

REVUES GÉNÉRALES

Médecine fœtale

Quand et à qui proposer un diagnostic préimplantatoire ?

RÉSUMÉ : Le diagnostic préimplantatoire (DPI) consiste en l'analyse génétique d'une ou deux cellules embryonnaires (blastomères) prélevées sur des embryons âgés de 3 à 5 jours, issus de la fécondation *in vitro*. Ce diagnostic est réservé à des couples ayant un risque identifié de transmettre une maladie génétique ou chromosomique grave et incurable. C'est une alternative aux techniques classiques de diagnostic prénatal (prélèvement de villosités chorales, amniocentèse).

Le DPI offre aux couples à risque de transmettre une maladie génétique ou chromosomique d'une particulière gravité d'avoir un enfant indemne de cette maladie, et leur évite l'épreuve d'une interruption médicale de grossesse, puisque seuls les embryons sains sont transférés.



→ N. AHDAD-YATA¹,
A. LE BRAS-MAYEUR²,
J. STEFFANN³, A. BENACHI¹,
N. ACHOUR-FRYDMAN²

¹Service de gynécologie-obstétrique et médecine de la reproduction. Hôpital Antoine-Béclère, université Paris-Sud, CLAMART.

²Service de biologie de la reproduction. Hôpital Antoine-Béclère, université Paris-Sud. CLAMART.

³Service de génétique clinique. Hôpital Necker-Enfants Malades, université Paris-Descartes. PARIS.

Le diagnostic préimplantatoire (DPI) est réalisé sur des cellules embryonnaires prélevées entre le 3^e et le 5^e jour de développement d'un embryon issu d'une fécondation *in vitro*. Il permet, après analyse génétique des cellules prélevées, de déterminer avant son transfert si l'embryon est atteint de la maladie génétique familiale. Ainsi, seuls les embryons indemnes (sains ou porteurs sains) de l'anomalie recherchée seront transférés dans l'utérus maternel.

Le DPI est indiqué lorsque un membre du couple, ou les deux, sont porteurs soit d'une anomalie de structure ou du nombre des chromosomes, soit d'une maladie génétique. Dans les deux cas, la pathologie doit être reconnue comme d'une particulière gravité pour l'enfant à naître et incurable au moment du diagnostic.

Le DPI représente une véritable alternative au diagnostic prénatal (DPN) et à l'interruption médicale de grossesse pour des couples dont les antécédents médicaux personnels ou familiaux sont

souvent lourds : fausses couches à répétition, interruptions médicales de grossesses, décès néonatal, naissance d'un enfant gravement malade ou handicapé.

Le DPI est régi par les mêmes lois de bioéthique que le DPN. Quatre centres sont autorisés à le pratiquer en France : Paris (Necker/Béclère), Montpellier, Strasbourg et Nantes.

Quand demander un DPI ?

La demande de DPI émane le plus souvent des généticiens ou des gynécologues spécialisés dans le diagnostic anténatal ou dans l'infertilité. Les circonstances de découverte de la pathologie sont variées.

1- Anomalie génétique chez un couple fertile

L'homme ou la femme sont porteurs sains ou atteints d'une maladie génétique mais sont fertiles. L'anomalie génétique a été découverte soit lors d'une enquête familiale après une

interruption de grossesse suite à un diagnostic anténatal, soit après la naissance d'un enfant atteint.

Le but de ces couples est d'avoir un enfant indemne de la maladie génétique. Certains ne souhaitent pas ou plus recourir au diagnostic prénatal pour différentes raisons : par opposition morale ou religieuse à l'interruption de la grossesse, par peur de revivre une interruption de grossesse. Environ un quart des couples a vécu au moins une interruption médicale de grossesse.

2- Anomalie génétique découverte dans le cadre d'une infertilité du couple

Un quart des couples demandeurs de diagnostic préimplantatoire est infertile ou hypofertile. Les circonstances de découverte de l'anomalie génétique sont variables.

