Génétique et procréation

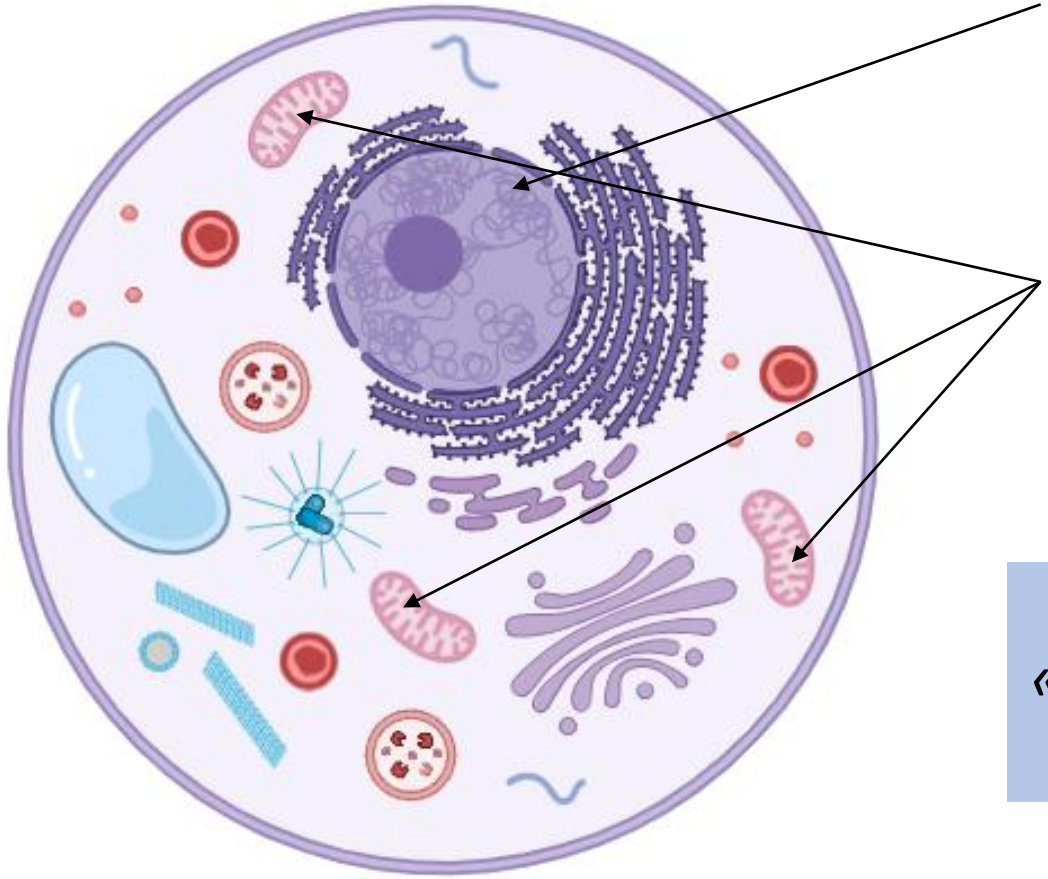
dépistage et diagnostic des maladies rares

Licence Sciences pour la Santé – Première année

UE Génétique

Arnaud MOLIN, MD, PhD arnaud.molin@chu-lyon.fr

Le génome Humain sert de support à notre information génétique



ADN nucléaire (linéaire, 2x3Gb)

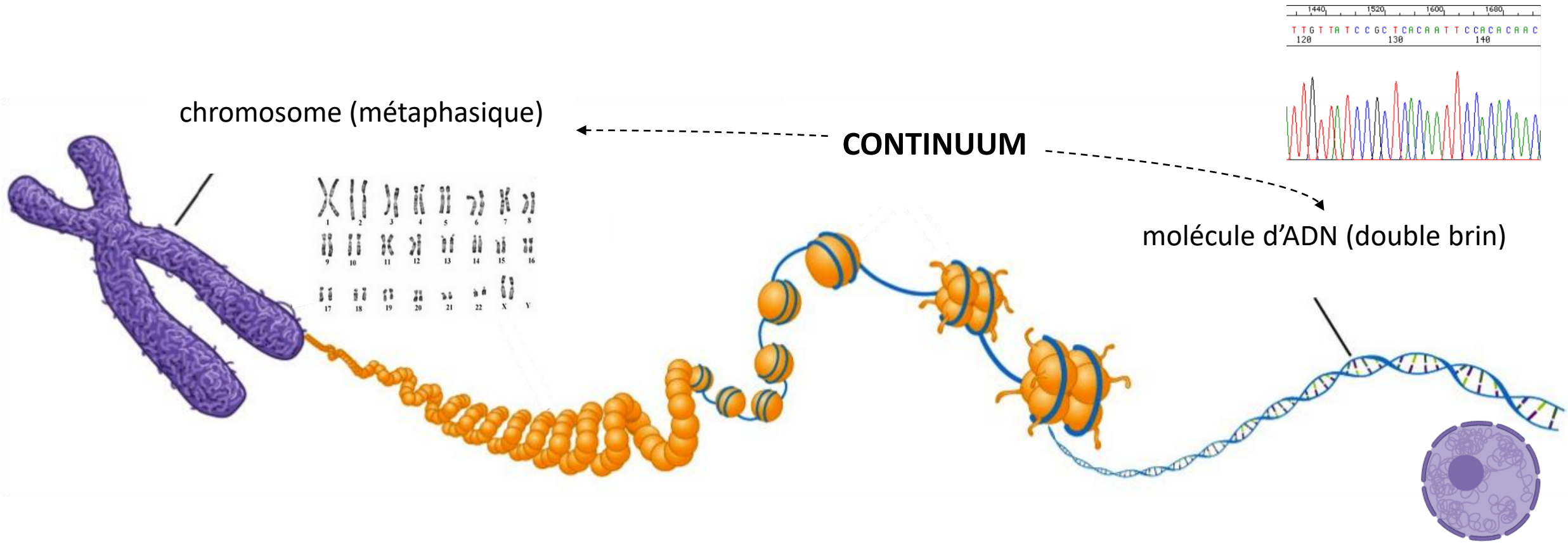
- 46 chromosomes (= 23 maternels + 23 paternels) par cellule

ADN mitochondriale (circulaire, 17kb)

- nombreuses copies par mitochondries, nombreuses mitochondries par cellule (hétéroplasmie)

L'ensemble des gènes, c'est-à-dire des « plans » qui servent à nous construite et à nous faire fonctionner.

Le génome humain est plus ou moins compacté lors du cycle cellulaire



Il existe de nombreuses méthodes d'études des chromosomes et de la séquence de l'ADN.

L'identification d'anomalies de l'ADN a mené au concept de « maladie génétique »

- Anomalies d'un gène ou d'un chromosome à l'origine d'une maladie
  - caractère **définitif** du résultat (« *on nait avec son ADN* »)
  - **incurabilité** (développement récent de la thérapie génique)
  - infinité de possibilité : type, taille, localisation (**échelle**)
  - potentiellement transmissible à la descendance / hérité d'un parent (**dimension familiale**)
- Distinction maladie et phénotype
  - variants génétiques pathogènes et maladies, *exemple : la mucoviscidose*
  - variants non pathogènes et diversité des individus/populations, *exemple : la couleur des yeux*

Le progrès technique a permis l'identification d'un grand nombre de maladies rares génétiques

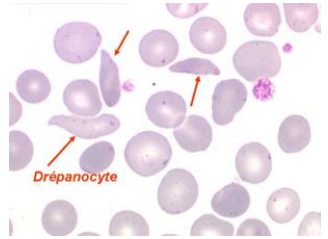


1959 : Marthe Gautier
trisomie 21 et syndrome de Down

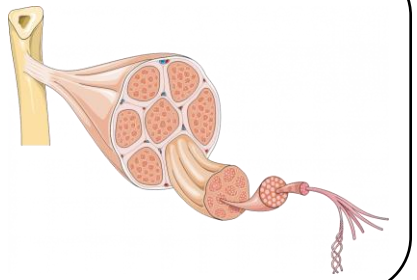


Figure 1 | The picture that established 46 as the chromosome number in man. Reproduced with permission from REF. 1 © (1956) Mendelian Society of Lund for the Scandinavian Association of Genetics.

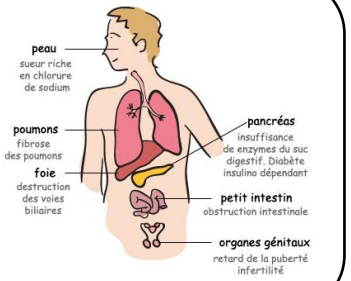
Drépanocytose
gène *HBB* en 1976



Myopathie de Duchenne
gène *DMD e*n 1987



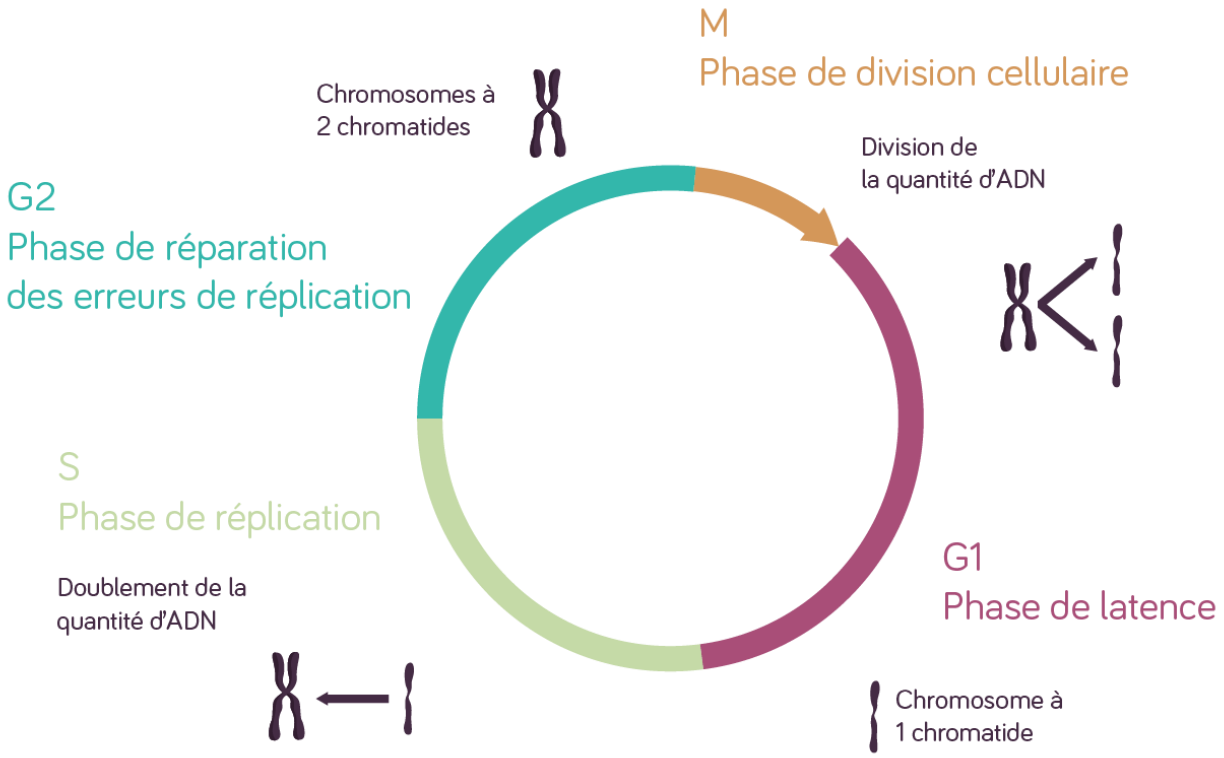
Mucoviscidose
gène *CFTR* en 1989



Les anomalies de l'ADN à l'origine des maladies résultent d'erreurs du cycle cellulaire

- Réplication de l'ADN
- Recombinaison homologue
- Malségrégation

- Mitose : divisions cellulaires
- Méiose : production des gamètes
- Transmission
  - cellule mère à cellules filles
  - parents aux enfants



Anomalies accidentelles (*de novo*) ou transmises (héritées)

L'apparition de nouveaux variants de l'ADN contribuent à l'évolution des génomes

un individu, une cellule

Mutation
apparition d'un variant génétique

évolution de sa fréquence dans la population

structure de la population, interaction avec l'environnement

une population

Avantage sélectif
sa fréquence augmente
= adaptation

Dérive génétique
aléatoire/au hasard
peu d'effet

Désavantage
sa fréquence diminue
= sélection purifiante

Notre patrimoine génétique comprends de nombreux variants de l'ADN, dont certains sont potentiellement pathogènes et à l'origine de maladies génétiques.

