

# Lignes directrices canadiennes sur le diagnostic prénatal

## INDICATIONS GÉNÉTIQUES POUR UN DIAGNOSTIC PRÉNATAL

*Ces lignes directrices sur le diagnostic prénatal ont été préparées par le Comité du diagnostic prénatal du Collège canadien des généticiens médicaux (CCGM) et par le Comité de génétique de la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada (SOGC) et elles ont été approuvées par le Conseil d'administration du CCGM et le Comité exécutif et le Conseil de la SOGC. Elles constituent une mise à jour des lignes directrices publiées antérieurement (Collège canadien des généticiens médicaux et Société des obstétriciens et gynécologues du Canada, 1993). Elles seront aussi accessibles sur Internet à l'adresse : [www.sogc.org](http://www.sogc.org) où elles seront mises à jour régulièrement.*

### AUTEURS PRINCIPAUX

B.N. Chodirker, MD, FRCPC, Winnipeg (Man.)  
 C. Cadrin, MD, FRCSC, Montréal (Qc)  
 G.A.L. Davies, MD, FRCSC, Kingston (Ont.)  
 A. M. Summers, MD, FRCPC, North York (Ont.)  
 R.D. Wilson, MD, FRCSC, Vancouver (C.-B.)  
 E.J.T. Winsor, PhD, Toronto (Ont.)  
 D. Young, MD, FRCSC, Halifax (N.-É.)

### MEMBRES DU COMITÉ DE GÉNÉTIQUE DE LA SOGC

C. Cadrin (présidente), MD, FRCSC, Montréal (Qc)  
 B.N. Chodirker, MD, FRCPC, Winnipeg (Man.)  
 G.A.L. Davies, MD, FRCSC, Kingston (Ont.)  
 J. Johnson, MD, FRCSC, Toronto (Ont.)  
 G.J. Reid, MD, FRCSC, Winnipeg (Man.)  
 D. Shaw, MD, FRCSC, Vancouver (C.-B.)  
 R.D. Wilson, MD, FRCSC, Vancouver (C.-B.)  
 D.C. Young, MD, FRCSC, Halifax (N.-É.)

### MEMBRES DU COMITÉ DE DIAGNOSTIC PRÉNATAL DU CCGM

B.N. Chodirker (président), MD, FRCPC, Winnipeg (Man.)  
 F. P. Bernier, MD, FRCPC, Calgary (Alb.)  
 C. Cadrin, MD, FRCSC, Montréal (Qc)  
 N. Carson, PhD, FCCMG, Ottawa (Ont.)  
 R. Carter, PhD, FCCMG, Hamilton (Ont.)  
 L. Cartier, MSc, CCGC, Montréal (Qc)  
 V. Désilets, MD, FRCSC, Montréal (Qc)  
 C. Li, MD, PhD, FCCMG, St. John's (T.-N.)  
 J. Seigel-Bartlet, MD, FRCPC, Pasadena (Cal., É.-U.)  
 A. M. Summers, MD, FRCPC, North York (Ont.)  
 E.J.T. Winsor, PhD, Toronto (Ont.)

Les directives cliniques font état des percées récentes et des progrès cliniques et scientifiques à la date de publication de celles-ci et peuvent faire l'objet de modifications. Il ne faut pas interpréter l'information qui y figure comme l'imposition d'une procédure ou d'un mode de traitement exclusifs 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 ne peut être reproduite sans une permission écrite de la SOGC.

## Résumé

Objectif : Fournir aux médecins de famille, aux obstétriciens et aux généticiens des lignes directrices et des recommandations pour le diagnostic prénatal.

Options : Ces lignes directrices s'appliquent aux techniques non effractives de dépistage (notamment, le dépistage du sérum maternel et l'échographie) et aux techniques effractives (notamment, l'amniocentèse et le prélèvement des villosités chorales).

Résultats attendus : Amélioration du diagnostic prénatal des anomalies congénitales, chromosomiques et génétiques et réduction des issues néfastes liées aux techniques des tests prénatals, notamment la perte de grossesse.

Évidence : On a passé en revue les publications médicales en langue anglaise de 1976 à 2000 et on a obtenu l'opinion d'experts en diagnostic prénatal. Le niveau d'évidence de chaque recommandation a été déterminé selon les critères du Groupe canadien sur l'examen de santé périodique.

Avantages, préjudices et coûts : Ces lignes directrices permettront aux praticiens d'avoir une meilleure compréhension des indications justifiant le recours au diagnostic prénatal ainsi que des risques et des limites des techniques actuellement utilisées.

Recommandations : L'âge maternel devrait être utilisé pour décider quelles femmes ont un risque particulier de donner naissance à un enfant ayant une anomalie chromosomique. (II-2 A) Des tests de dépistage, tels que le dépistage du sérum maternel, pourraient être utilisés pour modifier les risques liés à l'âge de la mère. (II-2 A) L'amniocentèse devrait être offerte aux femmes ayant un risque accru. (I A) Le prélèvement des villosités chorales peut être offert comme une solution de rechange à l'amniocentèse. (I A)

Validation : Ces directives cliniques constituent une mise à jour des « Lignes directrices canadiennes pour le diagnostic prénatal et les anomalies génétiques » de 1993. Les recommandations ont été revues par le Comité de diagnostic prénatal du Collège canadien des généticiens médicaux et par le Comité de génétique de la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada (SOGC) et ont reçu l'approbation du Conseil de la SOGC.

Patronage : Parrainé par le Collège canadien des généticiens médicaux et la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada.

