

Diagnostic génétique préimplantatoire

Auteurs: Inge Liebaers, Martine De Rycke, Catherine Staessen, Hilde Van de Velde, Willem Verpoest, Josiane Van der Elst, Maryse Bonduelle, Paul Devroey.

UZ Brussel

Introduction

Le diagnostic génétique préimplantatoire ou DPI désigne une procédure consistant à détecter une maladie ou une anomalie congénitale dans un embryon obtenu par fécondation in vitro (FIV). Il s'agit chaque fois d'une détection très ciblée d'une anomalie bien déterminée, pratiquée chez des personnes qui présentent un risque élevé de transmettre leur affection à leurs enfants. Les maladies congénitales, qui résultent d'une erreur ou d'une mutation au niveau d'un seul gène ou d'une anomalie d'un seul chromosome, sont assez rares. Pourtant, si elles sont présentes dans une famille, la probabilité qu'elles se répètent est souvent élevée. Etant donné que, pour bon nombre de ces affections, il n'existe pas de traitement ou pas de traitement efficace, les futurs parents choisissent souvent d'éviter la maladie chez un futur enfant. Les personnes qui se posent des questions concernant les maladies congénitales peuvent s'adresser à l'un des huit Centres Belges de Médecine Génétique. Elles peuvent y obtenir des informations concernant l'évolution de la maladie, les possibilités de traitement ou d'accompagnement, les risques de répétition et les possibilités d'éviter de transmettre l'affection, telles que le renoncement à avoir ses propres enfants, la détection de la maladie pendant la grossesse ou également, depuis peu, le DPI.

Le DPI a été utilisé pour la première fois en 1990, au Royaume-Uni. Pour pouvoir proposer un DPI, il faut disposer d'embryons obtenus par fécondation in vitro, d'un micromanipulateur pour pratiquer une embryobiopsie, des connaissances et de la technique nécessaires pour détecter l'erreur génétique dans une cellule.

Le Centre de Génétique Médicale et le Centre de Médecine Reproductive de l'UZ Brussel ont réuni leur expertise, et le premier bébé DPI est né en Belgique en 1993. Au jour d'aujourd'hui, sur un total de 5000 bébés nés dans le monde grâce au DPI, 500 sont nés à Bruxelles. Au fil des ans, de nombreux centres de DPI sont venus s'ajouter aux centres existants dans le monde entier. Néanmoins, seuls quelques-uns de ces centres ont, comme le nôtre, acquis une solide expertise et proposent un DPI pour de nombreuses maladies génétiques différentes.

Procédure

Le DPI est une procédure complexe, tant pour les couples qui souhaitent avoir un enfant que pour l'équipe pluridisciplinaire de DPI. C'est aussi une procédure onéreuse.

Lorsque des personnes demandent un DPI, un entretien d'accueil a tout d'abord lieu au Centre de Génétique Médicale. Il s'agit de savoir si l'indication est correcte et acceptable, et si un DPI est possible. La procédure est expliquée et discutée, en mettant l'accent sur la complexité du traitement, les chances de succès relativement faibles, le risque, certes faible, de diagnostic erroné, l'intérêt d'une éventuelle étude scientifique sur les embryons ainsi que l'examen de suivi des bébés nés après un DPI. L'étape suivante est un entretien avec le Centre de Médecine Reproductive où l'on enregistre les antécédents en matière de reproduction et où l'on explique la procédure de fécondation in vitro. Si, après cette phase d'information, les personnes optent pour un DPI, on procède aux examens préliminaires nécessaires. Au cours des

15 dernières années, de nombreux tests de type PCR ou FISH de DPI qui permettent de détecter une erreur dans une seule cellule, ont été mis au point à l'UZ Brussel. Un tel développement prend facilement 6 mois.

Le traitement comportant un DPI proprement dit dure environ 6 semaines. La future mère reçoit un traitement hormonal d'environ 5 semaines. Sous anesthésie locale et contrôle échographique, on ponctionne les ovaires par voie vaginale à l'aide d'une longue aiguille et on prélève en moyenne 10 ovules matures que l'on recueille dans une coupe. Nous demandons au partenaire un échantillon de sperme.

