

Diagnostic prénatal des affections génétiques (31a)

*Professeur Claude MORAINÉ, Docteur Agnès GUICHET, Collège des enseignants de Génétique, Docteur Véronique SATRE
Novembre 2005*

Pré-requis :

Cours de Génétique niveau DCEM1

Mots-clés :

Diagnostic prénatal, maladie génétique, anomalie chromosomique.

Références :

- Génétique, coordonné par Stanislas Lyonnet. Collection Progrès en Pédiatrie. Ed DOIN.
- Médecine fœtale et diagnostic prénatal, coordonné par Yves Dumez et Alexandra Benachi. Collection Progrès en Pédiatrie. Ed DOIN.

Exercices :

1. Définition

Le diagnostic prénatal (DPN) des affections génétiques vise à reconnaître, en cours de grossesse, à l'aide de différentes approches morphologiques et/ou biologiques, une pathologie qui se manifesterait soit dès la période fœtale soit au cours de la vie du sujet à naître.

2. Les outils

Le DPN s'appuie sur l'imagerie et/ou des prélèvements fœtaux ou ovulaires.

2.1. L'imagerie

2.1.1. L'échographie

Elle permet d'étudier sans risque la morphologie générale du fœtus, d'effectuer des mesures (biométrie fœtale), d'apprécier l'activité motrice, d'évaluer la quantité de liquide amniotique. Trois échographies sont réalisées au cours d'une grossesse normale : une première vers 12 semaines d'aménorrhée (SA) qui permet une datation de la grossesse, une appréciation générale du fœtus et qui permet de mesurer l'épaisseur du revêtement cutané de la nuque (clarté nucale qui, si elle est supérieure à 3 mm, est suspecte d'anomalie chromosomique), une deuxième à visée morphologique à 22 SA et une dernière au cours du 3ème trimestre (32 SA). Certaines malformations peuvent être visualisées tardivement en cours de grossesse ou nécessiter l'avis de spécialiste comme un cardio-pédiatre. La qualité et l'exhaustivité des résultats dépendent de la qualité de l'appareil, de l'âge de la grossesse pour un organe et une anomalie donnée, de la position du fœtus lors de l'examen.

2.1.2. La radiographie

La radiographie du "contenu utérin", réalisée à partir de 24 SA, permet de caractériser un nanisme sévère en cherchant des anomalies de la trame osseuse, des fractures, des signes de chondrodysplasie.

2.1.3. L'IRM

L'IRM cérébrale (à partir de 24 SA) permet devant la découverte échographique d'une anomalie cérébrale comme une microcéphalie de chercher des anomalies associées, des anomalies de la morphologie ou de la gyration encéphaliques.

2.2. Les prélèvements

2.2.1. Le liquide amniotique

L'amniocentèse s'effectue sous guidage échographique, habituellement par voie transabdominale le plus souvent au second trimestre de la grossesse (à partir de 15-16 SA), mais du liquide amniotique peut être prélevé jusqu'au terme de la grossesse. Le risque de fausse-couche lié à la ponction est de l'ordre de 0,5 à 1 %. Les cellules ou le surnageant du liquide après centrifugation, peuvent faire l'objet selon les cas, d'études chromosomiques (caryotype ou FISH (hybridation in situ fluorescente)), moléculaires, d'activités enzymatiques ou de dosages hormonaux.

2.2.2. Les villosités chorales

La choriocentèse est pratiquée dès la 10^{ème} semaine de grossesse, par voie transabdominale ou transcervicale, sous contrôle échographique. Son intérêt réside dans la précocité du prélèvement, la quantité importante de matériel génétique, très utiles pour le diagnostic des maladies génétiques à haut risque par l'étude de l'ADN ou des dosages enzymatiques. La possibilité d'obtenir un caryotype par une analyse directe des mitoses, sans culture de cellules donc rapide (24 heures), en fait également la méthode de choix pour l'étude des chromosomes en cas de risque élevé d'aberration chromosomique (anomalies numériques, remaniements de structure intéressant des grands fragments, diagnostic cytogénétique de sexe), mais il existe des discordances fœto-placentaires (10 % de faux positifs, 1/1000 de faux négatifs) qui lui font, le plus souvent, préférer l'amniocentèse. Le risque de fausse-couche est un peu plus élevé que celui de l'amniocentèse de l'ordre de 1,5 à 2 %.