## RISQUE ACCRU D'ANOMALIES CHROMOSOMIQUES

Au sein du système canadien de santé, on n'offre pas, normalement, un test génétique prénatal effractif à toutes les femmes. Les lignes directrices sur l'accès au test visent à tenir compte des risques génétiques qu'il comporte par rapport aux risques et aux coûts qu'entraîne cette technique. Plusieurs techniques de dépistage sont actuellement employées dans le but de savoir si un couple a un risque particulier d'avoir un enfant atteint d'un déséquilibre chromosomique.<sup>1</sup>

À l'heure actuelle, le test chromosomique de référence comprend la culture cellulaire et l'évaluation de tous les chromosomes par la méthode des bandes (généralement, la technique de marquage des bandes G), après une intervention effractive

telle que l'amniocentèse, le prélèvement de villosités chorales (PVC) ou un prélèvement du sang du fœtus. De plus, selon l'indication clinique faisant appel au test, on peut utiliser des sondes d'hybridation *in situ* en fluorescence (FISH) pour un syndrome précis en vue de la détection de microdélétions (telles que le syndrome de Di George / vélocardiofacial).

Le test d'interphase FISH visant à détecter les anomalies courantes des trisomies et des chromosomes sexuels pourrait permettre une réponse rapide quand la patiente est à un stade de grossesse relativement avancé (après la 21<sup>e</sup> semaine) ou que plusieurs anomalies congénitales ont été détectées par échographie. Dans ce cas, la patiente et le médecin doivent être informés des limites du test d'interphase ainsi que du fait que les anomalies chromosomiques structurelles et les trisomies rares ne seront pas détectées.<sup>2</sup>

Les tests prénatals se divisent en deux catégories : les tests de dépistage et les tests de diagnostic. Les tests de dépistage des anomalies chromosomiques, par exemple, comprennent l'âge de la patiente, le dépistage sérologique maternel et l'échographie. Les tests de diagnostic comprennent le PVC, l'amniocentèse et la cordocentèse.

## L'ÂGE MATERNEL

On a l'habitude de recommander à toutes les femmes qui auront 35 ans ou plus à la date prévue pour leur accouchement de passer un test prénatal effractif.<sup>3</sup> Cependant, l'âge maternel, à lui seul, est un moyen relativement peu utile pour prédire les anomalies chromosomiques fœtales. Lorsque les ressources permettent d'utiliser d'autres méthodes de dépistage, comme le dépistage sérologique maternel, une estimation du risque fondée uniquement sur l'âge maternel peut ne pas être adéquate. Par exemple, on pourrait ne pas offrir une amniocentèse à une femme de 35 ans ayant un risque calculé équivalant à celui d'une femme de 20 ans. Chaque centre devrait énoncer ses propres politiques à cet égard (voir la section suivante).

Certains centres pourraient choisir d'offrir l'amniocentèse aux jeunes femmes enceintes de jumeaux. La chance qu'une femme de 32 ans, enceinte de jumeaux de zygosité inconnue, ait au moins un enfant atteint du syndrome de Down est équivalente au risque d'une femme de 35 ans enceinte d'un fœtus unique.<sup>4</sup> Lorsqu'il s'agit d'une grossesse gémellaire, le risque d'anomalies doit être proportionné aux risques accompagnant l'intervention, qui pourraient être au moins le double de ceux de l'amniocentèse pour une grossesse unique.<sup>5</sup>

## MARQUEURS BIOCHIMIQUES (DÉPISTAGE SÉROLOGIQUE CHEZ LA MÈRE)

Certains marqueurs biochimiques du sang maternel mesurés durant le premier ou le second trimestre permettent de préciser le risque de trisomie 21 et de trisomie 18 lié à l'âge. Les marqueurs maternels le plus fréquemment utilisés sont l' $\alpha$ -foeto-protéine sérique maternelle (AFPSM), l'œstriol non conjugué

et l'hormone chorionique gonadotrope (hCG) mesurés au second trimestre.<sup>6</sup> Cette combinaison de marqueurs peut détecter environ 60 pour cent des cas de syndrome de Down fœtal, le taux faux positif étant d'environ quatre pour cent.<sup>7</sup> D'autres marqueurs sont l'inhibine A<sup>8</sup> et le fragment du noyau  $\beta$ -hCG urinaire,<sup>9</sup> aussi mesurés durant le second trimestre, ainsi que la protéine A plasmatique (PAPPA) et la  $\beta$ -hCG libre liées à la grossesse, mesurées au premier trimestre.<sup>10</sup> Certaines combinaisons de ces marqueurs et de la mesure de la clarté nucale ont été étudiées.<sup>10</sup> Quelques-unes d'entre elles semblent offrir la possibilité d'améliorer le taux de détection du syndrome de Down tout en réduisant le taux de faux positif.<sup>10,11</sup>

On peut faire un calcul informatisé des risques qui tient compte de plusieurs facteurs, tels que l'âge maternel et l'âge gestationnel, le poids, le diabète insulino-dépendant et les résultats biochimiques. Si le risque calculé dépasse la valeur-seuil choisie, on peut offrir une amniocentèse. On choisit souvent la valeur-seuil comme étant équivalente au risque lié à l'âge d'une femme de 35 ans (1 sur 385 pour les naissances à terme ou 1 sur 270 au milieu du second trimestre). Différents programmes peuvent choisir différentes valeurs-seuil selon les ressources dont ils disposent. Le dépistage des anomalies chromosomiques basé sur les marqueurs biochimiques ne devrait être envisagé que dans le cadre d'un programme où ce dépistage et le diagnostic prénatal peuvent être faits de manière approfondie et comprendre l'interprétation, l'éducation et le counseling de suivi.<sup>7</sup>

Un certain nombre d'anomalies fœtales sont liées à des taux d'œstriols sériques faibles chez la mère (v. Anomalies biochimiques et moléculaires).

