



Institut national  
de la santé et de la recherche médicale

Paris, le 21 janvier 2002

## **Cellules fœtales dans le sang maternel**

### ***Les promesses d'un diagnostic prénatal non invasif des anomalies génétiques***

**Le diagnostic prénatal d'une anomalie génétique impose la réalisation d'une amniocentèse ou d'une biopsie de villosités choriales<sup>\*</sup>, avec le risque de provoquer une fausse-couche (jusqu'à 1 % des cas). Pouvoir disposer d'une méthode sûre pour détecter avec certitude des cellules fœtales dans le sang maternel serait une avancée majeure, ouvrant la voie à un diagnostic précoce sans risque. L'équipe de Patrizia Paterlini-Bréchet (unité Inserm 370, laboratoire de biochimie A, CHU Necker Enfants Malades) vient de faire un grand pas dans ce sens en mettant au point un procédé fiable, non invasif, permettant de sélectionner les cellules fœtales circulant dans le sang maternel, puis de confirmer leur origine fœtale.**

Des études menées sur des échantillons de sang de femmes enceintes indiquent que des cellules fœtales passent dans la circulation maternelle, à raison d'environ une cellule par millilitre de sang au cours des grossesses dont le fœtus a un nombre normal de chromosomes, et d'environ 6 cellules par millilitre lorsque le fœtus est trisomique. Malheureusement, l'extrême rareté de ces cellules et le fait qu'elles sont détectées, le plus souvent, par des méthodes immunologiques, peu spécifiques, excluent d'envisager la réalisation de tests génétiques fiables. Dans le domaine du diagnostic prénatal, une spécificité de 100 % est indispensable. Aujourd'hui seule l'amniocentèse ou la biopsie de villosités choriales permet d'atteindre cet objectif. Toutefois ces deux pratiques ne peuvent se faire en début de grossesse et, de surcroît, comportent des risques non négligeables de déclenchement de fausses-couches.

Pour parvenir à obtenir des cellules fœtales pures, Patrizia Paterlini-Bréchet et ses collaborateurs ont fait appel à une méthode de tri fondée sur la taille des cellules. En filtrant celles-ci selon leur diamètre, il est possible d'isoler les cellules épithéliales (trophoblastiques) fœtales, plus volumineuses que les cellules sanguines maternelles. Pour confirmer sans aucune ambiguïté l'origine fœtale, les chercheurs ont combiné à cette sélection par la taille une méthode d'analyse moléculaire : les cellules plus volumineuses sont microdisséquées individuellement, leur ADN extrait et amplifié. Puis des séquences de ce dernier, appelées microsatellites, caractérisées par des répétitions de bases variables selon les allèles<sup>\*\*</sup>, sont amplifiées par la technique dite de PCR, afin de rechercher la présence d'un allèle paternel et d'un allèle maternel. La présence de ces deux allèles permet d'affirmer avec certitude la nature fœtale de chaque cellule.

---

\*membranes externes de l'œuf

\*\* version alternative d'une même séquence sur une paire de chromosomes, l'une héritée du père, l'autre de la mère

Les chercheurs ont vérifié la fiabilité de la méthode sur des échantillons de sang prélevés chez 13 femmes enceintes, à 11 ou 12 semaines de gestation. La nature fœtale des cellules isolées dans le sang maternel a été confirmée par la recherche du chromosome Y, pour les fœtus mâles, aussi bien que par l'analyse des microsatellites pour les fœtus des deux sexes.

Un cinquième de l'ADN d'une cellule suffit à la détermination de l'origine fœtale, ce qui laisse la possibilité de réaliser d'autres analyses génétiques sur la même cellule. Pour cela on met en œuvre des PCR individuelles, qui encadrent les gènes dont on veut rechercher la mutation. Toutes les analyses se font ainsi sur des cellules étudiées individuellement, dont l'origine fœtale est certaine, puisqu'elle a été confirmée par la méthode moléculaire.

En théorie, ce procédé non invasif permet de réaliser tous les tests génétiques actuellement effectués après amniocentèse ou biopsie. Il est auparavant indispensable de confirmer la sensibilité et la spécificité de cette technique innovante pour chaque anomalie que l'on veut détecter. C'est pourquoi l'équipe de Patrizia Paterlini-Bréchet procède aujourd'hui aux tests pour le diagnostic de la trisomie 21, de la mucoviscidose et de la SMA (spinal muscular atrophy).

Une autre étude est prévue pour préciser le nombre de cellules fœtales circulantes à différentes semaines de gestation. Il semble en effet que des cellules soient décelables bien avant la onzième semaine. Ce qui laisse espérer un diagnostic plus précoce et par conséquent un vécu moins anxiogène pour les futurs parents.

*Ce travail a été réalisé en collaboration avec le service de maternité (Yves. Dumez), et les laboratoires de génétique médicale (Arnold Munnich) et de cytogénétique (Michel Vekemans) de l'Hôpital Necker-Enfants Malades.*

## → Pour en savoir plus

### • Source

#### **"Enrichment, immunomorphological and genetic characterization of fetal cells circulating in maternal blood"**

Giovanna Vona<sup>1</sup>, Christophe Bérout<sup>2</sup>, Alexandra Benachi<sup>3</sup>, Alice Quenette<sup>2</sup>, Jean Paul Bonnefont<sup>4</sup>, Serge Romana<sup>5</sup>, Arnold Munnich<sup>4</sup>, Michel Vekemans<sup>5</sup>, Yves Dumez<sup>3</sup>, Bernard Lacour<sup>2</sup>, Patrizia Paterlini-Bréchet<sup>1,2</sup>

1 Unité Inserm 370, Faculté de médecine Necker, Paris.

2 Laboratoire de biochimie A Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris

3 Service de maternité, Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris.

4 Laboratoire de génétique médicale, Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris

5 Laboratoire de cytogénétique, Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris

***The American Journal of Pathology, January 2002, vol 160, n°1, pp 51-58***

### • Contact chercheur

#### **Patrizia Paterlini-Bréchet**

Unité Inserm 370 "Carcinogenèse hépatique et virologie moléculaire"

Faculté de Médecine Necker, 156 rue de Vaugirard, 75730 Paris cedex 15

Tél : 01 40 61 56 43

Fax : 01 40 61 55 81

Mél : paterlini@necker.fr