

Diagnostic prénatal et diagnostic préimplantatoire

Caroline Rooryck-Thambo, Cédric Le Caignec, Charles Coutton, Julie Steffann

PLAN DU CHAPITRE

Introduction	214
Outils du diagnostic prénatal	214
Indications du diagnostic prénatal	219
Difficultés du diagnostic prénatal	221
Interruption médicale de grossesse (IMG)	223
Diagnostic préimplantatoire	223



L'essentiel à retenir

Le diagnostic prénatal (DPN) consiste à rechercher au cours de la grossesse une anomalie embryonnaire ou fœtale. Il peut être organisé en amont de la grossesse lorsqu'il existe un risque identifié dans la famille ou durant la grossesse (risque accru de trisomie 21, signes d'appel échographiques). La mise en évidence d'une anomalie fœtale d'une particulière gravité, reconnue comme incurable au moment du diagnostic, peut conduire à une interruption de la grossesse pour motif médical à la demande des parents. Afin de réaliser un diagnostic génétique, trois principaux modes de prélèvement existent : la choriocentèse, l'amniocentèse et, exceptionnellement, la cordocentèse. Ces prélèvements invasifs génèrent un risque de fausse couche faible, inférieur à 0,5 %. Afin de limiter le nombre de pertes fœtales, de nouvelles techniques ont été développées, utilisant l'ADN fœtal circulant dans le sang maternel.

Concernant les couples avec plusieurs récives ou un risque élevé d'avoir un enfant porteur d'une maladie génétique d'une particulière gravité, il est possible d'avoir accès au diagnostic préimplantaire (DPI). Le DPI permet d'étudier le statut génétique des embryons à un stade précoce du développement d'une maladie donnée et de réimplanter uniquement les embryons indemnes de la pathologie.

Introduction

Le diagnostic prénatal (DPN) est inclus dans le champ de la médecine fœtale. La médecine fœtale s'entend des pratiques médicales, notamment cliniques, biologiques et d'imagerie, ayant pour but le diagnostic et l'évaluation pronostique ainsi que, le cas échéant, le traitement, y compris chirurgical, d'une affection d'une particulière gravité ou susceptible d'avoir un impact sur le devenir du fœtus ou de l'enfant à naître (article L. 2131-1 du Code de la santé publique). Lorsque le DPN conduit au diagnostic d'une maladie ayant une forte probabilité d'être d'une particulière gravité et incurable au moment du diagnostic, le couple peut demander une interruption de grossesse pour motif médical (IMG), faute d'une meilleure solution. Le rôle du médecin est d'accompagner le couple tout au long de la démarche de DPN. Dans ce contexte, la consultation de génétique

est essentielle afin de délivrer au couple une information la plus complète possible. Lorsqu'une analyse génétique (chromosomique ou moléculaire) est prescrite à l'issue de cette consultation, un consentement autorisant le laboratoire à réaliser cette analyse génétique est signé par la femme enceinte. En parallèle, le prescripteur de l'analyse génétique signe une attestation de consultation de conseil génétique.

Les difficultés de prise de décision rencontrées en DPN ont justifié la mise en place réglementée de centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal (CPDPN) depuis 1999 (suite à la première loi de bioéthique de 1994), au nombre d'un, parfois de deux, par centre hospitalo-universitaire ou centre hospitalier. En France, en 2025, 48 centres étaient autorisés par l'Agence de la biomédecine. Chaque CPDPN doit comprendre au moins un gynécologue-obstétricien, un médecin échographiste, un pédiatre néonatalogiste, un médecin généticien, un conseiller en génétique, un fœtopathologiste, un biologiste agréé pour le DPN et un psychiatre ou un psychologue. Les équipes des CPDPN accompagnent et conseillent les couples dans leur parcours. Elles ont, par ailleurs, pour mission de confirmer les indications, de délivrer des avis et conseils (diagnostique, thérapeutique et pronostique) aux cliniciens et biologistes en cas de suspicion d'affection d'un embryon ou d'un fœtus. La notion de « particulière gravité » d'une maladie y est souvent discutée. Chaque CPDPN se réunit habituellement une fois par semaine et statue sur les demandes d'IMG formulées par les couples.

Le DPN est encadré par plusieurs textes législatifs accessibles sur le site de l'Agence de la biomédecine (www.agence-biomedecine.fr).

Outils du diagnostic prénatal

Deux types d'outils sont utilisés en DPN : les examens d'imagerie et les prélèvements de cellules ou tissus.

Examens d'imagerie

Échographie fœtale

L'échographie en deux dimensions (2D), et dans certains cas en 3D, est un examen essentiel au DPN. Elle permet d'effectuer des mesures ainsi que d'évaluer la morphologie et les mouvements du fœtus. Elle est une aide au diagnostic d'anomalies fœtales en lien avec une anomalie génétique ou non. Cet examen est particulièrement

intéressant car il est non invasif, c'est-à-dire qu'il ne présente pas de risque pour le fœtus et la mère. En revanche, il est très opérateur-dépendant et nécessite un équipement de pointe. En France, trois échographies prénatales sont recommandées à toute femme enceinte (arrêté du 20 avril 2018) au 1^{er} trimestre (entre 11 et 13 semaines + 6 jours d'aménorrhée), au 2^e trimestre (entre 20 et 24 semaines + 6 jours d'aménorrhée) et au 3^e trimestre (entre 30 et 34 semaines + 6 jours d'aménorrhée). Elles permettent la détection d'anomalies variables selon le terme :

- l'échographie du 1^{er} trimestre est essentielle pour la mesure de la clarté nucale. Cette dernière correspond à une image liquidienne rétronucale. La mesure est interprétée en fonction de la longueur craniocaudale embryonnaire et doit être faite entre 11 et 13 semaines et 6 jours d'aménorrhée. Le score de Herman (de 0 à 9) permet à l'échographiste d'évaluer la qualité de son cliché afin d'apprécier la fiabilité de cette mesure de clarté nucale. À ce terme de la grossesse, la présence d'une clarté nucale fine est physiologique. En revanche, une épaisseur excessive de la clarté nucale peut être évocatrice d'anomalie chromosomique, en particulier de syndrome de Turner et de trisomie 21 (figures 15.1 et 15.2). La mesure de la clarté nucale est un élément important dans le calcul de risque combiné du dépistage de la trisomie 21 ; l'échographie morphologique de 22 SA permet des mesures fines de croissance, la recherche de malformations viscérales et de signes plus subtils (comme la dysmorphie craniofaciale ou l'hyperéchogénicité des anses intestinales), évocateurs d'une maladie chromosomique ou monogénique, ou encore d'une infection. Un retard de croissance intra-utérin sévère non expliqué par

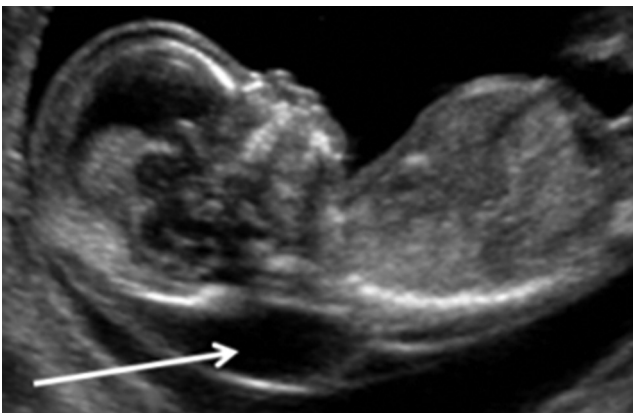


Figure 15.1

Nuque épaisse visualisée à l'échographie 2D de 12 SA évocatrice d'anomalie chromosomique dont la trisomie 21 et le syndrome de Turner.

Source : Dr Claudine Le Vaillant.



Figure 15.2

Nuque épaisse visualisée à l'échographie 3D de 12 SA évocatrice d'anomalie chromosomique dont la trisomie 21 et le syndrome de Turner.

