



CDBI/INF (2010) 6

**Document de base sur le diagnostic préimplantatoire et prénatal**

**Situation clinique**

**Situation juridique<sup>1</sup>**

---

<sup>1</sup> La partie II de ce document présente la législation dans les Etats membres du Conseil de l'Europe et, sera régulièrement actualisée (dernière actualisation 20 octobre 2011).

## TABLE DE MATIERES

Introduction .....	4
Partie I. Diagnostic génétique préimplantatoire (DPI) et prénatal (DPN) – pratiques cliniques, tendances et progrès technologiques .....	5
1. Maladies génétiques .....	5
1.1 Maladies monogéniques.....	5
1.2 Maladies polygéniques ou maladies multifactorielles.....	6
1.3 Maladies chromosomiques .....	6
2. Le diagnostic génétique préimplantatoire sur des cellules embryonnaires.....	7
2.1 Description générale de la procédure .....	7
2.2 Utilisations du DPI .....	8
2.2.1 Principales utilisations du DPI pour des indications médicales .....	8
2.2.2 Utilisation du DPI au bénéfice de la santé d'un membre de la fratrie : tests préimplantatoires de détermination du type tissulaire des antigènes HLA .....	8
2.2.3 Utilisation du DPI pour la détection des mutations qui prédisposent au développement d'une maladie.....	9
2.2.4 Une future utilisation possible du DPI pour des indications médicales : les maladies multifactorielles .....	9
2.2.5 Utilisation exceptionnelle du DPI : sélection d'un embryon ayant les mêmes caractéristiques génétiques qu'un ou plusieurs parents atteints d'une maladie invalidante.....	10
2.2.6 Extension de l'utilisation du DPI à des fins de sélection du sexe pour des raisons non médicales.....	10
2.3 Techniques d'analyse .....	11
2.4 Base de données sur la pratique clinique du DPI en Europe .....	12
3. Le diagnostic sur les globules polaires .....	13
3.1 Procédures et techniques d'analyse .....	13
3.2 Pratique clinique du diagnostic sur les globules polaires en Europe .....	14
4. Diagnostic génétique prénatal (in vivo) .....	14
4.1 Description générale de la procédure .....	14
4.2 Techniques d'analyse.....	15
4.2.1 Anomalies chromosomiques .....	15
4.2.2 Maladies génétiques.....	16
4.3 Nouvelles procédures .....	17
5. Conclusions.....	17

Partie II. Diagnostic génétique préimplantatoire et prénatal : la législation dans les Etats membres du Conseil de l'Europe.....	19
1. La législation dans les Etats membres du Conseil de l'Europe .....	19
1.1 Collecte d'informations .....	19
1.2 Réponses au questionnaire .....	19
1.2.1 Section A : Cadre juridique relatif au diagnostic préimplantatoire et prénatal..	20
Le paysage juridique européen .....	20
1.2.2 Section B : Dispositions spécifiques au diagnostic génétique préimplantatoire (DPI) .....	22
1.2.3 Section C : Réglementation applicable au diagnostic sur les globules polaires	23
1.2.4 Section D : Réglementation spécifique au diagnostic génétique prénatal.	23
ANNEXE 1 .....	39
ANNEXE 2 .....	40

## Introduction

Le Comité directeur pour la bioéthique (CDBI) a élaboré un projet de Protocole additionnel à la Convention sur les Droits de l'Homme et la biomédecine relatif aux tests génétiques à des fins médicales, qu'il a approuvé en juin 2007. Sont exclus du champ d'application de ce protocole les tests génétiques effectués sur les embryons et les fœtus humains y compris sur les éléments d'origine embryonnaire ou fœtale tels que des cellules ou de l'ADN ou ARN fœtaux présents dans le sang maternel.

Le CDBI a confié l'élaboration du présent document au Secrétariat, en consultation avec les présidents du Groupe de travail sur la protection de l'embryon et du fœtus humains (CDBI-CO-GT3) et du Groupe de travail sur la génétique humaine (CDBI-CO-GT4), dans le but de fournir des informations sur le diagnostic préimplantatoire et prénatal et sur les questions juridiques et éthiques qu'ils soulèvent. Ce document doit servir de base à la réflexion du CDBI sur la manière dont les questions relatives à ces tests pourraient être traitées.

En 2003, un rapport a été rédigé par le CDBI-CO-GT3 sur la Protection de l'embryon humain *in vitro*<sup>2</sup>. Ce rapport portait principalement sur les questions relatives à la protection de l'embryon *in vitro* et comportait un chapitre sur le diagnostic préimplantatoire. Le présent document s'étend aussi aux tests génétiques effectués sur le fœtus *in vivo* et présente des informations récentes sur les pratiques cliniques et les réglementations et lignes directrices en vigueur au niveau national concernant les tests préimplantatoires et prénataux.

La fécondation *in vitro* est pratiquée depuis la fin des années 70 afin d'aider les couples confrontés à des problèmes de stérilité. Les progrès de la médecine de la reproduction offrent aujourd'hui de nouveaux moyens d'éviter les maladies génétiques, grâce au transfert sélectif des embryons. Au début des années 90, le diagnostic génétique préimplantatoire (DPI) a été introduit en tant que procédure expérimentale comme une alternative possible au diagnostic génétique prénatal (DPN) pour les couples risquant de transmettre une anomalie génétique particulièrement grave, et à leur épargner ainsi un choix difficile concernant une interruption de grossesse.

Les diagnostics génétiques préimplantatoires et prénataux visent spécifiquement à mettre en évidence des caractéristiques génétiques qui peuvent être héritées d'un des parents, ou des deux, ou acquises à un stade précoce du développement prénatal. Le DPI et le DPN consistent en une analyse des chromosomes ou une analyse de l'ADN ou de l'ARN effectuées sur du matériel biologique provenant d'un embryon ou d'un fœtus.

### **Rédaction du présent document d'information**

Pour la rédaction du présent document, des publications scientifiques récentes et divers documents émanant d'institutions et de sociétés nationales et internationales ont été étudiés ainsi que les lois en vigueur, les pratiques et les lignes directrices professionnelles recensées principalement dans les pays européens. Le Secrétariat a également bénéficié de contribution et commentaires d'experts dans les domaines concernés, en particulier du Prof. Jacques Montagut, du Prof. Tal Anahory et du Dr Elisabeth Carles (France). En outre, un questionnaire a été adressé aux délégations

---

<sup>2</sup> CDBI-CO-GT3 (2003) 13

du CDBI afin de connaître les différentes législations nationales en matière de diagnostic génétique préimplantatoire et prénatal (voir la partie II).

## **Partie I. Diagnostic génétique préimplantatoire (DPI) et prénatal (DPN) – pratiques cliniques, tendances et progrès technologiques**

La partie I, après une information générale sur les maladies génétiques (chapitre 1), présente les techniques utilisées pour les diagnostics génétiques préimplantatoires et prénataux. En principe, le terme de « diagnostic génétique préimplantatoire » renvoie à deux techniques principales qui consistent à analyser du matériel génétique contenu dans des cellules embryonnaires ou des globules polaires qui ont été prélevées *in vitro* afin d'obtenir des informations sur leurs caractéristiques génétiques avant transfert et implantation des embryons dans l'utérus. L'utilisation de ces deux techniques dans la pratique clinique est traitée ci-dessous dans des chapitres séparés:

1. le diagnostic génétique préimplantatoire sur les cellules embryonnaires
2. le diagnostic sur les globules polaires.

Le diagnostic génétique prénatal intervient quant à lui en cours de grossesse et vise à étudier les caractéristiques génétiques d'un fœtus *in vivo* et sera traité dans le 4<sup>ème</sup> chapitre de la partie I.

Ces examens seront accompagnés d'une offre d'un conseil génétique approprié visant à permettre aux parents concernés de faire des choix éclairés en ce qui concerne l'examen envisagé. De telles décisions devraient s'appuyer sur une bonne connaissance et compréhension de l'objectif et des conséquences de l'examen, les modalités de la procédure envisagée et les différents types de risques impliqués.

### **1. Maladies génétiques**

En général<sup>3</sup>, le terme « maladies génétiques » se réfère à des maladies liées à des anomalies sur un ou plusieurs gènes. Elles sont divisées en maladies monogéniques, polygéniques ou multifactorielles, maladies chromosomiques et mitochondriales.

#### **1.1 Maladies monogéniques**

Elles résultent d'une modification (mutation) d'un seul gène. Ces maladies peuvent être classées en trois groupes :

\* Les **maladies autosomiques dominantes**. Elles résultent de la modification d'un gène porté par l'une des 22 paires d'autosomes, et se manifeste (phénotype) cliniquement si l'un des deux allèles du même gène est affecté (la transmission par l'un des deux parents suffit).

---

<sup>3</sup> Les maladies génétiques peuvent être également liées à des aberrations chromosomiques (voir section 1.3)

\* Les **maladies autosomiques récessives**. Elles ne se manifestent que si les deux allèles du gène en question sont affectés (l'individu est dit homozygote pour la mutation). Ceci présuppose que les deux parents de l'individu affecté aient transmis le gène défectueux.

