



Diagnostic prénatal par prélèvement de sang maternel

Prenatal diagnosis by maternal blood sampling

J.-M. Costa ^{a,*}, A. Benachi ^b

^a *Laboratoire de biologie moléculaire, Centre de diagnostic prénatal, Hôpital américain de Paris, 63, boulevard Victor-Hugo, 92200 Neuilly-sur-Seine, France*

^b *Maternité, Hôpital Necker-Enfants Malades, Centre de diagnostic prénatal, Université Paris V*

MOTS CLÉS

ADN fœtal ;
Cellules fœtales ;
Sang maternel ;
Diagnostic prénatal
non invasif

Résumé La présence d'acide désoxyribonucléique (ADN) fœtal libre circulant dans le plasma (ou le sérum) maternel a été mise en évidence par Lo et al., en 1997. En 2002, cet ADN fœtal devient un outil de diagnostic prénatal. Les origines de cet ADN se précisent et les cellules trophoblastiques en sont probablement la source principale. Contrairement aux cellules fœtales circulantes qui sont également étudiées comme possible alternative, mais dont l'analyse se heurte à des problèmes d'isolement et d'enrichissement préalable, l'ADN fœtal circulant est assez facilement mis en évidence par des techniques d'amplification génique. Les deux principales indications de cette approche non invasive de diagnostic prénatal sont, pour l'instant, la détermination du sexe fœtal et la détermination du génotype RHD fœtal. Ces nouvelles possibilités ont dès à présent modifié la prise en charge des femmes enceintes conductrices d'une maladie génétique liée à l'X en réservant les biopsies de trophoblaste aux seules patientes portant un fœtus de sexe masculin. Par ailleurs, la possibilité de déterminer le statut RHD fœtal doit permettre de mieux cibler la prophylaxie anti-D et de la réserver aux seules patientes à risques, c'est-à-dire celles dont le fœtus est Rhésus positif. D'autres applications plus rares sont également possibles mais restent pour l'instant du domaine de la recherche.

© 2005 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Foetal DNA;
Foetal cells;
Maternal blood;
Non-invasive prenatal
diagnosis

Abstract Circulating fetal DNA in maternal plasma and serum was first demonstrated by Lo et al. in 1997 and has become a useful tool for prenatal diagnosis less than five years later. There is more and more evidence that the trophoblastic cells act as the major source of this circulating fetal DNA. Contrary to fetal cells analysis in maternal blood which requires isolation and enrichment procedures, fetal DNA analysis is relatively easy to perform with the use of real-time PCR. Non invasive fetal sex and fetal RHD genotype determination are, to date, the two main clinical indications. Those newly offered possibilities have changed the management of pregnant women who are carriers for X-linked genetic disorders; prenatal diagnosis by choriovillous sampling could only be performed for male fetuses avoiding an unnecessary risk of fetal loss for female fetuses. Moreover, fetal RHD genotyping by maternal blood analysis could be useful in RhD-negative women at risk of immunization in order to adapt prophylactic anti-D injection.

© 2005 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : jean-marc.costa@ahparis.org (J.-M. Costa).

Introduction

Le risque de perte fœtale associé aux procédures invasives de diagnostic prénatal (villosités choriales, liquide amniotique ou sang fœtal) a incité depuis longtemps à la recherche de moyens non invasifs de diagnostic prénatal des maladies génétiques ou chromosomiques.

Les travaux ont longtemps porté sur l'isolement et l'analyse de cellules fœtales à partir du sang maternel. Si la présence de cellules fœtales dans la circulation sanguine est une réalité qui n'est plus à démontrer à l'heure actuelle, leur utilisation comme moyen de diagnostic prénatal reste encore très limitée. Le diagnostic prénatal de maladies monogéniques a déjà été réalisé dans le passé par ce moyen mais il reste anecdotique. La seule étude clinique réalisée à grande échelle à ce jour pour le diagnostic non invasif de la trisomie 21 fœtale a abouti à la conclusion qu'un tel diagnostic ne peut pas être proposé actuellement en raison d'un manque de sensibilité et de spécificité. Malgré les développements récents, son utilisation clinique à court terme semble donc peu probable. De même, l'alternative des cellules fœtales isolées à partir de lavage cervical ou utérin n'a pas encore fait la preuve de son efficacité et n'est donc pas utilisable.

Le fait de découvrir que des quantités importantes d'acide désoxyribonucléique (ADN) fœtal libre circulent dans le plasma (ou le sérum) a ouvert de nouvelles voies de recherche et perspectives. Les nombreux travaux réalisés à ce jour ont déjà permis d'acquérir une bonne compréhension des mécanismes physiologiques conduisant à la présence de cet ADN fœtal dans le plasma/sérum des femmes enceintes. Sept ans après cette découverte, l'analyse de l'ADN fœtal circulant dans le sang maternel fait partie intégrante des outils du diagnostic prénatal, même si ces tests sont encore réservés à de rares laboratoires spécialisés dans le monde.

Cellules fœtales

La présence de cellules fœtales dans le sang des femmes enceintes est connue depuis la fin du XIX^e siècle mais la mise au point d'une technique fiable de diagnostic prénatal à partir de ces cellules ressemble à la quête du Graal. Il suffit de regarder la florissante littérature sur le sujet pour comprendre toute la difficulté de cette entreprise. En 1896, Schmorl¹ a mis en évidence des cellules trophoblastiques dans les poumons de femmes décédées de prééclampsie. D'autres observateurs ont fait des observations similaires mais la preuve de la pré-

sence de cellules circulantes dans le sang maternel n'a été faite que lors de la mise en évidence de lymphocytes porteurs d'un chromosome Y dans le sang de femme enceinte d'un garçon.² Au début des années 1990, l'apparition de techniques sophistiquées de biologie moléculaire comme la *polymerase chain reaction* (PCR) et la *fluorescence in situ hybridization* (FISH) a permis l'essor de ce domaine de recherche. Les buts de la recherche actuelle sur les cellules fœtales n'est plus de savoir si ces cellules sont présentes ou non mais de mieux comprendre leur rôle biologique et de les isoler afin de réaliser sur ces cellules un diagnostic prénatal non invasif.

Cellules cibles

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 non invasif de maladies génétiques et/ou chromosomiques. En revanche, les cellules trophoblastiques, les érythroblastés, les lymphocytes et les cellules souches, nucléées, possèdent un matériel génétique théoriquement exploitable.

Ces quatre types cellulaires ont été étudiés comme des candidats potentiels au diagnostic prénatal non invasif. La cellule idéale aurait une durée de vie courte, un faible pouvoir de prolifération et présenterait un marqueur de surface spécifique.³

Cellules trophoblastiques⁴

Ces cellules sont extraembryonnaires et contrairement aux autres cellules, elles n'ont pas besoin de traverser le placenta pour atteindre la circulation maternelle. Elles se différencient à partir des villosités choriales attachées à la paroi utérine et migrent au cours du premier trimestre dans le tissu maternel du lit placentaire, y compris les artères maternelles. Deux sous-types cellulaires circulent dans le sang maternel. D'une part des cellules uninucléées d'origine endovasculaire et d'autre part les cellules syncytiotrophoblastiques multinucléées. En raison de leur taille, ces cellules sont exceptionnellement visibles dans le sang périphérique maternel car retrouvées dans les veines utérines mais détruites dans la circulation pulmonaire.

La mise en évidence des cellules trophoblastiques pose plusieurs problèmes. Leur origine extraembryonnaire expose à la découverte d'une mosaïque confinée au placenta dans 1 % des cas et le

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/9319296>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/9319296>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)