Source : Dr Claudine Le Vaillant.

une cause vasculaire conduira également à rechercher une anomalie chromosomique. Dans cette situation, une analyse chromosomique sur puces à ADN (ACPA) est directement proposée, à la recherche notamment d'une microdélétion 4p16.3 responsable du syndrome de Wolf-Hirschhorn. Une malformation évocatrice de trisomie 21 (une atrésie duodénale, un alignement des valves auriculoventriculaires suggérant une cardiopathie à type de canal atrioventriculaire ; figure 15.3) est recherchée lors de cette échographie. En dehors de ces signes majeurs, des petits signes évocateurs de trisomie 21 sont également dépistés à l'échographie du 2^e trimestre. Par exemple, des os longs courts (humérus ++ ou fémur), ou une longueur des os propres du nez (OPN) inférieure à la moyenne (OPN courts) (figure 15.4), une interposition linguale (figures 15.4 et 15.5), une brachyclinodactylie (figure 15.6), des oreilles bas implantées en rotation postérieure (figure 15.7), ou une brachycéphalie ;

- l'échographie du 3^e trimestre conduit aussi à la découverte tardive de signes évocateurs d'une maladie génétique. On évaluera en particulier la croissance fœtale et la quantité de liquide amniotique. Compte tenu du terme avancé de la grossesse, lorsqu'une analyse génétique est demandée, celle-ci doit être réalisée, lorsque cela est possible, avant culture cellulaire de façon à obtenir un résultat rapide avant un éventuel accouchement prématuré.

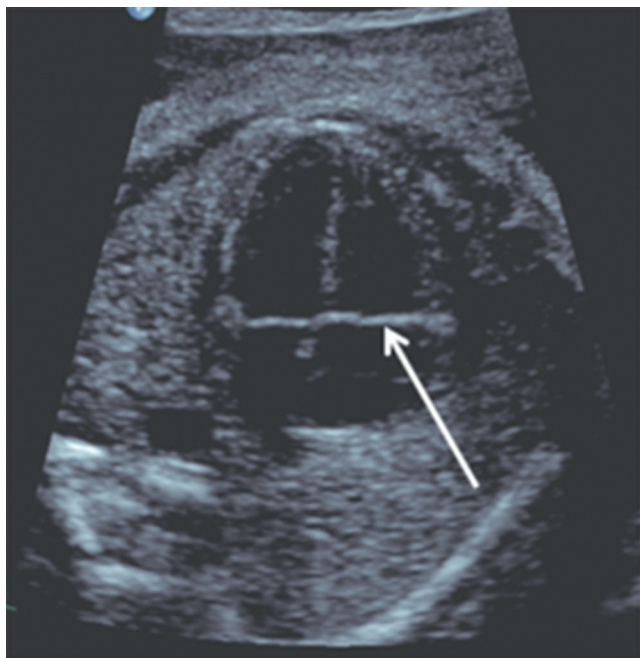


Figure 15.3

Image échographique 2D réalisée à 22 SA montrant un alignement des valves auriculoventriculaires suggérant une cardiopathie à type de canal atrioventriculaire chez un fœtus trisomique 21.

Source : Dr Claudine Le Vaillant.



Figure 15.5

Image échographique 3D réalisée à 22 SA montrant une interposition linguale évocatrice de trisomie 21.

Source : Dr Claudine Le Vaillant.

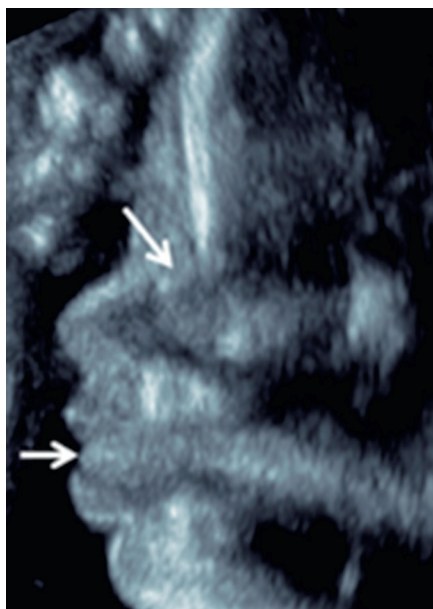


Figure 15.4

Image échographique 2D réalisée à 22 SA montrant une interposition linguale (flèche du bas) et des os propres du nez courts (flèche du haut) évocateurs de trisomie 21.

Source : Dr Claudine Le Vaillant.

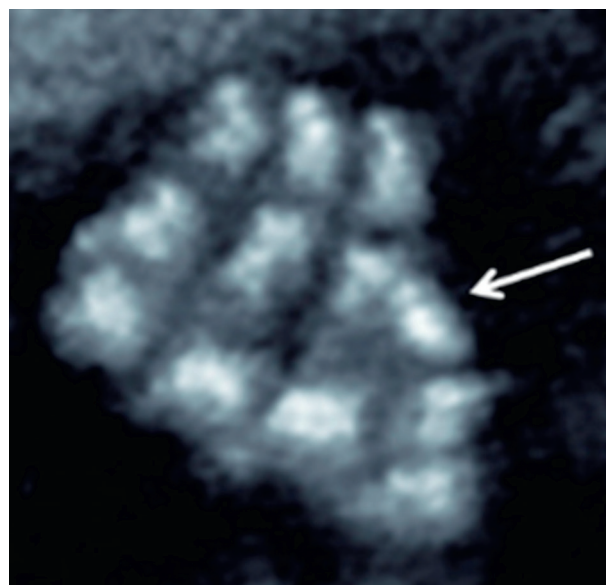


Figure 15.6

Image échographique 2D réalisée à 22 SA montrant une clinodactylie du 5^e doigt évocatrice de trisomie 21.

Source : Dr Claudine Le Vaillant.

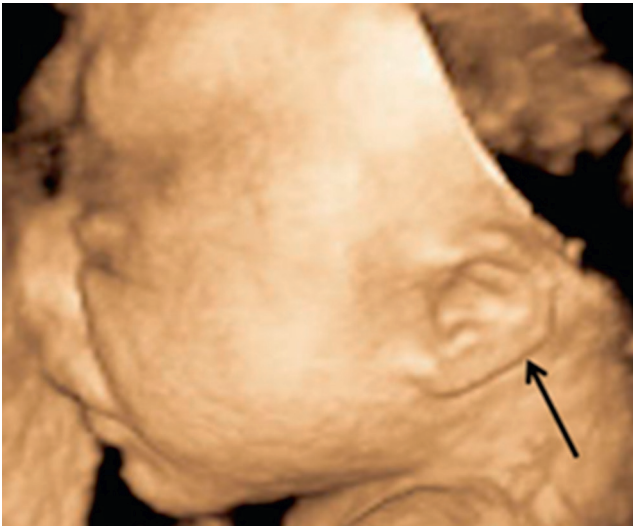


Figure 15.7

Image échographique 3D réalisée à 22 SA montrant une oreille bas implantée en rotation postérieure évocatrice de trisomie 21.

Source : Dr Claudine Le Vaillant.

Radiographies squelettiques et scanner hélicoïdal

Les radiographies du squelette, appelées contenu utérin, peuvent être réalisées à partir de 26 SA. La tomodensitométrie (TDM) fœtale, ou scanner hélicoïdal, permet une étude du squelette fœtal avec reconstruction en 2D ou 3D et remplace maintenant le contenu utérin, à des doses optimisées afin que l'exposition aux rayons X du fœtus soit la plus faible possible pour un examen de qualité diagnostique satisfaisante. Elle aide au diagnostic de maladies osseuses constitutionnelles en évaluant la morphologie des os, la qualité de la trame osseuse, la présence de fractures ou de signes de chondrodysplasie.

Imagerie par résonance magnétique (IRM) nucléaire

L'IRM fœtale est principalement réalisée pour rechercher une pathologie du système nerveux central, dès 28-30 SA pour l'étude de la morphologie cérébrale et à partir de 32 SA pour l'étude de la gyration, mais elle est également très contributive dans l'évaluation des masses cervico-faciales ou thoraciques, ou dans les suspicions de malformations digestives ou urogénitales.

Ces deux derniers examens d'imagerie sont complémentaires à l'échographie et leurs indications doivent être validées en CPDPN.

Prélèvements de cellules et tissus

Plusieurs méthodes de prélèvement sont utilisées dans le DPN de maladies monogéniques ou chromosomiques. Il existe des méthodes de prélèvements dites « invasives » lorsqu'elles présentent un risque pour la femme ou pour le fœtus, et des techniques dites « non invasives », plus récemment développées.

