



médecine/sciences 2001 ; 17 : 919-23

Le diagnostic pré-implantatoire en France : bilan d'activité du Groupe d'étude et de travail du diagnostic pré-implantatoire (GET-DPI) – année 2000

Le bilan français des trois Centres pratiquant le diagnostic pré-implantatoire est valorisé par des actions communes allant du partage des mises au point de diagnostics à la création d'un registre national, le tout optimisé par des tables rondes organisées à intervalle régulier, cela dans le but de permettre une prise en charge plus rapide et de meilleure qualité des couples demandeurs.

Trois Centres sont agréés à pratiquer le diagnostic pré-implantatoire (DPI) en France (*m/s* 1999, n° 1, p. 86 et p. 90). Deux l'ont été par arrêté du 29 juillet 1999 : un centre parisien associant, au sein d'une fédération, les CHU Necker-Enfants Malades et Antoine Béchère (*m/s* 1995, n° 4, p. 591) et un centre au CHU de Strasbourg. Le troisième centre, au CHU de Montpellier, a été autorisé par arrêté du 7 janvier 2000. Dès leur autorisation publiée, les trois centres se sont réunis au sein du groupe d'étude et de travail du DPI (le GET-DPI). Quatre objectifs ont été définis :

- un partage des mises au point des nouveaux diagnostics ;
- l'organisation d'un suivi commun de la pratique du DPI ;
- la création d'un registre du DPI sur le modèle du registre du diagnostic prénatal ;
- la mise en place de rencontres régulières pour discuter des indications, de l'organisation pratique et des développements de la discipline. Cet effort commun devrait nous permettre une prise en charge plus

rapide et de meilleure qualité des couples demandeurs d'un DPI.

Cette activité ayant débuté en novembre 1999, il nous a semblé logique de considérer les deux derniers mois de 1999 et les 12 mois de 2000 dans ce premier bilan annuel. Ce bilan est fondé sur celui réalisé annuellement par le Consortium européen du DPI qui, depuis maintenant deux ans, publie les données de différents centres de DPI [1, 2]. Nous avons repris les mêmes items pour réaliser le bilan français qui sera transmis au Consortium européen.

Les résultats présentés ici concernent l'ensemble de l'activité des trois centres.

Les données peuvent être subdivisées en quatre thèmes.

- Les données cliniques comprenant les antécédents des patients (nombre de grossesses, fausses

couches, interruptions médicales de grossesse...), l'indication du DPI, la raison de la demande du couple, la décision du centre d'offrir ou non le DPI et la raison du refus éventuel de la part du couple.

- Les données concernant la réalisation du DPI. Celles-ci comprennent la stimulation ovarienne, l'embryologie, la biopsie embryonnaire, les résultats de l'analyse génétique, le transfert embryonnaire et les grossesses obtenues.

- Le suivi de la grossesse avec les échographies, le diagnostic prénatal quand le couple l'accepte, l'évolution de la grossesse et des éventuelles complications, et le mode d'accouchement.

- Le suivi des enfants avec la collecte des données néonatales, des éventuelles malformations congénitales et le suivi à long terme de ces enfants.

Les *Tableaux I à V* présentent l'acti-

Tableau I. Classification des indications de demande de DPI (formulées auprès des différents centres).

Centre	Indications de DPI					Total
	Autosomique récessif	Autosomique dominant	Lié au chromosome X	Anomalie du caryotype	Autres	
Paris	38	12	40	72	7	170
Strbg.	21	18	19	6	2	66
Montp.	1	7	11	5	0	24
Total	60	37	70	83	9	260

Strbg. : Strasbourg ; Montp. Montpellier.

Tableau II. Indications de DPI : détail des demandes selon la pathologie.

Autosomique récessif	Total	Autosomique dominant	Total	Lié au chromosome X	Total	Anomalie de caryotype	Total
Mucoviscidose/ABCD	29	Myotonie dystrophique	15	Myopathie de Duchenne	17	Translocation réciproque	50
Amyotrophie spinale	13	Maladie de Huntington	11	Syndrome de l'X fragile	13	Translocation robertsonienne	20
Déficit en tyrosine hydroxylase	1	Achondroplasie	2	Myopathie de Becker	5	Inversion	4
Myopathie facio-scapulo-huméro-péronéale	5	Polypose colique familiale	2	Hémophilie A	5	Délétion	1
β-thalassémie	1	Rétinoblastome	2	Agammaglobulinémie de Bruton	2	Klinefelter	4
Drépanocytose	3	Syndrome de Fransceschetti	1	Albinisme oculaire	1	Turner en mosaïque	2
Mac Alister	2	Neurofibromatose (type I)	1	Golabi-Rosen	1	Trisomie 8 en mosaïque	1
Ostéogénèse imparfaite	2	Syndrome d'Angelman	1	Maladie de Menkes	2	Marqueur surnuméraire	1
pachyrie	1			Maladie de Pelizaeus-Merbacher	1		
Elhers Danlos	1			Myopathie myotubulaire	2		
Marfan	1			Récepteur des androgènes	1		
Aniridie	1			Maladie de Hunter	2		
Blépharophimosis	1			Syndrome d'Alport	1		
Bourneville	1			Retard mental lié à l'X	6		
Dystrophie ectodermique	1			Déficit en ornithine carbamyl transférase	2		
				ATRX	1		
				Choroïdémie	1		
				Charcot-Marie-Tooth	1		
				Adrénoleucodystrophie liée à l'X	1		
				Autres	6		
Total	62		35		71		83

