chromosomiques structurales déséquilibrées (p. ex. un membre du couple est porteur d'une translocation équilibrée). Cependant, l'analyse cytogénétique conventionnelle est toujours limitée par le niveau de résolution obtenu et par l'acuité et l'expérience de l'observateur.

L'hybridation génomique matricielle (une nouvelle modalité de dépistage) peut dorénavant s'ajouter à (et, dans certains cas, remplacer) l'analyse cytogénétique conventionnelle. Cette technologie révèle les duplications ou les délétions chromosomiques (séquences d'ADN supplémentaires ou manquantes, respectivement, lesquelles sont également connues sous le nom d'anomalies du nombre de copies) dans le génome en entier et compte une plus grande sensibilité que celle de l'analyse chromosomique traditionnelle au microscope². La littérature sur l'utilisation prénatale de l'hybridation génomique matricielle laisse entendre qu'il s'agit d'une méthode d'appoint utile lorsque l'on envisage le recours à l'analyse cytogénétique conventionnelle.

CONSIDÉRATIONS TECHNIQUES ET INTERPRÉTATIVES POUR CE QUI EST DE LA TECHNOLOGIE D'HYBRIDATION GÉNOMIQUE MATRICIELLE

L'hybridation génomique matricielle est un test fondé sur l'ADN qui compare l'ADN extrait de cellules telles que les amniocytes à de l'ADN témoin ayant été placé sur une « matrice ». L'évaluation est menée au moyen d'un dispositif de balayage et les données sont ensuite intégrées par ordinateur afin de déterminer la présence de quelque écart quantitatif (séquences d'ADN supplémentaires ou manquantes) que ce soit dans l'ADN du cas étudié. La détection accrue des anomalies du nombre de copies constitue le principal avantage de l'hybridation génomique matricielle : les écarts qui peuvent être mesurés de façon moléculaire sont inférieurs, dans une proportion correspondant à de multiples ordres décimaux, à ceux qui peuvent être décelés par microscopie photonique.

Tableau 1 Critères d'évaluation des résultats et de classification des recommandations, fondés sur ceux du Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventifs

Niveaux de résultats*	Catégories de recommandations†
I: Résultats obtenus dans le cadre d'au moins un essai comparatif convenablement randomisé.	A. On dispose de données suffisantes pour appuyer la mesure clinique de prévention.
II-1: Résultats obtenus dans le cadre d'essais comparatifs non randomisés bien conçus.	B. On dispose de données acceptables pour appuyer la mesure clinique de prévention.
II-2: Résultats obtenus dans le cadre d'études de cohortes (prospectives ou rétrospectives) ou d'études analytiques cas-témoins bien conçues, réalisées de préférence dans plus d'un centre ou par plus d'un groupe de recherche.	C. Les données existantes sont contradictoires et ne permettent pas de formuler une recommandation pour ou contre l'usage de la mesure clinique de prévention; cependant, d'autres facteurs peuvent influencer sur la prise de décision.
II-3: Résultats découlant de comparaisons entre différents moments ou différents lieux, ou selon qu'on a ou non recours à une intervention. Des résultats de première importance obtenus dans le cadre d'études non comparatives (par exemple, les résultats du traitement à la pénicilline, dans les années 1940) pourraient en outre figurer dans cette catégorie.	D. On dispose de données acceptables pour déconseiller la mesure clinique de prévention. E. On dispose de données suffisantes pour déconseiller la mesure clinique de prévention.
III: Opinions exprimées par des sommités dans le domaine, fondées sur l'expérience clinique, études descriptives ou rapports de comités d'experts.	L. Les données sont insuffisantes (d'un point de vue quantitatif ou qualitatif) et ne permettent pas de formuler une recommandation; cependant, d'autres facteurs peuvent influencer sur la prise de décision.

*La qualité des résultats signalés dans les présentes directives cliniques a été établie conformément aux critères d'évaluation des résultats présentés dans le Rapport du Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventifs¹⁸.

†Les recommandations que comprennent les présentes directives cliniques ont été classées conformément à la méthode de classification décrite dans le Rapport du Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventif¹⁸.

