

# Recours à une méthode ADN (QF-PCR) dans le diagnostic prénatal des aneuploïdies fœtales

La présente directive clinique a été rédigée par le comité sur la génétique de la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada (SOGC) et le comité de diagnostic prénatal du Collège canadien des généticiens médicaux (CCGM). Elle a été approuvée par le comité exécutif et le Conseil de la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada, ainsi que par le conseil d'administration du Collège canadien des généticiens médicaux.

## AUTEURS PRINCIPAUX

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

Alessandra Duncan, PhD, Montréal (Québec)

## COMITÉ SUR LA GÉNÉTIQUE DE LA SOGC

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

François Audibert, MD, Montréal (Québec)

Jo-Ann Brock, MD, Halifax (N.-É.)

June Carroll, MD, Toronto (Ont.)

Lola Cartier, MSc, CCGC, Montréal (Québec)

Valérie A. Désilets, MD, Montréal (Québec)

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

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

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

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

Nanette Okun, MD, Toronto (Ont.)

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

## COMITÉ DE DIAGNOSTIC PRÉNATAL DU CCGM

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

David Chitayat MD, Toronto (Ont.)

Isabelle DeBie, MD, Montréal (Québec)

Suzanne Demczuk, PhD, Saskatoon (Sask.)

Valérie A. Désilets, MD, Montréal (Québec)

Alessandra Duncan, PhD, Montréal (Québec)

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

Janet Marcadier, MSc, Ottawa (Ont.)

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

Vicky Siu, MD, London (Ont.)

David Skidmore, MD, Halifax (N.-É.)

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

## Résumé

**Objectif** : Offrir aux fournisseurs de soins de santé canadiens des données actuelles sur l'utilisation de l'amplification en chaîne par polymérase fluorescente quantitative (QF-PCR) ou d'une technologie équivalente dans le diagnostic prénatal des anomalies chromosomiques fœtales.

**Options** : Au cours des dernières décennies, le diagnostic prénatal des anomalies chromosomiques fœtales a reposé sur l'analyse cytogénétique conventionnelle de cultures d'amniocytes, de villosités chorales ou de sang fœtal. Au cours des quelques dernières années, la validité clinique d'une nouvelle technique (la QF-PCR) pour ce qui est de la détection des aneuploïdies courantes a été signalée par un certain nombre de chercheurs. Cette technique dispose de l'avantage de fournir rapidement des résultats pour le diagnostic ou l'exclusion de l'aneuploïdie en ce qui concerne les chromosomes 13, 18, 21, X ou Y. Il est

**Mots clés** : Quantitative fluorescent polymerase chain reaction (QF-PCR), fetal chromosomal abnormalities, prenatal diagnosis

Ce document fait état des percées récentes et des progrès cliniques et scientifiques à la date de sa publication et peut faire l'objet de modifications. Il ne faut pas interpréter l'information qui y figure comme l'imposition d'un mode de traitement exclusif à suivre. Un établissement hospitalier est libre de dicter des modifications à apporter à ces opinions. En l'occurrence, il faut qu'il y ait documentation à l'appui de cet établissement. Aucune partie de ce document ne peut être reproduite sans une permission écrite de la SOGC.

maintenant possible de choisir d'avoir recours à une analyse chromosomique standard ou à la QF-PCR pour le diagnostic prénatal des anomalies chromosomiques (ou encore de mener ces deux tests), en fonction de l'indication clinique du dépistage. Le présent document analyse l'utilité clinique de la QF-PCR et formule des recommandations quant à son utilisation dans le cadre des soins offerts aux patientes canadiennes.

**Résultats :** Des recherches ont été menées dans Medline et PubMed afin d'en tirer les articles publiés en anglais entre janvier 2000 et décembre 2010 qui présentaient des données issues de la comparaison entre la QF-PCR et l'analyse cytogénétique standard des prélèvements prénataux. Une deuxième recherche a été menée pour identifier les publications en anglais qui offraient des résultats d'analyses cytogénétiques menées sur des prélèvements prénataux chez des femmes exposées à un risque accru d'aneuploïdie fœtale en raison de leur âge, de résultats anormaux à la suite du dépistage prénatal ou de marqueurs faibles échographiques fœtaux semblant indiquer un risque accru d'aneuploïdie. Ces publications ont été incluses lorsqu'elles offraient des renseignements détaillés sur les anomalies détectées, peu importe si un dépistage rapide de l'aneuploïdie avait été mené.