La procréation inclue *de facto* un risque de maladie génétique

- « **Néomutation » pathogène**
  - anomalie lors de la conception du gamètes (méiose)
  - anomalies lors du développement embryonnaire (mitose)
- **Variant(s) pathogène(s) transmis**
  - un seul parent : maladies autosomiques dominantes ou liées à l'X
  - par les deux parents : maladies autosomiques récessives

Quelles stratégies peut-on proposer dans ce contexte ?
Aspect technique mais aussi éthique

Objectifs

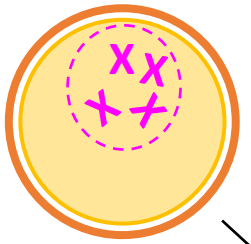
- Définir : dépistage, diagnostic, dépistage préconceptionnel, dépistage et diagnostic préimplantatoire, dépistage et diagnostic prénatal, dépistage néonatal
- Citer les différents types de prélèvements utilisés et les rattacher à la procédure correspondante
- Citer les critères justifiant ces procédures et leur contexte de réalisation (population)
- Expliquer le contexte réglementaire français encadrant leur utilisation

Plan du cours

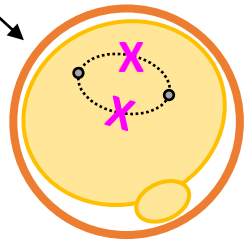
- Quelques éléments d'embryologie
- Diagnostic prénatal des maladies rares (DPN)
- Dépistage de la trisomie 21 fœtale
- Diagnostic préimplantatoire des maladies génétiques (DPI)
- Dépistage préimplantatoire des anomalies chromosomiques (PGS)
- Dépistage néonatal des maladies rares
- Dépistage préconceptionnel (*Pre-conception carrier screening*, PCS)

La fécondation permet la formation d'un embryon à partir des deux gamètes

OVOCYTE
bloqué en prophase I
46 chromosomes
2 chromatides



métaphase II
23 chromosomes
2 chromatides

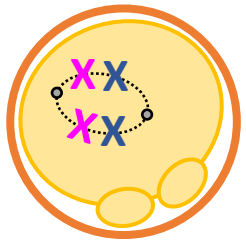


=

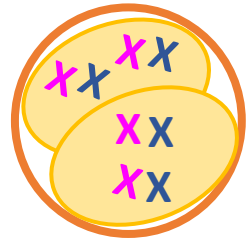
fécondation
2 pronucléi
2x23 chromosomes
1 chromatide



ZYGOTE
46 chromosomes
2 chromatides



EMBRYON à 2 blastomères
46 chromosomes
mitoses successives



blastomère = nom de la cellule

+

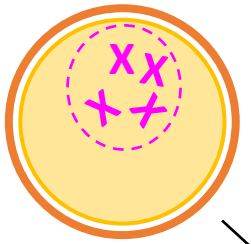
SPERMATOZOIDE
23 chromosomes
1 chromatide



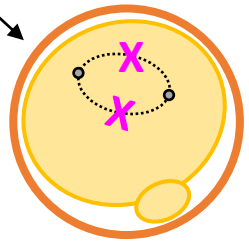
Les variants génétiques présents <u>avant</u> la constitution du zygote sont dits **homogènes** (présents dans toutes les cellules de l'organisme) : hérités d'un parents ou apparus lors de la gamétogenèse ou de la fécondation (*de novo*).

La fécondation permet la formation d'un embryon à partir des deux gamètes

OVOCYTE
bloqué en prophase I
46 chromosomes
2 chromatides



métaphase II
23 chromosomes
2 chromatides

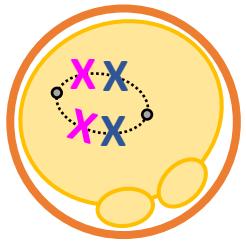


=

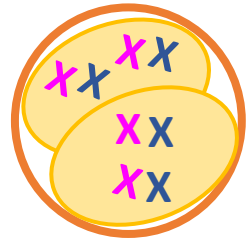
fécondation
2 pronucléi
2x23 chromosomes
1 chromatide



ZYGOTE
46 chromosomes
2 chromatides



EMBRYON à 2 blastomères
46 chromosomes
mitoses successives



+

SPERMATOZOIDE
23 chromosomes
1 chromatide

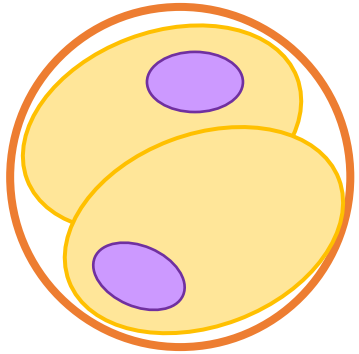


Les variants génétiques présents <u>après</u> la constitution du zygote (post-zygotique) sont dits **en mosaïque** (présents dans certaines les cellules de l'organisme) : toujours apparus lors des premières divisions cellulaires (mitoses) (*de novo*).

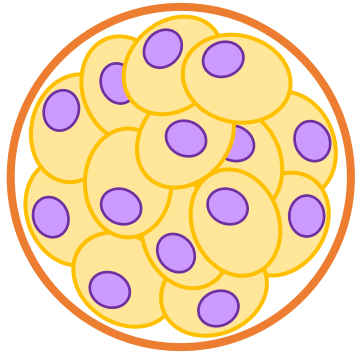
Les premières divisions de l'embryon conduisent à la formation du blastocyste

1ère semaine de développement

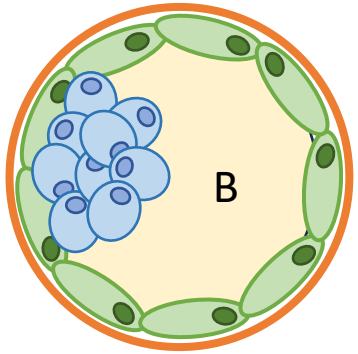
EMBRYON
2 blastomères



MORULA
>8 blastomères



BLASTOCYSTE

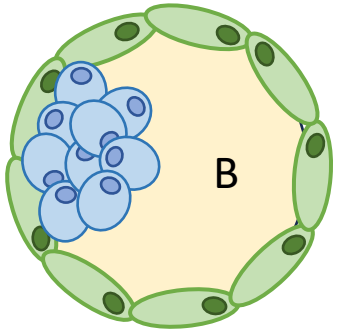


trophoblastes (vert)

embryoblastes (bleu)
masse cellulaire interne

blastocèle (cavité B)

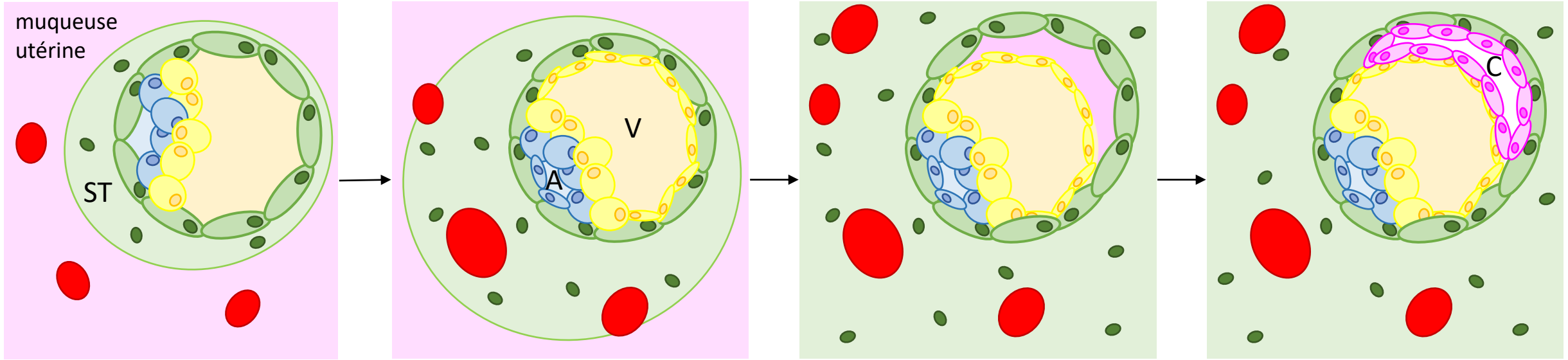
éclosion **J5**



NIDATION

Les futures annexes (placenta et membranes) se développent à partir de cellules embryonnaires

2ème semaine de développement



embryon à 2 feuillets :
épiblaste (bleu)
hypoblaste (jaune)
cytotrophoblaste (vert)
Syncytiotrophoblaste (ST)

cavité amniotique (A)
vésicule vitelline (V)

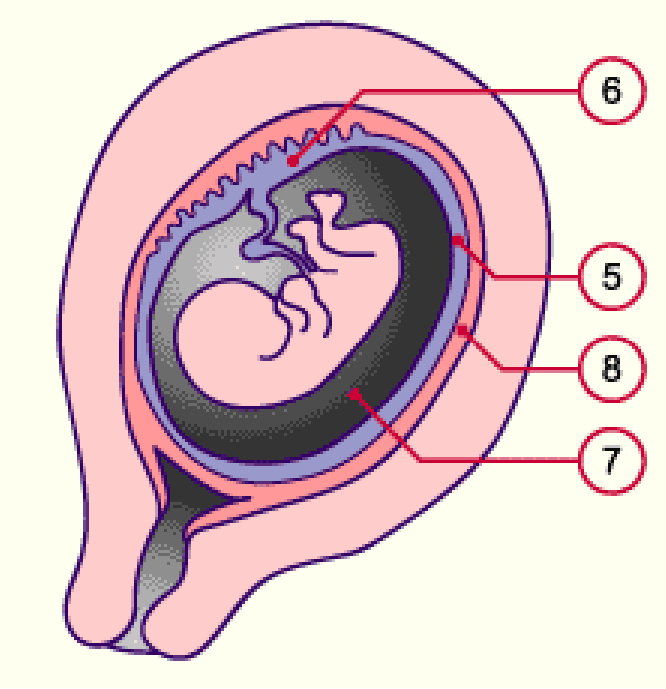
réticulum
extra-embryonnaire (rose)
vésicule vitelline (jaune)

mésoblaste
extra-embryonnaire (rose)
cœlome extra-embryonnaire (C)

Semaines ultérieures :
Embryon didermique → tridermique (gastrulation) et délimitation (plicature) → fœtus
Mésoblaste extra-embryonnaire, cyto- et syncytiotrophoblastes et amniocyes → placenta et membranes

L'unité fœto-placentaire s'organise dans une cavité amniotique étendue tout autour de l'embryon

12 semaines



6 : chorion villeux → placenta
7 : cavité amniotique
Schéma issus du site http://embryology.ch

- Vésicule vitelline et cœlome extra-embryonnaire régressent
- Cœlome intra-embryonnaire → cavités séreuses