L'hybridation génomique matricielle est maintenant souvent mise en œuvre dans le cadre du diagnostic postnatal et le Collège canadien des généticiens médicaux en a avalisé l'utilisation à titre « d'exploration de laboratoire de première intention pour les patients dont [le retard du développement / la déficience mentale], l'autisme, les anomalies congénitales multiples ou les caractéristiques dysmorphiques demeurent inexplicables à la suite de la prise des antécédents et d'un examen physique exhaustifs »³. En revanche, l'application de cette technologie à des prélèvements prénataux en vue de prédire le phénotype a été envisagée avec un peu plus de circonspection, en raison du fait que les corrélations entre les résultats et les issues sont encore récentes et toujours incomplètes^{4,5}.

Les études comparant, au sein de populations prénatales, la détection des remaniements chromosomiques déséquilibrés par analyse cytogénétique conventionnelle à leur détection par hybridation génomique matricielle sont encore relativement peu nombreuses; de plus, les échantillons sont de faible envergure⁶⁻¹². Cependant, en fonction des critères de détermination et du niveau de résolution obtenu dans le cadre de l'analyse cytogénétique, l'hybridation génomique matricielle s'avère supérieure en ce qui a trait à la détection des anomalies du nombre de copies; elle permet, en effet, de repérer une anomalie pathogène chez jusqu'à 16 % des fœtus présentant une échographie anormale et un

caryotype normal (Tableau 2)⁶⁻¹². Fait à souligner, la triploïdie ne peut être détectée que par un type particulier d'hybridation génomique (plate-forme fondée sur le SNP). Les remaniements chromosomiques équilibrés tels que les translocations ou les inversions (dans le cadre desquels le matériel génétique n'est que remanié et non perdu ou ajouté) ne peuvent être identifiés par hybridation génomique matricielle.

L'un des obstacles les plus significatifs à l'utilisation de cette technologie dans le cadre du diagnostic prénatal se résume au fait que l'analyse par hybridation génomique matricielle menée auprès de personnes normales a mené à la découverte d'écarts quant au nombre de copies de certaines séquences, phénomène connu sous le nom de « variations du nombre de copies (CNV) ». Ces variations se manifestent dans tout le génome humain¹³⁻¹⁶, ce qui rend impérativement nécessaire l'établissement d'une distinction entre les CNV pathogènes et les CNV bénignes en incorporant les études familiales, les études du contenu génique de la région en question et les données issues des bases de données sur les CNV et de la littérature actuelle. Compte tenu de l'incidence élevée des CNV au sein d'une population normale, la détection d'une CNV par microréseau dans le cadre des grossesses n'étant exposées qu'à de faibles risques de présenter une anomalie structurale (p. ex. âge maternel avancé, dépistage sérique maternel positif, antécédents

Tableau 2 Résumé des résultats matriciels pour ce qui est des grossesses présentant des résultats échographiques anormaux et des caryotypes normaux ou équilibrés

Grossesses présentant des résultats échographiques anormaux et des caryotypes normaux ou équilibrés, n	Grossesses présentant des résultats pathogènes obtenus par analyse matricielle, n (%)	Grossesses présentant des résultats probablement bénins obtenus par analyse matricielle, n (%)	Grossesses présentant un résultat, obtenu par analyse matricielle, dont la signification clinique demeure inconnue, n (%)	Référence
155	4 (2,6)	13 (8,4)	1 (0,6)	5
110	2* (1,8)	12† (7,9)	1† (0,6)	6
106	11 (10,4)	12 (11,3)	13‡ (12,2)	7
77	1 (1,3)	ND	1 (1,3)	8
50	5 (10)	1 (2)	0	9
49	4 (8,1)	4 (8,1)	0	10
31	5§ (16,1)	4 (12,9)	1 (3,2)	11

*Les deux cas présentant des résultats pathogènes figuraient parmi les 110 cas qui présentaient des anomalies échographiques.

†L'indication de la mise en œuvre d'une analyse matricielle prénatale n'est pas spécifiée; ainsi le dénominateur est de 151 grossesses bénéficiant d'une analyse matricielle prénatale, contrairement à 110 grossesses présentant des anomalies échographiques.

‡Forte incidence, puisque des études parentales n'ont pas été menées pour déterminer si le caryotype déséquilibré était de nature héréditaire.