• Bilan d'une infertilité

La découverte d'une azoospermie ou d'une oligoasthénospermie sévère (OATS) au spermogramme demandé pour bilan d'infertilité doit s'accompagner de la prescription d'un caryotype. Seuls 23 % des hommes présentant une azoospermie et 5 à 10 % de ceux avec une OATS ont un caryotype anormal [1].

Dans 10 à 15 % des cas, un syndrome de Klinefelter (47, XXY) sera mis en évidence. Une microdélétion du chromosome Y ou une anomalie chromosomique constitutionnelle (translocation robertsonienne ou réciproque) sont également retrouvées, leur fréquence variant de 1 à 4 % parmi les patients candidats à une ICSI [2]. En raison du risque de déséquilibre chromosomique dans la descendance, un DPI peut parfois être proposé.

Dans le cadre du bilan d'une azoospermie, une échographie de l'appareil

urogénital masculin est demandée, qui peut mettre en évidence une agénésie bilatérale des canaux déférents. Cette anomalie est souvent en rapport avec certaines mutations du gène responsable de la mucoviscidose [3].

Lorsqu'une mutation est identifiée, la recherche chez la conjointe du patient d'une éventuelle mutation de ce même gène est recommandée, puisqu'un DPI sera proposée si elle s'avère hétérozygote.

• Bilan de fausses couches à répétitions

Environ 40 % des couples demandeurs d'un DPI ont vécu au moins une fausse couche spontanée. Ces couples sont souvent désemparés car la répétition des fausses couches a un impact psychologique considérable. Un caryotype parental est recommandé à partir de trois fausses couches ou plus. Des anomalies y sont retrouvées dans 4,7 % à 6 % des cas [4].

• Bilan d'échec d'implantation embryonnaire

En fécondation *in vitro* (FIV), en cas d'échec d'implantation après 3 transferts embryonnaires, le caryotype du couple peut être prescrit. Des translocations chromosomiques peuvent alors être mises en évidence et faire l'objet d'un diagnostic préimplantatoire.

[A qui proposer un DPI ?

Il existe deux types de diagnostic préimplantatoire. D'une part, le DPI "génétique" ou "moléculaire" qui s'adresse aux couples porteurs d'anomalies génétiques et dont le diagnostic est réalisé par PCR (*Polymerase Chain Reaction*).

D'autre part, le DPI "chromosomique" ou "cytogénétique" qui s'adresse aux

patients porteurs de remaniements chromosomiques équilibrés, remaniements de structure le plus souvent (translocations réciproques, robertsoniennes, inversions, insertions), dont le diagnostic est réalisé par hybridation *in situ* fluorescente (FISH).

1- DPI moléculaire

• Maladie autosomique monogénique

Le diagnostic préimplantatoire moléculaire n'est possible que lorsque la maladie génétique résulte du dysfonctionnement d'un seul gène et lorsque son caractère familial a été clairement identifié. Selon les lois de l'hérédité mendélienne, la transmission de ces maladies se fait selon deux modes : récessif ou dominant.

>>> Maladies autosomiques dominantes

Le gène en cause est porté par un des 22 autosomes (chromosomes non sexuels). Un seul allèle muté sur deux suffit pour que l'individu soit malade : myotonie de Steinert, sclérose tubéreuse de Bourneville... Les individus malades sont généralement hétérozygotes pour le gène impliqué ; ils ont un risque sur deux de transmettre l'allèle muté et une chance sur deux de transmettre l'allèle sain à leur descendance.

>>> Maladies autosomiques récessives

Le gène en cause est porté par l'un des 22 autosomes. La présence d'un allèle muté paternel et d'un allèle muté maternel est nécessaire pour que la maladie s'exprime. Chez les individus atteints, les deux copies du gène en cause sont donc mutées : mucoviscidose, amyotrophie spinale, drépanocytose [5]... Ainsi, un couple de conjoints porteurs sains hétérozygotes aura un risque sur quatre d'avoir un enfant atteint.