## GROSSESSES ANTÉRIEURES

Fœtus avorté, mort-né, naissance vivante accompagnée de trisomie ou d'une autre anomalie chromosomique

Comme l'accouchement d'un mort-né ou d'un nouveau-né vivant atteint d'aneuploïdie comporte un risque accru de récurrence, un test génétique prénatal effractif devrait être offert lors des grossesses subséquentes.<sup>12,13</sup> On présume que ce risque accru s'applique aux couples ayant reçu un diagnostic prénatal de trisomie autosomique. Une exception serait le syndrome de Turner pour lequel le risque de récurrence n'est pas augmenté de manière importante.<sup>14</sup> L'accouchement d'un mort-né ou d'un nouveau-né vivant ayant une anomalie chromosomique structurelle *de novo* (dont les caryotypes parentaux sont normaux) n'est généralement pas associée à un risque accru de récurrence,<sup>14</sup> mais on offre un test prénatal parce qu'il y a un risque accru de mosaïcisme parental. L'avortement spontané d'un produit de la conception *de novo*, anormal sur le plan chromosomique, n'est généralement pas associé à un risque accru d'anomalies chromosomiques lors des grossesses subséquentes.<sup>15</sup> La présence d'une anomalie chromosomique à

potentiel viable, telle que la trisomie 21, pourrait être une exception.<sup>15</sup> Le caryotypage des deux partenaires est généralement recommandé pour les couples qui ont connu trois fausses couches ou plus (ou deux pertes ou plus lorsque les ressources locales le permettent).

## Réarrangement chromosomique potentiellement transmissible

Lorsque l'anomalie chromosomique de la femme enceinte ou de son partenaire est une mosaïque pour une anomalie chromosomique ou est porteuse d'un réarrangement chromosomique, il faut offrir un diagnostic prénatal. Le risque réel d'accoucher d'un enfant né avec un déséquilibre du complément chromosomique varie selon le réarrangement, le sexe du porteur et la méthode de vérification.<sup>16-18</sup> Il est toujours recommandé de tenir une consultation génétique.

Plusieurs cas de disomie monoparentale (DMP) ont été signalés chez des porteurs (l'un ou l'autre des parents ou le fœtus) de translocations robertsoniennes équilibrées ou de marqueurs surnuméraires.<sup>19</sup> S'il est établi que la DMP a un effet clinique sur les chromosomes concernés, il faut pratiquer des analyses génétiques adéquates.<sup>20</sup>

Membres de la famille, autre que le rejeton, atteints du syndrome de Down

Le fait d'être membre d'une famille où il y a déjà un cas de syndrome de Down ne constitue pas en soi une indication pour un diagnostic prénatal effractif, mais cela peut justifier une évaluation plus approfondie. La trisomie 21 habituelle compose environ 97 pour cent de tous les cas de syndrome de Down, auquel cas un test effractif n'est pas normalement indiqué. Si une analyse chromosomique de l'individu affecté ne peut pas être pratiquée, un caryotypage doit être offert si le membre de la famille affecté est un frère ou une sœur de la femme enceinte ou de son partenaire. Si l'individu affecté est un membre plus éloigné de la famille, le risque que le fœtus soit affecté n'est pas accru de manière importante par rapport au risque de l'ensemble de la population.<sup>21</sup> Si la femme enceinte ou son partenaire s'avère porteur d'une translocation chromosomique, il faut offrir un test prénatal effractif.

Lorsque la famille de l'individu compte deux membres de la famille ou plus atteints du syndrome de Down du type trisomique, il est recommandé de solliciter une consultation génétique pour envisager la possibilité d'un test prénatal.

## Anomalies liées au chromosome X

Les porteurs d'anomalies liées au chromosome X ou ceux qui en sont affectés peuvent être identifiés par des approches biochimiques ou moléculaires (v. Troubles biochimiques et moléculaires). La détermination du sexe du fœtus peut être offerte pour les cas où aucun marqueur biochimique ou moléculaire ne permet de confirmer l'état de porteur ou d'identifier un

mâle affecté. Il est recommandé de faire une analyse du PVC moléculaire ou chromosomique ou du liquide amniotique.

#### Syndrome de l'X fragile

Il n'est plus recommandé de pratiquer un test pour le syndrome de l'X fragile au moyen d'épreuves cytogénétiques. Le test moléculaire est maintenant la norme.<sup>22</sup>

Syndromes comportant une cassure chromosomique élevée ou d'autres aberrations cytogénétiques

Le diagnostic prénatal pour détecter les troubles qui suivent exige des techniques de laboratoire spéciales. Pour cette raison, il est fortement recommandé de diriger les personnes visées vers un centre génétique avant que la femme ne devienne enceinte :

- l'anémie de Fanconi
- le syndrome de Bloom
- l'ataxie-télangiectasies
- la *xeroderma pigmentosum*
- le syndrome de Robert

#### Radiations thérapeutiques

L'exposition à des radiations thérapeutiques chez les hommes est liée à une augmentation importante des anomalies chromosomiques numériques aussi bien que structurelles des spermatozoïdes, même plusieurs années après le traitement.<sup>23</sup> Il n'existe cependant pas de preuves que les ovules exposés à des radiations thérapeutiques soient affectés de façon analogue. Il est recommandé de diriger les personnes visées vers un centre génétique pour une évaluation.

#### Infécondité traitée par injection intracytoplasmique d'un spermatozoïde

Des anomalies du chromosome sexuel ont été signalées dans environ un pour cent des grossesses résultant d'une injection intracytoplasmique d'un spermatozoïde (IICS).<sup>24</sup> Pour cette raison, il est prudent d'offrir un diagnostic prénatal aux femmes devenues enceintes par IICS.

#### Syndromes de microdélétion ou de microduplication

Plusieurs syndromes de microdélétion ou de microduplication ont été identifiés : le syndrome de Di George / Shprintzen / tares cardiaques conotrunculaires (délétion 22q), le syndrome de Beckwith-Wiedeman (duplication 11p) et le syndrome Prader-Willi / Angelman (délétion 15q). Bien qu'elles soient parfois reconnues par un test cytogénétique normal, le test FISH et les études moléculaires sont généralement nécessaires au diagnostic. Les risques de récurrence pour les patients affectés ou pour les parents d'un enfant affecté dépendent du syndrome particulier et du mécanisme impliqués. Un counseling génétique est recommandé et il faut offrir un test prénatal à tous les individus ayant un risque particulier.

