

# Anomalies génétiques

## DPI ou DPN ?

Alexandra Benachi, Frédéric Lamazou, Muriel Flis-Trèves, Nelly  
Frydman, Julie Steffann

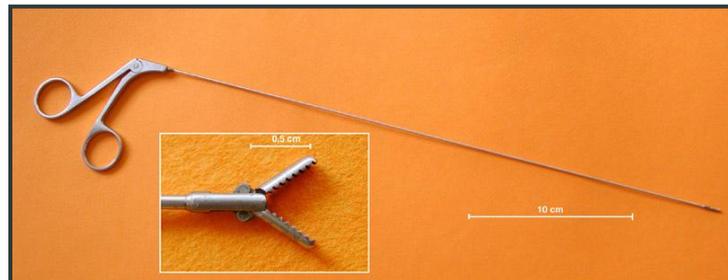
Hôpital Antoine Béclère, Hôpital Necker-Enfants Malades

# Diagnostic prénatal

- Le DPN s'entend des pratiques médicales ayant pour but de détecter in utero chez l'embryon ou chez le foetus une affection d'une particulière gravité
- Centre Pluridisciplinaire Diagnostic Prénatal

# Diagnostic prénatal

- **Balance Bénéfices/Risques**
  - 25 à 50% de risque de transmission versus 1% de FC
- **Quels prélèvements?**
  - Biopsie de trophoblaste (11SA)
  - Amniocentèse (15SA)
- **IMG 1<sup>er</sup> ou 2<sup>ème</sup> T**



# Diagnostic prénatal en France

## • Résumé de l'activité de diagnostic prénatal en 2009

Techniques d'analyse	Laboratoires autorisés	Laboratoires ayant eu une activité en 2009	Fœtus étudiés	Diagnosticos positifs
Cytogénétique	75	69	74 629	3 849
Génétique moléculaire	53	50	2 728	534
Biologie infectieuse	50	47		
Parasitologie seule		0	1 117	105
Virologie seule		23	4 906	160
Parasitologie et virologie		23		
Hématologie	2	0	0	0
Immunologie	3	1	3	0
Biochimie fœtale et marqueurs sériques	100	96		
Maladies héréditaires		5	93	27
Hormonologie		4	102	50
Défaut de fermeture du tube neural		24	10 118	251
Marqueurs sériques		84	660 629 <sup>(a)</sup>	550 <sup>(b)</sup>

(a) Nombre de femmes testées.

(b) Nombre de trisomies 21 diagnostiquées.

## • Évolution des indications des attestations délivrées en vue d'une IMG

	2006	2007	2008	2009
Indications chromosomiques	2 433 (35,8 %)	2 546 (38,3 %)	2 706 (39,4 %)	2 738 (39,2 %)
Indications géniques	379 (5,6 %)	444 (6,7 %)	448 (6,5 %)	377 (5,4 %)
Indications infectieuses	77 (1,1 %)	72 (1,1 %)	67 (1,0 %)	95 (1,4 %)
Malformations ou syndromes malformatifs	2 924 (43,1 %)	2 789 (42 %)	2 990 (43,5 %)	3 013 (43,1 %)
Autres indications fœtales	602 (8,9 %)	621 (9,3 %)	505 (7,3 %)	545 (7,8 %)
Indications maternelles	180 (2,7 %)	170 (2,6 %)	160 (2,3 %)	225 (3,2 %)
Non renseigné	192 (2,8 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
<b>Total</b>	<b>6 787</b>	<b>6 642</b>	<b>6 876</b>	<b>6 993</b>

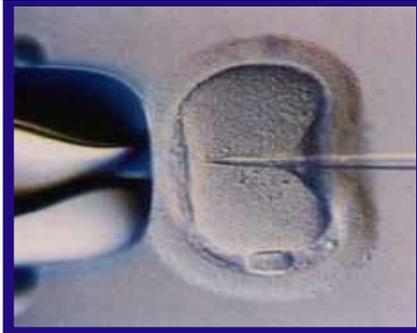
IMG : Interruption médicale de grossesse

# DPI-Réglementation

- Une des modalités du DPN dans le Code de Santé Publique
- Loi n° 94-654 du 29/07/94, révision 2011
  - Forte probabilité de donner naissance à un enfant atteint d'une maladie génétique d'une particulière gravité reconnue comme incurable
  - Anomalies préalablement identifiées chez l'un des parents
  - Consentement
  - Limité à l'affection considérée
  - Établissement autorisé (Agence de la Biomédecine)
- Décret du 24/03/98
  - 3 centres

