

# **MALADIE DE HUNTINGTON ET DIAGNOSTIC GENETIQUE PREIMPLANTATOIRE**

Dr Céline MOUTOU, Pr Stéphane VIVILLE

## **Qu'est-ce que le diagnostic préimplantatoire ?**

Le diagnostic génétique pré-implantatoire (DPI) s'adresse à des couples présentant une forte probabilité de transmettre une maladie génétique d'une particulière gravité à ses enfants. C'est une alternative au diagnostic prénatal (DPN) qui permet de détecter une anomalie génétique avant l'implantation de l'embryon. Il consiste à réaliser une analyse génétique sur des embryons humains obtenus par fécondation in vitro (FIV). A l'issue de cette analyse, seuls les embryons sains ou porteurs sains sont transférés.

## **Quel est l'intérêt du diagnostic préimplantatoire par rapport au diagnostic prénatal ?**

L'avantage majeur du DPI est de permettre à ces couples de débiter une grossesse sans être confrontés à l'attente des résultats des méthodes plus conventionnelles telles que l'amniocentèse ou la choriocentèse puis à la difficile décision de l'interrompre en cas d'atteinte foetale.

## **En quoi consiste le diagnostic préimplantatoire ?**

Le DPI implique une stimulation ovarienne et une fécondation *in vitro* (FIV), ce qui permet d'obtenir plusieurs embryons. Au troisième jour après la fécondation, au stade de huit cellules, est réalisée la biopsie embryonnaire. Elle consiste à prélever une ou deux cellules (appelées blastomères). Des recherches menées chez la souris et chez l'homme ont montré qu'un tel prélèvement n'affecte pas les capacités de développement de l'embryon. L'analyse est ensuite réalisée indépendamment sur chaque blastomère. Seuls les embryons non atteints de la maladie peuvent être transférés le lendemain dans l'utérus de la femme.

### **Quelles sont les possibilités de diagnostic préimplantatoire dans le cadre de la maladie de Huntington ?**

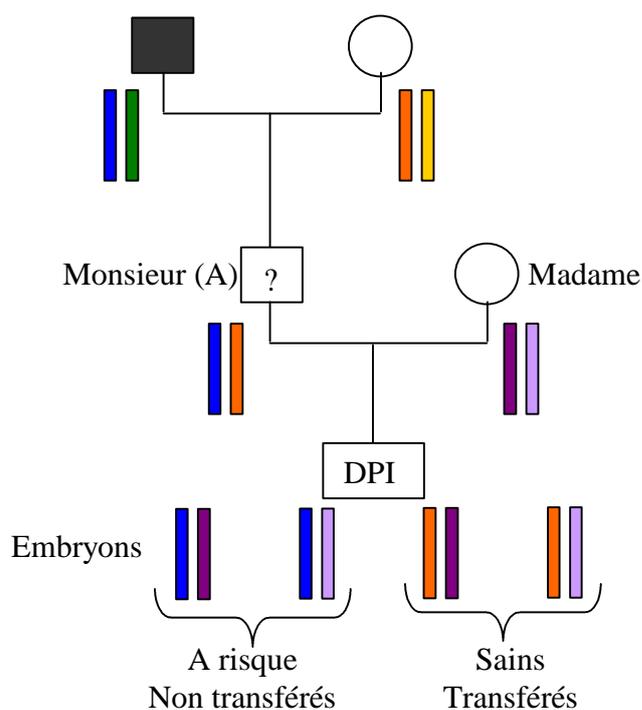
Le DPI peut être proposé lorsque le membre à risque a réalisé un test présymptomatique ou lorsque ce dernier ne souhaite pas connaître son statut.

### **Que recherche-t-on lorsque le membre à risque est porteur de la mutation ?**

Dans le cas où la personne à risque a réalisé un test présymptomatique et se sait porteuse de la mutation, le DPI consiste à rechercher directement cette mutation sur les embryons obtenus après fécondation in vitro. Les embryons porteurs de la mutation sont considérés comme atteints et ne sont pas transférés. Les embryons sains sont transférés dans l'utérus de la femme le lendemain de l'analyse.

### **Que recherche-t-on lorsque le membre à risque n'a pas réalisé de test présymptomatique ?**

Dans le cas où la personne à risque refuse de connaître son statut, le DPI va permettre d'initier une grossesse tout en respectant ce droit de ne pas savoir. L'approche est alors différente puisqu'on ne va jamais rechercher la mutation ni chez la personne à risque, ni chez les embryons. On parle de DPI d'exclusion. Le DPI consiste en effet à réaliser une étude familiale de la région IT15 afin de déterminer l'origine des chromosomes 4 des embryons. Seuls les embryons qui n'auront pas hérité d'un chromosome 4 du futur grand-parent atteint seront transférés (voir schéma).



#### Principe du DPI d'exclusion :

Dans ce couple, le père de Monsieur (A) est atteint. Monsieur (A) ne veut pas connaître son statut et n'a donc pas réalisé de test présymptomatique.

