

Amniocentèse et conseil génétique : à propos d'une translocation chromosomique familiale

J.B. SAVARY*, J.L. LAI*, J.C. MONNIER** et M. DEMINATTI*

INTRODUCTION

Pendant longtemps, le conseil génétique s'est limité à une information des risques dans la descendance, de malformations ou de maladies liées au génôme. L'évaluation de la probabilité d'apparition ou de résurgence d'un état pathologique représentait l'essentiel du conseil génétique.

Depuis quelques années, les possibilités techniques de diagnostic prénatal de certaines fœtopathies, laisse entrevoir un nouvel essor du conseil génétique qui n'est plus désormais uniquement basé sur des chiffres statistiques. En effet, l'étude du liquide amniotique est une arme nouvelle en pathologie fœtale mais, comme tout moyen diagnostique, il faut en connaître les indications et les limites.

L'amniocentèse précoce doit être précédée systématiquement d'une consultation de génétique, qui s'intègre normalement dans la consultation obstétricale, et dont le but est d'abord de sélectionner les grossesses dites à « risques génétiques ». Ainsi, il existe classiquement 6 critères génétiques retenus dans l'indication d'amniocentèse (17) :

1) **l'âge maternel avancé (37 ans et plus)** qui peut faire craindre la naissance d'un enfant trisomique 21. En effet, le risque de trisomie 21 augmente de façon exponentielle avec l'âge de la mère et atteint 1 p. 100 entre 40 et 45 ans. De même, le risque de trisomie 13, 18, ou de syndrome de Klinefelter XXY croît avec l'âge maternel.

Dans la majorité des cas, ces femmes n'ont pas d'antécédents mais sont sensibilisées en particulier au problème du mongolisme et souhaitent être rassurées.

2) **l'existence d'enfants anormaux à caryotype anormal** parmi les descendants ou collatéraux. Il existe en effet, des cas où l'on note une tendance familiale à la non disjonction responsable de trisomie libre chez plusieurs individus d'une même famille, et la possibi-

lité de récurrence de l'anomalie incite au dépistage prénatal. Ainsi, pour la trisomie 21, les auteurs admettent que pour les femmes ayant eu un premier enfant trisomique 21 avant l'âge de 30 ans, le taux de récurrence serait de 1 à 2 p. 100.

3) **l'existence d'un remaniement chromosomique équilibré chez l'un des progéniteurs (ex. translocation)**

Le remaniement est découvert à l'occasion d'un bilan d'avortements spontanés au cours du 1^{er} trimestre de grossesse, soit à l'occasion de la naissance d'un enfant malformé, soit lors d'une enquête familiale motivée par l'existence d'enfants anormaux dans la famille, ou par la découverte d'une translocation chez un individu qui consulte pour stérilité, tandis que ses collatéraux, si le remaniement est familial, peuvent être porteurs sans pour autant avoir une gamétogénèse altérée.

4) **l'existence de maladies récessives sévères liées à l'X (ex. myopathie de DUCHENNE de BOULOGNE, maladie de HUNTER, maladie de FABRY, maladie de LESCH-NYHAN)**

Dans la descendance d'une mère conductrice, une fille sur deux peut transmettre la maladie, un garçon sur deux peut être atteint. Dans ces maladies, l'avortement systématique de tous les garçons est abusif puisque 50 % d'entr'eux peuvent être normaux. Le diagnostic du sexe fœtal (11) est donc insuffisant et devrait être complété par un diagnostic enzymatique de la maladie, ce qui n'est pas possible pour la myopathie.

* Service de Cytogénétique du C.H.U. de Lille (Professeur M. DEMINATTI) Faculté de Médecine, 1, place de Verdun, 59045 Lille Cedex.

** Maternité du C.H.U. de Lille (Professeur J.C. MONNIER) Pavillon Olivier, 2, place Barthélémy-Dorez, 59000 Lille.

Nous remercions pour leur collaboration technique :
M^{me} G. DELASSUS-DRUVENT, M^{lles} E. BELOT et M.A. HANNOTTE.