- **Placenta :**

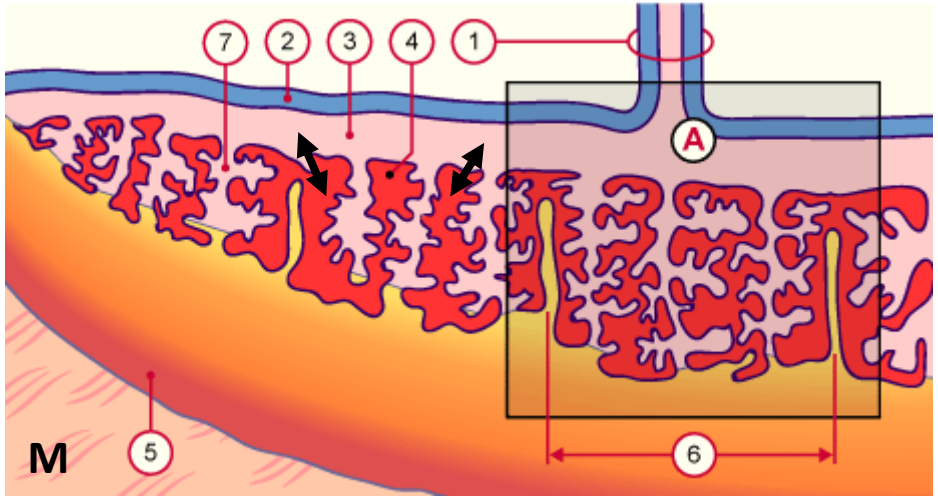


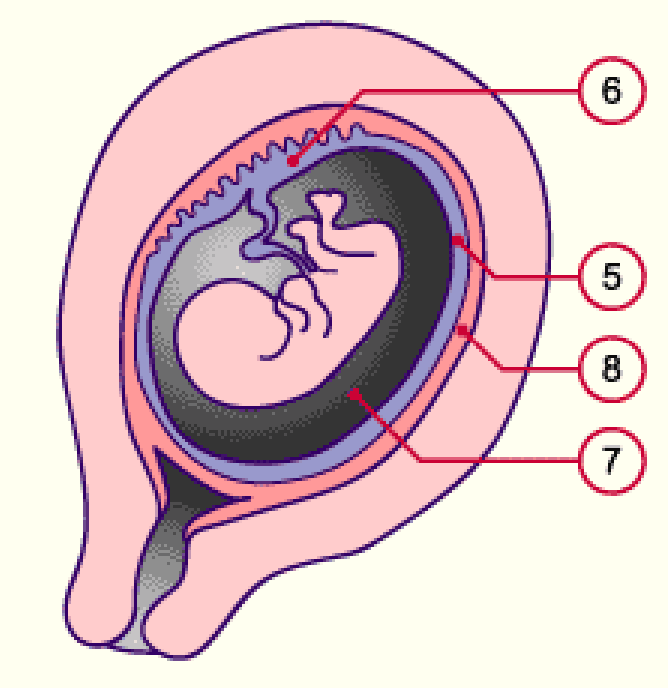
Schéma issus du site http://embryology.ch

1 : ordon ombilical (sang fœtal)
2 : amnios bordant la cavité amniotique
7 : villosités avec capillaires (sang fœtal)
4 : chambre intervilleuse (sang maternel)

ADN cellules cytotrophoblastiques (**zygote**) éliminé dans la circulation maternelle

Différents prélèvements peuvent être envisagés pour étudier l'ADN fœtal pendant la grossesse(1970s)

12 semaines



6 : chorion villeux → placenta
7 : cavité amniotique
Schéma issus du site http://embryology.ch

- amniocentèse (LA) : ponction de liquide amniotique (16SA)
- biopsie de trophoblaste (BT, ébauche de placenta) (12SA)
- cordocentèse (SF) : ponction de sang au cordon

Ces procédures ne sont pas dénuées de risques pour le fœtus : risque de fausse-couche (seuil de viabilité 22 SA / 500 g)

- Ponction de sang veineux maternel (non invasif mais petite quantité ADN)

Pourquoi étudier l'ADN fœtal ? Est-il légitime de le faire ?

Le Monde

Le dépistage prénatal dérive-t-il vers l'eugénisme ?

Le Monde, édition du 4 février 2007

*Le **président du Comité consultatif national d'éthique (CCNE)**, Didier Sicard, dans un entretien accordé au Monde, s'inquiète de la généralisation du dépistage prénatal en France, qui est devenu, selon lui, une obsession, au point de devenir une véritable idéologie. **La pratique des tests prénatals et la pression sociale sur les futurs parents conduisent de plus en plus à une sélection et à une destruction des embryons.** «Dans la très grande majorité des cas, **le dépistage prénatal n'est pas destiné à traiter mais bien à supprimer**», précise-t-il. Didier Sicard met en garde contre ces dérives. «Osons le dire : la France construit pas à pas une politique de santé qui flirte de plus en plus avec l'**eugénisme**. Nous ne sommes pas très loin des impasses dans lesquelles on a commencé à s'engager à la fin du XIXe siècle pour **faire dire à la science qui pouvait vivre et qui ne devait pas vivre**.»*

L'eugénisme en France, un mythe sans fondement

Le Monde, édition du 03 Mars 2007

par Pierre Leymarie et Nathalie Leporrier

*Quoi qu'en pense Didier Sicard, le dépistage et le diagnostic prénatal des maladies génétiques est strictement réglementé. Sous le titre « La France au risque de l'eugénisme » (Le Monde du 4 février), le professeur Didier Sicard expose ses craintes de voir dans notre pays le dépistage prénatal des maladies génétiques conduire à une sélection des embryons et à l'éradication des maladies génétiques, perspective qualifiée de « terrifiante ». Pour nous qui avons une longue pratique du dépistage et du diagnostic prénatal, le procès en eugénisme ainsi intenté est fallacieux, car les principes éthiques de base de la médecine, à savoir l'«**autonomie de la personne**», la «**non-malfaisance**» et la «**justice**» sont...*

La pratique du diagnostic prénatal (DPN) obéit à une réglementation spécifique

- France : Loi de Bioéthique, Agence de la BioMédecine (2005)

- Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal (CPDPN)
  - médecins spécialistes : gynéco-obstétricien, échographiste, généticien, pédiatre, biologiste, …
  - médecine fœtale et diagnostic prénatal : avis médicaux, explorations, traitement
  - interruption médicale de grossesse sur <u>demande du couple</u>, quel que soit le terme de la grossesse

- *« Forte probabilité d'affection d'une particulière gravité incurable au moment du diagnostic »*
  - termes volontairement relativement flous
  - risque prévisible (conseil génétique) ou signes échographiques en faveur d'une maladie (malformation)
  - pas de liste de maladies

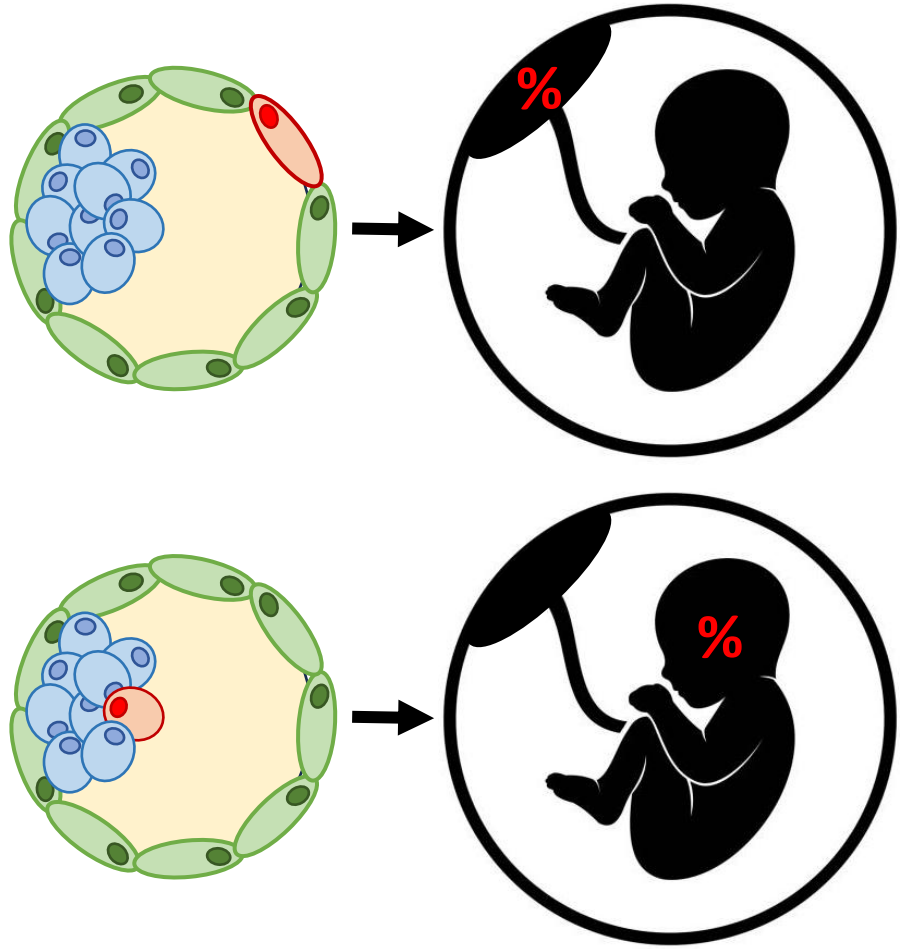
- **Prélèvement invasif : risque d'anomalie génétique supérieur à celui lié au geste (balance bénéfice risque) + <u>consentement éclairé de la femme enceinte</u>**

Un prélèvement invasif permet d'étudier les caractéristiques génétiques du fœtus

- Cellules fœtales vivantes : amniocytes (LA), mésenchyme villositaire (BT)
  - culture cellulaire
  - caryotype en technique conventionnelle (nombre et morphologie des chromosomes)
  - analyses enzymatiques (maladies métaboliques)
- Sang fœtal : dosage de certaines protéines *(exemple : β2-microglobuline et fonction rénale fœtale)*
- ADN extrait : séquençage de l'ADN
  - recherche d'une anomalie familiale (un gène)
  - recherche d'une cause à une malformation fœtale (plusieurs gènes)
- Comparaison possible aux ADN parentaux (prise de sang)
  - origine *de novo* ou hérité du variant (maladie dominante)
  - variants hétérozygotes composites, chacun hérité d'un parent (maladie autosomique récessive)

Il peut néanmoins exister des différences entre ADN fœtal et ADN placentaire

- **Discordance fœto-placentaire** = situation où il existe une différence entre le patrimoine génétique fœtal et placentaire
  - rare
  - mosaïque confinée au placenta, risque de résultat faux positif (*dire que le fœtus présente une anomalie alors que ce n'est pas le cas*)
  - mosaïque fœtale, risque de résultat faux négatif (*dire que le fœtus ne porte pas d'anomalie alors qu'il en porte une*)
- Risque à prendre en en compte lors de la prise en charge des couples

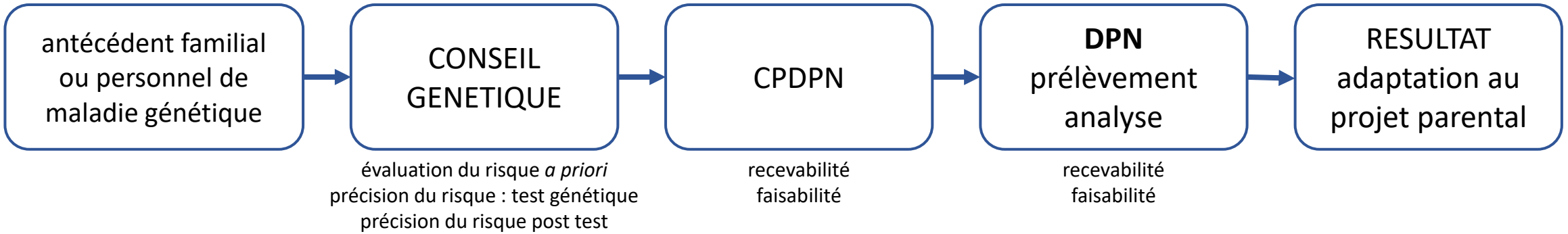


Une maladie génétique fœtale peut être diagnostiquée lors de la grossesse

- **Diagnostic** : acte de déterminer la nature d'une maladie par l'étude des signes cliniques, des symptômes et des examens complémentaires (*Garnier-Delamare*)
  - signes clinique : repose sur l'interrogatoire et l'examen physique du patient (ce qui peut être constaté au lit du malade)
  - symptôme : phénomène particulier provoqué par l'état de maladie d'un patient et pouvant donner lieu à un diagnostic
  - examens complémentaires : imagerie, biologie, …
- Problème : le fœtus n'est pas examinable cliniquement !
- **Médecine fœtale basée sur un ensemble d'examens complémentaires et de données cliniques maternelles et familiales**

