

Comment éviter les récidives? Problèmes éthiques

Dr Christine Coubes

Génétique pour tous - 6 Décembre 2011 - Réseau VADLR

Anomalies chromosomiques

- Découverte par enquête familiale, fausses couches spontanées précoces à répétition, fœtus (embryon) porteur de malformation (s), enfant porteur d'un handicap intellectuel
 - **Si le caryotype parental est « normal »**
 - > **Risque de récurrence faible**
 - **Si l'un des parents est porteur d'une anomalie chromosomique**
 - > **Risque de récurrence variable** / chromosome(s), taille du (des) "morceau(x)" chromosomique(s) concerné(s),

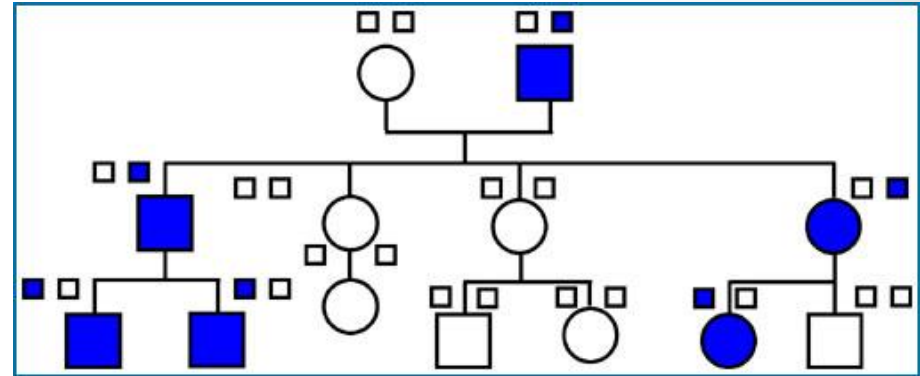
Maladies géniques

Transmission autosomique dominante

Risque : 50%

Indépendante du sexe
de l'enfant attendu

- Maladie de Steinert



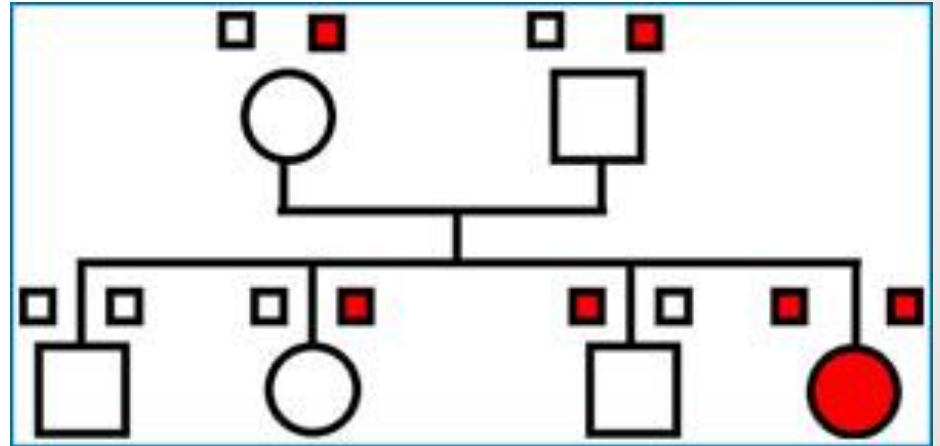
Maladies géniques

Transmission autosomique récessive

Risque : 25%

Indépendante du sexe
de l'enfant attendu

- Mucoviscidose
- Amyotrophie spinale infantile



Maladies géniques

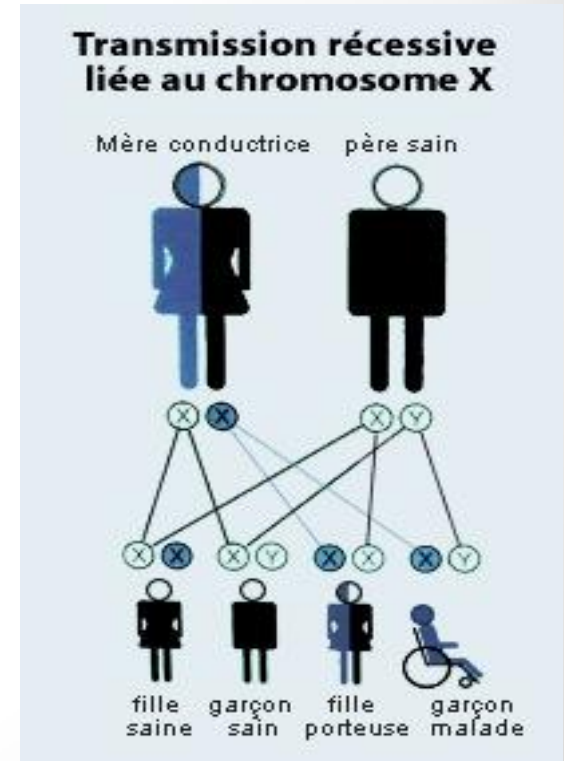
Transmission récessive liée à l'X

Risque : 25%

Transmission par les femmes