5) **Parents tous deux hétérozygotes pour une maladie métabolique récessive autosomique** (ex. maladie de TAY-SACHS, mucopolysaccharidose, phénylcétonurie)

Ces maladies dues à un déficit enzymatique, se manifestent chez les homozygotes dans la période néonatale ou dans les premières années de la vie. La gravité et l'incurabilité de ces maladies font qu'elles doivent être dépistées *in utero*, le diagnostic étant réalisé sur des cultures de cellules amniotiques.

6) **Existence d'enfants nés porteurs d'un spina bifida à méninges nues ou de tout autre anomalie du système nerveux central** (ex. anencéphalie)

Le risque de récurrence est estimé à 5 p. 100 après un premier accident, 10 p. 100 après un deuxième accident, 21 p. 100 après trois accidents (32). Le dosage de l'alpha-fœtoprotéine dans le liquide amniotique est un indicateur solide d'une lésion ouverte du tube neural (7). De même, l'alpha-fœtoprotéine sérique dosée dans le sang maternel entre le 14^{ème} et 22^{ème} semaine de grossesse, peut permettre la détection de certaines anomalies neurales (31).

7) L'association cancer du rein et translocation chromosomique a été récemment décrite (6), et le diagnostic précoce de **cancers héréditaires** peut laisser supposer la prévention de la maladie par l'amniocentèse.

Les trois premiers critères retenus concernent le dépistage des maladies chromosomiques et représentent 78 % des cas d'indications d'amniocentèse (21), ce qui s'explique par la fréquence des anomalies chromosomiques. Ainsi, des études systématiques ont montré qu'un enfant sur 200 naît porteur d'une aberration chromosomique (2) spontanée ou héritée. Dans la majorité des cas, l'anomalie chromosomique

est numérique, non-héritée car résultant d'un accident de malségrégation prézygotique au moment de la formation des gamètes d'un des parents, ou post-zygotique après la fécondation, tandis que les parents ont un caryotype normal. Les anomalies héritées concernent les aberrations de la structure chromosomique, en particulier les translocations. Il est admis que pour un couple sur 250, un des progéniteurs est porteur d'une translocation équilibrée (2). L'anomalie peut conduire à un caryotype fœtal déséquilibré incompatible avec la vie, ce qui aboutit à une expulsion précoce du produit de conception. Néanmoins, la conception d'un zygote déséquilibré peut conduire à la naissance d'un enfant malformé viable, si le déséquilibre est compatible avec la vie, et cette éventualité, bien que rare, justifie l'amniocentèse.

Nous rapportons dans ce travail, une observation familiale de translocation réciproque équilibrée entre un chromosome 2 et un chromosome 16, avec son conseil génétique pré et post-conceptionnel.