Atrophie du vermis cérébelleux : 1 ; cytopathie mitochondriale : 4 ; demande de DPI pour compatibilité HLA : 3 ; leucémie lymphoblastique aiguë : 1 ; aplasie médullaire idiopathique : 1 ; Fanconi : 1.

ABCD : agénésie bilatérale des canaux déférents ; ATRX : syndrome ATRX (α-thalassémie, retard mental, liés à l'X).

Tableau III. Antécédents des patientes.

	0	1	2	3	4	5	> 5	Inconnu	Total
Grossesses antérieures	83	44	36	41	22	10	22	2	260
Grossesses > 28 semaines*	132	79	16	5	3	0	1	0	236
Enfants sains	202	46	7	3	0	0	0	2	260
Enfants atteints	186	57	14	1	0	0	0	2	260
Enfants mort-nés	257	1	0	0	0	0	0	2	260
Fausse couches spontanées	189	19	16	9	8	5	12	2	260
IMG après DPN	154	62	32	7	2	0	1	2	260

* Pas de données à Montpellier ; IMG : interruption médicale de grossesse ; DPN : diagnostic pré-natal.

Ce tableau présente le nombre de couples en fonction de leurs antécédents. Par exemple, 44 couples ont eu 1 grossesse ou encore 46 couples ont eu un enfant sain alors que 14 ont eu deux enfants atteints.

Tableau IV. Indications du DPI.

1 – Risque génétique et IMG antérieure	105
2 – Risque génétique et opposition à l'IMG	82
3A – Risque génétique et infertilité ou hypofertilité	62
3B – Risque génétique et stérilisation	1
4 – Aneuploïdie et infertilité	7
5 - Autres :	9
Maladie de Huntington sans diagnostic présymptomatique	6
Avortements spontanés à répétition	2
Refus de transmettre la maladie	1

vités des trois centres. Les *Tableaux VI* et *VII* correspondent à l'activité des centres ayant débuté les DPI (Paris, Strasbourg).

Durant la période considérée (novembre 1999 à décembre 2000), 260 dossiers ont été ouverts. La distribution des dossiers en fonction des centres est indiquée dans le *Tableau I*. Les indications peuvent être distribuées en quatre catégories: les mala-

Tableau V. Décision du centre concernant les 260 demandes.

	OUI	NON	Pas décidé
Appropriée à l'AMP	238	12	10
Techniquement possible	143	107	10
Acceptable	239	12	9
DPI accepté	127	113	20

Non approprié à l'assistance médicale à la procréation (AMP) : réserve ovarienne altérée.
Inacceptable : typage HLA, Blépharophimosis, Klinefelter, Turner.
Autres raisons du refus: 1 couple avec un risque de transmettre plusieurs anomalies.

dies monogéniques autosomiques récessives, dominantes ou liées au chromosome X et les anomalies du caryotype parmi lesquelles on distingue les anomalies de structure (translocations, inversions et délétions) et les anomalies de nombre (Tableau II).

Le *Tableau II* présente l'ensemble des demandes formulées. La mucoviscidose représente la demande la plus importante (48 %) parmi les maladies autosomiques récessives, devant l'amyotrophie spinale (22 %). Pour les maladies dominantes, on observe une prédominance des maladies à

répétitions de trinuécléotides comme la myotonie dystrophique de Steinert et la maladie de Huntington. Pour la maladie de Huntington, les dossiers se répartissent pour moitié en demandes provenant de patients qui connaissent leur statut génétique, l'autre moitié sont des demandes de patients refusant le diagnostic pré-symptomatique et pour lesquels un DPI n'est actuellement pas possible légalement. Dans les maladies liées au chromosome X, on note une prédominance de la myopathie de Duchenne et du syndrome de l'X fragile. Les translocations chromosomiques représentent un tiers des demandes (Tableau II). Les antécédents des couples sont présentés dans le *Tableau III*. On

Tableau VI. Résumé des cycles de DPI analysés par PCR ou par FISH.