# LE DIAGNOSTIC PREIMPLANTATOIRE

Stimulation ovarienne,  
ponction et ICSI



35% non biopsié

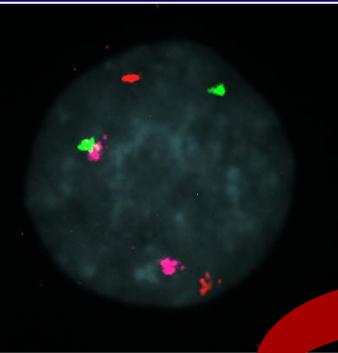
Biopsie embryonnaire J3



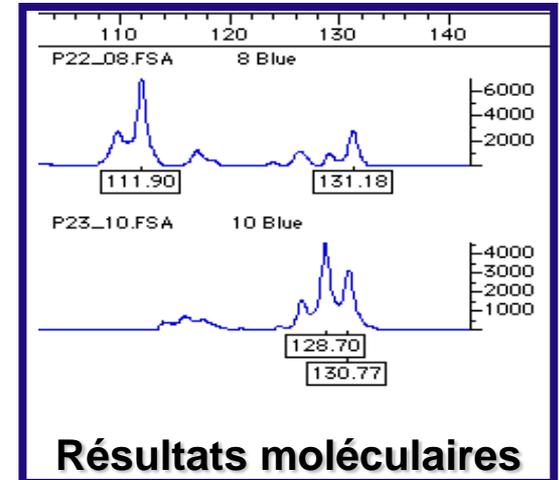
Diagnostic  
24 à 48 heures

15% d'annulation

Transfert à J4/J5 de  
1 à 3 embryons sains

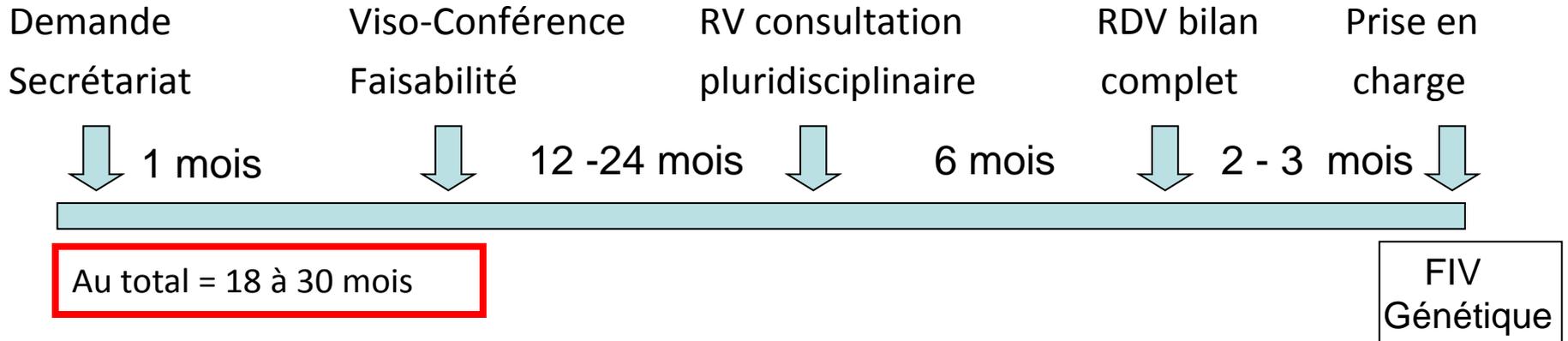


Résultats  
cytogénétiques



30% de grossesse par transfert

# Prise en charge des couples



Délai d'attente entre demande et première stimulation: 2 ans

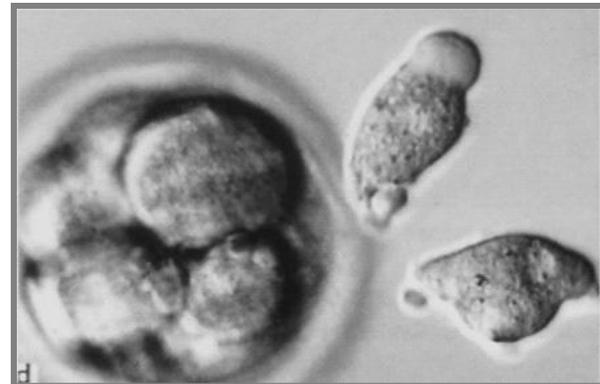
3 tentatives DPI (transferts)