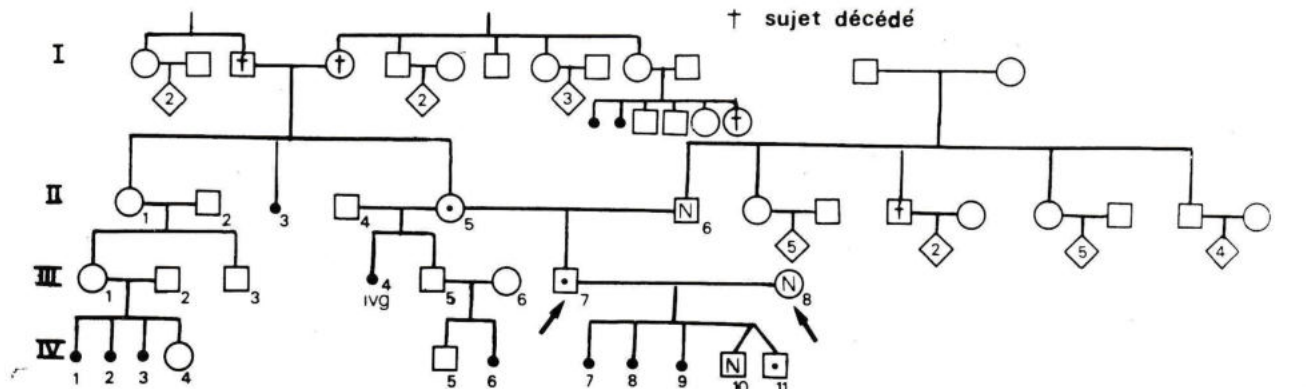
OBSERVATION — ETUDE CYTOGENETIQUE

En avril 1978, le couple H. (78131) nous est adressé par leur médecin (Dr VALTILLE*) pour bilan de 3 fausses couches respectivement à 2 mois, 2 mois 1/2 et 3 mois. Mariés, sans enfant, M. Dany H. âgé de 27 ans et de M^{me} Danielle H. âgée de 25 ans sont sains, non consanguins et sans antécédents pathologiques notables.

La généalogie de M^{me} Danielle H. est sans particularité. Par contre l'étude généalogique de M. Dany H. (III₇) met en évidence du côté maternel, l'existence de 7 avortements répartis sur 3 générations (cf. fig. 1).

* Dr VALTILLE, Clinique Sainte-Anne, rue de Jemmapes, 62400 Béthune.

Fig. 1 — Généalogie de M. Dany H.



Le caryotype sur sang réalisé selon la technique classique (26) met en évidence chez M. Dany H. un remaniement de type translocation réciproque entre le bras court d'un chromosome 2 et le bras long d'un chromosome 16 (cf. fig. 2). L'identification chromosomique en bandes G (12) permet de localiser les points de cassures nécessaires au remaniement dans les régions p12 du chromosome 2 et q23 du chromosome 16, selon la nomenclature internationale (20).

Le caryotype de M^{me} Danielle H. est normal. Le caryotype de M. H (II₄) père de Dany, est normal.

Le caryotype de M^{me} H. (II₃) mère de Dany, présente le même remaniement chromosomique.

Il existe donc dans la famille H. une translocation réciproque 2-16 équilibrée et transmissible.

En août 1978, M^{me} Danielle H. voit évoluer une grossesse. A 19 semaines, l'examen obstétrical montre une hauteur utérine de 20 cm, le col est fermé. Les bruits du cœur sont bien perçus. L'amniocentèse est pratiquée par le Service de Gynécologie-Obstétrique du C.H.U. de LILLE (Pr J.C. MONNIER), selon la

technique classique (cf. fig. 3) après repérage échographique du placenta. L'échographie objective une grossesse gemellaire mais un seul sac zygotique peut être ponctionné compte tenu de l'insertion très antérieure de l'un des placentas.

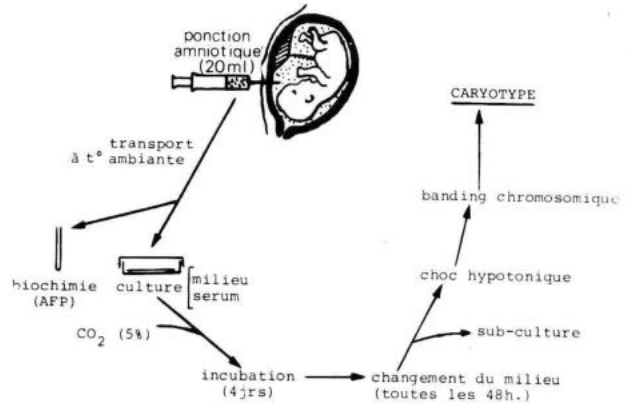


Fig. 3 — Amniocentèse et modalités techniques de culture.