Prélèvements invasifs

Amniocentèse

L'amniocentèse est un examen consistant à aspirer du liquide amniotique (en général un volume de 10 à 20 ml) grâce à une ponction transabdominale sous contrôle échographique. Cet examen est généralement réalisé à partir de 16 SA et est possible jusqu'au terme. Le risque de fausse couche secondaire à l'amniocentèse est estimé à 0,1 %. Le liquide amniotique ponctionné est centrifugé de façon à séparer le culot cellulaire du surnageant. Le surnageant peut être utilisé dans le diagnostic des anomalies du tube neural grâce au dosage de l' α -fœtoprotéine et dans certaines maladies métaboliques grâce au dosage de certains métabolites. Une partie du culot cellulaire non cultivé est directement utilisée pour réaliser une FISH interphasique rapide à la recherche des principales trisomies, une analyse chromosomique sur puces à ADN et/ou d'autres analyses moléculaires comme l'exome. Une partie du culot cellulaire est resuspendue dans du milieu de culture avec du sérum de veau fœtal, de façon à stimuler la croissance cellulaire. La plupart des cellules en suspension dans le liquide amniotique, issues de l'amnios, de la peau et du tractus urinaire fœtal, sont non viables. Cependant, une faible fraction de ces cellules est viable et poussera après mise en culture. Après 7 à 14 jours de culture, le nombre de cellules est suffisant pour réaliser un caryotype.

Trophocentèse (ou choriocentèse)

La trophocentèse (ou choriocentèse) est aussi appelée biopsie de trophoblaste ou biopsie de villosités chorales. À la différence de l'amniocentèse, la trophocentèse peut être réalisée au cours du 1^{er} trimestre de la grossesse, dès 11 SA, ce qui permet d'avoir un résultat précoce au cours de la grossesse. Dans la majorité des cas, elle est réalisée entre 12 et 14 SA sous contrôle échographique, par voie transabdominale. Le risque de fausse couche lié à la biopsie de trophoblaste a longtemps été considéré comme légèrement supérieur à celui de l'amniocentèse, mais lorsque la biopsie de trophoblaste est réalisée par une personne expérimentée, l'excès de risque est équivalent, de 0,1 % à 0,3 %.

L'analyse chromosomique sur villosités chorales peut être faite en deux temps. Une partie du prélèvement peut être utilisée pour l'analyse directe, c'est-à-dire dès la réception du prélèvement, sans culture préalable. Cet examen direct est possible, car certaines cellules du trophoblaste (les cellules du syncytiotrophoblaste) se divisent spontanément, permettant l'obtention de métaphases et l'établissement du caryotype en 24 à 48 heures. Le caryotype réalisé à l'examen direct est systématiquement complété par une analyse par FISH interphasique, ou par une technique de PCR semi-quantitative ciblée sur les chromosomes impliqués dans les principales aneuploïdies (13, 18, 21, X et Y). Quelle que soit la méthode utilisée avant culture, le résultat de l'examen direct est complété par un caryotype réalisé après culture cellulaire. Les cellules obtenues après culture (7 à 10 jours) proviennent de l'axe mésenchymateux des villosités chorales et sont embryologiquement plus proches de celles du fœtus que les cellules du syncytiotrophoblaste. Le résultat final du caryotype est une synthèse des résultats obtenus avant et après culture. Dans de rares cas, il existe une discordance entre les résultats de l'analyse chromosomique obtenue à l'examen direct et à la culture. Dans cette situation, un second caryotype après amniocentèse peut être nécessaire pour clarifier l'analyse chromosomique.

Pour un DPN d'une maladie monogénique, la quantité d'ADN obtenue à l'issue du prélèvement, sans culture préalable, est généralement suffisante pour une analyse de génétique moléculaire.

Ponction de sang fœtal ou cordocentèse

L'échographie permet la visualisation des vaisseaux du cordon ombilical et ainsi une ponction de sang fœtal à partir de 20 SA. Ce geste invasif est rarement réalisé du fait d'un risque plus important de fausse couche, estimé à environ 2 %. Il peut permettre d'explorer la fonction rénale fœtale (dosage de β 2-microglobuline), de déterminer le rhésus fœtal ou de rechercher une anomalie hématologique comme une anémie fœtale, éventuellement suivie d'une transfusion fœtale in utero.

Analyses génétiques réalisées sur prélèvements ovulaires

- Diagnostic rapide des principales trisomies :
 - par FISH interphasique : technique de FISH réalisée avec des sondes ciblant les chromosomes 13, 18, 21, ainsi que les gonosomes, sur des noyaux cellulaires étalés sur lames, avant culture. Cette analyse permet un résultat rapide en 24 à 48 heures ;

- par PCR ou autres techniques semi-quantitatives réalisées sur l'ADN extrait des prélèvements ovulaires. Le résultat peut être obtenu en quelques heures.

- Analyse chromosomique sur puces à ADN : réalisée par CGH-array ou SNP-array. C'est la technique de référence pour la détection de l'ensemble des anomalies chromosomiques, notamment les microdélétions et microduplications non visibles au caryotype (*copy number variants* [CNV]). La résolution choisie par la plupart des équipes varie de 400 Kb à 1 Mb, soit 5 à 10 fois celle du caryotype. Ce niveau de résolution réduit le risque d'identifier des variants de signification indéterminée, ou des CNV à pénétrance incomplète et/ou expressivité variable (PIEV) dont l'interprétation anténatale peut être très délicate (ces régions PIEV ne sont pas rendues en DPN par de nombreuses équipes).
- Caryotype : réalisé après culture. C'est la seule technique permettant de mettre en évidence des anomalies chromosomiques équilibrées, à type de translocation ou d'inversion chromosomiques, et des marqueurs chromosomiques composés d'hétérochromatine. L'intérêt clinique de cet examen est aujourd'hui limité en anténatal et certains centres ne le réalisent plus en systématique.
- Techniques de séquençage :
 - séquençage par technique Sanger : il permet la recherche ciblée d'un variant pathogène familial ou d'un variant pathogène récurrent (comme dans le gène *FGFR3* lié à l'achondroplasie), ou d'un gène complet si sa taille est modérée ;
 - séquençage nouvelle génération (NGS) : cette technique permet la réalisation rapide de panels contenant plusieurs gènes, ou d'exome (séquençage de tous les exons codants du génome), suite à la mise en évidence d'anomalies échographiques fœtales sans orientation étiologique évidente.

Techniques non invasives

Techniques non invasives ciblées

Ces techniques ont été développées suite à la mise en évidence d'ADN libre fœtal circulant (*cell-free fetal DNA* [cffDNA]) dans le plasma maternel par Dennis Lo en 1997. Ces séquences d'ADN non cellulaires et fragmentées proviennent de cellules trophoblastiques en apoptose ; elles sont spécifiques d'une grossesse donnée et disparaissent de la circulation maternelle rapidement après l'accouchement. Les analyses moléculaires sont en majorité réalisées sur l'ensemble de l'ADN libre circulant, incluant à la fin du 1^{er} trimestre en moyenne 90 % d'ADN maternel et 10 % d'ADN fœtal (= fraction fœtale). La fraction fœtale est un

paramètre crucial pour l'analyse; elle augmente au cours de la grossesse du fait du développement du placenta, et est influencée par des facteurs maternels comme l'obésité ou l'hypertension artérielle maternelle.

Diagnostic de sexe ou de rhésus fœtal sur sang maternel

Une prise de sang maternel permet de déterminer le sexe fœtal à partir de 6 SA par la détection de séquences d'ADN spécifiques du chromosome Y. La technique la plus utilisée est la PCR en temps réel ciblée. La détermination du sexe fœtal sur sang maternel est souvent réalisée lorsque le couple est à risque de transmettre une maladie récessive liée à l'X. Si la prise de sang maternel indique que l'embryon est de sexe masculin, un DPN invasif après trophocentèse ou amniocentèse est réalisé afin de savoir si l'embryon ou le fœtus est atteint de la maladie. À l'inverse, si l'embryon est de sexe féminin, le DPN n'est pas réalisé, car celui-ci sera indemne de la pathologie, conducteur ou non. Dans une maladie comme l'hyperplasie congénitale des surrénales, la corticothérapie pour prévenir la virilisation des organes génitaux féminins est interrompue en cas de fœtus masculin. Il est également possible de déterminer le rhésus fœtal D sur sang maternel afin de prévenir une éventuelle allo-immunisation fœtomaternelle. Le risque d'allo-immunisation existe si le fœtus est rhésus D positif (RhD+) et la mère rhésus D négatif (RhD-). L'allo-immunisation fœtomaternelle se caractérise par la production d'anticorps maternels dirigés contre les hématies du fœtus. Elle peut être à l'origine d'anémies fœtales et néonatales sévères ainsi que d'ictères néonataux graves. Le facteur étiologique principal est le passage de sang fœtal dans la circulation maternelle, lors d'une précédente grossesse au moment de l'accouchement, d'une fausse couche ou de la réalisation d'un geste invasif.