Les résultats ont été restreints aux analyses systématiques, aux essais comparatifs randomisés et aux études observationnelles pertinentes. La littérature grise (non publiée) a été identifiée par l'intermédiaire de recherches menées dans les sites Web d'organismes s'intéressant à l'évaluation des technologies dans le domaine de la santé et d'organismes connexes, dans des collections de directives cliniques, dans des registres d'essais cliniques et auprès de sociétés de spécialité médicale nationales et internationales. Les directives cliniques précédemment publiées par la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada au sujet du dépistage prénatal ont également été analysées dans le cadre de l'élaboration de la présente directive clinique.

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

**Avantages, désavantages et coûts :** La présente directive clinique fait la promotion du recours à un test ADN rapide de dépistage de l'aneuploïdie chez les femmes exposées à un risque accru de connaître une grossesse affectée par une aneuploïdie courante. La mise en œuvre d'un tel test aura l'avantage de fournir rapidement des résultats précis aux femmes exposées à un risque accru de syndrome de Down, de trisomie 13, de trisomie 18, d'aneuploïdie ou de triploïdie des chromosomes sexuels. Elle favorisera également une meilleure utilisation des ressources laboratoires et la réduction des coûts liés au diagnostic prénatal. Cependant, un faible pourcentage de grossesses présentant une anomalie chromosomique potentiellement significative sur le plan clinique,

bien que détectables au moyen de méthodes cytogénétiques conventionnelles, passeront inaperçues au moment de la mise en œuvre de la QF-PCR.

### Recommandations

1. La QF-PCR est un moyen fiable de détecter les trisomies et devrait remplacer l'analyse cytogénétique conventionnelle lorsque le dépistage prénatal n'est mené qu'en raison d'un risque accru d'aneuploïdie affectant les chromosomes 13, 18, 21, X ou Y. Comme pour tout autre test, les services de counseling prénatal devraient comprendre une discussion sur les avantages et les limites de ce test. Au cours de la période initiale d'utilisation, l'offre d'une formation aux fournisseurs de soins de santé s'avérera nécessaire. (II-2A)
2. L'analyse cytogénétique conventionnelle et la QF-PCR devraient toutes deux être mises en œuvre dans tous les cas de diagnostic prénatal demandé en raison de la constatation échographique d'une anomalie fœtale (y compris une mesure accrue de la clarté nucale > 3,5 mm) ou de la présence d'un remaniement chromosomique familial. (II-2A)
3. Le suivi cytogénétique des résultats de QF-PCR indiquant des trisomies 13 et 21 est recommandé pour écarter la présence possible de translocations robertsoniennes héréditaires. Toutefois, la décision de mettre en œuvre, pour tous les cas, une culture d'appoint qui permettrait la tenue d'un dépistage cytogénétique traditionnel (lorsque cela s'avérerait indiqué en raison de données cliniques ou de laboratoire additionnelles) devrait être prise par chacun des centres offrant le dépistage, en fonction de l'expérience et des ressources cliniques et de laboratoire locales. (III-A)
4. D'autres technologies de détection rapide de l'aneuploïdie étant en mesure d'offrir un rendement semblable ou amélioré (pour ce qui est de la détection des trisomies 13, 18 et 21, et de l'aneuploïdie des chromosomes sexuels) pourraient en venir à remplacer la QF-PCR. (III-A)

Le résumé du présent document a été  
publié antérieurement dans :

*J Obstet Gynaecol Can*, vol. 33, n° 9, 2011, p. 961-963

## INTRODUCTION

Au cours des dernières décennies, le diagnostic prénatal des anomalies chromosomiques fœtales a reposé sur l'analyse cytogénétique conventionnelle de cultures d'amniocytes, de villosités chorales ou de sang fœtal. L'hybridation *in situ* en fluorescence mise en œuvre sur des villosités chorales ou des amniocytes n'ayant pas été mis en culture a été ajoutée, dans certains cas, pour la détection rapide de l'aneuploïdie en ce qui concerne les chromosomes 13, 18, 21, X et Y. Au cours des quelques dernières années, l'utilité clinique du recours à la QF-PCR pour ce qui est de la détection des aneuploïdies courantes a été signalée par un certain nombre de chercheurs. Ces nouvelles techniques moléculaires de détection prénatale de l'aneuploïdie chromosomique font l'objet d'une analyse plus détaillée dans une mise à jour technique de la Société

*J Obstet Gynaecol Can*, vol. 33, n° 9 (suppl. élec. A), 2011, p. S1-S8

## ABRÉVIATIONS

FISH Hybridation *in situ* en fluorescence  
QF-PCR Amplification en chaîne par polymérase fluorescente quantitative

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

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

\*La qualité des résultats signalés dans les présentes directives cliniques a été établie conformément aux critères d'évaluation des résultats présentés dans le Rapport du Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventifs<sup>23</sup>.