\* Les **maladies liées aux chromosomes sexuels**. Les gènes présents sur les chromosomes sexuels sont transmis de la même façon que les gènes présents sur les autres chromosomes (autosomes). La différence dans la transmission est liée aux nombres de gènes portés respectivement par les chromosomes X et Y. Le chromosome Y est porteur d'un faible nombre de gènes, alors que le chromosome X est à cet égard semblable aux autosomes. Une mutation récessive sur le chromosome X chez un homme s'exprimera au niveau du phénotype en raison de la présence de l'allèle impliqué dans la maladie sur le chromosome X, alors qu'aucun allèle ne se trouve sur le chromosome Y. Chez une femme, deux chromosomes X étant présents, il y aura toujours deux allèles. En conséquence, les mutations récessives situées sur le chromosome X se manifesteront au niveau du phénotype selon les mêmes règles que celles situées sur les autres chromosomes (autosomes). Dans de rares cas, certaines mutations situées sur le chromosome X sont transmises suivant un mode dominant.

## **1.2 Maladies polygéniques ou maladies multifactorielles**

Contrairement aux maladies monogéniques, dans le cas des maladies polygéniques ou multifactorielles, les personnes héritent en réalité d'une modification génétique qui les « prédispose » à une maladie dont la manifestation dépendra également de la présence d'autres modifications génétiques sur d'autres gènes ou encore d'autres facteurs dits « environnementaux ». Les maladies résultant de l'impact de plusieurs gènes modifiés (chacun ayant un impact limité sur l'apparition de la maladie) sont dites « polygéniques ». Celles qui résultent de l'interaction entre modification(s) génétique(s) et différents facteurs de l'environnement sont dites « multifactorielles ».

Ces maladies sont les plus fréquentes et également les moins bien comprises. Les études épidémiologiques ainsi que des recherches utilisant les études portant sur l'amplification du génome entier ont permis d'avancer dans l'identification de facteurs génétiques impliqués.

## **1.3 Maladies chromosomiques**

Les maladies chromosomiques apparaissent lorsque le chromosome entier, ou de larges segments d'un chromosome, est manquant, en double ou autrement modifié. Il existe deux types, d'aberrations chromosomiques : numériques (quand un chromosome entier est manquant ou en double) et structurelles. De telles aberrations peuvent se produire dans l'un des autosomes (par exemple le syndrome de Down) ou dans les chromosomes sexuels (par exemple, syndrome de Turner). Les aberrations structurelles peuvent toucher pratiquement tous les chromosomes.

## 1.4 Maladies mitochondriales

Les mitochondries sont de petits organites se trouvant dans le cytoplasme cellulaire et contenant un certain nombre de gènes. Lors de la fécondation, seules les mitochondries de l'ovocyte se retrouvent dans l'embryon résultant du processus de fécondation. Seuls les gènes situés sur les mitochondries d'origine maternelle sont donc transmis.

## 2. Le diagnostic génétique préimplantatoire sur des cellules embryonnaires

### 2.1 Description générale de la procédure

Un « cycle de DPI » comprend les étapes suivantes : la stimulation ovarienne, le prélèvement d'ovocytes, la fécondation *in vitro* de plusieurs ovocytes matures, par injection intracytoplasmique de spermatozoïdes (ICSI), le prélèvement d'1 ou 2 cellules embryonnaires, l'analyse génétique des matériels nucléaires des cellules prélevées et, enfin, la sélection et le transfert d'embryons non porteurs de l'anomalie génétique en question.

Le prélèvement des cellules de l'embryon (appelées blastomères) est réalisé par la plupart des équipes trois jours après la mise en fécondation. L'embryon possède alors entre 6 et 10 blastomères. Selon l'indication, 1 ou 2 blastomères seront prélevés. Le transfert du ou des embryons analysés et non porteur de l'anomalie génétique concernée a lieu au 4<sup>ème</sup> ou 5<sup>ème</sup> jour du développement embryonnaire. L'analyse génétique débute juste après la biopsie embryonnaire et les résultats sont connus le lendemain dans la matinée selon les techniques utilisées.

Concernant les indications géniques du DPI, certaines équipes réalisent la biopsie des blastomères le 5<sup>e</sup> jour après la fécondation (stade du blastocyste) quand l'embryon contient environ 150 cellules<sup>4</sup>. A la différence du prélèvement sur un embryon de 3 jours, la biopsie au stade du blastocyste permet le prélèvement de plus de deux cellules pour le diagnostic. Ce prélèvement peut être effectué au niveau des cellules du trophoblaste, tout en laissant intacte la masse cellulaire interne (bouton embryonnaire) à partir de laquelle se développe le fœtus<sup>5</sup>. Par contre, un prélèvement à ce stade laisse peu de temps pour l'analyse génétique puisque l'embryon doit être transféré le 6<sup>ème</sup> jour au plus tard.

Concernant les indications du DPI pour une étude des chromosomes (cytogénétique), très peu d'équipes réalisent la biopsie embryonnaire au 5<sup>ème</sup> jour car un fort mosaïcisme est observé à ce stade rendant non interprétables les résultats.

Si une anomalie génétique donnée est constatée sur les cellules prélevées, on sait que l'embryon correspondant est porteur de cette anomalie et il n'est donc pas transféré.

---

<sup>4</sup> *Inside the Consortium*. Joyce Harper. Bulletin de l'ESHRE, January 2007.

<sup>5</sup> Birth of a healthy infant following trophoctoderm biopsy from blastocysts for PGD of  $\beta$ -thalassaemia major: Case report: [Human Reproduction](#), Volume 20, N 7, July 2005, pp. 1855-1859(5).

## 2.2 Utilisations du DPI

### 2.2.1 Principales utilisations du DPI pour des indications médicales

Le recours au DPI pour des indications médicales a été demandé par des couples qui présentaient un risque élevé de transmission d'une maladie génétique spécifique d'une particulière gravité (aberration chromosomique structurale ou maladie monogénique) et incurable au moment du diagnostic. Ce risque avait souvent été identifié sur la base d'antécédents familiaux ou de la naissance d'un enfant atteint de la maladie. De nombreuses indications monogéniques répondent actuellement à ces critères justifiant une prise en charge par DPI comme: la mucoviscidose, la dystrophie musculaire de Duchenne, la myotonie de Steinert, la maladie de Huntington, l'amyotrophie spinale infantile et l'hémophilie.

Le DPI est le plus souvent utilisé pour détecter des mutations liées à des maladies monogéniques rares, graves, voire mortelles, avec une pénétrance de 100 % ce qui signifie que les symptômes apparaîtront forcément chez la personne porteuse de l'anomalie génétique (la pénétrance étant le pourcentage d'individus possédant une mutation précise et qui exprime la maladie correspondante).

La même technique peut aussi être utilisée pour identifier les embryons qui pourraient présenter une plus grande chance de s'implanter. Cela concerne en particulier les patientes ayant un antécédent de plusieurs fausses couches<sup>6</sup>, mais également les patientes présentant un âge maternel avancé, des échecs d'implantation répétés ainsi que les patients ayant une azoospermie. Pour cette dernière technique, on parle souvent de dépistage génétique préimplantatoire (PGS, dépistage génétique préimplantatoire) car son objectif diffère de celui du DPI. Il consiste à rechercher une aneuploïdie (anomalie de nombre des chromosomes) pour 6 à 9 chromosomes différents.

Sur la base de ces utilisations les plus fréquentes, la Société Européenne de Reproduction Humaine et d'Embryologie (ESHRE) distingue clairement deux types de procédure, et a publié des lignes directrices pour de meilleures pratiques à l'intention des centres qui s'occupent de procréation médicalement assistée et de DPI<sup>7</sup> :

- risque élevé (on parle alors de DPI, risque élevé de transmission d'une affection génétique, telle qu'une maladie monogénique ou une anomalie chromosomique structurale) ;
- risque faible (dépistage génétique préimplantatoire, PGS, pour des aneuploïdies).

### 2.2.2 Utilisation du DPI au bénéfice de la santé d'un membre de la fratrie : tests préimplantatoires de détermination du type tissulaire des antigènes HLA

Dans ce cas précis, le but est de traiter un frère ou une sœur déjà né et atteint d'une maladie qui affecte le système hématopoïétique et/ou immunitaire, à l'aide de cellules souches prélevées chez un membre de la fratrie ou de la famille proche.

Mais, la transplantation n'est possible que si le donneur et le receveur ont des groupes tissulaires compatibles (composante génétique du groupe d'antigènes HLA -

---

<sup>6</sup> The interface between assisted reproductive technologies and genetics: technical, social, ethical and legal issues . European Journal of Human Genetics (2006) 14, 588-645.

<sup>7</sup> « Best practice guidelines for clinical preimplantation genetic diagnosis (PGD) and preimplantation genetic screening (PGS) ». *Human Reproduction* Vol. 20, n°1 pp. 35-48, 2005 ESHRE PGD Consortium

*Human Leukocyte Antigen*), de sorte que le système immunitaire du receveur ne reconnaisse pas comme étranger le matériel du donneur.

La chance qu'un frère ou une sœur soit HLA identique à la personne est en théorie de 25 %. Lorsqu'aucune compatibilité intra familiale n'est trouvée, une recherche est alors entreprise au sein de registres de donneurs de moelle osseuse. Mais le succès d'une greffe de moelle osseuse est significativement plus élevé lorsque le donneur est un apparenté.

L'alternative proposée grâce au DPI réside en la double sélection d'un embryon qui serait à la fois exempt de la maladie et HLA compatible avec son aîné malade. A la naissance de l'enfant donneur, le sang du cordon ombilical est utilisé comme source de cellules souches à transplanter chez le frère ou la sœur malade.