1 à 2 cycles de stimulation par an

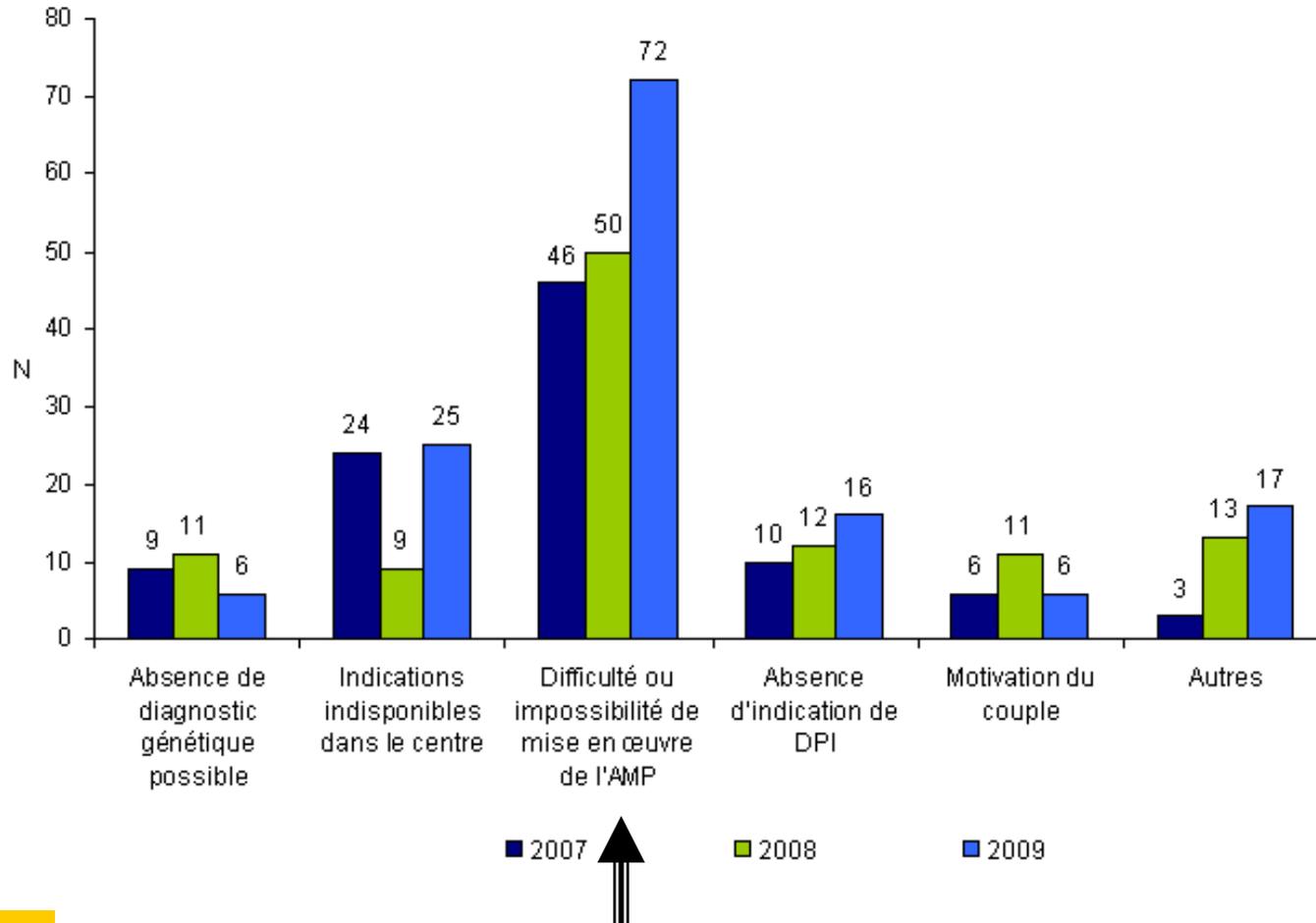
Age inférieur à 36 ans

Bonne réserve ovarienne

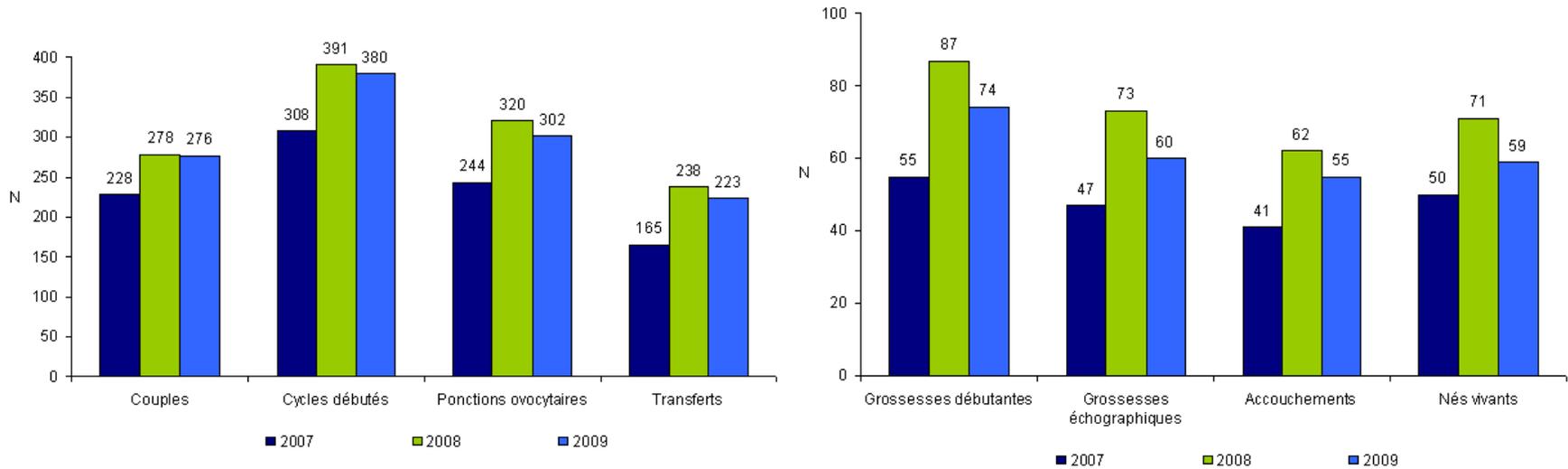
- AMH >1ng/ml
- FSH <10 UI/L
- CFA >10

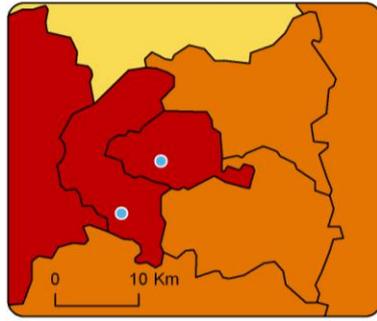


## Evolution des motifs de refus des demandes présentées à la consultation spécialisée au cours de l'année dans le cadre d'un diagnostic biologique sur embryon in vitro

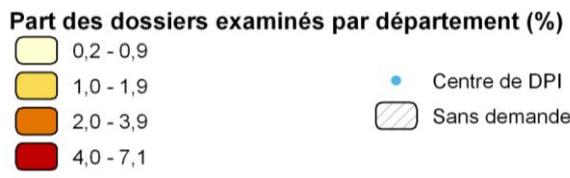
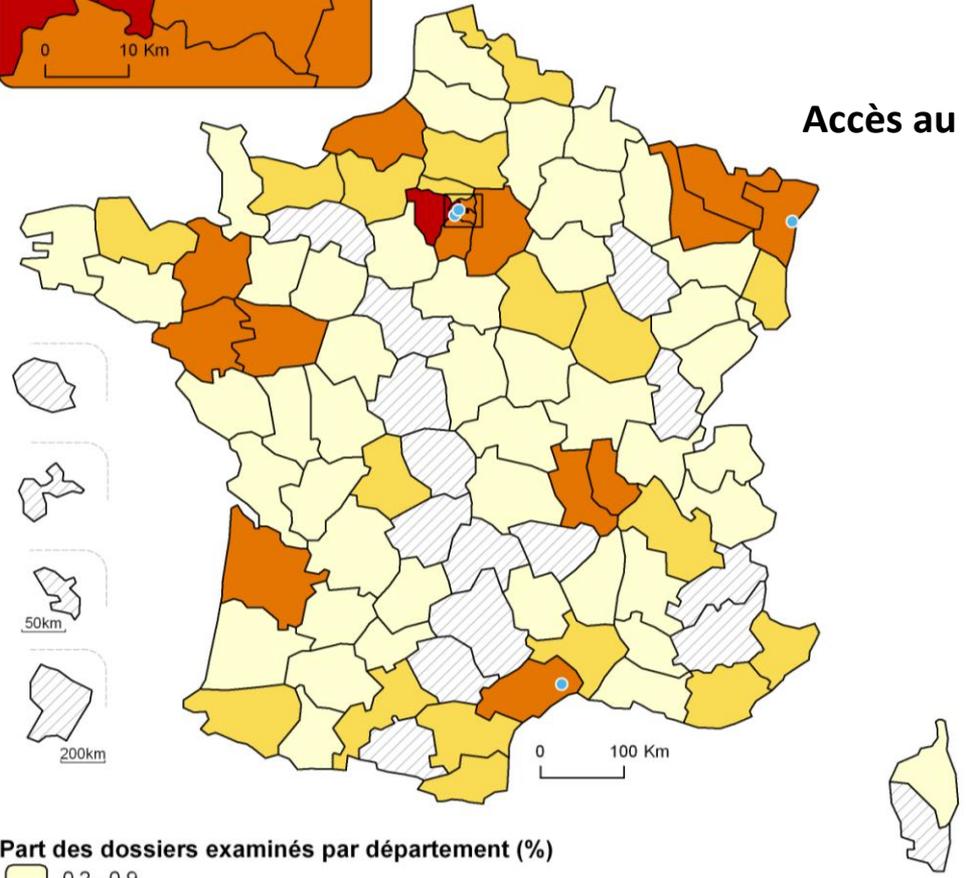