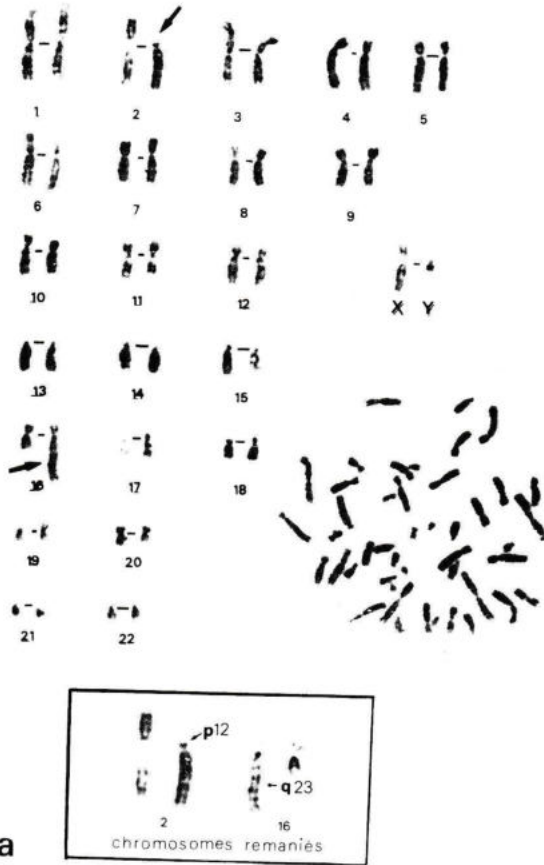


Fig. 2a — Caryotype ordonné de M. Dany H. 46,XY, t (2.16) (p12 ; q23).

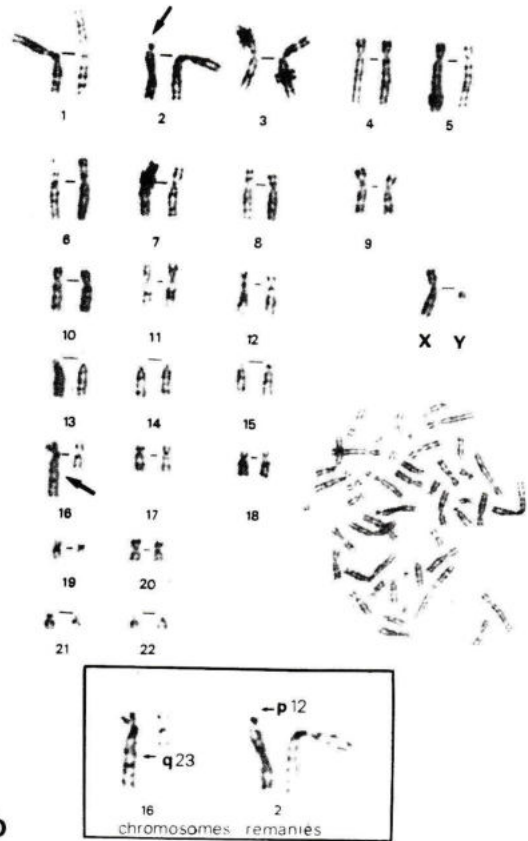


Fig. 2b — Caryotype ordonné du jumeau porteur du même remaniement paternel équilibré.

Le caryotype foetal réalisé selon la technique de BOUE et coll. (5) retrouve le même remaniement chromosomique équilibré. Le dosage de l'alpha-fœto-protéine est normal, et à l'échographie il n'y a pas d'anomalie de l'extrémité céphalique.

En avril 1979, M^{me} Danielle H. a accouché normalement de 2 enfants de sexe masculin et phénotypiquement normaux. Le caryotype réalisé sur sang prélevé aux cordons, confirme le diagnostic anténatal d'un des garçons. Le caryotype du jumeau est normal 46,XY. Il s'agit donc de « faux jumeaux » et d'une grossesse gemellaire dizygotique, bichoriale, biamniotique.

DISCUSSION

Les remaniements structuraux qui affectent le chromosome 2 sont connus mais la plupart intéressent le bras long (13-14-15-16-18-24-32). La translocation entre le bras court du 2 et un autre chromosome est beaucoup plus rare (1-8-25-27-30). D'une façon générale, la pathologie du chromosome 2 est peu fréquente. Aucun syndrome clinique individualisé n'est imputable à ce chromosome. Des trisomies complètes ont été rapportés dans des cas d'avortements précoces. De rares cas d'enfants vivants avec une trisomie 2 partielle sont connus et sont la conséquence d'une translocation parentale équilibrée (9-10-23), ce qui justifie le dépistage anténatal.