#### Résultats d'échographie anormaux

##### i) Anomalies fœtales majeures

Il est recommandé de faire une évaluation génétique quand des anomalies fœtales majeures sont détectées par échographie. Des anomalies chromosomiques sont souvent constatées dans de tels cas, surtout lorsqu'il y a des anomalies congénitales multiples, des anomalies du tube neural, un hygroma kystique, des malformations des membres, une omphalocèle, une sténose duodénale ou une atrésie, une ventriculomégalie importante ou des anomalies faciales,<sup>25</sup> ou en liaison avec un retard de croissance intra-utérine ou une variation du volume du liquide amniotique. Le test FISH pour une délétion 22q11 doit être envisagé s'il y a détection prénatale d'une anomalie cardiaque fœtale, surtout du type conotrunculaire.

##### ii) Marqueurs échographiques d'aneuploïdie ou d'anomalies fœtales mineures

Il a été établi statistiquement que plusieurs anomalies fœtales mineures, ou « signes discrets », sont liées à des anomalies chromosomiques fœtales. Plusieurs « signes discrets » se révélant au second trimestre peuvent indiquer un risque accru du syndrome de Down chez le fœtus : épaississement de la nuque,<sup>26</sup> pyélectasie rénale,<sup>27</sup> fémurs raccourcis,<sup>26</sup> intestins échogéniques,<sup>26</sup> foyers échogéniques du ventricule gauche,<sup>28,29</sup> augmentation de l'angle iliaque fœtal<sup>30</sup> et hypoplasie de la deuxième phalange du cinquième doigt.<sup>31</sup> Les kystes du plexus choroïde sont liés à un risque légèrement accru de trisomie 18 fœtale, mais non pas de syndrome de Down.<sup>32-34</sup> Une revue récente a indiqué qu'un résultat isolé indiquant kyste du plexus choroïde, qui n'est pas accompagné par une autre anomalie identifiée par échographie après une évaluation par un expert, augmentait le risque de base de trisomie 18 par un facteur de 7,09.<sup>35</sup> La valeur positive de prédiction d'un quelconque de ces marqueurs est faible et la valeur relative de chacun de ces « signes discrets » pour la détection ou l'exclusion d'anomalies chromosomiques fœtales est controversée.

La détermination du risque à partir d'une combinaison de l'âge maternel et de l'épaisseur de la clarté nucale du fœtus, telle que mesurée par échographie entre la 10<sup>e</sup> et la 14<sup>e</sup> semaine, dans des conditions normales, permet la détection de 72 pour cent des fœtus atteints du syndrome de Down et le taux de faux positif est d'environ cinq pour cent.<sup>36</sup>

La prédiction du risque de trisomies fœtales fondée sur des « signes discrets » doit correspondre aux critères acceptés pour un programme de dépistage et ne doit se faire que lorsque les installations permettent d'assurer un suivi adéquat. On ne sait pas exactement comment ces « signes discrets » échographiques peuvent se combiner à d'autres données, telles que l'âge maternel et les résultats du dépistage sérologique chez la mère, pour permettre une évaluation des risques. D'autres études doivent être menées à ce sujet.

Les diverses anomalies du tube neural (ATN) comprennent l'anencéphalie, le *spina-bifida*, l'encéphalocèle et les malformations vertébrales multiples. La myélordyse occulta, liée à des signes et des symptômes tels que des plaques pigmentées ou pileuses, l'incontinence vésicale ou un pied ou une jambe hypoplasique, doit être considérée comme constituant une ATN pour le calcul du risque. Le *spina-bifida occulta*, le plus souvent observé comme une indication radiologique occasionnelle de l'absence d'un ou deux arcs vertébraux, se produit chez environ cinq pour cent de l'ensemble de la population et ne doit pas être vu comme représentant un facteur de risque d'ATN.<sup>37</sup> Le risque de récurrence des ATN varie selon sa fréquence dans l'ensemble de la population ainsi que selon les antécédents familiaux, des facteurs nutritionnels tels que la carence en folates, et la prise de médicaments tels que l'acide valproïque et la carbamazépine, entre autres facteurs syndromiques et non syndromiques. En présumant qu'une certaine population a une incidence d'ATN de 1 sur 1000, le risque approximatif d'avoir un bébé atteint d'une ATN dans les circonstances suivantes est comme suit : frère ou sœur affecté, un à trois pour cent ; cousin germain affecté (enfant d'une tante maternelle), un pour cent ; cousin germain affecté n'étant pas enfant d'une tante maternelle, 0,3 pour cent ; mère prenant de l'acide valproïque, un à deux pour cent.<sup>38</sup>

Les moyens permettant de poser un diagnostic prénatal d'ATN comprennent les examens échographiques détaillés et la mesure de l'AFPSM, l' $\alpha$ -fœtoprotéine du liquide amniotique (AFPLA) et l'acétylcholinestérase du liquide amniotique (AChE). Les femmes ayant un risque accru d'avoir un enfant atteint d'ATN doivent avoir la possibilité de passer un test d'AFPSM et une échographie. L'amniocentèse doit être envisagée comme examen de suivi pour les femmes à risque si l'expérience du personnel local ou des facteurs d'ordre technique écartent la possibilité de pratiquer une évaluation échographique fiable pour dépister le *spina bifida* fœtal.

