

*COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS
Président : Professeur B. Blanc*

**Extrait des
Mises à jour
en Gynécologie
et Obstétrique**

—
**Tome XXVII
publié le 27.11.2003**



*VINGT-SEPTIÈMES JOURNÉES NATIONALES
Paris, 2003*

Quels prélèvements fœtaux après marqueurs précoces anormaux ?

M. HERLICOVIEZ, N. LEPORRIER, L. DURIN, M. DREYFUS*
(Caen)

POSITION DU PROBLÈME

Le dépistage des anomalies chromosomiques comporte 3 temps successifs :

- la mesure de la clarté nucale à 12 semaines ;
- le dosage des marqueurs sériques du 2nd trimestre, entre 15 et 17 semaines et, plus récemment, du 1^{er} trimestre ;
- La recherche de signes d'appel lors de l'échographie de 22 semaines.

Actuellement, ces différentes étapes conduisent, en France, à additionner les méthodes de dépistage et à une inflation des amniocentèses dont le taux dépasse 10 %, ce qui a comme conséquence, chez les femmes de moins de 38 ans, de provoquer 2 fausses couches pour 1 trisomie 21 diagnostiquée (47).

L'évolution logique qui se profile est la réalisation d'un calcul de risque intégrant l'âge, la mesure de la clarté nucale et les marqueurs du 1^{er} trimestre.

* Service de gynécologie-obstétrique
CHU Clemenceau – 14040 CAEN CEDEX

On pourra donc alors proposer, si nécessaire, un caryotype fœtal dès 12-13 semaines.

Peuvent être considérés comme des marqueurs précoces : la mesure de la clarté nucale et les marqueurs du 1^{er} et du 2nd trimestre. Le calcul de risque peut être effectué immédiatement si l'on tient compte de la seule mesure de la clarté nucale ; si l'on attend les résultats des marqueurs sériques, le calcul de risque sera disponible entre 12 et 18 semaines suivant la méthode retenue. Il est psychologiquement difficile de ne pas pouvoir proposer à des patientes justement angoissées par ces examens et leurs conséquences la réalisation d'un caryotype dans les meilleurs délais mais aussi avec la meilleure fiabilité possible.

QUELS PRELEVEMENTS, MAIS AUSSI QUELLE TECHNIQUE ? LE MODE DE PRELEVEMENT EST EN FAIT INDISSOCIABLE DE LA TECHNIQUE CYTOGENETIQUE.

A. LES MÉTHODES PRÉCOCES DE DÉPISTAGE

Elles reposent sur un calcul de risque comportant au minimum la mesure de la clarté nucale entre 10 et 14 semaines.

• La mesure de la clarté nucale

Cette technique, développée par Nicolaidès dans les années 90 (42, 43, 44), demande rigueur et apprentissage. L'intégration de ce paramètre dans un calcul de risque comportant également l'âge maternel a été effectuée au sein de la *Fetal Medicine Foundation* : la mesure de la clarté nucale avait été effectuée chez 96 127 patientes provenant de 22 centres par 306 opérateurs spécialement formés. Il a ainsi été possible de dépister 80 % d'anomalies chromosomiques au prix de 5 % de caryotypes fœtaux (54, tableau I).

Les performances de ce dépistage sont très nettement supérieures à celles des marqueurs sériques du 2^e trimestre. Toutefois il nécessite des opérateurs particulièrement entraînés afin d'être reproductible. Cela passe par une politique de formation et de contrôle permanent des résultats.

PRÉLÈVEMENTS FŒTAUX APRÈS MARQUEURS ANORMAUX

Tableau I Dépistage des anomalies chromosomiques basé sur la clarté nucale (CN), l'âge maternel et l'âge gestationnel à partir de 96 127 patientes.

D'après Snijders et al (54)

Caryotype	total	clarté nucale > 95 ^e perc.		risque 1/300	
Normal	95 476	4 209	4,4 %	7 907	8,3 %
Trisomie 21	326	234	71,8 %	268	82,2 %
Autres anomalies					
Trisomie 18	119	89	74,8 %	97	81,5 %
Trisomie 13	46	33	72 %	37	80 %
Turner	54	47	87 %	48	89 %
Triploïdie	32	19	59 %	20	63 %
Autre	74	41	55 %	51	69 %
Total	96 127	4 767	4,9 %	8 428	8,8 %

L'étude plus précise de la nuque et la recherche de signes d'appel, tels qu'un *hygroma colli* ou l'absence de visualisation des os propres du nez, augmente de façon nette le risque d'anomalies chromosomiques (17, 51, 64).

• Les marqueurs sériques du 2^e trimestre

L'étude des marqueurs sériques du second trimestre a été développée depuis une vingtaine d'années. Elle a présenté un réel progrès par rapport au dépistage des anomalies chromosomiques par le seul âge maternel qui ne détectait environ que le quart des trisomies 21. Elle englobe dans un calcul de risque, non seulement l'âge maternel, mais aussi le dosage dans le sang maternel d'un certain nombre de protéines d'origine fœto-placentaire qui se sont avérées être des marqueurs des anomalies chromosomiques, et en premier lieu de la trisomie 21, lorsque leurs valeurs différaient suffisamment de la médiane rencontrée dans les grossesses normales. Ainsi sont dosés entre 15 et 18 semaines l'hCG, l'œstriol et l'alpha-fœto-protéine (double ou triple test). Le seuil de risque auquel est proposée la réalisation d'une amniocentèse est de 1/250. Ceci permet de diagnostiquer environ 60 % des trisomies 21, au prix de 5 % de tests invasifs (27, 40, 66).