L'existence d'une translocation chromosomique pose le problème des conséquences du remaniement chez le sujet porteur et dans sa descendance. Le conseil génétique doit donc être envisagé sous 2 aspects, d'une part avant la conception, et d'autre part après la conception.

1 - Conseil génétique pré-conceptionnel

Le conseil génétique préconceptionnel se doit d'informer des risques encourus par le sujet porteur. En effet, si le remaniement n'altère pas la gamétogénèse, l'existence d'une translocation chromosomique peut conduire théoriquement, en fonction du mode de disjonction des chromosomes lors de la méiose, à plusieurs types de gamètes équilibrés ou non équilibrés (29) qui s'ils sont féconds, peuvent engendrer des zygotes dont le caryotype sera équilibré ou déséquilibré. L'existence d'une translocation réciproque parentale permet donc d'envisager 3 éventualités :

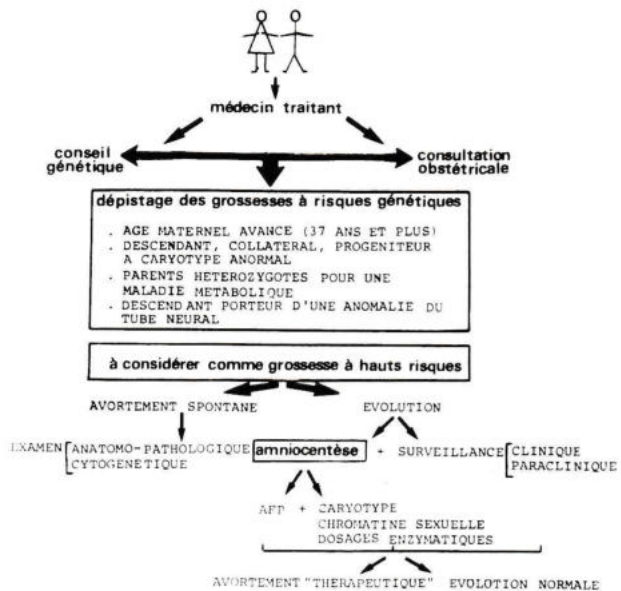
1) naissance d'enfants phénotypiquement normaux, à caryotype normal ou à caryotype équilibré porteur du remaniement.

2) avortements spontanés itératifs précoces en rapport avec un caryotype déséquilibré incompatible avec la vie.

3) naissance d'enfants malformés viables, en rapport avec une trisomie partielle ou une monosomie.

Les études statistiques permettent d'évaluer la probabilité de chaque éventualité. Selon HAMERTON (19), d'après une étude portant sur 72 familles, il apparaît que les chances de descendance phénotypiquement normale sont estimées à 47,3 %, le risque d'avortement à 22,2 %, le risque de descendance viable à caryotype déséquilibré à 16,5 %.

Dans les cas de translocation réciproque parentale, paternelle ou maternelle, lorsque la descendance est phénotypiquement normale, il ne semble pas exister de différence significative dans la répartition des caryotypes. Il y a en effet, autant de caryotypes normaux que de caryotypes équilibrés porteurs du remaniement (3). De même, dans les cas de translocation par fusion centrique DqGq, 50 % des descendants normaux ont un caryotype normal, 50 % héritent du remaniement (3). Par contre, dans les cas de translocations 13q14q qui est la translocation la plus fréquente, il y a plus de descendants hétérozygotes pour le remaniement que d'enfants à caryotype normal (3). Ces hétérozygotes assurent la pérenité de la translocation si leur fonction de reproduction n'est pas altérée.



Information génétique dans les cas de grossesses à risques génétiques.