### $\alpha$ -FŒTOPROTÉINE SÉRIQUE MATERNEL

Des taux élevés d'AFPSM sont liés à un risque accru d'ATN fœtale. L'analyse de l'AFPSM entre les 15<sup>e</sup> et 18<sup>e</sup> semaines de gestation peut détecter de 71 à 92 pour cent des ATN par défaut de soudure, le taux de faux positif étant de 1,2 à 3,9 pour cent.<sup>39</sup> Les taux d'AFPSM sont donnés comme des multiples de la médiane et chaque laboratoire choisit sa propre valeur-seuil. Les valeurs-seuil les plus fréquentes vont de 2,0 à 2,5 multiples de la médiane. Ils sont ajustés pour divers facteurs, tels que l'âge gestationnel, le poids maternel, l'origine ethnique de la mère et le diabète. Il ne faut pratiquer une analyse de l'AFPSM que si les ressources permettent d'assurer un counseling et un suivi adéquats de la patiente, tels que l'évaluation échographique et un counseling additionnel. D'autres anomalies fœtales sont aussi observées en présence de taux élevés d'AFPSM : anomalies de

la paroi abdominale, problèmes cutanés et néphrose congénitale, de même que des grossesses multiples, la mort fœtale, l'hématome sous-chorial et la sous-estimation de l'âge gestationnel. Des augmentations inexplicables des taux d'AFPSM sont liées à un risque accru de retard de croissance fœtale, d'oligoamnios, de mort fœtale tardive et de prééclampsie maternelle.<sup>40,41</sup> L'amniocentèse doit être envisagée comme examen de suivi en présence d'un taux élevé d'AFPSM si l'expérience du personnel local ou des facteurs d'ordre technique écartent la possibilité de pratiquer une évaluation échographique fiable pour dépister le *spina bifida*. Quelques auteurs ont indiqué qu'un taux élevé d'AFPSM constituait un facteur de risque pour des anomalies cytogénétiques fœtales.<sup>40</sup> Les données à ce sujet sont limitées et contradictoires.<sup>41</sup> Si l'amniocentèse est pratiquée pour examiner un taux élevé d'AFPSM, il pourrait être prudent de faire des analyses cytogénétiques.

### $\alpha$ -FŒTOPROTÉINE ET ACÉTYLCHOLINESTÉRISE DU LIQUIDE AMNIOTIQUE

La mesure de l'AFPLA donne le meilleur taux de détection d'ATN si on prélève le liquide amniotique entre les 16<sup>e</sup> et 18<sup>e</sup> semaines de gestation alors qu'il est possible de détecter 99 pour cent des ATN par défaut de soudure. On peut toutefois pratiquer le test de manière fiable entre les 15<sup>e</sup> et 21<sup>e</sup> semaines de gestation. L'AFPLA peut aussi être élevée en raison d'autres conditions fœtales, telles que les anomalies de la paroi ventrale, les problèmes cutanés et la néphrose congénitale. Des mesures de l'AFPLA doivent être faites automatiquement pour tous les prélèvements du liquide amniotique faits au bon moment de la gestation, qu'il y ait ou non une indication pour le test. Le test d'AChE doit être pratiqué en présence d'un taux élevé d'AFPLA dans la mesure où ce facteur est plus précis pour les anomalies du tube neural.

### TROUBLES BIOCHIMIQUES ET MOLÉCULAIRES

On utilise le test de diagnostic prénatal pour détecter de nombreux troubles métaboliques et d'autres anomalies affectant un seul gène. Le fait qu'ils aient déjà eu un rejeton affecté ou qu'ils aient des antécédents familiaux permet d'identifier les couples à risque. On peut aussi pratiquer un test de dépistage hétérozygote. Idéalement, un couple à risque devrait être identifié avant la conception. La façon de poser un diagnostic prénatal pour les troubles biochimiques et moléculaires varie pour différentes affections. À peu d'exceptions près, il faut une évaluation génétique complète pour décider si le diagnostic prénatal doit être offert à une famille donnée. Si le diagnostic utilise l'analyse de liaison plutôt que l'analyse directe des mutations, il pourrait s'avérer nécessaire de faire un examen approfondi de la famille avant de pouvoir répondre à cette question. L'analyse de liaison dépend d'un diagnostic clinique exact chez les membres de la famille affectés et d'une connaissance précise des liens familiaux,

y compris la possibilité que le père ne soit pas le vrai père. Avant de pratiquer un diagnostic prénatal biochimique ou moléculaire, il faut établir quels tests de diagnostic conviennent, où se trouvent des laboratoires adéquats et quels sont les meilleurs tissus à prélever. Il faut tenir une consultation génétique pour toutes les familles appartenant à cette catégorie.\*

#### DÉPISTAGE DES PORTEURS

Il est recommandé de faire un dépistage de l'état d'hétérozygote ou de porteur chez les individus appartenant à des groupes qu'on sait avoir un risque particulier d'être porteurs de certaines maladies génétiques. Nous recommandons fortement de faire les tests avant que la femme ne devienne enceinte de façon à permettre un counseling génétique et à prévoir un test prénatal s'il s'avère indiqué. Lorsqu'on découvre que l'un des partenaires est porteur, l'autre partenaire doit être testé aussitôt que possible. Si la femme est porteuse, mais que l'homme ne puisse pas être testé, on peut toujours envisager la possibilité d'un diagnostic prénatal puisque le risque pour le fœtus est d'au moins un pour cent.

#### MALADIE DE TAY-SACHS

La fréquence de l'état de porteur de la maladie de Tay-Sachs est d'un sur 30 chez les Juifs ashkénazes et d'un sur 14 chez les Canadiens-français de l'Est du Québec.<sup>42,43</sup> En dehors de cette région du Québec, la fréquence est beaucoup plus basse (d'un sur 41 à un sur 98).<sup>44</sup> L'état de porteur peut se détecter en mesurant l'activité de l'hexosaminidase A sérique (Hex A). Chez les femmes enceintes, pour détecter l'état de porteur, il faut mesurer l'activité des enzymes dans les leucocytes. Si on découvre que l'un des partenaires est porteur du gène de Tay-Sachs, l'autre doit aussi avoir la possibilité de passer un test de dépistage puisque les mutations de locus peuvent aussi se trouver dans d'autres populations.