†Les recommandations que comprennent les présentes directives cliniques ont été classées conformément à la méthode de classification décrite dans le Rapport du Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventif<sup>23</sup>.

des obstétriciens et gynécologues du Canada<sup>1</sup>. La QF-PCR est une technique fondée sur la PCR qui consiste en l'amplification des marqueurs polymorphes situés sur les chromosomes d'intérêt afin de déterminer le nombre de copies de ces chromosomes que compte chaque cellule. La QF-PCR a pour avantage de ne nécessiter qu'un petit prélèvement et de permettre l'automatisation de l'intervention, ce qui offre un délai d'exécution rapide à moindre coût, par comparaison avec l'analyse cytogénétique conventionnelle. De surcroît, le dépistage diagnostique au moyen de la QF-PCR élimine l'identification imprévue ou accessoire d'anomalies chromosomiques rares (dont l'importance sur le plan clinique demeure incertaine), tandis que le caryotypage en bandes G peut donner des résultats n'offrant qu'un faible coefficient de prévision en ce qui a trait au phénotype anormal, et ce, en raison de la détection du mosaïcisme et des remaniements *de novo* équilibrés<sup>2</sup>. Certains auteurs ont avancé que, en raison de sa sensibilité et de sa spécificité élevées pour ce qui est de la détection des aneuploïdies courantes, la QF-PCR devrait remplacer l'analyse chromosomique conventionnelle à titre de moyen de procéder au dépistage diagnostique prénatal dans le cas des grossesses exposées à un risque accru de trisomie fœtale 18 ou 21 en raison de l'âge maternel ou de l'obtention d'un résultat anormal à la suite du test de dépistage prénatal; l'analyse chromosomique conventionnelle continuerait d'être utilisée pour ce qui est des cas que l'on estime être

exposés à un risque accru d'anomalie chromosomique fœtale en raison de la présence d'une anomalie structurale fœtale détectée par échographie<sup>3-5</sup>.

### **RENDEMENT DE LA QF-PCR POUR CE QUI EST DE LA DÉTECTION DES TRISOMIES 13, 18 ET 21, DE LA TRIPLOÏDIE ET DE L'ANEUPLOÏDIE DES CHROMOSOMES SEXUELS NON MOSAÏQUES**

Pour évaluer le rendement de la QF-PCR pour ce qui est de la détection des trisomies 13, 18 et 21, de la triploïdie et de l'aneuploïdie des chromosomes sexuels non mosaïques, des données ont été issues de publications pertinentes afin de répondre à trois questions principales :

1. Quel est le pourcentage des cas qui passent inaperçus en raison de l'échec de la PCR ou du caractère non décisif des résultats attribuable à une contamination par les cellules maternelles?
2. Parmi les cas signalés, y a-t-il des diagnostics faux positifs définis comme représentant une grossesse comptant un caryotype normal, mais dans le cadre desquels le résultat de la QF-PCR a été signalé comme étant anormal?
3. Parmi les cas signalés, la QF-PCR a-t-elle donné lieu à des diagnostics faux négatifs de trisomies 13, 18 et 21, de triploïdie et d'aneuploïdie des chromosomes sexuels non mosaïques?