2 — Conseil génétique post-conceptionnel

Les risques potentiels dus à l'existence d'une translocation chromosomique parentale n'interdisent pas la conception, mais le conseil génétique est fondamental et doit systématiquement déboucher en cas de grossesse, sur l'indication du caryotype fœtal si la grossesse évolue. Cette grossesse, qui souvent est une grossesse précieuse, bénéficiera d'une surveillance toute particulière, et doit être considérée comme grossesse à haut risque, pouvant poser le délicat problème d'un éventuel avortement « thérapeutique », en fonction des résultats apportés par l'amniocentèse.

Le conseil génétique post-conceptionnel doit informer des risques et des limites de la technique. En fait, le danger est faible si certaines règles sont respectées, d'où la nécessité d'orienter en centre spécialisé, où l'expérience et l'habileté de l'opérateur minimisent les complications de l'amniocentèse, dont la principale est la création ou l'aggravation d'une iso-immunisation Rhésus.

La ponction amniotique doit être réalisée entre la 14^{me} et la 18^{me} semaine d'aménorrhée. A cette date, la plupart des avortements spontanés d'origine chromosomique ont eu lieu, et la grossesse, si elle évolue, a toute chance d'aller au terme. Par ailleurs, si l'avortement thérapeutique était décidé, la sanction doit avoir lieu avant la période de viabilité légale fixée à 28 semaines.

La décision qui résulte du diagnostic exige une parfaite rigueur dans sa précision. Le caryotype fœtal, établi à partir de cultures *in vitro*, peut poser des problèmes d'interprétation, en particulier si des mosaïques sont décelées. En effet, des caryotypes aberrants, résultats d'artéfacts dus à la technique, peuvent être observés dans certaines cellules. En fait, la culture en foyers cellulaires, couplée à une analyse chromosomique *in situ* de ces foyers, permet une meilleure sécurité dans l'interprétation (4). A l'inverse, un mosaïcisme constitutionnel peut passer inaperçu car peu important. Il existe en effet des mosaïques dites localisées où le clone cellulaire anormal n'existe que dans certains tissus. L'amniocentèse, qui n'étudie qu'un seul tissu peut méconnaître une telle mosaïque.

Si les problèmes techniques de l'amniocentèse sont résolus, la ponction peut être difficile en particulier dans les grossesses gemellaires. L'échographie peut en théorie préciser si une grossesse gemellaire est mono ou biamniotique. En cas de grossesse biamniotique, comme dans notre observation, l'insertion placentaire antérieure rend la ponction difficile voire impossible, et un seul sac peut être ponctionné. Dans ces conditions, les renseignements apportés par l'amniocentèse n'intéressent qu'un fœtus, et se pose le problème de la conduite à tenir vis-à-vis du deuxième fœtus. Dans notre observation, le caryotype d'un des fœtus s'est avéré porteur du remaniement paternel équilibré, donc phénotypiquement normal. Fallait-il sacrifier ce fœtus afin d'éviter la naissance du second pour lequel nous ne disposons pas du caryotype? Le déroulement normal de la grossesse était un argument en faveur de zygotes normaux, mais n'excluait pas la possibilité d'un déséquilibre chromosomique minime chez le deuxième fœtus. En fait, devant l'exposé impartial de ces différents éléments, les parents, qui en définitive sont les seuls à pouvoir prendre la décision, ont choisi de courir le risque de laisser évoluer cette grossesse. On comprend leur satisfaction quand deux garçons normaux sont nés, l'un porteur du remaniement, l'autre à caryotype normal. Néanmoins, cette satisfaction est tempérée par les problèmes futurs auxquels leur fils porteur de la translocation sera confronté ultérieurement. En effet, la pénétration de la translocation reporte à chaque génération les risques encourus par un tel remaniement.

CONCLUSIONS

L'amniocentèse précoce a donné un nouvel essor à la cytogénétique en permettant le diagnostic précoce de certaines fœtopathies. Ses indications sont précises, les résultats obtenus permettent de tirer un certain nombre de conclusions. Néanmoins, ces conclusions ne doivent se limiter qu'aux informations apportées. En effet, l'amniocentèse ne résout qu'une fraction des problèmes. Compte tenu de la multitude des causes et de leur variété dans leurs conséquences en pathologie fœtale, la prudence doit être de rigueur dans l'interprétation, afin d'éviter certaines désillusions.