### 2.2.3 Utilisation du DPI pour la détection des mutations qui prédisposent au développement d'une maladie

Les mutations génétiques qui prédisposent à certains cancers possèdent une pénétrance qui peut varier. Ce qui veut dire que ces situations de prédisposition aux cancers sont très différentes les unes des autres : certaines confèrent un risque majeur, proche de 100%, de développer un cancer grave dans l'enfance ou chez l'adulte jeune (ex : le syndrome de Li Fraumeni), d'autres confèrent un risque relativement modéré, mais non négligeable, de développer un cancer de bon pronostic si son diagnostic est très précoce (ex : gène *CDKN2A* et mélanome), d'autres sont associées à un risque élevé de cancers fréquents survenant chez l'adulte jeune et dont le pronostic est en général favorable après un diagnostic précoce mais pas de façon systématique (ex : gène *BRCA1* et cancers du sein et de l'ovaire).

Au total, près d'une soixantaine de gènes ont été impliqués dans une quarantaine de prédispositions génétiques aux cancers.

En mai 2006, l'Autorité britannique de la fécondation et de l'embryologie humaines (HFEA) a approuvé l'utilisation du DPI pour des maladies ayant une plus faible pénétrance comme certains cancers du sein et du côlon<sup>8</sup>. Avant cette décision, cette procédure n'avait été approuvée que pour des caractéristiques génétiques impliquant au moins un risque de 90 % de développement d'une maladie se déclarant habituellement au cours de l'enfance.

### 2.2.4 Une future utilisation possible du DPI pour des indications médicales : les maladies multifactorielles

Les maladies monogéniques évoquées ci-dessus sont des maladies rares. De nombreuses maladies largement répandues sont multifactorielles, ce qui veut dire que leur développement est soumis à un grand nombre d'influences génétiques et environnementales (voir chapitre 1). Il s'agit par exemple de nombreux cancers ou de maladies cardiovasculaires, métaboliques (telles que le diabète) et neurodégénératives (la maladie d'Alzheimer). Les symptômes apparaissent souvent plus tard dans la vie. L'influence de la composante génétique est parfois fortement limitée par rapport aux facteurs environnementaux.

---

<sup>8</sup> [HFEA](http://www.hfea.gov.uk/516.html), Authority decision on the use of PGD for lower penetrance, later onset inherited conditions, <http://www.hfea.gov.uk/516.html>

Pour de telles maladies, on considère le plus souvent que la présence de la composante génétique ne suffit pas à fournir un pronostic fiable.

Actuellement, sur le plan technique, la quantité de matériel génétique obtenue à partir d'une ou deux cellules constitue des facteurs limitant pour la détection de mutations dans plusieurs gènes impliqués. Selon les données recueillies en Europe, le DPI n'est que très rarement utilisé pour les maladies multifactorielles<sup>9</sup>.

La *Human Fertilisation and Embryology Authority* (HFEA) a récemment autorisé une clinique de fertilité à faire du dépistage préimplantatoire (DPI) dans le cas d'une forme rare et précoce de la maladie d'Alzheimer avec une forte pénétrance. Sous cette forme, la maladie est d'origine génétique et se déclare généralement vers 35 ans (souvent définie comme une forme d'Alzheimer à transmission dominante).

#### 2.2.5 Utilisation exceptionnelle du DPI : sélection d'un embryon ayant les mêmes caractéristiques génétiques qu'un ou plusieurs parents atteints d'une maladie invalidante

Certains cas sont rapportés dans lesquels les parents ont demandé un DPI afin de sélectionner, en vue d'un transfert, un embryon porteur d'une mutation du gène GJB2 associé à la surdité, parce qu'ils souhaitent que « leur enfant soit comme eux ». Il est aussi arrivé que des parents demandent l'utilisation du DPI afin de sélectionner un embryon porteur de la mutation associée à l'achondroplasie (forme de nanisme)<sup>10</sup>.

#### 2.2.6 Extension de l'utilisation du DPI à des fins de sélection du sexe pour des raisons non médicales

La sélection d'embryons selon la détermination du sexe, peut être réalisée à des fins médicales dans le cas de maladies liées au sexe dont la mutation impliquée n'est pas connue. Toutefois, le DPI est également utilisé dans certains pays à des fins de sélection du sexe de l'enfant à naître pour des raisons de convenances personnelles et donc non médicales.

Il peut s'agir de privilégier un sexe par rapport à l'autre ou de rechercher un « équilibre familial » en choisissant le sexe de l'enfant à naître en fonction de celui des enfants précédents. Les raisons pour sélectionner un embryon du sexe choisi par les futurs parents peuvent être de nature personnelle, sociale ou culturelle.

Cette application du DPI est très controversée et il convient de noter à cet égard que l'article 14 de la Convention sur les Droits de l'Homme et la biomédecine stipule que

---

<sup>9</sup> Si cela peut changer dans un avenir proche, il existe actuellement deux grands facteurs qui limitent, sur le plan technique, les possibilités de recourir au DPI pour des maladies multifactorielles :

- Actuellement il n'est pas possible de détecter plusieurs variants génétiques à partir d'une ou deux cellules;
- D'après les résultats des études génomiques actuelles, la valeur prédictive réelle des variants génétiques pour évaluer le risque de maladies multifactorielles est faible.

<sup>10</sup> [http://www.hfea.gov.uk/cps/rde/xbcr/hfea/PGD\\_document.pdf](http://www.hfea.gov.uk/cps/rde/xbcr/hfea/PGD_document.pdf),  
<http://journals.cambridge.org/action/displayAbstract.jsessionid=A7D5EBECF6202473153E043E9F0E7182.tomcat1?fromPage=online&aid=6899868>, <http://www.biopsychiatry.com/misc/genetic-defects.html>

« l'utilisation des techniques d'assistance médicale à la procréation n'est pas admise pour choisir le sexe de l'enfant à naître, sauf en vue d'éviter une maladie héréditaire grave liée au sexe ».

### 2.3 Techniques d'analyse

Les techniques visant à détecter une anomalie génétique pour un DPI sont les mêmes que pour un dépistage génétique portant sur du matériel génétique d'origine fœtale ou prélevé sur une personne après sa naissance. Les approches les plus communes qui sont bien établies et validées, concernent le dépistage direct des mutations, ou l'analyse cytogénétique.

#### **PCR** (Réaction en Chaîne par Polymérase)

La détection directe de la mutation est une technique à l'échelle moléculaire qui est basée sur la connaissance de la séquence spécifique d'ADN concernée ; la PCR est utilisée pour l'amplification sélective des séquences spécifiques qui sont ensuite analysées pour la détermination de la présence de la mutation associée à une maladie génétique.

#### **FISH** (Hybridation fluorescente in situ)

L'analyse cytogénétique consiste en l'examen des chromosomes. La technique FISH permet de déterminer partiellement le contenu chromosomique d'un noyau. Le principe repose sur l'hybridation d'un fragment d'ADN (sonde) spécifique d'une région chromosomique et marqué par des nucléotides couplés à un fluorochrome, sur l'ADN de chromosomes interphasiques préalablement dénaturés. La sonde est visualisée par le signal émis par le fluorochrome et apparaît sous forme d'un signal fluorescent dont la couleur dépend du fluorochrome utilisé. La technique FISH rend possible le diagnostic de déséquilibres chromosomiques dans les noyaux des cellules en interphase. L'application de cette technique pour détecter des déséquilibres chromosomiques dans des blastomères ou des globules polaires permet de réaliser un DPI de déséquilibres chromosomiques constitutionnels hérités ou liés à l'âge maternel.

#### **CGH** (Hybridation génomique comparative)

Une autre méthode, l'hybridation génomique comparative (CGH) est une technique globale d'analyse de l'ADN qui offre la possibilité de détecter des déséquilibres génomiques de petite taille sur l'ensemble du génome (segments génomiques gagnés ou perdus). Mais cette technique s'avère très longue et coûteuse et n'est donc pas utilisée en routine.

Toutefois, si ces méthodes ont été validées sur le plan analytique, il convient de souligner qu'une erreur de diagnostic (des faux positifs et faux négatifs) reste possible et certaines ont été signalées au Consortium de l'ESHRE sur le DPI. L'analyse de deux cellules embryonnaires au lieu d'une seule est à cet égard recommandée, car elle peut réduire le risque d'erreur de diagnostic<sup>11</sup>.

L'éventail des anomalies génétiques à l'origine d'une maladie qui peuvent être détectées a augmenté considérablement et comprend maintenant la plupart des maladies monogéniques autosomiques communes ainsi que des anomalies chromosomiques numériques et structurales. Les travaux dans le domaine des techniques moléculaires et cytogénétiques continuent afin d'accroître la fiabilité des

---

<sup>11</sup> Genetic Testing. Serena Emiliani, Eric Gonzalez-Merino, Yvon Englert, Marc Abramowicz. 2004, 8(1): 69-72. doi:10.1089/109065704323016058.

tests, de réduire le temps nécessaire pour l'analyse et d'augmenter le nombre des maladies pour lesquelles les laboratoires pourront réaliser des tests.

#### **WGA** (Amplification du génome complet)

La représentation du génome complet d'une cellule est appelée « l'amplification du génome complet » (WGA). Une nouvelle technique de WGA, l'amplification par déplacement multiple (MDA *multiple displacement amplification*) permet, en quelques heures, de multiplier plusieurs milliers de fois des quantités d'ADN de l'ordre du nanogramme<sup>12</sup>. L'avènement de méthodes extrêmement efficaces d'amplification du génome complet a ouvert la voie à de nouvelles techniques telles que les microréseaux (aussi appelés puces à ADN ou *DNA chips*) et l'haplotypage génétique préimplantatoire (PGH), augmentant ainsi chaque année le nombre des anomalies génétiques qui peuvent être détectées sur des embryons préimplantatoires.