**Tableau 2 Rendement de la QF-PCR**

Référence	Nombre et type des prélèvements	Échec du prélèvement / non testé ou PR, %	Nombre de cas détectés / nombre de cas réels de trisomie et de triploïdie non mosaïques autosomiques	Faux positifs pour ce qui est de la trisomie ou de la triploïdie	Nombre de cas détectés / nombre de cas réels d'aneuploïdie des chromosomes sexuels non mosaïque	Faux positifs pour ce qui est de l'aneuploïdie des chromosomes sexuels
Levett et coll. 2001 <sup>6</sup>	5 097 LA	0,1 / 2	89/89	0	16/20	0
Schmidt et coll. 2001 <sup>7</sup>	662 LA	0 / 0	14/15 1 cas de T18 était PR	0	5/5*	0
Bili et coll. 2002 <sup>8</sup>	1 020 LA	0 / 1,2	16/19 3 cas étaient PR	0	0/0	0
Mann et coll. 2004 <sup>9</sup>	7 720 (6 147 LA, 1 552 PVC 21 PSF)	0,09 / 2,1	437/437	0	S. O.	S. O.
Caine et coll. 2005 <sup>10</sup>	10 253 LA	2,9	429/429	0	S. O.	S. O.
Brown et coll. 2006 <sup>11</sup>	687 LA	0 / 2,5	14/14	0	1/3 Seulement 2 marqueurs sur le chr X	0
Kozlowski et coll. 2006 <sup>12</sup>	4 692 LA	0,06 / 0,15	71/73 2 cas sont passés inaperçus au début, lorsque seulement deux marqueurs étaient utilisés par chr	0	2/8	0
Kagan et coll. 2007 <sup>4</sup>	3 854 LA	Aucun signalé	202/202	0	14/14	0
Onay et coll. 2008 <sup>13</sup>	576 LA	0 / 2,9	15/15	0	4/4	0
Putzova et coll. 2008 <sup>14</sup>	2 906 (142 PVC, 2 764 LA)	0 / 0,26 en ce qui concerne LA	110/110	0	20 / 20	0
Cirigliano et coll. 2009 <sup>15</sup>	37 544 LA 4 687 PVC	0,05 / 0,82	1 287/1 290† 3 cas étaient PR	0	265/267‡ 1 anomalie est passée inaperçue; 1 PR CCM	0

LA : Liquide amniotique; chr : Chromosome; PVC : Prélèvement des villosités chorales; PSF : Prélèvement de sang fœtal; CCM : Contamination par des cellules maternelles; PR : Signalés comme étant peu révélateurs en raison d'une CCM ou de marqueurs peu révélateurs.

\*1 cas diagnostiqué comme présentant une anomalie 47,XXY/46,XX par l'analyse cytogénétique a été diagnostiqué comme présentant une anomalie 47,XXY par la QF-PCR.

†4 cas d'anomalie 48,XXY+21, 3 cas d'anomalie 48,XXY+18 et 1 cas d'anomalie 68,XX sont inclus dans les nombres totaux des aneuploïdies/triploïdies autosomiques et des aneuploïdies des chromosomes sexuels.

‡4 cas diagnostiqués comme présentant une anomalie 45,X/46,XX par l'analyse cytogénétique a été diagnostiqué comme présentant une anomalie 47,XXX par la QF-PCR.

**Tableau 3 Risque résiduel d'une anomalie chromosomique à la suite de l'obtention d'un résultat normal de QF-PCR**

Référence	Nombre de prélèvements	Nombre de cas présentant des anomalies chromosomiques détectables par QF-PCR	Nombre de cas pour lesquels l'on s'attend à obtenir des résultats négatifs à la suite de la QF-PCR	Nombre d'anomalies chromosomiques associées à un risque faible, inconnu ou élevé non détectables par QF-PCR	Risque résiduel pour ce qui est des anomalies chromosomiques associées à un risque faible, inconnu ou élevé, %	Nombre de marqueurs ou de remaniements chromosomiques équilibrés héréditaires auparavant inconnus	Risque résiduel total, %
Caron et coll. 1999 <sup>17</sup>	24 901	309	24 592	87	0,35	50	0,55
Ryall et coll. 2001 <sup>18</sup> Dépistage ADN	2 737	104	2 633	6	0,23	19	0,95
Caine et coll. 2005 <sup>10</sup>	111 510	3 739	107 771	499	0,46	327	0,77
Kozlowski et coll. 2006 <sup>12</sup>	4 404	35	4 369	21	0,48	16	0,856
Kagan et coll. 2007 <sup>4</sup>	3 854	216	3 638	23	0,63	11	0,93
Speevak et coll. 2008 <sup>2</sup>	3 706	88	3 618	15	0,41	9	0,66
Sparkes, et coll. 2008 <sup>19</sup>	5 237	103	5 134	20	0,38	11	0,59
Total	156 349	4 594	151 755	671	0,44	443	0,73

Les données tirées des publications pertinentes sont présentées au Tableau 2.

