

# **Diagnostic prénatal, Diagnostic préimplantatoire et maladies génétiques**

**Dominique Stoppa-Lyonnet  
Institut Curie et Université Paris Descartes**

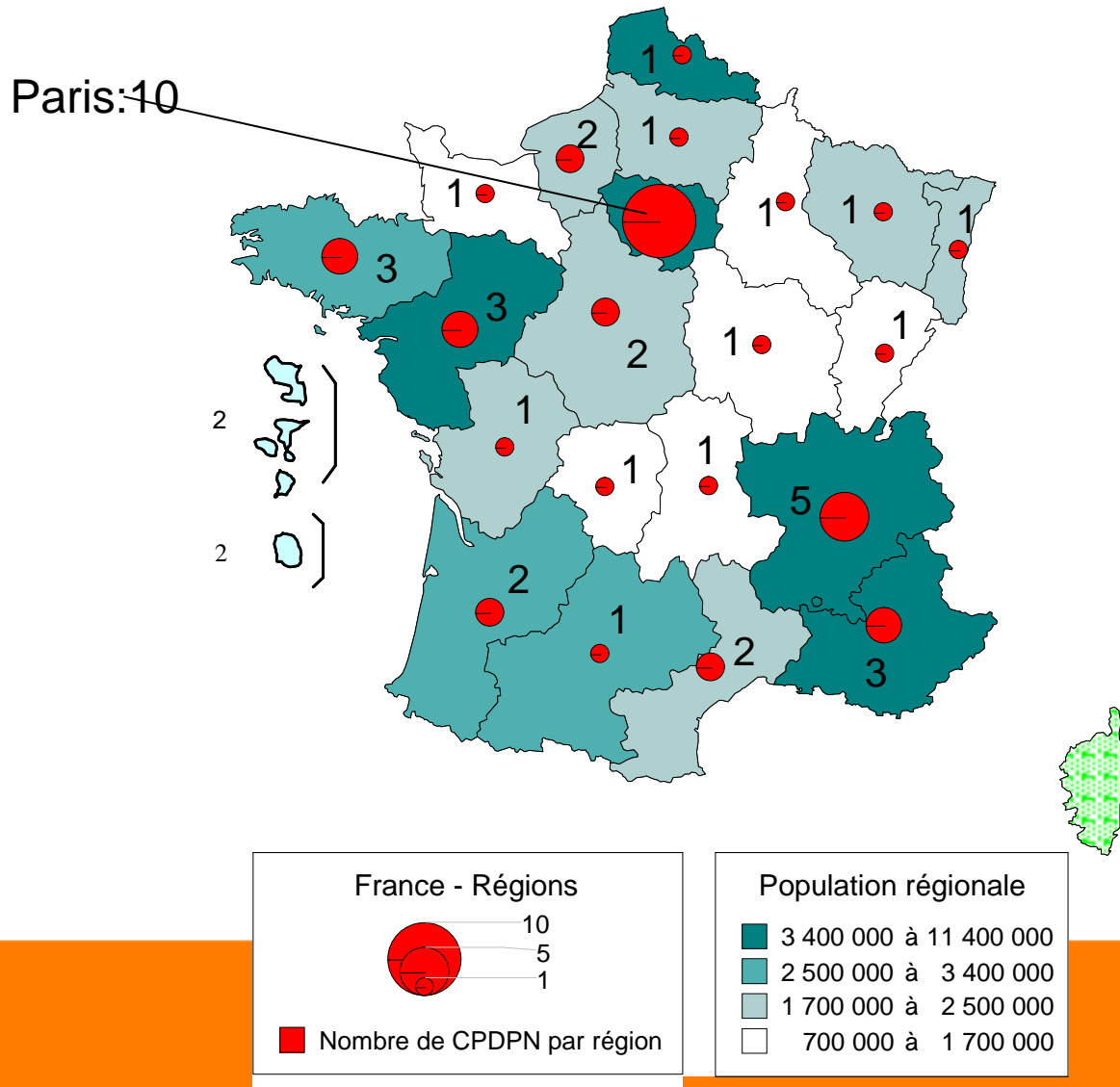
# Définition du DPN et de l'IMG

## Organisation en France

- Le diagnostic prénatal a pour objectifs de détecter *in utero* chez le fœtus une maladie d'une particulière gravité. Le conseil génétique du couple est indispensable.
- Les analyses cytogénétiques et moléculaires sont réalisées par des praticiens agréés dans des laboratoires autorisés.
- Une demande d'Interruption médicale de grossesse (IMG) est recevable si le fœtus a une probabilité élevée d'être atteint d'une maladie d'une particulière gravité et incurable au moment du diagnostic.
- La gravité et l'incurabilité de la maladie est attestée pour une femme enceinte par un centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal (CPDPN) composé d'obstétriciens, de généticiens, de pédiatres, de foetopathologistes, d'échographistes fœtaux, de psychologues/ psychiatres, d'un conseiller en génétique. L'un des médecins est coordinateur.
- Pas de limite de terme pour l'IMG
- La décision finale d'IMG, après l'obtention d'une attestation de gravité, revient à la femme et à elle seule.