Diagnostic prénatal non invasif des maladies monogéniques

La recherche de variants nucléotidiques liés à des maladies monogéniques peut également être effectuée depuis peu de manière non invasive. Elle inclut la recherche ciblée dans le plasma maternel d'un variant pathogène absent ou différent du génome maternel : c'est le DPNI d'exclusion. Il peut s'agir d'un variant pathogène transmis par le père ou apparu *de novo* chez un premier enfant. Dans ces situations, le variant étant absent du génome maternel, une approche qualitative suffit. La situation est plus complexe lorsqu'on doit

déterminer quel variant d'origine maternel a été transmis au fœtus. Dans ce cas, il faut comparer la proportion du variant dans le plasma maternel par rapport aux autres variants génomiques maternels. Ces analyses quantitatives peuvent être réalisées par PCR digitale ou séquençage massif en parallèle (par dosage relatif d'haplotype) et sont en cours de développement dans les laboratoires diagnostiques en France.

Indications du diagnostic prénatal

Dépistage de la trisomie 21

Plusieurs méthodes permettent une estimation du risque de trisomie 21. Lorsque le dépistage conduit à suspecter une trisomie 21, celui-ci doit être confirmé par un examen de diagnostic, c'est-à-dire en général par le caryotype fœtal.

Dépistage combiné de la trisomie 21 au 1^{er} trimestre

Une estimation du risque de trisomie 21 au cours d'une grossesse peut être obtenue grâce au dépistage combiné de la trisomie 21 au 1^{er} trimestre. Cette méthode de dépistage est actuellement celle recommandée en première intention par la Haute autorité de santé. Un logiciel permet le calcul de cette estimation de risque à partir de trois paramètres : la mesure de la clarté nucale corrélée à la longueur craniocaudale embryonnaire, l'âge maternel et le dosage d'hormones dans le sang maternel. Au 1^{er} trimestre de la grossesse, deux hormones sont dosées dans le sang maternel : l'hormone chorionique gonadotrope libre (*human chorionic gonadotropin* [β -hCG]) et la *pregnancy-associated plasma protein A* (PAPP-A). En cas de trisomie 21, le taux de β -hCG libre sérique maternel est souvent supérieur à la moyenne, tandis que le taux de PAPP-A sérique maternel est souvent inférieur à la moyenne. Lorsque le risque estimé est inférieur à 1/1000, la femme enceinte est placée dans le groupe à faible risque et le dépistage combiné ne conduit pas à proposer d'analyses génétiques complémentaires. À l'inverse, lorsque le risque estimé est supérieur ou égal à 1/50, la femme enceinte est placée dans un groupe à risque accru de trisomie 21. Ce risque est suffisamment élevé pour recommander un prélèvement invasif – trophocentèse ou amniocentèse – afin de confirmer l'anomalie chromosomique ou, au contraire, de l'exclure. Lorsque le risque est compris entre 1/51 et 1/1000, la femme enceinte est également placée dans un groupe à

risque accru intermédiaire de trisomie 21, conduisant à proposer un dépistage prénatal non invasif (DPNI), examen fait sur prélèvement sanguin maternel sans risque pour le fœtus.

Dépistage de la trisomie 21 avec les marqueurs sériques du 2^e trimestre

Lorsque le dépistage combiné de la trisomie 21 au 1^{er} trimestre n'a pas été réalisé, un dépistage peut être effectué au 2^e trimestre. Une prise de sang maternelle permet le dosage de deux hormones : la β -hCG et l' α -foetoprotéine. En cas de trisomie 21, le taux de β -hCG libre sérique maternel est souvent supérieur à la moyenne, tandis que le taux d' α -foetoprotéine sérique maternel est souvent inférieur à la moyenne. À noter qu'un âge maternel avancé seul n'est plus une indication de DPN par technique de prélèvement invasif et n'est donc plus pris en charge par l'Assurance maladie.

Dépistage prénatal non invasif de la trisomie 21 ou ADNlc

Il est actuellement possible de réaliser un dépistage de la trisomie 21 à partir d'une prise de sang maternel en analysant l'ADN fœtal libre circulant présent dans le plasma maternel. Les techniques de séquençage massif parallèle permettent de détecter la faible surreprésentation des séquences d'ADN du chromosome 21 issues de l'ADN fœtal circulant au sein de l'ADN maternel circulant majoritaire (ADNlc). Les valeurs prédictives positive et négative, la sensibilité et la spécificité de cette méthode de dépistage sont excellentes, bien supérieures à celle du dépistage combiné de la trisomie 21. Un DPNI est recommandé lorsque le risque de trisomie 21 estimé par dépistage combiné de la trisomie 21 du 1^{er} trimestre est compris entre 1/51 et 1/1000, ou encore en cas d'antécédent de grossesse ou d'enfant avec trisomie 21, ou de translocation robertsonienne parentale impliquant le chromosome 21. En cas de dépistage positif de trisomie 21 par DPNI, il est obligatoire de confirmer ce résultat par un diagnostic prénatal avec FISH et caryotype fœtal. Une amniocentèse précoce est préférable à une biopsie de trophoblaste, car le caryotype sera établi à partir des cellules fœtales et non placentaires, et permettra donc de s'affranchir d'une éventuelle trisomie 21 confinée au placenta. Les excellentes performances de ce dépistage ont contribué à augmenter le nombre de trisomie 21 dépistées sans augmenter le risque de fausses couches

liées au geste invasif du DPN. Cette méthode permet aussi le dépistage des trisomies 13 et 18. Une extension récente à la détection des autres aneuploïdies ainsi qu'aux délétions et duplications d'une taille supérieure à 7 Mb peut également être proposée. Certains pays d'Europe proposent désormais ce dépistage non invasif systématiquement en première intention, à la place du dépistage combiné avec les marqueurs sériques.

Antécédents familiaux

Antécédent familial d'anomalie chromosomique

Anomalie chromosomique parentale

Un couple dont l'un des deux membres est porteur d'une anomalie chromosomique à l'état équilibré peut être à risque de transmettre l'anomalie à un enfant à l'état déséquilibré. Le risque dépendra du type d'anomalie chromosomique, des chromosomes impliqués et du parent porteur. Ainsi, le risque sera différent selon qu'il s'agit d'une inversion chromosomique, ou d'une translocation robertsonienne ou réciproque. Une trisomie 21 peut résulter du déséquilibre d'une translocation robertsonienne parentale équilibrée impliquant un chromosome 21. Dans le cas d'une translocation robertsonienne entre un chromosome 14 et un chromosome 21 portée par la mère à l'état équilibré, le risque de trisomie 21 est d'environ 15 %. Ce risque justifie de proposer au couple un DPN pour FISH et caryotype fœtal.

Antécédent d'enfant avec une anomalie chromosomique de novo

Le diagnostic d'une anomalie chromosomique *de novo* chez un enfant ou un fœtus est généralement associé à un faible risque de récurrence. Cet antécédent peut cependant conduire à la réalisation d'un DPN à la demande du couple afin d'éliminer tout risque lié à cet antécédent, en particulier en raison d'une mosaïque germinale parentale. Ce DPN est aussi discuté en cas d'antécédent de trisomie 21 libre et homogène chez un enfant ou un fœtus d'une précédente grossesse. Le risque de récurrence est estimé à 1 % et corrélé à l'âge maternel.

Antécédent familial de maladie monogénique

Un couple à risque d'avoir un enfant atteint d'une maladie monogénique grave justifie la réalisation d'un DPN invasif par technique de génétique moléculaire ciblée sur un gène.