## Tentatives d'AMP pour DPI avec transfert d'embryons immédiats en France de 2007 à 2009





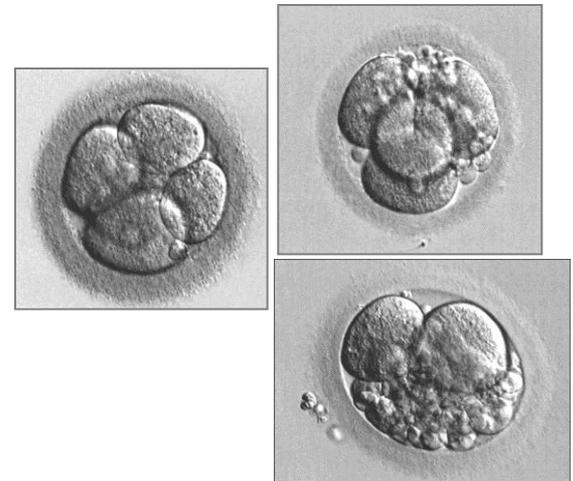
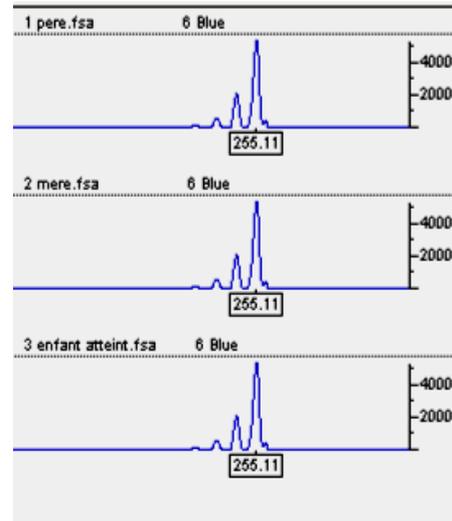
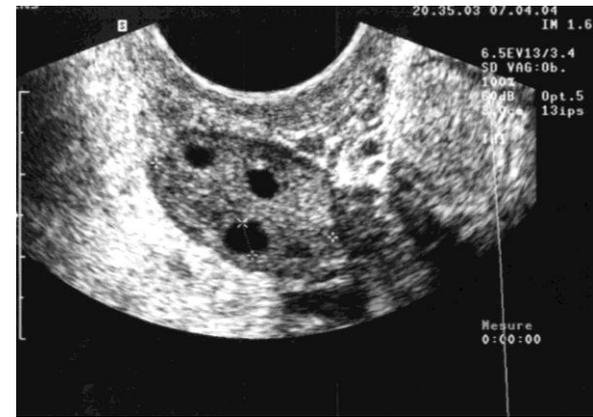
### Accès au DPI en 2009



Source: Agence de la biomédecine

# DPI-Limites

- Réserve ovarienne
- Importance de la qualité embryonnaire
- Manque d' informativité des marqueurs

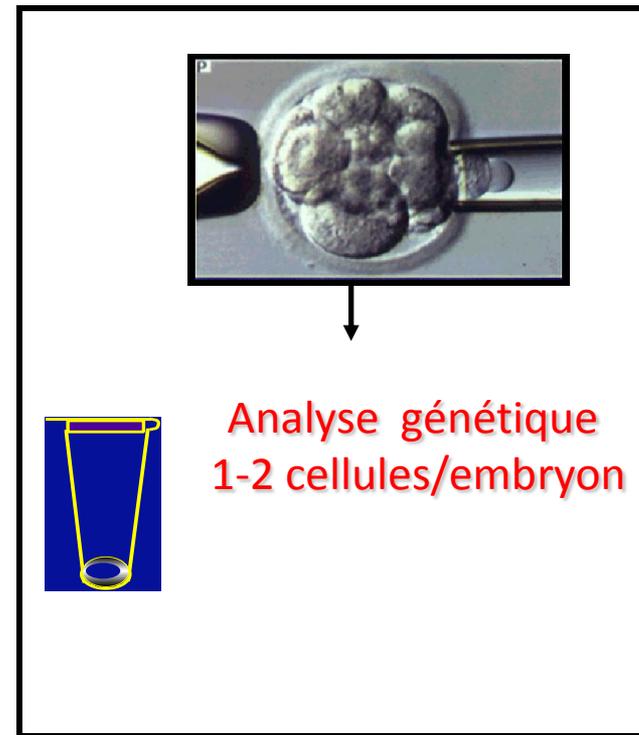
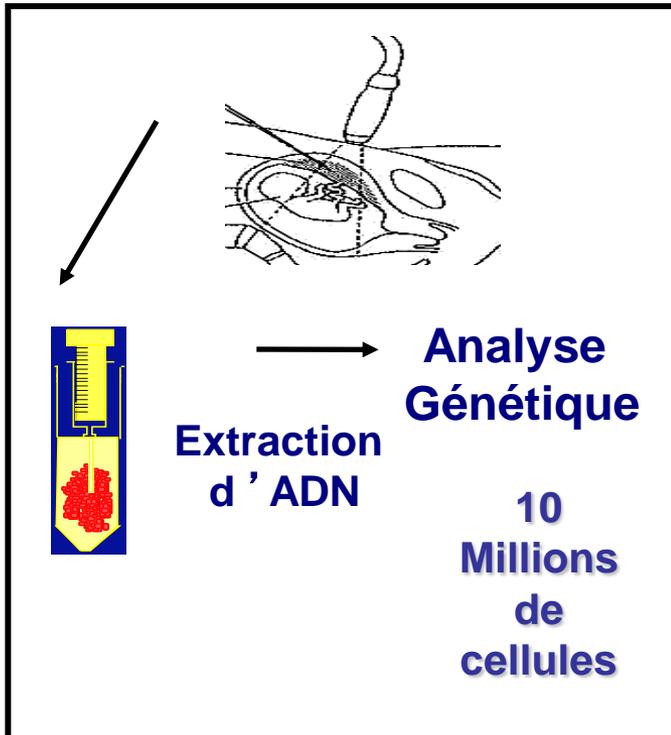