Trois mutations fournissent 98 percent des allèles causant une maladie chez les Juifs ashkénazes. Dans d'autres groupes, la base moléculaire des anomalies varie. Le dépistage est rendu difficile par la présence de mutations de pseudodéficit qui réduisent le niveau de l'activité Hex A mesurée à celui des porteurs, sans pourtant représenter un risque de maladie. Deux mutations de pseudodéficit ont été identifiées.<sup>45,46</sup> Quand on tient compte de ces mutations, la fréquence de l'état de porteur dans la population non juive tombe de un sur 167 à un sur 277,<sup>42</sup> mais elle demeure la même dans la population juive. Il est recommandé de faire une analyse des mutations basée sur l'ADN pour tous les couples à risque afin d'évaluer l'état des allèles de pseudodéficit. Le diagnostic prénatal n'est pas nécessaire si l'un ou l'autre des parents est porteur d'un allèle de pseudodéficit connu.

#### HÉMOGLOBINOPATHIES

L'hémoglobine adulte (Hb A) est faite de chaînes de 2  $\alpha$ - et 2  $\beta$ -globine ( $\alpha_2\beta_2$ ). Normalement, chaque individu a quatre gènes normaux  $\alpha$ - et 2  $\beta$ -globine. La thalassémie est causée par des mutations, soit dans le gène  $\alpha$ -globine ( $\alpha$ -thalassémie), soit dans le gène  $\beta$ -globine ( $\beta$ -thalassémie), ce qui entraîne, respectivement, soit une diminution, soit une absence, de chaînes  $\alpha$ - ou  $\beta$ -globine. Les individus qui ont hérité d'une seule mutation (les hétérozygotes), connue comme la thalassémie mineure, sont porteurs, mais ils sont asymptomatiques.

Les fœtus qui sont homozygotes pour les délétions  $\alpha^0$ -thalassémie avec une absence totale de  $\alpha$ -globine ont une hydropisie fœtale.<sup>47</sup> Les femmes qui portent de tels fœtus ont un risque accru de complications maternelles graves.<sup>48</sup> Les nouveau-nés qui sont homozygotes pour la  $\beta$ -thalassémie ( $\beta$ -thalassémie majeure) sont normaux à la naissance, mais ils souffrent le plus souvent d'une anémie grave moins d'un an après leur naissance et doivent recevoir, pendant toute leur vie, des transfusions et des injections parentérales d'un chélateur du fer, chaque soir.

D'autres mutations du gène de la globine comme l'HB E ou l'HB Lepore combinées au trait de l' $\alpha$ -thalassémie peuvent aussi causer une anémie grave.<sup>49</sup> La déranocytose (Hb S) est causée par une mutation spécifique du gène de la  $\beta$ -globine. Les porteurs de la déranocytose sont asymptomatiques.<sup>50</sup> L'homozygotie pour l'Hb S est liée à un risque accru de septicémie, d'accident cérébro-vasculaire durant l'enfance et de crises vaso-occlusives douloureuses qui entraînent des dommages multiples aux organes chez l'adulte.<sup>50</sup> D'autres mutations du gène de la globine combinées à l'Hb S peuvent aussi causer des anomalies déranocytaires graves.

Les mutations de ces hémoglobinopathies sont fréquentes chez les gens dont les ancêtres sont venus de régions où la malaria est endémique, comme l'Afrique, le bassin méditerranéen, l'Europe de l'Est, le Moyen-Orient, le sous-continent indien, l'Asie du Sud-Est et la Chine méridionale. Dans certaines populations, l'état de porteur peut atteindre 15 pour cent ou plus de la population. En pratique, on recommande de considérer tous les individus dont les ancêtres n'étaient pas « d'origine Nord-européenne » comme ayant un risque élevé.

Un taux normal d'hémoglobine n'exclut pas, à lui seul, la possibilité d'être porteur pour une hémoglobinopathie. Le test de dépistage pour la thalassémie  $\alpha$  et  $\beta$  est un faible volume corpusculaire moyen (VCM) des érythrocytes de moins de 80 fL. Si tel est le cas, il faut pratiquer des tests supplémentaires pour pouvoir poser un diagnostic formel : la ferritine sérique pour exclure la carence en fer, l'électrophorèse de l'hémoglobine et les taux d'HB A2 et d'Hb F, normalement élevés en  $\beta$ -thalassémie. Si l'on constate une inclusion de l'hémoglobine H,

\* On peut trouver une information mise à jour sur les troubles portant sur un seul gène sur le site Web « *Online Mendelian Inheritance in Man* » à l'adresse : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim> .

cela constitue une indication de mutations d' $\alpha$ -thalassémie. L'analyse de l'ADN est souvent requise pour le diagnostic des porteurs d' $\alpha$ -thalassémie. De plus, certains individus sont porteurs des mutations de thalassémie  $\alpha$  et  $\beta$ . Pour les cas difficiles, il est recommandé de consulter un hématologue ou un généticien. Le test final pour les porteurs de Hb S, C ou D est l'électrophorèse de l'hémoglobine qui devrait être offerte à tous les couples d'ascendance africaine ou antillaise. Si le VCM est de moins de 80 fL, il est nécessaire de déterminer l'Hb A2 pour détecter le trait de  $\beta$ -thalassémie. Si un couple refuse de passer les tests de porteurs ou si l'état du nouveau-né est incertain, il faut tester l'enfant aussitôt que possible pour détecter les anomalies déranocytaires. Il a été démontré qu'un diagnostic précoce et une utilisation adéquate de la pénicilline prophylactique sont efficaces pour réduire la morbidité et la mortalité.