• Dépistage combiné des marqueurs sériques du 2^e trimestre et de la clarté nucale

Dans une étude prospective randomisée française, cette combinaison fait passer le taux de détection de la trisomie 21 de 55 à 85 % avec un taux de faux positifs de 5 % (48). Toutefois une étude récente a montré que, malgré la diffusion considérable de ces techniques de dépistage, le nombre de trisomies 21 ne se trouvait pas réduit à la naissance ; l'hypothèse est que ce dépistage, incluant des paramètres du 1^{er} trimestre, pourrait porter essentiellement sur des grossesses qui se seraient spontanément interrompues (34).

• Les marqueurs sériques du 1^{er} trimestre

Des études plus récentes ont porté sur l'utilisation de marqueurs sériques plus précoces, contemporains de la mesure de la clarté nucale. C'est ainsi que se sont dégagés essentiellement les dosages de β -hCG libre dont le taux est plus élevé en cas de trisomie 21, et de PAPP-A (*pregnancy-associated plasma protein A*) dont le taux est plus bas que dans les grossesses normales. Le taux de détection de la trisomie 21 utilisant uniquement ces deux marqueurs est de 50 à 60 %, pour un taux de faux positifs de 5 %, équivalent aux résultats des marqueurs du 2nd trimestre (1, 6, 7, 9, 12, 13, 29, 48, 49, 67, 68, 69).

• Dépistage combiné marqueurs sériques du 1^{er} trimestre et clarté nucale

Afin d'optimiser les différentes techniques de dépistage et de ne pas cumuler les indications d'amniocentèse, il apparaît judicieux d'effectuer un calcul de risque intégrant les différents paramètres. Il faut pour cela qu'ils soient indépendants les uns vis-à-vis des autres, aussi bien dans les grossesses normales qu'avec anomalies chromosomiques, et c'est le cas pour l'âge maternel, la mesure de la clarté nucale et les dosages de β -hCG libre et de PAPP-A. (12, 13). De nombreuses études, dont certaines encore en cours, permettent de penser que cette méthode concilie la précocité et la rapidité de réponse avec la performance du dépistage (8, 18, 19, 32, 59, 60, 61). L'association de ces 4 paramètres permet, selon l'équipe de Nicolaïdes, d'obtenir un taux de détection des aneuploïdies de 96 %, dont 92 % pour la trisomie 21, au prix de 5,2 % de faux positifs (59). L'étude multicentrique SURUSS, qui portait sur 100 000 femmes, a montré que la performance des tests effectués au 1^{er} ou au 2nd trimestre était équivalente (70 et tableau II). Dans ces conditions, il apparaît logique d'utiliser un seul test permettant

PRÉLÈVEMENTS FCETAUX APRÈS MARQUEURS ANORMAUX

dès le 1^{er} trimestre d'évaluer le risque d'aneuploïdie afin, si nécessaire, d'effectuer le caryotype dans les meilleurs délais. C'est, à l'évidence, une demande des patientes qui sont particulièrement anxieuses vis-à-vis des résultats et souhaitent les connaître dès que possible (20).

B. LES MÉTHODES DE PRÉLEVEMENT

Tableau II Étude comparative des différents tests de dépistage (étude SURUSS) d'après Wald (70)

Tests (incluant tous l'âge maternel)	Paramètres mesurés	Taux de détection (%)	Faux positifs pour un taux de détection de 85 % (%)	Intervalle de confiance (IC) à 95 % (%)
Test intégré	CN et PAPP-A à 10 semaines AFP, Estriol, β -hCG libre et inhibine A entre 14 et 20 semaines	90	1,2 (1,3*)	1,0 à 1,4 (1,2-1,4*)
Test sérique intégré	PAPP-A à 10 semaines et AFP, Estriol, β -hCG libre et inhibine A entre 14 et 20 semaines	88	2,7 (4,9*)	2,4 à 3,0 (4,4-5,4*)
Test combiné du 1 ^{er} trimestre	CN, β -hCG libre et PAPP-A à 10 semaines	83	6,1 (6,0*)	5,6 à 6,5 (5,5-6,5*)
Quadruple test	AFP, Estriol, β -hCG libre et inhibine A entre 14 et 20 semaines	84	6,2	5,8 à 6,6
Triple test	AFP, Estriol et β -hCG libre entre 14 et 20 semaines	77	9,3	8,8 à 9,8
Double test	AFP et β -hCG libre entre 14 et 20 semaines	71	13,1	12,5 à 13,7
CN seule	CN à 12-13 semaines	60	20,0	18,6 à 21,4

* clarté nucale (CN) et/ou dosages sériques à 12 semaines

• L'amniocentèse

C'est la méthode de référence. Sa technique, simple, consiste à introduire dans une citerne de liquide amniotique, sous échoguidage, une aiguille fine de 20 gauge. L'anesthésie locale n'est pas indispensable. Suivant l'épaisseur de la paroi maternelle, on choisira une aiguille d'une longueur de 9 à 15 cm. Pour le diagnostic cytogénétique, on aspire habituellement 15 à 20 ml de liquide amniotique. L'échoguidage peut être réalisé par l'opérateur lui-même ou par un aide ; il vaut mieux éviter de transfixier le placenta et ne pas quitter l'aiguille des yeux afin de ne pas blesser le fœtus. Il faut, bien entendu, respecter les règles strictes de l'asepsie.

L'amniocentèse précoce est habituellement réalisée entre 15 et 20 semaines ; effectuée plus tôt, on parle d'amniocentèse ultra-précoce.

Cet examen ne présente pas de difficultés pour des opérateurs entraînés, effectuant un nombre minimum de prélèvements.

• La choriocentèse (ou prélèvement de villosités choriales, ou biopsie de trophoblaste)

Utilisée au départ pour le diagnostic prénatal des maladies génétiques, la choriocentèse a vu ses indications concurrencer celles de l'amniocentèse en raison de sa réalisation précoce au cours de la grossesse.