L'analyse familiale permet de déterminer que le mari (A) a reçu le chromosome 4 **bleu** de son père et le chromosome 4 **orange** de sa mère. Dans la mesure où la mutation n'est jamais recherchée directement, on ne sait à aucun moment si la mutation est sur ce chromosome 4 **bleu** ou sur le chromosome 4 **vert** (qui n'a pas été transmis).

Chaque embryon recevant un chromosome 4 de son père et un de sa mère, quatre combinaisons sont possibles pour les embryons lors du DPI. Dans 50% des embryons, c'est le chromosome 4 **bleu** du grand-père atteint qui a été transmis. Ces embryons ne sont pas transférés. Tous les embryons qui ont reçu le chromosome 4 **orange** de la grand-mère ne sont pas porteur de la mutation et peuvent être transférés.

### Quels sont les chances de grossesse ?

Les chances de grossesses après DPI sont de l'ordre de 20 à 25% par tentative en cas de transfert d'embryons. Un même couple devra parfois réaliser plusieurs cycles avant d'obtenir une grossesse. Plus la femme est jeune, meilleures sont les chances de réussite.

### **Le DPI est-il fiable à 100%**

Les techniques de biologie moléculaire appliquées à une seule cellule (soit environ 20000 fois moins de matériel que lors d'un diagnostic prénatal) sont extrêmement lourdes et ont une fiabilité de 95% à 99%. C'est pourquoi, en fonction du test utilisé, de la qualité des résultats et des embryons, il peut être conseillé de réaliser un diagnostic prénatal suite à un DPI afin de confirmer le diagnostic. Il reste donc un risque très faible de faux diagnostic.

Rappelons enfin que, conformément à la législation, les analyses réalisées sont restreintes à la pathologie génétique concernée, ici la maladie de Huntington. Par conséquent, on ne peut pas exclure que le fœtus ou l'enfant souffre d'une autre pathologie telle qu'une trisomie 21 par exemple.

### **Un centre de DPI peut-il refuser une demande ?**

Le diagnostic préimplantatoire nécessitant une fécondation in vitro, il peut être refusé en cas de contre-indication à la FIV. C'est pourquoi, la prise en charge est pluridisciplinaire et fait intervenir un gynécologue qui prescrit un bilan préalable à l'assistance médicale à la procréation. Par ailleurs, les chances de grossesse après FIV diminuent avec l'âge de la femme (20 à 25 % avant 35 ans, environ 15% jusqu'à 40 ans, puis chute des taux après 40 ans). C'est pourquoi, le DPI peut être refusé pour raison d'âge.

### **Quels sont les délais ?**

Les délais entre le premier contact et la première tentative de DPI sont variables (de 6 mois jusqu'à 2 ans). Ils dépendront de l'activité du centre et des cycles déjà programmés mais également de l'avancée du dossier du couple sur le plan génétique et assistance médicale à la procréation. Dans le cadre de la maladie de Huntington, le délai d'attente moyen est de 12 mois.

### Quelles sont les étapes de la prise en charge ?

Dans la plupart des cas, le premier contact se fait soit par le couple lui-même, soit par son généticien. Un premier rendez-vous est programmé entre le couple et l'équipe du DPI. Les informations qui y seront données concernent à la fois la procédure de DPI proprement dite et la fécondation in vitro. Un soutien psychologique peut y être proposé. Pour compléter le dossier et s'assurer de la possibilité de prise en charge, un bilan pré-FIV et des analyses moléculaires sont nécessaires. Des prélèvements sanguins sont alors prescrits aux deux membres du couple, voire à certains de leurs apparentés, pour vérifier que la technique de diagnostic est utilisable pour le couple en question. Il est souvent demandé au couple de se rapprocher de son généticien en vue d'un conseil génétique adapté au DPI. Si les bilans sont favorables, et si le couple maintient sa demande, le premier cycle peut être programmé.

### Où puis-je m'adresser pour bénéficier d'un diagnostic préimplantatoire pour la maladie de Huntington?

En France, trois centres ont obtenu l'agrément ministériel pour pratiquer le DPI (Montpellier – Hôpital Arnaud de Villeneuve, Strasbourg – CHRU, et Paris – Hôpital Bécclère à Clamart associé à l'Hôpital Nécker-enfants malades). Deux d'entre eux proposent des DPI pour la maladie de Huntington : Strasbourg et Montpellier. Pour toute information complémentaire vous pouvez contacter :

<p>A Strasbourg :</p> <p>Professeur Stéphane VIVILLE Service de Biologie de la Reproduction SIHCUS-CMCO 19, rue Louis Pasteur 67300 Schiltigheim France</p> <p>Tel 03 88 62 82 80 Fax 03 88 62 82 79 e-mail : stephane.viville@chru-strasbourg.fr</p>	<p>A Montpellier :</p> <p>Docteur Tal ANAHORY Diagnostic pré-implantatoire CHU Arnaud de Villeneuve 371 av du Doyen Gaston Giraud 34295 Montpellier Cedex 5 France</p> <p>Tel : 04 67 33 64 04 Fax : 04 67 33 62 90 e-mail : t-anahory@chu-montpellier.fr</p>
---	---