Malade et sain identique

# DPI-Limites

- Peu de matériel disponible

DPN

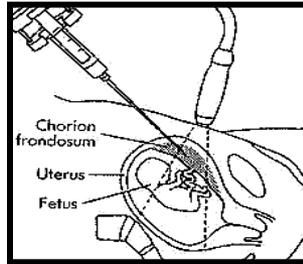


DPI

# DPI-Limites

- Peu de temps pour le diagnostic

**DPN**



**Rendu des résultats en  
une semaine**

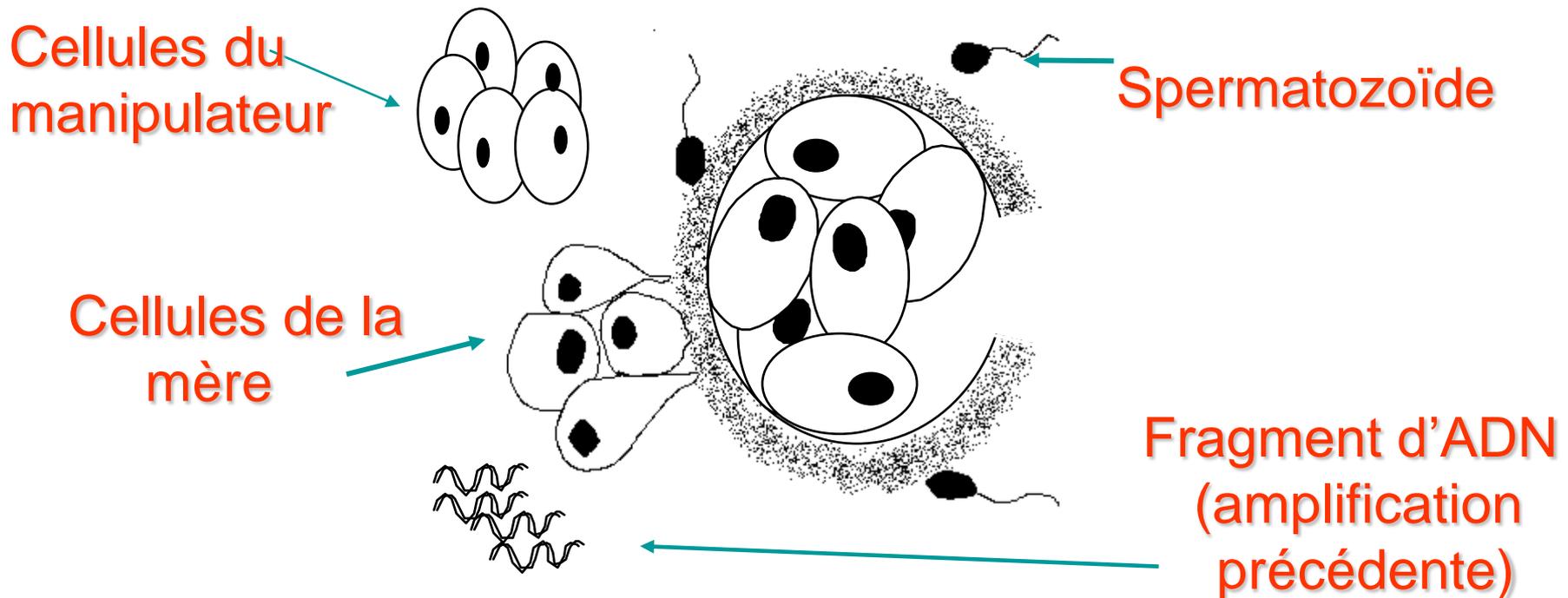


**Rendu des résultats en  
24-48h pour transfert à  
J4**

**DPI**

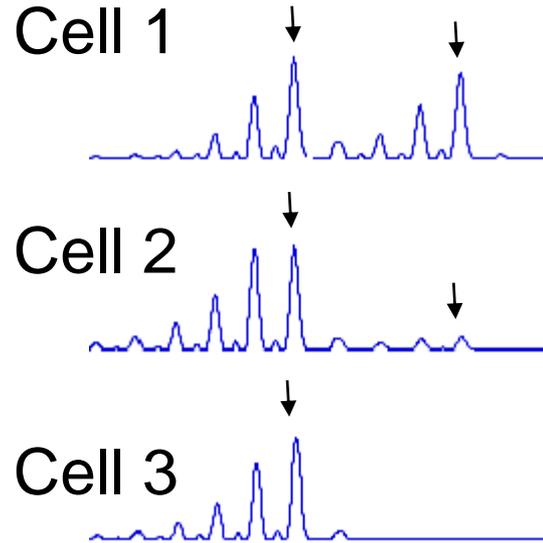
# DPI-Limites

- Risque de complications de la FIV
- Risque de contamination



# DPI-Limites

- Limites techniques



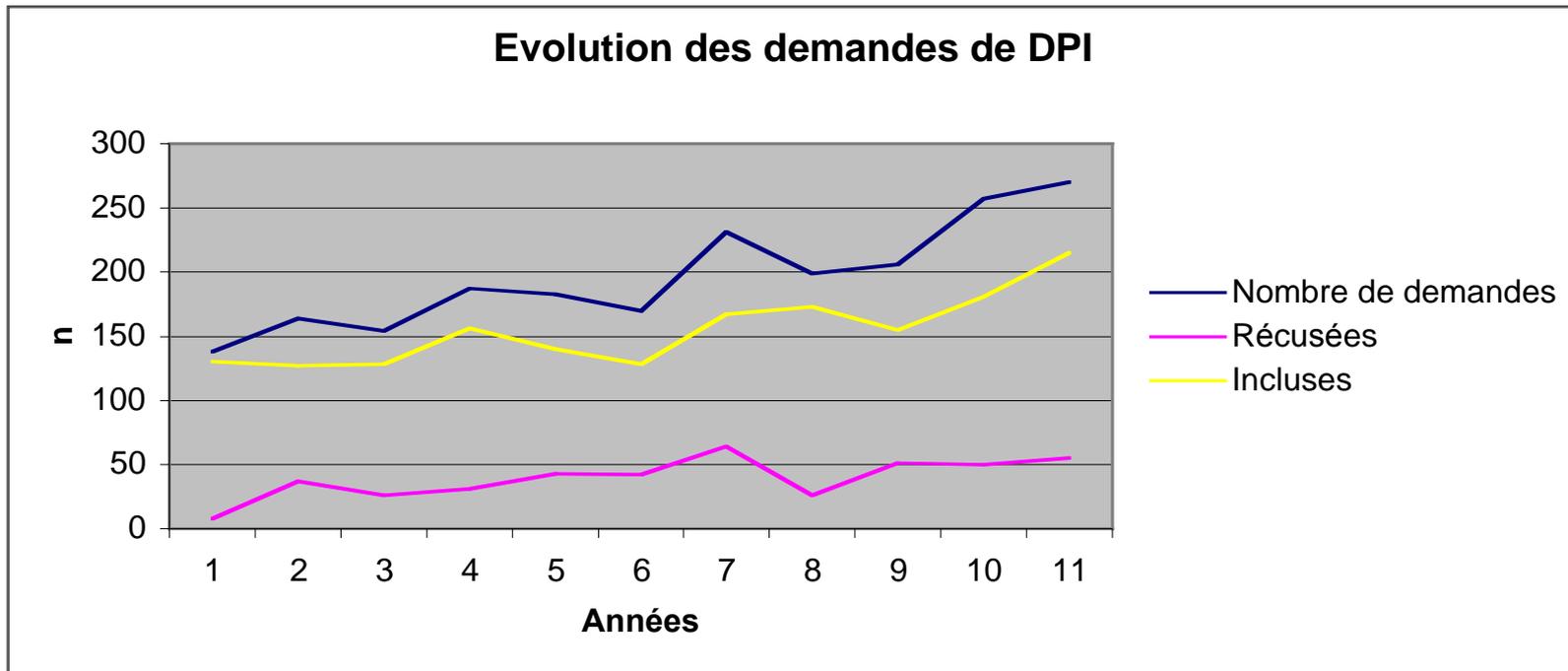
Amplification  
préférentielle

Allèle drop-out

# DPI-Limites

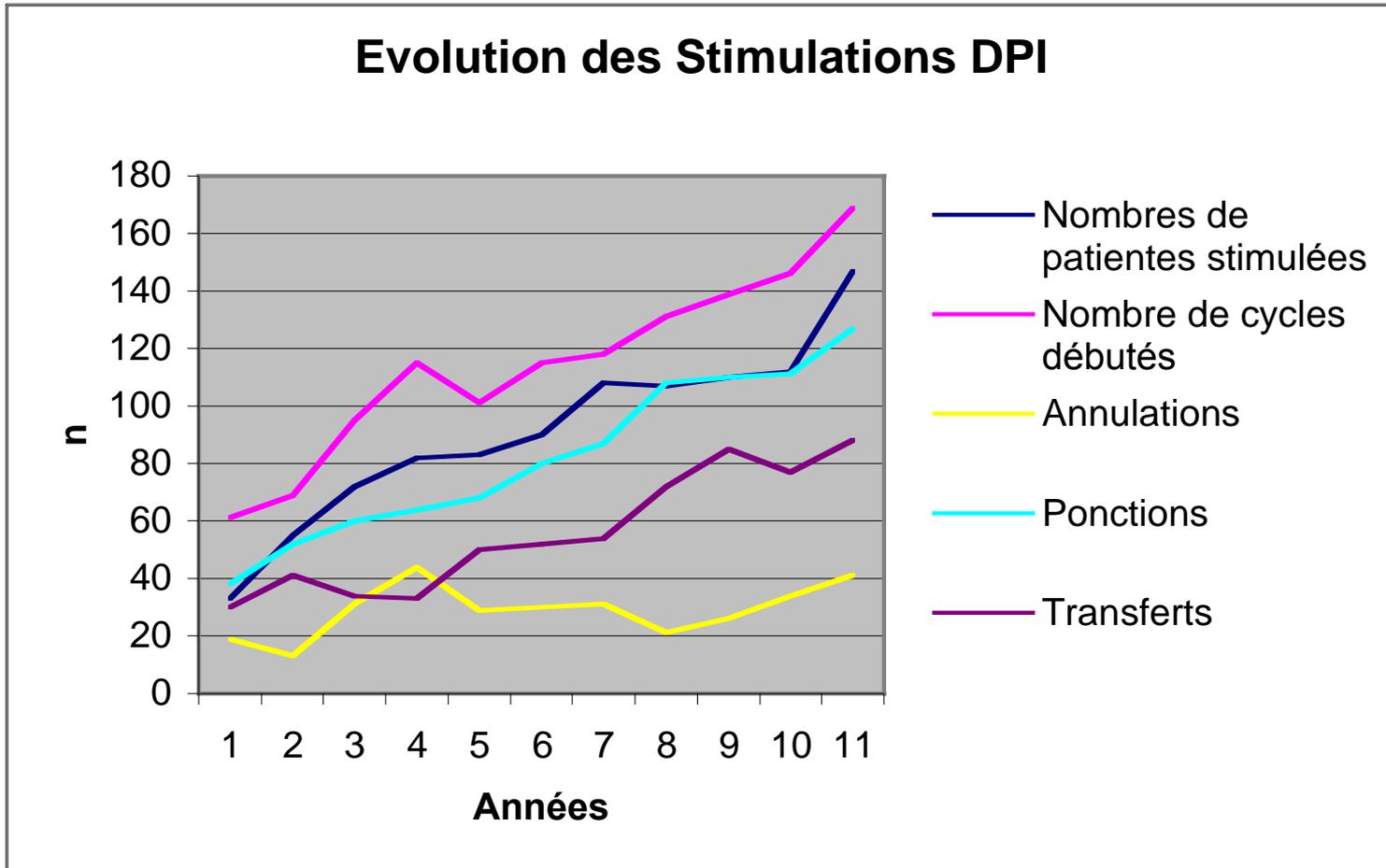
- Risque d' erreur
  - Diagnostic chromosomique 0,9%
  - Diagnostic moléculaire 1%
- Vérification systématique du résultat