REVUES GÉNÉRALES

Médecine fœtale

● **Maladies liées au chromosome X**

Chaque individu possède 22 paires d'autosomes et 1 paire de gonosomes XX ou XY (chromosomes sexuels). L'individu masculin est donc hémizygote pour le chromosome X et ne possède qu'un seul exemplaire des gènes de ce chromosome.

Lorsqu'une mère est porteuse d'une mutation génique située sur le chromosome X, la question de sa dominance ou de sa récessivité ne se pose pas chez ses enfants de sexe masculin. N'héritant que d'un seul X, le maternel, ils seront toujours visiblement atteints si celui-ci porte le gène muté. En revanche, le risque de transmission symptomatique aux enfants de sexe féminin ne se pose que si la maladie est dominante. Ces filles seront néanmoins porteuses saines.

La pathologie la plus fréquente lors d'une demande de DPI pour maladie dominante liée à l'X est le syndrome de l'X fragile [6]. Le gène responsable FMR1 (*Fragile X Mental Retardation 1*) contient une séquence polymorphe avec répétition de triplets CGG dans la région 5'UTR (*UnTranslated*). Le nombre de répétitions CGG varie dans l'espèce humaine (habituellement inférieur à 55 répétitions). Les patients symptomatiques présentent plus de 200 répétitions lors d'une mutation complète.

Les hommes sont atteints classiquement d'une triade clinique associant retard mental, dysmorphie faciale et macro-orchidie. Les femmes porteuses de plus de 200 répétitions présentent un phénotype variable, allant de l'absence de symptômes à un retard mental.

Lorsqu'une patiente présente entre 55 et 200 CGG, elle est dite porteuse d'une prémutation, avec une possible insuffisance ovarienne associée ou non à un syndrome neurodégénératif. Cette

insuffisance ovarienne, peut l'amener à consulter pour infertilité.

Il est important de dépister ce type de patientes infertiles car le risque de transmission est malheureusement important. Les répétitions de triplets CGG augmentent lors de la méiose maternelle, ce qui aboutit à une mutation complète à la génération suivante. Le DPI peut donc être proposé aux patientes porteuses d'une mutation complète mais également aux patientes porteuses d'une prémutation.

● **Indications particulières**

>>> **DPI avec typage tissulaire**

Depuis la révision de la loi de bioéthique en 2004, il est possible de sélectionner des embryons selon leurs antigènes d'histocompatibilité tissulaire (HLA) pour qu'ils soient immunologiquement compatibles avec un frère ou une sœur malades nécessitant une greffe de moelle. Une telle compatibilité permet la naissance d'un enfant donneur éventuel de sang de cordon.

Depuis la première expérience de DPI couplant le diagnostic d'une maladie génétique (maladie de Fanconi) à un typage HLA des embryons, d'autres équipes l'ont utilisé pour le transfert d'embryons compatibles avec une fratrie atteinte d'anémie de Fanconi, de thalassémie ou d'adrénoleucodystrophie.

>>> **Maladie à révélation tardive**

Certaines maladies à révélation tardive, telles que les prédispositions génétiques à des cancers (rétinoblastome, syndrome de Von Hippel-Lindau, polyposse colique familiale) ou encore des maladies neurodégénératives (sclérose latérale amyotrophique), peuvent ouvrir la réflexion et le débat éthique concernant le DPI dans ces indications. Leur diagnostic prénatal

est largement discuté et le DPI souvent considéré comme la moins mauvaise solution pour les couples qui refusent d'avoir un enfant atteint.

Dans certains de ces pathologies graves à révélation tardive, les patients ne souhaitent pas connaître leur statut personnel afin de vivre hors du joug d'une symptomatologie ultérieure possible. Cependant ils ne veulent pas transmettre la maladie à leur enfants. L'un des exemples les plus significatifs est la chorée de Huntington (maladie autosomique dominante) pour laquelle il est possible de réaliser un diagnostic préimplantatoire dit "d'exclusion indirect" [8].