	Autosomique récessif	Autosomique dominant	Récessif lié au chromosome X diagnostic spécifique par PCR **	Récessif lié au chromosome X détermination du sexe par FISH ***	Anomalie de structure			Total
					Translocation robertsonienne	Translocation réciproque	Anomalie de nombre	
Cycles	22	7	12	16	18	3	2	80
Annulations	7	1	2	4	7	0	1	22
Ponctions ovocytaires	15	6	9	11	10	3	1	55
Nombre de complexes cumulo-ovocytaires	181	53	84	150	119	28	17	632
Nombre d'ovocytes injectés	158	45	73	119	89	26	15	525
Nombre de 2 PN*	96	19	44	85	56	18	6	324
Nombre de biopsies*	85	16	54	80	54	15	4	308
Acide Tyrode	3			3		0	0	6
Laser	12	6	11	11	13	3	1	57
Nombre de biopsies réussies	83	16	54	80	54	15	4	306
Nombre diagnostiqués	69	8	48	71	42	11	4	253
Nombre d'échecs	14	10	6	7	12	4	0	53
Nombre d'embryons transférables	36	2	31	30	15	0	3	117
Nombre d'embryons transférés	32	2	20	26	17	0	2	99
Nombre de cycles avec transfert	15	1	9	11	9	0	1	46
HCG positive	3	1	4	5	3	0	0	16
Activité cardiaque positive	2	0	2	3	3			10
Nombre de sacs	4		2	3	6			15
Accouchement			1					1

* Certains embryons se développent alors que les pro-noyaux (PN) n'ont pas été observés.
** Dont deux tentatives sur embryons congelés.
*** Dont une tentative sur embryons congelés.

Tableau VII. Résumé de tous les cycles de DPI.

	Total PCR nombre*	Total FISH nombre*	Total nombre
Cycles	41	39	80
Annulations	10	12	22
Ponctions ovocytaires	30	25	55
Nombre de complexes cumulo-ovocytaires	318	314	632
Nombre d'ovocytes injectés	276	249	525
Nombre de 2 PN	159	165	324
Nombre de biopsies	155	153	308
Acide Tyrode	3	3	6
Laser	29	24	53
Nombre de biopsies réussies	153	153	306
Nombre diagnostiqués	125	128	253
Nombre d'échecs	30	23	53
Nombre d'embryons transférables	69	48	117
Nombre d'embryons transférés	54	45	99
Nombre de cycles avec transfert	25	21	46
HCG positive	8	8	16
Activité cardiaque positive	4	6	10
Nombre de sacs	6	9	15
Accouchement	1		1

* Dont deux tentatives sur embryons congelés.

constate que la majorité des couples (67 %) ont déjà eu une ou plusieurs grossesses antérieures. Quarante-quatre pour cent d'entre eux ont eu au moins une grossesse au-delà de 28 semaines, seuls 22 % avaient au moins un enfant sain, 28 % au moins un enfant atteint et 40 % ont subi au moins une interruption médicale de grossesse (IMG). Ces antécédents expliquent les raisons des demandes de DPI (Tableau IV), le risque génétique et l'opposition à l'IMG représentant près des deux tiers des demandes. Le dernier tiers concerne des couples présentant un risque génétique et une hypofertilité nécessitant une AMP (assistance médicale à la procréation) (m/s 1994, n° 8/9, p. 929).

Les raisons de refus des demandes de la part des centres peuvent être d'ordre médical, contre-indiquant la FIV (fécondation *in vitro*) (m/s 2000, n° 3, p. 316), d'ordre technique ou d'ordre éthico-légal (Tableau V). La principale raison des refus (95 % des refus) est d'ordre technique, du fait soit d'une infaisabilité technique, soit de l'inexistence, pour le moment, du test nécessaire. Les refus (typage

HLA, blépharophimosis, syndrome de Klinefelter, syndrome de Turner) sont certainement sous-représentés car ils sont souvent formulés avant même que ne soit ouvert un dossier médical. Pour certains couples, la décision est toujours en cours de discussion. Cette prise de décision est conditionnée par la nécessité soit d'examen complémentaires, soit de mise au point technique ou encore de la résolution de problèmes concernant l'acceptabilité de l'indication (typage HLA).

Le Tableau VI résume les données concernant les cycles réalisés en fonction des indications (maladies monogéniques récessives, dominantes, récessives liées à l'X et anomalies chromosomiques). Quatre cycles de DPI ont été réalisés sur des embryons congelés lors de cycles de FIV antérieurs.

