

UNIVERSITE MOHAMMED V - SOUISSI

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-

ANNEE: 2014

THESE N°: 25

**Le diagnostic antenatal chromosomique
Revue de la littérature**

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mr. DIOP PAPA BALLA

Né le 24 Mars 1988 à Dakar

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES: Diagnostic anténatal – Amniocentèse – Choriocentèse – Caryotype –

Cellules fœtales dans le sang maternel.

JURY

Mme. S. KHABOUZE

Professeur de Gynécologie Obstétrique

PRESIDENTE

Mr. O. CHOKAIRI

Professeur d'Histologie Embryologie Cytogénétique

RAPPORTEUR

Mr. T. MESKINI

Professeur de Pédiatrie

JUGES

Mr. A. DAMI

Professeur de Biochimie et Chimie

سُبْحَانَكَ اللَّهُمَّ الْعَلِيمُ

سبحانك لا علم لنا إلا ما

علمتنا إنك أنت العليم

الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31



UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI 17 JUIN 2013

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen

Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines

Professeur Mohammed AHALLAT

Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Jamal TAOUFIK

Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Jamal TAOUFIK

Secrétaire Général

Mr. El Hassane AHALLAT

PROFESSEURS :

Mai et Octobre 1981

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih

Pr. TAOBANE Hamid*

Chirurgie Cardio-Vasculaire

Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

Pr. ABROUQ Ali*

Pr. BENSOUA Mohamed

Pr. BENOSMAN Abdellatif

Pr. LAHBABI Naïma

Oto-Rhino-Laryngologie

Anatomie

Chirurgie Thoracique

Physiologie

Novembre 1983

Pr. BELLAKHDAR Fouad

Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI

Neurochirurgie

Rhumatologie

Décembre 1984

Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil

Pr. MAAOUNI Abdelaziz

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi

Pr. SETTAF Abdellatif

Radiothérapie

Médecine Interne

Anesthésie -Réanimation

Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENJELLOUN Halima
Pr. BENSALD Younes
Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa
Pr. IRAQI Ghali

Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie
Pneumo-physiologie

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. AJANA Ali
Pr. CHAHED OUAZZANI Houria
Pr. EL YAACOUBI Moradh
Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUI Mohamed

Radiologie
Gastro-Entérologie
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida
Pr. HERMAS Mohamed
Pr. TOLOUNE Farida*

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Traumatologie Orthopédie
Médecine Interne

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali*
Pr. CHAD Bouziane
Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda
Pr. TAZI Saoud Anas

Médecine Interne
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Neurologie
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENABDELLAH Chahrazad
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Hématologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie

Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. JANATI Idrissi Mohamed*
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Histologie Embryologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Pharmacologie
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DAOUDI Rajae
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. OUAZZANI TAIBI Med Charaf Eddine
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Microbiologie

Mars 1994

Pr. AGNAOU Lahcen
Pr. BENCHERIFA Fatiha
Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL AOUAD Rajae
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. EL IDRISSE Lamghari Abdennaceur
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. MOUDENE Ahmed*
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Ophtalmologie
Ophtalmologie
Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Traumatologie- Orthopédie
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique

Pr. BELAIDI Halima
Pr. BRAHMI Rida Slimane
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. EL ABBADI Najia
Pr. HANINE Ahmed*
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. BEDDOUCHE Amograne*
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbas
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. FERHATI Driss
Pr. HASSOUNI Fadil
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. IBRAHIMY Wafaa
Pr. MANSOURI Aziz
Pr. OUZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. MOHAMMADINE EL Hamid
Pr. MOHAMMADI Mohamed
Pr. MOULINE Soumaya
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Neurologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Neurochirurgie
Radiologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Urologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Gynécologie Obstétrique
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Cardiologie
Urologie
Ophtalmologie
Radiothérapie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumo-phtisiologie
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN AMAR Abdesselem
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. CHAOUIR Souad*
Pr. DERRAZ Said
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. GUEDDARI Fatima Zohra
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. NAZI M'barek*
Pr. OUAHABI Hamid*
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. EZZAITOUNI Fatima
Pr. LAZRAC Khalid *
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*
Pr. LABRAIMI Ahmed*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENCHERIF My Zahid
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHAOUI Zineb
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. EL OTMANY Azzedine
Pr. HAMMANI Lahcen
Pr. ISMAILI Mohamed Hatim
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Gynécologie-Obstétrique
Chirurgie Générale
Urologie
Neurologie
Radiologie
Neurochirurgie
Pédiatrie
Cardiologie
Radiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Cardiologie
Neurologie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Gastro-Entérologie
Neurologie
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Traumatologie Orthopédie
Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AIT OURHROUI Mohamed
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. BENCHEKROUN Nabihah
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL IDGHIRI Hassan
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. HSSAIDA Rachid*
Pr. LAHLOU Abdou
Pr. MAFTAH Mohamed*
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. NASSIH Mohamed*
Pr. ROUIMI Abdelhadi

Neurologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Ophtalmologie
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
Neurologie

Décembre 2001

Pr. ABABOU Adil
Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BELMEKKI Mohammed
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BENYOUSSEF Khalil
Pr. BERRADA Rachid
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUHOUCHE Rachida
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. CHELLAOUI Mounia
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSI Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL MOUSSAIF Hamid
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. GOURINDA Hassan

Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Ophtalmologie
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Dermatologie
Gynécologie Obstétrique
Rhumatologie
Anatomie
Cardiologie
Radiologie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique

Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABBAJ Saad
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MAHASSIN Fattouma*
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia*
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. BICHRA Mohamed Zakariya
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
Pr. EL BARNOUSSI Leila
Pr. EL HAOURI Mohamed *
Pr. EL MANSARI Omar*
Pr. ES-SADEL Abdelhamid
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HADDOUR Leila
Pr. HAJJI Zakia
Pr. IKEN Ali
Pr. ISMAEL Farid
Pr. JAAFAR Abdeloihab*
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. LAGHMARI Mina
Pr. MABROUK Hfid*
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
Pr. NAITLHO Abdelhamid*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RACHID Khalid *
Pr. RAISS Mohamed
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
Pr. RHOU Hakima

Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Gynécologie Obstétrique
Dermatologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Ophtalmologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Médecine Interne
Oto-Rhino-Laryngologie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Néphrologie

Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOUGHALEM Mohamed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KARMANE Abdelouahed
Pr. KHABOUZE Samira
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. LEZREK Mohammed*
Pr. MOUGHIL Said
Pr. SASSENOU ISMAIL*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Traumatologie Orthopédie
Urologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Nouredine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENHARBIT Mohamed
Pr. BENYASS Aatif
Pr. BERNOUSSI Abdelghani
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAOUI Sakina
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. KARIM Abdelouahed

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
Ophtalmologie
Cardiologie
Ophtalmologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie
Pédiatrie
Radiologie
Ophtalmologie

Pr. KENDOUSSE Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam
Pr. ZERAIDI Najia

Cardiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Anesthésie Réanimation

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*

Rhumatologie

Pr. AKJOUJ Said*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. ESSAMRI Wafaa
Pr. FELLAT Btissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. GHADOUANE Mohammed*
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
Pr. IDRIS LAHLOU Amine
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Gastro-entérologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Urologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie

Pr. ACHOUR Abdessamad*
 Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
 Pr. AMHAJJI Larbi*
 Pr. AMMAR Haddou
 Pr. AOUI Sarra
 Pr. BAITE Abdelouahed*
 Pr. BALOUCH Lhousaine*
 Pr. BENZIANE Hamid*
 Pr. BOUTIMZIANE Nourdine
 Pr. CHARKAOUI Naoual*
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
 Pr. ELABSI Mohamed
 Pr. EL BEKKALI Youssef*
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GANA Rachid
 Pr. GHARIB Nouredine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
 Pr. LOUZI Lhoussain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed*
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid
 Pr. MOUTAJ Redouane *
 Pr. MRABET Mustapha*
 hygiène
 Pr. MRANI Saad*
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. RABHI Moncef*
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TABERKANET Mustafa*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
 Pr TAHIRI My El Hassan*

Chirurgie générale
 Chirurgie cardio vasculaire
 Traumatologie orthopédie
 ORL
 Parasitologie
 Anesthésie réanimation
 Biochimie-chimie
 Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie cardio vasculaire
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Neuro chirurgie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Anesthésie réanimation
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologie Biologique
 Anesthésier réanimation
 Parasitologie
 Médecine préventive santé publique et

 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale

PROFESSEURS AGREGES :

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGDR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMAHZOUNE Brahim*
Pr. AMINE Bouchra
Pr. AZENDOUR Hicham*
Pr. BELYAMANI Lahcen*
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae*
Pr. BOUI Mohammed*
Pr. BOUNAIM Ahmed*
Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
Pr. CHAKOUR Mohammed *
Pr. CHTATA Hassan Toufik*
Pr. DOGHMI Kamal*
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid*
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna *
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KADI Said *
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. L'KASSIMI Hachemi*
Pr. LAMSAOURI Jamal*
Pr. MARMADÉ Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha *
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
Pr. ZOUHAIR Said*

Médecine interne
Pédiatre
Chirurgie Générale
Neurologie
Neuro-chirurgie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Rhumatologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie orthopédique
Hématologie biologique
Chirurgie vasculaire périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Traumatologie orthopédique
Pédiatrie
Microbiologie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-phtisiologie
Microbiologie

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. BOUAITY Brahim*
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. CHERRADI Ghizlan

Anesthésie réanimation
Médecine interne
Physiologie
ORL
Microbiologie
Médecine aéronautique
Cardiologie

Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. LEZREK Mounir
Pr. MALIH Mohamed*
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. RAISSOUNI Zakaria*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Biochimie chimie
Radiologie
Chirurgie pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie plastique et réparatrice
Urologie
Gastro entérologie
Anatomie pathologique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie générale
Hématologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie pathologique

Mai 2012

Pr. Abdelouahed AMRANI
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. Ahmed JAHID
Pr. BELAIZI Mohamed*
Pr. BENCHEBBA Drissi*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. Mouna EL ALAOUI MHAMDI
Pr. Mounir ER-RAJI
Pr. RAISSOUNI Maha*

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Traumatologie Orthopédique
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Chirurgie Pédiatrique
Cardiologie

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS

Pr. ABOUDRAR Saadia
Pr. ALAMI OUHABI Naima
Pr. ALAOUI KATIM
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
Pr. ANSAR M'hammed
Pr. BOUHOUCHE Ahmed
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
Pr. BOURJOUANE Mohamed
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia
Pr. DAKKA Taoufiq
Pr. DRAOUI Mustapha
Pr. EL GUESSABI Lahcen
Pr. ETTAIB Abdelkader
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas
Pr. HAMZAOUI Laila
Pr. HMAMOUCI Mohamed

Physiologie
Biochimie
Pharmacologie
Histologie-Embryologie
Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Génétique Humaine
Applications Pharmaceutiques
Microbiologie
Biochimie
Physiologie
Chimie Analytique
Pharmacognosie
Zootechnie
Pharmacologie
Biophysique
Chimie Organique

Pr. IBRAHIMI Azeddine
Pr. KHANFRI Jamal Eddine
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med
Pr. REDHA Ahlam
Pr. TOUATI Driss
Pr. ZAHIDI Ahmed
Pr. ZELLOU Amina

Biotechnologie
Biologie
Chimie Organique
Biochimie
Pharmacognosie
Pharmacologie
Chimie Organique

**Enseignants Militaires*
Mise à jour le 02/05/2013

Dédicaces



A MES CHERS PARENTS,

A mon très cher père Mamadou Diop, merci pour votre amour, pour tout l'enseignement que vous m'avez transmis, pour avoir toujours cru en moi et m'avoir toujours soutenu, pour vos sacrifices, vos prières et pour l'encouragement sans limites que vous ne cessez de m'offrir...

A ma très chère mère Aïssata Cissé, merci pour vous être sacrifiée pour que vos enfants grandissent et prospèrent, merci de trimer sans relâche, malgré les péripéties de la vie, au bien être de vos enfants, merci pour vos prières, votre soutien dans les moments difficiles, pour votre courage et patience...

Mes chers parents, aucun mot ne se pourra exprimer mon amour pour vous et mon immense reconnaissance.

Veillez trouver dans ce modeste travail l'expression de mes sentiments les plus forts, mon profond respect et ma plus grande gratitude.

Que Dieu vous bénisse et vous prête bonne santé et longue vie.



A Fatima, ma chère épouse

Pour ta tendresse, tes conseils judicieux, ta présence et tes encouragements, je te dédie ce travail en témoignage de mes sentiments les plus profonds.

A ma fille bien-aimée Aïcha

Je prie Allah le Tout Miséricordieux pour qu'Il te préserve, t'accorde une longue vie bénie et heureuse.

A mon jeune frère Adama, A mes sœurs Ama, Aïcha, Kiné et Awa

En témoignage de l'immense affection que je vous porte, je vous dédie ce travail et vous souhaite tout le bonheur du monde.

A tous les membres des familles Diop, Cissé, Dramé et Gassama je vous dédie ce travail, merci encore une fois.



A mes très chers amis

Vous trouverez ici l'expression de mes sentiments les plus sincères.

Avec tout mon amour, je vous souhaite un avenir souriant.

A tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce travail.



Remerciements

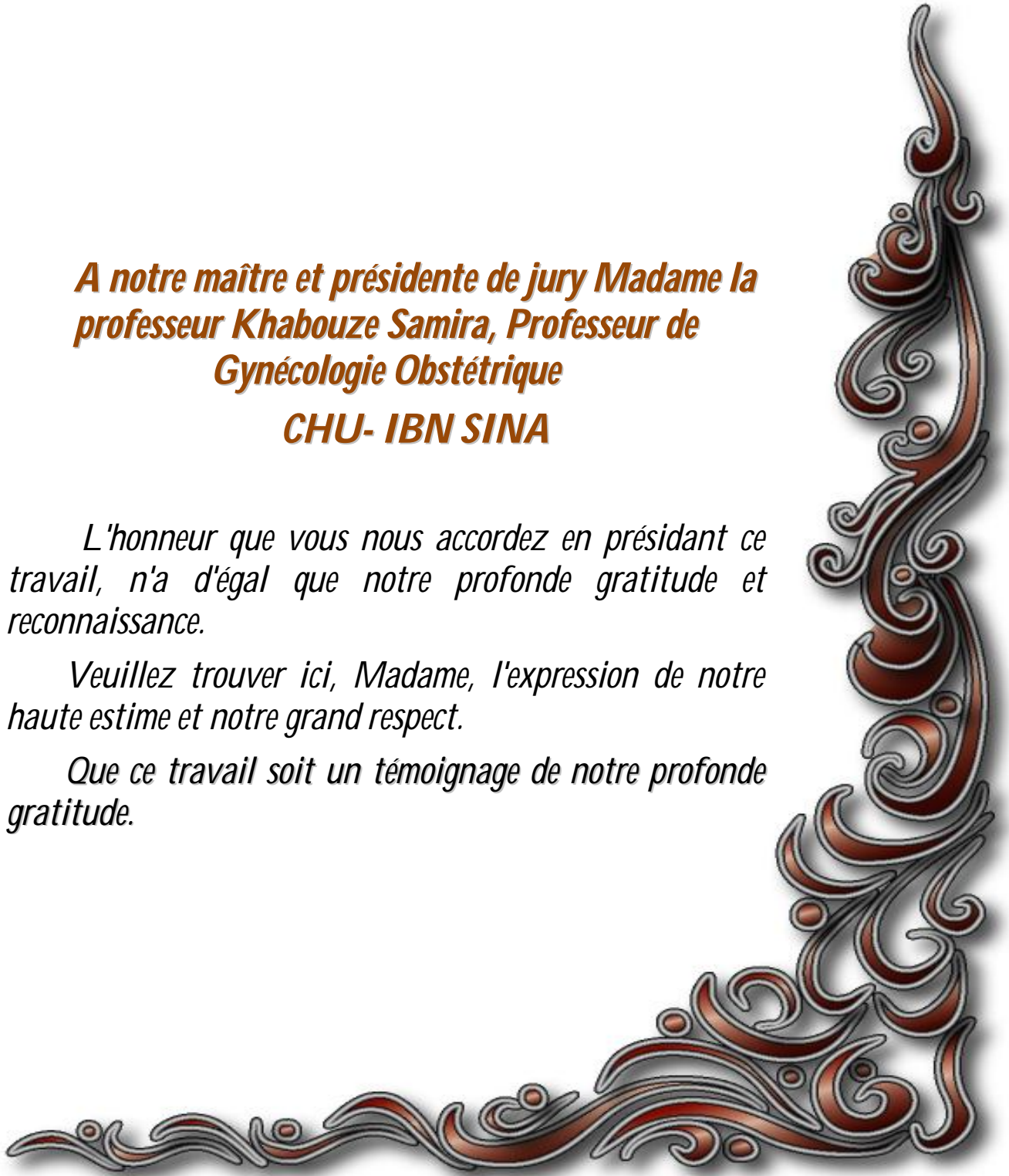


***A notre maître et présidente de jury Madame la
professeur Khabouze Samira, Professeur de
Gynécologie Obstétrique
CHU- IBN SINA***

L'honneur que vous nous accordez en présidant ce travail, n'a d'égal que notre profonde gratitude et reconnaissance.

Veillez trouver ici, Madame, l'expression de notre haute estime et notre grand respect.

Que ce travail soit un témoignage de notre profonde gratitude.



***A notre maître et Rapporteur de thèse Monsieur
le Professeur Omar Chokairi, Professeur d'histologie
embryologie et cytogénétique à la Faculté de
médecine et de pharmacie de Rabat.***

*Pour vos conseils judicieux, pour les efforts que vous
avez déployés pour que ce travail soit élaboré.*

*Pour votre soutien indéfectible et votre compétence à
toutes les étapes de ce travail.*

*Nous avons apprécié votre gentillesse remarquable et
nous vous remercions pour vos efforts inlassables.*

Veillez accepter ma profonde reconnaissance.



***A notre maître et Juge de thèse Monsieur le
Professeur
Dami Abdelleh Professeur de Biochimie-Chimie
A l'Hôpital Militaire
d'Instruction Mohammed V-Rabat***

*Nous sommes très touchées de vous compter parmi les
membres de notre jury et de soumettre notre travail à votre
haute compétence.*

*.Nous avons apprécié votre sympathie et vos qualités
humaines.*

*C'est pour nous l'occasion de vous témoigner estime et
respect.*

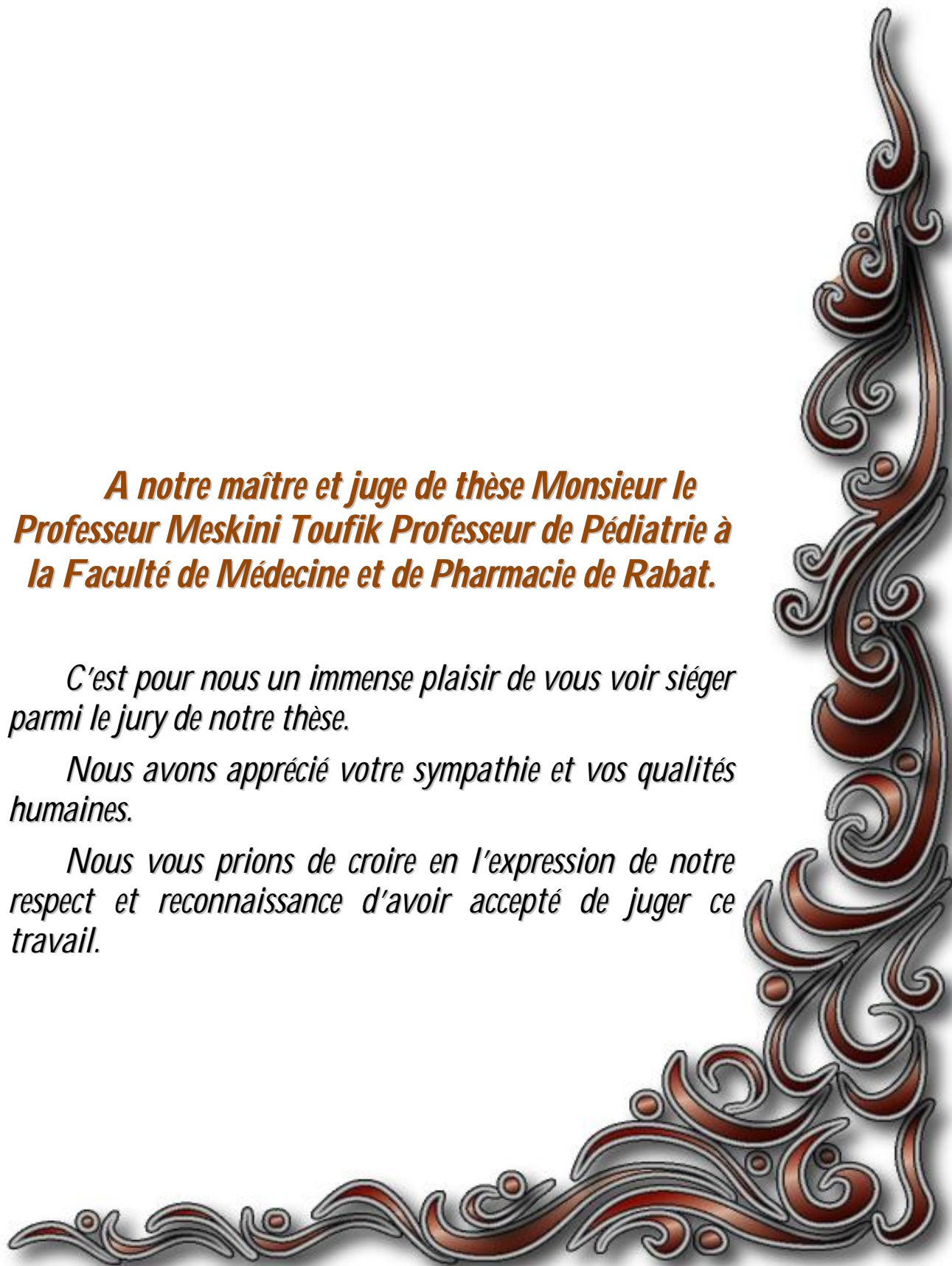


***A notre maître et juge de thèse Monsieur le
Professeur Meskini Toufik Professeur de Pédiatrie à
la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat.***

*C'est pour nous un immense plaisir de vous voir siéger
parmi le jury de notre thèse.*

*Nous avons apprécié votre sympathie et vos qualités
humaines.*

*Nous vous prions de croire en l'expression de notre
respect et reconnaissance d'avoir accepté de juger ce
travail.*



Liste des tableaux

Tableau I	Risque d'anomalies chromosomiques chez les enfants nés vivants
Tableau II	Études prospectives ayant examiné le taux de détection et de faux positifs de la combinaison de marqueurs sériques et échographiques visant le dépistage de la T21 au premier trimestre
Tableau III	Études rétrospectives ayant examiné le taux de détection et de faux positifs de la combinaison de marqueurs sériques et échographiques visant le dépistage des aneuploïdies et de la T21 au premier trimestre
Tableau IV	comparaison entre amniocentèse classique et prélèvement des villosités chorales

Liste des figures

Figure 1	Courbe du risque de malformation chromosomique chez le fœtus en fonction de l'âge de la mère
Figure 2	Mesure de la clarté nucale
Figure 3	Schéma illustrant la procédure d'amniocentèse
Figure 4	visualisation de l'aiguille dans la cavité amniotique lors de l'amniocentèse sous guidance échographique
Figure 5	les bouts de différentes aiguilles utilisées pour amniocentèse
Figure 6	de résolution variable avec en (c) une trisomie 21 libre, suite à la n canal atrioventriculaire.
Figure 7	Trisomie 21: présence de 3 signaux lumineux dans chaque noyau interphasique des amniocytes analysés
Figure 8	caryotype humain normal différencié par la sonde dérivée du Siamang gibbon
Figure 9	analyse spectrale de caryotype d'amniocytes en culture
Figure 10	Principe de la CGH array sur puce à ADN
Figure 11	Représentation graphique du résultat de CGH array d'un patient porteur d'une délétion du bras long d'un chromosome 13
Figure 12	Schéma illustrant le PVC par voie transcervicale
Figure 13	Schéma illustrant le PVC par voie transabdominale
Figure 14	Biopsie de trophoblaste. L'aiguille est visualisée dans l'épaisseur du Trophoblastique
Figure 15	Prélèvement de sang fœtal. La pointe de l'aiguille est en place dans la veine ombilicale.

Liste des abréviations

ADN :	acide désoxyribonucléique
AP :	amniocentèse précoce
ARN :	acide ribonucléique
AFP :	alpha-foeto-protéine
β-HCG :	β human chorionic gonadotropin
CFC :	cellules fœtales circulantes
CFTC :	cellules fœtales trophoblastiques circulantes
CGH :	Comparative Genomic Hybridization
CO₂ :	di-oxyde de carbone
CMS :	chromosomes marqueurs surnuméraires
CMAs:	chromosome microarrays
CNV:	copy number variation
DPN :	diagnostic prénatal
FISH :	fluorescence in situ hybridization
IMG :	interruption médicale de grossesse
ISSET:	isolation by size of epithelial tumor/trophoblastic cells
M-FISH :	caryotype multiplex
PAPP-A :	pregnancy-associated plasma protein-A
PEP :	primer extension preamplification

PCR : polymerase chain reaction

PVC : prélèvement de villosités chorales

QF-PCR : quantitative fluorescence polymerase chain reaction

SA : semaines d'aménorrhée

SKY : spectral karyotyping

SNP: Single Nucleotide Polymorphism

SRT: short tandem repeats

ST : Sclérose Tubéreuse

T13 : trisomie 13

T18 : trisomie 18

T21 : trisomie 21

TA : transabdominale

VHC : virus de l'hépatite C

VIH : virus de l'immunodéficience humaine



Sommaire

Introduction	1
Chapitre I: Rappels sur la génétique humaine [1]	5
A. Introduction	6
B. Les maladies monogéniques.....	7
C. Modes de transmission obéissant à l'hérédité mendélienne	8
1. Transmission autosomique dominante	9
2. Transmission autosomique récessive.....	9
3. Transmission récessive liée à l'X	9
4. Transmission dominante liée à l'X.....	9
5. Transmission liée à l'Y	9
6. Les néomutations	10
D. Le mosaïcisme	10
E. Qu'est-ce qu'un gène muté ?.....	10
F. L'hérédité non mendélienne.....	11
G. Les maladies polygéniques et multifactorielles	12
Chapitre II : Historique du diagnostic anténatal chromosomique	13
Chapitre III : les indications du diagnostic anténatal chromosomique	15
A. l'âge maternel	16
B. Les antécédents d'anomalies chromosomiques	19
C. Anomalies équilibrées de la structure chromosomique portées par un géniteur :.....	19

D. Les maladies géniques	19
E. Les marqueurs sériques maternels	20
F. Place de l'échographie dans l'indication d'un diagnostic prénatal chromosomique.....	20
1. Echographie obstétricale du premier trimestre	20
1.1. La clarté nucale.....	21
1.2. Hygroma colli	22
1.3. Syndrome de Bonnevie-Ullrich.....	22
1.4. Os nasal	22
2. Echographie obstétricale du deuxième trimestre	22
G. Le test (ou risque) combiné	23
H. Le test intégré pour le dépistage de la T21	27
I. Les motifs psychologiques	28
Chapitre IV : les moyens du diagnostic anténatal	29
A. Les moyens invasifs du diagnostic anténatal chromosomique	30
1. L'amniocentèse.....	30
1.1. Définition.....	30
1.2. Les types d'amniocentèses.....	30
1.2.1. L'amniocentèse classique ou du deuxième trimestre.....	30
a. Procédure et technique :.....	30
b. Risques et limites	32

b-1 Les risques liés à la technique :.....	32
b-2 Risques maternels	34
b-3 les accidents fœtaux.....	37
c. Amniocentèse : comment réduire les complications ?.....	38
d. Mise en condition du prélèvement amniotique :.....	39
e. Technique d'analyse chromosomique : établissement du caryotype fœtal [21,67]	42
e-1 : obtention des métaphases :.....	42
e-2: fixation des métaphases :	43
e-3: coloration des chromosomes :	43
e-4: analyse microscopique :.....	44
e-5: Le diagnostic chromosomique et ses difficultés :	46
f. Apport de la biologie moléculaire	46
f-1-Les méthodes d'exploration ciblée du génome	46
f-2-Les méthodes d'exploration globale du génome	52
1.2.2. L'amniocentèse tardive.....	61
a- Indication de l'amniocentèse tardive	61
b-Avantages de l'amniocentèse tardive	61
c-Inconvénients de l'amniocentèse tardive	62
1.2.3. L'amniocentèse précoce(AP).....	63
2. Le Prélèvement des villosités choriales	64

a.	Procédure et technique :.....	64
b.	Avantages du PVC.....	69
c.	Inconvénients et risques du PVC.....	70
d.	Contre-indications du PVC	72
3.	La cordocentèse	72
a.	Procédure et technique	73
b.	Avantages de la cordocentèse :	74
c.	Inconvénients et risques de la cordocentèse :	74
4.	la cœlocentèse.....	75
B.	Les moyens non invasifs du diagnostic anténatal chromosomique	76
1.	Le diagnostic à partir de cellules fœtales dans le sang maternel [132]..	77
2.	Le DPN non invasif à partir de l'ADN fœtal libre dans le sang maternel	83
3.	Etude de l'ARN fœtal placentaire dans le sang maternel.....	83
4.	Le DPN non invasif à partir de cellules fœtales transcervicales.....	84
C.	Les autres techniques de diagnostic anténatal.....	85
1.	l'échographie	85
2.	l'IRM.....	86
3.	La fœtoscopie et l'embryoscopie.....	86
4.	les biopsies de tissus fœtaux.....	87
5.	les ponctions liquidiennes fœtales	87

6. le dosage des enzymes et métabolites.....	88
--	----

Chapitre V : Discussion des différentes méthodes du diagnostic anténatal....

chromosomique 90

A. Place de l'amniocentèse du deuxième trimestre face à l'amniocentèse précoce.....	91
---	----

B. Place de l'amniocentèse du deuxième trimestre face au PVC.....	92
---	----

C. Place de l'amniocentèse précoce face au PVC	94
--	----

D. Place du PVC transabdominal face au PVC transcervical	95
--	----

E. Place de la cordocentèse précoce dans le diagnostic prénatal	97
---	----

F. Place de la cordocentèse tardive face à l'amniocentèse tardive	98
---	----

G. Place du diagnostic anténatal à partir du sang maternel.....	99
---	----

H. Synthèses	100
--------------------	-----

Chapitre VI: Ethique des moyens et aboutissements du diagnostic anténatal

chromosomique 103

A. Problème du consentement éclairé	104
---	-----

B. Problèmes des indications du diagnostic anténatal	105
--	-----

C. Préjugés et discrimination envers les handicapés	107
---	-----

D. L'avortement selon les religions Abrahamiques.....	109
---	-----

1. Selon l'Islam.....	109
-----------------------	-----

2. Selon le Christianisme	117
---------------------------------	-----

a- Selon le Catholicisme.....	117
-------------------------------	-----

b- Selon le Protestantisme	117
c- Selon les églises orthodoxes :.....	117
3. Selon le Judaïsme.....	118
Chapitre VII : Le conseil génétique [179,180,181,182,183].....	120
A. Les buts du conseil génétique.....	121
B. Les moyens du conseil génétique	122
Conclusion	123
Résumés	125
Bibliographie	129



Introduction

Toute vie humaine est sacrée et il est nécessaire de réaffirmer avec une entière fermeté que rien ni personne ne peut autoriser à mettre à mort un être humain, même un fœtus ou un embryon. Aucune autorité faillible ne peut légitimement l'imposer ni le permettre. Il s'agit là, en effet, d'une offense à la dignité de la personne humaine, d'un crime contre la vie, d'un attentat contre l'humanité. Pourtant cette affirmation est de plus en plus contestée depuis l'avènement du diagnostic anténatal. Ce dernier consiste, par des pratiques médicales, à détecter *in utero* chez l'embryon ou le fœtus une affection perçue comme handicap (anomalie génétique ou malformation congénitale, par exemple), afin de donner aux futurs parents le choix d'interrompre ou non la grossesse et de permettre une meilleure prise en charge médicale de la pathologie si la grossesse est poursuivie.

Depuis que le premier caryotype fœtal a été obtenu de cellules du liquide amniotique cultivées en 1966, la conception du fœtus a changé. Ce dernier est devenu une entité génétique à part entière distinguable de la femme enceinte. A l'époque ceci a été reconnu comme une percée significative dans l'amélioration du conseil génétique de femmes enceintes au risque élevé d'avoir des enfants porteurs d'anomalies chromosomiques. Pendant plusieurs décennies, les informations disponibles sur le patrimoine génétique par le diagnostic prénatal sont restées presque inchangées car ce dernier était limité aux études échographiques de la morphologie fœtale et aux études microscopiques du caryotype de cellules fœtales en métaphase. Le diagnostic anténatal ne pouvait être posé qu'au travers des méthodes invasives potentiellement dangereuses pour la mère et le fœtus comme l'amniocentèse, la choriocentèse ou encore la cordocentèse.

Toutefois ces techniques ont connu une grande amélioration due à leur perfectionnement et à l'avènement de la nouvelle génération des échographies à haute résolution.

Récemment, de grands progrès ont été faits sur les technologies disponibles pour le diagnostic prénatal, comme en témoigne la possibilité de séquencer le génome foetal entier à partir du sang maternel. En plus de permettre un diagnostic plus rapide, ces nouvelles technologies se sont avérées être plus sûres en terme d'iatrogénicité. Ces avancées facilitent la découverte de nouveaux gènes responsables de maladies génétiques, permettent l'identification de certaines mutations autrefois non détectées, et offrent de nouvelles possibilités concernant le diagnostic étiologique. Toutefois, en plus de ne pas permettre de déceler toutes les anomalies chromosomiques, ces nouvelles méthodes diagnostic n'ont pas manqué de soulever beaucoup de questions concernant leur faisabilité et leur éthique.