L'objectif de ce diagnostic est de transférer uniquement les embryons qui n'ont pas hérité du chromosome 4 du grand-parent atteint. L'inconvénient est que l'on accepte d'éliminer des embryons sans savoir si l'exemplaire du chromosome 4 transmis par le grand-parent malade est réellement porteur de la mutation. Ce type de diagnostic d'exclusion préserve le droit de ne pas savoir pour le couple demandeur, mais entraîne forcément l'élimination à tort d'embryons non atteints.

2- **DPI cytogénétique**

● **Anomalies de structure des chromosomes**

La majorité des indications des DPI cytogénétiques concerne des translocations. On distingue deux types de translocation en fonction des chromosomes impliqués: robertsonienne et réciproque [9].

>>> **Les translocations robertsoniennes** correspondent à la fusion centromérique de deux chromosomes acrocentriques (chromosomes 13, 14, 15, 21 et 22). Les patients porteurs de ce type de translocation ont alors un caryotype comportant 45 chromosomes.

POINTS FORTS

- Le DPI est une alternative au diagnostic anténatal.
- Circonstances de découverte : histoire familiale, bilan d'infertilité, de fausses couches à répétition et d'échec d'implantation.
- Deux types : moléculaire et cytogénétique.
- Prise en charge pluridisciplinaire médicale et biologique.

Lors de la gamétogenèse (notamment au moment de la première division de la méiose), le risque de non disjonction des chromosomes impliqués dans ce remaniement est augmenté. Ce phénomène aboutit à la formation de gamètes disomiques (porteurs d'un chromosome excédentaire) ou nullisomiques (porteurs d'un chromosome en moins), exposant l'embryon à un risque accru de trisomie ou monosomie.

>>> **Les translocations réciproques** correspondent quant à elles à un échange réciproque de segments entre deux chromosomes non homologues. Les patients porteurs de ce type de translocation à l'état équilibré peuvent former des gamètes normaux mais également des gamètes déséquilibrés, avec pour conséquence le développement d'embryons porteurs d'un déséquilibre chromosomique (trisomie partielle et/ou monosomie partielle).

Ces déséquilibres chromosomiques sont néfastes au bon développement embryonnaire et à l'origine de fausses couches spontanées. Cependant, le développement d'un enfant avec des anomalies malformatives et un handicap ne peut être exclu, indiquant de ce fait le diagnostic préimplantatoire.

• **Anomalies du nombre des chromosomes (aneuploïdies)**

Le DPI est aussi appliqué à la recherche des aneuploïdies embryonnaires pour des couples sans anomalie du caryo-

type mais pris en charge en fécondation *in vitro* : notamment lorsque les femmes ont un âge avancé (supérieur à 37 ans), lors d'échecs d'implantation et de fausses couches à répétition. Le DPI est alors utilisé pour le dépistage des aneuploïdies : il a pour objectif d'augmenter le taux de grossesses chez les femmes âgées ou après échec de FIV. Ce type de DPI est largement utilisé dans le monde mais n'est pas autorisé en France [10].

Les demandes de DPI pour dysgonosomies peuvent également prêter à discussion. En effet, une aneuploïdie des gonosomes pose le problème de sa transmission à la descendance. Pour les hommes, le syndrome de Klinefelter (47, XXY), ou la disomie du chromosome Y (47, XYY) sont deux dysgonosomies où les hommes sont infertiles, avec un vécu plus ou moins difficile de cette infertilité et une procréation nécessitant une FIV. Cependant, une demande de DPI dans ce contexte ne paraît pas éligible et d'ailleurs hors du cadre législatif. Du côté féminin, il en est de même pour la triploïdie du chromosome X (47, XXX) ou la monosomie X lorsque la grossesse est autorisée (45, X).