Figure 1:

Biopsie d'un embryon à 8 cellules le jour 3



biopsie

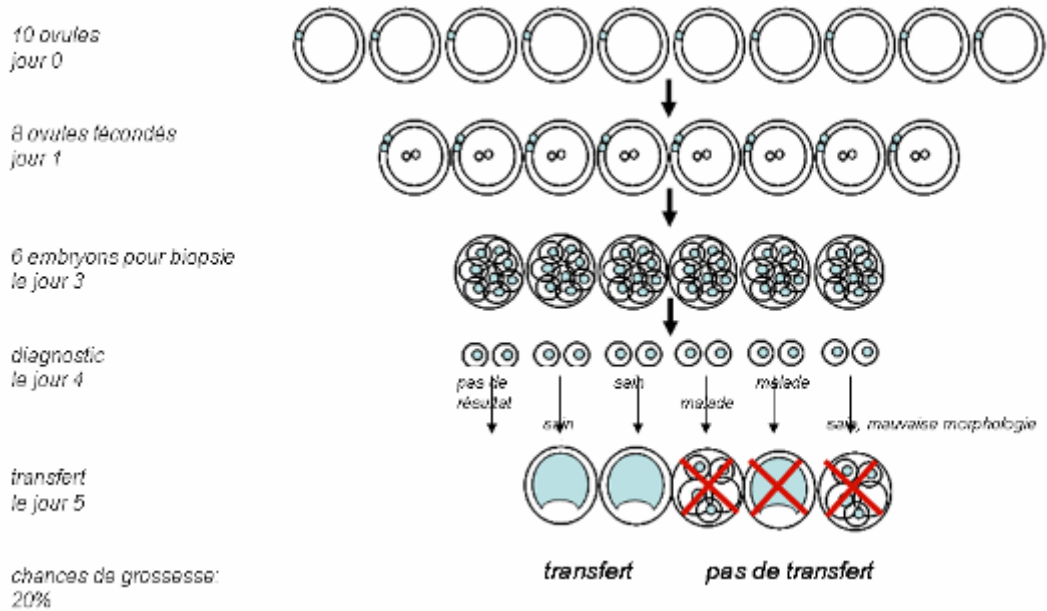


deux blastomères

Le jour 0, les ovules sont inséminés par injection intracytoplasmique de sperme ou ICSI. Environ 7 ovules sur 10 seront fécondés, et 5 embryons sur 7 continueront à se développer pour atteindre le stade huit cellules le jour 3. C'est alors qu'est pratiquée l'embryobiopsie où 1 ou 2 cellules, appelées blastomères, sont prélevées sur chaque embryon (Figure 1). Une analyse génétique est réalisée sur ces cellules, tandis que les embryons continuent à se développer dans une étuve à culture à 37°C. Le jour 5, les embryons ont atteint le stade blastocytes, et nous savons quels embryons sont pour ainsi dire 'sains' et lesquels sont 'malades'. Un ou deux embryons 'sains' seront replacés dans l'utérus. Deux semaines plus tard, la patiente saura si l'embryon s'est nidifié si un premier test de grossesse s'avère positif et, après l'absence de règles, une grossesse débutante est un fait. Si, après 6 à 7 semaines, l'échographie confirme la grossesse, il y a beaucoup de chances qu'un bébé vienne au monde quelques mois plus tard. Pour 20% des traitements comportant un DPI, il en sera ainsi (Figure 2). Notre plus vieux bébé a aujourd'hui 13 ans.

Figure 2:

Résumé de la procédure de DPI



Etant donné, d'une part, l'histoire souvent longue et pénible de ces couples et leur désir important d'avoir un enfant et, d'autre part, la complexité du traitement, tout ne se déroule pas toujours aussi bien. Le temps d'attente peut être long ou sembler long. Le traitement hormonal est parfois difficile à supporter. Il n'est pas toujours certain qu'une grossesse se produise immédiatement. Parfois, l'intervention ne réussit jamais. Il peut se produire une fausse couche. On peut, dans des cas exceptionnels, constater une erreur de diagnostic lors d'un diagnostic prénatal de contrôle. Des complications peuvent survenir, comme lors de toute grossesse. Pourtant, le DPI s'est forgé une place comme option pour voir se réaliser un désir d'enfant chez les couples à haut risque. Les personnes qui optent pour un DPI, sont surtout celles qui éprouvent des difficultés avec l'interruption d'une grossesse ou qui, en plus de leur problème génétique, sont aussi infertiles. Par ailleurs, il existe encore des pays, tels que l'Allemagne, l'Autriche, l'Irlande, où le DPI est interdit. En Italie, où le DPI était largement disponible, la nouvelle loi relative à la médecine reproductive a rendu le DPI impossible. De ce fait, de nombreux couples viennent de partout à l'UZ Brussel pour un traitement comportant un DPI. Ils viennent également pour un DPI avec typage HLA pour avoir un enfant 'en bonne santé' qui peut en outre servir de donneur de cellules souches pour un frère ou une sœur gravement malade. Les chances de succès lors de traitement de ce type sont cependant très faibles. Il s'avère en effet que seuls 3 embryons sur 16 seront à la fois 'sains' et HLA compatibles. Cela signifie que, pour trouver un tel embryon et pour pouvoir le réimplanter, plusieurs traitements seront souvent nécessaires. Les chances de succès sont de 10% par traitement, c'est-à-dire d'une chance sur 10. Si une grossesse intervient alors, il faut attendre la naissance du bébé avant de pouvoir prélever des cellules souches, soit du sang du cordon à la naissance, soit, plus tard, du sang ou de la moelle osseuse. Ces cellules doivent ensuite être administrées à l'enfant malade, qui doit accepter ces cellules. Heureusement, cette intervention réussit chez 80 à 90% des enfants et ceux-ci sont alors guéris. Sur 100 demandes, il y a jusqu'à présent une vingtaine de couples qui ont opté pour cette forme de DPI. Six enfants

sont nés. Dans une famille, la transplantation a aussi eu lieu, avec succès. L'examen de suivi est dans ce cas encore plus indiqué que lors d'un 'simple' DPI. Il est non seulement important de savoir comment se comportent les enfants nés après un DPI, mais aussi comment vont les familles, et plus particulièrement les donneurs et les receveurs, après un certain temps.

De nouvelles technologies permettront peut-être de poser plus efficacement des diagnostics génétiques sur une seule cellule. On peut aussi s'attendre à des améliorations sur le plan des chances de grossesse après FIV/ICSI avec réimplantation d'embryons frais et/ou congelés ayant ou non subi des tests pour les anomalies chromosomiques. Il y aura de moins en moins de naissances multiples du fait des directives belges relatives au nombre d'embryons à réimplanter par traitement. Il faudra probablement encore attendre assez longtemps avant que les maladies génétiques ne puissent vraiment être traitées par thérapie génique ou par d'autres formes de thérapie. D'ici là, le DPI restera une option pour les familles concernées. Ces familles reçoivent des conseils dans tous les Centres de Génétique Médicale. Le DPI continue à se développer progressivement dans ces centres, en collaboration, évidemment, avec les Centres de Médecine Reproductive.

Références

Baetens P, Van de Velde H, Camus M, Pennings G, Van Steirteghem A, Devroey P, Liebaers I (2005) HLA-matched embryos selected for siblings requiring haematopoietic stem cell transplantation: a psychological perspective. *Reprod Biomed Online* 10(2): 154-63.

Pennings G, Schots R, Liebaers I (2002) Ethical considerations on preimplantation genetic diagnosis for HLA typing to match a future child as a donor of haemopoietic stem cells to a sibling. *Hum Reprod* 17(3): 534-8.

Sermon K, Van Steirteghem A, Liebaers I (2004) Preimplantation genetic diagnosis. *Lancet* 15;363(9421): 1633-41.

Spits C, Le Caignec C, De Rycke M, Van Haute L, Van Steirteghem A, Liebaers I, Sermon K (2006) Whole-genome multiple displacement amplification from single cells. *Nat Protoc.* 1(4): 1965-70.

Van de Velde H, Georgiou I, De Rycke M, Schots R, Sermon K, Lissens W, Devroey P, Van Steirteghem A, Liebaers I (2004) Novel universal approach for preimplantation genetic diagnosis of beta-thalassaemia in combination with HLA matching of embryos. *Hum Reprod* 19(3): 700-8.