# 48 centres pluridisciplinaires de DPN en France

1 centre / 1.3 millions people, ~ 1/17 000 yearly births



# Diagnostic préimplantatoire **ou** diagnostic biologique effectué à partir de cellules prélevées sur l'embryon *in vitro*

1



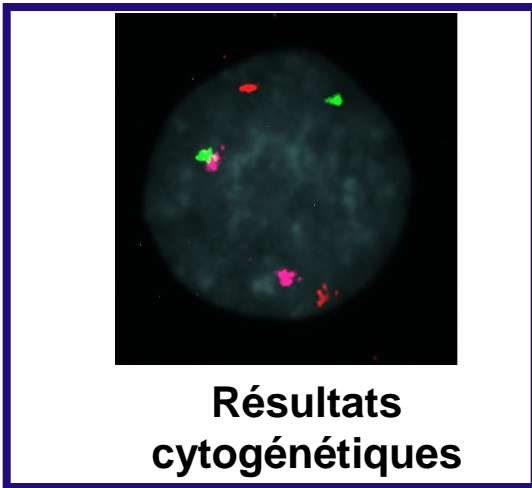
1 - Super-ovulation,  
ponction et ICSI

2



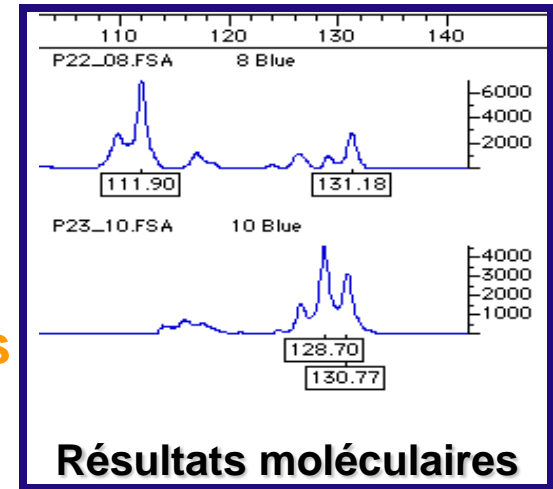
2 - Biopsie embryon J3

3



3 - Diagnostic FISH  
ou PCR 24 heures

3



4 - Transfert J4  
1-3 embryons indemnes

25% grossesses ; 3 tentatives/couple

## Diagnostic Préimplantatoire ou Diagnostic biologique effectué à partir de cellules prélevées sur l'embryon *in vitro*

**Une demande de DPI est acceptée dans des conditions particulières :**

- Un CPDPN doit attester que le couple a une probabilité élevée d'avoir un enfant atteint d'une maladie génétique, d'une particulière gravité et incurable au moment du diagnostic.
- Un DPI peut être accepté seulement si l'anomalie cytogénétique ou moléculaire responsable a été identifiée chez l'un des membres du couple. Aucune autre étude génétique ne peut être réalisée.
- Un DPI ne peut être réalisé que si les conditions de fécondation *in vitro* sont présentes : une femme en âge de procréer, les deux membres du couple en vie et de sexe différent. Ils doivent prouver leur cohabitation depuis au moins deux ans.