Les situations les plus fréquemment rencontrées sont :

- l'un des deux parents est atteint d'une maladie autosomique dominante et a un risque sur deux de transmettre la maladie;
- les parents sont sains, mais porteurs à l'état hétérozygote d'un variant pathogène pour une maladie autosomique récessive. Le couple a un risque sur quatre d'avoir un enfant atteint;
- la femme est conductrice saine d'une maladie récessive liée à l'X. Un garçon sur deux sera atteint de la maladie, tandis que toutes les filles seront saines et une sur deux sera conductrice.

Un diagnostic non invasif peut être proposé dans certaines situations.

Antécédent familial de malformation congénitale

Un antécédent familial de malformation congénitale, sans diagnostic génétique établi chez le cas index, peut conférer un risque de récurrence de cette malformation supérieur à la population générale et, ainsi, peut justifier un suivi prénatal par échographie. Les principales malformations sont cardiaques (les plus fréquentes, environ 1 % des naissances), cérébrales, rénales ou squelettiques. Par exemple, un couple ayant un enfant avec malformation cardiaque isolée sans gène causal identifié a un risque supérieur à la population générale d'avoir un second enfant également atteint d'une malformation cardiaque (risque multiplié par deux ou trois, donc de 2 % à 3 %). Ainsi, devant ce risque de récurrence, une échographie cardiaque fœtale peut être réalisée par un cardiopédiatre à partir de 17-18 SA. L'échographie morphologique réalisée à 22 SA sera aussi particulièrement importante. Une attention particulière est portée à l'organe potentiellement malformé et justifie souvent le recours à un spécialiste de cet organe.

En parallèle, le diagnostic génétique biologique du cas index doit être encouragé par des techniques performantes incluant l'analyse chromosomique sur puces à ADN, le séquençage d'exome, voire le séquençage de génome selon la liste des préindications du Plan France Médecine génomique 2025 (PFMG 2025).

Antécédent familial de déficience intellectuelle

Un couple dont la femme est enceinte ayant un précédent enfant ou un apparenté avec déficience intellectuelle peut être adressé pour DPN. Actuellement, une recherche du syndrome d'X fragile, une analyse chromosomique par puce à ADN, un séquençage d'exome voire de génome en trio sont

recommandés chez tout patient avec déficience intellectuelle non syndromique. En cas d'anomalie identifiée chez le cas index, celle-ci peut être recherchée chez la femme enceinte ou le fœtus. Si cette exploration n'est pas possible chez le cas index, on proposera une recherche de prémutation X fragile sur prélèvement sanguin de la femme enceinte.

Signes d'appel échographiques fœtaux

La surveillance échographique systématique de la grossesse peut mener à l'identification d'anomalies échographiques incluant des malformations fœtales, des anomalies des annexes ou des signes échographiques mineurs. La réalisation d'un DPN est systématiquement discutée en CPDPN, y compris pour déterminer quels examens génétiques biologiques seront réalisés; une analyse chromosomique sur puces à ADN est actuellement recommandée en remplacement du caryotype fœtal. L'analyse sur puce à ADN permet la détection d'un déséquilibre chromosomique, microdélétion et/ou microduplication. L'analyse des gènes présents dans le fragment délété ou dupliqué aide à établir un pronostic fœtal. Le séquençage d'exome fœtal est moins systématique; il est proposé selon le signe d'appel échographique détecté et selon que ce signe est isolé ou associé à un ou plusieurs autres. Lorsque l'exome fœtal est réalisé, il est recommandé de séquencer en parallèle les exomes parentaux afin de faciliter l'interprétation des nombreux variants génétiques détectés (exome en trio).

Difficultés du diagnostic prénatal

Contamination maternelle

Le prélèvement fœtal peut être contaminé par des cellules maternelles pouvant fausser le résultat du diagnostic (faux positifs ou faux négatifs, fausses mosaïques), et ce quelle que soit la technique utilisée (ACPA, exome, caryotype, PCR quantitative, MLPA, etc.).

Lors d'un DPN avec des techniques reposant sur l'extraction d'ADN fœtal, il est donc conseillé d'effectuer à titre systématique une recherche de contamination maternelle à l'aide de marqueurs microsatellites polymorphes (*short tandem repeat* [STR]) en comparant le profil de marqueurs de l'embryon ou du fœtus avec celui de la mère.

Dans le contexte particulier d'un caryotype prénatal, en cas d'identification de deux populations cellulaires, l'une XX et l'autre XY, la première explication à envisager est une

contamination maternelle. De même, lorsque les deux populations cellulaires sont XX, par exemple, l'une 47,XX,+21 et l'autre 46,XX, il peut s'agir d'une contamination maternelle ou d'une vraie trisomie 21 en mosaïque. Dans ces situations, une recherche de contamination maternelle à l'aide de marqueurs microsatellites polymorphes est aussi à réaliser.

Mosaïcisme

En cas de découverte d'une mosaïque lors d'un DPN, le phénotype résultant de la mosaïque est souvent difficile à prédire et peut rendre le conseil génétique particulièrement délicat. Une nouvelle ponction, éventuellement d'un autre tissu, peut être discutée, sans toutefois garantir une réponse définitive. Quelle que soit la décision prise par les parents, il est important de réaliser le caryotype sur plusieurs tissus (sang, peau, placenta) après la naissance ou l'IMG pour interpréter les résultats obtenus en prénatal, de façon à donner un conseil génétique pertinent lors d'une prochaine grossesse.

Dans le cadre d'une technique nécessitant une étape de culture préalable, la mosaïque peut être la résultante d'un artéfact de culture. Habituellement, plusieurs cultures indépendantes sont réalisées pour identifier ce problème rapidement. Si la mosaïque est présente sur une seule culture, il s'agit probablement d'un artéfact de culture et non d'un mosaïcisme fœtal vrai.

Dans le cadre des biopsies de trophoblastes, l'examen avant (direct) et après culture peut révéler une mosaïque confinée au placenta. Dans ce cas, la mosaïque est limitée à une portion du placenta. L'anomalie chromosomique apparaît au cours d'une division cellulaire mitotique au moment de la formation du placenta et n'est pas présente chez le fœtus. Un prélèvement de liquide amniotique est à discuter dans cette situation.

Découverte d'un remaniement chromosomique en apparence équilibré ou d'un marqueur surnuméraire

Lors de la réalisation d'un caryotype prénatal, l'examen peut mettre en évidence un remaniement chromosomique en apparence équilibré, tel qu'une inversion ou une translocation réciproque, ou bien la présence d'un marqueur surnuméraire (c'est-à-dire d'un chromosome supplémentaire de petite taille dont l'origine ne peut pas être précisée au caryotype). Si l'analyse parentale indique que ce remaniement ou le marqueur chromosomique est présent chez l'un des parents, et

sans signe d'appel échographique, ceux-ci peuvent être rassurés; il est très probable que ce remaniement ait été transmis à l'identique et soit sans conséquence pour le fœtus. En revanche, si le remaniement ou le marqueur est absent chez les parents, c'est-à-dire *de novo*, il existe un risque que le fœtus présente une ou des malformations et, par la suite, une déficience intellectuelle. Dans ce contexte, il est recommandé de réaliser une ACPA afin de préciser un éventuel déséquilibre (délétion ou duplication) au niveau des points de cassure du remaniement, ou pour mieux caractériser l'origine et la composition du marqueur (hétérochromatine ou euchromatine). Le pronostic peut être précisé dans une certaine mesure par les gènes impliqués, le nombre de gènes et la présence ou non de signes d'appel échographiques.

Découverte de variants de signification incertaine (VSI)

Il s'agit de variants chromosomiques identifiés en ACPA (CNV) ou de variants nucléotidiques identifiés en exome (SNV) pour lesquels l'interprétation de pathogénicité n'est pas évidente et ne donne pas un diagnostic certain pour le fœtus. Ces VSI ne sont, en règle générale, pas rendus dans le cadre du diagnostic prénatal. L'étude parentale peut parfois aider à reclasser ces VSI en bénins ou pathogènes.

Données incidentes

Dans le cadre d'un caryotype prénatal, il arrive que le fœtus ne soit pas atteint d'une anomalie chromosomique (par exemple la trisomie 21), mais qu'une autre anomalie chromosomique sans rapport avec l'indication initiale soit identifiée. Il est essentiel que les couples soient informés de cette éventualité au moment de la signature du consentement avant le prélèvement. Cette découverte fortuite intéresse le plus souvent un gonosome. Le pronostic de certaines dysgonosomies est difficile à établir, car les capacités cognitives varient d'un sujet à l'autre. Les principales dysgonosomies détectées de façon fortuite en prénatal sont les suivantes : 47,XXY, 47,XXX et 47,XYY; elles ne sont pas associées à une déficience intellectuelle. Un conseil génétique est nécessaire dans ces situations.