Contexte du diagnostic prénatal de maladie génétique

- **Situation prévisible : antécédent familial de maladie connue**
  - anomalie génétique précédemment caractérisée
  - évaluation du risque pour la grossesse lors d'un conseil génétique
  - prélèvement invasif prévu à l'avance, parcours de soin avec encadrement du résultat
  - objectif(s) : préparer la naissance (projet thérapeutique, accompagnement), éviter la naissance d'un enfant porteur (affection grave et incurable)



Contexte du diagnostic prénatal de maladie génétique

- **Situation prévisible : antécédent familial de maladie connue**
  - anomalie génétique précédemment caractérisée
  - évaluation du risque pour la grossesse lors d'un conseil génétique
  - prélèvement invasif prévu à l'avance, parcours de soin avec encadrement du résultat
  - objectif(s) : préparer la naissance (projet thérapeutique, accompagnement), éviter la naissance d'un enfant porteur (affection grave et incurable)

- **Situation imprévisible : le signe d'appel échographique**
  - anomalie fœtale identifié à l'échographie : morphologie fœtale, biométrie fœtale (croissance), quantité le liquide amniotique dans la poche, …
  - contexte traumatique pour le couple : annonce d'une « anomalie » potentiellement liée à une maladie, responsable d'un handicap
  - avis expert en CPDPN : quel(s) examen(s) complémentaire(s) ?
  - objectif(s) : établir un **pronostic** (probabilité d'évolution) et si possible, un **diagnostic**

Comment détecter l'imprévisible ? Par le dépistage

- **Dépistage** : investigations médicales ou examens appliqués à une population ou à des sujets apparemment sains, dans le but de déceler de façon précoce une maladie latente ou une anomalie (*Garnier-Delamare*)
  - population → recommandation de Santé publique, population visée +/- large
  - sujets apparemment sains : non malades mais avec un effet détectable
  - accessible, détection précoce → avoir le temps d'agir (traitement)
  - utile en terme de morbidité/mortalité, balance bénéfice/risque
  - différent du diagnostic : pas de certitude absolue d'anomalie
- Suivi de la grossesse → recommandations médicales
  - paramètres cliniques (pression artérielle, poids, …) et biologiques (sérologies infectieuses)
  - **échographie obstétricale** : imagerie médicale basée sur les ultrasons, non invasif, indolore

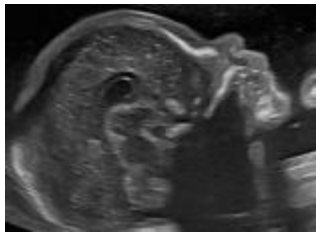
Echographie prénatale



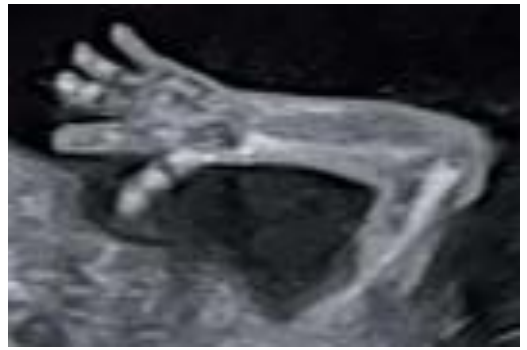
- **3 échographies de dépistage**
  - recommandées pour toutes les femmes, proposition
  - échographiste médecin ou sage-femme, formé, cahier des charges (objectifs)
  - 1er trimestre (T1) (11-14SA) : localisation et nombre d'embryons, mesure pour dater la grossesse (longueur cranio-caudale ou LCC), mesure de la clarté nucale (CN), morphologie globale
  - 2ème trimestre (T2) (20-25SA) : dite « morphologique », morphologie plus précise, sexe fœtal
  - 3ème trimestre (T3) (30-35SA) : dite « de croissance »
- **Echographie dite « de référence » ou « de diagnostic »**
  - avis d'expert lorsqu'une anomalie est dépistée, unique ou multiple
  - échographiste spécialisée gynécologue obstétricien, lien avec un CPDPN
  - échocardiographie fœtale : morphologie du cœur et des gros vaisseaux
- Échographie(s) de convenance



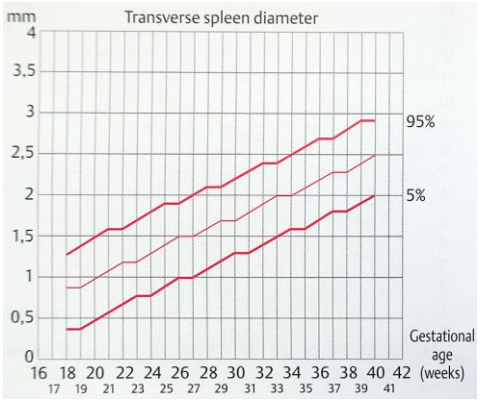
SA : semaines d'aménorrhée = semaines depuis le premier jour des dernières règles



Echographie prénatale



- **3 échographies de dépistage**
  - recommandées pour toutes les femmes, proposition
  - échographiste médecin ou sage-femme, formé, cahier des charges (objectifs)
  - 1er trimestre (T1) (11-14SA) : localisation et nombre d'embryons, mesure pour dater la grossesse (longueur cranio-caudale ou LCC), mesure de la clarté nucale (CN), morphologie globale
  - 2ème trimestre (T2) (20-25SA) : dite « morphologique », morphologie plus précise, sexe fœtal
  - 3ème trimestre (T3) (30-35SA) : dite « de croissance »
- **Echographie dite « de référence » ou « de diagnostic »**
  - avis d'expert lorsqu'une anomalie est dépistée, unique ou multiple
  - échographiste spécialisée gynécologue obstétricien, lien avec un CPDPN
  - échocardiographie fœtale : morphologie du cœur et des gros vaisseaux
- Échographie(s) de convenance



SA : semaines d'aménorrhée = semaines depuis le premier jour des dernières règles