§La matrice SNP a révélé une disomie uniparentale dans 2 cas sur 5.

ND : Données non disponibles.

de trisomie ou constatation de « marqueurs faibles » au moment de l'échographie fœtale) serait probablement associée à un faible coefficient de prévision d'un test positif, et ce, puisque la vaste majorité des fœtus se trouvant dans de telles situations ne s'en trouvent pas affectés sur le plan clinique. Qui plus est, l'interprétation et le suivi des CNV sont des procédés exigeants sur le plan de la main-d'œuvre et nécessitent de bonnes ressources et des stratégies de gestion de données bien élaborées. L'application relativement nouvelle de l'hybridation génomique matricielle à la prédiction des phénotypes est entravée par l'absence d'études de très grande envergure, menées en population générale, portant sur des bases de données CNV entièrement validées pour chacune des plates-formes utilisées. De surcroît, les mérites relatifs des différents types de plates-formes et d'algorithmes de suivi font toujours l'objet de débats. En général, cependant, tous s'entendent pour affirmer que le recours à la FISH ou à l'analyse cytogénétique conventionnelle s'avère souvent requis afin de confirmer l'anomalie détectée au moyen des résultats de l'hybridation génomique matricielle et/ou d'écarter la présence d'un remaniement prédisposant à une aneuploïdie segmentaire. Ainsi, la FISH ou l'analyse cytogénétique conventionnelle peut comprendre le dépistage parental aux fins de la comparaison des résultats, ce qui contribuera à l'interprétation de ceux-ci. Lorsqu'il ne s'avère pas possible de procéder à la comparaison des résultats parentaux et fœtaux, le niveau de signification clinique des résultats de l'hybridation génomique peut ne pas toujours être manifeste.

Recommandations

1. Le recours à l'hybridation génomique matricielle n'est pas recommandé dans le cadre des grossesses n'étant exposées qu'à de faibles risques de présenter une anomalie chromosomique structurale (p. ex. âge maternel avancé, dépistage sérique maternel positif, antécédents de trisomie ou constatation de « marqueurs faibles » au moment de l'échographie fœtale). (III-D)
2. L'hybridation génomique matricielle pourrait constituer un test diagnostique approprié pour ce qui est des cas dans le cadre desquels des anomalies fœtales structurales ont été détectées par échographie ou par imagerie par résonance magnétique fœtale; elle pourrait être mise en œuvre au lieu du caryotypage lorsque le dépistage rapide de l'aneuploïdie s'avère négatif et qu'un délai approprié pour l'obtention des résultats est assuré. (II-2A)
3. Toute femme enceinte qui répond aux critères requis pour la mise en œuvre d'un dépistage par hybridation génomique en microréseau devrait, avant la tenue d'un tel dépistage, bénéficier d'une consultation auprès d'un généticien médical de façon à ce que les avantages, les limites et les résultats possibles de l'analyse puissent faire l'objet d'une discussion approfondie. Les difficultés quant à l'interprétation de certaines variations du nombre de copies devraient également faire l'objet d'une discussion. Cela permettra aux couples de prendre une décision éclairée au moment de déterminer s'ils souhaitent avoir recours à un tel dépistage prénatal. (III-A)

Ces recommandations sont conformes à l'opinion de comité émise en 2009 par le *American College of Obstetricians and Gynecologists*¹⁷.

Glossaire

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). Dans le cadre d'un caryotype **équilibré** présentant un remaniement structural, aucun ADN n'est perdu ou gagné; il s'agit d'un simple remaniement. Dans le cadre d'un caryotype **déséquilibré**, le remaniement structural entraîne la présence d'ADN supplémentaire ou l'absence de certaines séquences d'ADN.

ADN : Molécule qui code les gènes.

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.

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

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

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

Trisomie : Présence d'un chromosome supplémentaire.