Touche les garçons

- Dystrophie Musculaire de Duchenne

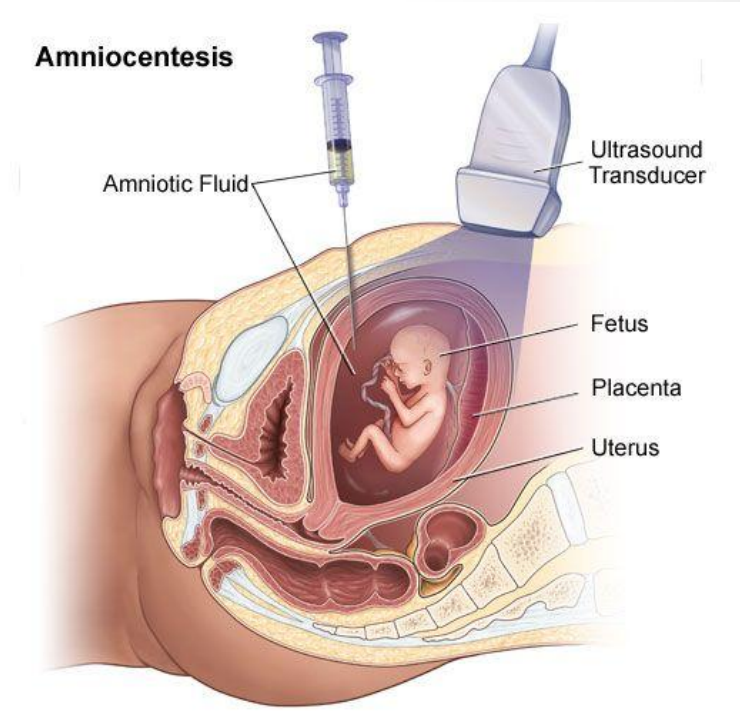


Comment éviter d'avoir un enfant atteint?

- **Plusieurs possibilités**
 - Commencer une grossesse et faire un diagnostic avant la naissance de l'enfant : **diagnostic prénatal**
 - Faire le tri des embryons avant leur implantation dans l'utérus : **diagnostic préimplantatoire**
 - Avoir recours à un **don** de sperme, d'ovocytes
 - **Adopter**

Diagnostic prénatal des maladies AD et AR

- A 11-12 SA
biopsie de trophoblaste
 - A partir de 14-16 SA
amniocentèse
- > Recherche la (les)
mutation(s) responsable(s)
de la maladie dans cette
famille



Diagnostic prénatal des maladies récessives liées à l'X

- Seuls les garçons développent la maladie
- **Diagnostic de sexe** par étude de l' ADN foetal dans le sérum maternel (10SA)
 - **puis biopsie de trophoblaste si garçon attendu** avec recherche de la mutation responsable de la maladie familiale

Diagnostic prénatal

Anomalie chromosomique

- Etablissement du **caryotype foetal** par
 - biopsie de trophoblaste
 - amniocentèse