Au total, 79 556 prélèvements prénataux ont été analysés. Une faible proportion (1,3 %) des prélèvements n'ont pu faire l'objet d'un signalement, principalement en raison d'une contamination par des cellules maternelles ayant causé l'obtention d'un résultat non décisif. Par comparaison, l'analyse cytogénétique a échoué en raison de l'incapacité de mettre les amniocytes en culture dans de 0,12 % à 0,3 % des cas<sup>9,10,15,16</sup>. Le rendement de la QF-PCR dépend du nombre de marqueurs analysés par chromosome. Dans le cadre des études d'origine, un certain nombre de cas sont demeurés peu révélateurs pour ce qui est d'un ou de plusieurs chromosomes. Ce problème semble avoir été résolu par le typage de marqueurs additionnels, comme l'a démontré une étude de grande envergure menée en 2009<sup>15</sup>. Un nombre suffisant de marqueurs polymorphes doivent être typés pour chacun des chromosomes d'intérêt afin d'assurer la détermination précise du nombre de copies.

Parmi toutes les études analysées, aucun diagnostic faux positif n'a été formulé. Tous les cas révélés comme étant anormaux par la QF-PCR se sont également avérés anormaux à la suite de l'analyse cytogénétique conventionnelle; toutefois, dans cinq cas d'aneuploïdie des chromosomes sexuels, un diagnostic incorrect a été formulé. Quatre de ces cas ont été interprétés comme présentant une anomalie 47,XXX par la QF-PCR, mais ont été diagnostiqués comme présentant une anomalie mosaïque 45,X / 46,XX<sup>15</sup> par

l'analyse cytogénétique (l'autre cas a été interprété comme présentant une anomalie 47,XXY par la QF-PCR, mais a été diagnostiqué comme présentant une anomalie mosaïque 47,XXY / 46,XX)<sup>7</sup>. Parmi les 79 556 prélèvements prénataux réunis dans le cadre de cette analyse, il y avait 2 674 cas de triploïdie ou de trisomies 13, 18 ou 21 non mosaïques. Deux cas faux négatifs de trisomie ont été signalés par une étude n'ayant analysé que deux marqueurs par chromosome<sup>12</sup>. En fait, il n'y a eu aucun autre cas faux négatif, puisque les sept cas n'ayant pas été diagnostiqués par la QF-PCR n'ont pas été signalés comme étant normaux, mais bien comme n'étant que peu révélateurs en raison d'une contamination par des cellules maternelles.

Il y avait 328 cas d'aneuploïdie des chromosomes sexuels non mosaïque. Quinze cas sont passés inaperçus. La précision du diagnostic d'aneuploïdie des chromosomes sexuels semble dépendre de la batterie de marqueurs du chromosome X utilisée dans le cadre de l'analyse par chacun des chercheurs. Cirigliano et coll. ont constaté qu'un cas était passé inaperçu tôt au cours de leur série; toutefois, aucun autre cas n'est passé inaperçu à la suite de l'ajout de marqueurs additionnels à la batterie<sup>15</sup>. Cela semble indiquer que, grâce aux batteries de marqueurs actuellement disponibles, les cas d'aneuploïdie des chromosomes sexuels non mosaïque peuvent être détectés de façon fiable.

En résumé, 98,7 % des prélèvements analysés par la QF-PCR ont permis l'obtention de résultats concluants,

sans donner lieu à des diagnostics faux positifs ou faux négatifs de triploïdie ou de trisomies 13, 18 ou 21 non mosaïques. Bien qu'aucun diagnostic faux positif n'ait été établi en ce qui concerne l'aneuploïdie des chromosomes sexuels, certaines études menées au préalable ont néanmoins signalé des résultats faux négatifs. À l'heure actuelle, l'établissement de tels diagnostics semble moins probable en raison de la mise en œuvre de marqueurs polymorphes additionnels.