Ce travail est une revue de littérature traitant dans un premier temps les différents moyens de diagnostic anténatal chromosomique par la mise en exergue des avantages et inconvénients de chaque méthode selon les publications récentes et les pratiques actuellement en cours. Dans un second temps, nous aborderons la question éthique des moyens et aboutissements du diagnostic anténatal chromosomique en soulevant un réel débat critique sur un ensemble de questions.

- Appartient-il aux parents, à la société, ou à l'Etat de décider de mettre fin à la vie d'un fœtus ou d'un embryon ?

- Est-il moralement, socialement ou religieusement acceptable de procéder à une élimination programmée et systématique de tout fœtus pouvant être perçu comme handicap pour la société?

- Qu'elles devraient être les véritables indications du diagnostic anténatal chromosomique dans notre pratique courante ? Autant de questions dont les réponses sont loin d'être unanimement acceptées.



***Chapitre I:
Rappels Sur
La Génétique Humaine [1]***

A. Introduction

Selon la définition générale du dictionnaire, la génétique humaine est une branche de la médecine ayant trait à l'hérédité et aux gènes, l'hérédité se définissant comme l'ensemble des caractères physiques ou non transmis par le père et/ou la mère et les gènes par les éléments issus des chromosomes par lesquels sont transmis les caractères d'un sujet. En pratique, la génétique humaine est bien plus complexe que ne le laisse supposer cette définition comme nous allons l'exposer. Par ailleurs, en médecine humaine, la génétique est divisée classiquement en plusieurs branches, chacune résultant de l'utilisation d'outils de travail différents. Schématiquement, on distingue :

➤ la génétique médicale, branche clinique correspondant aux consultations de génétique assurées par des praticiens communément appelés généticiens et oncogénéticiens, ces derniers s'occupant de la génétique associée aux cancers.

Les autres spécialistes en génétique peuvent aussi donner des consultations de génétique. En génétique clinique, existent aussi des conseillers en génétique (ces derniers ne sont pas obligatoirement médecins) ;

➤ la cytogénétique : son domaine est l'étude des chromosomes et de leurs anomalies ;

➤ la génétique moléculaire est axée sur l'étude des gènes et du génome humain à l'échelle des acides nucléiques.

Dans le domaine de la génétique humaine, le concept de maladie monogénique a en effet été la première notion introduite et la mieux connue des

médecins. Nous commencerons donc par la rappeler pour développer ensuite les évolutions récentes de la connaissance en génétique et proposer de manière schématique, une approche pratique.

B. Les maladies monogéniques

Les maladies dites monogéniques (une maladie-un gène) ont une transmission et des mécanismes moléculaires plus complexes que ne les décrit l'hérédité mendélienne. Cependant, afin de mieux comprendre cette complexité, il est indispensable de rappeler certains concepts fondamentaux toujours utilisés en génétique médicale.

Qu'est-ce qu'un gène ?

Jusque dans les années 1980, un gène était considéré comme une séquence d'ADN dont la lecture aboutissait à la formation d'une protéine. La connaissance actuelle du génome humain a modifié cette acceptation. Ainsi, en 2002, un gène était considéré comme un segment d'ADN contribuant au phénotype d'un individu. Puis, en 2006, le gène est devenu une région identifiée du génome correspondant à une unité transmissible (héritable) associée à des zones de régulation, de transcription et/ou associée à d'autres propriétés fonctionnelles. Pour qu'il n'y ait pas d'ambiguïté sur le terme de gène, il a été précisé que tous les transcrits alternatifs d'une séquence d'ADN (liés par exemple à des sites d'épissage alternatifs) appartiennent au même gène même si le produit de ces transcrits aboutit à la formation de protéines différentes. En 2007, une révision importante de cette définition a été reprise : un gène est constitué de séquences génomiques codant pour un ensemble cohérent de produits fonctionnels, ces derniers pouvant se chevaucher. Cette définition importante appelle trois remarques fondamentales :

- un gène est une séquence génomique codant directement pour une molécule fonctionnelle (ARN ou protéine) ;
- lorsque plusieurs produits fonctionnels partagent des régions du génome qui se chevauchent, le gène correspond aux séquences chevauchantes dont sont issus ces produits fonctionnels ;
- l'union de ces séquences doit être cohérente. Séparément, elles aboutissent à un produit final déterminé (protéine ou ARN). Cependant, il n'est pas indispensable que tous ces produits partagent nécessairement les mêmes séquences.

C. Modes de transmission obéissant à l'hérédité mendélienne

Nous allons rappeler les principaux modes de transmission des maladies dites monofactorielles ou monogéniques. Pour mémoire, nous rappelons que l'être humain normal possède 23 paires de chromosomes (dans chaque paire, un chromosome est issu du père et l'autre de la mère) dont 22 paires d'autosomes (les chromosomes non sexuels) et une paire de chromosomes sexuels (XX pour la femme et XY pour l'homme).

1. Transmission autosomique dominante

Une maladie est dite de transmission autosomique dominante lorsqu'un sujet présente sur un des deux autosomes d'une même paire de chromosomes un gène anormal (ou muté). L'autre gène situé sur l'autre chromosome de la même paire est normal. On parle d'allèle muté pour le gène anormal. L'anomalie étant portée par un chromosome non sexuel, elle est donc indépendante du sexe.

2. Transmission autosomique récessive

Une maladie est dite de transmission autosomique récessive lorsqu'un sujet présente sur les deux autosomes d'une même paire de chromosome un gène anormal. Le sujet est homozygote pour l'allèle muté si la nature de la mutation est identique sur les deux chromosomes. Si la mutation est différente pour le gène muté sur chaque chromosome homologue, on parle d'hétérozygote composite. Un sujet porteur d'un seul chromosome malade est normal.

3. Transmission récessive liée à l'X

Un gène lié à l'X se manifeste chez le garçon hémizyote, et chez la fille le gène ne se manifeste qu'à l'état homozygote. [2]

4. Transmission dominante liée à l'X

Les lois de l'hérédité autosomique dominante s'appliquent dans cette situation. [2]

5. Transmission liée à l'Y

Dans de rares cas, on observe une pathologie par transmission d'un gène muté sur le chromosome Y. Le chromosome Y présente en fait deux régions de séquence identique avec le chromosome X. Ces deux petites régions du

chromosome Y s'appellent régions pseudo-autosomiques. En cas de mutation dans une de ces deux régions, une pathologie peut être observée.

6. Les néomutations

Dans certains cas, il apparaît que les parents sont normaux (aucun gène muté) et que leur enfant soit atteint d'une maladie héréditaire. Une telle mutation chez l'enfant est possible quand une mutation s'est produite au cours de la gamétogenèse d'un des deux parents. On parle de mutation de novo ou néomutation.

D. Le mosaïcisme

Le mosaïcisme se définit comme l'existence de deux populations cellulaires au minimum, génétiquement distinctes et issues d'un seul œuf. Les mutations provoquant ce phénomène peuvent apparaître au cours de l'embryogenèse (on parle de mosaïque somatique). Le nombre de cellules atteintes est donc variable.

E. Qu'est-ce qu'un gène muté ?

De nombreuses maladies héréditaires et certaines maladies acquises (par exemple, les cancers) présentent des anomalies sur le(s) gène(s) impliqué(s) ou sur les zones régulant l'expression de ces gènes. Ces anomalies sont appelées mutations. Une mutation de manière générale est une altération de l'ADN modifiant le génotype du sujet. La conséquence d'une mutation est l'altération du fonctionnement normal du gène ou de l'expression de celui-ci. Sans rentrer dans les détails des mutations, on distingue schématiquement plusieurs types de mutations dans les maladies monogéniques [3] :

Les mutations ponctuelles : une base (A : adénosine, C : cytosine, G : guanine ou T : thymine) est remplacée par une autre base ; une modification (de petite taille) du gène : délétion (perte de quelques bases) ou insertion (ajout de quelques bases) ; un réarrangement du gène : il s'agit alors de grandes délétions ou d'une insertion, d'une translocation ou d'une inversion. On parle aussi de modification structurale du gène. Une modification du nombre de copies du gène: la majorité des gènes sont présents en un seul exemplaire dans le génome. Il peut arriver qu'un gène soit anormalement présent en plusieurs exemplaires, le plus souvent en double (duplication) ou en triple (triplication) [4]. Il s'agit là aussi d'une modification structurale du gène.

Conséquences des mutations.

Un grand nombre de mutations (ponctuelles notamment) modifient la séquence d'acides aminés qui constituent le squelette de la protéine. Les conséquences fonctionnelles peuvent alors être de deux sortes :

✧ une mutation avec gain de fonction :

La protéine mutée présente une activité augmentée ou une nouvelle activité qui peut interagir ou non avec la protéine normale

✧ Une mutation avec perte de fonction :

La protéine présente une perte ou une abolition de sa fonction (par exemple, abolition de l'activité d'une enzyme).

F. L'hérédité non mendélienne

Les lois de Mendel ont participé fondamentalement à la description des maladies monogéniques. Néanmoins, elles ne permettent pas d'expliquer un grand nombre de maladies génétiques pour lesquelles aucune hérédité

mendélienne claire ne peut être établie. Les progrès de la génétique moléculaire ont permis la compréhension de nombreuses maladies monogéniques et ont permis la description d'autres modes d'hérédité plus complexes. L'hérédité oligogénique, l'existence de gènes modificateurs, l'hérédité tri-alléliques sont des modes de transmission intermédiaires entre l'hérédité mendélienne et les hérédités non mendéliennes, terme impropre mais habituellement utilisé.

G. Les maladies polygéniques et multifactorielles

De nombreuses maladies appelées improprement « communes » sont en fait des maladies complexes, conséquences de l'interaction de nombreux acteurs ou facteurs (d'où le terme multifactoriel) parmi lesquels des facteurs génétiques. Les études d'épidémiologie génétique et de biologie moléculaire jouent un rôle majeur dans ces déterminations. Grâce à ces études, on sait désormais qu'un seul gène ne suffit pas à expliquer ces maladies fréquentes.



***Chapitre II :
Historique Du Diagnostic
Anténatal Chromosomique***

Le premier rapport concernant une technique invasive pour le diagnostic prénatal remonte au milieu des années 50. Riis et Fuchs [5] ont montré que les amniocytes pouvaient être utilisées pour la détermination du sexe du fœtus. En 1966, Steele et Berg [6] ont pu obtenir la culture et le caryotypage des cellules du liquide amniotique, ce qui a conduit au premier rapport prénatal d'une anomalie chromosomique par Jacobson et Barter [7] en 1967. Depuis lors, l'amniocentèse effectuée dans les 15 et 16 semaines est devenue la méthode de routine pour le diagnostic prénatal invasif. Avec l'apport du contrôle échographique et l'amélioration des techniques de laboratoire, d'autres options ont été progressivement mis en place : Il s'agit du prélèvement des villosités chorales (PVC), de la cordocentèse, de la biopsie de tissu fœtal, de la fœtoscopie et de l'embryoscopie.[8] L'introduction du diagnostic prénatal précoce par le PVC dans le milieu des années 1980 a permis de connaître les avantages et les risques du dépistage durant le premier trimestre. Il offre aux patients, qui ont des résultats anormaux, la possibilité d'une interruption de grossesse précoce et plus sûre, tout en réduisant le traumatisme psychologique et social [9,10]. Ces techniques n'ont cessé de s'améliorer et l'amniocentèse est devenue faisable pendant le premier trimestre mais la hantise de la survenue d'une perte fœtale ou d'autres complications majeure persistait toujours. Par ailleurs, Walkowska est parvenue en 1969 à mettre en évidence la présence dans le sang de cellules avec caryotype 46 XY chez des femmes enceintes d'un enfant de sexe masculin [11]; ce qui a ouvert une nouvelle voie inédite de diagnostic prénatal qui a permis d'éviter toutes ces complications. L'apparition de techniques sophistiquées de biologie moléculaire comme la *polymerase chain reaction* (PCR) et la *fluorescence in situ hybridization* (FISH) a permis de diagnostiquer dès le premier trimestre de grossesse plusieurs anomalies chromosomiques à partir de cellules, d'ADN ou ARN fœtaux présents dans le sang maternel.



***Chapitre III :
les indications du
diagnostic Anténatal Chromosomique***

A. l'âge maternel

La majeure partie des malformations fœtales est due aux anomalies chromosomiques qui sont retrouvées dans 0.1 % à 0.5 % des naissances vivantes [12,13]. Ce risque augmente avec l'âge maternel pour beaucoup d'anomalies chromosomiques. De plus, du fait que les fœtus avec anomalies chromosomiques vont plus probablement mourir in utero que des fœtus normaux, ce risque diminue avec l'évolution de la grossesse [14]. Les femmes âgées de 35 ans et plus à l'accouchement ont un risque plus élevé de donner naissance à un enfant porteur d'une anomalie chromosomique par non disjonction. L'explication la plus courante consiste à affirmer que l'utérus maternel devient de moins en moins sélectif avec l'âge et qu'il n'empêche plus les embryons anormaux de nidifier. L'explication reposant sur le vieillissement des ovocytes semble plus difficilement recevable. [15]

Le risque augmente avec l'âge (fig. 1), et touche particulièrement la trisomie 21(T21) qui est la plus fréquente des anomalies autosomiques observées. Plusieurs autres, dont les trisomies 13 et 18 (T13 et 18), et les anomalies des chromosomes sexuels XXY et XXX sont également diagnostiquées plus fréquemment dans ce groupe d'âge maternel.

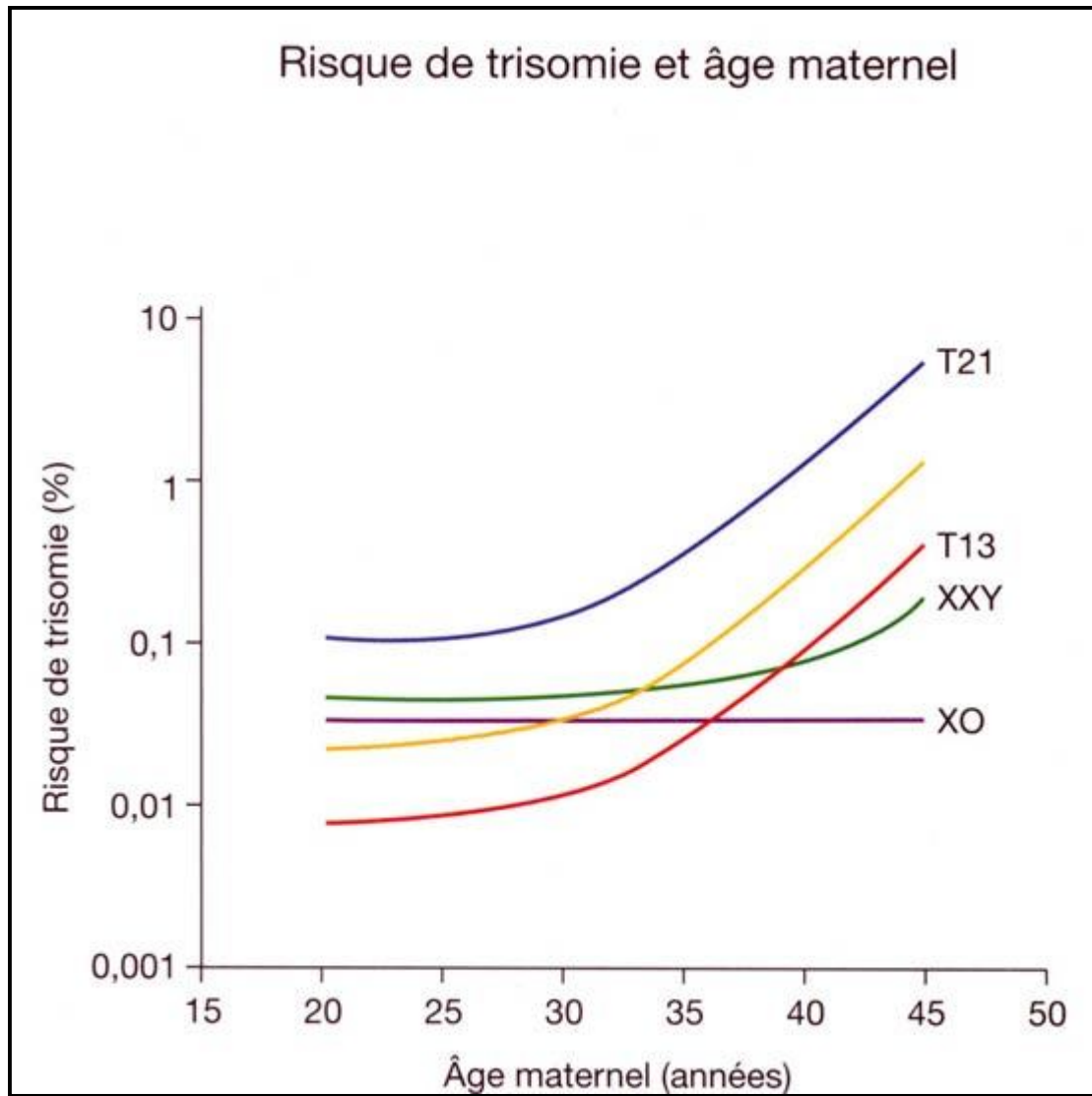


Figure 1 : Courbe du risque de malformation chromosomique chez le fœtus en fonction de l'âge de la mère [16]

Tableau I : Risque d'anomalies chromosomiques
chez les enfants nés vivants en fonction de l'âge maternel. [17]

Âge de la mère (ans)	Risque pour la trisomie 21	Risque total d'anomalies chromosomiques
20	1/1,667	1/526
21	1/1,667	1/526
22	1/1,429	1/500
23	1/1,429	1/500
24	1/1,250	1/476
25	1/1,250	1/476
26	1/1,176	1/476
27	1/1,111	1/455
28	1/1,053	1/435
29	1/1,000	1/417
30	1/952	1/384
31	1/909	1/384
32	1/769	1/323
33	1/625	1/286
34	1/500	1/238
35	1/385	1/192
36	1/294	1/156
37	1/227	1/127
38	1/175	1/102
39	1/137	1/83
40	1/106	1/66
41	1/82	1/53
42	1/64	1/42
43	1/50	1/33
44	1/38	1/26
45	1/30	1/21
46	1/23	1/16
47	1/18	1/13
48	1/14	1/10
49	1/11	1/8

B. Les antécédents d'anomalies chromosomiques

Il s'agit essentiellement d'antécédents de T21. Il faut d'abord s'assurer qu'il s'agit bien d'une anomalie numérique. La trisomie 21 résulte le plus souvent d'un accident pendant la méiose. Pourtant, le risque de récurrence est plus élevé chez les parents ayant déjà eu un enfant trisomique (1 à 2%) que dans la population générale. [18,19,20]

Lorsqu'il y a eu récurrence de trisomie, elle peut impliquer un chromosome différent, ce qui laisse penser que le rôle d'éventuelle mosaïque non décelé est rare. [20]

C. Anomalies équilibrées de la structure chromosomique portées par un géniteur :

En général, la découverte d'un remaniement parental équilibré est réalisée lors d'une étude chromosomique entreprise après la naissance d'un enfant mal formé, porteur d'un remaniement déséquilibré, ou après plusieurs avortements spontanés [20]. Il peut s'agir d'inversion ou de translocation réciproque ou robertsonienne

D. Les maladies géniques

Les maladies géniques représentent environ 15% des anomalies congénitales. Le diagnostic prénatal d'une maladie génique intervient dans les familles à risque pour des pathologies qui sont clairement identifiées sur le plan biologique et qui sont reconnaissables à un stade précoce de la grossesse dans un matériel facilement accessible. [21]

Les maladies qui peuvent conduire à envisager un diagnostic anténatal peuvent être transmises par différents modes d'hérédité à savoir :

- L'hérédité récessive autosomique comme dans l'hyperplasie congénitale des surrénales
- L'hérédité récessive liée au chromosome X comme dans les hémophiles graves de type A, ou moins graves de type B
- L'hérédité autosomique dominant comme dans la chorée de Huntington (Voir rappels sur la génétique humaine)

E. Les marqueurs sériques maternels

Le dépistage biologique par le dosage de marqueurs sériques maternels effectué au deuxième trimestre comporte le dosage de l'alpha-fœto-protéine ou AFP (qui est diminuée dans les grossesses avec fœtus trisomique), de l'œstriol non conjugué (également diminué) et de la β human chorionic gonadotropin ou β -hCG (qui est augmentée). Deux marqueurs au moins doivent être analysés ou mieux les trois (triple test). Un diagnostic prénatal est proposé lorsque le risque (taux des marqueurs sériques couplé à l'âge maternel) est supérieur ou égal à 1/250.

Avec ce risque, seules 2/3 des T21 peuvent être dépistées (faux négatifs: 1/3). L'inconvénient de cette méthode est qu'elle induit un grand nombre de diagnostics prénataux "inutiles": il faut en effet 120 amniocentèses pour dépister une T21. [22]

F. Place de l'échographie dans l'indication d'un diagnostic prénatal chromosomique

1. Echographie obstétricale du premier trimestre

L'utilisation de l'échographie endovaginale permet la réalisation d'un authentique examen morphologique fœtal dès la fin du premier trimestre de la grossesse.

La période optimale se situe entre la 12^e et la 14^e semaine d'aménorrhée (SA). Les principales structures fœtales sont alors en place et sont accessibles à l'examen échographique.

Un large nombre de pathologies peuvent alors être mises en évidence dès cette période. [23]

1.1. La clarté nucale

La clarté nucale se caractérise par un décollement du plan cutané de la région occipitale en position médiane qui peut se prolonger vers la région dorsolombaire et qui se traduit par un espace anéchogène entre la peau et les tissus rétrocervicaux (voir fig. 2).

La clarté nucale a un caractère fugace ; elle est visible entre 10 et 14 SA et disparaît vers 14-15 SA [24]. La taille de cette clarté augmente de façon significative en cas d'anomalies chromosomiques (T21, T18, 13, monosomie X ou syndrome de Turner) et/ou parfois en cas d'autres malformations, essentiellement cardiaques. [25]

Elle s'atténue le plus souvent à partir de la 14^e SA jusqu'à disparaître même en cas d'anomalies chromosomiques.



Figure 2 : Mesure de la clarté nucale (flèche). [26]

1.2. L'hygroma colli

L'hygroma colli est représenté par la présence de logettes liquidiennes paracervicales, habituellement bilatérales. Il est associé, dans 31 % des cas, à une aneuploïdie. [23]

1.3. Le syndrome de Bonnevie-Ullrich

Le syndrome de Bonnevie-Ullrich est une véritable anasarque précoce dont le pronostic est presque quasiment toujours léthal.

Il est associé, dans 61 % des cas, à une aneuploïdie (le plus souvent un syndrome de Turner [58 %]). [23]

1.4. L'os nasal

L'hypoplasie nasale est reconnue comme une caractéristique postnatale de la T21. [27]

Cette constatation a mené à l'évaluation prénatale de l'os nasal, des études ayant démontré que ce dernier constituait une mince ligne échogène au sein de la racine du nez fœtal.

L'absence d'os nasal ou les mesures se situant en deçà du 2,5^e percentile sont des résultats considérés comme étant significatifs [28,29].

2. Echographie obstétricale du deuxième trimestre

Une échographie du deuxième trimestre est capable de détecter, avant le caryotypage, deux types de marqueurs échographiques suggestifs d'aneuploïdie [12]. Le premier groupe inclut ceux qui ont un taux élevé d'association avec des anomalies chromosomiques fœtales, qu'ils soient vus isolément ou avec plusieurs autres marqueurs échographiques d'anomalies chromosomiques et le

deuxième inclut ceux qui sont plus probablement associés à des anomalies chromosomiques quand ils sont vus en présence d'autres marqueurs qu'isolement. [14]

Pour le premier groupe on peut citer comme exemple : la bursite kystique, 52 % (marqueur isolé) contre 71 % (marqueur associé à d'autres marqueurs échographiques); l'œdème occipital, 19 % contre 45 %; l'atrésie duodénale, 38 % contre 64 %; et d'une façon moins prononcée, pour les anomalies cardiaques, 16 % contre 66 %.

Pour ceux du deuxième groupe on peut citer :

La ventriculomegalie, 2 % contre 17 %; l'holoprosencéphalie, 4 % contre 39 %; le kyste des plexus choroïdes, 1 % contre 48 %; le kyste de la fosse postérieure, 0 % contre 52 %; la fissure du visage, 0 % contre 51 %; la micrognathie, pourcentage inconnu contre 62 %; la hernie diaphragmatique, 2 % contre 49 %; l'intestin échogène, 7 % contre 42 %; les anomalies rénales, 3 % contre 24 %; et l'exomphalocèle, 8 % contre 46 %. [30]

Les aneuploïdies échographiquement détectables incluent la T21, les trisomies 13 et 18, le syndrome de Turner (la monosomie X) et la triploïdie. [31]

G. Le test (ou risque) combiné

La combinaison des marqueurs sériques et échographiques du premier trimestre peut améliorer sensiblement la performance du dépistage précoce de la T21 et d'autres aneuploïdies [32]. Nous avons passé en revue les études prospectives et rétrospectives ayant examiné les taux de détection et de faux positifs du dépistage combiné, c'est-à-dire le dosage des marqueurs sériques et la mesure de la clarté nucale au premier trimestre.

Les études ont été effectuées sur des populations différentes quant au risque T21 et d'aneuploïdies. Une seule étude présente en détail l'issue de la grossesse [33], et deux autres l'ajustement du taux de détection en considérant les pertes fœtales spontanées entre le premier trimestre et le terme [34-35]. Elles rapportent le taux de détection observé avec la mesure de la clarté nucale et du dosage de la PAPP-A et de la β -hCG, ainsi que l'âge maternel [36,37,38], ou estimé auprès d'une population sur la base des mesures effectuées et de la distribution des naissances par âge maternel [34,35,38,39,40].

Deux études prospectives ont combiné la clarté nucale, le dosage de la β -hCG libre et l'âge maternel : L'étude de Noble [41] et de ses collègues exclut les cas d'avortements spontanés ($n = 10$) et d'interruptions volontaires de la grossesse à la suite d'un diagnostic de malformation fœtale ($n = 14$). *L'étude* publiée par Scott et ses collègues en 1996 [42] ne fait pas mention des exclusions ni de pertes au suivi.

Tableau II : Études prospectives ayant examiné le taux de détection et de faux positifs de la combinaison de marqueurs sériques et échographiques visant le dépistage de la T21 au premier trimestre [32]

Etude	Seuil	Nbre de fœtus	Semaines de gestation	Test	Taux de détection	FP (%)
Benattar et al. 1999	1 : 250	1656	12-14	Echographie Transabdominale (TA), AFP, β -hCG libre Age maternel	5/5 (100)*	9.7
De Biasio et al. 1999	1 : 350	1467	10-13 ⁺⁶	Echographie TA PAPP-A, β -hCG libre, Age maternel	11/13 (85)	3,3
Krantz et al. 2000	1 : 270	5809	10 ⁺⁴ -13 ⁺⁶	Echographie PAPP-A, β -hCG libre Age maternel	(91) (70)	5 1,4
Noble et al. 1996	-	2561	10-13	Echographie TA β -hCG libre Age maternel	(85)	5
Scott et al. 1996	1 : 250	302	10-13	Echographie TA β -hCG libre Age maternel	(87,5)	14
Orlandi et al. 1997	1 : 380	744	9-13 ⁺⁴	Echographie PAPP-A, β -hCG libre Age maternel	(87)	5

Tableau III : Études rétrospectives ayant examiné le taux de détection et de faux positifs de la combinaison de marqueurs sériques et échographiques visant le dépistage des aneuploïdies et de la T21 au premier trimestre [32]

Etude	Nbre de fœtus	Semaines de gestation	Test	Taux de détection (%)	FP (%)
Wald et Hackshaw. 1997	-	10-14	Echographie TA β-hCG libre PAPP-A, Age maternel	80	5
Biagiotti et al. 1998	232	10-13	Echographie TA β-hCG libre PAPP-A, Age maternel	75,8	5
De Graaf et al. 1999	292	9-15	Echographie TA β-hCG libre PAPP-A,	82	5
Spencer et al. 1999	1156	10-14	Echographie TA β-hCG libre PAPP-A, Age maternel	89 70	5 1
Spencer et al. 2000	4190	10 ⁺³ -13 ⁺⁶	Echographie TA β-hCG libre PAPP-A, Age maternel	86 (T21) 100 (T18/13)	6,7

Malgré ces différences méthodologiques, le taux de détection varie entre 85 % et 100%, pour un taux de faux positifs allant de 3,3 % à 14 % dans les études prospectives, et entre 76 % et 89 % (taux de faux positifs 5%) dans les études rétrospectives.

En résumé, les données publiées sur la combinaison des marqueurs sériques et échographiques relevés au premier trimestre rapportent des taux de détection se situant entre 76 % et 100 %. Toutefois, à ces taux de détection, cette méthode combinée ne permet pas de réduire le nombre de faux positifs. À un taux de détection de 70 %, il serait possible d'obtenir 1% de faux positifs. Le taux de détection pourrait être moindre si l'issue de la grossesse était connue pour tous les cas et si les avortements spontanés étaient inclus dans le calcul.

Plusieurs études montrent que l'association entre les marqueurs échographiques et d'autres anomalies de structure augmente l'exactitude du dépistage par échographie. Toutefois, les résultats sont hétérogènes, et il est impossible de définir quels sont les marqueurs qui devraient être mesurés afin d'obtenir les meilleurs résultats [43].

H. Le test intégré pour le dépistage de la T21

En raison de l'incertitude quant à la méthode de dépistage à privilégier et au moment propice à son utilisation durant la grossesse et en raison du taux élevé de faux positifs, Wald et ses collègues [44] ont proposé une méthode intégrant les résultats du dépistage au premier et au deuxième trimestre. La méthode consiste à combiner le risque révélé par le dépistage au premier trimestre (marqueurs sériques et échographiques) et celui révélé au deuxième trimestre (marqueurs sériques).

Selon Cuckle [45], il y a plusieurs façons d'intégrer différentes méthodes de dépistage.

Une méthode consiste à effectuer toutes les mesures, sans dévoiler les résultats, jusqu'à ce que tous les tests soient exécutés et qu'un risque ait pu être calculé. Une approche séquentielle est aussi possible : on dévoile les résultats de chaque test au fur et à mesure qu'ils sont obtenus, et on ne passe au test suivant que si le précédent indique un risque élevé.

Hackshaw et Wald [46] ont analysé les avantages éventuels de rapporter des résultats partiels lors des tests combinés ou intégrés.

L'étude a utilisé les données publiées sur 480 grossesses avec fœtus atteints et sur 96 839 grossesses avec fœtus non atteints. Le test intégré s'est avéré le plus précis, avec 0,8% de résultats faux positifs, pour un taux de détection de 85 %, comparativement à 18,2% de faux positifs pour la mesure de la clarté nucale seule, et à 4,9 % pour le test combiné (premier trimestre seulement) [46].

I. Les motifs psychologiques

L'opportunité d'une amniocentèse peut être discutée, par exemple pour une mère anxieuse, un couple qui a eu un enfant handicapé mental pour une autre raison qu'une aberration chromosomique.



***Chapitre IV :
Les moyens
Du diagnostic Anténatal***

A. Les moyens invasifs du diagnostic anténatal chromosomique

1. L'amniocentèse

1.1. Définition

L'amniocentèse consiste à prélever du liquide amniotique afin de détecter et /ou d'apprécier un état morbide ou pathologique du fœtus. [21]

Le liquide amniotique ainsi prélevé, permet trois grands types d'étude : Cytogénétique, infectieuse et biochimique.

1.2. Les types d'amniocentèses

Les amniocentèses peuvent être classées en trois types selon le trimestre où elles sont réalisées. Il s'agit notamment de :

- ✓ l'amniocentèse classique ou du deuxième trimestre
- ✓ l'amniocentèse tardive ou du troisième trimestre
- ✓ l'amniocentèse précoce ou du premier trimestre

1.2.1. L'amniocentèse classique ou du deuxième trimestre

a. Procédure et technique :

L'amniocentèse classique reste la technique la mieux adaptée au diagnostic des anomalies chromosomiques. Elle se pratique en milieu hospitalier, sous anesthésie locale, et se réalise habituellement entre 15 et 16 SA.

Le moment le plus opportun semble être la 17^{ème} semaine. C'est à ce moment que les cellules desquamées de la peau du fœtus, présentes dans le liquide amniotique, poussent le mieux en culture.

Elle est réalisée sous contrôle échographique (voir fig. 4), ce qui permet de confirmer la vitalité fœtale, de préciser éventuellement le terme de la grossesse, d'établir la position exacte du placenta, le volume du liquide amniotique, de rechercher certains facteurs de nature utérine tels les fibromes, la séparation amniochoriale ou les contractions.

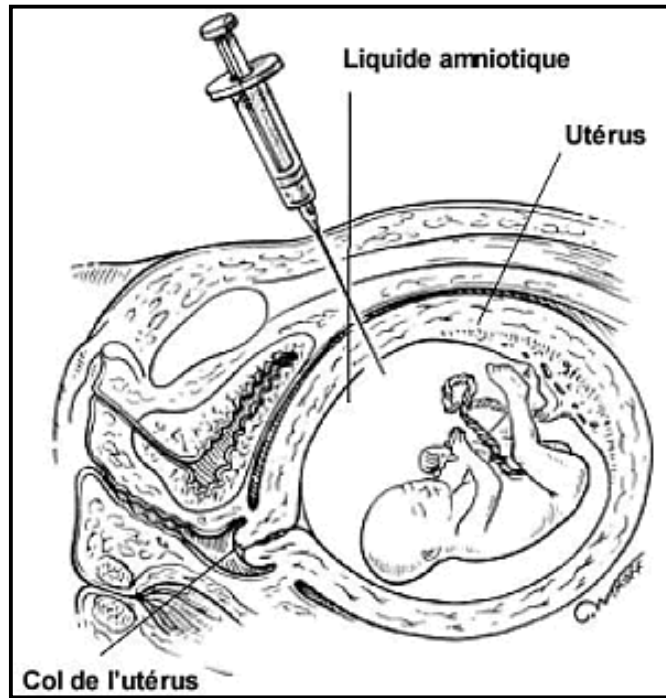


Figure 3: Schéma illustrant la procédure d'amniocentèse



Figure 4 : Sous guidance échographique, l'aiguille est visualisée dans la cavité amniotique lors de l'amniocentèse [119]

Il est recommandé d'éviter le placenta. Bien que les résultats d'études déjà publiés sur l'amniocentèse transplacentaire n'indiquent pas que cela entraîne des risques accrus d'avortement spontané, ils ont cependant indiqué un risque accru de transfusions de la mère au fœtus [47].