Les microréseaux d'ADN sont constitués d'un support solide sur lequel sont fixées en réseau un nombre important de fragments spécifiques d'ADN ; ceux-ci peuvent être utilisés pour détecter rapidement et simultanément un grand nombre de mutations différentes. Un seul microréseau permettrait d'effectuer des tests pour de nombreuses maladies génétiques chez l'embryon.

Pour le PGH, des échantillons sanguins sont prélevés sur les membres de la famille, parmi lesquels au moins une personne atteinte de la maladie concernée. La comparaison des brins d'ADN des membres de la famille atteints et non atteints permet de trouver des marqueurs associés à la maladie et ainsi d'identifier la région d'un chromosome dans laquelle se trouve la mutation. L'ADN amplifié des embryons sur lesquels une cellule a été prélevée peut alors être analysé pour identifier les embryons ayant hérité les anomalies génétiques. La mise en œuvre de cette méthode est plus rapide puisqu'elle ne requiert pas le développement d'un test spécifique pour la mutation liée à la maladie et permet de rechercher des prédispositions pour des maladies génétiques pour lesquelles la mutation est inconnue, élargissant le champ d'application et la disponibilité du diagnostic génétique préimplantatoire<sup>13</sup>. Dans la plupart des maladies liées au chromosome X, la seule possibilité était de déterminer le sexe de l'embryon et de ne pas sélectionner les embryons masculins. Il est désormais possible d'identifier les embryons féminins et masculins non affectés sans avoir recours à un dépistage spécifique d'une mutation donnée, et d'augmenter ainsi le nombre des embryons susceptibles d'être transférés.

## **2.4 Base de données sur la pratique clinique du DPI en Europe**

La Société Européenne de Reproduction et Embryologie humaines (ESHRE) collecte des données détaillées auprès des centres médicaux spécialisés du monde entier qui proposent la procréation médicalement assistée et le DPI. A ce jour, les données ainsi collectées ont fait l'objet de neuf publications ; on dispose d'informations sur 3530 cycles de DPI pour des maladies monogéniques, 3524 cycles pour des anomalies chromosomiques, et 1057 cycles pour le choix du sexe en relation avec des maladies liées au chromosome X<sup>14</sup> (voir Annexe 1).

---

<sup>12</sup> BioTechniques® janvier 2007, *Volume 42, Numéro 1*: pp 77-82

<sup>13</sup> Proof of principle and first cases using preimplantation genetic haplotyping : a paradigm shift for embryo diagnosis, *Reproductive Biomedicine Online*, ISSN 1472-6483, 2006, vol. 13, n°1, pp. 110-119. available at : [http://www.pgd.org.uk/resources/aboutus/research/pamelarenwick\\_research.pdf](http://www.pgd.org.uk/resources/aboutus/research/pamelarenwick_research.pdf)

<sup>14</sup> ESHRE PGD Consortium data collection IX: cycles from January to December 2006 with pregnancy follow-up to October 2007, (<http://humrep.oxfordjournals.org/cgi/content/full/dep059v1?maxtoshow=&hits=10&RESULTFORMAT=1&author1=go>)

La base de données de l'ESHRE comprend aussi des informations sur les cas de sélection sociale du sexe et les cas d'erreur de diagnostic qui peuvent être signalés anonymement. Le neuvième recueil de données a été publié. Il s'appuie sur les données fournies par 57 centres, portant sur 5858 cycles pratiqués en 2006 ayant conduit à 1437 grossesses et 1206 naissances.

D'après ces données, le DPI a le plus souvent été utilisé afin de dépister des mutations liées à la bêta-thalassémie, la drépanocytose, la mucoviscidose, l'amyotrophie spinale, la maladie d'Huntington, la dystrophie myotonique de Steinert, la dystrophie musculaire de Duchenne et de Becker, le syndrome de l'X fragile et l'hémophilie A et B (voir Annexe 2).

Dans le cas de la maladie de Huntington, certains centres proposent un « diagnostic pré-implantatoire dit d'exclusion », qui vise à sélectionner un embryon non porteur de la maladie sans indiquer aux parents issus d'une famille où un cas a été recensé s'il est lui-même porteur de la maladie.

Le Consortium de l'ESHRE a observé les évolutions suivantes<sup>15</sup>: l'utilisation de nouvelles techniques (laser) pour prélever des cellules sur les embryons; le développement de la biopsie des globules polaires dans les pays où le DPI tel qu'il est décrit ci-dessus n'est pas autorisé (voir chapitre II); enfin, l'augmentation du nombre des maladies se prêtant au diagnostic, et du nombre de cycles réalisés pour le dépistage de l'aneuploïdie.

Les taux de grossesse consécutifs à un DPI semblent inférieurs à ceux qui sont observés pour les fécondations *in vitro* (FIV) classiques, c'est-à-dire sans DPI, et les enfants nés à ce jour à la suite d'un DPI ne présentent pas plus de malformations congénitales que les enfants nés suite à une FIV sans DPI<sup>16</sup>; toutefois, d'après la *British Fertility Society*, il n'existe pas de données probantes permettant d'associer la FIV à une quelconque anomalie spécifique. Une étude menée par l'Université libre de Bruxelles concernant 583 enfants nés à la suite d'un DPI a montré des résultats rassurants (travaux présentés lors de la réunion du 16 juin 2007 de l'ESHRE).

### **3. Le diagnostic sur les globules polaires**

Le dépistage des aneuploïdies chromosomiques et des maladies monogéniques peut être aussi pratiqué sur les premier et deuxième globules polaires prélevés sur des ovocytes *in vitro*. L'analyse des globules polaires fournit exclusivement des informations sur la contribution maternelle au génotype du futur embryon, de sorte que les mutations transmises par la mère associées à des maladies autosomiques et celles liées au chromosome X peuvent être identifiées.

#### **3.1 Procédures et techniques d'analyse**

Peu après une ovulation, l'ovocyte subit une division méiotique – qui réduit le double jeu de chromosomes (46 chromosomes) à un simple jeu de 23 chromosomes – et émet le premier globule polaire, qui contient les 23 autres chromosomes maternels.

---

ossens&andorexacttitle=and&andorexacttitleabs=and&andorexactfulltext=and&searchid=1&FIRSTINDEX=0&sortspe  
c=relevance&fdate=//&resourcetype=HWCIT)

<sup>15</sup> *Inside the PGD Consortium*. Joyce Harper. Bulletin de l'ESHRE, January 2007.

<sup>16</sup> *Obstetrics, Gynaecology & Reproductive Medicine* [Volume 17, Issue 1](#), janvier 2007, pages 17-21

Après la pénétration du spermatozoïde, les deux chromatides de chaque chromosome se séparent. Un ensemble de chromatides reste dans l'ovocyte, tandis que le deuxième ensemble est expulsé de l'ovocyte dit « activé », grâce à la formation du second globule polaire (avant la fusion des deux pronucléi). Les globules polaires peuvent être prélevés in vitro par des méthodes non invasives (aspiration<sup>17</sup>). Ils ne jouent aucun rôle dans la réussite de la fécondation ni dans le développement normal de l'embryon.

Lorsque l'on effectue un test pour des mutations associées à des maladies monogéniques telles que la mucoviscidose, le premier et le second globule polaire sont prélevés séparément. Au contraire, pour des aneuploïdies chromosomiques telles que le syndrome de Down, les deux globules polaires sont prélevés simultanément. Comme pour le DPI, l'analyse des chromosomes des globules polaires est réalisée par la technique d'hybridation fluorescente in situ (FISH) pour certains chromosomes ou CGH pour l'analyse de tous les chromosomes. La principale difficulté est de prélever les globules polaires sans endommager l'ovocyte. La fiabilité des résultats de l'analyse des globules polaires semble comparable à celle de l'examen des cellules embryonnaires (voir le chapitre sur le DPI).

### **3.2 Pratique clinique du diagnostic sur les globules polaires en Europe**

Dans certains pays, le DPI sur un embryon dont une ou deux cellules sont prélevées est interdit alors que l'analyse des globules polaires peut être effectuée.

L'analyse des globules polaires permet d'obtenir des informations sur les caractéristiques de l'ovocyte avant la formation de l'embryon.

En Italie, où la sélection des embryons in vitro est interdite depuis 2004, les chercheurs ont effectué sur le premier globule polaire des dépistages d'anomalies chromosomiques susceptibles de diminuer les chances de réussite de l'implantation de l'embryon ou d'augmenter le risque de fausse couche à un stade ultérieur<sup>18</sup>.

## **4. Diagnostic génétique prénatal (in vivo)**

### **4.1 Description générale de la procédure**

Pour pouvoir effectuer un diagnostic prénatal, il faut obtenir des cellules fœtales.

3 modes de prélèvements sont possibles, en fonction de l'âge de la grossesse au moment où se pose la question de mise œuvre du DPN et du type de recherche à mener.

- La choriocentèse, prélèvement de villosités choriales, généralement entre 10 et 18 semaines de grossesse soit à la pince par voie basse soit à l'aiguille par voie transabdominale

- L'amniocentèse, prélèvement de liquide amniotique contenant des cellules fœtales, généralement entre 14 et 16 semaines de grossesse, à l'aiguille par voie transabdominale. C'est le prélèvement le plus couramment pratiqué.

- La cordocentèse, prélèvement de sang fœtal dans la veine ombilicale, s'effectue à l'aiguille après 20 semaines de grossesse.