En effet, elle peut être réalisée entre 10 et 14 semaines. La possibilité de lecture cytogénétique directe du prélèvement fait qu'une réponse peut être obtenue en quelques heures. La réalisation d'une culture cellulaire permet le plus souvent en 8 jours d'améliorer la fiabilité des résultats et de résoudre les problèmes posés par d'éventuelles mosaïques placentaires.

La technique de la choriocentèse repose également sur l'échoguidage. Deux voies d'abord peuvent être utilisées :

– **la voie vaginale**, pour laquelle le prélèvement est réalisé grâce à l'introduction d'une pince à biopsie ou d'un cathéter au travers de l'orifice cervical : une méta-analyse de la *Cochrane data base* montre un avantage à l'utilisation de la pince, mais insuffisant pour modifier les pratiques (4) ;

– **la voie abdominale**, qui utilise une aiguille de 18 à 20 gauge de calibre ou une pince à biopsie introduite au travers d'un guide aiguille ; l'aiguille est poussée au travers de la paroi abdominale puis de la paroi

utérine jusqu'au site d'insertion trophoblastique afin d'aspirer ou de biopsier le matériel villositaire (14).

Comparaison choriocentèse-amniocentèse

Une méta-analyse récente de la *Cochrane data base*, parmi les nombreuses études qui y ont été consacrées, compare la choriocentèse réalisée entre 10 et 12 semaines de gestation à l'amniocentèse du second trimestre et apporte une contribution importante (3) :

• *Difficultés techniques*

- la choriocentèse paraît techniquement plus difficile, à la fois pour l'obstétricien et le cytogénéticien. Il y a plus d'échecs de prélèvements et d'insertions itératives ;
- sur le plan cytogénétique, la choriocentèse est marquée par un plus grand nombre de faux positifs en raison de l'existence de mosaïques placentaires et d'anomalies confinées au placenta. Les quatre faux négatifs rapportés sont tous observés après choriocentèse.

• *Risques de perte fœtale*

- Les données de la *Cochrane data base* montrent clairement que le risque de perte fœtale est supérieur avec la choriocentèse (OR = 1,33 ; 95 % IC : 1,17-1,52).
- Il semble que la voie transabdominale comporte un risque moindre que la voie transvaginale, mais seul l'essai danois de 1991 (53) a effectué cette comparaison ; il a démontré que les pertes fœtales incluant les pertes fœtales avant viabilité, la mortinatalité et la mortalité néonatale ainsi que les malformations congénitales étaient inférieures avec la voie transabdominale.

Une étude comparative publiée en 1992 dans le *New England* (31) ne montrait, par contre, aucune différence entre les deux méthodes en ce qui concerne les pertes fœtales avant 28 semaines (2,5 % pour la voie transcervicale vs 2,3 %).

• *Complications néo-natales*

Des malformations congénitales à type d'amputations de membres ont été rapportées après des choriocentèses effectuées avant 10 semaines d'aménorrhée. Aucune de ces anomalies n'a été rapportée dans les études retenues pour la méta-analyse de la *Cochrane*, les prélèvements étant en majorité effectués après 9 semaines de gestation (3, 14).

• **Complications maternelles**

– La méta-analyse de la *Cochrane data base* (3) a montré que, si les saignements étaient plus fréquents dans les suites d'une choriocentèse, il n'y avait plus de différence par la suite ; de même, il n'en existait aucune pour les fuites de liquide amniotique, les ruptures prématurées des membranes avant 28 semaines et les taux d'hospitalisation.

– Dans l'essai canadien rapporté par Spencer et Cox (57, 58) et Robinson (47), les femmes ayant recours à une amniocentèse étaient plus anxieuses et avaient plus de difficultés dans la relation mère-enfant.

Les conclusions générales de la méta-analyse de la *Cochrane data base* sont que l'amniocentèse du second trimestre est plus sûre que la choriocentèse : le bénéfice d'un diagnostic plus précoce est contrebalancé par des risques fœtaux plus élevés. Si un diagnostic précoce est requis, il faut privilégier le prélèvement villositaire par voie transabdominale.

Parmi les autres études rapportées dans la littérature, on relève :

• **Une étude suédoise récente** (16) qui a fourni des conclusions opposées : elle comparait 21 748 amniocentèses et 1 984 choriocentèses à 47 854 témoins ; il s'agissait de grossesses uniques chez des femmes de 35 à 49 ans. Il s'avère que le groupe amniocentésé avait moins de chances d'avoir un accouchement normal (OR = 0,93 ; 95 % IC 0,90-0,97) et un risque plus élevé de pathologie de la cavité amniotique et des membranes (OR = 1,15 ; 95 % IC 1,06-1,24) et de dystocie dynamique (OR = 1,12 ; 95 % IC 1,06-1,18). Le risque était plus élevé lorsque l'amniocentèse avait eu lieu avant 15 semaines de gestation. Enfin, les taux d'extractions instrumentales (OR = 1,11 ; 95 % IC 1,03-1,19) et de césariennes étaient plus élevés (OR = 1,09 ; 95 % IC 1,02-1,16). Pour les choriocentésés, il n'a pas été retrouvé de différence significative par rapport à la population témoin.

• **L'étude multicentrique française** portant sur 50 476 patientes ayant fait l'objet d'une étude des marqueurs sériques du 2nd trimestre fait état, après une amniocentèse, d'une augmentation significative des taux de pertes fœtales avant 24 semaines (1,12 % vs 0,42 %) et d'accouchements prématurés entre 24 et 28 semaines (0,40 % vs 0,24 %) (41).

• **L'équipe bordelaise** a publié son expérience de dix ans de choriocentésés ; le prélèvement était réalisé exclusivement par voie abdominale extra-amniotique par ponction-aspiration à 11 semaines d'aménorrhée : le taux d'échecs de prélèvement était très faible (0,07

%) et le taux de pertes fœtales avant 28 semaines était de 1,92 %. L'âge maternel est dans cette étude un facteur significatif du risque de perte fœtale. (14).