2.2.3. Le sang fœtal

Le prélèvement de sang fœtal par ponction de sang au cordon près de son insertion sur le placenta s'effectue sous contrôle échographique. Il se pratique après la 18^{ème} semaine de grossesse (20 SA). Le risque de fausse-couche est évalué aujourd'hui dans des mains expertes aux alentours de 2 à 3 %. Il est utilisé pour étudier la biologie du sang fœtal (anomalie de l'hémoglobine, des hématies, dosage du facteur VIII ou IX...), pour des études

immunologiques, éventuellement pour un caryotype sur des grossesses déjà avancées puisque le résultat est obtenu en 72 heures.

D'autres prélèvements fœtaux (peau) ou collections liquidiennes abdominales et thoraciques pour l'analyse d'urine ou de liquide d'épanchement sont possibles mais tout à fait exceptionnels.

3. Les situations

Le diagnostic prénatal est soit planifié soit fortuit. Il doit toujours être précédé d'une consultation médicale de conseil génétique qui informe le couple et envisage avec lui les risques encourus pour la grossesse, les possibilités du diagnostic prénatal, ses limites, ses avantages, ses inconvénients, ses contraintes, la décision d'une éventuelle interruption de grossesse avec ses aspects médicaux, ses risques et son corollaire psychologique. Il existe deux cas de figure.

- La situation est prévisible avant ou au début de la grossesse, le diagnostic prénatal s'adresse alors à une population dite à haut risque. Il est donc ciblé avec une approche spécifique. Il peut s'agir soit d'un couple à risque d'anomalies chromosomiques (antécédents familiaux ou personnels), soit un couple à risque pour une maladie génétique monofactorielle connue ou un couple à risque pour une maladie multifactorielle (spina bifida). Dans tous les cas le diagnostic du cas index doit être parfaitement identifié, les analyses appropriées (cytogénétiques, biochimiques et / ou moléculaires) du sujet, de ses parents et éventuellement d'autres membres de la famille effectuées.
- La situation est imprévisible avant le début de grossesse : il n'existe pas d'antécédent particulier, la femme est jeune. Au décours de celle-ci les marqueurs sériques maternels définissent un risque accru de T21 ou surviennent des signes d'appel échographiques qui évoquent la possibilité d'une maladie génétique responsable d'un handicap grave chez le fœtus (malformations, anomalies de la quantité de liquide amniotique, retard de croissance intra-utérin, diminution des mouvements fœtaux). Le diagnostic prénatal dans ces conditions consiste à, tenter d'affirmer ou d'infirmier par différentes analyses (caryotype, dosages biochimiques, éventuellement étude de l'ADN) le diagnostic, évoqué sur les marqueurs sériques ou sur les signes observés à l'échographie. Il essaye également d'apporter des éléments pronostiques.

4. Les implications du diagnostic prénatal

Lorsque la pratique du diagnostic prénatal révèle une atteinte fœtale, une interruption médicale de grossesse est proposée (IMG) si la maladie est jugée " d'une particulière gravité " et "inaccessible au traitement au jour du diagnostic" Plus rarement celui-ci permettra d'organiser le suivi de la grossesse ou les conditions de l'accouchement. Enfin la pratique d'un traitement intra-utérin n'est presque jamais possible à ce jour.

5. Prospective vers le diagnostic pré-implantatoire (DPI)

Le DPI a pour but de faire le diagnostic (par FISH pour le versant chromosomique ou PCR pour le versant génique) d'une maladie génétique sur 1 à 2 cellules embryonnaires, afin de reconnaître les embryons atteints et de ne transférer dans l'utérus de la mère que ceux reconnus indemnes. Ce diagnostic substitue à la procréation naturelle, une procréation médicalement assistée avec les aléas de la fécondation in vitro. Le couple n'aura pas à vivre l'épreuve douloureuse d'une interruption de grossesse.

Le DPI pourrait reconnaître trois groupes d'indications :

- soit que le couple, qui n'a toujours pas d'enfant vivant sain, rapporte des antécédents d'IMG multiples pratiquées en raison d'une anomalie chromosomique familiale ou d'une génopathie récessive autosomique ou récessive liée à l'X,
- soit que le DPN de sexe est seul possible dans cette famille, car la pathologie familiale est une génopathie liée au sexe dont le gène n'est ni identifié ni même localisé,
- soit que la pathologie de la famille est une génopathie dominante autosomique qui est caractérisée par une expression intrafamiliale très variable, ou par une révélation tardive.