---

<sup>17</sup> Preimplantation genetic diagnosis : Polar body biopsy. Markus Montag, Eppendorf, Application Note 140, mars 2007.

<sup>18</sup> Medical Research News 19 juin 2006

Tous ces prélèvements se font sous contrôle échographique.  
Il y a un risque de souillure par du tissu maternel et leur pureté doit être vérifiée.  
Ces gestes sont invasifs entraînant toujours un risque d'avortement spontané évalué selon le type de prélèvement et selon les équipes entre 0.5-3 %.

## 4.2 Techniques d'analyse

Les techniques d'analyses sont similaires de celles décrites pour le DPI (voir chapitre 2).

Les examens génétiques se divisent en 2 catégories :

- a. l'analyse des chromosomes : étude de leur nombre (recherche d'une aneuploïdie) ou modification de leur structure (translocation, inversion). Généralement, sauf dans les cas de parents porteurs d'une anomalie équilibrée, il s'agit de maladies aléatoires, non héréditaires.
- b. et l'analyse de l'ADN à la recherche d'une modification de structure (mutation) liée à une maladie génétique, le plus souvent transmise par le couple parental.

### 4.2.1 Anomalies chromosomiques

Il correspond à 80% des DPN explorés.

Cinq grandes indications peuvent être reconnues pour la recherche d'anomalies chromosomiques :

- a. L'âge de la mère : on sait que le risque de trisomie 21 (Down syndrome) augmente tout au long de la période de fécondité des femmes. La courbe est exponentielle. Il est de 1/1500 entre 20 et 24 ans, il passe à 1/170 à 35 ans, il est supérieur à 1/50 après 40 ans. De nombreux pays européens proposent cet examen à toutes femmes enceintes après 36 ans.
- b. Le risque accru quel que soit l'âge, est détecté par l'étude de marqueurs sériques dans le sang maternel. Plusieurs marqueurs sont étudiés, les plus anciens sont les AFP (Alpha-foetoprotéine), l'HCG (Hormone chorionique gonadotrope) et l'oestriol. Leur dosage est effectué entre 14 et 18 semaines d'aménorrhée. Plus récemment, la PaPP A (Protéine A plasmatique associée à la grossesse) et l'HCG dosées à 12 semaines d'aménorrhée ont montré leur efficacité, avec moins de faux positifs et un meilleur dépistage.  
L'âge maternel est toujours pris en compte dans le calcul du risque.  
Le seuil de risque, retenu comme nécessitant la réalisation d'un caryotype foetal est fixé, dans la majorité des pays, à 1/250.
- c. Les signes d'appel échographique : la mesure de l'épaisseur de la nuque (clarté nucale) à 10 – 12 semaines d'aménorrhée permet si elle est augmentée de suspecter une trisomie 21. Le calcul du risque doit être fait en tenant compte de l'âge maternel et des résultats des dosages des marqueurs sériques du sang maternel d'où l'intérêt du dosage de la PaPP A et de l'HCG au même moment de la grossesse.  
Toute autre malformation découverte par les échographies des 1<sup>ier</sup>, 2<sup>ième</sup> et 3<sup>ième</sup> trimestre doivent faire suspecter la présence d'une anomalie chromosomique, en particulier les anomalies cardiaques, certaines malpositions des pieds, les fentes labiales, etc.

- d. Un individu, homme ou femme peut être porteur d'une anomalie chromosomique équilibrée, il s'agit d'un fragment de chromatine, constituant du chromosome, qui ne se situe pas là où il devrait être. Par exemple, un chromosome 21, acrocentrique (sans bras supérieurs) est collé sur un chromosome 13, lui-même acrocentrique. Cet individu possède tout son patrimoine génétique, il est normal mais lorsqu'il va fabriquer ses gamètes, la distribution de la moitié de son patrimoine dans chaque gamète (méiose) risque de ne pas se faire de manière équilibrée. Dans un gamète peuvent être présents à la fois le chromosome transloqué et l'autre chromosome libre, source de trisomie dans l'œuf issu de ce gamète. On comprend que le risque d'apparition chez l'embryon d'une anomalie déséquilibrée pour un tel couple est augmenté. Si la majorité de ces anomalies transmises sur le mode déséquilibré entraîne un arrêt spontané de la grossesse, certains déséquilibres peuvent laisser la grossesse évoluer avec à la naissance un enfant porteur d'un handicap le plus souvent lourd.
- e. La dernière indication d'étude des chromosomes fœtaux est l'antécédent d'enfant porteur d'une anomalie chromosomique déséquilibrée (une trisomie 21 par exemple). Toutes les études ne sont pas d'accord sur le risque de récurrence dans la fratrie de ce type d'anomalie. C'est cependant pour cette indication qu'a été mise au point l'étude du caryotype fœtal dans les années 1965, un couple durement éprouvé par la naissance d'un enfant handicapé ne pouvant se résoudre à envisager une nouvelle grossesse que si on leur donnait l'assurance de la naissance d'un enfant non porteur de l'anomalie.

#### 4.2.2 Maladies génétiques

Aujourd'hui, les maladies génétiques pour lesquelles on est amené à proposer un diagnostic prénatal sont les maladies monogéniques (voir chapitre I).

Deux situations sont rencontrées:

- une maladie est connue dans la famille ou lorsqu'un des membres du couple est porteur de la maladie,
- un 1<sup>er</sup> enfant dans le couple est né malade.

- a. Pour pouvoir envisager un diagnostic génétique prénatal, il faut que la maladie dans la famille ou chez un membre du couple soit définie, que la mutation en cause soit connue et qu'elle soit retrouvée chez un (maladie dominante) ou les deux membres du couple (maladie récessive)

Seront discutés avec le couple dans le cadre d'un conseil génétique la gravité de la maladie, l'absence de thérapeutique et le vécu familial de cette pathologie.

- b. Il en est de même après la naissance d'un enfant malade pour lequel l'étude de l'ADN aura permis de définir la mutation causale. Le problème est particulièrement douloureux lorsque le premier enfant est décédé avant que les investigations ne soient faites et que l'on se trouve face à un couple avec un antécédent mais sans possibilité de recherche. Cette situation ne devrait plus se voir aujourd'hui, il suffit que les équipes de néonatalogie qui prennent ces enfants en charge pensent à conserver de l'ADN pour les recherches ultérieures.

### 4.3 Nouvelles procédures

Les innovations techniques en matière de diagnostic sur les fœtus privilégient les méthodes non invasives et sans risque pour ces derniers :

- a. l'analyse des cellules fœtales dans le sang maternel (à partir de 6-8 semaines de grossesse)
- b. l'analyse de l'ADN /ARN fœtal libre dans le sang maternel

L'analyse des cellules fœtales circulantes peut être utilisée pour déterminer le sexe du fœtus ou pour la détection d'une anomalie génétique (la dystrophie myotonique de Steinert, l'achondroplasie, la bêta-thalassémie, l'hyperplasie surrénale congénitale et la mucoviscidose). Par contre, les cellules fœtales sont rares dans le sang maternel et doivent être isolées sans être mélangées à aucune cellule maternelle.

L'analyse de l'ADN fœtal libre pourrait servir de base à des tests diagnostics prénataux rapides pour certaines anomalies génétiques. Les applications cliniques actuelles incluent la détermination du sexe et du groupe sanguin du fœtus. La validation de cette méthode pour la trisomie 21 est actuellement à l'étude. L'étude de l'ADN libre permet aussi le typage du groupe Rhésus dans les incompatibilités Rh graves avec risque d'atteinte fœtale. D'autres pathologies pourraient à terme profiter de cette technique d'obtention de l'ADN fœtal.

## 5. Conclusions

Dans les pays où le diagnostic génétique préimplantatoire (DPI) est pratiqué, il est devenu une méthode clinique bien établie pour analyser les caractéristiques génétiques d'embryons issus de fécondation in vitro et pour obtenir des informations permettant de sélectionner les embryons à transférer. Le DPI est principalement demandé par les couples, porteurs de caractères génétiques susceptibles d'entraîner chez leurs descendants des maladies graves ou des décès prématurés, qui souhaitent éviter le déclenchement d'une grossesse qui pourrait ne pas parvenir à terme ou les placer devant le choix difficile d'une éventuelle interruption en cas de détection d'un problème génétique particulièrement grave.

Les enfants nés à ce jour à la suite d'un DPI ne présentent pas plus de malformations congénitales par rapport aux enfants nés suite à une FIV sans DPI; toutefois les spécialistes précisent que les changements épigénétiques peuvent se développer tardivement au cours de la vie ou dans les générations futures. Les enfants les plus âgés nés à la suite d'un DPI auront bientôt 20 ans<sup>19</sup>. Il faudra plusieurs décennies ou générations<sup>20</sup> pour pouvoir étudier les résultats à long terme.

Enfin, le DPI est une procédure qui présente des difficultés techniques et qui n'est proposée, dans le monde entier, que par quelques centres spécialisés. Il nécessite l'utilisation de techniques de procréation assistée [fécondation in vitro (FIV) par incubation ou injection intracytoplasmique de spermatozoïde (ICSI)] même pour les couples n'ayant pas de problème de stérilité. L'efficacité du dépistage de

---

<sup>19</sup> Société européenne de génétique humaine, juin 2007, *BBC News Health*, 17 juin 2007.