L'exome fœtal peut aussi donner lieu à la découverte de données incidentes ou secondaires correspondant par exemple à des variants pathogènes dans des gènes de prédisposition à des cancers ou à des maladies cardiaques héréditaires (gènes actionnables). Le consentement écrit du couple à connaître ces données doit être recherché en amont du DPN.

Interruption médicale de grossesse (IMG)

Les possibilités de recours à une IMG dépendent de la législation en vigueur de chaque pays. En France, un couple peut y avoir recours jusqu'au terme de la grossesse lorsqu'il existe une forte probabilité que l'enfant à naître soit atteint d'une maladie d'une particulière gravité et incurable au moment du diagnostic (causes fœtales). Il existe également des demandes d'IMG pour causes maternelles. La demande d'IMG doit être formulée par le couple et doit être validée par un CPDPN quel que soit le terme de la grossesse. Selon le terme de la grossesse auquel l'autorisation d'IMG a été obtenue, un curetage par aspiration ou le déclenchement d'un accouchement sera pratiqué.

Diagnostic préimplantatoire

Le DPI consiste à réaliser un diagnostic génétique (chromosomique ou moléculaire) à partir de cellules prélevées (biopsie) sur des embryons obtenus par fécondation in vitro (FIV). À l'instar du DPN, le DPI est proposé aux couples ayant une forte probabilité de donner naissance à un enfant atteint d'une maladie génétique d'une particulière gravité reconnue comme incurable au moment du diagnostic. Cette notion sous-entend que le DPI nécessite l'identification au préalable chez l'un des parents (ou les deux dans le cas d'une maladie autosomique récessive) des anomalies génétiques en cause. Dans le cadre particulier des pathologies à révélation tardive (par exemple chorée de Huntington), ce prérequis peut être dans certains cas restreint aux ascendants immédiats si les parents ne souhaitent pas connaître leur statut mutationnel (DPI d'exclusion). Le DPI se positionne comme une alternative au DPN; la maladie génétique est recherchée sur les embryons issus de la procédure de FIV et non chez le fœtus, et permet de s'affranchir d'un éventuel recours à l'IMG. La maladie génétique a pu être découverte lors de la naissance d'un enfant atteint, au cours d'une grossesse ou parfois à l'occasion d'un bilan d'infertilité (par exemple translocations équilibrées).

L'activité de DPI est encadrée par la loi (article R. 2131 du Code de la santé publique en particulier). Celle-ci précise les éléments suivants :

- la réalisation d'un diagnostic biologique à partir de cellules prélevées sur l'embryon in vitro ne peut intervenir que si les patients remplissent les conditions nécessaires à la mise en œuvre d'une assistance médicale à la procréation ou AMP (couples composés d'un homme et d'une femme, couples de femmes et femmes célibataires, vivants,

en âge de procréer). En France, l'AMP est régie par la loi de bioéthique de 2021 qui précise que celle-ci est destinée à répondre à un projet parental. Tout couple formé d'un homme et d'une femme ou de deux femmes ou toute femme non mariée ont accès à l'AMP après les entretiens particuliers des demandeurs avec les membres de l'équipe médicale clinico-biologique pluridisciplinaire effectués selon les modalités prévues à l'article L. 2141-10;

- l'indication de recourir au DPI fait l'objet d'une attestation établie après concertation au sein d'un CPDPN. Le couple est informé que seule la pathologie liée à l'anomalie génétique parentale susceptible d'être transmise peut être recherchée chez l'embryon au cours des analyses conduisant à ce diagnostic. Par exemple, lorsqu'un DPI pour mucoviscidose est réalisé, seule cette maladie est recherchée; la loi interdit toute autre analyse, y compris la recherche d'une trisomie 21;
- le DPI est pratiqué exclusivement dans les centres autorisés par des praticiens agréés pour cette activité. Il en existe cinq en France à ce jour : Paris (Necker-Clamart), Strasbourg, Montpellier, Nantes et Grenoble.

Indications du diagnostic préimplantatoire

Trois types d'indications principales relèvent du DPI : le DPI chromosomique, le DPI moléculaire et le DPI associé au typage HLA.

Indications du diagnostic préimplantatoire chromosomique

Les deux principaux types de remaniements cytogénétiques conduisant à une prise en charge en DPI chromosomique sont les translocations réciproques et robertsoniennes. La translocation robertsonienne entre les chromosomes 13 et 14 est la plus fréquente chez l'homme et la première indication de DPI chromosomique. D'autres remaniements de structure parentaux, équilibrés ou non, comme les inversions péricentriques, insertions, microdélétions ou les grandes microduplications peuvent également faire l'objet d'un DPI chromosomique.

Indications du diagnostic préimplantatoire moléculaire

Toute maladie monogénique ayant une forte probabilité d'être d'une particulière gravité et incurable au moment du diagnostic peut être éligible au DPI moléculaire. Les plus fréquemment prises en charge sont la mucoviscidose, la myotonie de Steinert, la myopathie de Duchenne, le syndrome

de l'X fragile, la chorée de Huntington. De la même manière que pour le DPN, il n'existe pas de liste définie de maladie justifiant un DPI moléculaire; le nombre de maladies prises en charge évolue avec le temps. La liste mise à jour des pathologies prises en charge dans les centres de DPI français peut être trouvée a posteriori sur le site Internet de l'Agence de la biomédecine.

Diagnostic préimplantatoire associé au typage HLA (DPI-HLA)

Le DPI, associé au typage HLA, a pour objectif de permettre la conception d'un enfant indemne de la maladie génétique familiale qui a atteint son aîné(e), et susceptible de soigner cet(te) aîné(e) malade de façon définitive grâce aux cellules souches du sang placentaire prélevé dans le cordon ombilical ou, plus tard, de la moelle osseuse. Cette procédure est également appelée « bébé du double espoir » ou improprement « bébé médicament ». Plusieurs maladies monogéniques relèvent de cette procédure, souvent des maladies hématologiques, par exemple l'anémie de Fanconi ou une thalassémie majeure. La finalité du DPI étant d'obtenir un enfant indemne de la maladie génétique familiale, la possibilité de permettre une greffe de cordon ombilical ou de moelle osseuse est envisagée, mais n'est pas une condition à la réalisation d'un DPI-HLA. Ainsi, dans le cas où seuls des embryons indemnes de la maladie familiale seraient transférables, mais qu'aucun ne serait également HLA compatible, la procédure prévoit le transfert d'un embryon indemne de la maladie. Dans ce cas, il ne pourra pas être réalisé de greffe de sang de cordon à l'aîné.

On pourrait enfin mentionner ici une dernière indication du DPI, le diagnostic de sexe dans le cadre d'une maladie récessive liée à l'X. Dans ces cas, seuls les embryons féminins seront transférés, car ceux-ci seront soit non porteurs du variant pathogène, soit porteurs, mais au phénotype normal (conducteur). Cette indication a presque disparu en raison de questions éthiques car, d'une part, des embryons masculins potentiellement sains seront considérés comme non transférables et, d'autre part, la cause moléculaire de la maladie génétique familiale est aujourd'hui identifiée dans la très grande majorité des cas, permettant un DPI moléculaire spécifique de l'affection. Ce diagnostic de sexe par DPI peut encore s'envisager dans certains cas particuliers, par exemple les épilepsies de la femme dues à des variants pathogènes dans le gène *PCDH19*. Dans cette pathologie, les hommes porteurs ne sont pas affectés, mais toutes leurs filles mutées sont atteintes.