### Risque résiduel d'une anomalie chromosomique à la suite de l'obtention d'un résultat négatif de QF-PCR

Bien qu'il ait été démontré que la QF-PCR constituait un moyen fiable de détecter les cas non mosaïques de trisomies 13, 18 et 21 et d'aneuploïdie des chromosomes sexuels, elle s'avère moins fiable pour ce qui est de la détection des cas mosaïques. Cirigliano et coll. ont signalé l'établissement d'un diagnostic chez 45 des 72 cas mosaïques dans le cadre de leur série<sup>15</sup>. De surcroît, la QF-PCR n'est pas conçue pour détecter les trisomies autres que les trisomies 13, 18 et 21, et ne sera pas en mesure de détecter la plupart des anomalies chromosomiques déséquilibrées ni les remaniements équilibrés. Ainsi, une patiente ayant obtenu un résultat négatif à la suite de la QF-PCR est exposée à un risque résiduel de connaître une grossesse présentant une anomalie chromosomique détectable par analyse chromosomique conventionnelle. Aux fins du calcul de ce risque dans le cas des grossesses soumises à une analyse chromosomique fœtale en raison de l'âge maternel, de l'obtention d'un résultat anormal à la suite du dépistage prénatal ou de la constatation d'un marqueur faible de l'aneuploïdie au moment de l'échographie, les séries prénatales ayant signalé tous les résultats cytogénétiques prénataux ont été incluses dans le cadre de cette analyse, peu importe si une QF-PCR avait été effectuée ou non. Lorsque celle-ci n'avait pas été effectuée, on présumait que tous les cas de trisomies 13, 18 et 21, de triploïdie et d'aneuploïdie des chromosomes sexuels non mosaïques seraient détectés par QF-PCR. Le risque résiduel a été défini comme étant le nombre de cas présentant une anomalie cytogénétique non détectée par QF-PCR divisé par le nombre de cas ayant obtenu des résultats normaux à la suite de la QF-PCR<sup>12</sup>. Ce risque résiduel a été calculé pour les anomalies chromosomiques associées à un risque faible, inconnu ou élevé d'issue anormale. Parmi les anomalies chromosomiques associées à un faible risque, on trouvait les remaniements *de novo* apparemment équilibrés et les cas dans le cadre desquels les parents n'étaient pas disponibles aux fins du dépistage. Parmi les anomalies chromosomiques associées à un risque inconnu, on trouvait les cas mosaïques et les chromosomes marqueurs *de novo*.

Parmi les anomalies chromosomiques associées à un risque élevé, on trouvait d'autres trisomies et les remaniements structuraux non équilibrés. Les marqueurs ou les remaniements chromosomiques équilibrés héréditaires ont été considérés comme ne conférant aucun risque accru et ont été inclus dans le risque résiduel total. Les données compilées apparaissent au Tableau 3. En présence d'un résultat négatif issu de la QF-PCR, le risque résiduel de présenter une anomalie chromosomique associée à un risque faible, élevé ou inconnu est de 0,44 % ou de 1 sur 227. Lorsque l'on inclut les marqueurs ou les remaniements chromosomiques équilibrés héréditaires, ce risque passe à 0,73 % (1 sur 137).

### AUTRES TECHNOLOGIES

Il a été démontré que la FISH constituait un moyen précis de détecter l'aneuploïdie fœtale; de plus, il existe des trousse commerciales permettant de dépister les trisomies 13, 18 et 21, et les aneuploïdies des chromosomes sexuels. Cependant, la QF-PCR dispose d'un avantage par comparaison avec la FISH : elle est beaucoup moins coûteuse et permet le traitement simultané d'un beaucoup plus grand nombre de prélèvements<sup>20</sup>. Bien qu'elle n'ait pas fait l'objet d'études aussi approfondies que la QF-PCR, il a été démontré que la méthode *multiplex ligation-dependent probe amplification* constituait un moyen rapide et fiable de détecter l'aneuploïdie (elle présentait une sensibilité et une spécificité de 100 % pour le diagnostic des aneuploïdies des chromosomes X, Y, 13, 18, et 21 dans le cadre d'une étude de cohorte prospective ayant porté sur 4 585 femmes)<sup>21</sup>. Cette technologie n'est pas en mesure de détecter les cas de triploïdie. Cependant, on s'attendrait à ce que de tels cas présentent des constatations échographiques connexes; ainsi, la tenue d'une analyse cytogénétique conventionnelle s'avérerait indiquée.

Le domaine de la génétique moléculaire est en rapide évolution. Bien que la QF-PCR soit, à l'heure actuelle, considérée comme la technologie à privilégier pour la détection rapide de l'aneuploïdie, il est probable que d'autres plates-formes pouvant présenter la capacité de détecter des anomalies additionnelles (comme les cas d'aneuploïdies segmentaires) en viendront à être mises au point. Par exemple, une approche de réseau de billes faisant appel à des chromosomes artificiels bactériens (contenant des microbilles dotées de sondes visant les aneuploïdies et les syndromes de microdélétion) a été élaborée et validée sur un faible nombre de prélèvements. Les résultats indiquent que cette approche constitue un test rapide et fiable pour ce qui est des microdélétions et des aneuploïdies courantes<sup>22</sup>.