<sup>20</sup> Quelques études montrent des défauts d'empreinte parentale: syndromes de Beckwith et Angelman, associés avec la FIV, en particulier avec ICSI dans certains cas d'utilisation de spermatozoïdes ou spermatides obtenus par biopsie testiculaire; d'autres défauts d'empreinte parentale sont associés à des diabètes, obésité etc. (commentaire reçu de Prof. Jorge Sequeiros, Portugal.)

l'aneuploïdie pour obtenir des taux d'implantation et de grossesse supérieurs et une diminution du taux de fausse couche reste à établir<sup>21</sup>.

Le diagnostic sur globules polaires, qui intervient à un stade antérieur à la formation de l'embryon, apparaît de plus en plus utilisé, notamment dans les pays interdisant le DPI au stade embryonnaire. L'avantage de cette méthode est que, les globules polaires étant expulsés naturellement par l'ovocyte, leur prélèvement ne nécessite pas de recourir à des méthodes invasives. Bien que limitées à la détection d'anomalies génétiques d'origine maternelle, les indications du diagnostic sur globules polaires couvrent une large gamme d'anomalies monogéniques et chromosomiques courantes. Il convient de noter ce type de diagnostic se fonde sur le fait que le matériel génétique nucléaire du globule polaire soit identique à celui du noyau ovocytaire ce qui n'est pas absolu.

Le diagnostic génétique prénatal vise les mêmes maladies monogéniques et anomalies chromosomiques que le DPI, et est souvent utilisé comme outil de clarification après une observation suspecte lors de l'échographie ou de l'analyse du sang maternel. Le prélèvement de cellules contenant le matériel génétique fœtal nécessite toutefois l'emploi de techniques invasives, telles que l'amniocentèse, qui comportent un risque d'avortement spontané lié à l'intervention. Des méthodes moins risquées, reposant sur l'analyse des cellules fœtales ou d'ADN fœtal libre circulant dans le sang maternel, sont en cours de développement. Ces procédures impliquent uniquement un prélèvement sanguin sur la mère, et n'entraînent pas de risque d'avortement spontané.

---

<sup>21</sup> Twisk M, Mastenbroek S, van Wely M, Heineman MJ, Van der Veen F, Repping S. Le dépistage génétique préimplantatoire d'anomalies du nombre de chromosomes (aneuploïdies) dans les cas de fécondation *in vitro* ou d'injection intracytoplasmique de spermatozoïde. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 1. Art. No.: CD005291. DOI: 10.1002/14651858.CD005291.pub2

# **Partie II. Diagnostic génétique préimplantatoire et prénatal : la législation dans les Etats membres du Conseil de l'Europe**

## **Introduction**

En Europe, la réglementation applicable au diagnostic génétique préimplantatoire (DPI) et au diagnostic génétique prénatal (DPN) est très variable d'un pays à un autre. Le DPI et le DPN font dans la plupart des pays l'objet de dispositions légales spécifiques. L'utilisation du DPI est interdite dans certains pays ; dans d'autres elle est strictement limitée et soumise à des conditions bien définies; certains, enfin, n'ont pas encore adopté de politique claire sur cette question.

On trouvera dans ce chapitre une vue d'ensemble de la législation des pays européens – établie d'après les réponses à un questionnaire concernant les tests génétiques préimplantatoires et prénataux.

## **1. La législation dans les Etats membres du Conseil de l'Europe**

### **1.1 Collecte d'informations**

En juillet 2007, un questionnaire a été soumis aux délégations du Comité directeur pour la bioéthique (CDBI), afin de recueillir des informations sur l'encadrement juridique au niveau national du DPI et du DPN et sur les réglementations spécifiques concernant leur utilisation. Les délégations au CDBI ont été invitées à remplir ce questionnaire et à fournir des versions anglaises ou françaises des textes de lois, décrets ministériels ou autres textes réglementaires.

On trouvera dans les chapitres suivants une analyse des réponses et leur détail présenté sous forme de tableaux.

### **1.2 Réponses au questionnaire**

Trente deux délégations ont répondu au questionnaire : l'Allemagne, l'Autriche, la Belgique, la Bulgarie, le Chypre, le Danemark, l'Espagne, l'Estonie, la Finlande, la France, la Géorgie, la Grèce, l'Irlande, l'Italie, la Lettonie, le Luxembourg, Malte, la Norvège, les Pays-Bas, la Pologne, le Portugal, la République tchèque, la Roumanie, le Royaume-Uni, la Fédération de Russie, la Serbie, la Slovaquie, la Slovénie, la Suède, la Suisse, la Turquie et l'Ukraine.

Le Canada (observateur au CDBI) a également fourni des informations sur sa législation.

Certaines délégations ont choisi, plutôt que de répondre au questionnaire, de fournir des informations sur papier libre.

### 1.2.1 Section A : Cadre juridique relatif au diagnostic préimplantatoire et prénatal

#### **Le paysage juridique européen**

Vingt pays ont indiqué disposer d'un cadre juridique relatif au diagnostic génétique prénatal (DPN) ; et vingt pays pour le diagnostic génétique préimplantatoire (DPI). Les autres pays ont indiqué n'avoir adopté aucune réglementation dans ce domaine.

Les titres anglais ou français des textes juridiques correspondants figurent dans les tableaux ci-après, où il est aussi précisé si les tests sont autorisés ou interdits. Les textes juridiquement non contraignants ont été également indiqués (par exemple les codes de bonnes pratiques).

#### **Réglementation applicable au diagnostic génétique prénatal (DPN)**

D'après les informations reçues, dans tous les pays ayant répondu, le recours au diagnostic génétique prénatal est possible, même en l'absence d'une réglementation spécifique, à l'exception de l'Irlande.

En Irlande, le « droit à la vie de l'enfant à naître » est garanti par la Constitution (la question de savoir si le terme « à naître » inclut ou non les embryons *in vitro* avant l'implantation est actuellement examinée).

Dans certains pays ayant répondu au questionnaire, le diagnostic génétique prénatal est réglementé dans un Code de la santé publique (par ex. en France) ou par une « loi sur la technologie du gène » (Autriche). La Grèce a adopté une loi sur « le planning familial et autres dispositions » et elle a défini dans un décret ministériel des conditions spécifiques pour le diagnostic prénatal.

En Fédération de Russie, l'arrêté du ministère de la Santé sur « l'amélioration des diagnostics prénataux et la prévention des maladies héréditaires et congénitales » contient des dispositions spécifiques.

Dans la « loi sur les droits des patients » adoptée en mai 2000, la Géorgie réglemente le diagnostic génétique prénatal de façon non-spécifique, puisque le texte mentionne « les tests destinés à identifier un gène responsable d'une maladie ou à détecter une prédisposition génétique à une maladie ».

#### **Réglementation applicable au diagnostic génétique préimplantatoire (DPI)**

Dix-sept pays ont indiqué la possibilité de recourir à certaines utilisations du DPI, sur la base d'une réglementation spécifique dans la plupart des pays. Quatre pays l'interdisent complètement.

Parmi les onze pays où il n'existe pas de cadre juridique, deux ont indiqué des évolutions possibles: Chypre et Malte. A Chypre, le DPI était utilisé dans les faits et un projet de loi autorisant son utilisation était en cours d'examen. Malte ne dispose d'aucune réglementation spécifique en la matière, mais une recommandation élaborée en 2005 par la Commission permanente des affaires sociales du Parlement maltais propose d'interdire le DPI et de favoriser le diagnostic sur les globules polaires.

### **Pays où le DPI est autorisé**

Quinze pays disposent d'une réglementation spécifique autorisant certaines utilisations du DPI : la Belgique, le Danemark, l'Espagne, la Finlande, la France, la Géorgie, la Grèce, la Norvège, les Pays-Bas, le Portugal, la République tchèque, le Royaume-Uni, la Fédération de Russie, la Serbie, la Slovénie et la Suède.

Certains pays ont une réglementation générale incluse dans une loi nationale sur les soins de santé (par ex. la Serbie) ou sur les droits des patients (Géorgie). La « loi sur les droits des patients » adoptée par la Géorgie en mai 2000 et qui couvre également cette question, interdit l'utilisation des techniques d'assistance médicale à la procréation afin de choisir le sexe de l'enfant à naître, sauf en cas de maladie héréditaire liée au sexe (voir le principe énoncé à l'article 14 de la Convention d'Oviedo sur la protection des Droits de l'Homme et la biomédecine, 1997).

D'autres pays ont adopté des dispositions spécifiques sur le DPI dans le cadre de lois nationales sur l'assistance médicale à la procréation (par ex. le Portugal).

### **Pays où le DPI est interdit**

L'utilisation du DPI est expressément interdite en Autriche, en Italie et en Suisse. Cette interdiction repose sur les raisons suivantes :

- le fait que la loi en vigueur « sur la procréation individuelle vise exclusivement à apporter une aide en cas de stérilité » (Autriche) ;
- la protection du statut de l'embryon (Italie) ;
- un risque de l'extension de la sélection des embryons (d'après leur sexe ou d'autres caractéristiques), les risques potentiels pour l'embryon à la suite de l'intervention et le risque d'erreur de diagnostic (Suisse).

Il est noté que la Suisse réexamine actuellement l'article pertinent de la Constitution fédérale ainsi que, la loi applicable au DPI afin d'autoriser certaines indications et de préciser les conditions.

En Allemagne, le DPI n'est pas explicitement couvert par la Loi sur la Protection de l'Embryon. Il est convenu, toutefois, que le DPI sur des cellules totipotentes est interdit en vertu des dispositions de la Loi, ces cellules répondant à la définition juridique de l'embryon.