Le Tableau VII présente l'ensemble des données concernant les cycles en fonction des techniques d'analyse génétique utilisées. Quarante et un cycles ont été réalisés par amplification en chaîne par la polymérase (PCR) et 39 par hybridation *in situ* en fluorescence (FISH) (m/s 1997,

n° 11, p. 1294). Près de 28 % de ces cycles ont été annulés en raison d'une réponse trop faible à la stimulation, ou d'une hyperstimulation. Dans la pratique du DPI, les cycles sont beaucoup plus facilement annulés que lors de l'ICSI (*intracytoplasmic sperm injection*) (m/s 2001, n° 1, p. 44) classique dans la mesure où un nombre important d'embryons est nécessaire; 84 % des ponctions ovocytaires ont abouti au transfert d'embryons, ce qui a permis d'obtenir 29 % de grossesses biochimiques par ponction et 35 % par transfert. De ces grossesses, 9 sont évolutives et ont dépassé le 3^e mois (16 %/ponction et 20 %/transfert) correspondant à 4 grossesses uniques et 5 grossesses gémellaires. Une grossesse a abouti en 2000. Il s'agit de la naissance, à 32 semaines d'aménorrhées, à la suite d'une rupture prématurée des membranes, d'un garçon bien portant.

Dans leur ensemble, les résultats rapportés ici sont très similaires à ceux rapportés par le Consortium européen du DPI [1, 2] ■

* GLOSSAIRE *

AMP: assistance médicale à la procréation.

Blépharophimosis: malformation palpébrale complexe, héréditaire et familiale, aboutissant à une petite ouverture de la fente palpébrale et associant une brièveté de la paupière supérieure, un épicanthus (repli cutané vertical à concavité externe recouvrant plus ou moins en le masquant l'angle palpébral interne) et un ptosis (abaissement de la paupière supérieure, d'origine congénitale, le plus souvent incomplet).

DPI: diagnostic pré-implantatoire.

FISH: hybridation in situ en fluorescence.

FIV: fécondation in vitro.

ICSI: intracytoplasmic sperm injection.

Syndrome de Klinefelter: dysgénésie gonadique masculine due à une anomalie gonosomique avec excès de chromosomes X dont la variété caryotypique la plus fréquente est 47, XXY.

Syndrome de Turner: syndrome caractérisé par une agénésie ovarienne associée à un syndrome dysmorphique avec morphotype féminin.

Groupe d'étude et de travail du diagnostic pré-implantatoire (GET-DPI)

• **Centre de Strasbourg**

CHU-Strasbourg SIHCUS-CMCO, 19, rue Louis-Pasteur, 67300 Schiltigheim, France. Service de biologie de la reproduction: Stéphane Viville, Céline Moutou, Aurora Pujol, Christiane Wittmer, Pierre Gerlinger.

email viville@igbmc.u-strasbg.fr, web: <http://www-ulpmed.u-strasbg.fr/chimbio/DPI/index.html>

Service de gynécologie-obstétrique: Catherine Rongières, Jeanine Ohl, Karima Bettahar, Israël Nisand.

• **Centre de Paris**

Service de biologie et génétique de la reproduction*: Nelly Frydman, Frida Entezami, Samir Hamamah, Gérard Tachdjian.

Service de gynécologie obstétrique*: Violaine Kerbrat, Muriel Flis-Trève, Valérie Blanchet, Renato Fanchin, Jacques Kaddoch, Claudia Righini, François Olivennes et René Frydman.

Département de génétique**: Pierre Ray, Serge Romana, Marc Le Lorc'h, Michel Veke-mans et Arnold Munnich.

* Hôpital Antoine Béchère, 152, rue de la porte de Trivaux 92141 Clamart, France.

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

• **Centre de Montpellier**

CHU Arnaud-de-Villeneuve, 371, avenue du Doyen-Gaston-Giraud, 34295 Montpellier Cedex 5, France.

Laboratoire de génétique moléculaire et chromosomique: Sylvie Taviaux, Anne Girardet, Mireille Claustres.

Service de biologie de la reproduction: Françoise Arnal, Claude Humeau.

Service de génétique médicale: Pierre Sarda, Patricia Blanchet, Christine Coubes.

Service de gynécologie-obstétrique: Hervé Déchaud, Bernard Hédon.

RÉFÉRENCES

1. Geraedts J, Handyside A, Harper J, et al. ESHRE Preimplantation Genetic Diagnosis (PGD) Consortium: preliminary assessment of data from January 1997 to September

1998. ESHRE PGD Consortium Steering Committee. *Hum Reprod* 1999; 14: 3138-48.

2. Geraedts J, Handyside A, Harper J, et al. ESHRE preimplantation genetic diagnosis (PGD) consortium: data collection II (May 2000). *Hum Reprod* 2000; 15: 2673-83.

TIRÉS À PART

S. Viville.

École Pratique des Hautes Études

L'École Pratique des Hautes Études (EPHE) organise un colloque d'Immunologie et d'Immunothérapie des Cancers à Dijon du **23 au 26 octobre 2001**.

Programme détaillé sur notre site:

www.ephe.sorbonne.fr/3FC.htm

Renseignements et inscriptions au 01 45 87 02 27.