• **Diagnostic du sexe embryonnaire**

Dans certains cas de maladies monogéniques récessives liées à l'X pour lesquelles le diagnostic spécifique par PCR n'est techniquement pas applicable (mutation non identifiée), une

détermination du sexe génotypique de l'embryon peut être proposée. Dans ce cas, seuls les embryons féminins sont transférés, dans la mesure où seuls les embryons masculins sont à risque de développer la pathologie.

L'avantage de cette technique est sa faisabilité pour près de 200 pathologies en l'absence de mutation identifiée. Son inconvénient est la non-implantation de 50 % d'embryons masculins sains.

Quelques exemples de maladies liées à l'X prises en charge dans notre unité avec diagnostic du sexe : myopathie de Duchenne, adrénoleucodystrophie, hydrocéphalie, retard mental.

Conclusion

Le DPI nécessite la mise en place d'une équipe pluridisciplinaire comprenant des gynécologues spécialisés en assistance médicale à la procréation et en médecine anténatale, des généticiens cliniciens et biologistes, des conseillers en génétique, des biologistes de la reproduction ayant une compétence en génétique, des psychologues et sages-femmes, enfin un plateau technique de haut niveau.

Cette équipe pluridisciplinaire est nécessaire pour évaluer l'éligibilité des demandes ainsi que leur faisabilité tant sur le plan gynécologique que génétique. Une fois la demande acceptée, la mise en œuvre du DPI nécessite une importante mobilisation des équipes engagées dans sa réalisation ainsi qu'une coordination médicale parfaite entre les différents intervenants. Elle demande également une très grande disponibilité de la part des couples.

Le taux de réussite du DPI avoisine 30 % de grossesses par transfert d'embryons, il s'agit donc d'une démarche complexe mais dont les enjeux et les résultats sont vecteurs d'espoirs.

REVUES GÉNÉRALES

Médecine fœtale

Bibliographie

1. YOSHIDA A, MIURA K, SHIRAI M. Cytogenetic survey of 1007 infertile males. *Urol Int*, 1997;58:166-176.
2. MESCHÉDE D, LEMCKE B, EXELER JR *et al*. Chromosome abnormalities in 447 couples undergoing intracytoplasmic sperm injection-prevalence, type, sex distribution and reproductive relevance. *Hum. Reprod*, 1998;13, 576-582.
3. CULARD JF, DESGEORGES M, COSTA P *et al*. Analysis of the whole CFTR coding regions and splice junctions in azoospermic men with congenital bilateral aplasia of epididymis or vas deferens. *Hum Genet*, 1994;93:467-470.
4. PORTNOÏ MF, JOYE N, VAN DEN AKKER J *et al*. Karyotypes of 1142 couples with recurrent abortion. *Obstet Gynecol*, 1988;72:31-34.
5. GIRARDET A, ISHMUKHAMETOVA A, WILLEMS M *et al*. Preimplantation genetic diagnosis for cystic fibrosis: the Montpellier center's 10-year experience. *Clin Genet*, 2015;87:124-132.
6. SERMON K, SENECA S, VANDERFAEILLIE A *et al*. Preimplantation diagnosis for fragile X syndrome based on the detection of the non-expanded paternal and maternal CGG. *Prenat Diagn*, 1999;19:1223-1230.
7. STEFFANN J, FRYDMAN N, BURLET P *et al*. Extending preimplantation genetic diagnosis to HLA typing: the Paris experience. *Gynecol Obstet Fertil*, 2005;33:824-827.
8. VAN RIJ MC, DE RADEMAEKER M, MOUTOU C *et al*. BruMaStra PGD working group. Preimplantation genetic diagnosis (PGD) for Huntington's disease: the experience of three European centres. *Eur J Hum Genet*, 2012;20:368-375.
9. MUNNÉ S. Preimplantation genetic diagnosis of numerical and structural chromosome abnormalities. *Reprod Biomed Online*, 2002;4:183-196.
10. GIANAROLI L, MAGLI MC, FERRARETTI AP *et al*. The role of preimplantation diagnosis for aneuploidies. *Reprod Biomed Online*, 2002;4:316.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.