Echographie prénatale

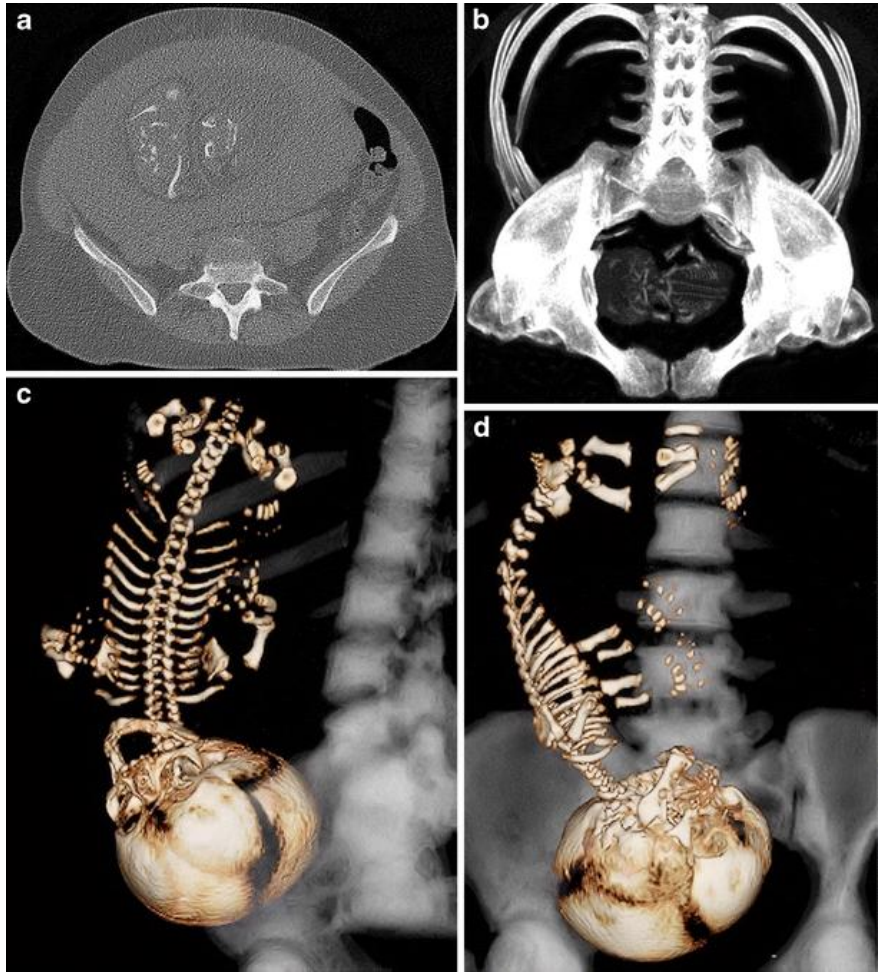


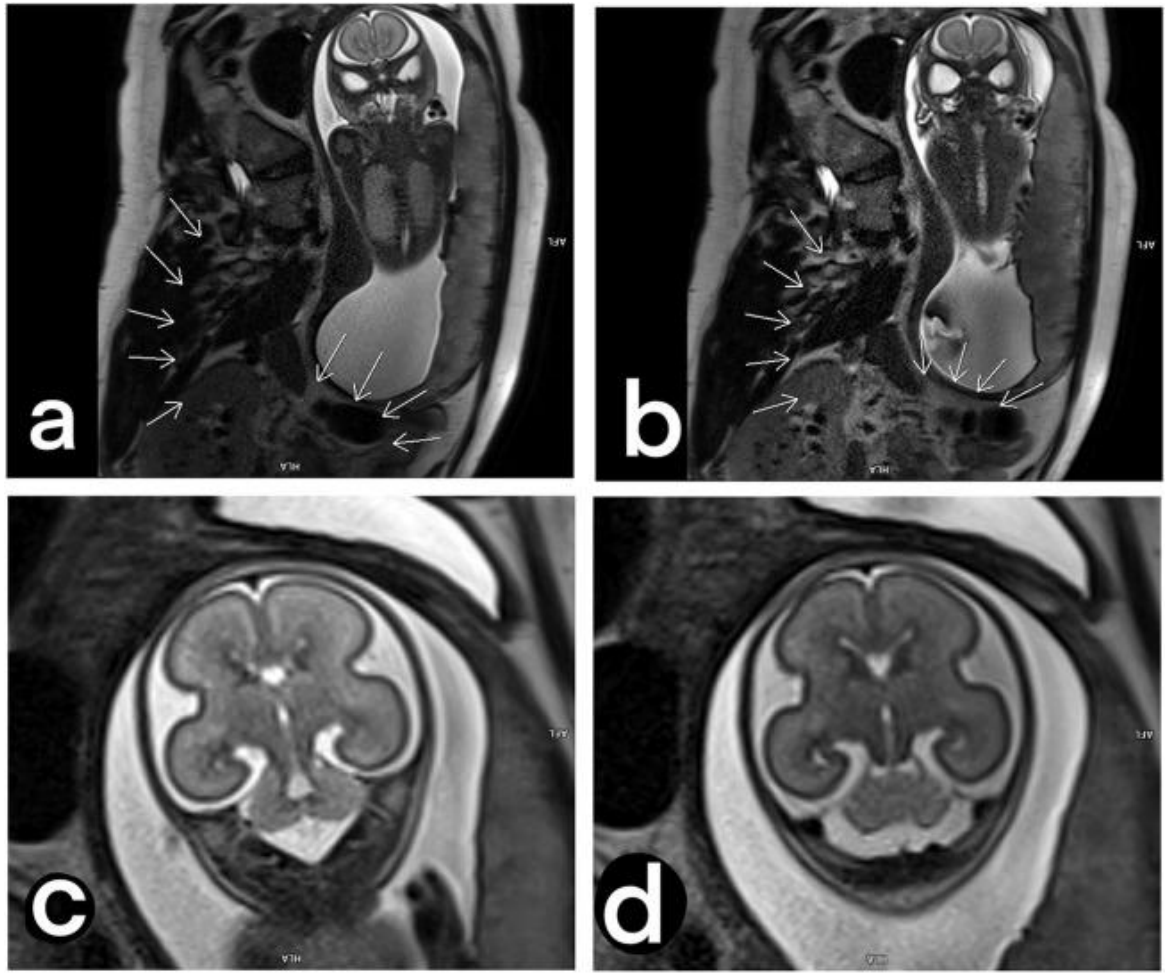


- **3 échographies de dépistage**
  - recommandées pour toutes les femmes, proposition
  - échographiste médecin ou sage-femme, formé, cahier des charges (objectifs)
  - 1er trimestre (T1) (11-14SA) : localisation et nombre d'embryons, mesure pour dater la grossesse (longueur cranio-caudale ou LCC), mesure de la clarté nucale (CN), morphologie globale
  - 2ème trimestre (T2) (20-25SA) : dite « morphologique », morphologie plus précise, sexe fœtal
  - 3ème trimestre (T3) (30-35SA) : dite « de croissance »
- **Echographie dite « de référence » ou « de diagnostic »**
  - avis d'expert lorsqu'une anomalie est dépistée, unique ou multiple
  - échographiste spécialisée gynécologue obstétricien, lien avec un CPDPN
  - échocardiographie fœtale : morphologie du cœur et des gros vaisseaux
- Échographie(s) de convenance

SA : semaines d'aménorrhée = semaines depuis le premier jour des dernières règles

D'autres imageries peuvent venir compléter l'échographie : scanner et IRM





Echographie prénatale



- **3 échographies de dépistage**
  - recommandées pour toutes les femmes, proposition
  - échographiste médecin ou sage-femme, formé, cahier des charges (objectifs)
  - 1er trimestre (T1) (11-14SA) : localisation et nombre d'embryons, mesure pour dater la grossesse (longueur cranio-caudale ou LCC), **mesure de la clarté nucale (CN)**, morphologie globale
  - 2ème trimestre (T2) (20-25SA) : dite « morphologique », morphologie plus précise, sexe fœtal
  - 3ème trimestre (T3) (30-35SA) : dite « de croissance »
- **Echographie dite « de référence » ou « de diagnostic »**
  - avis d'expert lorsqu'une anomalie est dépistée, unique ou multiple
  - échographiste spécialisée gynécologue obstétricien, lien avec un CPDPN
  - échocardiographie fœtale : morphologie du cœur et des gros vaisseaux
- Échographie(s) de convenance

SA : semaines d'aménorrhée = semaines depuis le premier jour des dernières règles

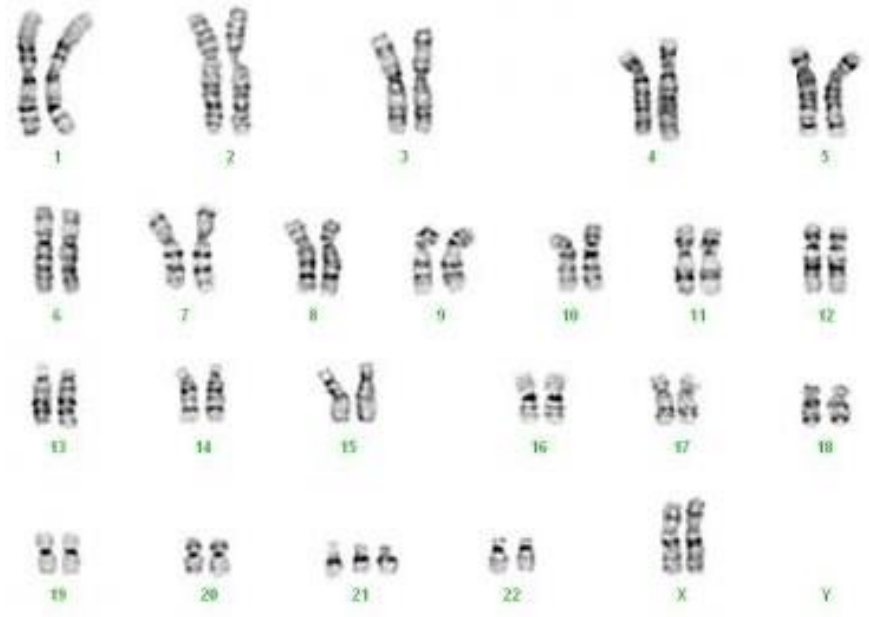
Le dépistage de la trisomie 21 fœtale

- Anomalie de nombre des chromosomes (aneuploïdie) :

  3 chromosomes 21

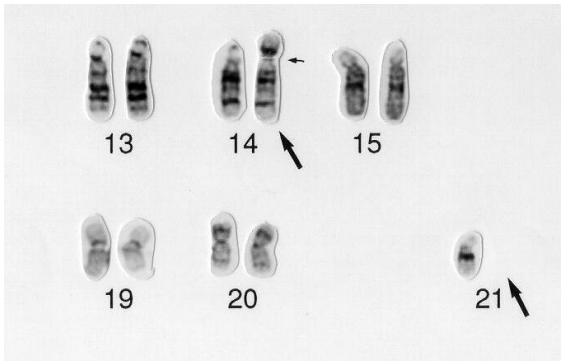
  - accident de méiose : malségrégation chromosomique (libre)
  - variant chromosomique : translocation robertsonienne

- **Syndrome de Down** : déficience intellectuelle syndromique, malformation cardiaque (40-50%)
- Cause la plus fréquente de déficience intellectuelle, 1/700 naissances dans le monde
- Facteur de risque : âge maternel





http://trisomie21-france.org



En France, le dépistage de la trisomie 21 fœtale suit des recommandations précises

Population générale
Dépistage combiné
Evaluation du **risque** de trisomie 21 fœtale

- Age maternel
- Echographie T1 : mesure CN
- Sang maternel : dosages hormonaux (marqueurs sériques maternels, MSM)



risque inférieur à 1/1000

risque entre 1/1000 et 1/51

risque supérieur à 1/50

ADN fœtal libre circulant dans le sang maternel

Prélèvement invasif (LA/BT)
Diagnostic génétique

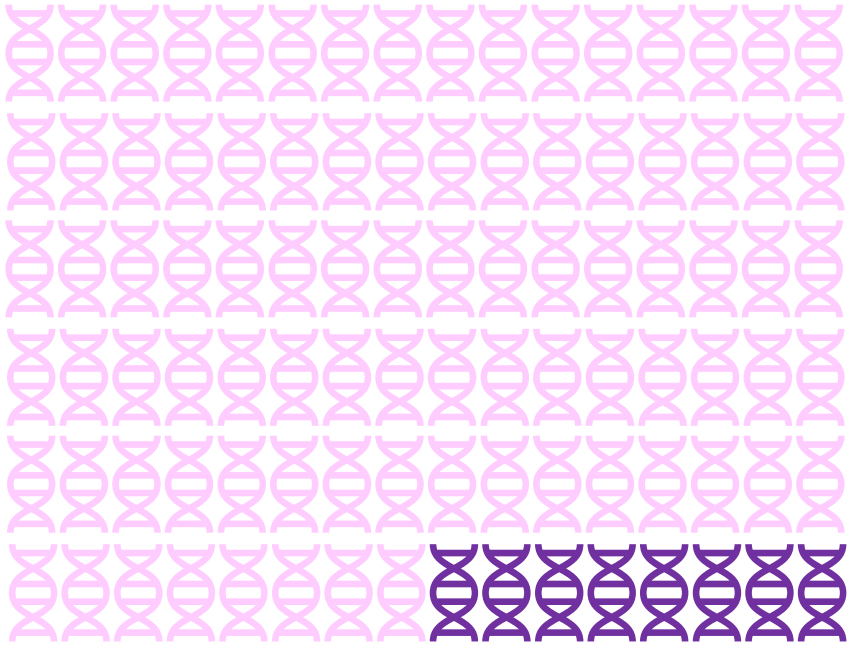
suivi habituel de la grossesse

discordance fœto-placentaire ? pas de BT

diagnostic de trisomie 21 fœtale

L'analyse de l'ADN fœtal libre circulant est l'un des derniers outils développé en génétique prénatal

- ADN issu des cellules du cytotrophoblaste (placentaire)
  - fragmentés, en petite quantité
  - élimination par les reins maternels
  - ne persiste pas entre les grossesses
  - à partir de 10 SA
- **Dépistage de la trisomie 21 fœtale**
  - séquencer l'ADN libre circulant
  - retrouver le chromosome d'origine de ces fragments
  - quantité de fragments issus de chacun des chromosomes



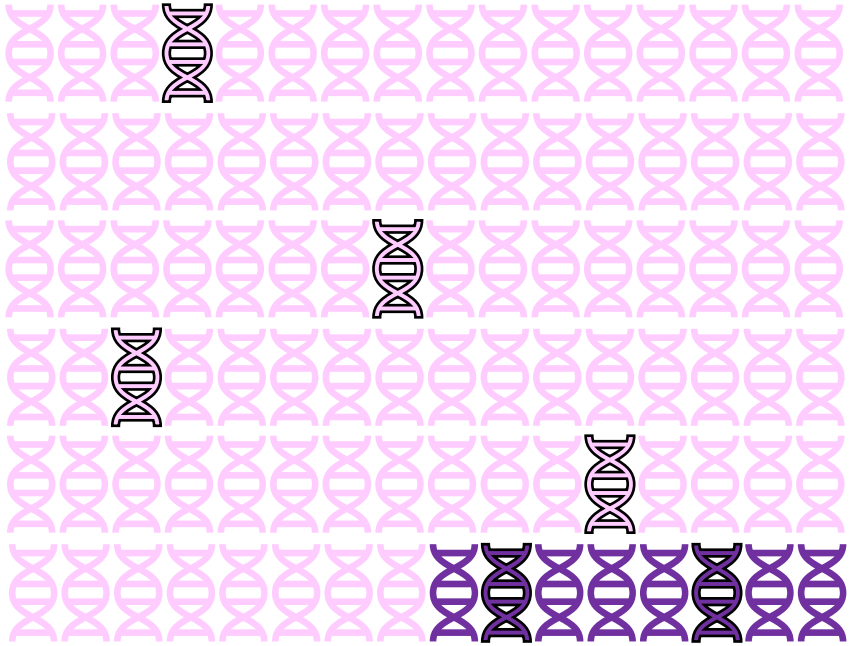


ADN libre d'origine maternel

ADN libre d'origine placentaire

L'analyse de l'ADN fœtal libre circulant est l'un des derniers outils développé en génétique prénatal

- ADN issu des cellules du cytotrophoblaste (placentaire)
  - fragmentés, en petite quantité
  - élimination par les reins maternels
  - ne persiste pas entre les grossesses
  - à partir de 6 à 10 SA
- **Dépistage de la trisomie 21 fœtale**
  - séquencer l'ADN libre circulant
  - retrouver le chromosome d'origine de ces fragments
  - quantité de fragments issus de chacun des chromosomes