En fonction du risque de récurrence et du choix parental

Diagnostic prénatal

Obligations légales

- **Information** donnée lors d'une **consultation médicale**
 - Caractéristiques de l'affection
 - Evaluation du risque pour l'enfant à naître / ATCD familiaux
 - Moyens de détecter la maladie
 - Possibilités thérapeutiques
 - Risques inhérents aux prélèvements
 - Résultats possibles

Diagnostic prénatal

Obligations légales

- Le prélèvement foetal sera obligatoirement accompagné
 - **D'une attestation de consultation**
 - **Du consentement écrit** de la femme enceinte

Diagnostic prénatal

Problèmes éthiques

- **Interruption médicale de grossesse (IMG)**
 - « **forte probabilité que l'enfant à naître soit atteint d'une affection d'une particulière gravité reconnue comme incurable au moment du diagnostic** »
 - 3 conditions éthiques dans la décision
 - un dossier médical précis et documenté
 - un avis médical collégial : c'est le rôle des centres agréés de diagnostic prénatal (**CPDP**)
 - Une volonté exprimée par le couple ou la femme enceinte

Diagnostic préimplantatoire

Définition

- **Diagnostic génétique** à 4j de vie sur une ou deux cellules embryonnaires obtenues par Fécondation in vitro (**FIV**) et injection intracytoplasmique du spermatozoïde (**ICSI**) après biopsie de l'embryon au troisième jour de culture

Diagnostic préimplantatoire

Qui peut être concerné?

- **Réservé** aux couples ayant un **risque connu** de transmettre une **maladie grave et incurable**

>Préalables obligatoires

- **Forte probabilité** que l'enfant soit atteint d'une **pathologie d'une particulière gravité, incurable** au moment du diagnostic
- **Diagnostic génétique**

Diagnostic préimplantatoire

Qui peut être concerné?

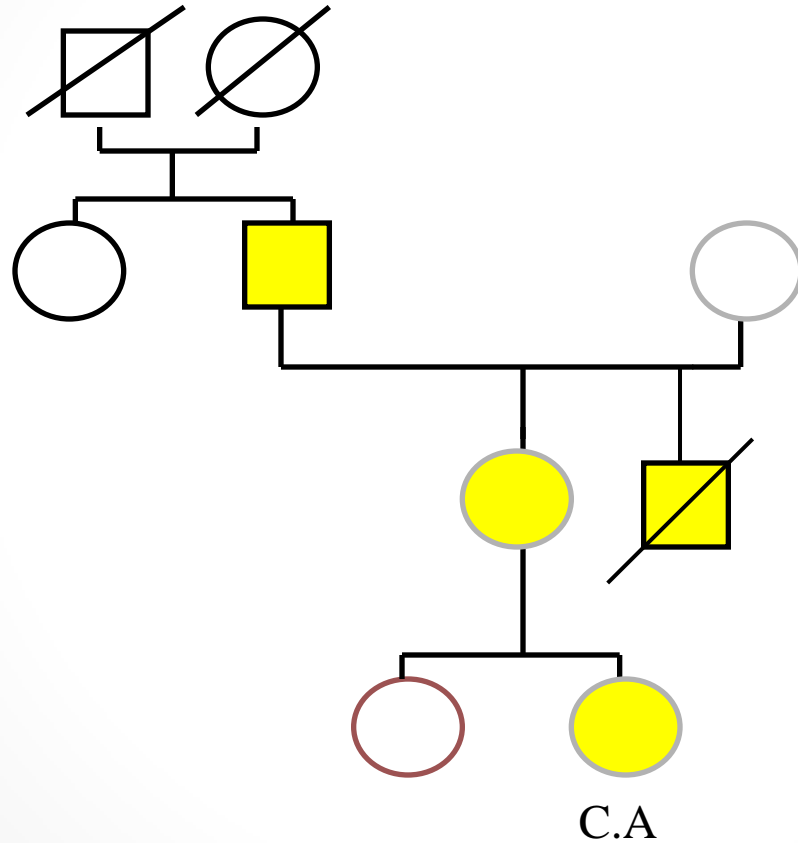
- **Couples à risque élevé de transmettre une maladie génétique n'envisageant pas de recourir au DPN pour :**
 - Des raisons morales ou religieuses (opposition à l'interruption de grossesse)
 - Une expérience douloureuse de pertes fœtales spontanées ou d'interruption(s) médicale(s) de grossesse après DPN
- **Couples avec hypofertilité (recours à une FIV) et risque génétique**
 - Parent porteur d'un remaniement chromosomique source de décès in utero, naissance d'enfant lourdement handicapé
 - Maladie monogénique et nécessité d'une FIV