BIBLIOGRAPHIE

- 1) ARMANDARES S., SALAMANCA-GOMEZ F. — Partial 2p trisomy (p21 → pter) in two siblings of a family with a 2p—; 15q+ translocation. *Cli. Genet.*, 1978, **13**, 17-24.
- 2) BOUE J. — Conseil génétique en vue du diagnostic prénatal des anomalies chromosomiques. Les colloques de l'INSERM, Prenatal diagnosis/diagnostic prénatal. Boue A., Editor, INSERM, 3-5 juin 1976, **61**, 23-38.
- 3) BOUE J., BOUE A. — Prenatal diagnosis in 100 structural rearrangements of the chromosome. *Cytogenet. Cell Genet.*, 1978, **20**, 213-225.
- 4) BOUE J., NICOLAS H., BARICHARD F., BOUE A. — Le clonage des cellules du liquide amniotique, aide dans l'interprétation des mosaïques chromosomiques en diagnostic prénatal. *Ann. Génét.*, 1979, **22**, n° 1, 3-9.
- 5) BOUE A., NICOLAS H., RAVISE N., BOUE J. — La culture de cellules du liquide amniotique. Expérience de 750 cultures. Les colloques de l'INSERM, Prenatal diagnosis/diagnostic prénatal. Boue A. Editor, INSERM, 3-5 juin 1976, **61**, 69-79.
- 6) BOUSQUET C. — Cancer du rein avec translocation. *Nouvelle Presse Médicale*, 1979, **8**, n° 45, 3703.
- 7) BROCK D.J.H. — Diagnostic of neural tube defects in amniotic fluid through alphafetoprotein and other parameters. Les colloques de l'INSERM, Prenatal diagnosis/diagnostic prénatal. Boue A. Editor, INSERM, 3-5 juin 1976, **61**, 221-226.
- 8) CASSIDY S.B., Mc BEE B.J., HELLER R.M., BURR J.M., WEIL J., CHAZEN E.M., ENGEL de MONTMOLLIN M.L., ENGEL E. — Distal 2p trisomy (2) (p23 → ter) in three members of a family with a balanced 2p—, 3p+ translocation. Abstract for V International Congress of Human Genetics, October 1976, Mexico.
- 9) CASSIDY S.B., HELLER R.M., CHAZEN E.M., ENGEL E. — The chromosome 2 distal short arm trisomy syndrome. *J. Pediatr.*, 1977, **91**, 934-938.
- 10) COUTURIER J., AURIAS A., PRIEUR M., BAROIS A. — Trisomie partielle pour le bras long du chromosome 2 par malségrégation d'une insertion maternelle, ins (6; 2) (p22; q24q34). *Ann. Génét.*, 1977, **20**, n° 1, 52-55.
- 11) DEMINATTI M., SAVARY J.B. — Cellules amniotiques humaines : études des chromatines sexuelles X et Y. *Lille Méd.*, 1971, **16**, 1101-1103.
- 12) DEMINATTI M., SAVARY J.B. — Applications des techniques d'identification chromosomiques. *Rev. Cyt. Clin.*, 1974, **7**, 25-31.
- 13) FITGERALD M.G. — Balanced (2q—; 14q+) translocation. *Aust. Paediatr. J.*, 1974, **10**, 180-183.
- 14) FORABOSCO A., DUTRILLAUX B., TONI G., TAMBORINO G., CAVAZZUTI G. — Translocation équilibrée t (2; 13) (q32; q33) familiale et trisomie 2q partielle. *Ann. Génét.*, 1973, **16**, 255-258.
- 15) GENEST P., DUMAS L., GENEST F.B. — Translocation chromosomique t (2; 18) (q21; q23) chez un individu schizophrène et sa fille. *Can. Un. Med. Canada*, 1976, **105/11**, 1676-1681.