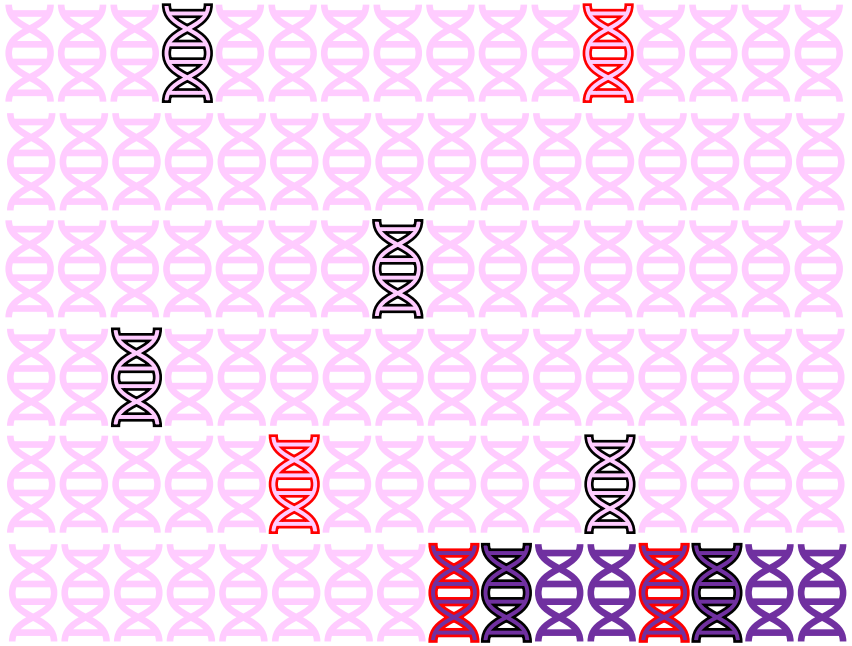




chromosome 1

L'analyse de l'ADN fœtal libre circulant est l'un des derniers outils développé en génétique prénatal

- ADN issu des cellules du cytotrophoblaste (placentaire)
  - fragmentés, en petite quantité
  - élimination par les reins maternels
  - ne persiste pas entre les grossesses
  - à partir de 6 à 10 SA
- **Dépistage de la trisomie 21 fœtale**
  - séquencer l'ADN libre circulant
  - retrouver le chromosome d'origine de ces fragments
  - quantité de fragments issus de chacun des chromosomes





chromosome 1

ratio 4/6

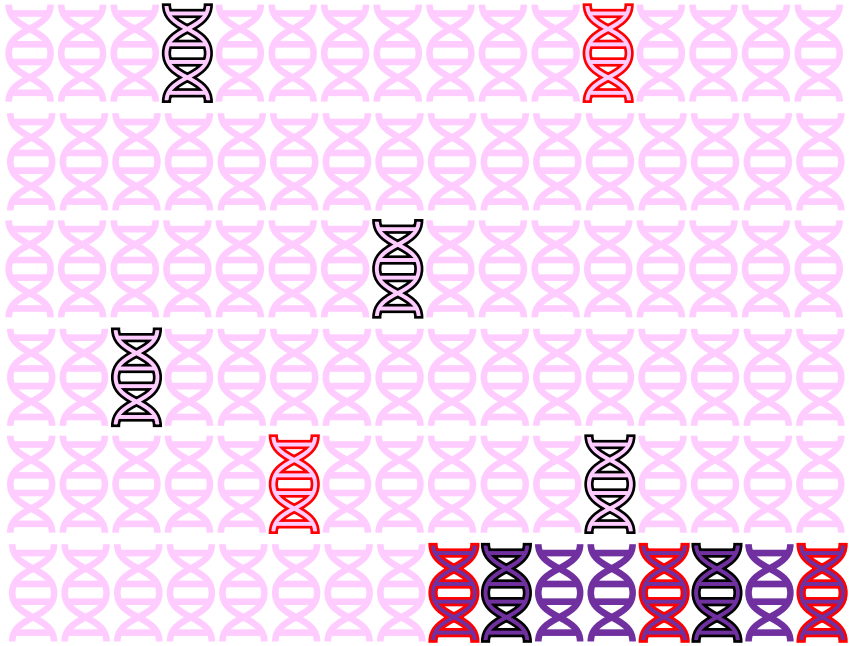


Chromosome 21

L'analyse de l'ADN fœtal libre circulant est l'un des derniers outils développé en génétique prénatal

- ADN issu des cellules du cytotrophoblaste (placentaire)
  - fragmentés, en petite quantité
  - élimination par les reins maternels
  - ne persiste pas entre les grossesses
  - à partir de 6 à 10 SA
- **Dépistage de la trisomie 21 fœtale**
  - séquencer l'ADN libre circulant
  - retrouver le chromosome d'origine de ces fragments
  - quantité de fragments issus de chacun des chromosomes

Analyse le plus souvent étendue à d'autres chromosomes, notamment les chromosomes 13 et 18 du fait de l'existence des trisomies 13 et 18, plus rares, voire à l'ensemble du génome.





chromosome 1

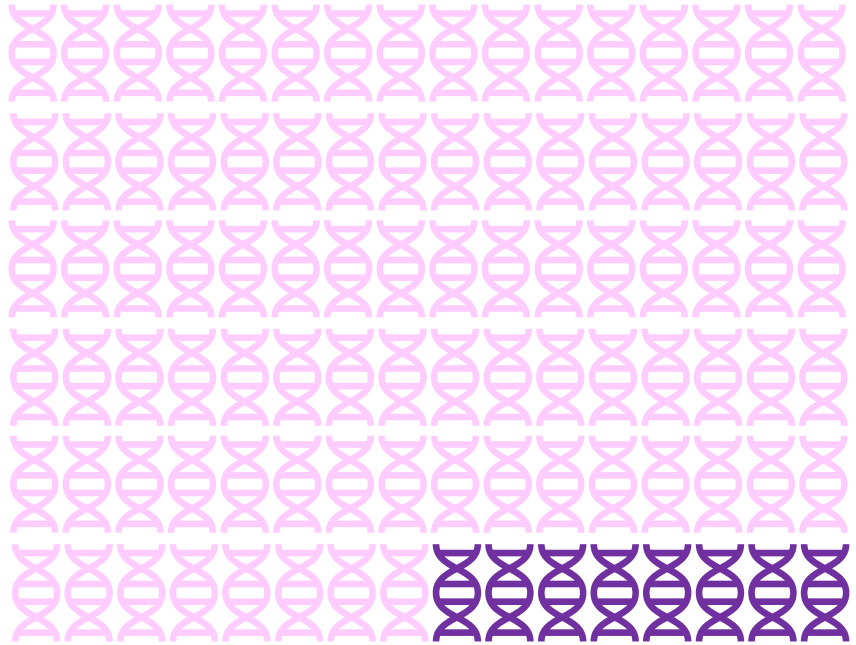


Chromosome 21

ratio 5/6

L'analyse de l'ADN fœtal libre circulant est l'un des derniers outils développé en génétique prénatal

- ADN issu des cellules du cytotrophoblaste (placentaire)
  - fragmentés, en petite quantité
  - élimination par les reins maternels
  - ne persiste pas entre les grossesses
  - à partir de 6 à 10 SA
- **Dépistage de la trisomie 21 fœtale**
  - séquencer l'ADN libre circulant
  - retrouver le chromosome d'origine de ces fragments
  - quantité de fragments issus de chacun des chromosomes
- Détermination du sexe fœtal
  - maladie récessive liée à l'X
- Diagnostic prénatal des maladies monogéniques
  - Recherche de variant hérité du père

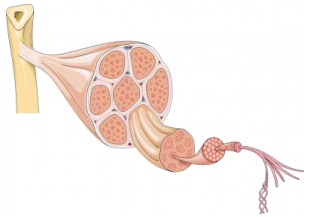




ADN libre d'origine maternel

ADN libre d'origine placentaire

Diagnostic prénatal des maladies liées au chromosome X

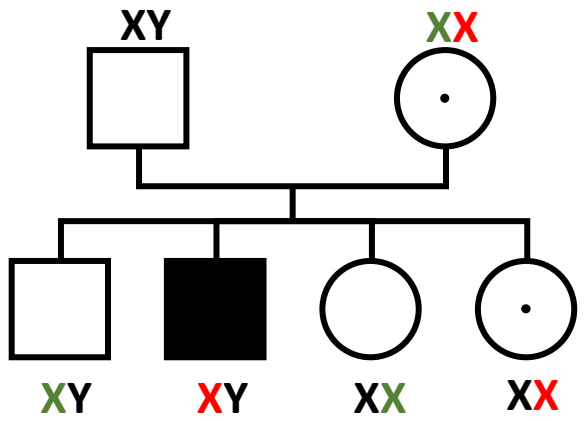


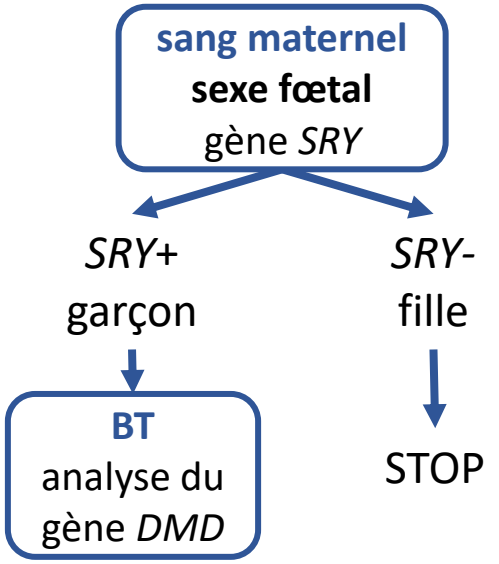
exemple : myopathie de Duchenne, anomalie du gène DMD

- Contexte de maladie familial avec conseil génétique
- Femmes XX hétérozygote conductrice ou vectrice non malades
- Hommes XY hémizygotes malades

- Objectif : ne prélever que les grossesses avec fœtus masculin car les filles ne sont pas malade, quel que soit leur génotype

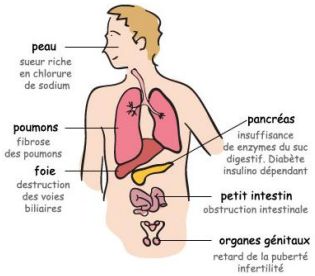
- Détermination du **sexe fœtal** :
  - le chromosome Y porte le gène SRY
  - si on identifie amplifie (PCR) le gène SRY dans le sang d'une femme enceinte, c'est que le fœtus est un garçon
  - dans le cas contraire, c'est une fille

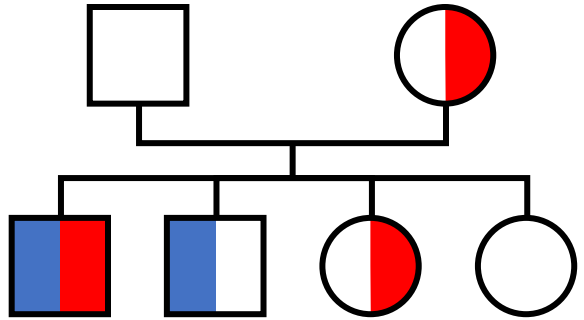




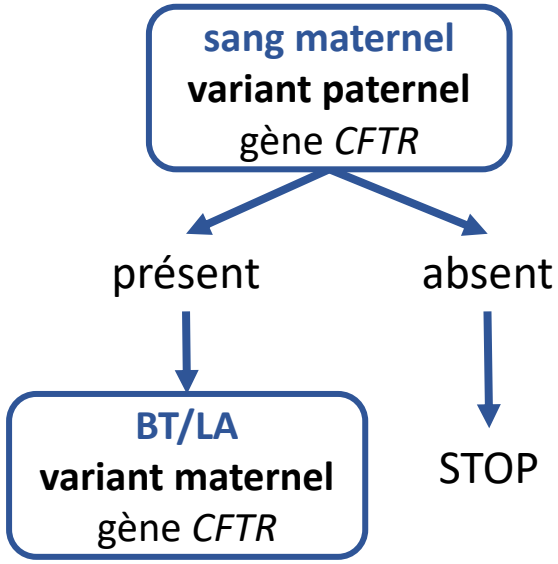
Analyse de l'ADN fœtal libre circulant dans le sang maternel pour les maladies autosomiques récessives

exemple : mucoviscidose, anomalie du gène CFTR





- Contexte de maladie familial avec conseil génétique
- Patients hétérozygotes porteurs non malades
- Patients malades :
  - homozygotes = 2 copies de la même anomalie
  - hétérozygotes composites = 1 anomalie différente héritée de chacun des parents
- Objectif : ne prélever que les grossesses où le fœtus a hérité de l'anomalie paternelle
- Recherche dans le sang de la mère d'une séquence ADN qui en est normalement absente



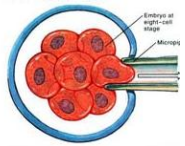
Maladies autosomiques dominantes paternelles

Quel devenir pour les grossesses avec diagnostic de maladies génétiques ?