  - Par diagnostic prénatal
  - A la naissance (sang de cordon)

# Evolutions DPI



n=2133  
n=433  
n=1700

# Evolutions DPI



# DPI-Résultats

- Variables selon l' anomalie génétique
- Liés à la réponse ovarienne, la qualité embryonnaire et au pourcentage d' embryons atteints
- Toutes indications confondues
  - 18% de cycles annulés
  - 82% de ponctions
  - 75% de biopsies
  - 57 % de transferts
  - 35% de grossesses évolutives par transfert
  - ➔ 17% d'enfants nés

# Centre-Necker-Béclère (2010)

**320 diagnostics pour 55 pathologies différentes  
1642 embryons analysés**

**Liées à l'X 27%**

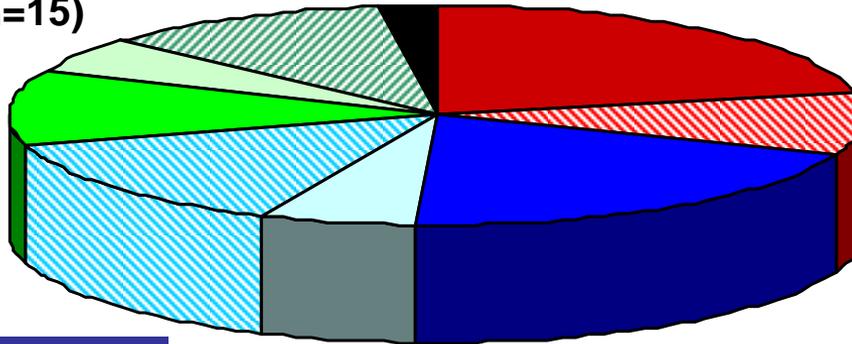
- X-FRAGILE
- Myopathie de Duchenne
- ▨ Autre (n=15)

**Mitochondriales 2%**

(n=5)