Comparaison amniocentèse ultra-précoce-choriocentèse

L'idée de réaliser l'amniocentèse à un âge gestationnel équivalent à celui de la choriocentèse paraissait séduisante. Une autre étude de la *Cochrane data base* (2) a montré en fait que :

- le taux d'échecs était inférieur avec l'amniocentèse (0,4 % vs 2 % OR = 0,23 ; 95 % IC 0,21-0,88) ;
- il n'y avait pas de différence en ce qui concerne les échecs de laboratoire ;
- mais le taux de pertes fœtales totales était de 6,2 % pour l'amniocentèse vs 5 % pour la choriocentèse (OR = 1,24 ; 95 % IC 0,85-1,81) ;
- le taux d'avortements était également plus élevé avec l'amniocentèse ultra-précoce (4,4 % vs 2,3 %, OR = 1,92 ; 95 % IC 1,14-3,23).

Il est donc déconseillé de réaliser une amniocentèse avant 14 semaines.

C. LE MATÉRIEL OBTENU

Les cellules fœtales et les cellules des villosités choriales proviennent des mêmes cellules obtenues après la fécondation et ont donc les mêmes caractéristiques chromosomiques et génétiques, d'où la possibilité d'étudier le fœtus par l'intermédiaire des villosités seules. La villosité choriale prélevée comporte une couche externe, le syncytiotrophoblaste, une couche moyenne, le cytotrophoblaste et un axe mésenchymateux dérivant directement du bouton embryonnaire. Les cellules du cytotrophoblaste prélevées ont une intense activité mitotique permettant de réaliser une étude directe des cellules en métaphase, sans nécessité de culture préalable. Il est également possible de réaliser des cultures cellulaires qui portent sur les cellules mésenchymateuses.

Les cellules prélevées dans le liquide amniotique sont directement d'origine fœtale mais nécessitent une culture cellulaire afin d'obtenir des mitoses permettant l'étude du caryotype fœtal (14, 21).

D. LES DÉLAIS DE RÉPONSE DU CARYOTYPE

- **La choriocentèse** a l'avantage de pouvoir être effectuée très tôt dans la grossesse, dès 10 semaines, de pouvoir encore être réalisée plus tard et, grâce à la lecture directe, d'obtenir un résultat en quelques heures. Toutefois, la prudence recommande la réalisation concomitante de cultures cellulaires afin d'éviter les pièges diagnostiques (11) : le délai de réponse s'allonge d'environ 8 jours ;

- **Dans l'amniocentèse**, la nécessité de cultures cellulaires fait que ce prélèvement, réalisé à partir de 14 semaines, permet au mieux d'obtenir une réponse à partir de 17 semaines et 20 semaines si on a fait appel aux marqueurs sériques du 2^e trimestre. Ce délai de réponse peut être raccourci à quelques heures en utilisant des sondes moléculaires fluorescentes (technique FISH : *Fluorescent in Situ Hybridation*).

E. FIABILITÉ DES NOUVELLES TECHNIQUES CYTOGÉNÉTIQUES

L'étude des cellules amniotiques obtenues après culture cellulaire reste la technique de référence pour l'établissement du caryotype. Les autres techniques, qui bénéficient de la précocité de leur mise en œuvre et de la rapidité d'obtention des résultats, ne sont pas sans poser des difficultés quant à l'interprétation et à la fiabilité des résultats.

- **La technique FISH**

Les sondes utilisées reconnaissent les chromosomes sous forme d'un signal coloré, non seulement en métaphase, mais également en interphase et ne nécessitent pas de culture cellulaire (5, 37, 45, 46, 55, 56, 71). Ces sondes sont disponibles dans le commerce sous forme de

kits associant la détection des chromosomes le plus souvent affectés (21, 18, 13, X et Y).

La fiabilité de l'examen est excellente, évaluée à 99,9 % (22).

Toutefois, cette technique reste actuellement limitée au diagnostic des trisomies 21, 18 et 13, de la monosomie X et de la triploïdie qui représentent la plupart des anomalies diagnostiquées chez le nouveau-né (30). Elle laisse de côté les anomalies de structure dont la reconnaissance requiert en complément une culture cellulaire. Une étude internationale portant sur 146 000 caryotypes effectués en période prénatale a montré que seulement 70 % des anomalies chromosomiques auraient pu être détectées par la FISH (24). La sensibilité est en fait fonction de l'indication du caryotype : elle passe de 94,6 % pour l'âge maternel à 85,3 % pour les indications sur signe d'appel échographique et 86,4 % pour les marqueurs sériques (38). La sensibilité baisse encore en cas de signe d'appel tardif, au-delà de 34 semaines et passe à 73 %. Ces données sont bien corrélées à la variété d'anomalies chromosomiques auxquelles on peut se trouver confronté dans de telles situations. Les techniques FISH ne valent donc que par la rapidité de la réponse qui permet de guider l'attitude obstétricale en cas de grossesse avancée, de menace d'accouchement prématuré ou de souffrance fœtale chronique. Elles ont surtout un intérêt en cas de résultat anormal et nécessitent une confirmation par culture cellulaire.

• L'étude des villosités choriales

Il est certain que l'étude cytogénétique des villosités choriales pose des problèmes d'interprétation plus complexes que celle des cellules d'origine amniotique. Les cytogénéticiens indiquent que les chromosomes sont plus trapus et plus difficiles à analyser.

Des difficultés peuvent survenir de l'existence de mosaïques confinées au placenta et de discordances fœto-placentaires

Ce risque a été évalué à 1 à 2 % dans les grandes séries (9, 33, 62). Il serait lié à un mécanisme de non-disjonction post-zygotique précoce et n'inclurait qu'un nombre limité de lignées cellulaires. Les anomalies peuvent intéresser soit uniquement les cellules cytotrophoblastiques et elles sont alors retrouvées à l'examen direct, soit uniquement les cellules mésenchymateuses et sont alors retrouvées sur les cultures cellulaires, soit enfin sur les deux lignées (63).

