



Travail original

Indications et résultats du diagnostic pré-implantatoire (DPI)

E. Feyereisen*, S. Romana**, V. Kerbrat*, J. Steffann**, N. Gigarel**, M. Lelorc'h**, P. Burlet**, P. Ray**, S. Hamamah***, N. Chevalier*, R. Fanchin*, L. Foix-L'Hélias****, G. Tachdjian***, A. Munnich**, R. Frydman*, M. Vekemans**, N. Frydman**

* Service de Gynécologie-Obstétrique et de Médecine de la Reproduction, Hôpital Antoine-Béclère, 157, rue de la Porte-de-Trivaux, 92141 Clamart Cedex.

** Service de Biologie et Génétique de la Reproduction, Hôpital Antoine-Béclère, 157, rue de la Porte-de-Trivaux, 92141 Clamart Cedex.

*** Département de Génétique, Hôpital Necker-Enfants Malades, 149, rue de Sèvres, 75743 Paris Cedex 15.

**** Service de Pédiatrie, Hôpital Antoine Béclère, 157, rue de la Porte-de-Trivaux, 92141 Clamart Cedex.

RÉSUMÉ

Objectifs. Rapporter l'expérience parisienne du diagnostic génétique pré-implantatoire (DPI) entre 2000 et 2004.

Matériel et méthodes. Cent soixante et onze couples ont été pris en charge durant cette période. Les ovocytes recueillis ont été inséminés par injection intracytoplasmique de spermatozoïde (ICSI) et les embryons obtenus biopsiés au troisième jour de développement. L'analyse génétique a eu lieu le jour de la biopsie et les transferts embryonnaires ont été pratiqués le quatrième jour post-fécondation.

Résultats. Quatre cent seize cycles stimulés ont été débutés, aboutissant à 280 ponctions. 3 506 ovocytes ont été recueillis dont 2 966 étaient compatibles avec une ICSI. Parmi les 1 982 embryons obtenus, 1 337 embryons ont été biopsiés et un résultat génétique a été obtenu pour 1 083 (81 %) d'entre eux. Au total, 381 embryons ont été transférés au cours de 189 transferts. Cinquante et une grossesses cliniques et 46 grossesses évolutives ont été obtenues (35 uniques, 11 jumeaux). De plus, 25 cycles de décongélation ont été initiés, aboutissant à 6 transferts et une grossesse évolutive. À ce jour, 58 enfants sont nés.

Conclusion. Le DPI occupe désormais une place importante parmi les choix proposés aux couples à risque de transmission de maladie génétique de particulière gravité et incurable au moment du diagnostic. Il représente une alternative au diagnostic prénatal pour des patients porteurs d'anomalies chromosomiques, de maladies monogéniques, autosomiques ou liées à l'X, ou encore de mitochondriopathies.

Mots-clés : *Diagnostic génétique pré-implantatoire (DPI) • Maladies chromosomiques • Maladies monogéniques • Pathologies liées à l'X • Maladies mitochondriales.*

SUMMARY: Preimplantation genetic diagnosis (PGD): results from a Parisian center.

Objective. To report the results of preimplantation genetic diagnosis (PGD) cycles performed in our unit from 2000 to 2004.

Materials and methods. One hundred and seventy-one couples were enrolled in the PGD program over this period. The collected oocytes were inseminated by intracytoplasmic sperm injection (ICSI). The resulting embryos were biopsied on the third day of development and the genetic analysis was performed on the same day. Embryo transfers were carried out on the fourth day.

Results. The 416 stimulation cycles started yielded 280 oocyte pick-ups, 3506 oocytes retrieved, of which 2966 were suitable for ICSI. Among the 1982 embryos obtained, 1337 embryos were biopsied and genetic diagnosis was performed for 1083 (81%) of them. 381 embryos were transferred during the course of 189 transfer procedures. There were 51 clinical and 46 ongoing (35 single, 11 twin) pregnancies. In addition, 25 frozen embryo replacement cycles were initiated, leading to 6 embryo transfers and 1 ongoing pregnancy. A total of 58 unaffected children were born.

Conclusion. PGD has gained a place among the choices offered to couples at risk of transmission of a serious and incurable genetic disease. It might be a realistic alternative to prenatal diagnosis for patients carrier of chromosomal rearrangements, single gene defects, X-linked diseases or mitochondrial DNA disorders.