**Dominantes 31%**

- Steinert
- ▨ Autre (n=15)



**Récessives 40%**

- Mucoviscidose
- Amyotrophie spinale infantile
- ▨ Autre (n=16)

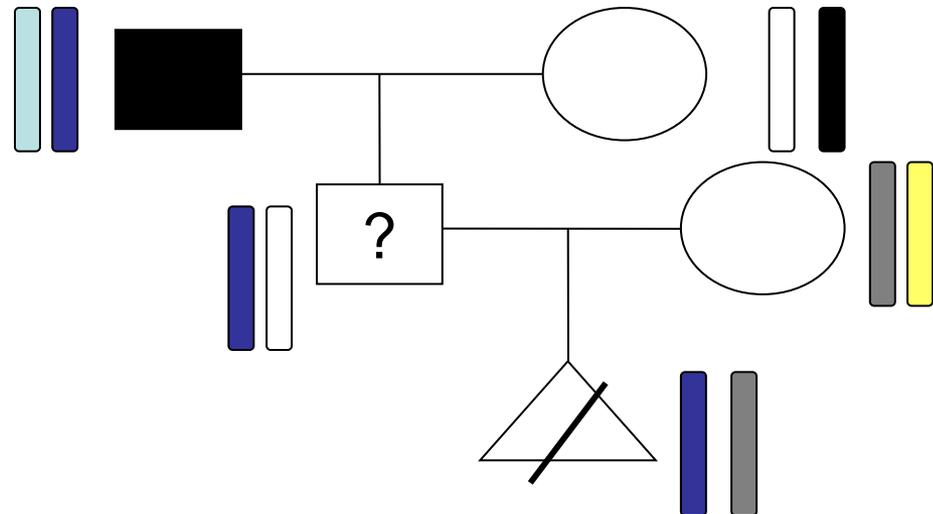
**Mise au point technique  
pour  
72 pathologies différentes**

# DPI - Extension des indications

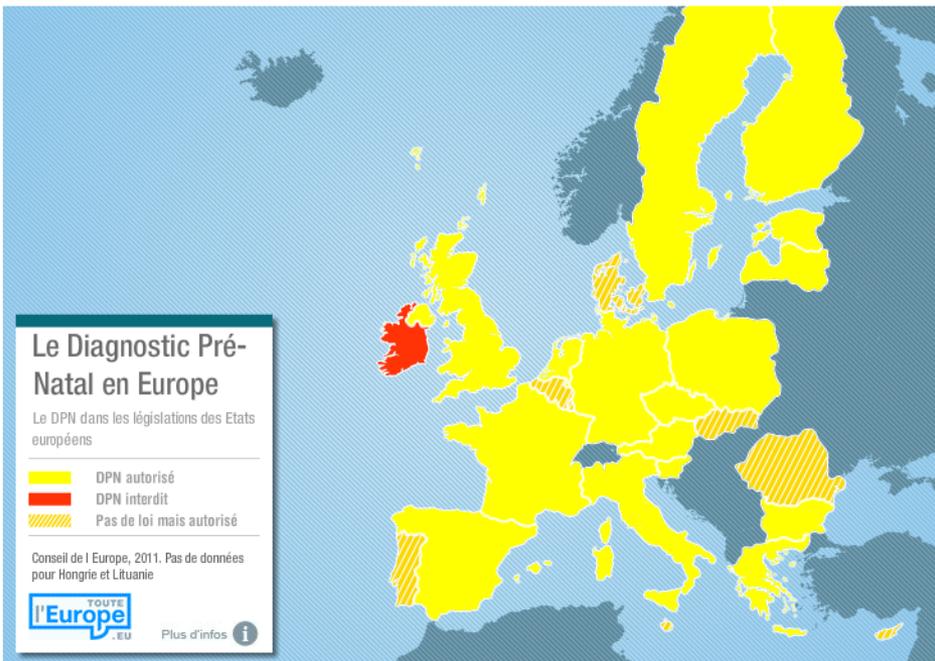
- DPI avec HLA
  - 2006-2010: 12% de demande de typage tissulaire
- DPI pour les pathologies gravement invalidantes à révélation tardive et mettant prématurément en jeu le pronostic vital
  - DPI d'exclusion, droit de ne pas savoir