## Volonté du législateur et proposition

Que ce soit pour le DPN ou le DPI, le législateur n'a pas voulu faire de liste de maladies pour laquelle la demande d'un couple serait recevable : (1) lutter contre la discrimination des personnes atteintes et contre l'eugénisme, protéger la vie humaine incarnée dans l'embryon et le fœtus, personnes potentielles, et (2) prise en compte de la spécificité de chaque situation familiale afin d'éviter des souffrances aux individus atteints et à leurs familles

L'appréciation de la gravité s'effectue « au moment du diagnostic » afin de prendre en compte les capacités thérapeutiques actuelles sans préjuger des capacités thérapeutiques futures.

# Recevabilité d'une demande d'IMG, de DPI : attestation par les CPDPN de la gravité et de l'incurabilité, différentes situations

1. Anomalies du développement du foetus, découverte échographique
2. Maladies génétiques à pénétrance élevée et retentissant sur la qualité de vie, débutant précocément (myopathies, amyotrophie spinale, mucoviscidose)
3. Maladies ayant un impact sur le développement psychomoteur avec répercussions familiales et sociales (Trisomie 21, Xfragile)
4. Maladies, prédispositions mettant en jeu le pronostic vital chez des enfants, jeunes adultes (certains cancers héréditaires)

# Situations pour lesquelles une IMG a été acceptée en France

Annuellement, environ 7000 attestations de gravité et incurabilité délivrées

82% des cas syndromes malformatifs, trisomie 21

<b>Maladies génétiques mendélienne (un gène, transmission dominante ou récessive)</b>	<b>450 cas (6%)</b>
• Maladies neuromusculaires précoces	25%
• Mucoviscidose	20%
• Maladies neuromusculaires tardives	17%
• Maladies hémoglobine	14%
• Maladies métaboliques, cancers héréditaires, autres	24%



## Demandes de DPI

Environ 500 demandes sont examinées par an  
dont la moitié pour des maladies génétiques  
l'autre moitié pour des anomalies  
chromosomiques

Une trentaine d'enfants naissent par an à l'issu d'un  
DPI, pour 20 à 25 couples (grossesses gémellaires)

Acceptabilité DPN, IMG et DPI comparables

# Recevabilité d'une demande d'IMG, de DPI : ce que la loi ne résoud pas

- Pas de prise en compte du point de vue des parents :
  - Appréciation de la gravité différente
  - Culpabilité de transmettre
- Différence fondamentale avec la Grande Bretagne (qui prend en compte la gravité, sans l'incurabilité). La perception subjective de la gravité de la maladie est considérée comme un facteur important dans la prise de la décision. De l'autonomie à la responsabilité partagée
- Difficulté pour les maladies avec une variabilité intrafamiliale (neurofibromatose de type I, cancers du sein héréditaire)

# Convient-il d'aller plus loin et de faciliter l'accès au DPI, *a priori* préféré au DPN par de nombreux couples ?

Alors que le DPI apparaît pouvoir pallier à la souffrance de l'IMG et être mieux accepté par les couples (*en faisant abstraction de la lourdeur de la procédure et du faible nombre de grossesses menées à terme*), la législation limite considérablement la possibilité de DPI en en renforçant son caractère exceptionnel

Proposition du groupe de travail : si les conditions légales du DPN, de l'IMG et du DPI sont remplies, les deux options sont également recevables

# Recommandations

**L'accompagnement des couples :  
l'information au cœur de leur décision !**

**Informations claires, compréhensibles ; reformulation,  
accompagnement psychologique ; disponibilité des équipes ; temps !**

## Informations :

- **gravité de la maladie, perspectives futures prise en charge**
- **risques réels ou suspectés du DPN, de l'IMG, du DPI**
- **conséquences psychologiques de l'IMG, de l'échec possible du DPI**
- **retentissement psychologique possible sur l'enfant né, survivant  
conceptionnel : héros ou esclave ? (Bayle, 2003)**
- **risques inhérents à toute conception et grossesse de donner  
naissance à un enfant atteint d'une maladie autre que celle qui est au  
cœur de la réflexion du couple : 1% de retard mental, 2 à 3 %  
d'anomalies du développement.**
- **alternatives : don de gamètes, adoption**

# Recommandations

## Faciliter l'accès aux soins

- **Connaître précisément le point de vue des couples et mieux apprécier la demande tant au plan quantitatif que qualitatif – place des associations de patients (rôle possible d'INSERM – Association)**
- Assurer l'équité de prise en charge et faciliter l'accès aux examens
- Suivi de la pratique des soins et anticipation des besoins par la “commission de recours et d'harmonisation des pratiques des CPDPN en oncogénétique” ABM - INCa