Après désinfection abdominale, on ponctionne avec une aiguille à ponction lombaire, à travers la paroi abdominale (il est important de pénétrer le sac amniotique d'un seul coup pour éviter que l'amnios ne forme « une tente »). On recueille 20 à 30 ml de liquide amniotique à la seringue.

La technique de retrait de l'aiguille est semblable à celle de l'insertion. Le prélèvement du liquide amniotique se fait généralement en moins d'une minute. [48]

Le liquide est transvasé dans un flacon spécifique pour le laboratoire. L'absence de saignement et la vitalité fœtale sont vérifiées. Si le recueil du liquide est difficile, il est déconseillé de procéder à plus de deux tentatives de ponction, il faut reporter l'examen de quelques jours. (Au moins 24 heures)

En cas de grossesse gémellaire, il faut la certitude d'avoir ponctionné les deux poches. L'utilisation d'un colorant est inutile dans l'immense majorité des cas.

b. Risques et limites

b-1 Les risques liés à la technique :

➤ Les échecs de prélèvement sont rares et probablement inversement proportionnels à l'expérience de l'opérateur. Ils peuvent être dus à des conditions anatomiques particulières : obésité abdominale importante, placenta

antérieur global, fibrome antérieur, avec parfois association de ces éléments. L'existence de contractions utérines peut rendre le geste délicat.

➤ Les ponctions blanches sont rares, grâce au guidage échographique : moins de 0,9 % du prélèvement à 12 SA. En effet, il existe souvent une cavité extra-cœlomique qui rend difficile l'accès du liquide amniotique.

➤ Une insuffisance du liquide amniotique est définie par un prélèvement inférieur à 5 ml selon la plupart des auteurs d'où l'intérêt de savoir mobiliser et/ou varier l'inclinaison de l'aiguille afin d'établir une aspiration suffisante du liquide amniotique.

Il existe une corrélation entre le volume du liquide amniotique et la longueur céphalocaudale, en effet la collecte est plus difficile lorsque la longueur céphalocaudale est inférieure à 35 mm. [49]

✧ La ponction brunâtre ou sanglante :

Normalement, le liquide amniotique ressemble à du vin blanc. Il peut parfois être teinté de sang, le plus souvent en raison d'un saignement maternel dans la cavité amniotique au moment de l'intervention.

Si la patiente a des antécédents de saignement antépartum, le liquide amniotique pourrait être brun ou rouge foncé à cause des saignements absorbés à travers les membranes de l'amnios et du chorion. [50]

Un liquide amniotique fraîchement teinté de sang doit être analysé séparément au moyen d'un test de Kleihauer et d'une numération cellulaire afin de savoir si le sang est d'origine maternelle ou foetale. S'il s'agit de sang foetal, l'AFP peut être élevée, en l'absence d'une étiologie relevant d'une étiologie congénitale.

La ponction sanglante n'existe pas si l'on prend soin d'éviter le passage transplacentaire, ce qui est pratiquement toujours possible

b-2 Risques maternels

✧ Les complications hémorragiques et alloimmunisation :

Le risque d'hémorragie maternofoetale avec développement d'une isoimmunisation a été signalé à plusieurs reprises dans la littérature avec un taux variant de 3.4% à 21% [51]. L'isoimmunisation peut être prévenue par l'administration d'immunoglobulines anti-D à toutes les patientes rhésus négatif à la dose de 3000 µg. Les hémorragies placentaires sont une complication très commune des prélèvements s'effectuant à travers un placenta antérieur. L'hématome antérieur et l'hémorragie intrapéritonéale sont rares.

✧ Les complications infectieuses :

On estime qu'environ 10 à 50% des pertes fœtales se produisant après l'amniocentèse sont liées à des infections minimales, au moment de l'intervention, accompagnées de taux de cytokines élevés dans le liquide amniotique. [52]

✧ Infection virale maternelle

Si la virémie maternelle est négative, le risque de transmission maternofoetale peut être considéré comme nul.

Si la virémie est positive, il existe un risque de transmission maternofoetale difficile à évaluer, mais également un risque de positiver faussement un prélèvement de liquide amniotique en l'absence d'infection fœtale.

L'amniocentèse est cependant la technique de choix dans ces contextes, avec un risque de contacts sanguins maternofoetaux moindre qu'au cours d'un PVC ou d'un prélèvement de sang foetal. [53]

✧ Amniocentèse et virus de l'hépatite B

Les enfants nés de mères porteuses du virus (Ag HBs positif et anticorps anti-HBc positif) ont un risque important de contamination. En l'absence de séroprophylaxie, le risque de transmission est de plus de 90% si la charge vitale (ADN viral) est supérieure à 100 000 copies et entre 10 à 20% des cas si la charge virale est inférieure à 10 000 copies [54,55].

✧ Amniocentèse et virus de l'hépatite C (VHC)

En 2001, Minola et coll. [56] rapportaient un cas de transmission materno-fœtale du VHC dans les suites d'une amniocentèse pour âge maternel à 19 semaines d'aménorrhée.

Le risque de contamination par le VHC lié à la pratique de l'amniocentèse chez les femmes infectées par le VHC n'est donc pas clairement établi et ne peut pas être totalement exclu. Il faut alors informer les femmes que très peu d'études ont suffisamment examiné ce risque et il paraît raisonnable d'évaluer pour chaque femme porteuse du VHC le bénéfice attendu de l'amniocentèse par rapport au risque de transmission du VHC à l'enfant [57,58].

✧ Amniocentèse et virus de l'immunodéficience humaine (VIH)

La publication des résultats de l'Enquête périnatale française (EPF) permet de répondre à la question de l'évaluation du risque de transmission materno-fœtale du fait de l'amniocentèse [59]. De 1985 à 2006, 9302 grossesses de mère séropositives ont été suivies, et au total 166 (1,8%) des patientes ont bénéficié

d'une amniocentèse, avec 142 naissances vivantes. Pour les patientes ne bénéficiant pas de traitement antirétroviral le taux de transmission materno-fœtale était de 25% dans le groupe amniocentèse versus 16,2% dans le groupe sans amniocentèse, la différence n'était pas significative. Sous trithérapie antirétrovirale, ce taux était respectivement de 0 et 1,2%. [60,59,61]

✧ Les pertes du liquide amniotique et rupture des membranes :

La fréquence rapportée varie de 0.2% à 4.4% avec une moyenne de 1.6%. [62]

Cette hétérogénéité s'explique en partie par le mode de recueil des données. En effet, la quantité de liquide amniotique perdu n'a que rarement fait l'objet d'évaluation clinique et/ou échographique.

L'infection ou l'inflammation intra-amniotique au moment de l'amniocentèse est significativement associée à la rupture prématurée des membranes chez les femmes pour qui, une amniocentèse a été cliniquement indiquée.

Avant l'amniocentèse, le dosage sanguin de la CRP peut fournir une évaluation de risque de survenue ultérieure d'une rupture prématurée des membranes après l'amniocentèse. [63]

➤ Douleurs abdominales :

Très fréquentes, de l'ordre de 8.1% [64], elles sont rapidement et spontanément résolutive.

b-3 les accidents fœtaux

✧ La perte fœtale :

Après amniocentèse, les pertes fœtales associées sont aux alentours de 1%. Même si il est très difficile d'estimer les pertes fœtales réellement liées à l'amniocentèse. En effet, il faudrait pouvoir comparer le devenir après amniocentèse ou non à quantité égale, de deux populations, sans indications d'âge, marqueurs biologiques ou échographiques à la réalisation de cet examen.

Plusieurs paramètres peuvent jouer un rôle dans le risque de fausse couche :

- Le diamètre des aiguilles employées.
- Le nombre de ponctions.
- Les antécédents obstétricaux d'abortus
- L'expérience des opérateurs.

✧ Les lésions fœtales :

Des blessures ont été rapportées dans la littérature. Les lésions peuvent être intestinales, oculaires, cérébrales, cutanées ou encore une atteinte des annexes fœtales. [64]

L'emploi du contrôle échographique en continu permet d'éviter les lésions fœtales directes qui sont principalement le fait de ponctions au cours du 3^{ème} trimestre. [48]

✧ L'adaptation respiratoire :

Des études anglaises et danoises ont mis en évidence une augmentation du nombre de syndrome de détresse respiratoire et des pneumonies chez les nouveaux nés ayant subi une amniocentèse. [64]

c. Amniocentèse : comment réduire les complications ?

Apport de l'aiguille de pencil-point 29G

Malgré ses complications non négligeables, l'amniocentèse demeure le moyen de diagnostic prénatal invasif le plus utilisé. Ces complications sont en partie dues à l'utilisation d'aiguille plus calibrée qu'il ne le faut. L'amniocentèse avec l'aiguille de pencil-point 29G non traumatique s'est avérée être une procédure sûre avec un risque extrêmement faible de complications. Elle semble être donc une bonne alternative à l'aiguille classique de Quincke 22-G. Le bout étroit de l'aiguille 29-G provoque moins de traumatisme aux membranes fœtales et à la paroi utérine, ce qui peut réduire la probabilité d'une hémorragie, comme indiqué par les résultats d'une étude antérieure. Il a été montré in vitro que l'orifice dans les membranes fœtales, après la perforation par l'aiguille 29-G, est 36 fois plus petit que l'orifice produit par l'utilisation d'une aiguille 22-G. La perte de liquide amniotique est 61 fois moins importante [65]. Tchirikov et al. ont publié en septembre 2011 les résultats d'une étude portant sur l'utilisation de l'aiguille 29G lors d'amniocentèse. Sur 316 amniocentèses, aucune perte fœtale ou autres complications majeurs imputable à la procédure ne s'étaient produits.

L'aiguille 29-G a aussi ses limitations. Étant très mince, la courte aiguille de guidage doit être assez profondément insérée dans le myomètre. D'abord, si l'aiguille de guidage n'est pas assez profondément introduite, il y a un grand risque pour que l'aiguille 29-G ne puisse pénétrer les membranes et se courbera donc par la suite. Ainsi, l'insertion à au moins les deux tiers du myomètre est essentielle. Deuxièmement, en perforant des patients obèses, la courte aiguille de guidage peut glisser, ce qui signifie qu'elle doit être fixée pendant la procédure.[66]

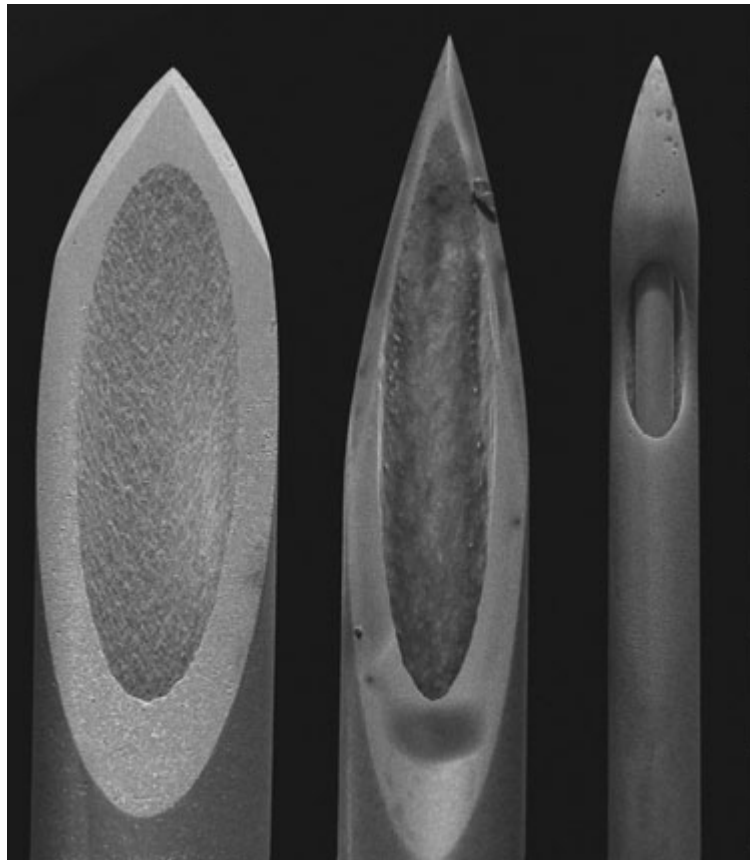


Figure 5 : les bouts des différents aiguilles utilisées pour amniocentèse.
20 et 22-G Quincke et le 29-G de gauche à droite [66]

d. Mise en condition du prélèvement amniotique :

d-1 : conditions de transport :

Le transport est effectué dans des récipients non toxiques, dans un délai de transmission aussi court que possible (Au-delà de 24 heures, les poussées cellulaires sont nettement diminuées), avec une protection contre les températures extérieures élevées ou trop basses (pas de passage au réfrigérateur, encore moins au congélateur). [21]

d-2 : culture cellulaire :

Malgré les progrès de la miniaturisation des techniques biologiques, il n'est toujours pas possible de réaliser un diagnostic directement sur les tissus d'un prélèvement fœtal, soit du fait de la faible quantité de cellules dans le prélèvement (culot cellulaire obtenu dans le liquide amniotique) ; soit du fait d'impératifs méthodiques : certaines techniques demandent des cellules vivantes soit en division (analyse cytogénétique), soit avec un métabolisme actif. Les cultures cellulaires sont le premier temps indispensable d'un grand nombre de diagnostic.

d-2-1-Culture des cellules du liquide amniotique :

Une partie du liquide est centrifugée à faible vitesse. Le culot cellulaire est remis en suspension dans le milieu de croissance. Le surnageant est reparti dans de petits tubes et conservé à -20°, pour d'éventuels dosages biochimiques. [21]

d-2-1-1 Culture primaire de cellules amniotiques :

Les techniques de culture primaire sont conditionnées par la principale indication de l'amniocentèse : l'établissement du caryotype fœtal. Deux techniques sont couramment utilisées :

- culture permettant l'analyse chromosomique in situ :

On utilise de petites boîtes de Pétri de pyrex de 30 mm de diamètre au fond desquelles, il y a une lamelle ronde. Le liquide amniotique est réparti à la pipette à raison de 1.5 ml/boîte et on ajoute une quantité à peu près égale de milieu nutritif. Les boîtes de Pétri (8 à 10) sont mises à incuber 37°C dans une étuve alimentée par un mélange d'eau et de CO₂ ; maintenant le pH du milieu à 7.3.

Pendant les 4 ou 5 premiers jours, les boîtes ne sont pas bougées pour permettre aux cellules de se fixer. Ensuite, le milieu est changé tous les 3 jours. Les boîtes sont observées au microscope inversé pour suivre la formation des premiers foyers de cellules. Dès que les colonies sont suffisamment abondantes, environ vers le dixième jour, on peut faire les préparations chromosomiques directement sur la lamelle disposée au fond de la boîte.

➤ culture permettant l'analyse chromosomique après trypsinisation :

Cette méthode comporte une trypsinisation ménagée en Kit et met les cellules en suspension. Cette technique utilise des flacons en plastique. L'étalement des cellules est plus régulier mais l'interprétation d'une mosaïque est rendue parfois plus délicate.

d-2-1-2-Milieus nutritifs :

Les milieux utilisés comportent :

- Un milieu de base composé d'un mélange de sels minéraux, d'acides aminés, d'une solution de bicarbonates pour équilibrer le pH et d'antibiotiques.
- Un sérum :
 - soit un sérum animal, principalement sérum de veau, de veau nouveau-né ou de veau foetal.
 - soit des substituts de sérum seul ou additionné d'une petite quantité de sérums animaux.

d-2-2-Résultats des cultures :

A partir d'un prélèvement correct de liquide amniotique et avec des précautions élémentaires habituelles, ainsi qu'un nombre suffisant de boîtes de Pétri ou de flacons permettant l'utilisation de deux milieux de croissance différents (ce qui élimine les risques liés à une souillure accidentelle du milieu), il ne doit plus y avoir d'échec de culture.

Certaines difficultés peuvent se présenter avec des liquides fortement souillés de sang, avec des liquides prélevés tardivement (forte proportion de cellules mortes) ou avec des liquides ayant été mis en culture après un long transport.

e. Technique d'analyse chromosomique : établissement du caryotype fœtal [21,67]

Pour obtenir un caryotype fœtal, il est nécessaire d'obtenir des métaphases en nombre suffisant et de bonne qualité, et de disposer des différentes techniques de coloration des chromosomes permettant leur classification et la détection des anomalies de la structure. Enfin et surtout, l'analyse microscopique requiert des observateurs ayant une large expérience.

e-1 : obtention des métaphases :

C'est le stade qui est le plus favorable à l'analyse microscopique. On utilise les mitoses spontanément présentes au moment de la préparation, environ vers le dixième jour de culture après un changement de milieu la veille. Il existe alors de nombreuses mitoses en périphérie des colonies de cellules.

Une méthode, largement utilisée pour obtenir des métaphases, est l'utilisation de poisons mitotiques, tels que la colchicine. Ces poisons bloquent les mitoses au stade prophase métaphase.

e-2: fixation des métaphases :

Les cellules sont plongées dans une solution hypotonique qui gonfle les noyaux. Les chromosomes sont dispersés et leur fixation rapide permet d'obtenir un étalement des chromosomes avec un minimum de superposition. [68]

Ces deux temps essentiels se font soit directement sur la couche cellulaire qui a proliféré sur la lamelle (technique *in situ*), soit sur les cellules mises en suspension et étalées sur une lame (culture en flacon et dissociation par trypsine).

e-3: coloration des chromosomes :

➤ **coloration standard :**

Les colorants habituels de l'ADN ont été utilisés dès le début de la cytogénétique. La solution de Giemsa reste une technique de base. Elle donne une coloration uniforme qui permet de classer les chromosomes selon leur longueur et leur forme grâce à un centromère bien marqué. [68]

Sur cette seule technique, toutes les anomalies de nombre et la plus grande partie des anomalies de structure peuvent être analysées. Une plus grande précision demande l'utilisation des différentes techniques de marquage.

➤ **techniques de marquage :**

Ces techniques vont faire apparaître, sur la structure des chromosomes, des bandes de couleur d'intensités différentes, permettant d'identifier parfaitement chaque chromosome, de localiser des points de cassure et d'identifier des zones d'hétérochromatine.

Les techniques les plus utilisées sont :

Les bandes R : apparaissent avec l'action de la chaleur.

Les bandes G : apparaissent avec l'action de la trypsine.

Les bandes Q : obtenues avec des colorants fluorescents dérivés de la quinacrine.

Les bandes C : colorent le centromère et l'hétérochromatine.

Technique de bande à haute résolution :

Ces techniques autorisent l'étude fine des chromosomes avec une résolution plus précise et permettent d'individualiser environ 320 à 550 bandes sur un lot haploïde de chromosomes observés au stade de métaphase précoce. On peut en reconnaître de 550 à 850 en période de prométaphase et jusqu'à 2000 en prophase. (Exemple : les bandes G qui paraissent claires sont subdivisées en 3, 5 ou même 7 sous-bandes)

e-4: analyse microscopique :

L'établissement d'un caryotype foetal repose sur l'analyse d'un nombre suffisant de métaphases. Leur examen microscopique, par des observateurs très entraînés, permet une analyse du caryotype, complétée et confirmée par le

classement des chromosomes d'au moins trois cellules, après découpage de photographies convenablement agrandies.

Le caryotype est confirmé par l'analyse de métaphases provenant de colonies cellulaires différentes (si la technique *in situ* est utilisée) et de préparations différentes (si la technique en suspension est utilisée).

L'augmentation des demandes a rendu l'automatisation de l'analyse chromosomique absolument indispensable. L'apport de l'informatique est essentiel. Il existe des logiciels permettant un scannage rapide des photos. Les caryotypes normaux sont ainsi rapidement triés, ce qui permet de réaliser une analyse poussée sur les clichés suspects.

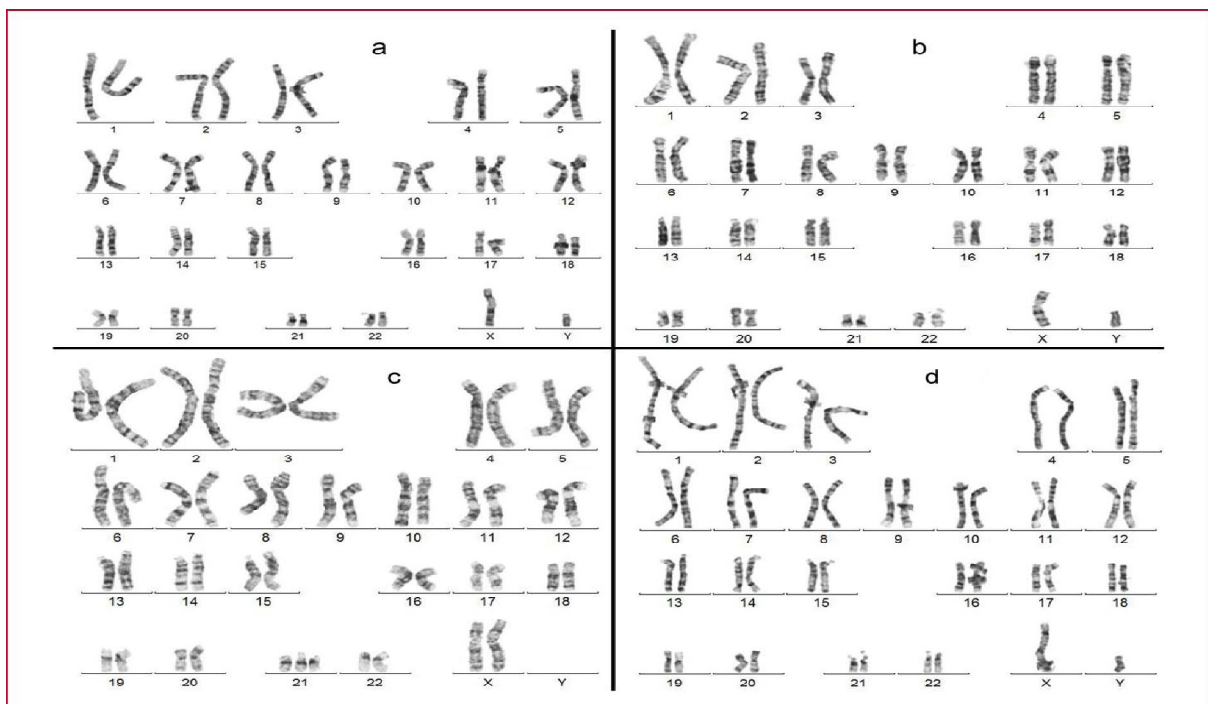


Fig. 6. Caryotype de résolution variable avec en (c) une T21 libre, suite à la découverte d'un canal atrioventriculaire. [107]

e-5: Le diagnostic chromosomique et ses difficultés :

Les aneuploïdies sont des aberrations fréquentes qui ne posent pas de problème d'interprétation en général. Cependant elle peut être d'interprétation délicate s'il s'agit d'une translocation ou d'une mosaïque.

L'anomalie risque d'être méconnue si les mitoses examinées ne sont pas celles du fœtus en raison d'une identification erronée ou d'un pseudo-mosaïsme par contamination de cellules maternelles ou encore si l'examen ne porte que sur une population cellulaire normale méconnaissant une mosaïque plus ou moins minoritaire.

Le fœtus peut aussi être porteur d'une anomalie chromosomique non décelable par la technique courante de l'examen, ainsi, une microdélétion ou une fragilité de l'X ne sont reconnues qu'avec des techniques spéciales mises en œuvre uniquement si l'on connaît l'anomalie à chercher d'où la nécessité de rappeler à chaque couple, lors du conseil génétique que **un caryotype normal ne signifie pas un enfant normal.**

f. Apport de la biologie moléculaire

f-1-Méthodes d'exploration ciblée du génome

f-1-1-la FISH (Fluorescence in situ Hybridization) [69]

f-1-1-1-Principe de la FISH

Le principe de la FISH repose sur la complémentarité des deux brins double hélice de la molécule d'ADN. La FISH consiste en l'hybridation d'une sonde d'ADN marquée correspondant à l'ADN chromosomique (ADN double brin) dénaturé *in situ* et complémentaire d'une séquence d'ADN à étudier. Différents types de sonde sont utilisables. Ces sondes correspondent à de l'ADN

satellite ou bien encore à des séquences uniques (sondes cosmiques des syndromes microdélétionnels ou de région critique 21q22.3 de la T21).

f-1-1- 2-Apport de la FISH

Les apports sont principalement la mise en évidence des principaux micro-remaniements chromosomiques, la caractérisation d'anomalies de structure, l'identification de chromosomes marqueurs surnuméraires (CMS) *de novo*.

➤ **La mise en évidence des principaux micro-remaniements chromosomiques** est l'une des applications les plus fréquentes de la FISH sur des cellules en métaphase, également réalisables sur des noyaux en interphase. Ces micro-remaniements interstitiels ou terminaux correspondant à des microdélétions ou des microduplications spécifiques des principaux syndromes cliniques qui sont à évoquer dans diverses circonstances cliniques au cours du diagnostic prénatal...

➤ **La caractérisation des anomalies de structure** est également l'une des applications les plus fréquentes de la FISH sur des cellules en métaphase, également réalisables sur des noyaux en interphase. D'une manière générale, à partir d'une translocation réciproque donnée (par exemple, t[Ap ; Bp]), on peut interpréter les signaux interphasiques selon les modes de ségrégation alternes (viabiles) ou déséquilibrés (viabiles ou létaux) Le recours à des sondes des extrémités sub-télomériques des chromosomes en cas de translocation réciproque d'apparence équilibrée chez l'un des parents permet un résultat préliminaire par FISH-bicolore en 24 à 48 heures sur des amniocytes non cultivés.[70]

➤ **L'identification de l'origine des CMS *de novo*** est facilitée. La fréquence des CMS est de l'ordre de 0,6 à 1,5 pour 1000 à la naissance. Ils

peuvent aussi bien être de novo (40 à 60 % des cas) ou hérités (30 à 40 %), en mosaïque ou homogènes. La FISH permet l'identification précise du matériel chromosomique excédentaire et de sa structure, conduisant dans certains cas à établir une corrélation entre le génotype et le phénotype.

➤ **La FISH interphasique pour l'étude des aneuploïdies des chromosomes 13, 18, 21, X et Y sur amniocytes non cultivés :** Cette technique est de plus en plus proposée (*figure 7*). Les premiers travaux sur le sujet sont parus dès 1992 [71,72]. A la lecture de la littérature, ces études rétrospectives et prospectives, à l'exception de quelques unes [73], ont montré l'efficacité [72,74] et la fiabilité [75,76] des performances de la FISH. En diagnostic prénatal, les sondes FISH garantissent une détection rapide (24 à 48 heures) car ne nécessitant pas de temps de culture cellulaire des aneuploïdies majeures pour les chromosomes 13, 18, 21, X et Y. Ces examens sont réalisés sur amniocytes non cultivés, recueillis par amniocentèse.

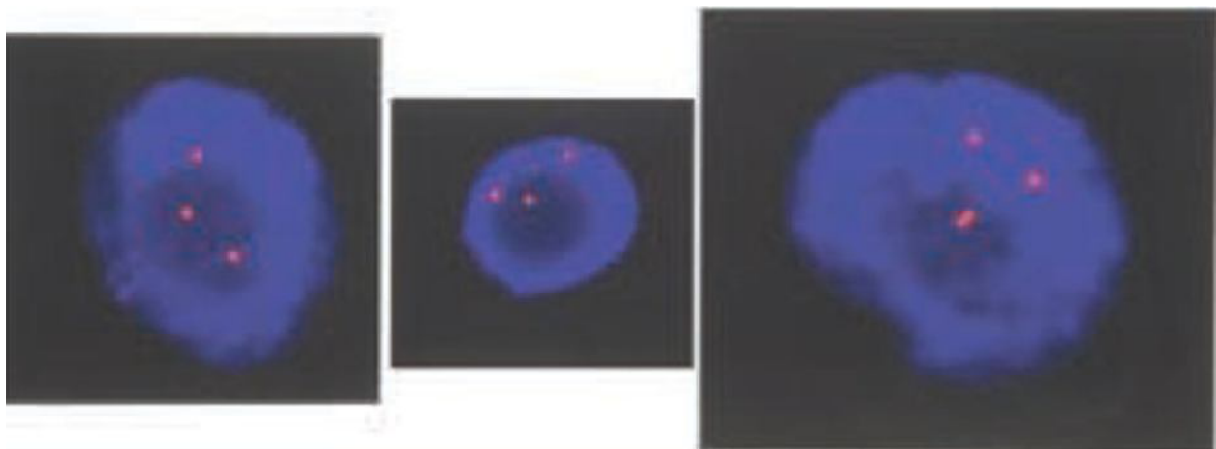


Figure 7 : Trisomie 21: présence de 3 signaux lumineux dans chaque noyau interphasique des amniocytes analysés [69]

La sonde utilisée est une sonde spécifique du chromosome 21 correspondant à la région critique 21q22.13q22.2

➤ **Contribution de la FISH interphasique à l'étude des mosaïques au cours du diagnostic prénatal**

Une mosaïque confinée au placenta (34/100000 grossesses) peut ainsi être confirmée ou exclue [77]. Il faut cependant se méfier des rares mosaïques non détectées (de) tissus spécifiques.

➤ **Diagnostic prénatal par FISH interphasique pour l'étude de remaniement génomique infra-microscopique**

A titre d'exemple, on peut citer la maladie de Pelizaeus- Merzbacher responsable d'une atteinte du système nerveux central. Dans 2/3 des cas il s'agit d'un remaniement chromosomique de type duplicatif [78], qui peut être aisément détecté par des techniques de FISH interphasique : 2 signaux en cas de mâle atteint et 3 signaux en cas de femme conductrice. [79]

➤ **Le diagnostic pré-implantatoire des anomalies chromosomiques**

Représentant environ une indication sur 2, ce diagnostic par FISH est possible [80,81]. L'usage de sondes d'ADN spécifiques (sondes des extrémités sub-télomériques par exemple) après hybridation sur un blastomère biopsié au stade de morula non compactée permet de proposer la recherche d'anomalies chromosomiques de nombre (polyploïdies, trisomies, monosomies, etc.) ou de structure à certains couples à haut risque de déséquilibres chromosomiques (translocations réciproques, translocations robertsoniennes, inversions, délétions) [80]. Le diagnostic pré-implantatoire par FISH permet également de déterminer le sexe de l'embryon pour les pathologies récessives liées au chromosome X.

f-1-2-La PCR quantitative

Bien que la FISH soit une technique puissante, actuellement le moyen de diagnostic prénatal le plus largement utilisé pour la détection rapide des principales aneuploïdies en Europe est la réaction de polymérisation en chaîne fluorescente quantitative (QF-PCR), qui permet d'obtenir des résultats dans quelques heures après le prélèvement.[82]

L'analyse de grandes séries de diagnostic prénatal effectué par QF-PCR et par la cytogénétique conventionnelle a permis d'évaluer la performance de la QF-PCR pour différents prélèvements fœtaux à travers ses avantages et inconvénients.

Dans une revue récente sur 43 000 prélèvements prénataux consécutifs, 41 019 grossesses normales ont été correctement diagnostiquées par QF-PCR avec une concordance de 99.6 % comparée à l'analyse du caryotype [83] : dans les 0.4 % restants, une anomalie qui ne pouvait pas être détecté par QF-PCR était présente, puisque la QF-PCR n'a pas été conçue pour la détection de ces anomalies. Les parents pourraient être informés du résultat de l'examen dans les 24 h qui suivent le prélèvement dans la grande majorité de cas. Le diagnostic rapide a permis de réduire énormément l'anxiété chez 95 % de tous les parents attendant l'analyse du caryotype. La QF-PCR réalisée sur des liquides amniotiques clairs et sur de bons prélèvements de villosités chorales a correctement diagnostiqué tous les caryotypes normaux, les trisomies 13, 18 et 21, ainsi que les triploïdies, les trisomies doubles (48, XXY, +21; 48, XXY, +18) et les aneuploïdies non mosaïque des chromosomes sexuels sans faux négatifs.

Ainsi, aucun faux-positif n'a été rapporté et en conséquence de cette efficacité et fiabilité, dans plusieurs pays ou états le résultat isolé du QF-PCR est

suffisant pour une interruption de grossesse sans attendre la confirmation par caryotype. [84,85,86,87,88,89]

f-1-3- La MLPA(multiplex-ligation-dependent-probe-amplification)

Outre la QF- PCR , une seconde méthode basée sur la PCR pour la détection d'aneuploïdies a été développée au cours des dernières années : le MLPA. Il s'agit d'un Procédé conçu pour déterminer le nombre de copies, jusqu'à 50, des différentes séquences génomiques d'ADN ou d'ARN dans un seul tube. [90]

La technique peut être utilisée pour de nombreuses applications et le kit qui est spécifiquement conçu pour le diagnostic prénatal des aneuploïdies les plus fréquentes est le kit SALSA P095.