#### FIBROSE KYSTIQUE

Le test de porteur est offert pour tester l'ADN des membres de la famille de patientes atteintes de fibrose kystique et de leur partenaire. Le test de porteur devrait aussi être offert au père et à la mère d'un fœtus dont le diagnostic échographique a révélé un intestin échogène, en tenant compte de leur origine ethnique.<sup>51</sup> Dans ce contexte, intestin échogène se réfère à un intestin ayant une échogénicité semblable à celle de l'os ou plus.<sup>51</sup> À l'heure actuelle, le test de porteur n'est pas recommandé pour l'ensemble de la population. Bien que les *National Institutes of Health* des États-Unis aient recommandé récemment de soumettre la population prénatale à un test de porteur de fibrose kystique,<sup>†</sup> le Collège canadien des généticiens médicaux ne recommande pas d'adopter cette pratique ou de la considérer comme étant une norme de la pratique, à l'heure actuelle.

J Soc Obstet Gynaecol Can 2001;23(6):532-9

#### REFERENCES

- Canadian College of Medical Geneticists, Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Canadian guidelines for prenatal diagnosis of genetic disorders: an update. J Soc Obstet Gynaecol Can 1993;15(suppl):15-39.
- Pergament E, Chen PX, Thangavelu M, Fiddler M. The clinical application of interphase FISH in prenatal diagnosis. Prenat Diagn 2000;20:215-20.
- Haddow JE, Palomaki GE, Knight GJ, Cunningham GC, Lustig LS, Boyd PA. Reducing the need for amniocentesis in women 35 years of age or older with serum markers for screening. N Engl J Med 1994;330:1114-8.
- Wilson RD, Kent NE, Johnson J, Bebbington M. Twin gestation: evidence-based outcome analysis and literature review for chromosomal aneuploidy, congenital malformations, and pregnancy loss. J Soc Obstet Gynaecol 1997;19:1189-1200.
- Fung Kee Fung K. Ultrasound surveillance of twin pregnancy II: mid-trimester to confinement. J Soc Obstet Gynaecol Can 1998;20:1303-13.
- Palomaki GE, Knight GJ, McCarthy JE, Haddow JE, Donhowe JM. Maternal serum screening for Down Syndrome in the United States: a 1995 survey. Am J Obstet Gynecol 1997;176:1046-51.
- The Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. Periodic Health Examination, 1996 update: 1. Prenatal screening for and diagnosis of Down syndrome. Can Med Assoc J 1996;154(4):465-79.
- Haddow JE, Palomaki GE, Knight GJ, Foster DL, Neveux LM. Second trimester screening for Down's syndrome using maternal serum dimeric inhibin A. J Med Screen 1998;5:115-9.
- Isozaki T, Palomaki GE, Bahado-Singh RO, Cole LA. Screening for Down syndrome pregnancy using core fragment: prospective study. Prenat Diagn 1997;17(5):407-13.
- Wald NJ, Hackshaw AK. Combining ultrasound and biochemistry in first-trimester screening for Down's syndrome. Prenat Diagn 1997;17(9):821-9.
- Wald NJ, Watt HC, Hackshaw AK. Integrated screening for Down's syndrome based on tests performed during the first and second trimesters. N Engl J Med 1999;341(7):461-7.
- Stene J, Stene E, Mikkelsen M. Risk for chromosome abnormality at amniocentesis following a child with a non-inherited chromosome aberration. Prenat Diagn 1984;4(special issue):81-95.
- Warburton D. Genetic Factors Influencing Aneuploidy Frequency. In: Dellarco VL, Voytek PK, Hollaender A (eds). Aneuploidy: etiology and mechanisms. New York: Plenum, 1985; pp.133-48.
- Garner RJM, Sutherland GR. Chromosome abnormalities and genetic counselling. 2nd edition. Oxford Monographs on Medical Genetics 29, 1996.
- Warburton D, Kline J, Stein Z, Hutzler M, Chin A, Hassold T. Does the karyotype of a spontaneous abortion predict the karyotype of a subsequent abortion? Evidence from 273 women with two karyotyped spontaneous abortions. Am J Hum Genet 1987;41:465-83.
- Daniel A, Stewart L, Saville T. Prenatal diagnosis of 2,000 women from chromosome, X-linked and metabolic disorder. Am J Med Genet 1982;11:61-75.
- Boue A, Gallano PA collaborative study of the segregation of inherited chromosome structural rearrangements in 1356 prenatal diagnoses. Prenat Diagn 1984;4(special issue):45-67.
- Daniel A, Hook EB, Wulf G. Risks of unbalanced progeny at amniocentesis to carriers of chromosome rearrangements: data from United States and Canadian laboratories. Am J Med Genet 1989;31:14-53.
- Ledbetter DH, Engel E. Uniparental disomy in humans: development of an imprinting map and its implications for prenatal diagnosis. Hum Mol Genet 1995;4:1757-64.
- Kotzot D. Abnormal phenotypes in uniparental disomy (UPD): fundamental aspects and a critical review with bibliography of UPD other than 15. Am J Med Genet 1999;82:265-74.
- Tuerling JHAM, Oosterwijk JC, Ten Kate LP. Down syndrome in the family: what to do when the karyotype of the proband is not available. Prenat Diagn 1996;16:554-8.
- de Vries Bba, Halley DJJ, Oostra BA, Niermeijer MF. The fragile X syndrome. J Med Genet 1998;35:579-89.
- Martin RH, Hildebrand K, Yamamoto J, Rademaker A, Barnes M, Douglas G, et al. An increased frequency of human sperm chromosome abnormalities after radiotherapy. Mutat Res 1986;174:219-25.
- Martin RH. The risk of chromosomal abnormalities following ICSI. Hum Reprod 1996;11:924-5.
- Eydoux P, Choiset A, Le Porrier N, Viel JF, Gautier E, Morichon N, et al. Chromosome prenatal diagnosis: study of 936 cases of intrauterine abnormalities after ultrasound assessment. Prenat Diagn 1989;9:255-68.
- Benacerraf BR, Nadel A, Bromley B. Identification of second-trimester fetuses with autosomal trisomy by use of a sonographic scoring index. Radiology 1994;193(1):135-40.
- Benacerraf BR, Mandell J, Estroff JA, Harlow BL, Frigoletto FD Jr. Fetal pyelectasis: a possible association with Down syndrome. Obstet Gynecol 1990;76(1):58-60.
- Achiron R, Lipiz S, Gabbay U, Yagel S. Prenatal ultrasonographic diagnosis of fetal heart echogenic foci: no correlation with Down syndrome. Obstet Gynecol 1997;89(6):945-8.