Il s'agit le plus souvent de mosaïcisme dont l'incidence est évaluée à 1 % dans les villosités choriales et qui peut toucher d'autres chromosomes que les 13, 18, 20 et 21 (10, 25, 50). Hsu a rapporté que

leur fréquence réelle, évaluée sur un total de 179 663 amniocentèses, n'est que de 0,03 % (28). Elles sont donc facilement identifiées mais, dans certains cas, il peut être nécessaire de confronter les résultats des caryotypes obtenus sur les villosités choriales à ceux obtenus après un nouveau prélèvement de liquide amniotique ou de sang fœtal (15).

Toutefois, l'existence d'une aneuploïdie confinée au placenta n'est pas sans conséquences fœtales. Le retentissement sur la fonction placentaire et sur la croissance fœtale serait fonction du pourcentage de cellules à caryotype anormal et du chromosome en cause (36).

L'existence d'une disomie uniparentale permettrait d'expliquer l'existence d'anomalies fœtales associées à une trisomie notée sur l'examen direct des villosités choriales, alors que les autres tissus (cellules mésenchymateuses, culture de liquide amniotique ou de sang fœtal) sont, eux, diploïdes (72). La disomie parentale peut être en rapport avec la perte du chromosome supplémentaire d'une cellule trisomique et la restauration de l'état diploïde à partir de chromosomes du même parent. Certaines paires chromosomiques sont soumises à empreinte parentale, il est alors nécessaire de disposer d'un exemplaire de chacun des deux parents. Dans le cas contraire, il peut en résulter un syndrome polymalformatif comme le syndrome de Prader Willi (chromosome 15), d'Angelman (chromosome 15), de Wiedmann-Beckwith (chromosome 11) ou encore de Silver-Russel (chromosome 7) (23, 35, 65).

Le risque de contamination par des cellules d'origine maternelle est propre aux cultures de cellules mésenchymateuses : il est évalué à 6,4 % et peut être source d'erreurs (62).

Dans l'expérience bordelaise (14), on note un taux très faible d'échecs techniques lorsqu'on combine la lecture directe et la culture cellulaire (0,19 %). Il y n'a eu que 3 faux négatifs à la lecture directe (0,03 %), dont 2 ont été corrigés après culture. Le taux d'anomalies confinées au placenta n'est que de 0,91 %. Pour les auteurs, l'association à la lecture directe des cultures cellulaires, selon les recommandations d'EUCROMIC, a permis de résoudre la plupart des difficultés rencontrées (26).

Dans l'ensemble de la littérature, le taux de faux négatifs est extrêmement faible, se situant entre 1/1000 et 1/100 000 (39, 52).

Ainsi, tant pour la choriocentèse que pour l'amniocentèse, le cytogénéticien se trouve confronté à la nécessité de réaliser un double travail impliquant une augmentation des coûts mais également de la charge de travail technique.

CONCLUSION

Au terme de cette revue de la littérature, il apparaît difficile de faire un choix : la méthode idéale, en termes de précocité et de rapidité de réponse est la choriocentèse. Elle comporte probablement une légère augmentation du risque de perte fœtale et présente des difficultés d'interprétation. L'amniocentèse reste la technique de référence, tant pour ce qui concerne le risque de perte fœtale que pour la fiabilité des résultats : sa réalisation plus tardive et le délai de réponse sont toutefois difficilement tolérables dans le cadre des marqueurs précoces. L'utilisation des techniques FISH raccourcit le délai de réponse, mais ne dispense pas d'attendre les résultats des cultures.

La solution pourrait être de raisonner en fonction de l'importance du risque d'anomalie chromosomique : effectuer une choriocentèse en cas de haut risque et une amniocentèse dans les autres cas. L'information du couple doit être la plus pertinente possible. L'idéal sera le remplacement des méthodes invasives par l'étude des cellules fœtales ou de l'ADN fœtal dans le sang maternel.

Résumé

L'utilisation de marqueurs précoces des anomalies chromosomiques disponibles dès le 1^{er} trimestre a conduit à une demande de caryotypes plus précoces. L'amniocentèse reste la technique de référence, tant sur le plan du risque de perte fœtale que sur celui de la fiabilité. Cependant ses délais de réponse sont trop longs, compte tenu de la nécessité d'une culture cellulaire ; par ailleurs, il n'est pas recommandé de la réaliser avant 14 semaines d'aménorrhée. L'utilisation des techniques FISH (Fluorescent in Situ Hybridation) permet d'obtenir un résultat en quelques heures mais n'apporte sur le plan cytogénétique qu'une réponse partielle. La choriocentèse apporte une réponse rapide et peut être réalisée dès la 10^e semaine, mais le risque de perte fœtale est légèrement augmenté et la fiabilité du résultat justifie la réalisation d'une culture cellulaire. La satisfaction des patientes et leur souhait d'être rassurées dès que possible, plaident pour cette technique que l'on pourrait réserver aux cas à haut risque d'anomalie chromosomique.