Dans ce kit, huit loci d'une seule copie sur chacun des chromosomes 13, 18, 21 et X sont étudiés, en plus de quatre loci sur le chromosome Y. A la différence de la QF-PCR, dans laquelle le résultat d'un seul locus est comparé uniquement à ceux des loci du même échantillon, la MLPA exige en plus, la comparaison des résultats d'un locus aux résultats du même locus dans un échantillon d'ADN diploïde de contrôle, menant à un rapport calculé pour ce locus. Si ce dernier est presque égal à 1, alors la quantité d'ADN de ce locus chez ce patient est égale à celle de l'échantillon de contrôle, donc il s'agit d'une diploïdie. S'il est < 0.7 ou > 1.3 , la quantité d'ADN de ce locus chez le patient est respectivement inférieure ou supérieure à celle de l'échantillon de contrôle. Par la suite, la combinaison des résultats des huit (13, 18, 21 et X) ou quatre loci chromosomique (Y) indique le nombre de copies du chromosome impliqué. Ainsi, avec la MLPA des copies simples de loci sont étudiées, et non pas des loci polymorphes comme c'est le cas avec la QF-PCR. Et bien que la plupart des kits QF-PCR aient maintenant des marqueurs inclus hautement polymorphes

suffisants pour obtenir généralement un résultat concluant, avec la MLPA le problème potentiel de non informativité ne se pose pas.

A la différence de la FISH et de la QF-PCR, les triploïdies féminines ne peuvent pas être détectées avec la MLPA, puisque le nombre de chromosomes X chez les fœtus féminins, qu'ils soient normaux ou triploïdiques, est identique. Cependant, puisque tous les fœtus triploïdiques présentent des anomalies échographiques, la répercussion de ceci pourrait être limitée. [82]

f-2-Les méthodes d'exploration globale du génome

Si la FISH, la QF-PCR et la MLPA sont actuellement des examens indispensables pour le diagnostic et la caractérisation de certaines anomalies chromosomiques, elles n'explorent que des régions ciblées du génome soit en fonction des données cliniques soit en fonction de l'examen des chromosomes en bandes. Depuis quelques années deux nouvelles techniques de cytogénétique moléculaire permettant une étude plus globale du génome ont été développées : il s'agit du caryotype en multifuorescence et de l'hybridation génomique comparative (CGH). L'une permet d'identifier les échanges interchromosomiques, l'autre les déséquilibres du génome [91]

f-2-1- Le caryotype en multifuorescence

En 1996, deux équipes ont publié une technique permettant de réaliser un caryotype en multifuorescence par hybridation *in situ*. Deux méthodes sont utilisées, le caryotype multiplex ou M-FISH [92] (voir fig. 8) et le caryotype spectral ou SKY (*spectral karyotyping*) (voir fig. 9). Leur principe repose sur la cohybridation de sondes de peinture chromosomiques spécifiques de chacun des 24 chromosomes. Les chromosomes sont classés sur la base de leur fluorescence spécifique. On obtient alors un caryotype en multifuorescence. Cependant, ces techniques basées sur l'utilisation des sondes de peinture ne permettent pas d'étudier des déséquilibres intrachromosomiques.

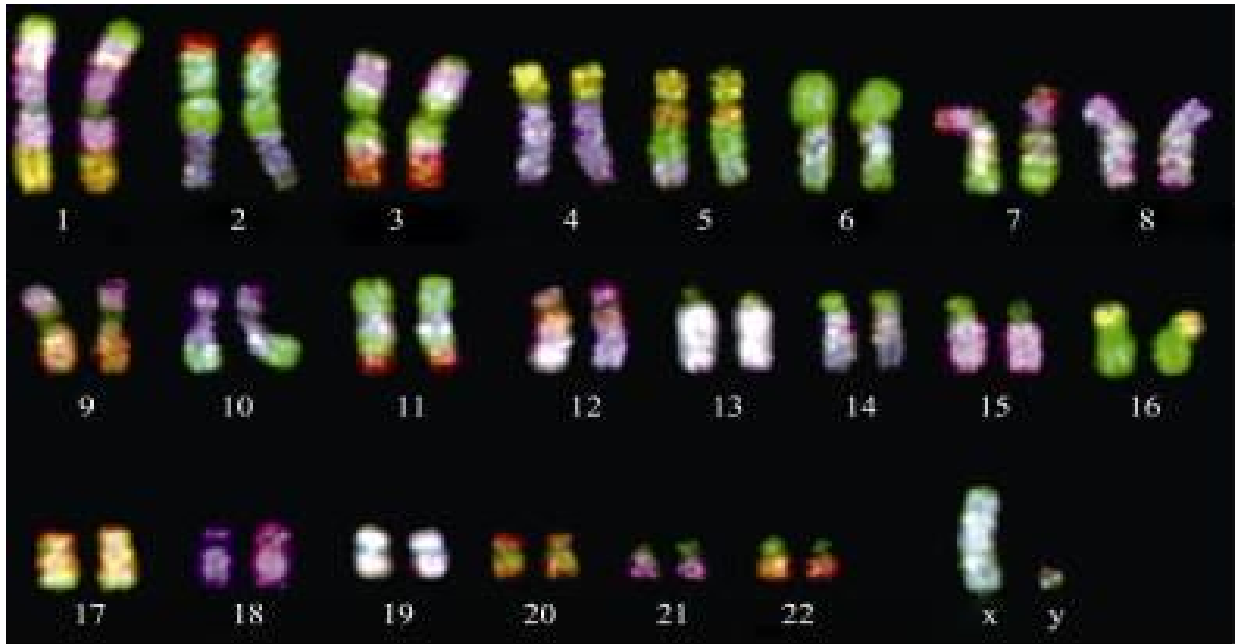


Fig. 8 : caryotype humain normal (M-FISH) différencié par la sonde dérivée du Siamang gibbon [93]

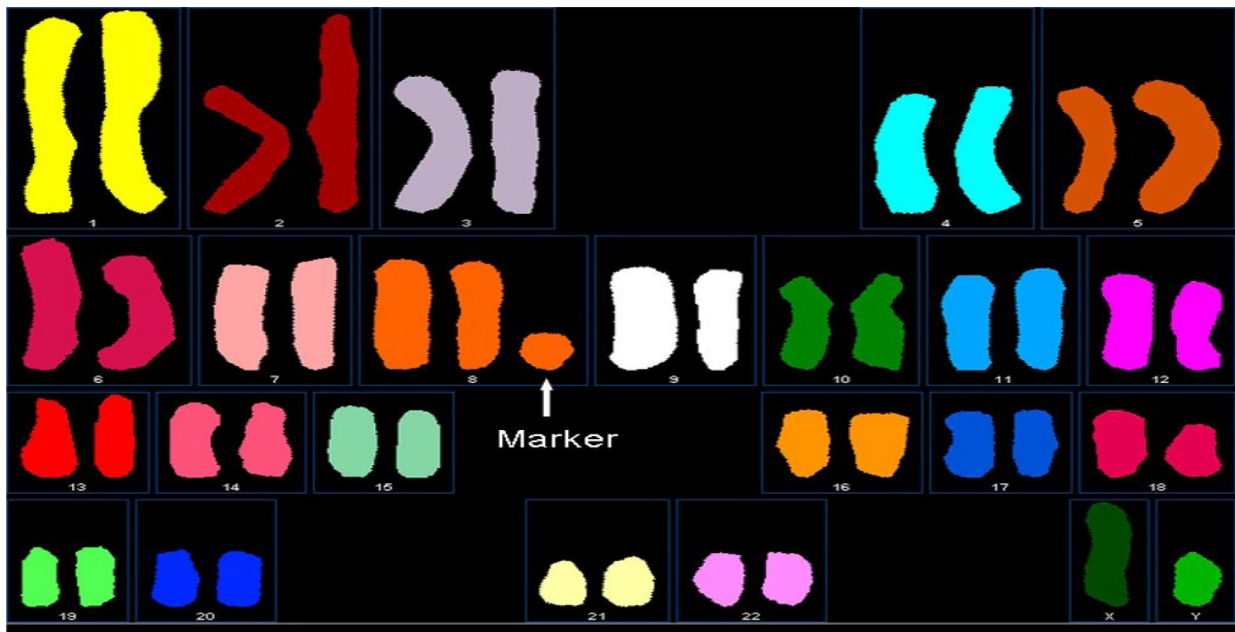


Fig. 9. Analyse spectrale de caryotype d'amniocytes en culture à l'aide de 24 sondes de couleur montre un petit chromosome marqueur surnuméraire dérivé du chromosome 8 (flèche) [94]

f-2-2- L'hybridation génomique comparative (CGH)

En 1992, Kallionémi *et al.* décrivent une nouvelle technique de cytogénétique moléculaire appelée hybridation génomique comparative [95]. Son principe consiste à cohybrider une même quantité d'ADN d'un malade et d'un témoin, marqué chacun par un fluorochrome différent, sur les métaphases d'un sujet normal. Après révélation, le signal est numérisé et le rapport entre l'intensité de l'émission des 2 fluorochromes le long de l'axe de chaque chromosome est établi par un logiciel. Un rapport de fluorescence compris entre 0,80 et 1,2 est considéré comme normal alors qu'un rapport sortant de ces limites indique soit un gain soit une perte selon le sens de la déviation. C'est donc une technique globale d'étude du génome permettant à partir de l'ADN d'un patient (et non de ses chromosomes) de détecter un déséquilibre génomique avec un pouvoir de résolution de l'ordre de 5-10 Mb. Initialement utilisée pour la détection de déséquilibres génomiques dans les tumeurs solides, la CGH a été jusqu'à présent peu employée dans les laboratoires de cytogénétique constitutionnelle du fait des exigences techniques qu'elle impose. C'est pourtant la technique d'étude globale du génome la plus performante pour le diagnostic des déséquilibres génomiques. Ses applications sont nombreuses :

- identification de fragments chromosomiques transloqués ou insérés dans un chromosome et détectés au préalable par les techniques de bandes. Elle constitue une alternative aux méthodes plus longues et moins précises de FISH avec les sondes de peinture. [96]

- détection de microremaniements dès lors que leur taille est supérieure à 5 Mb. C'est ainsi qu'il a été récemment montré que la CGH permettait de mettre en évidence non seulement des microremaniements intercalaires difficilement

déTECTABLES par les techniques classiques mais aussi des anomalies télomériques [97]. Elle constitue donc une alternative à la FISH pour l'étude des anomalies télomériques.

f-2-3- La CGH array et les SNP arrays

Le principe de la technique de CGH array consiste à cohybrider la même quantité d'ADN d'un patient et d'un témoin, marqué chacun par un fluorochrome différent, sur une lame de verre sur laquelle sont déposées des séquences d'ADN (appelées sondes), dont la séquence et la position sur le génome sont connues. L'ensemble du dispositif est appelé puce à ADN ou microarray. Après hybridation, les signaux générés par les deux fluorochromes sont numérisés et un rapport de leur intensité respective (reflet du rapport de la quantité d'ADN du patient par rapport à celle du témoin) est établi au niveau de chaque fragment d'ADN fixé. Des logiciels dédiés effectuent un traitement statistique des données puis les résultats sont présentés sous forme de représentation graphique (Fig. 10 et 11). La résolution de la puce dépend du nombre de sondes utilisées ainsi que de leur localisation sur le génome.

Par ailleurs, d'autres types de puces dites à « SNP » ont été développés. Ce sont des puces qui comprennent des oligonucléotides contenant des *Single Nucleotide Polymorphism* ou SNP. Ces SNP sont des variations portant sur une seule paire de base et survenant tous les 100 à 1000 paires de bases (il y en a environ dix millions dans le génome humain). Ces puces utilisées à l'origine à des fins d'haplotypage et d'analyse de liaison peuvent renseigner aussi sur les variations de nombre de copies d'ADN aux loci étudiés. L'avantage de l'utilisation de ces puces SNP est de pouvoir détecter les situations d'isodisomie

uniparentale (deux copies du même chromosome provenant d'un seul des parents) et de déterminer l'origine parentale d'un remaniement.[98]

Le terme CMAs(chromosome microarrays) désigne tous les types d'analyse génomique de nombre de copies basés sur l'utilisation des puces à ADN incluant l'array CGH et les SNP arrays.[99]

f-2-3-1- Apport de CMAs dans le diagnostic anténatal chromosomique

LES CMAs détectent des gains et des pertes génomiques en hybridant l'ADN de l'échantillon marqué par fluorescence sur des cibles(objectifs) avec les coordonnées génomiques connues qui sont fixées sur un support solide, tel qu'une lame de verre. Le rapport entre l'intensité du signal relatif de l'échantillon d'ADN et celle d'un échantillon de référence ou d'une base de données permet alors de détecter les gains ou pertes chromosomiques. Les CMAs détectent des déséquilibres génomiques avec une résolution beaucoup plus haute que celle du caryotypage classique (50-100 Ko comparés avec 5-10 Mo [100]) et ont un temps de réalisation plus court parce qu'il n'y a aucune exigence de culture cellulaire.

Le NICHD (Institut National pour La Santé de l'Enfant et le Développement Humain aux Etats-Unis), comparant la précision des CMAs par rapport à l'analyse cytogénétique classique pour diagnostic prénatal des indications récurrentes et à haut risque, a constaté que toutes les anomalies chromosomiques autosomiques et sexuelles ont été avec succès détectées, sauf la triploïdie, qui n'est pas d'habitude détectable par les CMAs [101]. Significativement, 5.8 % de grossesses avec une anomalie chromosomique structurelle fœtale et un caryotype classique normal avaient une délétion ou une duplication cliniquement significative détectée par les CMAs, ce qui est

compatible avec une évaluation antérieure d'un taux de détection supplémentaire de 5 % d'un déséquilibre génomique par les CMAs alors que le caryotypage conventionnel était « normal » chez un fœtus avec anomalies chromosomiques structurelles [102].

Toutefois les CMAs présentent un certain désavantage. Les obstacles Identifiés à l'utilisation systématique de CMAs dans toutes les grossesses nécessitant un diagnostic prénatal incluent la complexité d'interprétation de données, un manque d'expertise appropriée des laboratoires et la cherté des investigations.[99,102,103]

En 2010, Une déclaration de consensus internationale a recommandé que les CMAs remplacent le caryotypage classique comme examen de première intention chez des enfants avec des anomalies congénitales multiples non expliquées ou un retard psychomoteur [104].

Dans sa déclaration de position de 2012, la Société italienne de Génétique Humaine a recommandé que les CMAs soient seulement utilisées à des fins diagnostiques spécifiques dans des grossesses choisies et jamais comme un remplaçant systématique du caryotypage conventionnel. [105]

Ceci est en accord avec les recommandations du Collège américain des gynécologues et obstétriciens, qui n'ont pas encore changé leurs recommandations de 2009 qui stipule que le caryotypage conventionnel doit rester l'outil cytogénétique principal dans le diagnostic prénatal. [106]

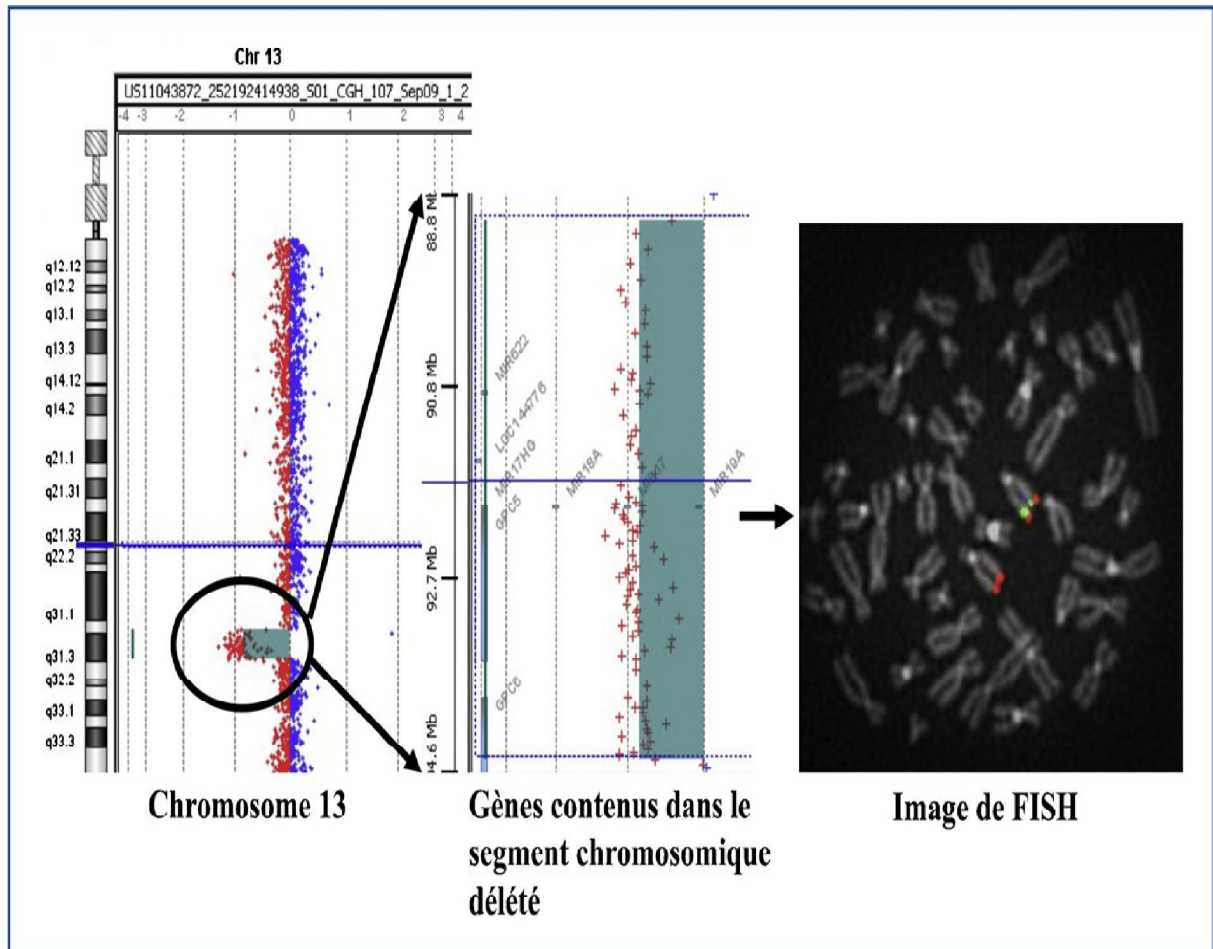


Fig. 11 : Représentation graphique du résultat de CGH array d'un patient porteur d'une délétion du bras long d'un chromosome 13. La zone entourée correspond aux oligonucléotides dont les ratios d'intensité de fluorescence sont en dehors des limites normales (ou déviations standard) définies par le logiciel d'analyse. Celui-ci donne également l'information concernant le contenu en gènes du segment délété. La délétion détectée par CGH array est visualisée par fluorescence in situ hybridization (FISH) à l'aide d'une sonde de la région marquée en vert : on observe l'absence de signal vert sur l'un des deux chromosomes 13. La sonde marquée en rouge est une sonde contrôle permettant de visualiser les chromosomes 13 sur la métaphase. [98]

f-2-3-2-Limites de la CGH array

Comme nous venons de le voir, la CGH-array présente de très nombreux avantages, la présence de CNV (variation de nombre de copies) sur le génome est une limite majeure à son utilisation en diagnostic prénatal.

Si une anomalie de grande taille, supérieure à 1 Mb et de novo, est probablement pathologique, l'interprétation des anomalies de petite taille, inférieures à 1 Mb voire inférieures à 100 kb, reste compliquées, voire parfois impossible, et il est difficile actuellement d'affirmer le caractère pathologique d'une anomalie non décrite dans la littérature, sans avoir recours à d'autres analyses. Or, si l'incertitude diagnostique est quelque chose de possible à gérer pour un individu déjà né, ceci est impossible en cas de diagnostic prénatal.[107]

Il est toujours nécessaire de confirmer un CNV identifié par CGH array par une technique indépendante pour déterminer le mécanisme sous-jacent du remaniement. La FISH sur métaphases est la technique de choix car elle renseigne sur le type de remaniement chromosomique. Par exemple, en cas de gain de matériel chromosomique détecté par CGH array, il peut s'agir d'une duplication in situ, d'un dérivé d'insertion ou de translocation ou d'un petit marqueur chromosomique. [108]

Après confirmation de l'anomalie chez le proposant, l'étude par FISH est indispensable chez les parents car elle renseigne sur le caractère hérité ou non de l'anomalie, élément indispensable pour l'interprétation du CNV et pour le conseil génétique. [98]

1.2.2. L'amniocentèse tardive

Les amniocentèses tardives sont définies comme un prélèvement de liquide amniotique à partir de la 32^e SA.

a- Indications de l'amniocentèse tardive

L'amniocentèse tardive est indiquée dans principalement 2 cas de figure :

-Lors de grossesses malencontreusement étiquetées comme étant « précieuse » par opposition inacceptable avec les « autres » grossesses qui ne le seraient pas, et pour lesquelles une amniocentèse du 2^e trimestre de principe serait envisagée mais dont le risque de fausse couche serait « inenvisageable ». Exemples : patientes après 40 ans, grossesse obtenue après un long passé de stérilité, grossesse multiple avec réduction embryonnaire au 1^{er} trimestre. [109]

-Lors de la découverte d'une malformation à haut risque d'anomalie chromosomique au décours de l'échographie du 3^e trimestre. Le caryotype effectué par amniocentèse sera alors au mieux rendu 15 jours à trois semaines plus tard puisque les cellules fœtales à ce terme poussent plus lentement laissant envisager une interruption de grossesse proche du terme. Une technique par Fish pourra aussi être effectuée avec une réponse partielle en quelques jours ne concernant que les trisomies 21, 18, 13. [110]

b-Avantages de l'amniocentèse tardive

Fisk et coll. [111] ainsi que Shalev et al. [112] ont décrit, pour la première fois, les amniocentèses tardives comme une alternative pour les patientes refusant d'accepter le risque de fausse couche spontanée dû à l'amniocentèse du deuxième trimestre, dans des séries de trois [111] et de 14 [112] patientes.

Dans une étude très ancienne de Piironen et coll. [113], l'amniocentèse a été réalisée sous contrôle échographique pour 501 patientes au troisième trimestre de la grossesse (au terme de 32 SA). Dans 1,8% des cas, une rupture des membranes est survenue dans les 24 heures suivant la piqûre. Par contre, il n'y a eu aucun cas de blessure fœtale ou placentaire, ni de signes d'infection intra-utérine.

Dans l'étude de Shalev et coll. [112] publiée en 1999, les auteurs ne rapportent aucune complication liée à l'amniocentèse réalisée au troisième trimestre des grossesses à très haut risque (dont cinq grossesses gémellaires). Tous les nouveaux-nés ont pesé plus de 2000 g et ont présenté un développement normal.

On peut donc retenir de ces deux publications que les risques de l'amniocentèse réalisée au troisième trimestre de la grossesse sont nuls ou se réduisent à un risque très faible d'accouchement prématuré (moins de 2%).

c-Inconvénients de l'amniocentèse tardive

La réalisation d'amniocentèse au troisième trimestre de la grossesse est une technique fiable, induisant une rupture prématurée des membranes dans 3,3% des cas et un accouchement avant 37 SA dans 5% des cas. L'impact psychologique d'une telle procédure sur la grossesse et la relation mère-enfant ne doit pas être sous-estimé et doit être bien contrôlé, en particulier en ce qui concerne les problèmes d'investissement tardif de la grossesse. De plus la possibilité de découvrir des formules chromosomiques, considérées comme des variantes de la normale, comme un syndrome de Klinefelter, par exemple à un terme aussi tardif peut entraîner des difficultés de prises en charge liées au manque de temps avant l'accouchement. Il faut 15 jours pour obtenir les

résultats du caryotype du fait de la lenteur des cultures cellulaires à ce stade, ce qui augmente l'anxiété de l'attente des parents [114]. Elle expose à un risque infectieux et n'est pratiquement réalisable que dans les pays qui ont légalisé l'interruption médicale de grossesse (IMG) quelque soit le terme de la grossesse.

1.2.3. L'amniocentèse précoce(AP)

a- Définition et apport

L'amniocentèse précoce est définie comme un prélèvement de liquide amniotique au cours du premier trimestre de la grossesse, généralement à partir de la 10^e jusqu'à la 14^e SA révolue. Ses indications sont identiques à celles de l'amniocentèses du deuxième trimestre. Son finalité est l'obtention de résultats plus précoces. Ainsi, les conséquences tant physiques que morales d'une IMG, en cas de résultat positif, se révèlent moins délicates et douloureuses. Elles apparaissent également comme une alternative au PVC, jugée plus agressive. Toutefois, l'AP, comparée à l'amniocentèse classique, expose à un risque de perte fœtale, de complications pulmonaires et de malformations des membres plus élevé.

b- L'amniofiltration : une voie d'amélioration de l'AP

Une voie d'avenir fut développée par Sundberg et Byrn en 1991 : l'amniofiltration [115,116]. Les auteurs mirent au point une technique permettant d'obtenir plus de cellules lors des prélèvements précoces, sans compromettre l'avenir obstétrical du fœtus (complications évoquées plus haut) par la ponction-réinjection du liquide amniotique à travers un filtre ne retenant que les amniocytes.

Pour chaque terme (12 à 18 semaines d'aménorrhée) ; la durée moyenne des cultures classiques et de techniques de filtration réinjections était comparée. Les résultats furent au-delà de toute espérance, puisque ce procédé permettait un gain de 3 à 5,5 jours. La seule complication concerne la défervescence thermique constatée au cours des réinjections successives. [115]

Une étude a montré que l'utilisation de la technique de l'amniofiltration vers 12 semaines de gestation semble permettre d'apporter plus de sécurité à l'amniocentèse précoce au point d'avoir un taux de perte fœtal identique à la PVC par voie abdominale mais la taille limitée de cette étude ne lui procure pas une grande fiabilité. [117]

2. Le Prélèvement des villosités choriales

Le prélèvement des villosités choriales (PVC) ; également dénommé choriocentèse, trophocentèse ou bien biopsie de trophoblaste ; est la technique invasive de diagnostic prénatal la plus fréquemment utilisée au premier trimestre pour l'évaluation du caryotype fœtal, des anomalies moléculaires et biochimiques. Le PVC est normalement pratiqué de la 10^{ème} à la 13^{ème} semaine et 6 jours de grossesse.

Contrairement à l'amniocentèse, qui prélève du liquide amniotique, le PVC prélève des tissus choriaux à partir du placenta en développement.

a. Procédure et technique :

Une échographie est pratiquée avant le PVC afin de déterminer l'activité cardiaque du fœtus, l'âge gestationnel, le nombre de fœtus, ainsi que des facteurs utérins comme les fibromes, la séparation amnios-chorion ou les contractions. [118]

Le PVC doit être réalisé sous contrôle échographique. On utilise une technique stérile.

➤ **Le prélèvement transcervical des villosités choriales :**

Il se fait au moyen de pinces de biopsie ou d'un cathéter de plastique flexible. Avant l'insertion transcervicale de l'instrument, un spéculum placé dans le vagin et le col de l'utérus permet de nettoyer les parois avec une solution antiseptique.

Le PVC transcervical effectué au moyen de pinces de biopsie nécessite de faire passer les pinces, guidées continuellement par l'échographie, à travers le col de l'utérus jusqu'au tissu placentaire. Un prélèvement est effectué, puis les pinces sont doucement retirées.

Le PVC transcervical par cathéter nécessite le passage d'un cathéter fixé à une seringue de 20 à 30cc, à travers le col de l'utérus jusqu'au tissu placentaire, le tout guidé continuellement par échographie. Le cathéter est retiré à travers le tissu placentaire afin d'obtenir un échantillon avec une pression négative exercée par la seringue. (fig. 12)

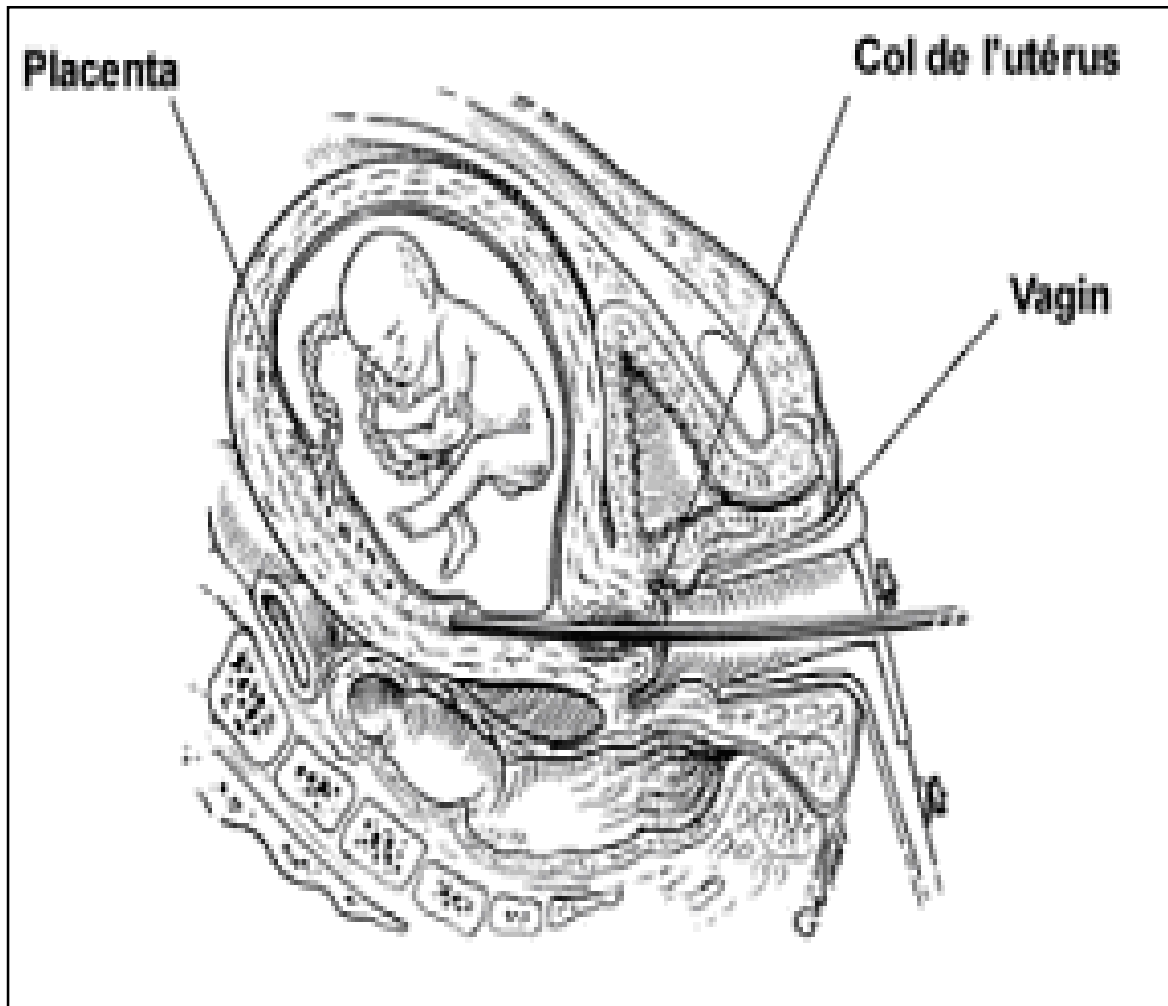


Figure 12 : Schéma illustrant le PVC par voie transcervicale

➤ **Le prélèvement transabdominal des villosités choriales :**

Il se pratique généralement avec les mains libres, sous la surveillance continue de l'échographie, comme on le fait pour l'amniocentèse. L'anesthésie locale peut être envisagée. Une aiguille spinale de dimensions 19 ou 20 est employée pour la technique transabdominale (fig.13). On peut aussi choisir un jeu de deux aiguilles ayant une dimension extérieure de 18. L'aiguille est avancée et reculée (5 à 10 fois) dans le tissu placentaire afin d'obtenir un échantillon avec une pression négative exercée par la seringue.

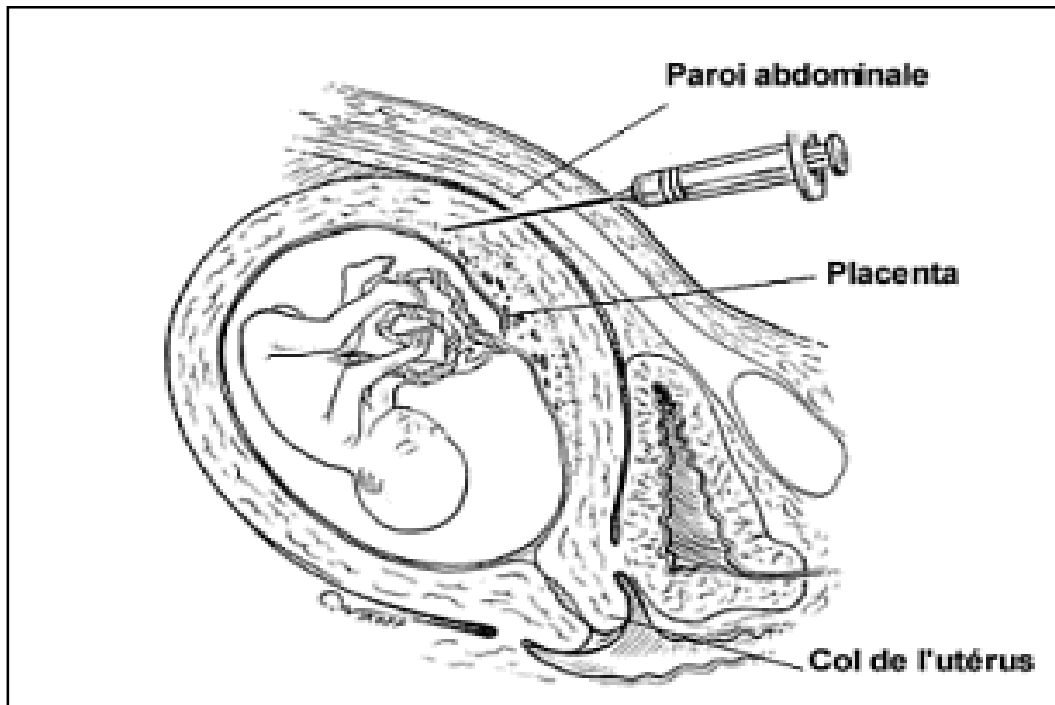


Figure 13 : Schéma illustrant le PVC par voie transabdominale

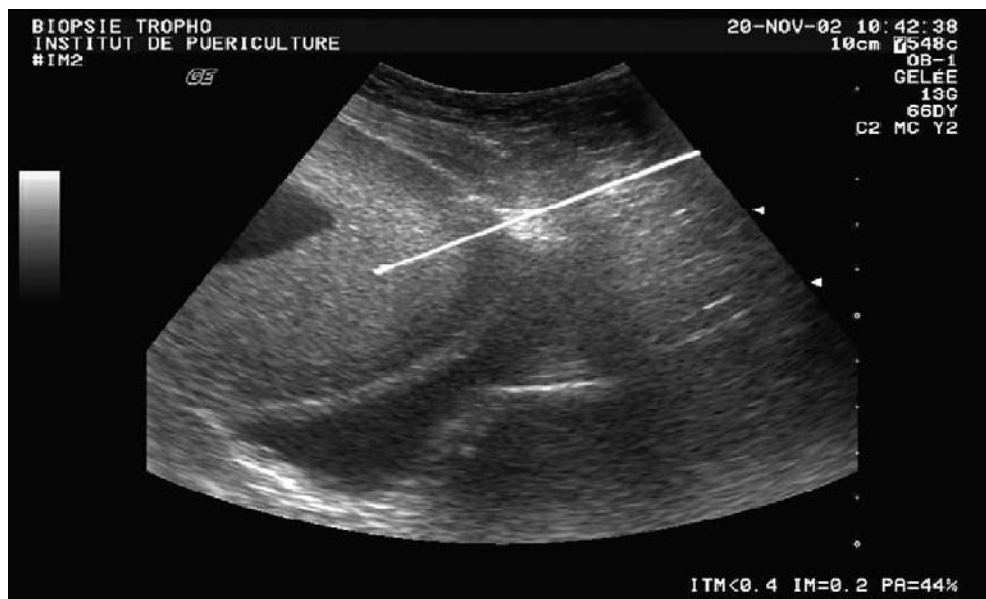


Figure 14 : Biopsie de trophoblaste. L'aiguille est visualisée dans l'épaisseur trophoblastique. [119]

Si la patiente est rhésus (Rh) négative, une prophylaxie pour la maladie Rh doit être administrée [120]. On demande généralement aux patientes de restreindre leur activité pendant 12 à 24 heures après l'intervention, mais l'efficacité de cette réduction de l'activité pour diminuer les risques de perte de grossesse n'a pas été bien étudiée.