## Position de femmes porteuses d'une mutation *BRCA1/2* sur le DPN et le DPI

Menon et al, Human Reproduction, 2007, University College of London

- Questionnaire proposé à 102 femmes porteuses d'une mutation *BRCA1/2* et atteintes ; 52 (51%) questionnaires retournés ; 26 (50%) traitées T sein

	Principe du DPI pour <i>BRCA1/2</i>	Acceptation DPI pour elles-mêmes	Acceptation DPN pour elles-mêmes
<b>Total : 52</b>	<b>39 (77,6%)</b>	<b>17 (32,6%)</b>	<b>7 (15,3%)</b>
Pas de projet parental : 40	30 (75,0%)	15 (37,5%)	5 (12,5%)
Projet parental possible : 12	9 (80,0%)	2 (16,0%)	2 (16,0%)

## Projet parental, DPN, IMG, DPI : intentions théoriques chez les porteurs de mutations *BRCA1/2* ?

- **Invitation de 605 personnes *BRCA1/2*, suivies dans la cohorte française GENEPSO**
  - 449 femmes, 151 hommes
  - Indemnes de cancer au moment du résultat du test génétique
  - Invités au moins un an après l'annonce du résultat du test
- **81% réponses : 490 personnes ; 30 réponses incomplètes -> 460**
  - 358 femmes, 18-49 ans ; 37,1 ans (ds 7,1)
  - 102 hommes, 18-69 ans ; 49,8 (ds 10)
- **Questionnaire interrogeant sur les intentions théoriques**

## Intentions théoriques de DPI

	DPI – 292 ( 63,5%)	DPI + 168 (36,5%)	OR (95% IC)	P value
Age moyen, ds	38,8 (9,5)	41,9 (9,6)	1,00 (0,98-1,03)	0,913
Sexe				0,449
Masculin, 102	54 (52,9%)	48 (47,1%)	1,3 (0,7-2,3)	
Féminin, 358	238 (66,5%)	120 (33,5%)	1	
Niveau éducation				0,334
< Bac, 226	134 (59,3%)	92 (40,7%)	1,2 (0,8-1,8)	
Supérieur, 234	158 (67,5%)	76 (32,5%)	1	
Nbre cancers famille				0,052
0-1	92 (57,9%)	67 (42,1%)	1,5 (1,0-2,3)	
2 ou plus	200 (66,5%)	101 (33,6%)	1	
Projet parental				<0,001
Oui	91 (83,5%)	18 (16,5%)	1	
Non	201 (57,3%)	150 (42,7%)	3,5 (1,9-6,4)	
Acceptabilité IMG				<0,001
Oui, peut-être	21 (37,5%)	35 (62,5%)	3,2 (1,6-6,1)	
Non, ne sait pas	271 (67,1%)	133 (32,9%)	1	



# Recommandations

## Faciliter l'accès aux soins

- Connaître précisément le point de vue des couples et mieux apprécier la demande tant au plan quantitatif que qualitatif – place des associations de patients
- **Assurer l'équité de prise en charge et faciliter l'accès aux examens**
- **Suivi de la pratique des soins et anticipation des besoins par la “commission de recours et d'harmonisation des pratiques des CPDPN en oncogénétique” ABM - INCa**

# Quel accueil des propositions du rapport à l'ABM-INCa lors de la révision de la loi de bioéthique ?

- Agence de la Biomédecine, Conseil d'Orientation
  - Institut National du Cancer
  - OPECST (Office Parlementaire d'Evaluation des Choix Scientifiques et Technologiques)
  - Conseil d'Etat
  - Etats généraux des citoyens pour la révision des lois de bioéthique
  - Avis 107 du CCNE (rapporteurs D Stoppa-Lyonnet, P Le Coz)
  - Avis 3 comité d'éthique de la Ligue contre le Cancer
  - Mission parlementaire pour la révision de la Loi de Bioéthique
  - Loi juillet 2011 : pas de disposition particulière = acceptation de l'essentiel du rapport
- > Recevabilité de certaines demandes, examinées dans les dispositions législatives actuelles