RÉFÉRENCES

- Duncan A, Langlois S; comité sur la génétique de la SOGC; comité de diagnostic prénatal du CCGM. « Recours à une méthode ADN (QF-PCR) dans le diagnostic prénatal des aneuploïdies fœtales. Directive clinique commune SOGC-CCMG n° 265, septembre 2011 », *J Obstet Gynaecol Can*, vol. 33, 2011, p. 955–60.
- Stankiewicz P, Beaudet AL. « Use of array CGH in the evaluation of dysmorphology, malformations, developmental delay, and idiopathic mental retardation », *Curr Opin Genet Dev*, vol. 17, 2007, p. 182–92.
- Collège canadien des généticiens médicaux. « CCMG Position Statement: use of array genomic hybridization technology in constitutional genetic diagnosis in Canada. January 2010 ». Disponible à : <http://www.ccmg-ccgm.org/policy.html>. Consulté le 28 septembre 2011.
- Friedman JM. « High-resolution genomic hybridization in prenatal diagnosis », *Prenat Diagn*, vol. 29, 2009, p. 20–28.
- Kuehn BM. « Prenatal genome testing sparks the debate », *JAMA*, vol. 300, 2008, p. 1637–9.
- Coppinger J, Alliman S, Lamb AN, Torchia BS, Benjani A, Shaffer LG. « Whole-genome microarray analysis in prenatal specimens identifies clinically significant alterations without increase in results of unclear significance compared to targeted microarray », *Prenat Diagn*, vol. 29, 2009, p. 1156–66.
- Shaffer, LG, Coppinger J, Alliman, A, Torchia BA, Theisen, A, Ballif BC et coll. « Comparison of microarray-based detection rates for cytogenetic abnormalities in prenatal and neonatal specimens », *Prenat Diagn*, vol. 28, 2008, p. 789–95.
- Faas BHW, van der Bruggt I, Kooper AJA, Pfundt R, Hehir-Kwa JY, Smits APT et coll. « Identification of clinically significant submicroscopic chromosome alterations and UPD in fetuses with ultrasound anomalies using genome-wide 250k SNP array analysis », *J Med Genet*, vol. 47, 2010, p. 586–94.
- Van den Veyver IB, Patel A, Shaw CA, Pursley AN, Kang SH, Siminovich MJ et coll. « Clinical use of array comparative genomic hybridization (aCGH) for prenatal diagnosis in 300 cases », *Prenat Diagn*, vol. 29, 2009, p. 29–39.
- Valduga M, Philippe C, Bach Segura P, Thiebaugeorges O, Milton A, Beri M et coll. « A retrospective by oligonucleotide array-CGH analysis in 50 fetuses with multiple malformations », *Prenat Diagn*, vol. 30, 2010, p. 333–41.
- Tyreman M, Abbott KM, Willatt LR, Nash R, Lees C, Whittaker J et coll. « High resolution array analysis: diagnosing pregnancies with abnormal ultrasound findings », *J Med Genet*, vol. 46, 2009, p. 531–41.
- Le Caignec C, Boceno M, Sauger-Verber P, Jacquemont S, Joubert M, David A et coll. « Detection of genomic imbalances by array based comparative genomic hybridization in fetuses with multiple malformations », *J Med Genet*, vol. 42, 2005, p. 121–8.
- Iafate AJ, Feuk L, Rivera MN, Listewnik ML, Donahoe PK, Qi Y et coll. « Detection of large scale variation in the human genome », *Nat Genet*, vol. 36, 2004, p. 949–51.
- Sebat J, Lakshmi B, Troge J, Alexander J, Young J, Lundin P et coll. « Large-scale copy number polymorphism in the human genome », *Science*, vol. 305, 2004, p. 525–8.
- Redon R, Ishikawa S, Fitch KR, Feuk L, Perry GH, Andrews TD et coll. « Global variation in copy number in the human genome », *Nature*, vol. 444, 2006, p. 444–54.
- Perry GH, Ben-Dor A, Tsalenko A, Sampas N, Rodriguez-Revenga L, Tran CW et coll. « The fine-scale and complex architecture of human copy-number variation », *Am J Hum Genet*, vol. 82, 2008, p. 685–95.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. « Array comparative genomic hybridization in prenatal diagnosis. ACOG committee opinion No. 446 », *Obstet Gynecol*, vol. 114, 2009, p. 1161–3.
- Woolf SH, Battista RN, Angerson GM, Logan AG, Eel W. « Canadian Task Force on Preventive Health Care. New grades for recommendations from the Canadian Task Force on Preventive Health Care », *CMAJ*, vol. 169, 2003, p. 207–8.