Demande de DPI

Dystrophie myotonique de Steinert

- **Couple**
 - Mme CAR. Alice, née le 15/06/78
 - Atteinte de **Dystrophie myotonique de Steinert**
 - Mr SAN. Raymond, né le 31/01/69
- **Infertilité** (2ans – échecs des traitements inducteurs) : FIV proposée

Arbre généalogique/CAR. A



DPI pour DM de Steinert

Les éléments pris en compte

- **Eligibilité par le CPDP**
 - La maladie concernée
 - État clinique de la patiente : bilan spécifique
 - Phénomène d'anticipation
 - La FIV indispensable
 - L'âge maternel
- **Faisabilité**
 - Bilan gynécologique préFIV
 - Génétique
- **Consultation multidisciplinaire**

Diagnostic préimplantatoire

Déroulement

- **1^{ère} étape : obtenir des embryons** (assistance médicale à la procréation)
 - **Stimulation** ovarienne
 - **Prélèvement** des ovocytes
 - + Recueil des spermatozoïdes
 - **FIV + ICSI**
 - Mise en **culture** des embryons



Diagnostic préimplantatoire

Déroulement

- 2^{ème} étape : recueil et identification des embryons non porteurs de la maladie
 - **Biopsie** embryonnaire
 - **Diagnostic génétique**
 - **Transfert** d'un ou deux embryon(s) reconnus sains dans l'utérus

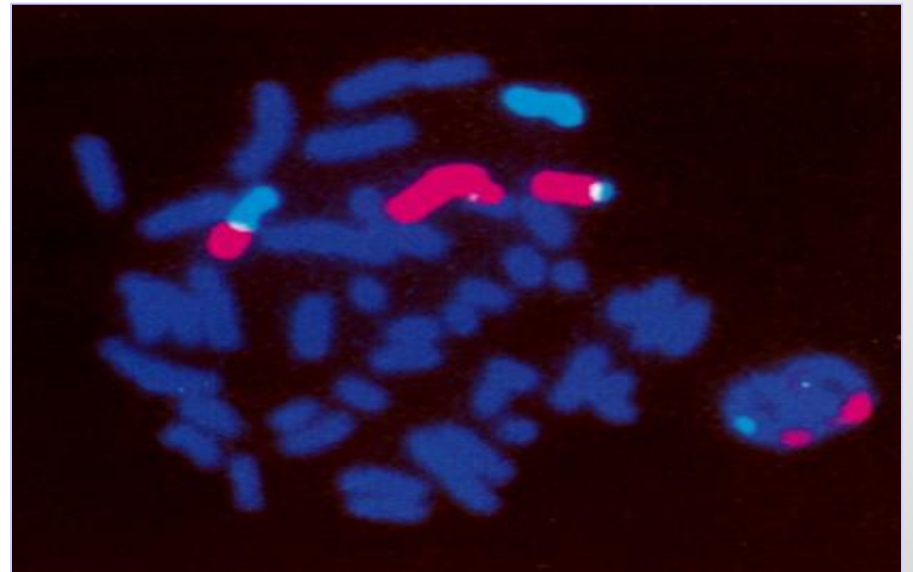
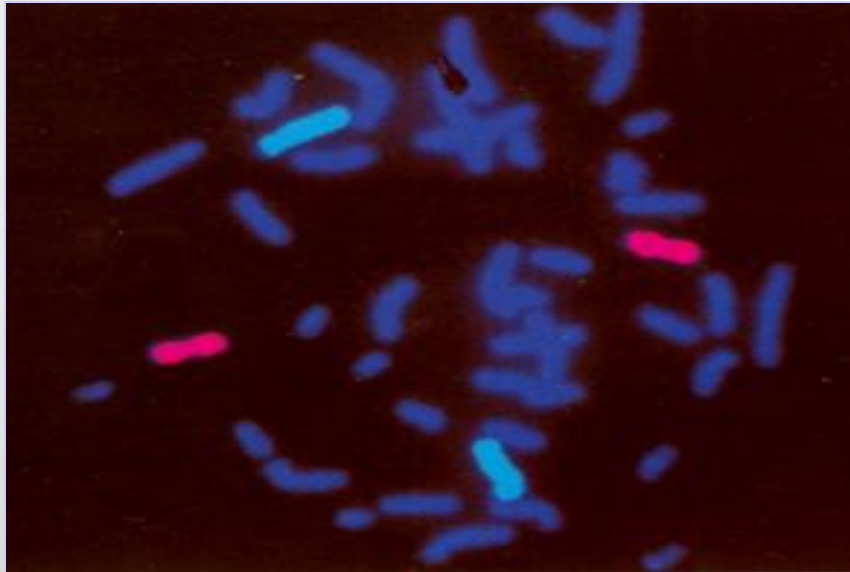