## Recommandations

1. La QF-PCR est un moyen fiable de détecter les trisomies et devrait remplacer l'analyse cytogénétique conventionnelle lorsque le dépistage prénatal n'est mené qu'en raison d'un risque accru d'aneuploïdie affectant les chromosomes 13, 18, 21, X ou Y. Comme pour tout autre test, les services de counseling prénatal devraient comprendre une discussion sur les avantages et les limites de ce test. Au cours de la période initiale d'utilisation, l'offre d'une formation aux fournisseurs de soins de santé s'avérera nécessaire. (II-2A)
2. L'analyse cytogénétique conventionnelle et la QF-PCR devraient toutes deux être mises en œuvre dans tous les cas de diagnostic prénatal demandé en raison de la constatation échographique d'une anomalie fœtale (y compris une mesure accrue de la clarté nucale > 3,5 mm) ou de la présence d'un remaniement chromosomique familial. (II-2A)
3. Le suivi cytogénétique des résultats de QF-PCR indiquant des trisomies 13 et 21 est recommandé pour écarter la présence possible de translocations robertsoniennes héréditaires. Toutefois, la décision de mettre en œuvre, pour tous les cas, une culture d'appoint qui permettrait la tenue d'un dépistage cytogénétique traditionnel (lorsque cela s'avérerait indiqué en raison de données cliniques ou de laboratoire additionnelles) devrait être prise par chacun des centres offrant le dépistage, en fonction de l'expérience et des ressources cliniques et de laboratoire locales. (III-A)
4. D'autres technologies de détection rapide de l'aneuploïdie étant en mesure d'offrir un rendement semblable ou amélioré (pour ce qui est de la détection des trisomies 13, 18 et 21, et de l'aneuploïdie des chromosomes sexuels) pourraient en venir à remplacer la QF-PCR. (III-A)

## Glossaire

**Aneuploïdie** : Nombre de chromosomes qui ne constitue pas un multiple exact de 23, soit une situation habituellement attribuable à une erreur de non-disjonction méiotique dans la production de gamètes.

**Chromosome** : Structure linéaire contenant un seul brin d'ADN. L'être humain compte normalement 46 chromosomes en 23 paires.

**ADN** : Molécule qui code les gènes.

**FISH** : Hybridation *in situ* en fluorescence.

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

**Monosomie** : Absence d'un seul chromosome.

**Mosaïcisme** : Présence de deux lignées cellulaires génétiquement différentes ou plus chez une personne ou dans un tissu.

**Aberration chromosomique numérique** : Tout nombre de chromosomes autre que 46.

**Aberration chromosomique structurale** : Nombre de chromosomes de 46 au sein desquels un ou des segments sont manquants (délétion), supplémentaires (insertion) ou remaniés (translocation ou inversion).

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

**Trisomie** : Présence d'un chromosome supplémentaire.

## RÉFÉRENCES

1. Sparkes R, Johnson J-A, Langlois S; Comité sur la génétique de la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada. « Nouvelles techniques moléculaires de dépistage prénatal de l'aneuploïdie chromosomique. Directive clinique de la SOGC n° 210, juillet 2008 », *J Obstet Gynaecol Can*, vol. 30, 2008, p. 617–21.
2. Speevak MD, Dolling J, Terespolsky D, Blumenthal A, Farrell SA. « An algorithm for the prenatal detection of chromosome anomalies by QF-PCR and G-banded analysis », *Prenat Diagn*, vol. 28, 2008, p. 1221–6.
3. Nicolini U, Lalatta F, Natacci F, Curcio C, Bui T-H. « The introduction of QF-PCR in prenatal diagnosis of fetal aneuploidies: time for reconsideration », *Hum Reprod Update*, vol. 10, 2004, p. 541–8.
4. Kagan KO, Chitty LS, Cicero S, Eleftheriades M, Nicolaides KH. « Ultrasound findings before amniocentesis in selecting the method of analysing the sample », *Prenat Diagn*, vol. 27, 2007, p. 34–9.
5. Hills A, Donaghue C, Waters J, Sullivan X, Kulkarnie A, Docherty Z, Mann K, Ogilvie C. « QF-PCR as a stand-alone test for prenatal samples: the first two years' experience in the London region », *Prenat Diagn*, vol. 30, 2010, p. 509–17.
6. Levett LJ, Liddle S, Meredith R. « A large-scale evaluation of amnio-PCR for the rapid prenatal diagnosis of fetal trisomy », *Ultrasound Obstet Gynecol*, vol. 17, 2001, p. 115–8.
7. Schmidt W, Jenderny J, Hecher K, Hackeloe B-J, Kerber S, Kochhan L, Held KR. « Detection of aneuploidy in chromosomes X,Y, 13, 18 and 21 by QF-PCR in 662 selected pregnancies at risk », *Mol Hum Reprod*, vol. 6, 2001, p. 855–60.
8. Bili C, Divane A, Apeessos A, Konstantinos T, Apostolos A, Ioannis B, Periklis T, Florentin L. « Prenatal diagnosis of common aneuploidies using quantitative fluorescent PCR », *Prenat Diagn*, vol. 22, 2002, p. 360–5.
9. Mann K, Donaghue C, Fox SP, Docherty Z, Ogilvie CM. « Strategies for the rapid prenatal diagnosis of chromosome aneuploidy », *European Journal of Human Genetics*, vol. 12, 2004, p. 907–15.
10. Caine A, Maltby AE, Parkin CA, Waters JJ, Crolla JA. « Prenatal detection of Down's syndrome by rapid aneuploidy testing for chromosomes 13, 18, 21 by FISH or PCR without a full karyotype: a cytogenetic risk assessment », *Lancet*, vol. 366, 2005, p. 123–8.
11. Brown L, Abigania M, Warburton D, Brown S. « Validation of QF-PCR for prenatal aneuploidy screening in the United States », *Prenat Diagn*, vol. 26, 2006, p. 1068–74.
12. Kozłowski P, Grund I, Hickmann G, Stresig R, Knippel AJ. « Quantitative fluorescent polymerase chain reaction versus cytogenetics: risk-related indication and clinical implication of non detected chromosomal disorders », *Fetal Diagn Ther*, vol. 21, 2006, p. 217–23.
13. Onay H, Ugurlu T, Aykut A, Pehlivan S, Inal M, Tinar S et coll. « Rapid prenatal diagnosis of common aneuploidies in amniotic fluid using quantitative fluorescent polymerase chain reaction », *Gynecol Obstet Invest*, vol. 66, 2008, p. 104–10.