- Interruption médicale grossesse demandée par la majorité des couples
  - trisomie 21 : de 1/700 naissances à 1/2000
- *« Forte probabilité d'affection d'une particulière gravité incurable au moment du diagnostic »*
  - procédure diagnostic = certitude
  - gravité relativement subjective : information, vécu personnel, perception de la maladie et du handicap
  - incurabilité : malgré les progrès thérapeutiques, on ne corrige pas les gènes
- Poursuite de la grossesse
  - pronostic vital engagé : accompagnement et prise en charge palliative
  - maladie compatible avec la vie : prise en charge active, chirurgie, traitement médicamenteux, prise en charge multidisciplinaire

Quelles stratégies peut-on proposer en amont de la grossesse ?

Le diagnostic préimplantatoire (DPI)



Fécondation *in vitro* (FIV)
- Recueil des ovocytes
- Recueil des spermatozoïdes
- Formation d'embryons
- Culture

Biopsie embryonnaire
2 cellules isolées
morula (J3) – blastocyste (J5)

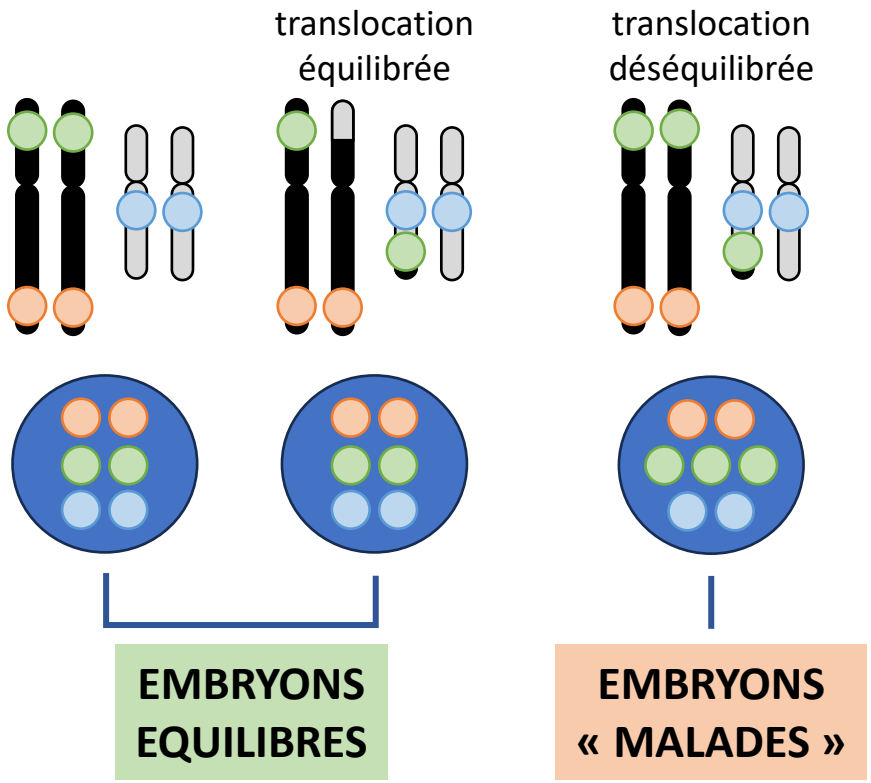
Diagnostic génétique
chromosomes/gène
cellule unique, 24-48h

EMBRYONS SAINS
transfert intra-utérin (1-2)
congélation

EMBRYONS « MALADES »
détruits

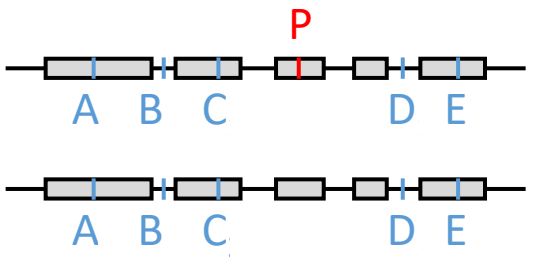
A qui s'adresse le DPI ?

- Couple dont au moins un membre est porteur d'une anomalie génétique dont la transmission à la descendance comporte un risque
  - caractérisée en laboratoire = qu'on peut rechercher
  - anomalie d'un gène en rapport avec une maladie, quel que soit son mode de transmission
  - anomalie chromosomique, *exemple : translocation recherché par hybridation in situ fluorescente (FISH)*
- Couple fertile pour lequel on sera capable de réaliser une FIV

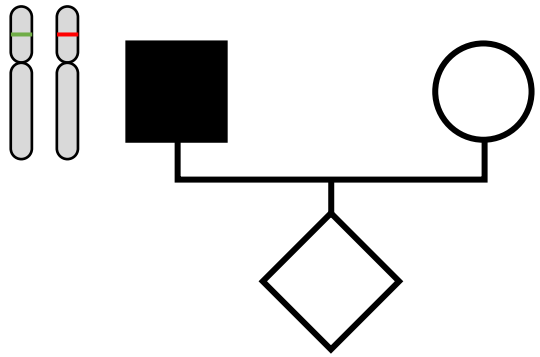


DPI moléculaire : diagnostic direct et indirect

- Diagnostic direct = recherche de l'anomalie causale de la maladie
- **Diagnostic indirect = déterminer quel(s) chromosome(s) a(ont) été transmis**
  - analyse de **marqueurs génétiques** = variants génétiques non pathogènes mais analysables
  - plusieurs marqueurs → **haplotype**



haplotype 1 porte l'anomalie
haplotype 2 ne la porte pas

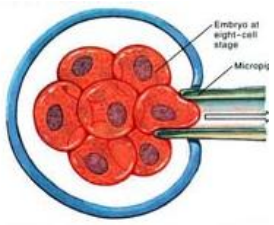


P + haplotype 1

absence P + haplotype 2

Analyse directe
recherche de l'anomalie P
présente ou absente ?

Analyse indirecte
Analyse des marqueurs ABCDE
haplotype 1 ou 2 ?

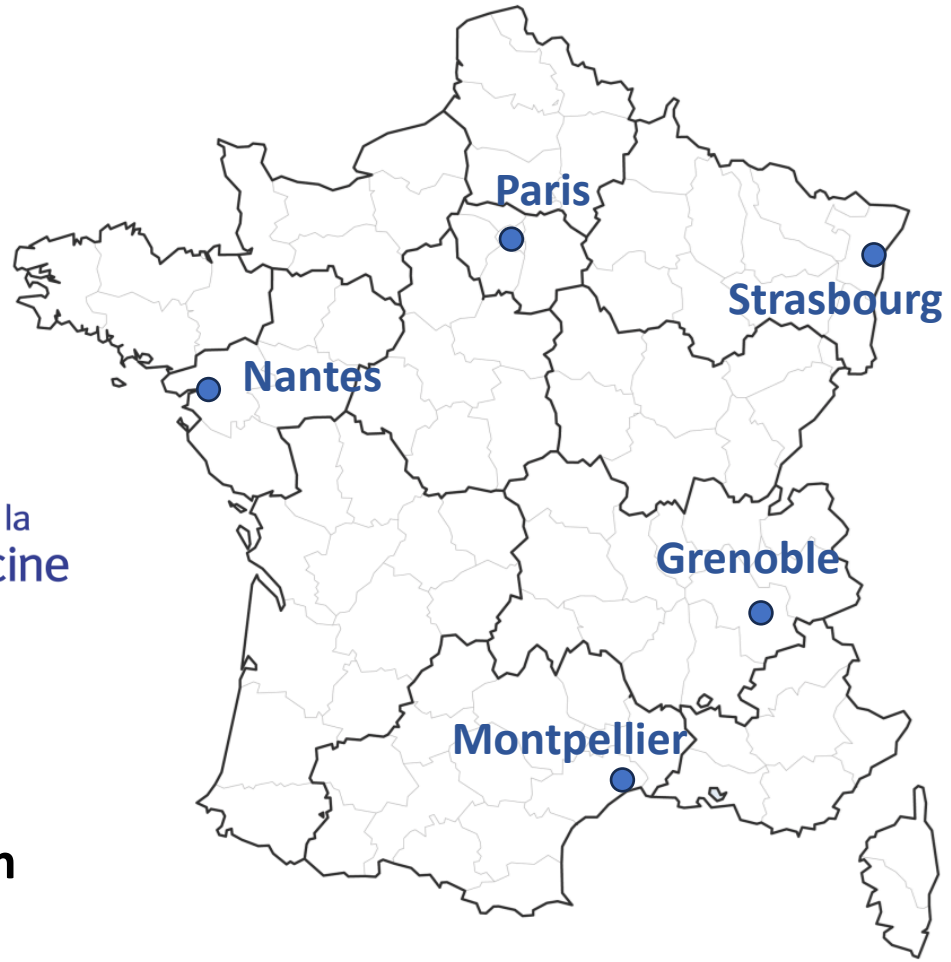


Le DPI en France

- Activité de haute technicité
  - personnel formé
  - matériel : FIV, Génétique
  - un couple = un test diagnostic
  - réponse courte pour transfert emryonnaire
- Autorisation spécifique

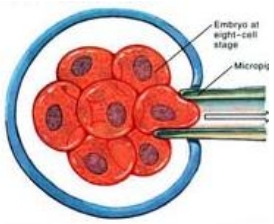
agence de la biomédecine

- **5 laboratoires en France**
  - pas de laboratoire dans les DOM-TOM
  - délai long de prise en charge
  - **1000 demandes/an, 2/3 DPI/an, 350 enfants/an**



Le *Pre-implantation Genetic Screening* (PGS)

- Même principe que le DPI : FIV, biopsie embryonnaire et analyse génétique
- Objectif : **dépistage** des anomalies chromosomiques en vue d'augmenter les chances de naissance d'enfants en bonne santé
  - analyse ciblée sur le nombre de chromosomes
  - pas d'analyse de gènes dans ce contexte
- Population : âge maternel (>35 ans), fausse(s)-couche(s) ou échec de FIV → toutes FIV
- **Pratique interdite en France**, commercialisée dans d'autres pays
- Intérêt débattu : coût, efficacité, accessibilité (5 laboratoires en France)



Après la naissance : du prénatal au néonatal

- Le DPN peut répondre à des situations de **risque imprévisible en cas d'anomalie dépistée à l'échographie** ou lors du **dépistage de la trisomie 21 fœtale**.

- Le DPN et le DPI peuvent répondre à des situations de **risque prévisible** nécessitant un **antécédent familial (conseil génétique)**.