Chorée de Huntington

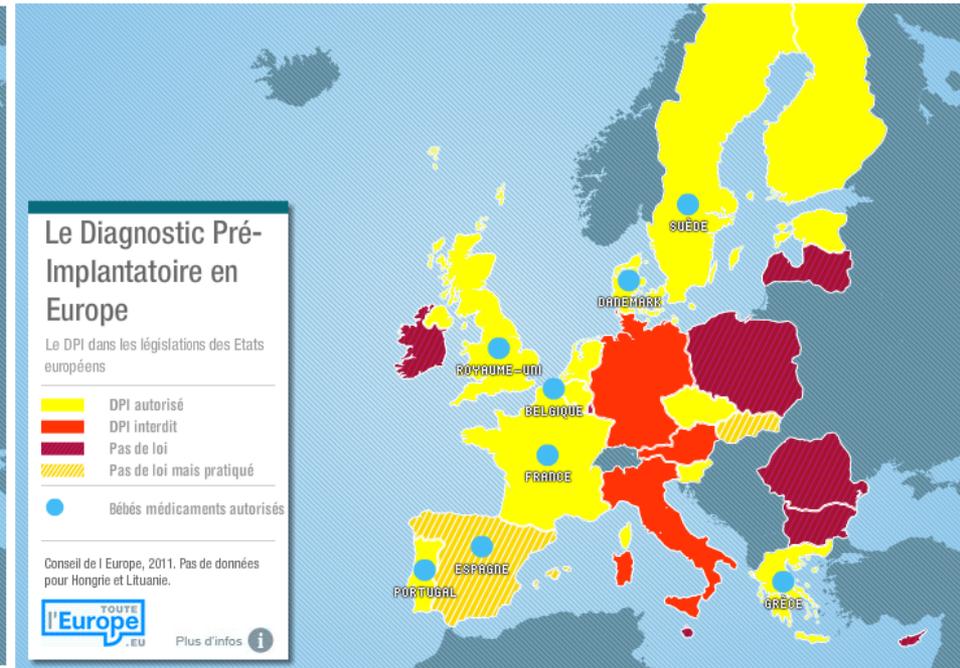
Chromosome 4



# Autorisations DPI-DPN



Autorisé  
 Non règlementé mais autorisé  
 Interdit: Irlande



Autorisé  
 Non règlementé mais autorisé  
 Interdit: Autriche, Italie

**Tableau rassemblant les pratiques du DPI et du DPN dans l'UE :**

<b>Pays</b>	<b>DPI</b>	<b>DPN</b>
Allemagne	<b>Interdit</b>	<b>Autorisé</b>
Autriche	<b>Interdit</b>	<b>Autorisé</b>
Belgique	<b>Autorisé</b>	non-règlementé, mais autorisé
Bulgarie	non-règlementé	<b>Autorisé</b>
Chypre	non-règlementé	non-règlementé, mais autorisé
Danemark	<b>Autorisé</b>	non-règlementé, mais autorisé
Espagne	non-règlementé, mais autorisé	<b>Autorisé *</b>
Estonie	<b>Autorisé</b>	<b>Autorisé</b>
Finlande	<b>Autorisé</b>	<b>Autorisé</b>
France	<b>Autorisé</b>	<b>Autorisé</b>
Grèce	<b>Autorisé</b>	<b>Autorisé</b>
Hongrie	-	-
Irlande	non-règlementé	<b>Interdit **</b>
Italie	<b>Interdit</b>	<b>Autorisé</b>
Lettonie	non-règlementé	<b>Autorisé</b>
Lituanie	-	-
Luxembourg	non-règlementé	non-règlementé, mais autorisé
Malte	non-règlementé	non-règlementé, mais autorisé
Pays-Bas	<b>Autorisé</b>	<b>Autorisé</b>
Pologne	non-règlementé	<b>Autorisé</b>
Portugal	<b>Autorisé</b>	non-règlementé, mais autorisé
Rép. Tchèque	<b>Autorisé</b>	<b>Autorisé</b>
Roumanie	non-règlementé	non-règlementé, mais autorisé
Roy. Uni	<b>Autorisé</b>	<b>Autorisé</b>
Slovaquie	non-règlementé, mais autorisé	non-règlementé, mais autorisé
Slovénie	<b>Autorisé</b>	<b>Autorisé</b>
Suède	<b>Autorisé</b>	<b>Autorisé</b>
Totaux (hors Lituanie et Hongrie)	Tot. autorisé : <b>14 (56%)</b> Tot. interdit : <b>3 (12%)</b> Tot. NR : <b>10 (40%)</b>	Tot. autorisé : <b>24 (96%)</b> Tot. interdit : <b>1 (4%)</b> Tot. NR : <b>8 (32%)</b>

# Indications DPI

- Couple a découvert la pathologie génétique au travers du DPN
  - Lors d' une grossesse
  - Après la naissance d' un enfant (handicap, décès)
- Le CCNE rappelle qu'il n'est nullement nécessaire qu'une femme ait déjà eu à souffrir d'une IMG pour être autorisée à déposer une demande de DPI dès lors que le risque de transmettre une maladie génétique grave et incurable à son enfant est avéré

# Indications DPI

- Couple à risque de transmettre car un des membres du couple est atteint
- Couple à risque de transmettre car un membre de la famille est atteint
  - Connaissance depuis toujours (Parfois signe distinctif familial)
  - Méconnaissance
    - Ignorance, dissimulation
    - Secret de famille
    - Culpabilité, déni

# Vécu psychologique

- **DPN**

- La grossesse est vécue de façon anxiogène
- Investissement affectif de l'enfant suspendu au résultat du DPN
- Si DPN confirme l'affection confrontation des parents au choix de l'IMG
  - Culpabilité meurtrière vis à vis du fœtus et de l'enfant atteint
  - Travail de deuil particulier
  - Difficultés des nouvelles grossesses
  - Trouble de la sexualité

- **DPI**

- Anxiété vis à vis d'un éventuel refus de prise en charge
- Si DPI possible
  - La grossesse est rassurante d'emblée
  - Evite l'IMG
  - Rôle actif du patient
  - Rupture du destin familial, casser la chaîne

# Indications DPI-DPN

- « Le fait que le DPN puisse déboucher sur une interruption tardive de grossesse pose des questions plus aiguës que dans le cas du DPI qui concerne un embryon ex utero de quelques cellules »
- « Inversement, le DPI pose des questions éthiques qui n'ont pas lieu d'être dans le domaine du DPN: la sélection d'embryons et la destruction de ceux qui sont atteints »
- Tout dépend de la religion et des croyances de chacun
- Tout comme la FIV

# Indications DPI-DPN

- Le DPI est-il une forme précoce de DPN?
- Oui, Le DPI est une forme précoce de DPN dans le cas des pathologies génétiques
- Le tri embryonnaire est-il uniquement une alternative à l'IMG?
- Oui, Le tri embryonnaire est une alternative à l'IMG dans le cas des pathologies génétiques

# Indications DPI-DPN

- Statut de l'embryon (*Bertrand Mathieu*)

« Etre provenant de l'humain » et non une personne

- Droit à la dignité
- Considéré comme un organe, mutilation interdite mais on peut retirer un organe malade

- Tous les droits
- Homicide

- Varie en fonction des religions
- Une personne dès l'union de l'ovocyte et du spermatozoïde
- Une personne dès que dans l'utérus (Autorise DPI mais pas DPN)

# Indications DPI-DPN

- Sont elles les mêmes ?
- « Il est essentiel de ne pas accepter l' idée qu' une demande de DPI pourrait être recevable alors qu' elle ne le serait pas pour une IMG » *» Avis 107, CCNE. 2009*
  - Situation difficile, hyperplasie congénitale des surrénales
- Pas de liste

# Indications DPI-DPN

- DPI-DPN , jusqu' où aller?
  - Diagnostic de la T21 lors d'un DPI pour pathologie génétique?
    - Aneuploidie screening: 50% de l'activité mondiale
  - Social sexing: 4% activité mondiale
  - Sélection en fonction de particularités sensorielles
  - Maladies dominantes
    - 25% des demandes en France
    - A expressivité variable
    - A révélation tardive
      - Predisposition au cancer
      - Pathologie neurodégénérative Alzheimer
- Le DPI remplacera-t-il le DPN?

# LE DPI DANS LA FAMA NECKER-BECLERE

## Génétique moléculaire

- P Burlet
- N Gigarel
- A Munnich
- J Steffann

## Cytogénétique

- M Le Lorc' h
- ML Morin
- S Romana
- M Vekemans

## Biologie de la Reproduction

- N Frydman
- L Hesters
- G Tachdjian

## Gynécologie Obstétrique

- A Benachi
- V Kerbrat
- F Lamazou
- M Flis Trèves
- R Frydman

**Hôpital Necker-Enfants  
Malades**

**Hôpital Antoine  
Béclère**