Bibliographie

1. Aitken DA, McCaw G, Crossley JA, Berry E, Connor JM, Spencer K, Macri JN. First-trimester biochemical screening for fetal chromosome abnormalities and neural tube defects. *Prenat Diagn* 1993; 13: 681-9.
2. Alfirevic Z. Early amniocentesis versus transabdominal chorion villus sampling for prenatal diagnosis (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2003. Oxford: Update Software.
3. Alfirevic Z, Gosden CM, Neilson JP. Chorion villus sampling versus amniocentesis for prenatal diagnosis (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2003. Oxford: Update Software.
4. Alfirevic Z, von Dadelszen P. Instruments for chorionic villus sampling for prenatal diagnosis (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2003. Oxford: Update Software.
5. American College of Medical Genetics. Prenatal interphase fluorescence in situ hybridization (FISH) policy statement. *Am J Hum Genet*. 1993; 53: 526-7.
6. Bersinger NA, Brizot ML, Johnson A, Snijders RJ, Abbott J, Schneider H, Nicolaides KH. First trimester maternal serum pregnancy-associated plasma protein A and pregnancy-specific beta 1-glycoprotein in fetal trisomies. *Br J Obstet Gynaecol* 1994; 101: 970-4.
7. Bersinger NA, Noble P, Nicolaides KH. Related Articles, Links . First-trimester maternal serum PAPP-A, SP1 and M-CSF levels in normal and trisomic twin pregnancies. *Prenat Diagn* 2003; 23: 157-62.
8. Bindra R, Heath V, Liao A, Spencer K, Nicolaides KH. One-stop clinic for assessment of risk for trisomy 21 at 11-14 weeks: a prospective study of 15 030 pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 20: 219-25.
9. Brambati B, Tului L, Bonacchi I, Shrimanker K, Suzuki Y, Grudzinskas JG. Serum PAPP-A and free beta-hCG are first-trimester screening markers for Down syndrome. *Prenat Diagn* 1994; 14: 1043-7.
10. Brambati B, Tului L, Cislaghi C, Alberti E. First 10,000 chorionic villus samplings performed on singleton pregnancies by a single operator. *Prenat Diagn* 1998; 18: 255-66.
11. Brisset S, Aboura A, Audibert F, Costa JM, L'Hermine AC, Gautier V, Frydman R, Tachdjian G. Discordant prenatal diagnosis of trisomy 21 due to mosaic structural rearrangements of chromosome 21. *Prenat Diagn* 2003; 23: 461-9.
12. Brizot ML, Snijders RJ, Butler J, Bersinger NA, Nicolaides KH. Maternal serum hCG and fetal nuchal translucency thickness for the prediction of fetal trisomies in the first trimester of pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1995; 102: 127-32.
13. Brizot ML, Snijders RJ, Bersinger NA, Kuhn P, Nicolaides KH. Maternal serum pregnancy-associated plasma protein A and fetal nuchal translucency thickness for the prediction of fetal trisomies in early pregnancy. *Obstet Gynecol* 1994; 84: 918-22.
14. Brun JL, Mangione R, Gangbo F, Guyon F, Taine L, Roux D, Maugey-Laulom B, Horovitz J, Saura R. Feasibility, accuracy and safety of chorionic villus sampling: a report of 10 741 cases. *Prenat Diagn* 2003; 23: 295-301.
15. Canadian Collaborative CVS-Amniocentesis Clinical Trial Group. Multicentre randomised clinical trial of chorion villus sampling and amniocentesis: first report. *Lancet* 1989; 1: 1-6.
16. Cederholm M, Haglund B, Axelsson O. Maternal complications following amniocentesis and chorionic villus sampling for prenatal karyotyping. *Br J Obstet Gynaecol* 2003; 110: 392-9.
17. Cicero S, Bindra R, Rembouskos G, Spencer K, Nicolaides K. Integrated ultrasound and biochemical screening for trisomy 21 using fetal nuchal translucency, absent fetal nasal bone, free beta-hCG and PAPP-A at 11 to 14 weeks. *Prenat Diagn* 2003; 23: 306-308.
18. 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: 360-3.
19. De Graaf IM, Pajkrt E, Bilardo CM, Leschot NJ, Cuckle HS, van Lith JM. Early pregnancy screening for fetal aneuploidy with serum markers and nuchal translucency. *Prenat*

PRÉLÈVEMENTS FŒTAUX APRÈS MARQUEURS ANORMAUX

Diagn 1999; 19: 458-62.

20. De Graaf IM, Tijnstra T, Bleker OP, van Lith JM. Women's preference in Down syndrome screening. *Prenat Diagn* 2002; 22: 624-9.

21. D'Ercole C, Lévy-Mozziconacci A, Shojai R, Piéchon L, Bretelle F, Gire C, Boublil L. Progrès récents en diagnostic prénatal : que reste-t-il des prélèvements foetaux invasifs ? in *Mises à jour en Gynécologie-Obstétrique*, 24, 5-47, CNGOF éd., 2000.

22. Eiben B, Trawicki W, Hammans W, Goebel R, Pruggmayer M, Epplen JT. Rapid prenatal diagnosis of aneuploidies in uncultured amniocytes by fluorescence in situ hybridization. Evaluation of >3,000 cases. *Fetal Diagn Ther* 1999; 14: 193-7.

23. Engel E. Uniparental disomies in unselected populations. *Am J Hum Genet* 1998; 63: 962-6.

24. Evans MI, Henry GP, Miller WA, Bui TH, Snidjers RJ, Wapner RJ, Miny P, Johnson MP, Peakman D, Johnson A, Nicolaides K, Holzgreve W, Ebrahim SA, Babu R, Jackson L. International collaborative assessment of 146,000 prenatal karyotypes: expected limitations if only chromosome-specific probes and fluorescent in-situ hybridization are used. *Hum Reprod* 1999; 14: 1213-6.

25. Gilardi JL, Perrotin F, Paillet C, Blesson S, Cave H, Briault S, Moraine C. Prenatal diagnosis of trisomy 21 by i(21q): a rare case of fetoplacental chromosomal discrepancy. *Prenat Diagn* 2002; 22: 856-8.

26. Hahnemann JM, Vejerslev LO. Accuracy of cytogenetic findings on chorionic villus sampling (CVS) - diagnostic consequences of CVS mosaicism and non-mosaic discrepancy in centres contributing to EUCROMIC 1986-1992. *Prenat Diagn* 1997; 17: 801-20.