- 16) GENEST P., LACHANGE R., POTY J., JACOB D. — An autosomal translocation in a mentally retarded male child with 46,XY, t (2q—; 13q+) complement : case report and review. *J. Med. Genet.*, 1971, **8**, 504-508.
- 17) GOLDMAN B., MASHIAH S., SERR D.M., CHAKI R., PADEH B. — Prenatal diagnosis of genetic diseases : a study of 628 cases. *Excepta Medica*, V International Congress of Human Genetics, Mexico, 10-15 oct. 1976.
- 18) GROUCHY J. de, LAUTMAN F. — Caryotype 46,XX, 1q—, 2q+, 16q+ chez une enfant polymalformée. *Ann. Génét.*, 1968, **11**, 129-131.
- 19) HAMERTON J.L. — Human cytogenetics. *Clinical cytogenetics*. Academic press, N.Y. and London, 1971, **1**.
- 20) HAMERTON J.L. — Chromosome band nomenclature. The Paris conference 1971. *Nobel Symposium 1973, Chromosome identification*, 90-96.
- 21) HENRION R. — Réflexions sur l'amniocentèse à propos de 300 cas personnels. Les colloques de l'INSERM, Prenatal diagnosis/diagnostic prénatal. Boue A. Editor, INSERM, 3-5 juin 1976, **61**, 45-52.
- 22) HENRION R., ROUVILLOIS J.L. — Indications, limites et résultats des amniocentèses. *Rev. Prat.*, 1976, **26**, n° 53, 3809-3819.
- 23) LAURENT C., BIEMONT M.C., GUIBAUD P., GUILLOT J., NOEL B., QUACK B., GENEVIEVE M., CRESSENS M.L. — Sept cas de trisomie 2p34 2qter par transmission familiale d'une translocation t (2; 8) (q34; p23). *Ann. Génét.*, 1978, **21**, n° 1, 13-18.
- 24) MASTERSON J., LAW E., Mc DONALD A., DONOVAN D. — Congenital abnormalities in a child with presumptive karyotype 46,XX, t (2q; 17q+). *Irish J. Med. Sci.*, 1970, **3**, 1-4.
- 25) MAYER U., SCHWANITZ G., GROSSE K.P., ETZOLD R. — Partial trisomy 2q due to a familial translocation 2/16 (Fren). *Ann. Genet.*, 1978, **21**, n° 3, 172-176.
- 26) MOORHEAD P.S., NOWELL P.C., MEZLMAN W.S., BATTIPS D.P., HUNGERFORD D.A. — Chromosomes preparations of leukocytes cultures from human peripheral blood. *Exp. Cell Res.*, 1960, **20**, 613-616.
- 27) NEU R.L., DENNIS N.R., FISCHER J.E. — Partial 2p trisomy in a 46,XY der (5), t (2; 5) (p23; p15) pat infant ; autopsy findings. *Ann. Genet.*, 1979, **22**, n° 1, 33-34.
- 28) NUZZO F., GIORGI R., RUFFARDI O., DAMBROSIO T. — Translocation t (1p+; 2q—) associated with recurrent abortions. *Ann. Genet.*, 1973, **16**, 211-214.
- 29) SAVARY J.B. — Les translocations chromosomiques chez l'homme : à propos de 11 observations. Thèse Médecine, Lille 1979.
- 30) SEKHON G.S., TAYSI K., RATH R. — Partial trisomy for the short arm of chromosome 2 due to familial balanced translocation. *Hum. Genet.*, 1978, **44**, 99-103.
- 31) WALD N.J. — The detection of neural tube defects by screening maternal blood. Les colloques de l'INSERM, Prenatal diagnosis/diagnostic prénatal. Boue A. Editor, INSERM, 3-5 juin 1976, **61**, 227-238.
- 32) WUSTER D.H., HOEFNAGEL D., BENIRSCKE K., ALLEN F.H. — Placental chorangiomas and mental deficiency in a child with 2/15 translocation 46,XX, t (2q—; 15q+). *Cytogenetics*, 1969, **8**, 389-399.