Diagnostic préimplantatoire

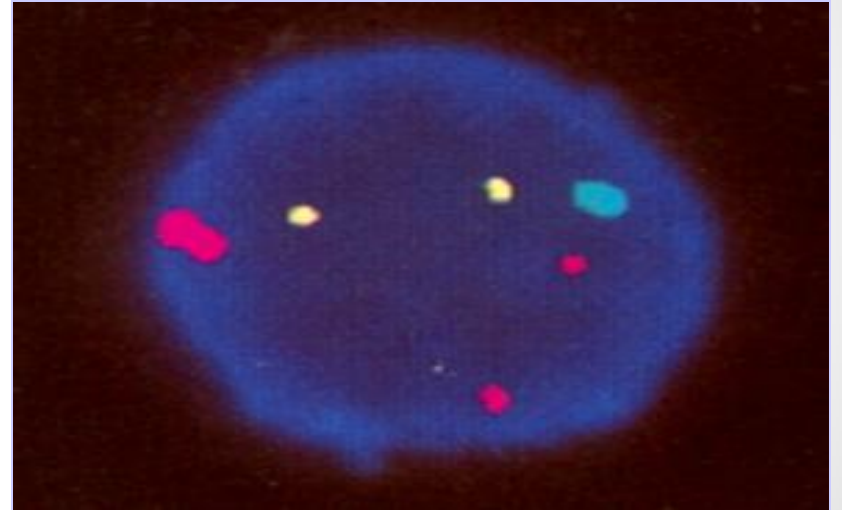
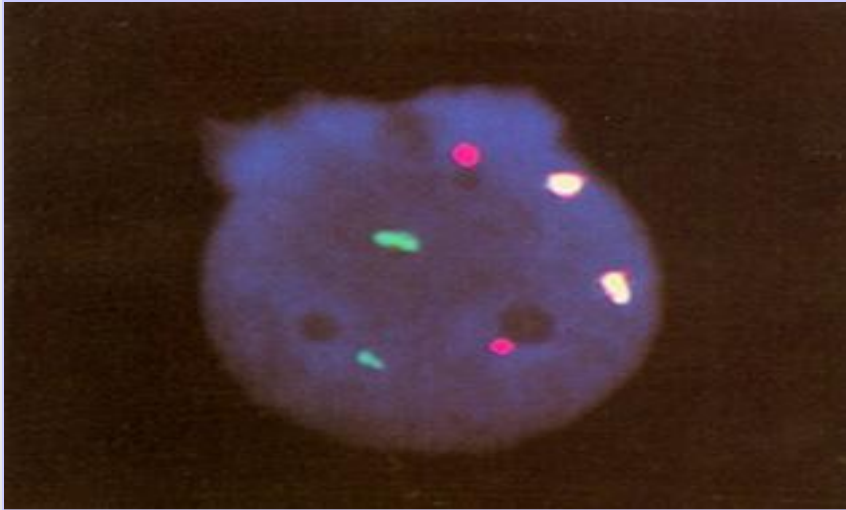
Déroulement