27. Herrou M, Leporrier N, Leymarie P. Screening for fetal Down syndrome with maternal serum hCG and oestriol: a prospective study. *Prenat Diagn* 1992; 12: 887-92.

28. Hsu LY, Yu MT, Neu RL, Van Dyke DL, Benn PA, Bradshaw CL, Shaffer LG, Higgins RR, Khodr GS, Morton CC, Wang H, Brothman AR, Chadwick D, Disteche CM, Jenkins LS, Kalousek DK, Pantzar TJ, Wyatt P. Rare trisomy mosaicism diagnosed in amniocytes, involving an autosome other than chromosomes 13, 18, 20, and 21: karyotype/phenotype correlations. *Prenat Diagn* 1997; 17: 201-42.

29. Hurley PA, Ward RH, Teisner B, Iles

RK, Lucas M, Grudzinskas JG. Serum PAPP-A measurements in first-trimester screening for Down syndrome. *Prenat Diagn* 1993; 13: 903-8.

30. Jacobs PA, Melville M, Ratcliffe S, Keay AJ, Syme J. A cytogenetic survey of 11,680 newborn infants. *Ann Hum Genet* 1974 May; 37: 359-76.

31. Jackson LG, Zachary JM, Fowler SE, Desnick RJ, Golbus MS, Ledbetter DH, Mahoney MJ, Pergament E, Simpson JL, Black S, et al. A randomized comparison of transcervical and transabdominal chorionic-villus sampling. The U.S. National Institute of Child Health and Human Development Chorionic-Villus Sampling and Amniocentesis Study Group. *N Engl J Med* 1992; 327: 594-8.

32. von Kaisenberg CS, Gasiorek-Wiens A, Bielicki M, Bahlmann F, Meyberg H, Kossakiewicz A, Pruggmayer M, Kamin G, Fritzer E, Harris C, Arnold N; German Speaking Down Syndrome Screening Group. Screening for trisomy 21 by maternal age, fetal nuchal translucency and maternal serum biochemistry at 11-14 weeks: a German multicenter study. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2002; 12: 89-94.

33. Ledbetter DH, Zachary JM, Simpson JL, Golbus MS, Pergament E, Jackson L, Mahoney MJ, Desnick RJ, Schulman J, Copeland KL. Cytogenetic results from the U.S. Collaborative Study on CVS. *Prenat Diagn* 1992; 12: 317-45.

34. Leporrier N, Herrou M, Morello R, Leymarie P. Fetuses with Down's Syndrome detected by prenatal screening are more likely to abort spontaneously than fetuses with Down's Syndrome not detected by prenatal screening. *BJOG* 2003; 110: 18-21.

35. Leschot NJ, Schuring-Blom GH, Van Prooijen-Knegt AC, Verjaal M, Hansson K, Wolf H, Kanhai HH, Van Vugt JM, Christiaens GC. The outcome of pregnancies with confined placental chromosome mosaicism in cytotrophoblast cells. *Prenat Diagn* 1996; 16: 705-12.

36. Lestou VS, Kalousek DK. Confined placental mosaicism and intrauterine fetal growth. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1998; 79: 223-6.

37. Levett LJ, Liddle S, Meredith R. A large-scale evaluation of amnio-PCR for the rapid prenatal diagnosis of fetal trisomy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 17: 115-8.

38. Lewin P, Kleinfinger P, Bazin A,

- Mossafa H, Szpiro-Tapia S. Defining the efficiency of fluorescence in situ hybridization on uncultured amniocytes on a retrospective cohort of 27407 prenatal diagnoses. *Prenat Diagn* 2000; 20: 1-6.
39. Lilford RJ, Caine A, Linton G, Mason G. Short-term culture and false-negative results for Down's syndrome on chorionic villus sampling. *Lancet* 1991; 337: 861.
40. Muller F, Bussieres L, Chevallier B. Les marqueurs sériques maternels de la trisomie. *Presse Med* 1995; 24: 1265-9.
41. Muller F, Thibaud D, Poloce F, Gelineau MC, Bernard M, Brochet C, Millet C, Real JY, Dommergues M. Risk of amniocentesis in women screened positive for Down syndrome with second trimester maternal serum markers. *Prenat Diagn* 2002 Nov; 22(11): 1036-9.
42. Nicolaides KH, Azar G, Byrne D, Mansur C, Marks K. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for chromosomal defects in first trimester of pregnancy. *BMJ* 1992; 304: 867-9.
43. Nicolaides KH, Brizot ML, Snijders RJ. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for fetal trisomy in the first trimester of pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1994; 101: 782-6.
44. Nicolaides KH, Snijders RJ, Gosden CM, Berry C, Campbell S. Ultrasonographically detectable markers of fetal chromosomal abnormalities. *Lancet* 1992; 340: 704-7.
45. Pertl B, Yau SC, Sherlock J, Davies AF, Mathew CG, Adinolfi M. Rapid molecular method for prenatal detection of Down's syndrome. *Lancet* 1994; 343: 1197-8.
46. Rahil H, Solassol J, Philippe C, Lefort G, Jonveaux P. Rapid detection of common autosomal aneuploidies by quantitative fluorescent PCR on uncultured amniocytes. *Eur J Hum Genet* 2002; 10: 462-6.
47. Robinson GE, Garner DM, Olmsted MP, Shime J, Hutton EM, Crawford BM. Anxiety reduction after chorionic villus sampling and genetic amniocentesis. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159: 953-6.
48. Rozenberg P, Malagrida L, Cuckle H, Durand-Zaleski I, Nisand I, Audibert F, Benattar C, Tribalat S, Cartron M, Lemarie P, Stoessel J, Capolagui P, Janse-Marec J, Barbier D, Allouch C, Perdu M, Roberto A, Lahna Z, Giudicelli Y, Ville Y. Down's syndrome screening with nuchal translucency at 12(+0)-14(+0) weeks and maternal serum markers at 14(+1)-17(+0) weeks: a prospective study. *Hum Reprod* 2002; 17(4): 1093-8.
49. Rozenberg P. Dépistage de la trisomie 21 par les marqueurs sériques au premier trimestre de la grossesse. *Reprod Hum Horm* 2002; 15,527-3.
50. Sachs ES, Jahoda MG, Los FJ, Pijpers L, Reuss A, Wladimiroff JW. Interpretation of chromosome mosaicism and discrepancies in chorionic villi studies. *Am J Med Genet* 1990; 37: 268-71.
51. Senat MV, Bernard JP, Boulvain M, Ville Y. Intra- and interoperator variability in fetal nasal bone assessment at 11-14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 22: 138-41.
52. Simoni G, Fraccaro M, Gimelli G, Maggi F, Dagna Bricarelli F. False-positive and false-negative findings on chorionic villus sampling. *Prenat Diagn* 1987; 7: 671-2.
53. Smidt-Jensen S, Permin M, Philip J, Lundsteen C, Zachary J, Fowler S, Gruning K. Randomised comparison of amniocentesis and transabdominal and transcervical chorionic villus sampling. *Lancet* 1992; 340: 1237-44.
54. Snijders RJ, Noble P, Sebire N, Souka A, Nicolaides KH. UK multicentre project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal-translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. Fetal Medicine Foundation First Trimester Screening Group. *Lancet* 1998; 352: 343-6.
55. Solassol J, Rahil H, Sapin V, Lemery D, Dastugue B, Boespflug-Tanguy O, Creveaux I. Detection of trisomy 21 by quantitative fluorescent-polymerase chain reaction in uncultured amniocytes. *Prenat Diagn* 2003; 23: 287-91.
56. Soloviev IV, Yurov YB, Vorsanova SG, Fayet F, Roizes G, Malet P. Prenatal diagnosis of trisomy 21 using interphase fluorescence in situ hybridization of post-replicated cells with site-specific cosmid and cosmid contig probes. *Prenat Diagn* 1995; 15: 237-48.
57. Spencer JW, Cox DN. Emotional responses of pregnant women to chorionic villi sampling or amniocentesis. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157: 1155-1160.
58. Spencer JW, Cox DN. A comparison of chorionic villi sampling and amniocentesis: acceptability of procedure and maternal attachment to pregnancy. *Obstet Gynecol* 1988; 72:

PRÉLÈVEMENTS FŒTAUX APRÈS MARQUEURS ANORMAUX

714-718.

59. 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 beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; 13: 231-7.

60. Spencer K, Spencer CE, Power M, Dawson C, Nicolaides KH. Screening for chromosomal abnormalities in the first trimester using ultrasound and maternal serum biochemistry in a one-stop clinic: a review of three years prospective experience. *Br J Obstet Gynaecol* 2003; 110: 281-6.

61. Spencer K, Nicolaides KH. Screening for trisomy 21 in twins using first trimester ultrasound and maternal serum biochemistry in a one-stop clinic: a review of three years experience. *Br J Obstet Gynaecol* 2003; 110: 276-80.

62. Teshima IE, Kalousek DK, Vekemans MJ, Markovic V, Cox DM, Dallaire L, Gagne R, Lin JC, Ray M, Sergovich FR, et al. Canadian multicenter randomized clinical trial of chorion villus sampling and amniocentesis. chromosome mosaicism in CVS and amniocentesis samples. *Prenat Diagn* 1992; 12: 443-66.

63. Van den Berg C, Van Opstal D, Brandenburg H, Wildschut HI, den Hollander NS, Pijpers L, Jan H Galjaard R, Los FJ. Accuracy of abnormal karyotypes after the analysis of both short- and long-term culture of chorionic villi. *Prenat Diagn* 2000; 20: 956-69.

64. Ville Y, Lalondrelle C, Doumerc S, Daffos F, Frydman R, Oury JF, Dumez Y. First-trimester diagnosis of nuchal anomalies: significance and fetal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1992; 2: 314-6.

65. Viot G. Mosaïques confinées au placenta : définition, conséquences et issue . *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2002; 31 Suppl 1: 2S70-4.

66. Wald NJ, Kennard A, Densem JW, Cuckle HS, Chard T, Butler L. Antenatal maternal serum screening for Down's syndrome: results of a demonstration project. *BMJ* 1992; 305(6850): 391-4.

67. Wald NJ, Kennard A, Smith D. First trimester biochemical screening for Down's syndrome. *Ann Med* 1994; 26: 23-9.

68. Wald NJ, George L, Smith D, Densem JW, Petterson K. Serum screening for Down's syndrome between 8 and 14 weeks of pregnancy. International Prenatal Screening Research Group. *Br J Obstet Gynaecol* 1996; 103: 407-12.

69. Wald NJ, Watt HC, Haddow JE, Knight GJ. Screening for Down syndrome at 14 weeks of pregnancy. *Prenat Diagn* 1998; 18: 291-3.

70. Wald NJ, Rodeck C, Hackshaw AK, Walters J, Chitty L, Mackinson AM; SURUSS Research Group. First and second trimester antenatal screening for Down's syndrome: the results of the Serum, Urine and Ultrasound Screening Study (SURUSS). *Health Technol Assess* 2003; 7: 1-77.

71. Witters I, Devriendt K, Legius E, Matthijs G, Van Schoubroeck D, Van Assche FA, Frys JP. Rapid prenatal diagnosis of trisomy 21 in 5049 consecutive uncultured amniotic fluid samples by fluorescence in situ hybridisation (FISH). *Prenat Diagn* 2002; 22: 29-33.

72. Wolstenholme J. Confined placental mosaicism for trisomies 2, 3, 7, 8, 9, 16, and 22: their incidence, likely origins, and mechanisms for cell lineage compartmentalization. *Prenat Diagn* 1996; 16: 511-24..