La Haute Cour Fédérale de Justice a récemment confirmé l'interdiction du DPI sur les cellules (blastomères) totipotentes en vertu de la Loi sur la Protection de l'Embryon. (BGH, Décision du 6 Juillet 2010 – 5 StR 386/09, publiée dans NJW2010, 2672). Concernant le DPI au stade blastocyste, la Cour a précisé que l'utilisation de cellules pluripotentes provenant du trophoblaste n'était pas contraire à la Loi sur la Protection de l'Embryon, dès lors qu'il existait une indication importante pour le diagnostic tel que celui d'une déficience génétique grave.

Pour ce qui concerne l'Irlande, selon l'article 40.3.3 de la Constitution "[L'Etat] reconnaît le droit à la vie de l'enfant à naître et, compte dûment tenu du droit égal de la mère à la vie, s'engage à le respecter dans ses lois et, dans la mesure du possible, à le protéger et soutenir par ses lois." En novembre 2006, la Haute Cour d'Irlande a jugé que « l'enfant à naître » ne couvrirait pas les embryons *in vitro* au sens de cet article de la Constitution. Cette décision

fait actuellement l'objet d'un recours devant la Cour suprême l'Irlande (audience prévue en février 2009).

### 1.2.2 Section B : Dispositions spécifiques au diagnostic génétique préimplantatoire (DPI)

Les législations nationales comprennent des dispositions spécifiques au DPI destinées à définir les objectifs pour lesquels il peut être effectué et préciser les critères de son utilisation (voir la section B du questionnaire). Au Royaume-Uni, un code national de bonnes pratiques comportant des lignes directrices destinées aux cliniques sur la bonne façon de se livrer aux activités autorisées compris le DPI; en Bulgarie, un tel code est en cours de préparation.

Lorsqu'il est autorisé, le DPI est utilisé :

- à des fins de santé de l'enfant à naître :  
les indications les plus communes sont les maladies monogéniques et les anomalies chromosomiques, ainsi que les maladies liées à l'X. Quatre pays ont par ailleurs indiqué que l'utilisation du DPI était aussi autorisée pour les maladies multifactorielles.

La plupart des législations apportent des précisions supplémentaires sur les maladies (ou anomalies génétiques) pour lesquelles le DPI est autorisé :

- dans le cas d'une maladie (ou anomalie génétique) grave et
- s'il n'existe pas de traitement approprié.

Pour la décision dans le cas d'un trouble spécifique, la loi prévoit dans la plupart des pays :

- l'autorisation par une autorité compétente ;
- l'évaluation préalable par une équipe médicale.

Outre les conditions ci-dessus, la législation française prévoit l'obligation d'établir la présence de l'anomalie génétique en question chez un des parents avant d'effectuer un DPI ; elle contient aussi l'obligation de remplir certaines conditions pour accéder à l'assistance médicale à la procréation.

Presque tous les pays où le DPI est autorisé (à la seule exception de la Slovaquie), il n'y a pas de liste exhaustive des indications. Au Royaume-Uni, l'Autorité britannique de la fécondation et de l'embryologie humaines (HFEA) fournit des exemples de maladies pour lesquelles le DPI est autorisé. Dans plusieurs pays, le DPI n'est effectué que dans quelques rares centres médicaux spécialisés et agréés.

Le typage HLA (antigènes leucocytaires humains) est autorisé dans neuf pays. L'objectif du typage HLA est de trouver un embryon compatible avec à une sœur ou un frère aîné atteint d'une maladie du sang telle que la thalassémie, le syndrome de Wiskott-Aldrich ou l'anémie de Fanconi (voir I. Partie clinique). Plusieurs pays ont précisé que le typage HLA ne pouvait être effectué que lorsqu'il existait également un risque que l'enfant à naître soit atteint d'une maladie génétique grave dont la mutation correspondante pouvait être recherchée grâce à un DPI. Le typage HLA se fait alors en association avec la recherche de la mutation concernée.

Parmi les pays ayant répondu, aucun n'autorise l'utilisation du DPI :

- pour le choix du sexe de l'enfant à naître pour des raisons d'équilibre familial<sup>22</sup> ;
- pour toute autre raison non médicale.

### 1.2.3 Section C : Réglementation applicable au diagnostic sur les globules polaires

Les pays interdisant par une loi spécifique le DPI sont, l'Autriche, l'Italie et la Suisse (en cours de révision). Avec quelques exceptions concernant le DPI sur des cellules pluripotentes, cette interdiction est également vraie pour l'Allemagne<sup>23</sup>. Le recours à l'analyse du globule polaire n'est pas interdit en Allemagne. La Suisse autorise le recours au diagnostic sur les globules polaires.

Ainsi qu'il est mentionné plus haut, Malte pourrait autoriser le diagnostic sur les globules polaires sur la base d'une recommandation adressée au Parlement en 2005, mais le pays ne dispose pour l'instant d'aucune réglementation à cet effet.

Selon les lignes directrices sur la Procréation assistée publiées par l'Association Fédérale des Médecins en Allemagne et la recommandation adressée au Parlement à Malte, le diagnostic sur les globules polaires ne peut être utilisé que dans l'intérêt de la santé de l'enfant à naître. La Suisse précise que le diagnostic sur les globules polaires ne peut être effectué qu'afin d'éviter la transmission aux descendants d'une maladie grave pour laquelle il n'existe pas de traitement. Par ailleurs, il doit être prescrit par un médecin.

### 1.2.4 Section D : Réglementation spécifique au diagnostic génétique prénatal

#### **La finalité du diagnostic génétique prénatal :**

Le diagnostic génétique prénatal ne peut être effectué qu'à des fins de santé pour l'enfant à naître (onze pays).

Le diagnostic prénatal a pour but de détecter *in utero* chez l'embryon ou le fœtus une affection d'une particulière gravité (six pays) pour laquelle il n'existe pas de traitement approprié pour la maladie concernée (quatre pays).

Il convient de noter que le Comité des Affaires Sociales du Parlement à Malte a précisé dans son rapport de 2005 que le DPN devrait être autorisé uniquement pour des affectations pour lesquelles des options thérapeutiques existent pour la correction des anomalies de l'embryon.

La Lettonie précise en outre que le DPN ne doit pas être utilisé dans le cas des troubles multifactoriels ; à l'inverse, la Pologne autorise expressément le DPN pour de telle indication.

La Lettonie a également indiqué, comme pour le DPI, qu'il n'existe pas de liste communément utilisée de troubles pour lesquels le DPN est autorisé.

La Suisse énonce expressément dans la législation ce qui est interdit :

<sup>22</sup> On entend par « parité familiale » le fait que la fratrie est composée de garçons et de filles.

<sup>23</sup> Voir page 21

- il est interdit de rechercher sur l'embryon ou le fœtus des caractéristiques qui n'affectent pas directement sa santé ;
- il est interdit de déterminer le sexe d'un embryon ou d'un fœtus à des fins autres que diagnostiques.

### Les conditions préalables au diagnostic génétique prénatal

A Malte, le rapport mentionné ci-dessus du Comité des Affaires Sociales du Parlement recommande que le DPN soit uniquement autorisé lorsque sa finalité :

- ne peut être atteinte d'aucune autre manière;
- le bénéfique pour l'embryon/fœtus et pour la mère l'emporte sur le risque.

L'évaluation préalable des risques pour l'enfant à naître doit reposer sur un examen échographique et une analyse biochimique du sang maternel et les procédures invasives ne peuvent être effectuées que si les procédures non invasives n'offrent aucune information sur la santé du fœtus (Norvège).

La Norvège et la Pologne ont fixé un âge minimal en dessous duquel la femme enceinte ne peut pas bénéficier de certaines applications d'un DPN.

### Les précisions concernant les modalités de réalisation du test

Les pays ayant répondu précisent :

- le ou les test(s) doivent être prescrits par un médecin (Suisse, France) ;
- une équipe médicale est parfois chargée d'examiner au cas par cas l'acceptabilité du DPN (Autriche, Lettonie).
- l'analyse doit être effectuée dans un laboratoire autorisé (Suisse, France) ou dans un centre médical spécialement agréé (Autriche);
- un seul pays (la Pologne) impose une date limite au-delà de laquelle le DPN ne peut plus être effectué (22<sup>e</sup> semaine de grossesse)

### Section A: Cadre légal pour le diagnostic préimplantatoire et prénatal

1) Les actes suivants sont-ils réglementés dans votre pays?