La technique de prélèvement transcervical à l'aide des pinces de biopsie peut servir pour la plupart des sites du placenta. L'utilisation du cathéter, quant à elle, est plus indiquée pour les sites postérieurs du placenta.

Enfin, le prélèvement transabdominal convient davantage aux sites fundiques et antérieurs du placenta. La technique transcervicale et la technique transabdominale obtiennent toutes deux, normalement, un échantillon de 5 à 25 mg de tissu chorial. Une quantité adéquate de villosités choriales est généralement obtenue par une seule aspiration, mais deux tentatives n'augmentent pas le risque de perte après l'intervention. [121]

La précision du prélèvement des villosités choriales est semblable, qu'il soit fait par voie transabdominale ou par voie transcervicale [118]. La technique transcervicale entraîne un plus grand risque de saignements légers après l'intervention (10-20 %) alors que la technique transabdominale entraîne davantage de malaises utérins et de crampes [122]. Chez un nombre important de patientes ayant subi un PVC transcervical, on n'a pas signalé le risque d'infection comme étant un facteur important. [121]

Certains centres de génétique utilisent les techniques du PVC pour les grossesses uniques aussi bien que gémellaires. Un petit nombre de centres rapportent que le PVC pour les grossesses gémellaires est sécuritaire et précis

[118]. Des instruments distincts devraient être utilisés pour prélever des échantillons dans le cas d'une grossesse multiple.

b. Avantages du PVC

L'intérêt du PVC est de pouvoir obtenir des résultats de cytogénétique, de génétique moléculaire ou de biochimie, plus tôt dans la grossesse. C'est le cas, entre autres, lorsqu'il existe un risque de récurrence élevé d'une maladie génétique identifiée. Il est alors justifié de ne pas attendre le terme de l'amniocentèse (classique) pour un résultat qui serait équivalent. De même, si la clarté nucale fœtale est augmentée à l'échographie de 12 SA, le risque d'anomalies du caryotype peut être considéré dans certains cas comme suffisamment élevé pour proposer un PVC et obtenir ainsi un résultat avant la fin du premier trimestre. Il faut cependant rester prudent dans cette dernière indication. [123]

Un deuxième avantage est lié aux diagnostics précis qui sont possibles lorsque l'ADN est extrait directement des villosités, permettant des résultats plus précoces sans devoir faire de cultures cellulaires pour des anomalies génétiques.

Enfin, le troisième avantage est qu'il peut être possible de faire une analyse chromosomique directe, dans certaines situations, permettant des résultats rapides en moins de 24 heures, soit par une technique cytogénétique soit par FISH. [118]

c. Inconvénients et risques du PVC

✧ Mosaïcisme placentaire confiné :

Le mosaïcisme placentaire confiné, une discordance entre les chromosomes des tissus choriaux et fœtaux, est un facteur biologique placentaire présent dans un à deux pour cent des grossesses [118]. Bien que ce phénomène soit généralement limité au tissu placentaire et qu'il ne soit pas généralement présent dans le fœtus, il est recommandé de pratiquer une amniocentèse supplémentaire pour approfondir l'évaluation. Cette intervention additionnelle pourrait augmenter le risque de complications. Les effets cliniques du mosaïcisme placentaire confiné peuvent varier selon le chromosome affecté.

✧ Contamination maternelle :

La contamination par le tissu caduque maternel est possible, mais ce risque peut être minimisé en s'assurant de nettoyer ou de retirer très soigneusement les villosités chorales des cellules caduques maternelles sous un microscope de dissection avant de faire la culture du tissu. Ce problème ne s'est pas avéré important dans la plupart des laboratoires cytogénétiques ayant une longue expérience en PVC [118].

✧ Perte de grossesse :

Une fois que l'échographie a confirmé l'existence d'une grossesse viable à la 10^{ème} semaine de gestation, on estime le risque global de perte spontanée de grossesse chez les femmes enceintes d'un âge plus avancé, quand aucune intervention n'est pratiquée, à 2 à 3%.

La technique du PVC ajoute environ d'un à deux pour cent à ce risque alors que l'amniocentèse ajoute un risque de 0,5 à 1,0 %. [118].

Des saignements vaginaux se produisant avant l'intervention augmentent le risque de perte de grossesse après un PVC, quelle que soit la technique employée.

Comme le risque de perte de grossesse augmente avec le nombre de tentatives nécessaires pour obtenir le tissu chorial, on ne devrait pas faire plus de deux tentatives.

Les facteurs de risque liés à l'intervention peuvent être affectés par la position de l'utérus et du placenta selon la technique de PVC utilisée. Les fibromes utérins peuvent affecter les chances de succès de la technique et faire augmenter le risque de perte de grossesse.

✧ **Anomalies des membres ou du visage :**

Le risque d'anomalies des membres ou du visage est plus élevé si le PVC est pratiqué avant la neuvième semaine de gestation. Le PVC ne se pratique généralement qu'à partir de la 10^{ème} semaine ou au-delà dans la plupart des centres.

Un tiers de ces anomalies pourrait être dû à une séquence de perturbations vasculaires, telle que le PVC. Le risque de malformation d'un membre ou du visage, associé au PVC, pourrait s'élever à un sur 3000 fœtus. [118]

✧ **Autres complications**

L'infection intra-utérine et la perte de liquide amniotique sont aussi des complications possibles des PVC, survenant quelques jours à 3 semaines après la procédure. L'infection intra-utérine après PVC est rare (<0.1%) mais peut se compliquer en aboutissant à un choc septique [124] qui nécessitera une évacuation immédiate de la contenu utérine [125].

d. Contre-indications du PVC

Les contre-indications à tout PVC sont :

- Présence d'un dispositif intra-utérin (DIU) majorant le risque infectieux. Infection évolutive gonococcique ou herpétique, cervicite ou inflammation pelvienne non traitées.
- Echographie anormale : sac trop étroit ou trop vaste pour l'embryon nécessitant une réévaluation 8 jours plus tard, mais faisant craindre une fausse couche spontanée.
- Mère Rhésus (-) pour certains.

Les contre-indications spécifiques à la voie trans-cervicale sont :

- Un canal cervical inaccessible par obstruction ou sténose.
- Angle cervico-isthmique trop aigu.
- Vaginisme marqué.
- Pour certains, âge gestationnel > 12 SA, échec antérieur, grossesses multiples.

3. La cordocentèse

La cordocentèse, ou prélèvement percutané de sang ombilical (PPSO), s'utilise pour prélever du sang fœtal depuis la 12^{ème} semaine de gestation jusqu'à terme, mais, le plus souvent, on ne l'utilise qu'après la 16^{ème} semaine.

[50]

a. Procédure et technique

La cordocentèse est une technique guidée par échographie à mains libres ou par une aiguille-guide qui permet l'insertion d'une aiguille spinale de dimension 22 dans les vaisseaux du cordon ombilical, soit à l'entrée du cordon ombilical dans le placenta, soit dans une boucle libre du cordon. Les chromosomes fœtaux peuvent normalement être obtenus par une culture des leucocytes fœtaux, dans les 48 à 72 heures qui suivent.

La technique varie selon l'emplacement du placenta ainsi que selon la position et l'activité du fœtus. Il est parfois nécessaire de produire une paralysie du fœtus (pancuronium). Les échantillons du sang fœtal peuvent normalement être obtenus en moins de cinq ou 10 minutes.

Selon les indications ayant donné lieu au test et l'âge gestationnel du fœtus, on prélève un à trois millilitres de sang pour analyse. Il faut confirmer qu'on a bien prélevé le sang fœtal, ce qui peut se faire par un test Apt initial (un test de chevet permettant de différencier l'hémoglobine fœtale de l'hémoglobine maternelle) suivi par une confirmation du laboratoire qu'il s'agit bien de l'hémoglobine fœtale (Kleihauer). Les taux de succès déclarés pour la cordocentèse vont de 93,7 à 98,5%. [126]

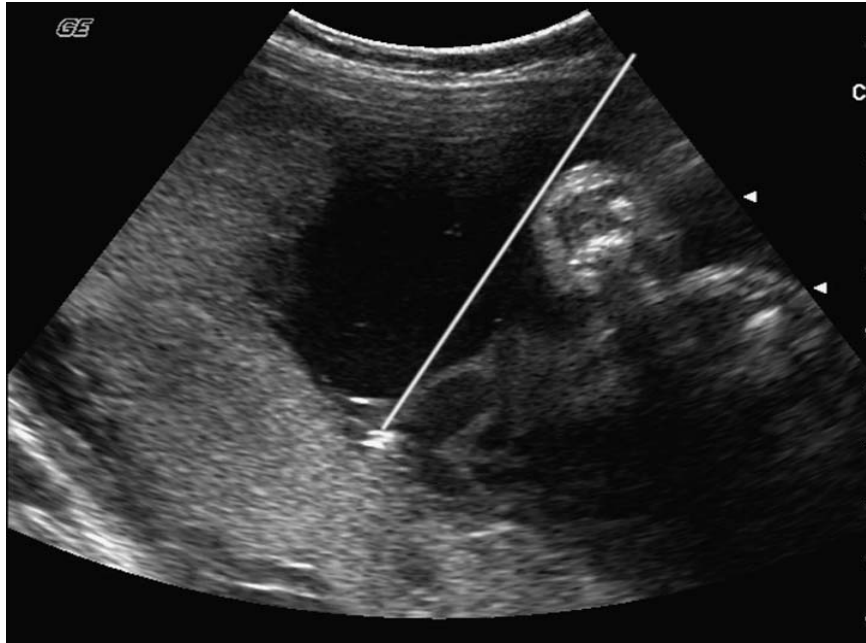


Figure 15 : Prélèvement de sang fœtal. La pointe de l'aiguille est en place dans la veine ombilicale. [119]

b. Avantages de la cordocentèse :

Le principal avantage de la cordocentèse est qu'elle permet un accès direct au fœtus, non seulement à des fins diagnostics, mais aussi thérapeutiques.

c. Inconvénients et risques de la cordocentèse :

✧ **Perte de grossesse :**

On associe la perte de grossesse attribuable à la technique, à la suite d'une cordocentèse, à plusieurs facteurs : l'indication ayant donné lieu à l'intervention, la souffrance fœtale (bradycardie) et un saignement prolongé du cordon [48]. L'indication donnant lieu à l'intervention contribue grandement à faire augmenter le risque de perte de grossesse qui, en cas d'anomalies fœtales ou de restriction de croissance intra-utérine, est d'environ 3,2% alors qu'il n'est que de 1,25% chez les fœtus ayant une croissance et une anatomie normales. Après une

cordocentèse, pratiquée en présence de structures fœtales normales, de structures fœtales anormales, d'évaluation physiologique fœtale (RCIU) et d'hydropisie non immunitaire, à l'exclusion des avortements thérapeutiques, on a rapporté une incidence de perte de grossesse d'un, de 7, de 14 et de 25 pour cent, respectivement.[127]

D'autres facteurs signalés comme augmentant le risque de perte fœtale sont la durée de l'intervention (plus de 14 minutes) et l'emplacement du placenta (le placenta antérieur fait augmenter le risque, comparativement au placenta postérieur). [126,128]

✧ **Bradycardie fœtale :**

La bradycardie fœtale (souffrance fœtale), au moment de l'intervention ou après, peut entraîner une morbidité fœtale et la mort du fœtus. Son risque varie, mais on peut l'estimer à cinq ou 10 pour cent. Le risque de bradycardie est plus élevé quand l'artère ombilicale est percée (17 %) alors qu'il est moindre si c'est la veine qui est percée (2 %). [129]

✧ **Saignements :**

La fréquence des saignements à l'endroit où le cordon est percé va de 10 à 40 pour cent, mais ils durent moins de 90 secondes dans la majorité des cas. [126]

4. la cœlocentèse

La cœlocentèse est le recueil de liquide extra cœlomique.

A partir de la 5^e à la 12^e semaine de grossesse, le sac gestationnel est composé, de l'intérieur vers l'extérieur, de la cavité amniotique contenant l'embryon en développement, du cœlome extra embryonnaire contenant le sac

vitellin et le placenta qui entoure toute la cavité extracœlomique. La cavité cœlomique extra embryonnaire peut être visualisée à partir de la fin de la sixième semaine de gestation et du liquide cœlomique suffisant peut être aspiré pour permettre l'analyse de constituants biochimiques variés ainsi que des études génétiques. La cœlocentèse a un pourcentage élevé de réussite de plus de 95 % entre 6 et 11 semaines de gestation. En théorie, c'est l'alternative idéale pour l'amniocentèse précoce et le PVC parce que le risque de léser directement l'embryon en croissance ou l'endommagement de son placenta est très faible.

En outre, la procédure est facile à apprendre, elle implique seulement un désagrément minime à la mère et est associée à un taux très faible de contamination de l'échantillon par des cellules maternelles. Cependant, l'étude du risque de perte de grossesse après cœlocentèse a montré des données controversées. Théoriquement, l'absence d'ouverture de la cavité amniotique lors de la cœlocentèse devrait conférer plus de sécurité au fœtus.

Confrontée jadis à des inconvénients liés aux possibles échecs de culture cellulaire qui rendaient le caryotypage par FISH parfois impossible, la cœlocentèse a changé de visage avec l'avènement de la QF-PCR. Cette dernière nécessite de très petits volumes d'échantillons par rapport à la culture cellulaire, ce qui suggère que cœlocentèse peut s'avérer utile pour le diagnostic prénatal très précoce. [130].

B. Les moyens non invasifs du diagnostic anténatal chromosomique

Le risque de perte fœtale associé aux procédures invasives de diagnostic prénatal a incité depuis longtemps à la recherche de moyens non invasifs de diagnostic prénatal des maladies génétiques ou chromosomiques.

Plusieurs méthodes ont été développées, il s'agit entre autres du diagnostic anténatal chromosomique à partir :

- ✧ Des cellules fœtales dans le sang maternel
- ✧ De l'ADN fœtal libre dans le sang maternel
- ✧ De l'ARN fœtal placentaire dans le sang maternel
- ✧ De cellules fœtales transcervicales

1. Le diagnostic à partir de cellules fœtales dans le sang maternel [132]

a-Présence des cellules fœtales dans le sang maternel

Schmorl fut le premier à mettre en évidence, en 1893, des cellules multinucléés d'origine placentaire dans les vaisseaux pulmonaires de femmes décédées d'éclampsie et à envisager le passage de cellules fœtales dans le sang maternel. D'autres équipes confirmèrent ces données en observant la présence de cellules du syncytiotrophoblaste dans les vaisseaux pulmonaires de femmes décédées pendant la grossesse et dans les veines du ligament rond, ovariennes et la veine cave inférieure de patientes bénéficiant de césarienne. En 1969, Walknowska a mis en évidence la présence dans le sang de cellules avec caryotype 46 XY chez des femmes enceintes d'un enfant de sexe masculin [11]. Ces travaux furent ensuite confirmés par d'autres auteurs. L'isolation de ces cellules fœtales circulantes (CFC) est très difficile à cause de leur très faible concentration dans le sang maternel, de l'ordre d'une cellule (tous types confondus) par millilitre de sang, soit une cellule fœtale mélangée à environ dix millions de globules blancs et cinq milliards de globules rouges maternels. [131]

b- Les différents types cellulaires

Au cours de la grossesse, des érythrocytes fœtaux anucléés (globules rouges) peuvent traverser la barrière placentaire et être responsables d'une allo-immunisation Rhésus maternelle. Ces cellules sont mises en évidence par le test de Kleihauer-Betke. Toutefois, ces cellules étant dépourvues de noyaux, elles ne peuvent pas être utilisées pour la réalisation d'un diagnostic prénatal (DPN) non invasif de maladie génétique et/ou chromosomique. En revanche, les cellules trophoblastiques (épithéliales fœtales), les cellules hématopoïétiques (les érythroblastes, les leucocytes) et les cellules souches, nucléées, possèdent un matériel génétique théoriquement exploitable. Ces quatre types cellulaires ont été étudiés comme des candidats potentiels au DPN non invasif.

c- Les techniques d'enrichissement des cellules fœtales circulantes

Quel que soit le type cellulaire fœtal étudié, les approches méthodologiques se heurtent au problème majeur de la prédominance des cellules d'origine maternelle dans les échantillons sanguins. Un des objectifs des équipes a donc été d'optimiser leur technique de séparation afin d'enrichir au maximum en cellules fœtales les prélèvements maternels. Le plus souvent, des étapes préliminaires ont été élaborées dans le but d'éliminer les cellules maternelles indésirables. Ces processus d'élimination peuvent être suivis par des étapes de sélection au cours desquelles les cellules fœtales d'intérêt sont dissociées de l'environnement en cellules maternelles qui persistent.

Les étapes préliminaires peuvent être de nature plus ou moins spécifique comme l'utilisation de solutions lytiques ciblant un type cellulaire maternel ou encore par la mise en place de diverses centrifugations en gradient de densité. Par ailleurs, des techniques plus spécifiques de sélection des cellules fœtales

et/ou déplétion en cellules maternelles sont souvent utilisées telles que la cytométrie en flux (fluorescence activated cells sorting [FACS]) ou la séparation par billes immunomagnétiques (magnetic activated cells sorting [MACS]). Enfin, une approche nouvelle et très prometteuse a été développée, l'approche de filtration-microdissection isolation by size of epithelial tumor/trophoblastic cells (ISET).

L'objectif de l'ISET [133] est d'extraire et enrichir de façon très sensible les cellules fœtales trophoblastiques circulantes (CFTC) à partir d'échantillons sanguins maternels tout en maintenant l'intégrité cellulaire et celle des acides nucléiques. L'approche permet de filtrer sélectivement les cellules de grande taille, incluant les CFTC, par rapport aux cellules leucocytaires maternelles [134]. A la suite d'une microdissection laser ciblée, les cellules d'intérêts sont soumises individuellement à des analyses moléculaires capables de préciser de façon indiscutable l'origine fœtale de la cellule pour l'étudier ensuite à des fins diagnostiques. L'approche ISET permet potentiellement de réaliser de façon fiable, spécifique et reproductible, le DPN non invasif d'une maladie génétique. En effet, les CFTC sont d'abord enrichies de façon très efficace par filtration directe du sang (minimisation des manipulations du sang et donc de perte de cellules fœtales), ensuite elles sont identifiées par analyse de leur génome (génotypage par STR *short tandem repeat*) et non par l'utilisation d'anticorps (source de faux-positifs). Les CFTC sont ensuite analysées individuellement pour effectuer le diagnostic génétique, ce qui évite les erreurs dues au mélange de génomes différents (génome fœtal et génome maternel). Enfin, le diagnostic génétique est répété, pour chaque prélèvement de sang maternel, pour le nombre de cellules fœtales identifiées (de 1 à 3 par ml de sang). Cela signifie que, pour

un prélèvement de 10 ml de sang maternel, le diagnostic peut être répété de dix à 30 fois, ce qui rend le test extrêmement fiable.

d-Traitement du sang par filtration sélective

Le sang périphérique (prélevé sur EDTA) est dilué avec un tampon de lyse des globules rouges qui fixe également les cellules ; ensuite, le sang est laissé à température ambiante durant 10 min avant traitement par un appareil adapté. Les cellules présentes dans 1 ml de sang et dont le diamètre est supérieur à la taille des pores du filtre (8 μm) se retrouvent étalées sur la surface du filtre. Lorsque la totalité de l'échantillon est passée à travers le filtre, la membrane est rincée avec du tampon phosphate-buffered saline (PBS) et séchée à l'air ambiant et enfin colorée par un mélange hématoxyline et éosine ou par un marquage immunohistochimique en utilisant des anticorps spécifiques des cellules épithéliales comme les anticorps KLI. Cette coloration ou marquage permettent de visualiser en microscopie les cellules adhérentes sur la membrane. Les filtres sont conservés individuellement à 20°C.

e- La microdissection (système Nikon1)

La découpe de petites zones contenant des cellules individuelles s'effectue au moyen d'un laser à UV pulsé dont le rayon est dirigé sur le contour de la zone sélectionnée par déplacement de la platine motorisée. La surface découpée est collée au bouchon du tube stérile qui est recouvert d'un film adhésif. Le contrôle de la réussite se fait grâce à un déplacement de la focalisation de l'objectif du filtre vers le bouchon. Tous les composants du système tels que : activation laser, déplacement de coupe, fonctions du microscope (déplacement du filtre, changement de grossissement, ouverture de l'éclairage) sont commandés par l'informatique. Ce système est le seul à l'heure actuelle qui

permet la microdissection de cellules individuelles à partir du filtre sans que celles-ci soient perdues pendant les traitements successifs où les cellules uniques ne sont plus visualisables au microscope. En effet, le système Nikon1 permet de coller la cellule microdisséquée à un endroit précis dans le bouchon du tube et de la cibler par la suite par des solutions adaptées.

f- Analyse de la cellule microdisséquée

La lyse de la cellule unique libère l'ADN de son environnement protéique, mais aucune extraction n'est effectuée afin de minimiser les pertes du génome. Une fois la lyse cellulaire effectuée, l'ADN de la cellule est amplifié de façon linéaire. Cette étape d'expansion de l'ADN est dénommée *primer extension preamplification* (PEP),

g- PCR microsatellites et génotypage: étape d'identification des cellules fœtales circulantes

L'identification fiable des CFTC est obtenue par le génotypage à l'aide des marqueurs microsatellites. Les marqueurs microsatellites sont composés de répétitions en tandem (short tandem repeats [STR]), le plus souvent poly CA/GT(Cytosine-Adénine/Guanine-Thymine). Les variations alléliques, dues à la variation du nombre des répétitions, sont aisément détectées par la PCR grâce à l'utilisation d'amorces fluorescéinées correspondant aux séquences uniques flanquant le microsatellite. En amont de la mise au point des PCR microsatellites sur les cellules uniques, il est nécessaire de choisir une gamme d'amorces très informatives. Ce critère de sélection des amorces repose sur leur capacité à amplifier des fragments de tailles très divers correspondant aux deux allèles. Après que l'amplification des régions microsatellites ait été confirmée sur gel d'agarose, les produits de PCR sont analysés sur séquenceur afin

d'identifier le génotype et donc l'origine des cellules en examen. Les cellules dont le génotype ne peut être établi (problème technique lors de la PCR, perte d'allèle ou encore génotype maternel), sont exclues des analyses moléculaires ultérieures. L'identification de la nature fœtale des cellules microdisséquées par les marqueurs microsatellites assure la fiabilité des résultats de l'analyse génétique qui est ainsi adressée à un génome fœtal pur.

h-Analyse génétique des cellules fœtales circulantes: étape diagnostique

À partir du produit de PEP provenant des cellules identifiées comme fœtales par le génotypage STR, l'analyse génétique est effectuée par des PCR spécifiques de la mutation en question. Cette phase diagnostique permet de réaliser un DPN non Invasif.

Outre la PCR, la technique de FISH permet de mettre en évidence des aneuploïdies et des réarrangements chromosomiques sur des cellules circulantes dans le sang maternel. Plusieurs cas de diagnostic prénatal ont été également rapportés.[135]

i-La persistance post-partum des cellules fœtales circulantes

Une des critiques le plus souvent opposées au DPN non invasif par analyse des CFC dérive de la crainte d'isoler du sang des cellules provenant d'une grossesse ou d'une fausse-couche antérieure.

Il a été établi que la persistance des cellules fœtales dans le sang d'une femme ayant accouché dépend du type de cellule fœtale, certaines cellules souches hématopoïétiques d'origine fœtale pouvant être retrouvées très longtemps après une grossesse. L'équipe de Bianchi a étudié une série de huit femmes non enceintes mais ayant accouché d'un garçon entre six mois et 27 ans

plus tôt et a montré la persistance de cellules Y positives (fœtales) : progéniteurs lymphoïdes (CD34 +/- CD38+), cellules B (CD19+/- CD23+) et cellules T (CD3+/- CD4 +/-CD5+) entre un et 27 ans après parturition [136]. À l'évidence, ces cellules à vie longue ne peuvent pas être utilisées pour la réalisation du DPN non invasif. Au contraire, les cellules trophoblastiques et érythroïdes sont la bonne cible pour développer le DPN non invasif.

2. Le DPN non invasif à partir de l'ADN fœtal libre dans le sang maternel

La première détection de l'ADN fœtal (non cellulaire) dans la circulation maternelle remonte à 1997 [137]. Cette étude originale a décrit l'identification du gène SRY dans le plasma des femmes enceintes portant des fœtus masculins. L'ADN fœtal circulant n'est pas contenu dans un noyau cellulaire. Par ailleurs, cet ADN fœtal, qui représente environ les 2,4% de tout l'ADN libre dans le plasma, est « dilué » dans l'ADN libre circulant d'origine maternelle sans qu'on puisse l'isoler spécifiquement actuellement. Cette donnée est fondamentale puisque ne pourront être recherchées et/ou étudiées que les seules séquences géniques fœtales absentes ou différentes du génome maternel. Par voie de conséquence, les deux indications essentielles de l'analyse de l'ADN fœtal circulant dans le sérum maternel sont actuellement la détermination du sexe fœtal et le génotypage RHD fœtal.

3. Etude de l'ARN fœtal placentaire dans le sang maternel

Cette approche consiste à analyser des polymorphismes SNP (single nucleotide polymorphism) de gènes exclusivement ou préférentiellement exprimés chez le fœtus et non chez la mère. Par exemple, le gène Placenta-specific 4 (PLAC4) qui s'exprime dans le placenta n'est exprimé que par le

foetus durant la grossesse. Or ce gène est localisé sur les chromosomes 21 et présents des polymorphismes de séquence. Il devient alors théoriquement possible, chez un foetus trisomique et hétérozygote pour un SNP du gène PLAC4, de détecter l'excès d'un allèle par rapport à l'autre [138]. Techniquement, l'ARN messager du gène PLAC4 est rétrotranscrit en ADN puis la discrimination allélique quantitative est réalisée par spectrométrie de masse. Un avantage de la méthode est que pour une copie du gène PLAC4, il y a dans le plasma de nombreuses copies d'ARN messager. Par ailleurs, il existe de nombreux gènes placentaires ne s'exprimant que chez le foetus, localisés sur des chromosomes variés, et pourvus d'un polymorphisme important. Tsui et al.[139] ont ainsi récemment montré que le polymorphisme de séquence du gène SERPINB2, préférentiellement exprimé dans le placenta et localisé sur le chromosome 18, pouvait être utilisé pour détecter la trisomie 18. Il est donc possible d'imaginer une stratégie combinant l'analyse de plusieurs polymorphismes de plusieurs gènes pour détecter les aneuploïdies les plus fréquentes. [139]

4. Le DPN non invasif à partir de cellules fœtales transcervicales

Un DPN non invasif serait envisageable par l'étude par FISH des cellules fœtales transcervicales recueillies selon divers mode de prélèvement au niveau du col utérin : lavage par du sérum physiologique, par brossage avec une cytobrush (*brushing*), par curage transcervical (*flushing*) ou par aspiration. La date du prélèvement est comprise entre la 8^e et la 12^e SA. Diverses études sur 100 à 700 noyaux recueillis par lavage intra-utérin ou par brossage ont permis une prédiction correcte du sexe dans 100 % des cas de foetus féminin et dans 80 à 100 % des cas de foetus masculin.[140,141]

C. Les autres techniques de diagnostic anténatal

1. l'échographie

L'imagerie peut être utilisée pour identifier des anomalies structurelles causées par des anomalies d'un seul gène, par exemple dans les syndromes de craniosynostose comme le syndrome d'Apert, dans les dysplasies squelettiques comme la dysplasie thanatophore ou dans les néphropathies comme la néphropathie polykystique infantile. Les dysplasies squelettiques peuvent être difficiles à diagnostiquer par échographie seul et le diagnostic est corrigé en post partum dans plus de 50 % de cas.

Parfois, l'imagerie seule permet de confirmer le diagnostic. Par exemple, la Sclérose Tubéreuse (ST) relève d'un désordre multisystémique autosomique dominant caractérisé par le développement d'hamartomes multiples. Dans une grossesse à risque de 50 % de ST, la découverte d'un rhabdomyome cardiaque à l'échographie suggère que le bébé soit affecté sans le besoin de recourir à une méthode de diagnostic prénatal invasif. Le nouveau taux de mutation dans la ST est approximativement de 60 % , donc, même si les parents sont sains, un rhabdomyome cardiaque est fortement suggestif de ST. La présence de lésions multiples poserait pratiquement le diagnostic. La ST est causée par des mutations dans les gènes *TSC1* ou *TSC2*. En raison de la taille de ces gènes, l'analyse de mutation retarde le diagnostic, ce qui n'est pas pratique dans une situation prénatale. D'autres variantes précédemment invisibles pourraient être identifiées, ce qui augmenterait la possibilité d'un polymorphisme plutôt qu'une mutation pathogène.

L'échographie 3D et 4D permettent la visualisation de lésions dans des plans virtuels non disponibles avec l'échographie 2D conventionnelle. Souvent

utilisée dans l'échocardiographie fœtale, elles peuvent fournir des informations supplémentaires dans quelques cas. Les images obtenues des anomalies peuvent être montrées aux parents afin qu'ils puissent mieux comprendre les anomalies affectant leur bébé. [142]

2. l'IRM

L'IRM fœtale est principalement utilisée pour la pathologie cérébrale et peut montrer des images que des facteurs maternels ont rendues difficiles à l'échographie.

Les anomalies qui peuvent être visualisées incluent la ventriculomegalie, que l'on voit dans un certain nombre de maladies génétiques et qui est une indication fréquente de l'IRM. C'est le plus utile quand il s'agit de ventriculomegalie modérée ou sévère ou lorsque des anomalies supplémentaires ont été identifiées. [142]

3. La fœtoscopie et l'embryoscopie

Cette technique consiste à introduire une fibre optique endoscopique dans la cavité utérine, elle peut être effectuée dès 5 SA [143]. Le premier embryoscope fut rigide et était introduit sous guidance échographique dans la cavité extra cœlomique par voie transabdominale ou transcervicale [143]. Récemment, chez des patientes subissant une IMG, un microfibroscope flexible avec 0.5 mm de diamètre extérieur a été introduit avec succès dans le sac amniotique avec l'utilisation d'une aiguille de calibre 21 sous guidance échographique. Avec cette technique, la visualisation de l'embryon est possible dans plus de 95% des cas et de petites anomalies structurelles devraient être décelables, permettant le diagnostic prénatal précoce de syndromes génétiques

spécifiques dans les grossesses à risque [143,144]. L'embryoscopie a aussi permis des biopsies directes d'organes ainsi que le prélèvement de sang fœtal.

4. les biopsies de tissus fœtaux

Les indications sont devenues exceptionnelles du fait du développement de la génétique moléculaire. Dans certaines situations, de plus en plus rares, il faut cependant avoir recours à une biopsie musculaire ou cutanée pour effectuer un DPN. Elles nécessitent la mise en place première d'un trocart, pour permettre le passage d'une pince à biopsie fine.

La biopsie de foie reste également pour le déficit en ornithyl carbamyl transférase, le seul moyen de diagnostic prénatal. La consistance du tissu hépatique autorise le prélèvement à l'aiguille. Il s'agit donc d'une ponction-biopsie plus que d'une biopsie. Le matériel est le même que pour une biopsie de trophoblaste. L'aiguille échoguidée est introduite au niveau du foie, à distance de la vésicule biliaire, en évitant de pénétrer par la face inférieure hépatique. Des mouvements de va-et-vient sont alors effectués pour ramener quelques mg de tissu hépatique.

À côté de l'anamnèse et de l'imagerie, les prélèvements fœtaux représentent un des outils majeurs du diagnostic prénatal. Ces gestes, qui sont globalement très sûrs, méritent néanmoins un apprentissage sérieux et une attention particulière à la qualité du dialogue médecin-patiente. [145]

5. les ponctions liquidiennes fœtales

Les collections liquidiennes (kystes, épanchements, masses abdominales anéchogènes) sont accessibles à la ponction échoguidée. Ce geste peut être à la fois diagnostique (dosage de l'œstradiol pour affirmer l'origine ovarienne d'un

kyste) et thérapeutique (réduction du volume de la masse liquidienne. La position fœtale est, dans ces situations, déterminante pour la faisabilité et la simplicité de la ponction. Si l'orientation du fœtus n'est pas favorable, il faut essayer de le mobiliser et en cas d'échec attendre qu'il change spontanément de position.