<sup>†</sup> [http://www.opd.od.nih.gov/consensus/statements/cdc/106/106\\_stmt.html](http://www.opd.od.nih.gov/consensus/statements/cdc/106/106_stmt.html)

29. Bromley B, Lieberman E, Shipp TD, Richardson M, Benacerraf BR. Significance of an echogenic intracardiac focus in fetuses at high and low risk for aneuploidy. *J Ultrasound Med* 1998;17(2):127-31.
30. Shipp TD, Bromley B, Lieberman E, Benacerraf BR. The second-trimester fetal iliac angle as a sign of Down's syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;12(1):15-18.
31. Benacerraf BR, Harlow BL, Frigoletto FD Jr. Hypoplasia of the middle phalanx of the fifth digit: a feature of the second trimester fetus with Down's syndrome. *J Ultrasound Med* 1990;9(7):389-94.
32. Snijders RJM, Shawa L, Nicolaides KH. Fetal choroid plexus cysts and trisomy 18: assessment of risk based on ultrasound findings and maternal age. *Prenat Diagn* 1994;14:1119-27.
33. Bromley B, Lieberman R, Benacerraf BR. Choroid plexus cysts: not associated with Down syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996;8(4):232-5.
34. Gratton RJ, Hogge WA, Aston CE. Choroid plexus cysts and trisomy 18: risk modification based on maternal age and multiple-marker screening. *Am J Obstet Gynecol* 1997;175:1493-7.
35. Ghidini A, Stobelt N, Locatelli A, Mariani E, Picolli MG, Vergani P. Isolated choroid plexus cysts: role of ultrasonography in establishment of the risk of trisomy 18. *Am J Obstet Gynecol* 2000;82:972-7.
36. Sneijders RJ, Nobel P, Sebire N, Souka A, Nicolaides KH. UK multicentre project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal-translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. Fetal Medicine Foundation First Trimester Screening Group. *Lancet* 1998;352(9125):343-6.
37. Harper PS. *Practical Genetic Counselling*. 4th edition. Woburn: Butterworth-Heinemann, 1993.
38. Main DN, Mennuti MT. Neural tube defects: issues in prenatal diagnosis and counselling. *Obstet Gynecol* 1986;67:1-15.
39. Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. Periodic Health Examination, 1994 update: 3. Primary and secondary prevention of neural tube defects. *Can Med Assoc J* 1994;151:159-66.
40. Feichtbam LB, Cunningham G, Waller DK, Lustig LS, Tompkinson DG, Hook EB. Fetal karyotyping for chromosome abnormalities after an unexplained elevated maternal serum alpha-fetoprotein screening. *Obstet Gynecol* 1995;986:248-54.
41. Thiagarajah S, Stroud CB, Babelidis F, Schnorr JA, Schnatterly PT, Ferguson JE. Elevated maternal serum alpha-fetoprotein levels: what is the risk of fetal aneuploidy? *Am J Obstet Gynecol* 1995;713:388-9.
42. Kaback M, Lim-Steele J, Dabholkar D, Brown D, Levy N, Zeiger K. Tay-Sachs disease: carrier screening, prenatal diagnosis, and the molecular era. *J Am Med Assoc* 1993;270:2307-15.
43. Andermann E, Scriver CR, Wolfe LS, Dansky L, Andermann F. Genetic Variants of Tay-Sachs Disease: Tay-Sachs Disease and Sandhoff's Disease in French-Canadians, Juvenile Tay-Sachs Disease in Lebanese Canadians and a Tay-Sachs Screening Program in the French Canadian Population. In: Kaback MM (ed). *Tay-Sachs Disease: Screening and Prevention*. New York: Alan R Liss, 1977; pp. 161-8.
44. Prencz EM, Jerome CA, Triggs-Raine BL, Natowicz MR. Heterozygosity for Tay-Sachs and Sandhoff diseases among Massachusetts residents with French Canadian background. *J Med Screening* 1997;4:133-6.
45. Triggs-Raine BL, Bules EH, Kaback MM, Lim-Steele JST, Dowling CE, Akerman BR, et al. A pseudodeficiency allele
46. Cao Z, Natowicz MR, Kaback MM, Lim-Steele JST, Prencz EM, Brown D, et al. A second mutation associated with apparent  $\beta$ -hexosaminidase A pseudodeficiency: identification and frequency estimation. *Am J Hum Genet* 1993;53:1198-1205.
47. Waye JS, Eng B, Cai SP, Patterson M, Smith J, Tang W, et al. Carrier detection and prenatal diagnosis of hemoglobinopathies in Ontario. *Clin Invest Med* 1993;16:358-71.
48. Chui DHK, Waye JS. Hydrops fetalis caused by thalassemia: an emerging health care problem. *Blood* 1998;91(7):2213-22.
49. Krishnamurti L, Chui DH, Dallaire M, LeRoy B, Waye JS, Perentesis JP. Coinheritance of alpha-thalassemia-1 and hemoglobin E/beta zero-thalassemia: practical implications for neonatal screening and genetic counselling. *J Pediatr* 1998;132:863-5.
50. Chui DHK, Waye JS, Chitayat D, Hutton EM. Screening for thalassemia and sickle hemoglobin. *Can J Obstet Gynecol Women Health Care* 1993;5:453-7.
51. MacGregor SN, Tamura R, Sabbagha R, Brenhofer JK, Kambich MP, Pergament EP. Isolated echogenic fetal bowel: significance and implications for management. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:1254-8.