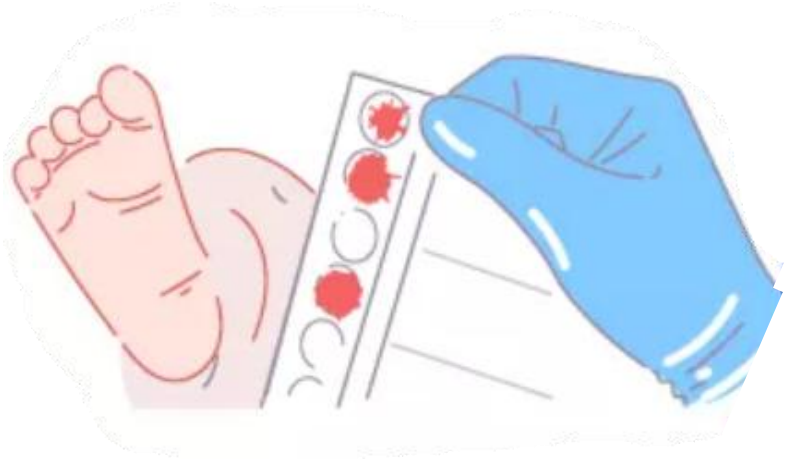
- Qu'en est-il des situations de **risque imprévisible sans possibilité de dépistage** prénatal ?

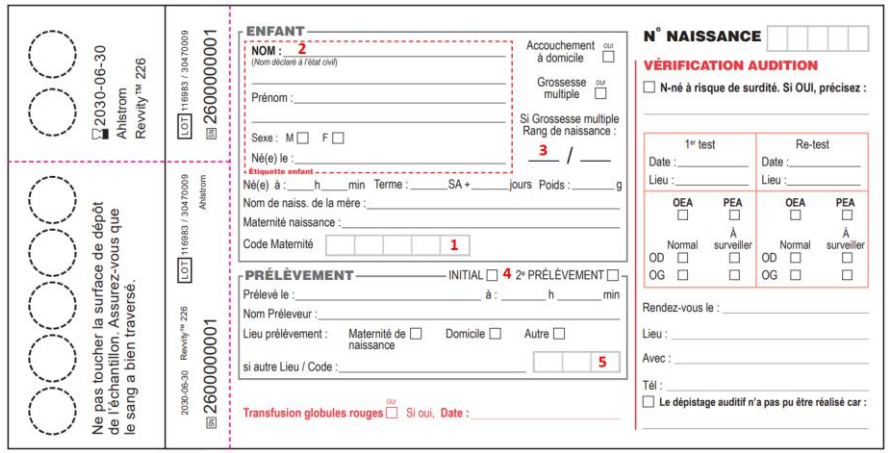


dépistage surdité

Le dépistage néonatal

- Population cible : ensemble des nouveaux nés
  - non obligatoire, <1% de refus
- Méthode :
  - prélèvement de sang du nouveau-né, volume minimal
  - dosage et/ou test génétique (selon la maladie)
- 2026 : 16 maladies différentes depuis les années 1970
  - maladies métaboliques : phénylcétonurie, tyrosinémie, …
  - maladies endocriniennes : hypothyroïdie congénitale, hyperplasie congénitale des surrénales
  - maladies neurologiques : amyotrophie spinale infantile,
  - maladies de l'hémoglobine : drépanocytose
  - déficits immunitaires
  - mucoviscidose
  - …





Le dépistage néonatal

Maternité
prélèvement

Laboratoire
test de **dépistage**

normal → STOP

anormal → <1 mois

Hôpital
consultation

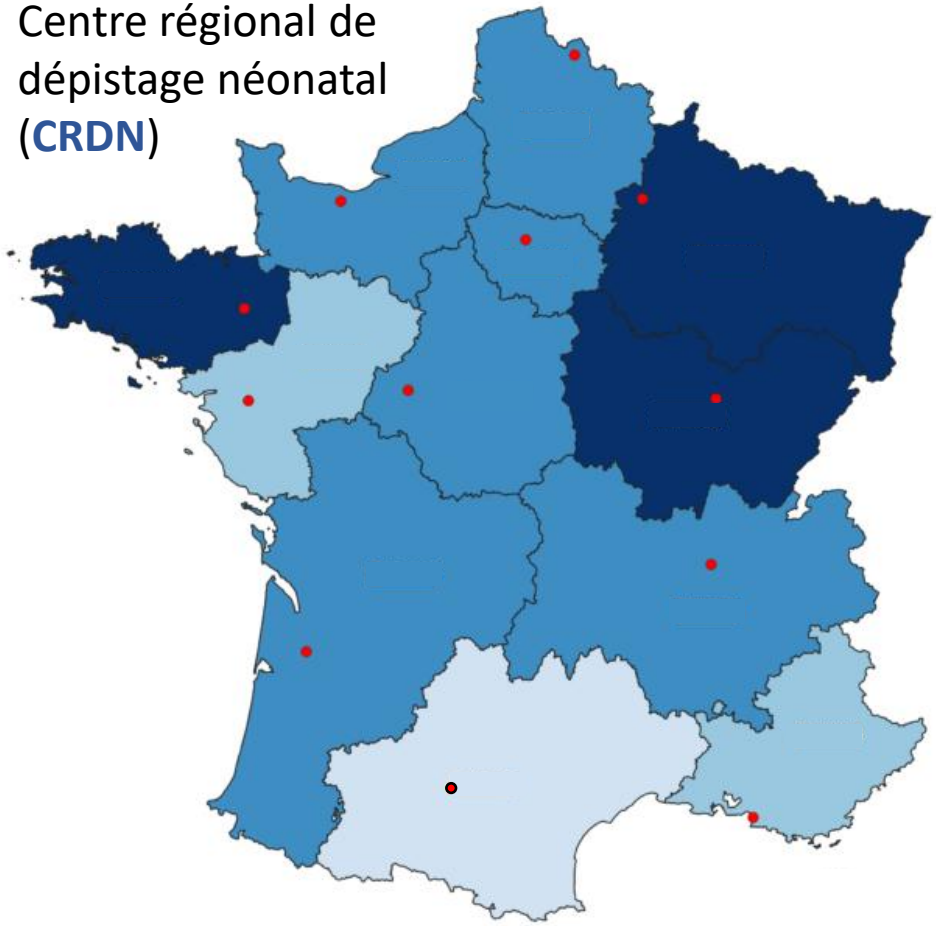
Laboratoire
test de **diagnostic**

normal → STOP
faux-positif

anormal → DIAGNOSTIC
prise en charge
précoce

environ 1300 enfants dépistés (1/530)*

Centre régional de dépistage néonatal (**CRDN**)



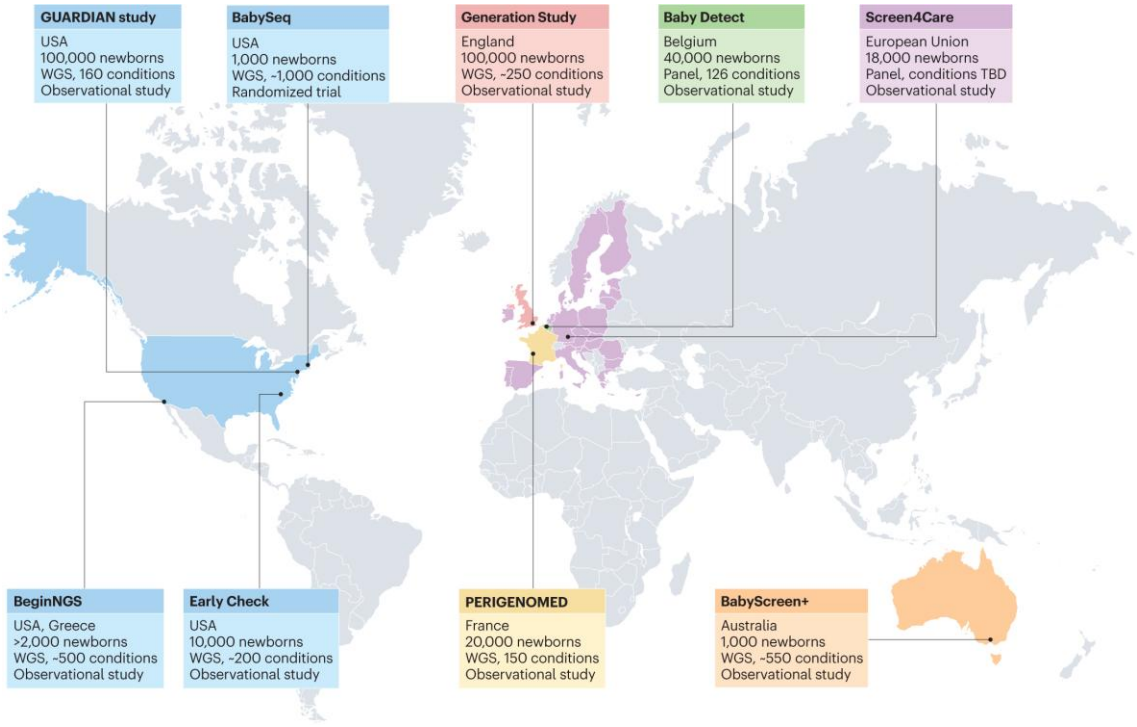
12+5 (DOM-TOM) pour environ 650 000 naissances*

* données 2023

Quel avenir pour le dépistage néonatal ?

- Volonté de dépister toujours plus de maladie
- Séquençage de génome entier
- Nombreuses questions
  - faut-il tout dépister ? éthique
  - est-il possible de bien interpréter ces données ?
  - est-ce faisable ? technique, coût, délai
  - balance bénéfice/risque

- Listes de gènes & maladies
  - actionnables = traitement, prise en charge
  - révélation au début de la vie (<5 ans ?)



Quel avenir pour le dépistage néonatal ?

- Est-il légitime de dépister « toutes » les maladies génétiques, dont certaines sont graves et incurable, **juste après la naissance** de l'enfant qui en serait potentiellement atteint ?

- Ne serait-il pas possible d'agir plus en amont ?

Vers un dépistage préconceptionnel ?
Preconception carrier screening

- **2026 : pratique non autorisée en France**, mais en développement à l'étranger
- Objectif : dépister les **sujets à risque de transmettre** une maladie génétique→ « compatibilité » du couple
  - porteurs hétérozygotes d'anomalies associées à des maladies autosomiques récessives, *exemple : mucoviscidose 1/35, amyotrophie spinale infantile 1/50*
  - femmes conductrices de maladies liées à l'X
- Population : toutes les personnes en âge de procréer ?
- Méthode :
  - séquençage d'une liste de gènes associés à des maladies fréquentes
  - séquençage du génome entier ou de ses parties codantes (exome)

Avis favorable de Comité Consultatif National d'Ethique

Le progrès technique repousse les limites du questionnement éthique

Conclusion

	Préconception	**Embryonnaire**	**Grossesse**	**Néonatale**	**Postnatale**
Diagnostic	Médecine	**DPI**	**DPN**	Médecine	Médecine
Dépistage	**PCS**	**PGS**	**écho/MSM**	**Dépistage néonatal**	Santé publique

- Poser un **diagnostic** pour traiter un problème de santé
- **Dépister** pour anticiper un problème de santé

- Du diagnostic prénatal au dépistage préconceptionnel, le progrès scientifique et technique repousse les limites du questionnement éthique
  - loi, réglementation et recommandation (pays)
  - situation clinique (patient et famille)

Conclusion

- Qualité
- Equité
- Autonomie
- Confidentialité
- Justice

espace de liberté

Primum non nocere.

Médecine

Génétique

Individu ⇄ **Société**

Santé
Perception de soi
Histoire/Futur/Destin

Famille
Inclusion/Handicap
Maladie/Mort

- Eugénisme
- Discrimination
- Marchandisation
- Mondialisation

Article 16-13 du Code civil

Nul ne peut faire l'objet de discriminations en raison de ses caractéristiques génétiques.