14. Putzova M, Soldatova I, Pecnova L, Dvorakova L, Jencikova N, Goetz P et coll. « QF-PCR-based prenatal detection of common aneuploidies in the Czech population: five years of experience », *Eur J Med Genet*, vol. 51, 2008, p. 209–18.
15. Cirigliano V, Voglino G, Ordonez E, Marongiu A, Canada MP, Ejarque M et coll. « Rapid prenatal diagnosis of common chromosome aneuploidies by QF-PCR, results of 9 years of clinical experience », *Prenat Diagn*, vol. 29, 2009, p. 40–9.
16. Leung WC, Waters JJ, Chitty L. « Prenatal diagnosis by rapid aneuploidy detection and karyotyping: a prospective study of the role of ultrasound in 1589 second-trimester amniocenteses », *Prenat Diagn*, vol. 24, 2004, p. 790–5.
17. Caron L, Tihy F, Dallaire L. « Frequencies of chromosomal abnormalities at amniocentesis: over 20 years of cytogenetic analysis in one laboratory », *Am J Med Genet*, vol. 82, 1999, p. 149–54.
18. Ryall RG, Callen D, Cocciolone R, Duvnjak A, Esca R, Frantzis N et coll. « Karyotypes found in the population declared at increased risk of Down syndrome following maternal serum screening », *Prenat Diagn*, vol. 21, 2001, p. 553–7.
19. Sparkes RL, Bernier FP, Chernos JE, Johnson J-A. « Suitability of rapid aneuploidy detection for prenatal diagnosis », *J Obstet Gynaecol Can*, vol. 30, 2008, p. 781–7.
20. Shaffer LG, Bui T-H. « Molecular cytogenetic and rapid aneuploidy detection methods in prenatal diagnosis », *Am J Med Part C Semin Med Genet*, vol. 145C, 2007, p. 87–98.
21. Boormans EM, Birnie E, Oepkes D, Galjaard RJ, Schuring-Blom GH, van Lith JM;MLP and Karyotyping Evaluation (M.A.K.E.) Study Group. « Comparison of multiplex ligation-dependent probe amplification and karyotyping in prenatal diagnosis », *Obstet Gynecol*, vol. 115, 2010, p. 297–303.
22. Gross S, Bajaj K, Garry D, Klugman S, Karpel BM, Roe AM et coll. « Rapid and novel prenatal molecular assay for detecting aneuploidies and microdeletion syndromes », *Prenat Diagn*, vol. 31, 2011, p. 259–66.
23. Woolf SH, Battista RN, Angerson GM, Logan AG, Eel W. Canadian Task Force on Preventive Health Care. New grades for recommendations from the Canadian Task Force on Preventive Health Care. *CMAJ* 2003;169:207–8.