Une anesthésie locale première de la paroi maternelle est effectuée. Il est possible dans certains cas d'anesthésier la paroi fœtale dans le même temps. La technique et le matériel sont superposables à ceux de l'amniocentèse. Le geste doit être rapide. [145]

6. le dosage des enzymes et métabolites

Les anomalies congénitales du métabolisme sont des troubles dans lesquels un défaut d'un seul gène mène à une réduction ou à une absence complète d'une enzyme particulière aboutissant à une accumulation de métabolites. Le diagnostic peut être possible par le dosage direct d'un métabolite ou d'une enzyme. (Dans certains cas, le gène responsable est connu et permet de poser le diagnostic). Ces maladies sont individuellement rares et elles comprennent ces différents types d'anomalies:

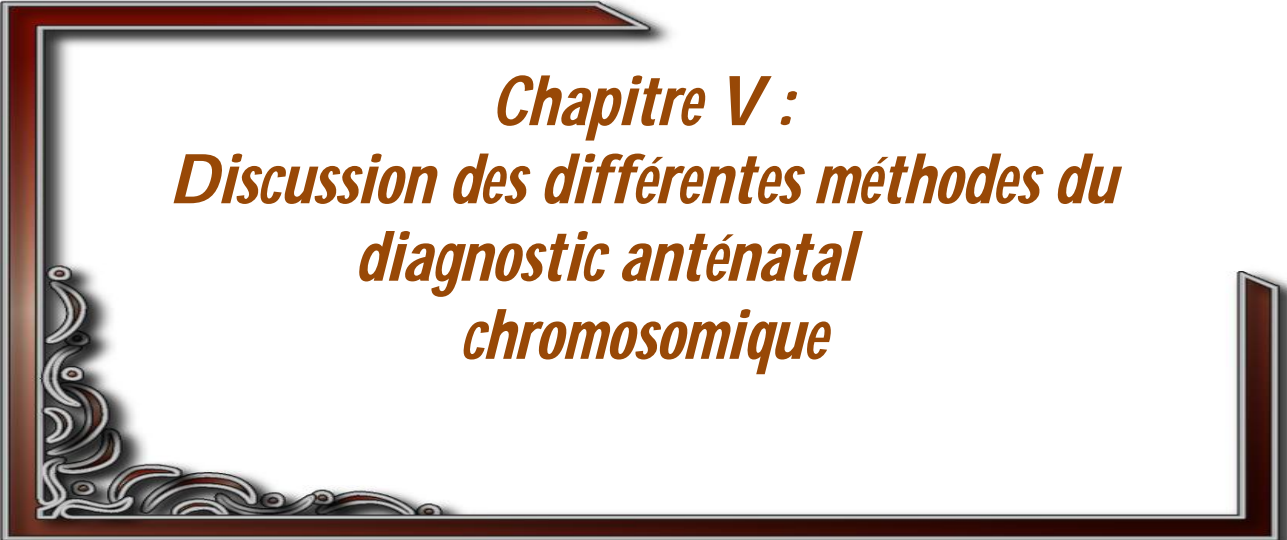
Les troubles du métabolisme des acides aminés et des peptides, par exemple, la phénylcétonurie (PCU), la maladie du sirop d'érable de l'urine, l'homocystinurie

- Les Troubles de métabolisme des acides organiques par exemple, acidémie propionique, acidémie méthylmalonique
- Les Troubles du métabolisme glucidique par exemple, maladies de surcharge en glycogène, la galactosémie

- Les troubles de l'oxydation des acides gras comme le déficit en chaîne moyenne d'acyle CoA déshydrogénase (MCAD)
- Les troubles de surcharge lysosomale, par exemple, la mucopolysaccharidose (MPS), la maladie Niemann-Pick et la maladie de Gaucher
- Les troubles péroxysomiales par exemple, l'adrénoleucodystrophie, le syndrome de Zell-weger, la maladie de Refsum
- Les troubles du métabolisme des métaux, par exemple, la maladie de Wilson, et le syndrome de Menkes.

Si le gène codant de l'enzyme spécifique a été identifié, le diagnostic prénatal est simple. Cependant, quelques couples se présentent pour la première fois, lors d'une grossesse précoce avec des antécédents familiaux de troubles métaboliques, laissant ainsi un temps insuffisant pour le diagnostic moléculaire. Dans d'autres cas, un enfant affecté peut être décédé avant l'analyse moléculaire. Le plus souvent, il s'agit d'une transmission selon le mode autosomique récessif, ce qui établit un risque de récurrence de 1 /4.

Les niveaux de déficit enzymatique peuvent apparaître sur un spectre à un tel point que la distinction entre les individus sains, les hétérozygotes (des porteurs sains) et les individus affectés, peut ne pas être facile; donc ce type d'analyse doit être entrepris dans un laboratoire suffisamment expérimenté pour interpréter les résultats. [142]



Chapitre V :
Discussion des différentes méthodes du
diagnostic anténatal
chromosomique

A. Place de l'amniocentèse du deuxième trimestre face à l'amniocentèse précoce

Les résultats de l'essai canadien à grande échelle, multicentrique, prospectif et randomisé [51 ; 146] qui a comparé l'AP (de la 11^{ème} à la 12^{ème} semaine et 6 jours) et l'amniocentèse du deuxième trimestre (de la 15^{ème} à la 16^{ème} semaine et 6 jours) ont confirmé les conclusions d'autres essais randomisés plus petits. On a constaté des différences importantes entre l'AP et celle pratiquée au deuxième trimestre, pour les issues suivantes :

1. Le nombre total de pertes fœtales, avant et après l'intervention, les mort-nés et les décès néonataux (7,6 % pour l'AP contre 5,95 % pour l'amniocentèse du deuxième trimestre),
2. Les pieds bots à la naissance (incidence de 1,3 % dans le groupe précoce, comparé à 0,1 pour le groupe du deuxième trimestre)
3. La perte de liquide amniotique (3,7 % pour le groupe précoce, comparé à 1,5 % au deuxième trimestre)
4. Les échecs des cultures cytogénétiques étaient plus vraisemblables dans le groupe de l'AP (1,8 % pour l'amniocentèse précoce contre 0,2 % pour l'amniocentèse au deuxième trimestre), ce qui a obligé d'avoir recours à des techniques de diagnostic prénatal invasives pour ces femmes si un diagnostic supplémentaire s'avérait nécessaire.

Dans les deux groupes, il n'y a pas eu de différences importantes dans l'incidence des maladies respiratoires néonatales ou des dislocations congénitales de la hanche.

B. Place de l'amniocentèse du deuxième trimestre face au PVC

▪ Un essai comparatif et des études de cohortes a montré que l'amniocentèse pratiquée au cours du second trimestre de grossesse est un outil extrêmement précis et fiable pour le diagnostic prénatal de la T21. [146]

▪ Le PVC par voie transcervicale lors du premier trimestre est une solution de rechange à l'amniocentèse pour le diagnostic des anomalies chromosomiques. Il a permis d'obtenir un diagnostic prénatal exact chez plus de 99 % de femmes à haut risque dans des essais visant à comparer cette méthode à l'amniocentèse et dans des études de cohortes [48]. L'amniocentèse est nécessaire pour préciser le diagnostic ou obtenir un caryotype en cas d'échec du PVC, ce qui se produit chez 5 % des femmes.

▪ Le PVC par voie transabdominale est une nouvelle technique qui peut remplacer le PVC par voie transcervicale et son degré d'exactitude est comparable [147]. Le choix de l'une de ces deux méthodes dépend surtout de la position du placenta et de l'expérience de la personne qui effectue le prélèvement.

▪ L'amniocentèse et le PVC sont tous deux associés à un risque accru de perte fœtale. Selon certaines études, l'amniocentèse comporterait un risque de 0,8 %, et le PVC, un risque variant de 1 à 1,5 % [148 ; 147].

Par contre, les résultats du Canadian Multicentre Randomized Trial [49] ont montré que les risques de pertes fœtales attribuables à l'amniocentèse pouvaient être aussi bas que 0,04 % lorsque les interventions sont pratiquées par des experts.

▪ Comparativement à l'amniocentèse pratiquée au deuxième trimestre, le PVC est associé à plus de problèmes techniques et d'échantillonnage, à plus de résultats faux positifs et faux négatifs, et à plus d'avortements spontanés.[149]

Dans les essais qui ont été réalisés sur l'amniocentèse et le PVC, la taille des échantillons est trop restreinte pour permettre la détection et l'évaluation statistique des rares effets indésirables.

▪ Un essai randomisé effectué récemment avait pour objectif d'évaluer l'innocuité et la précision de l'amniocentèse et du prélèvement transabdominal des villosités chorales (PVC) lorsque pratiqués entre la 11^{ème} et la 14^{ème} semaine de gestation [150].

Deux groupes ont été formés de façon aléatoire à partir de 3 775 femmes (1914 par PVC; 1 861 par amniocentèse). La mesure de l'issue primaire d'une perte fœtale suivant un accouchement pré-terme avant la 28^{ème} semaine de gestation dans le cas de fœtus normaux sur le plan cytogénétique était semblable dans les deux groupes (2,1 % pour le PVC par rapport à 2,3 % pour l'amniocentèse).

Tableau IV : comparaison entre amniocentèse classique et PVC. [150]

	Amniocentèse	PVC
Procédé	Liquide amniotique prélevé au moyen d'une aiguille et d'une seringue	Les villosités chorales sont prélevées au moyen d'un cathéter et d'une seringue transcervicale (TC) ou par l'insertion transabdominale (TA) d'une aiguille
Moment	de la 15 ^e à la 17 ^e semaine	de la 10 ^e à la 11 ^e 6/7 semaine (> 12 semaines : PVC TA seulement)
Risque additionnel d'avortement spontané dû à l'intervention	de 0,5 à 1,0 %	TA de 1 à 2 % TC de 2 à 6 %
Risques de malformation foetale	—	1 / 3 000 malformations vasculaires des membres (non prouvé)
Chances de réussite du prélèvement d'un échantillon	Environ 99 %	Environ 99 %. En cas d'échec, on peut pratiquer une amniocentèse
Temps requis pour un diagnostic cytogénétique	de 1 à 3 semaines (FISH peut être possible)	de 2 à 3 semaines (on peut utiliser la technique directe rapide dans des cas précis)
Précision (chromosomes) Aneuploidie et réarrangement structurel majeur	Très précis	Très précis
Mosaïcisme	Niveau 3 - rare	Placenta confiné - de 1,0 à 2,0 %
Anomalie de la moelle épinière par défaut de soudure (ATN)	L'AFP dans le liquide amniotique détecte environ 95 % des ATN	D'autres tests sont requis pour la détection

C. Place de l'amniocentèse précoce face au PVC

L'amniocentèse a l'avantage de révéler les anomalies du tube neural et les défauts de la paroi abdominale, même en début de grossesse. La simplicité de la procédure d'échantillonnage et de manipulation du prélèvement a augmenté la volonté d'introduire au début l'amniocentèse comme une procédure standard.

L'amniocentèse avant l'âge gestationnel de 16 semaines a été évaluée comme une alternative possible au PVC, bien que moins de cellules fœtales soient disponibles avant la 16^e semaine. Les études de Cohorte sur

l'amniocentèse précoce ont montré sa faisabilité entre 11 et 14 semaines, mais les taux d'échec de culture sont généralement plus élevés que lors des semaines plus tardives.

En plus de la plus grande fréquence des problèmes respiratoires et de déformation des membres que l'AP occasionne, plusieurs études ont montré que ce dernier comparé au PVC notamment par voie transabdominale, entraîne plus de pertes fœtales. En effet Nicolaidis et col.[151] ont publié une étude comparative entre l'AP et le PVC par voie transabdominale et ont trouvé un taux respectif de perte fœtale de 4.9 et 2.1%.

D.Place du PVC transabdominal face au PVC transcervical

Les Comparaisons relatives à la sécurité des PVC transcervicaux et transabdominaux ont commencé en 1991, mais les quelques comparaisons étaient faites soit par des centres évaluant moins de 1 500 cas dans chaque groupe ou sur une grande étude collaborative utilisant des compétences différentes de nombreux centres et praticiens [152 ;153]. Depuis 1984, le centre de diagnostic prénatal de l'Université de Californie à San Francisco, a effectué plus de 10 000 PVC, la majorité faite par trois praticiens.

Cette cohérence dans les compétences exprimées sur un grand nombre des procédures fournit une occasion unique d'évaluer l'évolution des taux de perte fœtale et d'examiner les relations entre les modes d'apprentissage des approches transcervicales et transabdominales.

A partir d'Avril 1984 à Septembre 1992, 9000 femmes enceintes chez qui il y avait une indication pour un diagnostic prénatal avaient bénéficié d'un PVC. 2573 PVC ont été réalisés uniquement par voie transcervicale et avaient un taux

de perte fœtale globale de 125 sur 2440 (5,12%) . Avec l'ajout de la voie transabdominale, le taux global de perte fœtale est tombé à 185 sur 6030 (3,07%). Le taux de perte fœtale par voie transabdominale était initialement plus élevé que celui de la voie transcervicale à l'introduction de la voie transabdominale en Avril 1987 jusqu'en Décembre 1988; les taux étaient à peu près égaux au début de 1989, puis les taux de perte par voie transabdominale se sont améliorés progressivement. Le taux de perte a également été amélioré au fil du temps pour la voie transcervicale mais pas aussi rapidement. En Septembre 1992, près de 5 ans après le début du PVC par voie transabdominale , les malchances de survenue de perte fœtale après un PVC transcervical étaient 2,5 fois plus grande que la probabilité d'une perte fœtale après un PVC par voie transabdominale .[154]

Commentaire :

Des études antérieures comparant les taux de perte par voie transcervicale et transabdominale sont faites soit par un seul centre avec relativement peu de cas ou par la collaboration de plusieurs centres ayant des compétences, des méthodes, des instruments, et expériences différents. Brambati et al. [152] ont effectué une étude randomisée de PVC transabdominaux et transcervicaux sur 1194 femmes et n'ont pas trouvé de différence significative sur les taux de perte fœtale, mais le PVC transabdominal a nécessité moins de répétition d'insertion d'aiguille. Deux grands centres de soins obstétricaux au Danemark ont randomisé les voies transabdominales ou transcervicales sur 2882 femmes et ont trouvé un significatif taux de perte fœtale plus élevé après PVC transcervical [147].

Une grande étude collaborative impliquant huit centres sur 3999 femmes n'a trouvé aucune différence sur les taux de perte entre les deux voies d'échantillonnage.

Tout ceci montre l'avantage de la voie transabdominale par rapport à la voie transcervicale mais à condition d'améliorer la qualité de la prise en charge et d'éviter un traitement aléatoire des patientes par un choix réfléchi (non standardisé) des procédés afin d'éviter les biais de sélection et de soumettre chaque patiente à la technique la moins dangereuse et la plus adaptée.

Conclusion :

Dans des circonstances optimales (un seul centre, un grand nombre de patientes, quelques opérateurs, technique en conformité, le choix de l'opérateur de la meilleure approche), le prélèvement transabdominal de villosités choriales peut être en soi plus sûr que le prélèvement transcervical de villosités choriales. [154]

E. Place de la cordocentèse précoce dans le diagnostic prénatal

Des cordocentèses très précoces (entre 12 et 16 semaines) ont été réalisées avec un taux satisfaisant de succès et cette technique a été proposée comme une alternative au PVC pour le diagnostic des hémoglobinopathies pendant le premier trimestre [155 ; 156]. Le sang foetal offre un plus large spectre d'information diagnostique que l'amniocentèse et le PVC mais pour un même âge gestationnel, la cordocentèse précoce entraîne plus de complications fœtales que ces deux méthodes. [156]

F. Place de la cordocentèse tardive face à l'amniocentèse tardive

Les résultats du caryotype effectué par amniocentèse tardive suite à la découverte de malformations à l'échographie du 3^e trimestre mettent du temps pour sortir. L'éviction d'une interruption de grossesse proche du terme ne peut se faire que par d'autres moyens plus efficaces. Il semble donc que la réponse logique à la découverte de ces malformations tardives de l'échographie soit la cordocentèse qui se pratique sous contrôle échographique avec une obtention de caryotype en 48 h. Le taux de perte fœtale attribuable à ce geste est estimé dans une population à bas risque à 1% [157]. Ce taux présente cependant une variation très importante selon les séries publiées allant de 0 à 12% avec l'existence d'une corrélation négative entre le taux de perte fœtale et la taille des séries publiées. Un argument souvent avancé pour le recours à l'amniocentèse est la « simplicité » de sa réalisation alors que la cordocentèse nécessite encore à ce jour des mains plus entraînées. Un élément de réponse est que l'indication et la réalisation d'un caryotype fœtal ne prétendent pas être simples et que simplicité n'est pas synonyme de sécurité. La capacité de réalisation d'une cordocentèse suit une courbe d'apprentissage et le taux de pertes fœtales semble être maximal pendant cette courbe d'apprentissage ou si elle n'est pas régulièrement pratiquée [158]. D'autre part, le délai de 48 h pour obtenir le résultat du caryotype permet rapidement soit de rassurer la patiente si celui-ci est normal, soit d'envisager si les parents le souhaitent, une interruption de grossesse. Certaines malformations comportant par exemple un hydramnios entraînent, de plus un risque d'accouchement prématuré qui rend urgente la connaissance du caryotype et ne rendent pas pertinent le délai de 15 jours à trois semaines de l'amniocentèse. L'utilisation de la technique de FISH permet

d'obtenir des résultats rapides en 24- 48 h après amniocentèse mais seulement pour les aneuploïdies des chromosomes 13, 18, 21, X et Y. [159]

G. Place du diagnostic anténatal à partir du sang maternel

Plusieurs techniques de biologie moléculaire ont été utilisées pour l'analyse génétique des cellules fœtales circulant dans le sang maternel. L'amplification génique par PCR qui permet l'analyse des quantités infimes d'ADN (parfois l'ADN d'une seule cellule suffit), a été utilisée avec succès pour le diagnostic de maladies génétiques monogéniques mais la cherté et la lourdeur des protocoles ne permettent pas d'utiliser ces techniques en routine. La technique de FISH permet de mettre en évidence des aneuploïdies et des réarrangements chromosomiques sur des cellules circulant dans le sang maternel.

L'analyse de l'ADN fœtale dans le sang maternel s'affranchit des problèmes d'isolement et d'enrichissement, préalables à l'étude des cellules fœtales. Elle est ici directe et relativement simple puisqu'elle ne requiert qu'une « simple » extraction des acides nucléiques à partir du sang maternel. Toutefois, la quantité d'ADN fœtal circulant est très faible, particulièrement au cours du premier trimestre de la grossesse (environ 25 copies/ml de sérum), or c'est précisément durant cette période de la grossesse que le DPN est préférentiellement réalisé. L'analyse de l'ADN fœtale circulant requiert donc une méthode très sensible mais surtout fiable ; elle reste donc une analyse très délicate à mettre en œuvre, réservée encore à quelques laboratoires très spécialisés. Une étude récente [160] vient d'ailleurs de confirmer la grande variabilité des résultats selon les laboratoires, la sensibilité de la détection allant de 31 % pour certains à 97 % pour d'autres. La technique de choix est indiscutablement aujourd'hui l'amplification génique par PCR en temps réel

(avec utilisation de sondes d'hybridations spécifiques) en raison de sa sensibilité et de sa spécificité, mais surtout en raison de l'importante sécurité d'analyse qu'elle procure (absence de contamination). Associée à des procédés automatiques d'extraction des acides nucléiques [161], la PCR en temps réel a une fiabilité jamais égalée par les méthodes conventionnelles qui devraient être proscrites dans l'analyse de l'ADN fœtale circulant. La limitation majeure de l'analyse de l'ADN fœtale circulant tient à l'impossibilité d'analyser les séquences génétiques d'origine maternelle puisque le fœtus partage pour moitié son génome avec sa mère.

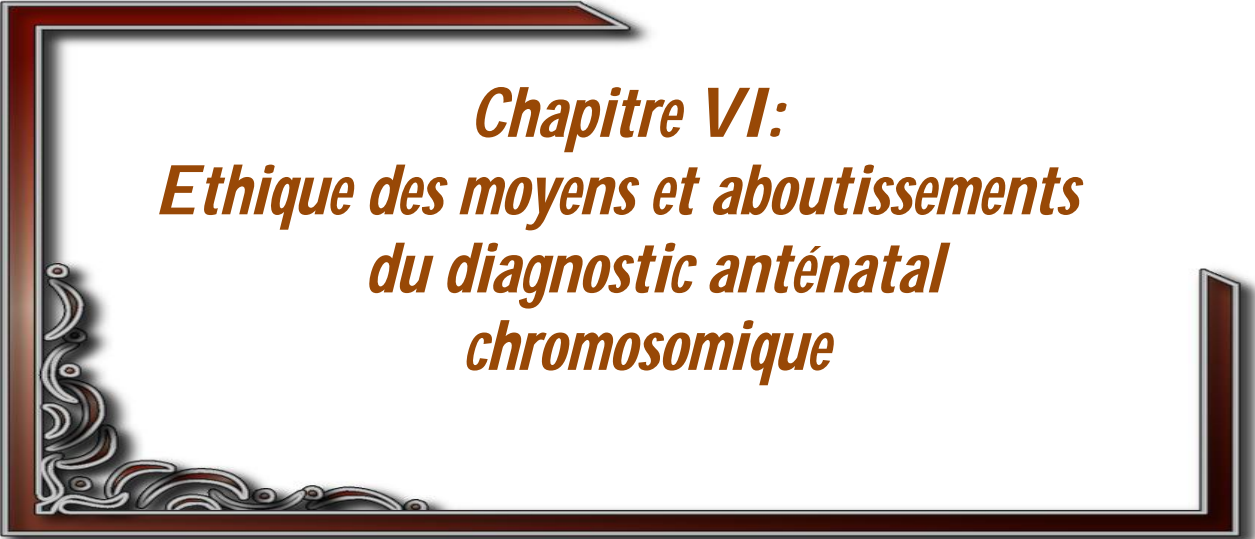
H. Synthèses

Malgré l'efficacité de l'amniocentèse classique, un inconvénient majeur réside dans la lenteur du diagnostic obtenu généralement entre les 15^e et 18^e semaine de grossesse. Ceci a entraîné la nécessité de recourir à une méthode de diagnostic permettant d'obtenir un diagnostic dans un meilleur délai afin de diminuer l'anxiété de l'attente chez les parents et de faciliter une IGM si toutefois cette dernière venait à être indiquée. C'est dans ce contexte que le PVC a été introduit. Le PVL permet l'évaluation du caryotype fœtal par prélèvement transcervical, au mieux transabdominal, d'une partie du placenta pendant le premier trimestre. Le PVL est d'habitude fait entre 10 et 13 SA et les différences de culture font que le temps nécessaire pour le caryotypage soit plus court que celui de l'amniocentèse classique (7-14 jours contre 21), ce qui rend possibles des interruptions de grossesse plus précoces en cas d'une anomalie fœtale. Mais cette dernière en plus d'occasionner plus de fausses couches, s'est révélée être moins fiable que l'amniocentèse classique quant au diagnostic du fait principalement de l'existence d'un mosaïcisme du placenta qui peut révéler un

caryotype anormal alors que le fœtus est tout à fait normal. Ce qui rend compte de la possibilité de recourir à une IMG alors que le fœtus est sain ! La nécessité de recourir à une technique de dépistage précoce, fiable et plus sûre comme alternative s'est faite sentir. L'amniocentèse précoce pendant le premier trimestre a été donc proposée. Après avoir donné mauvaise impression dans un premier temps par ses complications notamment les pertes fœtales plus importantes que celles de ses prédécesseurs, elle semble, avec l'avènement des échographies à haute résolution et des techniques d'amniofiltration, apporter beaucoup de solutions aux problèmes soulevés plus haut. L'amniocentèse tardive quant à elle semble perdre sa place face à la cordocentèse qui s'est avérée plus efficace lorsque des anomalies fœtales sont découvertes pendant le troisième trimestre. Quand elle est réalisée pendant le premier trimestre, la cordocentèse apporte plus d'informations diagnostiques par rapport à l'amniocentèse et au PVC mais occasionne malheureusement plus de complications. Avec l'avènement de la QF-PCR, la cœlocentèse offre une précocité diagnostique meilleure que celle de l'amniocentèse précoce mais les risques de fausses couches liés à cette méthode nécessitent d'être mieux étayés par des études larges. La véritable solution à ce problème de perte fœtale qui a toujours hanté les patientes et les praticiens réside dans les nouvelles méthodes non invasives de diagnostic anténatal à partir d'un simple prélèvement de sang maternel ou à partir des cellules transcervicales. L'utilisation des cellules fœtales circulant dans le sang maternel se heurte principalement à des problèmes d'isolement et d'enrichissement. L'ADN fœtale circulant n'est pas contenu dans un noyau cellulaire et s'affranchit des problèmes d'isolement et d'enrichissement, préalables à l'étude des cellules fœtales. Mais comme évoquée précédemment, la limitation majeure de son analyse tient à

l'impossibilité d'analyser les séquences génétiques d'origine maternelle puisque le fœtus partage pour moitié son génome avec sa mère. La démonstration que des ARN fœtaux sont également présents dans la circulation maternelle ouvre de nouvelles perspectives ; ces transcrits étant produits par des cellules du placenta, leur analyse est indépendante du génome maternel et peut donc être élargie à l'ensemble des fœtus, quel que soit leur sexe. C'est sans doute une voie d'avenir extrêmement intéressante. Le diagnostic anténatal à partir du sang maternel nécessite des techniques de biologie moléculaire, qui en plus de ne pas pouvoir déceler certaines anomalies chromosomiques principalement à cause des difficultés d'interprétations, sont coûteuses et soulèvent des questions éthiques complexes.

Toutes les techniques que nous avons vues présentent des avantages et des inconvénients. L'objectif des travaux de recherche dans le cadre du diagnostic anténatal est l'obtention d'une méthode fiable, reproductible, facilement interprétable, non coûteuse (au point d'être accessible à toutes les couches de la société) et n'occasionnant pas de complications pour la mère et le fœtus. A ce jour, aucune méthode ne réunit tous ces avantages et ne peut donc être utilisée uniformément pour toutes les patientes. Le choix d'une méthode doit se faire au cas par cas en prenant en compte plusieurs paramètres dont : le terme de la grossesse, le niveau de risque d'existence d'anomalies chromosomiques, les risques de survenue de complications imputables aux procédés, le choix éclairé des parents, « l'importance » de la grossesse, le coût du procédé et le niveau socio-économique des parents.



***Chapitre VI:
Ethique des moyens et aboutissements
du diagnostic anténatal
chromosomique***

Le débat entourant la question du diagnostic prénatal soulève une multitude d'enjeux éthiques et spécialement si on en imagine une utilisation de plus en plus grande. Ce type de test est-il vraiment utile ? Sommes-nous prêts à utiliser l'information génétique ? On peut également s'interroger sur le retour d'un « eugénisme nouveau » car dans le cas du diagnostic prénatal la ligne est mince entre prévention et sélection. Il y a également le problème de l'utilisation à des fins médicales (par exemple pour la sélection du sexe) qui inquiète beaucoup de gens.

Plus que jamais, va se poser le problème du choix que souhaitera faire la patiente (le couple) vis-à-vis de son désir de connaître une anomalie chromosomique fœtale avant la naissance, ou à l'inverse de ne pas savoir. Il est évident que l'information loyale donnée aux patientes et aux couples et le recueil de leur consentement devra rester une étape cruciale du processus. Ce n'est pas une étape aussi simple qu'on peut le penser. En effet, certaines études montrent que l'information fournie aux patientes sur le dépistage de la trisomie 21 tel qu'il est actuellement pratiqué, en particulier au premier trimestre de la grossesse, ne donne pas à toutes les patientes une bonne compréhension leur permettant une réelle autonomie de choix [162,163] et un vrai respect des principes éthiques [163]. Il faudrait donc réfléchir à faire progresser aussi vite que les techniques de génétique, la formation des personnels qualifiés pour transmettre les informations.

A. Problème du consentement éclairé

Un des aspects qui revient souvent, surtout lorsqu'on touche à l'aspect juridique du débat, est le consentement libre et éclairé qui doit être donné par les parents. Avant toute procédure on doit fournir aux parents toute l'information

relative aux risques liés au prélèvement, leurs contraintes et les éventuelles conséquences. C'est comme suite à cette séance d'information que les parents accordent (ou non) un consentement libre et éclairé. Est-ce que tous les aspects (positifs et négatifs) sont réellement abordés ? Dans le cas d'un résultat positif c'est le rôle de l'équipe médicale de fournir aux parents toute l'information nécessaire entourant l'anomalie détectée avant qu'ils prennent leur décision finale puisque celle-ci doit être prise en toute connaissance de cause. [164]

B. Problèmes des indications du diagnostic anténatal

Une autre étape de la réflexion sera de déterminer ce que l'on voudra que la technologie mette en évidence. Devra-t-on dépister toutes les anomalies chromosomiques déséquilibrées ? Certaines sont aussi graves, voire plus graves qu'une T21 (délétions 4p ou 5p, par exemple), d'autres peuvent avoir des conséquences mineures (syndrome de Klinefelter), ou aucune conséquence (double Y). Le même raisonnement s'applique aussi pour les mutations géniques responsables de maladies génétiques graves. Certaines d'entre elles ont des conséquences tout à fait dramatiques, d'autres permettent une vie dans un état de santé tout à fait acceptable. [165]

Il y a le risque inhérent à toute pratique médicale. Suite à une amniocentèse, le risque de fausse couche est d'environ 1%, ce qui représente, d'après la Coalition pour la santé sexuelle et reproductive, un risque assez élevé. En effet, la littérature confirme que même si ce pourcentage semble faible le risque est non négligeable dans le cas d'un fœtus sain [166]. Il est important de souligner que les faux positifs sont évalués à 5%. Une femme peut donc demander une IMG alors qu'en réalité son enfant est en parfaite santé [167].

Il y a plusieurs raisons pouvant expliquer des résultats erronés c'est pourquoi une rigueur de manipulation est essentielle à chacune des étapes, lors du prélèvement, de la mise en culture ou encore lors du traitement des cellules. Ce qui importe c'est que les parents soient bien informés des limites des tests [168].

Faudra-t-il qu'une autorité supérieure ou un « comité de sages » décide ce qu'il sera bon de dépister sur l'ensemble d'une population, ou bien faudra-t-il développer différents filtres informatiques laissant certains choix aux couples ? On s'aperçoit que ces avancées technologiques peuvent arriver à soulever de réels débats de société. Les pratiques de dépistage des maladies graves et incurables ne doivent pas être ressenties comme de l'eugénisme. Mais, par ailleurs, les couples ne doivent pas avoir le sentiment qu'ils ne peuvent pas bénéficier dans leur pays de techniques existant ailleurs. [165]

C. Problème de l'eugénisme

Nous vivons dans une société de performance qui voue un culte à la beauté et où il faut performer dans chaque sphère de notre vie, et même lorsqu'il est question de reproduction. Le DPN est un outil venant renforcer cette tendance normative des sociétés et qui influence le comportement des futurs parents [169]. Aujourd'hui, qu'est ce que cela peut bien vouloir dire « être normal » ? Est-il possible de distinguer le normal de l'anormal ? La définition de ce que qui est normal ou pas nous paraît bien évidente lorsqu'on fait usage du mot, cependant le terme est beaucoup plus complexe qu'on puisse le croire.

L'objectif du DPN est-il d'aider les futurs parents à avoir des enfants en bonne santé, en tenant compte des risques génétiques ? » [170]. Est-il de donner aux parents l'information nécessaire pour mieux les préparer à la venue

de leur enfant infirme même avant la naissance ? [171]. Ou encore, d'identifier les fœtus atteints de malformations pour ainsi provoquer l'avortement, en d'autres termes l'avortement sélectif dans l'espoir de favoriser une nouvelle grossesse normale? [172]. Mais on expose sans détour la finalité de l'IMG : l'IMG pour motif fœtal est destinée à éviter la naissance d'enfants grandement handicapés [173]. Dans ces conditions, on soupçonne le DPN et l'IMG de constituer une forme larvée d'eugénisme : quelle que soient les intentions, ne sont-ils pas une sorte de sélection des fœtus admis à vivre ?

D. Préjugés et discrimination envers les handicapés

Il est important de se poser la question à savoir quelle image est projetée sur les handicapés vivant en société ? On tente par l'utilisation du DPN d'éviter la naissance d'enfant atteint de certaines anomalies, mais comment cela est-il perçu par les personnes atteintes de ces handicaps et vivant en société ? Si on regarde la question sous un angle très large et sachant que la majorité des tests positifs se suivent par une interruption de grossesse, le diagnostic prénatal ne renvoie-t-il pas comme message aux handicapés que leur vie ne vaut pas la peine d'être vécue et qu'ils auraient mieux fait de ne pas venir au monde ? Une étude a démontré qu'un grand nombre de personnes handicapées est frustré de voir à quel point on banalise l'interruption thérapeutique de grossesse. On fait également référence au paradoxe médical puisque d'une part on élimine des fœtus atteints d'une anomalie alors que de l'autre côté on s'acharne à maintenir en vie des bébés qui n'auraient pas survécu sans les nouvelles technologies médicales [174]. Pour contrer l'argument du danger de la stigmatisation, on cite par exemple qu'il n'y a pas de « message clair » envoyé dans le fait de vouloir subir le DPN. Il y a plusieurs raisons qui peuvent motiver, par exemple, on cite

le cas de parents avec un enfant handicapé, et qui n'auraient pas les ressources émotives et financières pour en supporter un deuxième. Toutefois, le problème va plus loin et on peut se demander si ce qui serait insupportable pour les parents l'était pour l'enfant. Il est vrai que dans certaines situations le DPN permet d'éviter la naissance d'un enfant très lourdement handicapé et dont la vie serait sans doute difficile [175]. On sait également que dans les pays développés les maladies génétiques et les malformations congénitales sont la deuxième cause de mortalité chez le nourrisson et l'enfant [176]. L'État a une grande place à jouer afin d'éviter cette stigmatisation. Il est essentiel, si on veut démontrer que tous ont une place égale en société, de s'assurer que les infrastructures nécessaires sont en place pour répondre aux besoins de chacun [177].