Techniques de diagnostic préimplantatoire

Procédure de fécondation in vitro

Après stimulation ovarienne, les ovaires de la femme demandeuse sont ponctionnés de façon à obtenir le plus d'ovocytes possibles. Chaque ovocyte est ensuite fécondé avec un spermatozoïde de son conjoint. Cette fécondation se fait par injection intracytoplasmique du spermatozoïde (*intracytoplasmic sperm injection* [ICSI]) afin de limiter le risque de contamination. Au 3^e jour de développement embryonnaire, chaque embryon est constitué de huit cellules ou blastomères en moyenne. Une (ou deux) cellule(s) par embryon est (sont) biopsiée(s) pour permettre le diagnostic génétique. Depuis peu, des biopsies de cellules du trophoctoderme au stade blastocyste (J5-J6) sont réalisées. Ces biopsies sont moins délétères pour l'embryon que les biopsies à J3 et présentent l'avantage de pouvoir recueillir entre cinq et dix cellules embryonnaires, facilitant ainsi l'analyse. À l'issue de cette analyse, un (ou parfois deux) embryon indemne de la maladie génétique familiale est transféré dans l'utérus.

Méthodes d'analyse génétique du diagnostic préimplantatoire

Méthodes d'analyse génétique du diagnostic préimplantatoire moléculaire

Diagnostic indirect et diagnostic direct

Dans la mesure où le DPI moléculaire en France n'est autorisé que pour la maladie pour laquelle le couple est à risque, il repose la plupart du temps sur des méthodes de PCR ciblées de type analyse de fragments. L'utilisation d'un panel de marqueurs microsatellites polymorphes (*short tandem repeats* [STR]) permet la réalisation d'un diagnostic indirect (figure 15.8; voir chapitre 10). Ce diagnostic indirect nécessite de disposer de prélèvements du couple et d'apparentés (un enfant du couple ou bien les parents du couple) afin de reconstituer les haplotypes de la région génomique contenant le gène muté dans une famille donnée. Une autre technique, reposant également sur du diagnostic indirect, fondée sur l'analyse de marqueurs génétiques de type SNP regroupés sur une unique puce à ADN et répartis sur tout le génome humain est aussi utilisée (*karyomapping*).

Lorsque le (les) variant(s) pathogène(s) familial(aux) est (sont) identifié(s), un diagnostic direct, c'est-à-dire

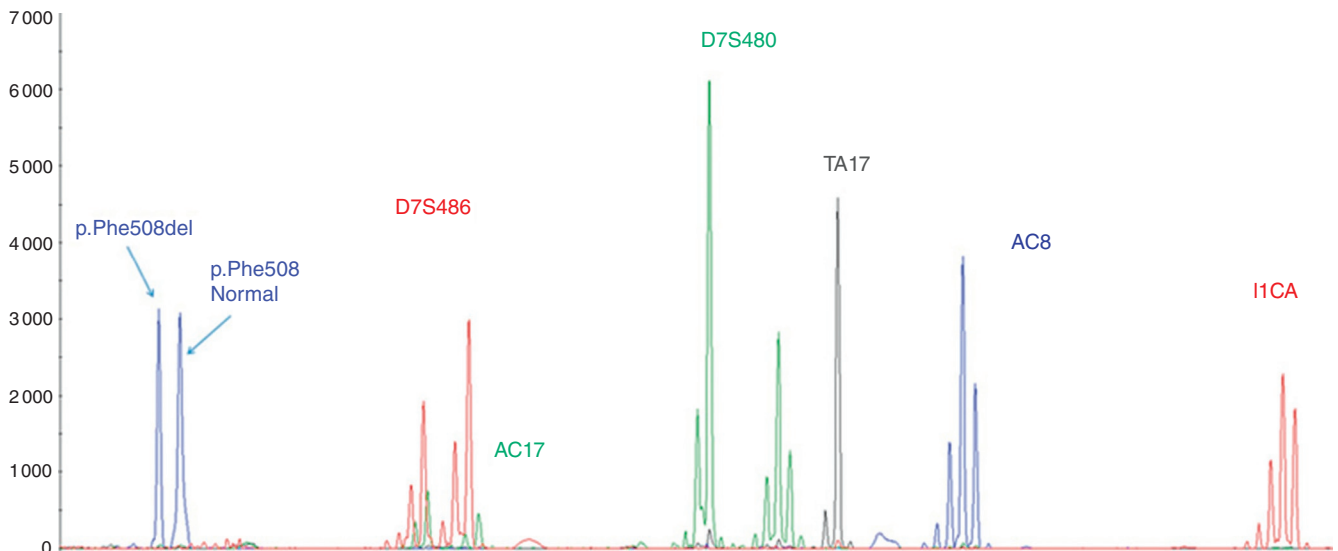


Figure 15.8

Méthodes directe et indirecte d'un diagnostic moléculaire préimplantatoire pour mucoviscidose chez un couple dont chaque membre est hétérozygote pour un variant pathogène p.Phe508del.

Le diagnostic indirect est fondé sur l'analyse de marqueurs génétiques polymorphes (STR). Dans cet exemple, six marqueurs génétiques polymorphes sont utilisés (D7S486, AC17, D7S480, TA17, AC8, I1CA). Le profil indique que cette cellule embryonnaire est porteuse d'un variant pathogène p.Phe508del, mais qu'un allèle normal (p.Phe508 Normal) est également présent. Cet embryon est hétérozygote pour la mucoviscidose et donc non atteint de la mucoviscidose.

la détection du variant pathogène lui-même, peut compléter le diagnostic indirect. Selon le type de variant pathogène, la technique utilisée peut être une analyse de fragment, ou la méthode de mini-séquençage. La méthode de séquençage Sanger n'est habituellement pas utilisée sur cellule unique en DPI (voir figure 15.8).

Difficultés du DPI moléculaire

Le DPI moléculaire nécessite une mise au point propre à chaque famille. Cette mise au point est une étape cruciale pour permettre un diagnostic le plus fiable possible. Cependant, malgré toutes les précautions prises, la fiabilité du DPI n'est pas de 100 %. Le généticien doit expliquer les limites du DPI et discuter un possible DPN sur la grossesse obtenue après le DPI avant de débiter la procédure de DPI.

Risque de perte d'un allèle (*allele drop-out*)

Le fait d'amplifier une seule cellule limite la fiabilité de l'analyse génétique du DPI moléculaire. En effet, les premiers cycles de PCR peuvent conduire à la non-amplification d'un des deux allèles (*allele drop-out*). Cette perte d'un des deux allèles peut concerner un marqueur microsatellite polymorphe ou un variant pathogène. Cette difficulté technique explique qu'un diagnostic indirect avec au moins un marqueur polymorphe de chaque côté du variant pathogène et à moins de 1 Mb de celui-ci soit nécessaire. Dans la mesure du possible, il est souhaitable d'utiliser plusieurs

marqueurs de chaque côté du variant. Le risque de perte d'un allèle explique que le DPI ne peut pas être fondé sur la seule détection du variant pathogène en diagnostic direct (figure 15.9).

Risque de contamination

La présence de produits de PCR amplifiés au fil des mois ou années précédentes représente le principal risque de contamination. De multiples précautions sont prises pour limiter ce risque.

Limite de l'informativité des marqueurs polymorphes

Le diagnostic indirect est fondé sur l'informativité des marqueurs polymorphes des différentes personnes de la famille étudiée. Cette informativité pour une famille donnée peut être insuffisante pour permettre un diagnostic fiable et conduire à récuser un DPI.

Méthodes d'analyse génétique du DPI chromosomique

En France, la technique de DPI chromosomique fait appel à la FISH interphasique. Dans le cas d'une translocation robertsonienne, deux sondes au minimum, marquées de deux couleurs différentes, sont nécessaires pour distinguer les embryons équilibrés des embryons déséquilibrés selon différents modes de ségrégation. L'analyse FISH étant faite en interphase, il n'est pas possible de distinguer un embryon porteur de la translocation à l'état équilibré d'un embryon

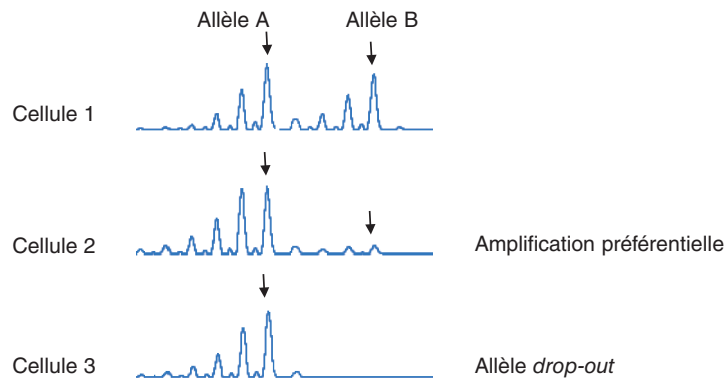


Figure 15.9

Risque d'allèle *drop-out* lors de l'amplification par PCR de l'ADN d'une cellule isolée.