- **3^{ème} étape : Suivi**
 - En cas de succès, suivi normal de la grossesse
 - Diagnostic prénatal éventuel

Diagnostic génétique d'une translocation par FISH



Diagnostic génétique d'aneuploïdie par FISH



Ethique et DPI

- Le DPI s'adresse à des couples souvent très éprouvés par la perte de foetus ou enfants malades
- Les objectifs de la loi sur le DPI
 - Eviter toute dérive eugénique par
 - L'appréciation de la gravité de la maladie
 - L'identification préalable dans la famille
 - La limitation du diagnostic à l'affection recherchée
 - Accompagner le couple/soutien psychologique

Conclusions

- Envisager pour un couple un diagnostic prénatal, un diagnostic préimplantatoire n'est jamais chose facile car
 - Le DPN fait discuter la possibilité d'une interruption médicale de grossesse
 - Le DPI fait discuter le tri embryonnaire, nécessite de longs mois d'attente avec arrêt possible de la procédure à tout moment
- L'un comme l'autre nécessitent un accompagnement important par une équipe de professionnels (gynécologues, généticiens cliniciens, biologistes, psychologues)

Don d'ovocytes

- Don anonyme, bénévole de cellules reproductrices féminines d'un couple à un autre
- Centre GEDO : groupe d'étude du don d'ovocytes
- Délai d'attente supérieur à 2 ans
- Taux de grossesses environ 25%

Don d'ovocytes

- Pour femmes
 - max 39 ans sans enfant vivant, ne produisant plus d'ovocytes fécondables ou à risque de transmission d'une maladie génétique grave
 - Traitement à base d'estradiol et de progestérone (nidation de l'embryon)
- Donneuses
 - moins de 38 ans, au moins un enfant vivant avec le conjoint actuel
 - Bilan clinico-biologique ovarien
 - Pas de pathologie transmissible infectieuse, génétique)
 - Consentement éclairé des 2 membres du couple donneur
 - Traitement FIV

Don de sperme

- Don anonyme, gratuit, volontaire
- CECOS : Centre d'Etude et de Conservation des Œufs et du Sperme humain
- Demande supérieure à l'offre (1 à 2 ans)

•

•

Don de sperme

- Indications
 - Stérilité
 - Anomalie génétique (versus DPI)
 - Maladie sexuellement transmissible grave
- Etapes
 - Demande
 - Réunion multidisciplinaire (clinicien, biologiste, psychiatre, généticien du CECOS)/ indication clinique, biologique et génétique; prise en charge psychologique
 - Si avis favorable : prévient le couple, atteste auprès du Tribunal de grande instance
 - Recherche d'un donneur proche / groupe sanguin, couleur de peau, cheveux, yeux

Don de sperme

- Recueil
- Conservation
 - Congélation sous forme de paillettes, dans l'azote liquide
 - Au bout de 6 mois vérification des sérologies du donneur
- Procédures
 - IAD : dépôt du sperme décongelé au niveau de la glaire cervicale (CECOS)
 - IIU-D insémination intra utérine
 - FIV-D avec FIV
 - ICSI-D microinjection

Don de sperme

- Donneur
 - Moins de 45 ans
 - Déjà père
 - Pas obligatoirement en couple mais si l'est la conjointe doit donner son accord
 - Pas porteur de maladie génétique, infectieuse
 - Pas plus de 5 enfants
- Résultats # spermatozoïdes non congelés

Ethique et IMG

- S'opposent à l'IMG
 - La notion du caractère sacré de la vie
 - IMG : euthanasie active en opposition théorique radicale avec la notion du caractère sacré de la vie
 - Caractère sacré ≠ conservation de la vie à tout prix
 - Les risques de dérive : eugénisme et normativité
 - / eugénisme : l'IMG est une démarche individuelle et facultative
 - / normativité (intolérance croissante / personnes handicapées) :
 - y a t'il une contradiction entre souhaiter le mieux possible pour les personnes handicapées et le moins possible de personnes handicapées?