Certains handicaps se développent avec l'âge ou encore à cause de facteurs environnementaux prédisposant. En effet, 85 % des adultes handicapés ont développé une déficience après l'âge de 13 ans. Le diagnostic prénatal étudie les caractéristiques génétiques, cependant pour 90 % des enfants handicapés la source de la déficience est autre que génétique (ex. : facteurs sociaux). Le risque de devenir handicapé est plus grand pour des raisons qui ne sont pas d'ordre génétique par exemple le vieillissement, les conditions environnementales ou la pauvreté [167].

De plus, certains tests permettent de détecter des handicaps qui apparaissent tardivement. Le but premier du DPN est d'éviter des vies pleines de souffrance, mais on connaît désormais les gènes associés à des maladies qui se développent à 40, 50 ou 60 ans. Est-ce que cela vaut la peine de tuer un fœtus pour qui, la vie aurait été des plus normales pendant 40 ans ? Qu'arrivera-t-il lorsque nos connaissances en génétique nous permettront d'identifier les gènes

responsables du cancer ou de l'Alzheimer [178] ? Malgré que la plupart des parents choisissent l'interruption de grossesse suite à un résultat positif il y a tout de même qui refusent cette option. Dans ce cas-ci, il est évident que le fait pour les parents de connaître l'état de santé de leur futur enfant leur permet de mieux se préparer à son arrivée. Il y a donc stigmatisation d'un côté et son opposé de l'autre.

E. L'avortement selon les religions Abrahamiques

1. Selon l'Islam

Il n'y a pas aujourd'hui une position unique de l'Islam sur l'avortement, car il y a plusieurs écoles d'interprétations qui ont des lectures différentes du Coran et des Hadiths. Et il est dans la logique des choses que ces écoles répondent aux problèmes nouveaux que posent les phénomènes nouveaux comme l'avortement de masse.

La législation islamique a pour vocation de préserver cinq composantes de la société sans lesquels une vie harmonieuse serait impossible. La connaissance de ces cinq aspects nous permettra en dépit de la divergence entre les différents courants, de pouvoir trouver les arguments les plus corrects puisque de toute évidence, un jugement ne peut être correct que s'il est en phase totale avec les fondements de l'islam. Les cinq composantes que l'Islam cherche à préserver sont : la religion (ex : interdiction de la mécréance, obligation de la prière), la vie (ex : interdiction du meurtre et obligation de s'alimenter), la raison (ex : interdiction de l'alcool et drogues), l'honneur et la perpétration de la filiation (ex : interdiction de l'adultère et obligation d'avoir une progéniture parfois), les biens matériels (ex : interdiction du vol et du gaspillage).

[الموافقات للإمام الشاطبي م 2، ص 107]

La vie et la filiation sont les deux aspects qui sont principalement à préserver quand on parle de la phase intra-utérine de l'existence de l'être humain. On peut se faire une idée de l'importance reconnue au fœtus lorsqu'on considère le fait que la jurisprudence musulmane autorise à la femme enceinte qui craint pour la santé du futur bébé de ne pas jeûner durant le mois de Ramadan (*et de remplacer les jours ainsi manqués plus tard*) alors que la pratique du jeûne du Ramadan compte parmi les cinq piliers les plus importants de l'Islam. [فتح القدير لابن همام، م 2، ص 355].

Plus révélateur encore: à l'époque du Prophète Mouhammad, une femme était tombée enceinte après avoir commis l'adultère. Comme elle était venue se dénoncer devant le Prophète, celui-ci prit la décision d'appliquer la peine capitale prévue, mais pas avant que la femme en question n'eut accouché et complété la période d'allaitement. [صحيح مسلم، باب الزنا، م 11، ص 203]

Un troisième aspect montrant l'obligation de préserver la vie de l'embryon réside dans le fait que l'Islam reconnaît un certain nombre de droit à l'être humain même avant la naissance comme en témoigne ce verset « Et si elles sont enceintes, alors pourvoyez à leur besoins jusqu'à ce qu'elles aient accouché... » [Coran, Sourate 65, verset 6]. Après le divorce, le mari n'a plus l'obligation de nourrir son ex-épouse mais puisque la nutrition de l'embryon ne peut se faire que par l'intermédiaire de la mère alors il devient obligatoire de nourrir la femme pour préserver la vie et la santé de l'embryon ou du fœtus.

Tous ces éléments évoqués montrent la sacralité de la vie de l'être humain durant tous les stades de son existence.

Le jugement des savants diffère selon le stade de développement de l'embryon ou du fœtus.

a- L'avortement après l'insufflation de l'âme

Dans un certain nombre de Hadiths authentiques où sont détaillées les différentes étapes du développement embryonnaire, le Prophète Mouhammad affirme que l'âme est insufflée dans le fœtus au terme du quatrième mois de grossesse (120 jours). [صحيح البخاري، باب ذكر الملائكة، م 6، ص 351]

C'est pourquoi les savants musulmans considèrent unanimement que, passé la limite de quatre mois (120 jours), l'avortement est strictement interdit. Avorter dans un tel cas de figure est considéré comme étant un acte d'infanticide et est assimilé à un crime en Islam. Le grand savant Ibn Taymiyyah écrit dans une de ses « fatawas » [مجموع الفتاوى لابن تيمية، م 4، ص 217] que cet acte relève du "wa'd" (enterrement d'un enfant vivant), à propos duquel Allah dit sur un ton d'avertissement dans le Coran:

« Et lorsqu'on demandera à la fillette enterrée vivante, pour quel péché elle a été tuée » [sourate 81- verset 9/8]

Cependant, si le fait de conserver ce fœtus met la vie de la mère en danger, et qu'il ne soit pas possible de la sauver sans provoquer l'avortement, dans ce cas, certains savants affirment que l'avortement est toléré, même si l'âme a déjà été insufflée, en vertu de la règle en Islam, qui veut que, lorsqu'on est obligé de choisir entre deux maux, on doit opter pour le moindre des deux. Dans ce cas précis, il est évident que la mort de la mère est une perte beaucoup plus grande que celle du fœtus. [قرار هيئة كبار العلماء في مملكة العربية السعودية]

b- L'avortement avant l'insufflation de l'âme

▪ Ecole hanafite: Si l'âme n'a pas encore été insufflée et le futur enfant se trouve encore à l'état embryonnaire, selon l'école hanafite, la femme peut avorter

dans un cas de grande nécessité et pour une raison valable. Si une femme avorte sans raison valable alors que les membres et les organes du fœtus avaient déjà commencé à se former, elle aura le péché d'avoir commis un crime. Et même si les membres et organes du fœtus n'ont pas encore commencé à se former, il n'est pas permis de procéder à un avortement sans raison valable. Cependant, le péché est moindre. Une partie des savants de cette école n'accorde aucun statut juridique à l'être humain pendant ce stade et juge que l'avortement est permis à la simple demande. [الفقه الإسلامي وأدلته للدكتور وهبة الزحيلي]

Les raisons valables pour un avortement peuvent être par exemples:

- ✧ La présence du fœtus met en danger la vie ou la santé de la future mère
- ✧ La poursuite de la grossesse compromet la vie d'un jeune nourrisson par défaut d'allaitement dans une situation où il n'y a pas d'autres possibilités
- ✧ La femme est tombée enceinte à la suite d'un viol et elle ne désire pas garder cet enfant.
 - Ecole hambalite: l'avis de l'école hambalite sur cette question est similaire à celle de l'école hanafite.
 - Ecole châféite: Il y a principalement trois avis qui sont rapportés concernant l'interruption de la grossesse avant l'insufflation de l'âme:
 - ✧ Une opinion est assez proche de celle des hanafites.
 - ✧ L'autre avis est qu'il est permis mais déconseillé ("Makrouh") d'avorter avant 40 jours de grossesse. (Si cela devait se faire, l'accord des deux époux serait nécessaire.) Après 40 jours, l'avortement est strictement interdit.
 - ✧ L'avortement est interdit depuis le moment où a lieu la fécondation. Cette troisième opinion est celle qui a été retenue par l'Imâm Abou Hâmid Al Ghazâli [إحياء علوم الدين لأبي حامد الغزالي، م 2، ص 47]

- Ecole mâlékite: L'avis le plus fiable au sein de l'école mâlékite est que l'avortement est interdit depuis le début même de la grossesse.

- Dans le chiisme, l'avortement est interdit à part des circonstances très strictes. Tant qu'il existe un potentiel pour avoir un être humain, alors l'avortement est interdit, qu'il s'agisse d'une semaine ou d'un jour. La vie embryonnaire ne doit pas être détruite quelle que soit l'étape de développement.

Il est à noter que, sur cette question, bon nombre de savants contemporains ont adopté une position qui, finalement, va dans le sens de celle qui a été définie par les experts de l'école hanafite qui stipule qu'avant 120 jours, l'avortement est interdit sauf pour des raisons valables. Les savants ne sont pas toujours d'accord sur la nature de ces raisons.

Les cas de foetus malformés, de grossesses non désirées par un couple marié ne peuvent être considérés comme des raisons valables car les raisons qui sont évoquées sont critiquées dans le Coran. En effet Allah a interdit dans la Coran les infanticides pour des soucis économiques « Et ne tuez pas vos enfant par crainte de pauvreté ; c'est Nous qui attribuons leur subsistance, tout comme à vous. Les tuer, c'est vraiment, un énorme péché. » [Coran Sourate 17, verset 31]. Allah a aussi interdit les infanticides pour des difficultés de prise en charge comme en témoigne la pratique des Arabes avant l'Islam. Les filles étaient tuées injustement car elles étaient considérées comme une charge supplémentaire, un handicap. Allah dit dans le Coran « Or, quand on annonce à l'un d'eux (la naissance) d'une semblable de ce qu'il attribue au Tout Miséricordieux, son visage s'assombrit d'un chagrin profond. Quoi ! Cet être (la fille) élevé au milieu des parures (handicap physique) et qui, dans la dispute, est incapable de se défendre par une argumentation claire et convaincante (handicap intellectuel) [Coran Sourate 43 versets 17 et 18].

La fille était aussi considérée comme une honte comme en témoignent ces versets : « Et lorsqu'on annonce à l'un d'eux une fille, son visage s'assombrit et une rage profonde l'envahit. Il se cache des gens, à cause du malheur qu'on lui a annoncé. Doit-il la garder malgré la honte ou l'enfouira-t-il dans la terre ? Combien est mauvais leur jugement ! [Coran sourate 16 versets 58 et 59].

Les raisons évoquées pour justifier l'avortement des fœtus mal formés sont donc sévèrement critiquées dans le Coran et ne peuvent pas être validées. Toutefois un bon nombre de savant notamment de l'école hanafite ne voient aucune interdiction dans ces cas.

Les cas d'adultère ou de fornication aussi ne peuvent être aussi acceptés comme raisons valables car selon plusieurs savants, la légalisation de l'avortement dans ces cas encouragerait en quelque sorte ce péché, ce qui est en opposition avec les règles fondamentales islamiques.

En résumé, nous pouvons dire que la sacralité de la vie de l'être humain selon l'Islam commence depuis le stade de spermatozoïde, comme en témoigne cette parole du prophète Mouhammad, questionné sur le coït interrompu (العزل), ce dernier a répondu : c'est le crime non apparent « ذلك الوأد الخفي » [صحيح مسلم]. Le crime à ce stade est blâmable ou déconseillé. Le coït interrompu sert à empêcher la fécondation en occasionnant la mort de l'élément constituant la première étape de l'existence sacrée de l'être humain puisque ce dernier ne peut continuer à vivre que s'il parvient à féconder un ovule. Le crime est non apparent puisque le spermatozoïde est tellement petit qu'il n'est pas visible à l'œil nu. Plusieurs savants s'accordent à dire que le crime à ce stade est blâmable (non interdit) si les deux époux cherche à éviter une grossesse afin de permettre à la femme d'accomplir un certain nombre de tâches. Selon Jabir ibn

Abdillah, un homme est venu voir le Prophète et lui a dit : j'ai une esclave qui s'acquitte des travaux ménagers et s'occupe de nous, je m'accouple avec elle mais je ne veux pas qu'elle tombe enceinte. Le Prophète lui a répondu : pratique le coït interrompu si tu veux, ce qu'Allah a décidé pour elle se réalisera. L'homme est resté une période puis est revenu le voir et lui a dit : elle est tombée enceinte. Le Prophète lui a répondu : je t'ai déjà dit que ce qu'Allah a décidé pour elle se réalisera. » [صحيح مسلم].

Le coït interrompu est interdit pour d'autres raisons comme la crainte de la pauvreté ou les difficultés de prises en charge des enfants et devient obligatoire (ou autres moyens de contraception) si la vie de la mère sera mise en danger par une grossesse. [العلامة الألباني في آداب الزفاف، ص 136]

Une fois que la fécondation s'est fait et au fur et à mesure que l'œuf ou l'embryon se développe, sa sacralité prend plus de valeur et parallèlement, l'interdiction de lui porter atteinte prend de l'ampleur. Ainsi, durant les quarante premiers jours de grossesse, l'interdiction est effective car l'embryon est au stade de goutte « نطفة » C'est pourquoi, l'avortement sera autorisé dans des cas où la poursuite de la grossesse entrainera une aggravation d'une maladie de la mère comme un cancer du sein. Vouloir permettre à la femme de s'acquitter de son travail ne peut plus être considéré comme une raison valable car une fois qu'une grossesse était confirmée, le Prophète ne donnait plus de choix à ses compagnons alors que l'avortement était possible à l'époque mais, il leur demandait d'accepter la sentence divine et rendait obligatoire les dispositions nécessaires pour la poursuite de la grossesse quitte à reporter des pratiques obligatoires. Entre 40 et 80 jours période qui correspond au stade de l'adhérence « علقة », l'interdiction devient plus forte; l'avortement ne sera alors toléré que

pour des motifs plus graves (par rapport à l'étape précédente) comme l'existence d'une maladie grave n'entraînant pas la mort mais difficilement supportable par la mère. Entre 80 et 120 jours, période qui correspond au stade de l'embryon « مضغة », sa sacralité augmente et son avortement n'est plus accepté pour une maladie difficilement supportable par la mère mais lorsque des médecins dignes de confiance confirme l'existence d'un risque vital pour la mère si la grossesse est poursuivi. Les cas de viol, incestueux ou non, sont aussi considérés comme des raisons valables avant les 120 jours si la mère le souhaite et ceci pour préserver l'honneur d'une victime qui n'a rien à se reprocher.

Une fois que le fœtus a atteint les 120 jours c'est-à-dire qu'il possède dorénavant une âme alors la sacralité de sa vie à atteint un niveau tel que seul le sauvetage de la vie de la mère au détriment de la vie du fœtus, alors qu'ils n'existent pas d'autres solutions, peut légitimer son avortement.

[فتاوى نور على الدرب لابن باز و قرار هيئة كبار العلماء في مملكة العربية السعودية]

En définitive, on pourra retenir que la vie de l'être humain est sacrée selon l'Islam, mais cette sacralité n'est pas au même niveau selon les étapes de sa formation. S'il est juste blâmable de provoquer la mort d'un spermatozoïde par le coït interrompu, l'atteinte à la vie de l'être humain pendant les étapes suivantes est strictement interdit. La sacralité de l'œuf fécondé augmente au fur et à mesure que ce dernier se développe. L'Islam ne permet l'avortement que dans des situations de nécessité manifeste qui ne contredisent pas ses principes fondamentaux.

2. Selon le Christianisme

a- Selon le Catholicisme

S'appuyant notamment sur Tertullien qui affirme au II^e siècle : Il est déjà un homme celui qui doit le devenir, dès le concile d'Elvire vers l'an 300, l'Église catholique sanctionne l'avortement par l'excommunication, quel que soit le stade de développement du fœtus

b- Selon le Protestantisme

Les Églises protestantes historiques (presbytérienne, épiscopaliennne, méthodiste...) adoptent des positions variées. L'avortement est une question éthique, et les protestants considèrent le plus souvent qu'en matière de morale, c'est à chacun de prendre ses responsabilités face à Dieu. Ils acceptent généralement l'avortement en cas de grave danger pour la femme enceinte, et ne condamnent pas formellement les autres cas. Ainsi par exemple, la Fédération des Églises protestantes de Suisse a soutenu la révision du code pénal donnant aux femmes le droit de décider librement sur l'interruption d'une grossesse dans les 12 premières semaines. Les Églises évangéliques interdisent fermement l'avortement.

c- Selon les églises orthodoxes :

En général elles reconnaissent que certains cas extrêmes, comme un danger de mort pour la femme enceinte, peuvent justifier un acte abortif. C'est alors à la femme de prendre cette décision. La position des Églises orthodoxes rejoint, sur le plan de la morale, celle du catholicisme.

3. Selon le Judaïsme

Dans le judaïsme, les positions sur l'avortement sont tirées principalement de l'étude légale et éthique de la *Bible hébraïque*, du *Talmud*, et des décisions cas par cas des responsa (corpus de décisions écrites et réglementations données par des experts en loi en réponse à des questions qui leur sont adressées) et de la littérature rabbinique. De nos jours, l'opinion juive non-orthodoxe sur l'avortement prend en compte l'idée libérale de choix personnel ainsi que l'opposition chrétienne à l'avortement. D'une façon générale, les Juifs traditionalistes s'opposent à l'avortement, avec quelques exceptions relatives à la santé de la mère, tandis que les Juifs libéraux tendent à être plus flexibles en ce qui concerne les motifs pour l'avortement.

Il est écrit dans la Torah. « Il n'y aura dans ton pays ni femme qui avorte, ni femme stérile. Je remplirai le nombre de tes jours » (Exode 23;26) Cependant, certaines de ses dispositions concernent la vie fœtale, directement ou non. La disposition la plus sévère est liée à l'interdiction de tuer. Cette interdiction est directe dans le cas où la *Halakhah* (regroupe l'ensemble des prescriptions, coutumes et traditions collectivement dénommées « Loi juive ») considère que le fœtus est un être vivant, mais les sources talmudiques ne sont pas univoques ni même claires à ce sujet. Pour ce qui est des autres dispositions, le respect généralement dû à la vie humaine (manifeste dans l'interdiction de blesser ou de détruire la semence humaine) conduit également à argumenter contre l'avortement. De ce fait, cet acte est généralement considéré comme « contraire à la loi », et réprouvé en conséquence. Cependant, le *Talmud* (le fondement de la loi juive) ne considère qu'un fœtus ne soit formé qu'après quarante et un jours, un avortement avant ce délai est donc considéré moins sévèrement.

La loi juive autorise l'avortement si le fœtus constitue une menace directe pour l'intégrité de la femme enceinte. Les limites de cette menace sont cependant très discutées. La *Mishna*(la première et la plus importante des sources rabbiniques obtenues par compilation écrite des lois orales) dit explicitement que le fœtus doit être sacrifié pour sauver la mère, parce que la vie de la mère a priorité sur celle de l'enfant qui n'est pas né. Par suite, la plupart des autorités rabbiniques autorisent l'avortement en cas de menace vitale pour la femme, mais d'autres étendent cet avis au cas du risque d'aggravation d'une maladie physique ou psychique de la mère.



Chapitre VII :
Le conseil génétique
[179, 180, 181, 182, 183]

Le conseil génétique en médecine fœtale est un acte médical qui consiste, à partir du diagnostic précis d'une affection génétique survenue dans une famille, à évaluer le risque de récurrence dans cette même famille. Il s'adresse à des couples ayant eu un enfant atteint ou s'avérant inquiets sur un éventuel risque pour leur descendance parce qu'ils sont eux-mêmes atteints, ont des apparentés atteints ou appartiennent à des populations à risque.

A. Les buts du conseil génétique

Le conseil génétique peut déboucher sur un diagnostic prénatal s'il est possible, mais aussi parfois sur une proposition de procréation médicalement assistée avec donneur, voire une adoption. Il doit délivrer une information la plus précise possible et proposer la meilleure prise en charge possible. Son but est d'informer le couple sur l'estimation du risque, sur l'évolution de la recherche et les méthodes d'analyse génétique. Le conseil génétique permet d'expliquer, avec une formulation adaptée à l'interlocuteur, le mode de transmission et le type d'analyse effectuée ainsi que ses résultats et leurs conséquences, afin de lui permettre de bien comprendre la situation dans le dessein de prendre les décisions qui lui conviennent le mieux. Par ailleurs, il permet d'informer le couple sur l'état actuel du diagnostic prénatal pour les grossesses suivantes, et quand celui-ci est possible, il précise le type de prélèvement, la fiabilité des résultats, les avantages et les inconvénients des examens à effectuer.

Le conseil génétique doit se situer en dehors de la situation d'urgence qu'est la découverte systématique d'une anomalie fœtale au cours d'une échographie morphologique sans antécédents particuliers. La prise en charge repose sur la collaboration d'une équipe multidisciplinaire permettant d'aider à

la gestion des problèmes médicaux, obstétricaux, psychologiques et éthiques soulevés

B. Les moyens du conseil génétique

Les moyens du conseil génétique en médecine fœtale sont tous les outils dont on dispose actuellement pour arriver à un diagnostic précis.

1- Entretien préliminaire

Un entretien préliminaire avec le couple est nécessaire pour analyser le dossier en fournissant les explications utiles et compléter l'interrogatoire. Un arbre généalogique sera établi avec la famille à la recherche d'une affection potentiellement héréditaire, il déterminera les sujets atteints et leur répartition au fil des générations, afin de pouvoir connaître le mode de transmission.

2- Recours aux différentes méthodes de diagnostic anténatal

La patiente sera orientée vers la méthode la plus adaptée à sa situation.



Conclusion

En raison des progrès fulgurants en génétique moléculaire, au perfectionnement des techniques de prélèvement qui sont devenues plus sûres et à l'avènement des nouvelles méthodes non invasives, le diagnostic anténatal chromosomique est demandé de plus en plus et ses indications ne cessent de croître.

Les applications du diagnostic prénatal chromosomique soulèvent des problèmes éthiques complexes puisque les maladies décelées sont généralement inguérissables et perçues comme des handicaps majeurs pour lesquels l'IMG apparaît bien souvent comme la suite logique. Le handicap fait partie de notre société et il est exclu de l'éradiquer en pratiquant massivement des avortements après un diagnostic prénatal révélant une maladie génétique. Certes, les législations ouvrent un certain espace de liberté mais chaque individu doit assumer cette liberté de façon responsable d'autant plus que les enjeux sont ceux d'une vie. Ce débat nous renvoie à des problèmes sociaux et politiques bien plus larges. Anticiper systématiquement sur l'avenir d'un embryon ou d'un fœtus présentant une malformation, c'est aussi contester la valeur de la vie d'une personne handicapée. Le combat qu'il nous faut véritablement livrer se situe dans l'incessante défense du respect de leurs droits en tant que membres à part entière de notre société, aujourd'hui et pour l'avenir.

À court terme, une réflexion éthique et pluridisciplinaire devra s'engager sur le recours aux outils du diagnostic prénatal en génétique chromosomique, avec pour corollaire une probable adaptation de la loi de bioéthique afin de limiter leur utilisation aux maladies guérissables ou pour préparer psychologiquement les futurs parents à accueillir leur bébé malade.



Résumés

RESUME

Titre : le diagnostic anténatal chromosomique

Auteur : Diop Papa Balla

Mots clés : diagnostic anténatal, caryotype, amniocentèse, choriocentèse, cellules fœtales dans le sang maternel.

Ce travail est une revue de la littérature traitant le diagnostic anténatal chromosomique par différents moyens.

Le diagnostic anténatal chromosomique est de plus en plus demandé et ses moyens ne cessent de se perfectionner. Le recours aux méthodes invasives à savoir l'amniocentèse, le PVC, la cordocentèse ou encore la cœlocentèse, permet par l'étude du caryotype fœtal ou par la biologie moléculaire de déceler beaucoup d'anomalies chromosomiques. Mais vu les difficultés techniques, le coût financier du caryotype fœtal, le risque d'avortement non négligeable ou d'autres complications majeures, ces méthodes ne peuvent être proposées à toutes les femmes enceintes. C'est pourquoi, depuis quelques années, la stratégie consiste à intégrer les nouvelles méthodes non invasives telles que le diagnostic anténatal chromosomique à partir d'un simple prélèvement du sang maternel. Les méthodes non invasives garantissent une sécurité totale au fœtus et à sa mère tout en permettant un diagnostic, via les techniques de biologie moléculaire, plus rapide et pour plus d'anomalies chromosomiques. Toutefois, l'utilisation de ces nouvelles méthodes est limitée par la cherté des techniques de biologie moléculaire, l'interprétation difficile des résultats, la non exhaustivité diagnostique et surtout les problèmes éthiques qu'elles soulèvent.

Chaque méthode présente des avantages et des inconvénients et aucun à ce jour ne permet de contourner tous les obstacles pour mériter d'être utilisée uniformément chez toutes les patientes.

Le diagnostic anténatal ne devrait pas être utilisé pour décider de qui a droit ou non à la vie mais plutôt pour des fins nobles de la thérapeutique ou pour la préparation psychologique des futurs parents.

ABSTRACT

Title: chromosomal prenatal diagnosis

Author: Diop Papa Balla

Keywords: prenatal diagnosis, karyotype, amniocentesis, chorionic villus sampling (CVS), foetal cells in maternal blood,

This work is a literature review concerning chromosomal prenatal diagnosis by various methods.

The chromosomal prenatal diagnosis is more and more required and its methods keep improving. The use of invasive methods such as amniocentesis, CVS, cordocentesis or coelocentesis, allows, by studying the fetal karyotype or by molecular biology, to detect many chromosomal abnormalities. However, given the technical difficulties, the financial cost of fetal karyotype, significant abortion risk or other major complications, these methods cannot be proposed to all pregnant women. That is why, since a few years, the strategy consists in integrating new noninvasive methods such as chromosomal prenatal diagnosis from a simple blood sample of the mother's blood. Noninvasive methods ensure total safety for the foetus and the mother alike, at the same time allowing a diagnosis, via molecular biology techniques, faster and for more chromosomal abnormalities. However, the use of these new methods is limited by the high price of molecular biology techniques, the difficulty of results interpretation, lack of diagnostic exhaustiveness and especially the ethical problems involved.

Every method has advantages and disadvantages and no method as of today allows to avoid all the obstacles to deserve being uniformly used in all patients.

The prenatal diagnosis should not be used to decide who has the right or not to live, but should rather be used for noble purposes as in therapeutics or for psychological preparation of future parents.

ملخص

الموضوع : التشخيص الكروموسومي قبل الولادة

من طرف : ديوب بابا بلا

الكلمات الأساسية : التشخيص قبل الولادة، النمط النووي، بزل السائل الأمنيوسي، عينات الأرومة الغذائية، الخلايا الجنينية في دم الأم،

هذا العمل هو مراجعة للأدبيات يعالج موضوع التشخيص الكروموسومي قبل الولادة بوسائل مختلفة.

أصبح الطلب على التشخيص الكروموسومي قبل الولادة متزايدا، وما فتئت وسائله تتحسن. إن اعتماد التقنيات الإجتياحية كالبزل الأمنيوسي وعينات الزغابات المشيمية و عينات دم الجنين و عينات الأرومة الغذائية، يتيح، بواسطة دراسة النمط النووي الجنيني أو بواسطة البيولوجيا الجزيئية، كشف الكثير من شذوذات الكروموسومات. ولكن لا يمكن عرض هذه التقنيات على كل النساء الحوامل، نظرا للصعوبات التقنية والتكلفة المالية للنمط النووي الجنيني وخطر الإجهاض التلقائي و المضاعفات الرئيسية الأخرى. لذلك، و منذ بضع سنوات، اعتمدت الإستراتيجية على دمج تقنيات حديثة غير اجتياحية كالتشخيص الكروموسومي قبل الولادة انطلاقا من عينة بسيطة من دم الأم. تضمن التقنيات غير الإجتياحية سلامة تامة للجنين وأمه مع السماح بالتشخيص عن طريق تقنيات للبيولوجيا الجزيئية أسرع وشاملة لشذوذات كروموسومية أكثر. ومع ذلك، فإن استخدام هذه الأساليب الحديثة يضل محدودا بسبب التكلفة العالية لتقنيات البيولوجيا الجزيئية وصعوبة تفسير النتائج و التشخيص غير المكتمل وخصوصا الإشكالات الأخلاقية التي تطرحها هذه التقنيات.

تبقى لكل تقنية مزايا وعيوب، وليومنا هذا، لا تسمح أي تقنية بتجنب كافة العوائق حتى يتم اعتمادها بشكل موحد لدى جميع النساء الحوامل.

لا ينبغي استخدام التشخيص قبل الولادة لتقرير من له حق في الحياة ومن ليس له حق فيها، ولكن لأغراض علاجية نبيلة أو للإعداد النفسي للأباء المستقبليين.



Bibliographie

- [1]. **J. Lamoril et al.** Immuno-analyse et biologie spécialisée (2008) **23**, 331—352.
- [2]. **Chokairi O.** Cours de cytogénétique, 2013, Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat.
- [3]. **Ameziane N, et coll.** Principes de biologie moléculaire en biologie clinique. Collection Campus Référence Elsevier, 2005
- [4]. **MacCaroll SA, Altshuler DM.** Copy-number variation and association studies of human disease. *Nat Genet* 2007;39:S37—42.
- [5]. **Riis P, Fuchs F:** Antenatal determination of foetal sex in the prevention of hereditary diseases. *Lancet* 2:180-182, 1960
- [6]. **Steele MW, Berg WR:** Chromosome analysis of human amniotic fluid cells. *Lancet* 1:383-385, 1966
- [7]. **Jacobson CB, Barter RH:** Intrauterine diagnosis and management of genetic defects. *Am J Obstet Gynecol* 99:795-807, 1967
- [8]. **Wilson RD:** Early amniocentesis: A clinical review. *Prenat Diagn* 15:1259-1273, 1995
- [9]. **Penso CA, Frigoletto FD:** Early amniocentesis. *Sem Perinatol* 14:465-470, 1990
- [10]. **Penso CA, Sandstrom MM, Garber MF, et al:** Early amniocentesis: Report of 407 cases with neonatal followup. *Obstet Gynecol* 76:1032-1036, 1990
- [11]. **Walknowska J, Conte FA, Grumbach MM.** Practical and theoretical implications of fetal-maternal lymphocyte transfer. *Lancet* 1969;1(7606):1119—22.
- [12]. **Raniga S, Desai PD, Parikh H.** Ultrasonographic soft markers of aneuploidy in second trimester: are we lost? *Med- GenMed* 2006; **8**: 9

- [13]. **Cerrillo Hinojosa M, Yerena de Vega MC, González Panzzi ME, Godoy H, Galicia J, Gutiérrez Nájar A.** [Genetic amniocentesis in high-risk populations. Experience in 3081 cases]. *Ginecol Obstet Mex* 2009; **77**: 173-182
- [14]. **Daniel A, Athayde N, Ogle R, George AM, Michael J, Pertile MD, Bryan J, Jammu V, Trudinger BJ.** Prospective ranking of the sonographic markers for aneuploidy: data of 2143 prenatal cytogenetic diagnoses referred for abnormalities on ultrasound. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2003; **43**: 16-26
- [15]. **JEAN-LOUIS SERRE ET JOSUE FEINGOLD,** Génétique humaine; de la transmission des caractères à l'analyse de l'ADN, Dossiers documentaires INSERM NATHAN -1993
- [16]. **Snijders RJM et coll.** Stratégie de dépistage de la trisomie 21. Recherche et clinique ; Tome 6 ; N° 7- septembre 1997 ; Page 231
- [17]. - **HOOK EB, CROSS PK, SCHREINEMACHERS DM.** Chromosomal abnormality rates at amniocentesis and in live-born infants; *JAMA* **1983**; 249 ;15:2034-38
- [18]. **Boué A.** biologie clinique du fœtus. Paris Flammarion 1989 : 293
- [19]. **Ferguson-smith MA, Yater JR.** Maternal age specific rates for chromosomes aberrations and factors influencing them reporty of collaborative european study on 52965amniocentesis. *Prenat Diagn* 1984; 4: 5-44.
- [20]. **Thompson MW, Mc Innes RR, Huntington FW.** Génétique médicale, Paris: ed Flammarion 1995 : 495

- [21]. **Gaucherand P, Germain D, Matieu M, Planchu H, Rudiqoz RC.** Diagnostic anténatal. *Encycl Med Chir (Paris-France), Techniques*, 5015-G, 1992 : 1022p.
- [22]. **ADINOLFI M.** Non or minimally invasive prenatal diagnostic tests on maternal blood samples or transcervical cells. *Prenat Diagn* **1995** ; 15 : 889-94
- [23]. **Baulon E, Kohler M, Vayssière C, Kohler A, Hunsinger MC, Neumann M, et al.** Diagnostic échographique des anomalies fœtales du premier trimestre de la grossesse. *Encycl Méd Chir, Gynécologie Obstétrique* 2005 ; 2 : 14p.
- [24]. **Bohlandt S, Von Kaisenberg CS, Wewetzer K, Christ B, Nicolaidis KH, Brand Saberi B.** Hyaluronan in the nuchal skin of chromosomally abnormal fetuses. *Hum Reprod* 2000; 15: 1155-8.
- [25]. **Nicolaidis KH.** Nuchal translucency and other first trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol*, 2004; 191:45–67.
- [26]. **Bourgeot P, Robert Y.** Échographie du premier trimestre. *Encycl Méd Chir Radiologie*, 2004 ; 1 : 30p
- [27]. **Van den Hof MC, Douglas Wilson R.** Marqueurs faibles fœtaux en échographie obstétricale. *Directives Cliniques SOGC (Société des Obstétriciens Gynécologues du Canada)*, 2005 ; 162.
- [28]. **Cicero S, Curcio P, Papageorghiou A, Sonek J, Nicolaidis K.** Absence of nasal bone in fetuses with trisomy 21 at 11-14 weeks of gestation: an observational study. *Lancet*, 2001; 358: 1665–7.