Key words: *Preimplantation genetic diagnosis (PGD) • Chromosomal rearrangements • Single gene defects • X-linked diseases • Mitochondrial DNA disorders.*

Le diagnostic génétique pré-implantatoire (DPI) est issu des progrès des technologies de procréation médicalement assistée (PMA), des développements de la biologie moléculaire et des avancées de la connaissance génétique. Les premières grossesses après DPI pour des couples à risque de transmission de maladies liées à l'X ont été obtenues il y a 15 ans à Londres [1]. Depuis, les techniques de DPI ont été améliorées, et des grossesses et naissances ont été rapportées partout dans le monde, dans des cas de translocations [2, 3] et de maladies monogéniques [4-6]. Le DPI permet de diagnostiquer des pathologies génétiques au stade embryonnaire, et peut donc être considéré comme une forme de diagnostic prénatal très précoce. Il permet d'identifier les embryons exempts de remaniements chromosomiques structurels ou numériques par hybridation *in situ* en fluorescence (FISH) et de maladies monogéniques par PCR (*Polymerase Chain Reaction*), selon la pathologie concernée dans le couple. Un à deux blastomères sont prélevés sur des embryons obtenus *in vitro*, avant l'implantation, au 3^e jour de leur développement. Ces cellules sont ensuite soumises à une analyse génétique. Ainsi, seuls les embryons non atteints sont réimplantés dans l'utérus au 4^e jour.

Les couples pour lesquels un DPI est indiqué ont souvent une histoire reproductive complexe, comprenant des interruptions thérapeutiques de grossesses, la naissance d'un enfant malade ou le décès néonatal d'un bébé. Les remaniements chromosomiques structurels, tels que les translocations équilibrées, sont aussi fréquemment associés à des fausses couches précoces récurrentes, voire à une l'infertilité [7]. Jusqu'à récemment, les couples porteurs de ces anomalies pouvaient choisir le diagnostic prénatal et donc risquer l'éventualité d'interruptions de grossesse répétées, ou recourir au don de gamètes ou d'embryons, ou encore à l'adoption. Sur le plan émotionnel, ces options étaient génératrices d'une réelle morbidité. Désormais, le DPI constitue une alternative concrète, qui permet d'éviter la pression psychologique suscitée par le diagnostic prénatal classique [8] et peut être proposée à des couples ayant un fort risque *a priori* de conceptus anormal. Toutefois, il est essentiel d'indiquer, par une information rigoureuse, la lourdeur relative de la procédure de procréation médicalement assistée (PMA) et le taux relativement faible de naissances, tout particulièrement pour les couples fertiles [9].

Bien que le premier cycle de DPI réussi ait été rapporté il y a plus de 15 ans, la législation française, par

le biais des lois de bioéthique, n'a autorisé la pratique du DPI que depuis l'année 1999, après une longue bataille d'idées. L'hôpital Bécclère (Clamart), associé à l'hôpital Necker (Paris), est l'un des trois centres français autorisés à pratiquer le DPI pour des couples à risque de transmission de maladie génétique. Par ailleurs, l'autre application courante du DPI, le dépistage d'aneuploïdie (*aneuploidy screening*), a connu une progression exponentielle dans le monde et particulièrement aux Etats-Unis, mais demeure interdite en France. Cette indication consiste à vérifier, avant le transfert embryonnaire, le nombre de certains chromosomes clés en vue d'augmenter le taux de grossesses évolutives en fécondation *in vitro* (FIV), chez les patientes d'âge supérieur à 35 ans ou présentant des échecs d'implantation, des fausses couches répétées [10, 11].

Ce bilan décrit 5 années de pratique du DPI du centre parisien, de 2000 à 2004, pour des couples porteurs d'anomalies génétiques préexistantes et à risque de transmission de maladies de particulière gravité ou incurable au moment du diagnostic. L'objectif de ce travail rétrospectif a été d'évaluer les résultats du DPI pour les différentes indications prises en charge dans notre centre, et d'étudier les évolutions techniques et stratégiques au cours des cinq premières années de pratique.

■ MATÉRIEL ET MÉTHODES

Patients

Nous avons analysé les dossiers informatisés de patients sélectionnés pour le diagnostic pré-implantatoire dans notre centre entre 2000 et 2004. Sur cette période, 780 couples encourant un risque élevé de donner naissance à un enfant atteint de maladie génétique ont été présentés à notre équipe. Parmi ces 780 couples : 343 (44 %) étaient porteurs de remaniements chromosomiques et 437 (56 %) porteurs de maladies monogéniques. Les couples ont été adressés par des généticiens, des obstétriciens ou se sont présentés spontanément. Les demandes ont été examinées lors d'une réunion hebdomadaire, réunissant des spécialistes de chaque domaine du DPI. Après confirmation de l'éligibilité de l'indication et de la faisabilité du DPI pour les anomalies génétiques concernées, 586 couples ont été conviés en consultation dans l'unité procréation médicalement assistée. Parmi ces couples, 284 étaient porteurs de remaniements chromosomiques (48,5 %) et 302 (51,5 %) de maladies

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3273593>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3273593>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)