Résultat de l'amplification par PCR d'un marqueur microsatellite réalisée sur trois lymphocytes isolés à partir d'une prise de sang d'un patient hétérozygote pour les allèles A et B. Dans la première cellule, il y a eu amplification des deux allèles A et B ; dans la deuxième cellule, il y a une amplification préférentielle de l'allèle A, et dans la troisième cellule, seul l'allèle A a été amplifié.

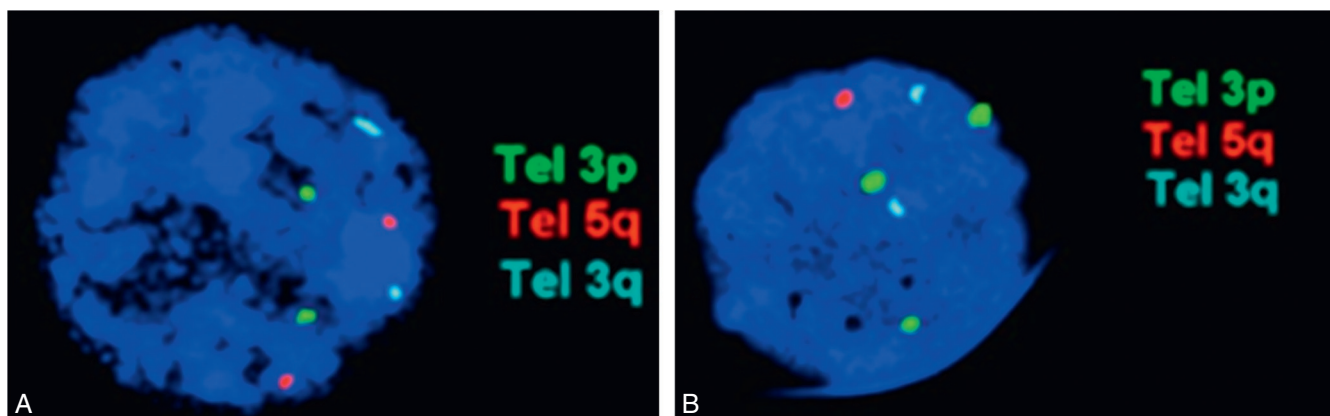


Figure 15.10

Image d'hybridation in situ en fluorescence (FISH) interphasique obtenue sur blastomère.

Le père est porteur d'une translocation réciproque 46, XY, t(3;5)(p14;q12). Les sondes subtélomériques 3p (marquées d'un fluorochrome vert), 3q (en bleu) et 5q (en rouge) permettent de distinguer les cellules équilibrées pour la translocation des cellules déséquilibrées. **A. Panel A :** l'image indique deux signaux verts, deux signaux bleus et deux signaux rouges correspondant à un blastomère équilibré pour la translocation. **B. Panel B :** l'image indique trois signaux verts, deux signaux bleus et un seul signal rouge correspondant à un blastomère déséquilibré. L'embryon est porteur d'une trisomie 3p associée à une monosomie 5q.

non porteur de la translocation. Dans le cas d'une translocation réciproque, trois sondes au minimum, marquées de trois couleurs différentes, sont nécessaires (figure 15.10). Dans certains cas avec des remaniements chromosomiques plus complexes (par exemple insertions, translocations multiples), des mélanges de quatre ou cinq sondes FISH peuvent être nécessaires.

Une limite du DPI cytogénétique est la présence d'une mosaïque chromosomique. La ou les cellules analysées peuvent avoir une constitution chromosomique normale, tandis que les autres cellules embryonnaires, non testées, peuvent être anormales.

À l'étranger, des techniques plus récentes comme l'ACPA ou le séquençage haut débit sont utilisées pour le diagnostic des anomalies chromosomiques embryonnaires. Ces techniques présentent l'avantage de ne pas nécessiter de mises au point spécifiques en amont et font preuve d'une grande sensibilité. Cependant, ces approches pangénomiques permettent aussi de détecter des anomalies chromosomiques sur des chromosomes autres que ceux impliqués dans le remaniement parental. Cette pratique, appelée diagnostic préimplantatoire des aneuploïdies (DPI-A), est aujourd'hui interdite en France quelle que soit l'indication.

ENTRAÎNEMENT 15 QCM

QCM 1

Concernant le diagnostic prénatal (DPN) :

- A. La médecine fœtale inclut l'évaluation pronostique et éventuellement le traitement d'affections graves
- B. Une IMG peut être demandée uniquement avant 24 SA
- C. Un consentement écrit est requis avant toute analyse génétique prénatale
- D. Les CPDPN se réunissent habituellement une fois par an
- E. Les CPDPN ont pour mission de confirmer les indications et de délivrer des avis diagnostiques et pronostiques.

QCM 2

Concernant la clarté nucale :

- A. Elle correspond à une image liquidienne rétronucale
- B. Elle doit être mesurée entre 11 SA et 13 SA + 6 jours
- C. Une clarté nucale fine est pathologique
- D. Son interprétation dépend de la longueur craniocaudale embryonnaire
- E. Une épaisseur excessive peut évoquer une anomalie chromosomique

QCM 3

Concernant l'échographie T2/T3 et l'orientation génétique :

- A. Une atrésie duodénale peut évoquer une trisomie 21
- B. Un retard de croissance intra-utérin (RCIU) sévère inexpliqué peut conduire à proposer une ACPA
- C. L'IRM fœtale est réalisée systématiquement à 22 SA
- D. Au 3^e trimestre, une analyse génétique doit si possible être réalisée avant culture pour un résultat rapide
- E. La microdélétion 4p16.3 est associée au syndrome de Wolf-Hirschhorn

QCM 4

Concernant l'amniocentèse :

- A. Elle est réalisée à partir de 16 SA en général
- B. Son risque de fausse couche est estimé à 0,1 %
- C. Elle permet le dosage de l' α -fœtoprotéine dans le surnageant
- D. Elle est contre-indiquée au 3^e trimestre
- E. Une FISH interphasique rapide peut être réalisée sur cellules non cultivées

QCM 5

Concernant les techniques non invasives :

- A. Le cfDNA provient principalement de cellules trophoblastiques en apoptose

- B. La fraction fœtale moyenne en fin de 1^{er} trimestre est d'environ 10 %
- C. La fraction fœtale est indépendante de l'obésité maternelle
- D. Le sexe fœtal peut être déterminé dès 6 SA par PCR ciblant le chromosome Y
- E. Le cfDNA persiste plusieurs mois après l'accouchement

QCM 6

Concernant le dépistage de la trisomie 21 :

- A. Le dépistage combiné du 1^{er} trimestre inclut clarté nucale, âge maternel et β -hCG libre + PAPP-A
- B. En cas de trisomie 21, la β -hCG libre est souvent augmentée et la PAPP-A diminuée
- C. Un risque $\geq 1/50$ conduit à recommander un prélèvement invasif
- D. Un dépistage prénatal non invasif (DPNI) positif ne nécessite pas de confirmation invasive
- E. Le DPNI peut aussi dépister les trisomies 13 et 18

QCM 7

Concernant l'ACPA, l'exome et les difficultés d'interprétation :

- A. L'ACPA détecte les microdélétions et microduplications non visibles au caryotype
- B. Le caryotype est la seule technique permettant d'identifier des anomalies chromosomiques équilibrées
- C. Les variants de signification incertaine (VSI) sont systématiquement rendus en DPN
- D. L'étude parentale peut aider à reclasser un VSI
- E. Les CNV à pénétrance incomplète sont toujours interprétables sans difficulté

QCM 8

Concernant le diagnostic préimplantatoire (DPI) moléculaire et les difficultés techniques :

- A. Le DPI nécessite une mise au point spécifique pour chaque famille
- B. La fiabilité du DPI est de 100 % si le variant est identifié
- C. Le risque d'*allele drop-out* correspond à la non-amplification d'un des deux allèles lors des premiers cycles de PCR
- D. Le diagnostic indirect repose sur l'analyse de marqueurs polymorphes STR
- E. Le DPI-A (dépistage des aneuploïdies embryonnaires pan-génomique) est autorisé en France