- [29]. **Minderer S, Gloning KP, Henrich W, Stoger H.** The nasal bone in fetuses with trisomy 21: sonographic versus pathomorphological findings. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2003; 22: 16–21.
- [30]. **Snijders RJ, Sebire NJ, Nicolaides KH.** Assessment of risks. In: Snijders RJM, Nicolaides KH. *Ultrasound Markers for Fetal Chromosomal Defects*. New York: Parthenon, 1996: 62-120
- [31]. **Maria Daniela Renna, et coll.** *World J Radiol* 2013 October 28; 5(10): 356-371
- [32]. **ALICIA FRAMARIN** Le dépistage prénatal du syndrome de Down et d'autres Aneuploïdies au premier trimestre de la grossesse Rapport préparé pour l'*AETMIS* (Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé). *Québec*, Montréal : AETMIS, **2003**, XXI :84
- [33]. **BENATTAR C, AUDIBERT F, TAIEB J, VILLE Y, ROBERTO A, LINDENBAUM A, FRYDMAN R.** Efficiency of ultrasound and biochemical markers for Down's syndrome risk screening. *Fetal Diagn* **1999**;14 ;2 :112-7
- [34]. **BIAGIOTTI R, BRIZZI L, PERITI E, D'AGATA A, VANZI E, CARIATI E.** First trimester screening for Down's syndrome using maternal serum PAPP-A and free beta-hCG in combination with fetal nuchal translucency thickness. *Br J Obstet Gynaecol* **1998**; 105; 8 : 917-20.
- [35]. **KRANTZ DA ,HALLAHAN TW ,ORLANDI F, BUCHANAN P, LARSEN JW JR, MACRI JN** .First-trimester Down syndrome screening using dried blood biochemistry and nuchal translucency. *Obstet Gynecol* **2000**; 96: 207-13.

- [36]. **DE BIASIO P, SICCARDI M, VOLPE G, FAMULARO L, SANTI F, CANINI S.** First-trimester screening for Down syndrome using nuchal translucency measurement with free beta-hCG and PAPP-A between 10 and 13 weeks of pregnancy - the combined test. *Prenat Diagn* **1999**; 19 ; 4 : 360-3.
- [37]. **DE GRAAF IM, CUCKLE HS, PAJKRT E, LESCHOT NJ, BLEKER OP, VAN LITH JM.** Co-variables in first trimester maternal serum screening. *Prenat Diagn* **2000**; 20; 3 : 186-9
- [38]. **ORLANDI F, DAMIANI G, HALLAHAN TW, KRANTZ DA, MACRI JN.** First-trimester screening for fetal aneuploidy: biochemistry and nuchal translucency. *Ultrasound Obstet Gynecol* **1997**; 10: 381–6.
- [39]. **SPENCER K, SOUTER V, TUL N, SNIJDERS R, NICOLAIDES KH.** A screening program for trisomy 21 at 10-14 weeks using fetal nuchal translucency, maternal serum free β -human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A. *Ultrasound Obstet Gynecol* **1999**; 13; 4 : 231-7
- [40]. **WALD NJ, HACKSHAW AK.** Combining ultrasound and biochemistry in first-trimester screening for Down's syndrome. *Prenat Diagn* **1997**; 17: 821-9
- [41]. **NOBLE PL, ABRAHA HD, SNIJDERS RJM, SHERWOOD R, NICOLAIDES KH.** Screening for fetal trisomy 21 in the first trimester of pregnancy: maternal serum free β -hCG and fetal nuchal translucency thickness. *Ultrasound Obstet Gynecol* **1995**; 6; 6 : 390-542
- [42]. **127- SCOTT F, WHEELER D, SINOSICH M, BOOGERT A, ANDERSON J, EDELMAN D.** First trimester aneuploidy screening

- using nuchal translucency, free beta human chorionic gonadotrophin and maternal age. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* **1996**; 36; 4 : 381-4
- [43]. **SMITH-BINDMAN R ,HOSMER W ,FELDSTEIN VA, DEEKS JJ , GOLDBERG JD.** Second-Trimester Ultrasound to Detect Fetuses With Down Syndrome: A Meta-analysis. *JAMA* **2001**; 285 ; 8 : 1044-55.
- [44]. **WALD NJ ,WATT HC ,HACKSHAW AK .** Integrated screening for Down's syndrome on the basis of tests performed during the first and second trimester. *N Engl J Med* 1999; 341(7) : 461-7.
- [45]. **CUCKLE H .** Integrating antenatal Down's syndrome screening. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2001; 13(2) : 175-81
- [46]. **HACKSHAW AK , WALD NJ.** Assessment of the value of reporting partial screening results in prenatal screening for Down syndrome. *Prenat Diagn* 2001a; 21 : 737-40.
- [47]. **MARTHIN T, LIEDGREN S, HAMMAR M.** Transplacental needle passage and other risk-factors associated with second trimester amniocentesis, *Obstet Gynecol*, **1997**, 76 : 728–32.
- [48]. **WILSON R.D.** Techniques de diagnostic prénatal. *J Obstet Gynaecol Can* **2005** ; 27,11 :1055–1062
- [49]. **IRION, DAHOUS.** Intérêt et limites techniques de l'amniocentèse cytogénétique transabdominale du 1^{er} trimestre de grossesse. *J .Gynecol. Obstét. Biol.Reprod* **1996**; 25; 5: 500-504.
- [50]. **REYNOLDS TM.** The statistical and analytical basis of Down syndrome screening and an evaluation of Down syndrome screening in gwent and south Glamorgan. Thesis, Leeds (UK) **1993**
- [51]. **THE CANADIAN EARLY AND MID-TRIMESTER AMNIOCENTESIS TRIAL (CEMAT) GROUP.** Randomised trial to

assess safety and fetal outcome of early and mid-trimester amniocentesis, *Lancet*, **1998**, 351 : 242–7

- [52]. **WENSTROM KD, ANDREWS WW, TAMURA T, DU BARD MB, JOHNSTON KE, HEMSTREET GP.** Elevated amniotic fluid interleukin-6 levels at genetic amniocentesis predict subsequent pregnancy loss. *Am J Obstet Gynecol*, **1996**, 175: 830-3.
- [53]. **WHITLOW BJ, CHATZIPAPAS IK, ECONOMIDES DL.** The effect of fetal neck position on nuchal translucency measurement. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105:872–6.
- [54]. **Bernard Ph.** Sérologie des hépatites B et C: interprétation et conséquences pratiques chez la femme. *Gynecol Obstet Fertil* 2005 ; 33 : 423-8
- [55]. **Chang MH.** Hepatitis B virus infection. *Semin Fetal Neonatal Med* 2007 ; 12 : 160-7
- [56]. **Minola E, et coll.** Amniocentesis as a possible risk factor to mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. *Hepatology* 2001; 33: 1341-2.
- [57]. **Davies G, Wilson RD et coll.** Amniocentesis and women with hepatitis B, hepatitis C, or human immunodeficiency virus. *J Obstet Gynaecol Can* 2003; 25: 149-52
- [58]. **Gibb DM et coll.** Mother-to-child transmission of hepatitis C virus: evidence for preventable peripartumtransmission. *Lancet* 2000; 356;904-7
- [59]. **Mandelbrot L et coll.** Amniocentesis and mother-to-child human immunodeficiency virus transmission in the Agence nationale de recherché sur le SIDA et les hépatites virales French Perinatal Cohort. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200: e1-9.

- [60]. **Somigliana E et coll.** Early invasive diagnostic techniques in pregnant women who are infected with the HIV: a multicenter case series. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193: 437-42
- [61]. **Maiques V et coll.** HIV detection in amniotic fluid samples. Amniocentesis can be performed in HIV pregnant women? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003; 108: 137-47
- [62]. **ABBOUD P, ZEJLIA, MANSOUR G ET AL.** Perte de liquide amniotique et rupture des membranes après amniocentèse. *J.Gynecol Obstét. Biol. Reprod* 2000; 29 : 741-745
- [63]. **Sung Youn Lee et coll.** *J Korean Med Sci* 2013; 28: 1226-1232
- [64]. **VIAL Y; SAUTHIER PH; MAILLARD C ET AL.** *Complications des prélèvements de villosités choriales et de l'amniocentèse.* *J.Gynecol Obstét Biol. Reprod* 1994 ; 23 ; 5: 476-480.
- [65]. **Tchirikov M, Steetskamp J, Gatopoulos G, Heinrich UR, Brieger J, Heidner K, et al.** Introduction of a 29 gauge atraumatic needle for amniocentesis. *J Perinat Med.* 2011;39:431 – 5.
- [66]. **Michael Tchirikov 1, et coll.** *J. Perinat. Med.* 40 (2012) 413–417
- [67]. **THOMPSON MW; MCINNES RR; HUNTIGTON FW.** *Génétique médicale.* Paris édition Flammarion 1995; 495
- [68]. **ALISON SINCLAIR.** Cytogenetic and Fish. *J.Canadien.Médical association:* 2002 ; 20 : 167
- [69]. **J. Lespinasse, G.Nadeau.** *Presse Med* 2005; 34: 1257-63
- [70]. **Pettenati MJ, Von Kap-Herr C, Jackle B, Bobby P, Mowrey P, Schwartz S et al.** Rapid interphase analysis for prenatal diagnosis of translocation carriers using subtelomeric probes. *Prenat Diagn* 2002; 22: 193-7

- [71]. **Klinger K, Landes G**, Shook D, Harvey R, Lopez L, Locke P *et al.* Rapid detection of chromosome aneuploidies in uncultured amniocytes by using fluorescence in situ hybridization (FISH). *Am J Hum Genet* 1992; 51: 55-65.
- [72]. **Ried T, Landes G**, Dackowski W, Klinger K, Ward DC. Multicolor fluorescence in situ hybridization for the simultaneous detection of probe sets for chromosomes 13, 18, 21, X and Y in uncultured amniotic fluid cells. *Hum Mol Genet* 1992; 1: 307-13.
- [73]. **Ward BE, Gersen SL**, Carelli MP, McGuire NM, Dackowski WR, Weinstein M *et al.* Rapid prenatal diagnosis of chromosomal aneuploidies by fluorescence in situ hybridization: clinical experience with 4,500 specimens. *Am J Hum Genet* 1993; 52: 854-65.
- [74]. **Weremowicz S, Sandstrom DJ, Morton CC, Niedzwiecki CA, Sandstrom MM, Bieber FR.** Fluorescence in situ hybridization (FISH) for rapid detection of aneuploidy: experience in 911 prenatal cases. *Prenat Diagn* 2001; 21: 262-9.
- [75]. **Winsor EJ, Silver MP, Theve R, Wright M, Ward BE.** Maternal cell contamination in uncultured amniotic fluid. *Prenat Diagn* 1996; 16: 49-54.
- [76]. **Ulmer R, Pfeiffer RA, Kollert A, Beinder E.** Diagnosis of aneuploidy with fluorescence in situ hybridization (FISH); value in pregnancies with increased risk for chromosome aberrations. *Z Geburtshilfe Neonatol* 2000; 204: 1-7.
- [77]. **European Collaborative Research on Mosaicism in CVS (EUCROMIC)** Trisomy 15 CPM: probable origins, pregnancy outcome

and risk of fetal UPD: European Collaborative Research on Mosaicism in CVS (EUCROMIC). *Prenat Diagn* 1999; 19: 29-35.

- [78]. **Mimault C, Giraud G, Courtois V, Cailloux F, Boire JY, Dastugue B et al.** Proteolipoprotein gene analysis in 82 patients with sporadic Pelizaeus-Merzbacher Disease: duplications, the major cause of the disease, originate more frequently in male germ cells, but point mutations do not. The Clinical European Network on Brain Dysmyelinating Disease. *Am J Hum Genet* 1999; 65: 360-9.
- [79]. **Inoue K, Osaka H, Imaizumi K, Nezu A, Takanashi J, Arii J et al.** Proteolipid protein gene duplications causing Pelizaeus-Merzbacher disease: molecular mechanism and phenotypic manifestations. *Ann Neurol* 1999; 45: 624-32.
- [80]. **ESHRE PGD Consortium Steering Committee. ESHRE** Preimplantation Genetic Diagnosis Consortium: data collection III (May 2001) *Hum Reprod*. *Hum Reprod* 2002; 17: 233-46.
- [81]. **Sermon K,** Current concepts in preimplantation genetic diagnosis (PGD): a molecular biologist's view. *Hum Reprod Update* 2002; 8: 11-20.
- [82]. **Brigitte H.W. Faas et coll.** Seminars in Fetal & Neonatal Medicine 16 (2011) 81-87
- [83]. **Cirigliano V, Voglino G,** Ordoñez E, et al. Rapid prenatal diagnosis of common chromosome aneuploidies by QF-PCR, results of 9 years of clinical experience. *Prenat Diagn* 2009;29:40-9.
- [84]. **Nicolini U, Lalatta F, Natacci F, Curcio C, Bui TH.** The introduction of QF-PCR in prenatal diagnosis of fetal aneuploidies: time for reconsideration. *Hum Reprod Update* 2004;10:541-8.

- [85]. **Cirigliano V, Ejarque M, Canadas MP, et al.** Clinical application of multiplex quantitative fluorescent polymerase chain reaction (QF-PCR) for the rapid prenatal detection of common chromosome aneuploidies. *Molec Hum Reprod* 2001;7:1001-6.
- [86]. **Mann K, Donaghue C, Fox SP, Docherty Z, Ogilvie CM.** Strategies for the rapid prenatal diagnosis of chromosome aneuploidy. *Eur J HumGenet* 2004;12:907-15.
- [87]. **El Mouatassim S, Becker M, Kuzio S, et al.** Prenatal diagnosis of common aneuploidies using multiplex quantitative fluorescent polymerase chain reaction. *Fetal Diagn Ther* 2004;19:496-503.
- [88]. **Adinolfi M, Sherlock J.** Prenatal detection of chromosome disorders by QF-PCR. *Lancet* 2001;358:1030-1.
- [89]. **Quaife R, Wong LF, Tan SY, et al.** QF-PCR-based prenatal detection of aneuploidy in a southeast Asian population. *Prenat Diagn* 2004;24:407-13.
- [90]. **Schouten JP, McElgunn CJ, Waaijer R, Zwijnenburg D, Diepvens F, Pals G.** Relative quantification of 40 nucleic acid sequences by multiplex ligationdependent probe amplification. *Nucleic Acids Res* 2002;30:e57.
- [91]. **S. P. Romana, P. Gosset, H. et coll.** *Médecine thérapeutique / Pédiatrie*. Volume 4, Numéro 4, 284-90, Juillet - Août 2001, Article spécial
- [92]. **Speicher M.R., Gwyn Ballard S., Ward D.C.** 1996. Karyotyping human chromosomes by combinatorial multi-fluor FISH. *Nat Genet* 12: 368-375.

- [93]. **Müller S, O'Brien PC, Ferguson-Smith MA, Wienberg J.** Cross-species colour segmenting: a novel tool in human karyotype analysis. *Cytometry*, 1998, 33(4): 445-452
- [94]. **Chih-Ping Chen et coll.** Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology 51 (2012) 405-410.
- [95]. **Kallioniemi A., et al.** 1992. Comparative genomic hybridization for molecular cytogenetic analysis of solid tumors. *Science* 258: 818-821.
- [96]. **Lapierre J.M., et al.** 1998. Comparison of comparative genomic hybridization with conventional karyotype and classical fluorescence in situ hybridization for prenatal and postnatal diagnosis of unbalanced chromosome abnormalities. *Ann Genet* 41: 133-140.
- [97]. **Turleau C., et al.** 2000. CGH as a routine procedure in a clinical cytogenetic laboratory: a one-year assessment. *Am J Hum Genet* 67 (Suppl 2): 152.
- [98]. **V. Malan, S. Romana.** Archives de pédiatrie 19 (2012) 437–442
- [99]. **Lisa Hui, Diana W. Bianchi.** Trends in Genetics February 2013, Vol. 29, No. 2
- [100]. **Friedman, J.M.** (2009) High-resolution array genomic hybridization in prenatal diagnosis. *Prenat. Diagn.* 29, 20–28
- [101]. **Wapner, R.J.** (2012) A multicenter, prospective, masked comparison of chromosomal microarray with standard karyotyping for routine and high risk prenatal diagnosis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 206, S2
- [102]. **Hillman, S.C. et al.** (2011) Additional information from array comparative genomic hybridization technology over conventional karyotyping in prenatal diagnosis: a systematic review and metaanalysis. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 37, 6–14

- [103]. **Wapner, R.J. et al.** (2012) Integration of microarray technology into prenatal diagnosis: counselling issues generated during the NICHD clinical trial. *Prenat. Diagn.* 32, 396–400
- [104]. **Miller, D.T. et al.** (2010) Consensus statement: chromosomal microarray is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies. *Am. J. Hum. Genet.* 86, 749–764
- [105]. **Novelli, A. et al.** (2012) Microarray application in prenatal diagnosis: a position statement from the cytogenetics working group of the Italian Society of Human Genetics (SIGU), November 2011. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 39, 384–388.
- [106]. **American College of Obstetricians and Gynecologists** (2009) ACOG Committee Opinion No. 446: array comparative genomic hybridization in prenatal diagnosis. *Obstet. Gynecol.* 114, 1161–1163.
- [107]. **F. Vialard , D. Molina Gomes.** *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 39 (2011) 32–41
- [108]. **Neill NJ, Ballif BC, Lamb AN, et al.** Recurrence, submicroscopic complexity, and potential clinical relevance of copy gains detected by array CGH that are shown to be unbalanced insertions by FISH. *Genome Res* 2011;21:535–44.
- [109]. **P. Rozenberg.** *Gynécol Obstét Fertil* 2002 ; 30 : 427-32
- [110]. **Ghidini A, et coll.** Complications of fetal blood sampling. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 1339-44.
- [111]. **Fisk NM et coll.** Elective late fetal karyotyping. *Br J Obstet Gynecol* 1996; 103: 468-70.

- [112]. **Shalev J, et coll.** Elective cytogenetic amniocentesis in the third trimester for pregnancies with high risk factors. *Prenat Diagn* 1999; 19: 749-52.
- [113]. **Piironen O et coll.** Low-risk amniocentesis in the third trimester under ultrasound control. *Eur j Radiol* 1984; 4: 309-11.
- [114]. **O. Picone et coll.** *Journal de Gynecologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* (2008) 37, 385-391.
- [115]. **Byrne D, Nicolaides K.** amniotic fluid temperature change during trimester amniofiltration. *Bn J. Obstet Gynecol* 1994; 101: 304-1.
- [116]. **Sun berg K, Smidt-jensen S, Philip J.** Amniocentesis with increased cell yield obtained by filtration and reinjection of the amniotic fluid. *Ultra sound Obstet Gynecol* 1991; 1: 91-4.
- [117]. **K Sundberg, et coll.** Randomised study of risk of fetal loss related to early amniocentesis versus chorionic villus sampling. *Lancet* 1997; 350: 697–703
- [118]. **WILSON RD, JOHNSON J, WINDRIM R, DANSEREAU J, SINGER J, WINSOR EJT ET COLL.**The early amniocentesis study: a randomized clinical trial of early amniocentesis and midtrimester amniocentesis. *Fetal Diagn , 1997;12 :97–101.*
- [119]. **R. Levy, J.-S. Arfi, F. Daffos.** *EMC-Gynécologie Obstétrique 2* (2005) 144–150
- [120]. **FUNG KEE FUNG K, EASON E, CRANE J, ARMSON A, DE LA RONDE S, FARINE D ET COLL.** Prévention de l’allo-immunisation foeto-maternelle Rh . *J Obstet Gynaecol Can* 2003 ;25(9):765–73.
- [121]. **WILSON RD, CHO K, MCGILLIVRARY B, KALOUSEK D, SHAW D, BALDWIN V.**Chorionic villus sampling; analysis of fetal

losses to delivery, placental pathology and cervical microbiology. *Prenat Diagn* 1991;11: 539–50.17 Prévention de l'allo-immunisation foeto-maternelle Rh J Obstet Gynaecol Can 2003 ;25(9):765–73.

- [122]. - **WILSON RD**. Chorionic villus sampling: a risk benefit breakdown. *Can J Diagn* 1996; 13;2: 43–61
- [123]. **Alfirevic Z**. Early amniocentesis versus transabdominal chorion villus sampling for prenatal diagnosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000(2)
- [124]. 124 **Barela AI, Kleinman GE, Golditch IM et coll**. Septic shok with renal failure after chorionic villus sampling. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1986; 154: 1100-1102.
- [125]. **Fisk NM, Anderson JC**. Avoidance of maternal morbidity in acute itauterine infection following chorionic villus sampling. *Obstetrics and Gynecology* 1987; 69: 501-503.
- [126]. **KALOUSEK DK, HOWARD-PEEBLES PN, OLSON SB, BARRETT IJ, DORFMANN A, BLACK SH ET AL**. Confirmation of CVS mosaicism in term placentae and high frequency of intrauterine growth retardation association with confined placental mosaicism , *Prenat Diagn* 1991 ;11: 743–50.
- [127]. **NICOLAIDES KH ,CICERO S, LIAO AW**. One-stop clinic for assessment of risk of chromosomal defects at 12 weeks of gestation. *Prenat Neonat Med* 2000; 5; 3: 145-54
- [128]. **SILVER RK, MACGREGOR SN, MUHLBACK LH, KAMBICH MP, RAGIN A**. A comparison of pregnancy loss between transcervical and transabdominal chorionic villus sampling. *Obstet Gynecol* 1994; 83:657–60.

- [129]. **PAPP C, BEKE A, MEZEI G, TOTH-PAL E, PAPP Z.** Chorionic villus sampling: a 15-year experience, *Fetal Diagn* **2002** ;17 : 218–27.
- [130]. **Eric Jauniaux, Vincenzo Cirigliano, Matteo Adinolfi.** Early prenatal diagnosis using fluorescent PCR - E Jauniaux et al. 2003 Vol 6. No 4. 494–498
- [131]. **Bianchi DW, Shuber AP, DeMaria MA, et al.** Fetal cells in maternal blood: determination of purity and yield by quantitative polymerase chain reaction. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171(4):922–6.
- [132]. **P. Paterlini Bréchet, H. Mouawia, A. Saker.** Diagnostic prénatal non invasif de la mucoviscidose *Archives de pédiatrie* 18 (2011) 111–118
- [133]. **Vona G, Sabile A, Louha M, et al.** ISET, isolation by size of epithelial tumor cells: a new method for isolation, immunomorphological and molecular characterization of circulating tumor cells. *Am J Pathol* 2000;156(1):57–63.
- [134]. **Vona G, Béroud C, Benachi A, et al.** Enrichment, immunomorphological, and genetic characterization of fetal cells circulating in maternal blood. *Am J Pathol* 2002;160(1):51–8
- [135]. **J.-M. Costa, A. Benachi.** Diagnostic prénatal par prélèvement de sang maternel. *EMC-Gynécologie Obstétrique* 2 (2005) 217–226
- [136]. **Bianchi DW, Zickwolf GK, Weil GJ, et al.** Male fetal progenitor cells persist in maternal blood for as long as 27 years post-partum. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996;93:705–8.
- [137]. **Lo YM, Corbetta N, Chamberlain PF, et al.** Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum. *Lancet* 1997;350(9076):485–7.

- [138]. **Lo YM, Tsui NB, Chiu RW, et al.** Plasma placental RNA allelic ratio permits noninvasive prenatal chromosomal aneuploidy detection. *Nat Med* 2007;13(2):218–23.
- [139]. **Tsui NB, Wong BC, Leung TY, Lau TK, Chiu RW, Lo YM.** Non-invasive prenatal detection of fetal trisomy 18 by RNA-SNP allelic ratio analysis using maternal plasma SERPINB2 mRNA: a feasibility study. *Prenat Diagn* 2009;29(11):1031–7.
- [140]. **Adinolfi M, Sherlock J.** Fetal cells in transcervical samples at an early stage of gestation. *J Hum Genet* 2001; 46: 99-104.
- [141]. **Cioni R, Bussani C, Scarselli B, Barciulli F, Bucciantini S, Simi P et al.** Detection of fetal cells in intrauterine lavage samples collected in the first trimester of pregnancy. *Prenat Diagn* 2002; 22: 52-5.
- [142]. **Anna Wilsdon, Jacqueline Eason.** Prenatal diagnosis of single gene disorders **OBSTETRICS, GYNAECOLOGY AND REPRODUCTIVE MEDICINE** 2012; 23:1
- [143]. **Cullen MT, Reece EA, Whetham J, Hobbins JC.** Embryoscopy: description and utility of a new technique. *American journal of Obstetrics and Gynecology* 1990; 162: 82-86.
- [144]. **Reece EA, Whetham J, Rotmensch S, Wiznitzer A.** Gaining access to the embryonic-fetal circulation via first-trimester endoscopy: a step into the future. *Obstetrics and Gynecology* 1993; 82: 876-879.
- [145]. **R. Levy et al.** Techniques de prélèvements foetaux *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 31 (2003) 550–555
- [146]. **TABOR A ,PHILIP J ,MADSEN M ET AL.** Randomized controlled trial of genetic amniocentesis in 4606 low-risk women *Lancet* **1986**; 1: 1287-1292

- [147]. **SMIDT-JENSEN S ,PERMIN M ,PHILIP J ,ET AL .** Randomized comparison of amniocentesis and transabdominal And transcervical chorionic villus sampling. *Lancet* **1992**; 340:1237-1244.
- [148]. **LIPPMAN A, DARREL J ,TOMKINS JS, ET AL .** Canadian multicentre randomized clinical trial of chorion villus sampling and amniocentesis. Final report. *Prenat Diagn* **1992**; 12: 385-476149
- [149]. **ALFIREVIC Z ,GOSDEN CM ,NEILSON JP .** *Chorion villus sampling versus amniocentesis for prenatal diagnosis.* *Cochrane Library* **2002**; 3.
- [150]. **PHILIP J, SILVER RK, WILSON RD, THOM EA, ZACHARY JM, MOHIDE P ET AL.** Late first-trimester invasive prenatal diagnosis: results of an international randomized trial *The Am Coll Obstet Gynecol* **2005**; 103; 6:1164–73
- [151]. **Nicolaidis K, Brizot M, Patel F, Snijders R.** Comparison of chorion villus sampling and early amniocentesis for karyotyping in 1492 singleton pregnancies. *Fetal Diagnosis and Therapy* 1996; 11: 9-15.
- [152]. **Brambati B, Terzian E, Tognoni G.** Randomized clinical trial of transabdominal versus transcervical chorionic villus sampling methods. *Prenat Diagn* 1991;11:285-93.
- [153]. **Jackson LG, Zachary JM, Fowler SE, et al.** A randomized comparison of transcervical and transabdominal chorionic villus sampling. *N Engl J Med* 1992;327:594-8.
- [154]. **Jane T. et al.** Comparison of transcervical and villus sampling loss rates in nine single center. *AM J OBSTET GYNECOL* 1995; 173:1277-82.

- [155]. **Orlandi F, Damiani G, Jakil C et al.** The risk of early cordocentesis (12-21 weeks) : analysis of 500 procedures. *Prenatal Diagnosis* 1990; 10: 425-428.
- [156]. **Trapani FD, Marino M, D'Alcamo E et al.** Prenatal diagnosis of hemoglobin disorders by cordocentesis at 12 weeks' gestation. *Prenatal Diagnosis* 1991; 11: 899-904.
- [157]. **Ghidini A, et coll.** Complications of fetal blood sampling. *Am J Obstet* 1993; 168: 1339-44.
- [158]. **Perry KG, et coll.** Cordocentesis by maternal fetal fellow: the learning curve. *Fetal Diagn Ther* 1991; 157: 858-9159
- [159]. **LEUNG WC et coll.** Prenatal Diagnosis by rapid aneuploidy detection and karyotyping : a prospective study of the role of ultrasound in 1589 second-trimester amniocentesis. *Prenat Diagn* 2004; 24: 790-5.
- [160]. **Johnson KL, Dukes KA, Vidaver J, LeShane ES, Ramirez I, Weber WD, et al.** Interlaboratory comparison of fetal male DNA detection from common maternal plasma by real-time PCR. *Clin Chem* 2004;**50**:516–21.
- [161]. **Costa JM, Ernault P.** Automated assay for fetal DNA analysis in maternal serum. *Clin Chem* 2002;**48**:679–80.
- [162]. **Favre R, Duchange N, Vayssiere C, et al.** How important is consent in maternal serum screening for Down syndrome in France? Information and consent evaluation in maternal serum screening for Down syndrome: a French study. *Prenat Diagn* 2007;**27**(3):197–205.
- [163]. **Favre R, Moutel G, Duchange N, et al.** What about informed consent in first-trimester ultrasound screening for Down syndrome? *Fetal Diagn Ther* 2008;**23**(3):173–84.

- [164]. **LIPPMAN, A.**, Doit-on étendre le diagnostic prénatal. *L'Observatoire de la génétique*, 2002.
- [165]. **B. Simon-Bouy, E. Mornet.** Le diagnostic prénatal non invasif : est-ce pour demain ? Quelles conséquences pour notre pratique ? Editorial / *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 38 (2010) 435–438
- [166]. **BROUSSIN, B., SARRAMON, M.F.**, La clarté nucale : technique de mesure et signification. *J Radiol*, Vol. 83 N° 2-C2, p. 1891 – 1898. Décembre 2002
- [167]. **COALITION POUR LA SANTÉ SEXUELLE ET REPRODUCTIVE**, Fiche thématique : diagnostic prénatal, Fédération du Québec pour le planning des naissances. 2005.
- [168]. **GERMAIN, D.**, « Les problèmes de fiabilité du diagnostic chromosomique anténatal » dans **PERROTIN, C.**, *Le diagnostic anténatal. Quels enjeux ?*, Éditions Alexandre Lacassagne, Lyon, 1991.
- [169]. **BACHELARD-JOBARD, C.**, *L'eugénisme la science et le droit*, Paris, Presses Universitaires de France, 2001, p.169.
- [170]. **Pembrey M.** Prenatal diagnosis : healthier, wealthier; and wiser ? In : Roy DJ, Bd. *Bioscience-society*. New York : John Wiley & Sons, 1991.
- [171]. **Roy DJ et al.** La bioéthique, ses fondements et ses contraventions. Saint Laurent (Québec) : ERPI, 1995.
- [172]. **Pauker SG.** Workshops on prenatal diagnosis : an overview. In : McNeil BJ et al, Bd. *Critical Issues in Medical Technologies*. Boston : Auburn House 1982.
- [173]. **Gallot D et al.** Cadre légal français et européen. In Mirlesse V, Bd. *Interruption de grossesse pour pathologie fœtale*. Paris : Flammarion Médecine-Science 2002.

- [174]. **MOYSE, D. et N. DIEDERICH**, *Les personnes handicapées face au diagnostic prénatal Éliminer avant la naissance ou accompagner ?*, Ramonville Saint-Agne, Érès, 2001.
- [175]. **FRYDMAN, R.**, « Aspects éthiques du diagnostic prénatal » dans **POILPOT, M.-P.**, *Éthique et bioéthique. L'assistance médicale à la procréation*, Ramonville Saint-Agne, Érès, 1999.
- [176]. **ORGANISME MONDIALE DE LA SANTÉ**. « Lutte contre les maladies génétiques. Rapport du Secrétariat. ». Genève, 2005.
- [177]. **ROBERTSON, J.A.**, Era of Genomics. *American Journal of Law & Medicine*. 2003;29:439-87.
- [178]. **MATTEI, J.F.**, *L'enfant oublié ou les folies génétiques*. Éditions Albin Michel, Paris, 1994.
- [179]. **Cramer DW, Wise LA**. The epidemiology of recurrent pregnancy loss. *Semin Reprod Med* 2000;**18**:331–339.
- [180]. **Lyonnet S, Munnich A**. *Génétique pédiatrique*. Vélizy: Doin; 1998.
- [181]. **Ravindranath Y, Paglia DE, Warriar I, Valentine W, Nakatani M, Brockway RA**. Glucose phosphate isomerase deficiency as a cause of hydrops fetalis. *N Engl J Med* 1987; **316**:258–261.
- [182]. **Rustin P, Chretien D, Bourgeron T, Gerard B, Rotig A, Saudubray JM, et al**. Biochemical and molecular investigations in respiratory chain deficiencies. *Clin Chim Acta* 1994;**228**:35–51.
- [183]. **Van Steirteghem AC, Nagy Z, Joris H, Liu J, Staessen C, Smits J, et al**. High fertilization and implantation rates after intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod* 1993; **8**:1061–1066.

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضواً في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- ◀ بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
- ◀ وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجهد الذي يستحقونه .
- ◀ وأن أمارس مهنتي بوانع من ضميري وشر في جاعلا صحة مريض هدي في الأول .
- ◀ وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي .
- ◀ وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
- ◀ وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي .
- ◀ وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .
- ◀ وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
- ◀ وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
- ◀ بكل هذا أتعهد عن كامل اختياري ومقسما بشري في .

والله على ما أقول شهيد .

التشخيص الكروموسومي قبل الولادة

مراجعة الأدبيات

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم:

من طرف

السيد: ديوب بابا بلا

المزاد في 24 مارس 1988 بداركار

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: التشخيص قبل الولادة - بزل السائل الأمنيوسي- عينات الأرومة الغاذية - النمط النووي - الخلايا الجنينية في دم الأم.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيسة	السيدة: سميرة خبوز
مشرف	أستاذة في طب النساء والتوليد
أعضاء	السيد: عمر شقيري
	أستاذ في علم الأنسجة والأجنة ومولد للخلايا
	السيد: توفيق مسكيني
	أستاذ في طب الأطفال
	السيد: عبد الله دامي
	أستاذ في الكيمياء الإحيائية والكيمياء