Pays	DPI	DPN	Pays	DPI	DPN
Autriche	oui	oui	Malte	non	non
Belgique	oui	non	Pays-Bas	oui	oui
Bulgarie	non	oui	Norvège	oui	oui
Chypre	non	non	Pologne	non	oui
République tchèque	oui	oui	Portugal	oui	
Danemark	oui	non	Roumanie	non	non
Estonie	non	oui	Fédération de Russie	oui	oui
Finlande	oui		Serbie	oui	oui
France	oui	oui	Slovaquie	non	non
Géorgie	oui, 'indirect'	oui, 'indirect'	Slovénie	oui	oui

Allemagne	Oui 'indirect'	oui	Espagne	oui	non <sup>24</sup>
Grèce	oui	oui	Suède	oui	oui
Irlande	non, 'pas par une loi	non, 'pas par une loi'	Suisse	oui	oui
Italie	oui	oui	Turquie	non	non
Lettonie	non	oui	Ukraine	non	oui
Lituanie	non	oui	Royaume-Uni	oui	oui
Luxembourg	non	non			

## 2) Quel instrument juridique réglemente?

Pays	DPI	DPN
Autriche	Loi sur la procréation médicalement assistée	La loi sur la technologie du gène
Belgique	Loi du 6/7/07 relative à la procréation médicalement assistée et à la destination des embryons surnuméraires et des gamètes (Moniteur Belgique du 17/07/2007)	néant
Bulgarie		Code de la santé
Chypre	Le projet de loi est prêt. Le Chypre a ratifié la "Convention pour la protection des droits de l'Homme et de la dignité de l'être humain à l'égard de l'application de la biologie et de la médecine: Convention sur les droits de l'Homme et la Biomédecine, Convention d'Oviedo " par la loi de ratification N.31(III)/2001.	
République tchèque	Loi no. 227/2006 Coll. et les règlements d'application de la loi	
Danemark	Loi sur la procréation artificielle du 1997, révisée le 04/09/2006	
Estonie		Les questions générales concernant l'organisation des laboratoires spécialisés sont réglementées par la Loi sur l'organisation des services de santé ( 2002). Pas de loi spécifique sur le DPN.
Finlande	Loi sur les traitements de conception assistée du 22 décembre 2006/1237	
France	Loi (articles L. 2131-4-1 du code de la santé publique) ; Décret (articles R.2131-22-1 a R. 2131-34 du code de la santé publique)	Loi (articles L. 2131-1 du code de la santé publique) ; Décret (articles R.2131-1 a R. 2131-9)
Géorgie	Loi sur les droits des patients (no283-IIs)	
Allemagne	Loi sur la protection de l'embryon du 13 décembre	Loi sur les tests génétiques humains (Loi sur le diagnostic génétique –

<sup>24</sup> L'ensemble des tests génétiques diagnostiques (pré et postnatal) sont réglementés, en de termes généraux, par la Loi 14/2006

Pays	DPI	DPN
	1990	GenDG) du 31 juillet 2009
Grèce	Loi no 3305/05 sur la procréation médicalement assistée	Loi 1036/1980 "planning familial et autres dispositions" Décret ministériel 1561/1980 sur l'interruption de la grossesse / les anomalies congénitales Loi 1609/1986 interruption artificielle de la grossesse / protection de la femme Décret ministériel 2799/1987 sur les conditions pour le diagnostic prénatal
Irlande	Constitution irlandaise du 1937, Art. 40.3.3. En novembre 2006, la Haute Cour d'Irlande a jugé que le terme de « l'enfant à naître » figurant à l'article 40.3.3 ne couvrirait pas les embryons in-vitro. L'appel formé contre ce jugement devant la Cour suprême irlandaise (audience prévue avant février 2009) est en cours d'examen.	
Italie	Loi 40/2004 concernant la procréation médicalement assistée	Décret législative no. 281 du 28/08/1997, Accord entre l'Etat et les Régions du 15/07/2004. 104.28/VIII/1997 no. 281
Lettonie	Règlement No.611 du Conseil des Ministres du 25 juillet 2007 "Procédure garantissant l'assistance à la naissance"; Règlement No.1046 du Conseil des Ministres du 19 décembre 2006 "Organisation et financement des soins de santé"	
Lituanie		Les instruments juridiques suivants régissent le diagnostic génétique prénatal (DPN) : <ul style="list-style-type: none"> <li>Le décret n°V-1135 du ministère de la Santé sur la prise en charge prénatale des femmes enceintes, en date du : 29 décembre 2006 (modifié le 11 juillet 2011) ;</li> <li>Le décret n°V-220 du ministère de la Santé sur la norme médicale MN 56:2003 pour le généticien clinique (médecin). Droits, obligations, compétences et responsabilités, en date du :</li> </ul>

Pays	DPI	DPN
		<p>14 avril 2003 ;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Le décret n°V-522 du ministère de la Santé sur les services de génétique humaine couverts par le budget du Fonds national des patients, en date du : 23 juin 2005.</li> </ul>
Luxembourg	<p>Actuellement le Luxembourg ne dispose d'aucune réglementation en la matière. Toutefois le Parlement demande avec insistance l'élaboration d'une législation en matière de procréation médicalement assistée. La question du diagnostic génétique préimplantatoire devra être abordée dans ce cadre.</p> <p>Toutefois, dans l'attente d'une législation en matière de PMA, le Ministre de la Santé a autorisé la création d'un service de procréation médicalement assistée, unique pour le pays. L'autorisation ministérielle précise que le service n'est pas habilité à procéder au diagnostic préimplantatoire.</p>	
Malte	Pas de législation, mais une recommandation préconise son interdiction et soutient le diagnostic sur les globules polaires.	Pas de législation.
Pays-Bas	Regeling Preimplantatie Genetische Diagnostiek	
Norvège	Loi sur l'application de la biotechnologie en médecine humaine etc. (Loi relative à la Biotechnologie)	
Pologne		<ul style="list-style-type: none"> <li>- La loi du 7 janvier 1993 sur le planning familial, la protection de fœtus humain et conditions d'admissibilité de l'interruption de grossesse,</li> <li>- Le règlement du Ministre de la Santé du 21 décembre 2004 sur les prestations médicales, y compris les testes de dépistage et les périodes, au cours desquelles ses prestations sont effectuées,</li> <li>- Le Code de l'Éthique Médicale du 20 septembre 2003 (F)</li> </ul>
Portugal	Loi no. 32/2006 du Parlement, Art. 28	
Roumanie	La seule précision parue dans la loi 17/le 22 février 2001 (la Convention d'Oviedo a été ratifiée par la Roumanie)	
Fédération de Russie	Arrêté du Ministère de la Santé de la Fédération de Russie N67 (26.02.2003) sur les technologies reproductives médicalement assistées.	Arrêté du Ministère de la Santé de la Fédération de Russie N 457 (28.12.2000) sur l'amélioration des diagnostics prénataux et la prévention des maladies héréditaires et congénitales.

Pays	DPI	DPN
Serbie	Réglementé par une loi : la Loi sur les soins de santé (2005) prévoit pour toute femme, des soins de santé spéciaux en matière de planning familial, soins prénataux, accouchement et maternité (Art 11)	Art. 11 de la loi sur les soins de santé est applicable en tant que disposition générale (soins de santé spéciaux pour toute femme en matière de planning familial, soins prénataux, accouchement et maternité); Art. 45 de la Loi sur l'assurance maladie (2005) Ordonnance sur le contenu et l'étendue des droits aux soins de santé à travers l'assurance et la participation obligatoires (2007) prévoit que le DPI et le DPN sont des procédures acceptées (Art 10) Instruction prof. & méthodologie pour la mise en œuvre du Décret sur la les soins de santé des femmes, etc. (Ministère de la santé, 1997)
Slovénie	Loi sur le traitement de l'infertilité et la procréation biomédicalement assistée, 2000	Loi sur les mesures médicales pour l'exercice du droit au libre choix en matière de procréation, 1977
Espagne	Loi 14/2006, Mai 26: Techniques de reproduction humaine assistée	
Suède	Loi sur l'intégrité génétique (SFS 2006:351) (Loi du Parlement)	
Suisse	Loi fédérale du 18 décembre 1998 sur la procréation médicalement assistée (LPMA) (modification en cours)	Loi fédérale du 8 octobre 2004 sur l'analyse génétique humaine (LAGH)
Ukraine		La loi conjointe no. 641/84-31.12.2003 du Ministère de la Santé et de l'Académie ukrainienne des sciences médicales sur "l'amélioration de l'aide médico-génétique en Ukraine" (addition 4-10)
Royaume-Uni	La loi sur la fertilisation et l'embryologie humaine du 1990 (Loi HFE)	Pas de législation

3) Les actes suivants sont-ils autorisés ou interdits?

Pays	DPI	DPN	Pays	DPI	DPN
Autriche	interdit	autorisé	Pays-Bas	autorisé	autorisé
Belgique	autorisé	autorisé <sup>25</sup>	Norvège	autorisé	autorisé
Bulgarie		autorisé	Pologne		autorisé
République tchèque	autorisé	autorisé	Portugal	autorisé	
Danemark	autorisé		Fédération de Russie	autorisé	autorisé
Estonie		autorisé	Serbie	autorisé	autorisé
Finlande	autorisé		Slovaquie	autorisé	autorisé
France	autorisé	autorisé	Slovénie	autorisé	autorisé
Géorgie	autorisé 'indirectement'	autorisé 'indirectement'	Espagne	autorisé	(voir note de bas de page) <sup>26</sup>
Allemagne	interdit 'indirectement' <sup>27</sup>	autorisé	Suède	autorisé	autorisé
Grèce	autorisé	autorisé	Suisse	Interdit (modification en cours)	autorisé
Irlande		interdit	Ukraine		autorisé
Italie	interdit	autorisé	Royaume-Uni	autorisé	autorisé
Lettonie		autorisé			
Lituanie	Non réglementé	autorisé			

4) Si un instrument légal pertinent est en préparation ou en cours de révision, veuillez en préciser la référence et exposer les dispositions proposées :

Veuillez voir question 2

<sup>25</sup> Pas explicitement autorisé dans une loi mais bien implicitement. Par exemple l'amniocentèse est une procédure obstétricale invasive figurant dans la nomenclature de l'assurance maladie-invalidité.

<sup>26</sup> Pas explicitement autorisé mais pas interdit non plus. Remboursé par la sécurité sociale dans le cadre des soins de grossesse

<sup>27</sup> Cf. p. 21: Pas d'interdiction générale du DPI sur les cellules pluripotentes à des fins précises.

5) S'il n'y a pas de texte ayant force de loi, existe-t-il d'autres documents d'orientation sur l'utilisation des diagnostics préimplantatoires ou prénataux tels que des codes de bonnes pratiques) ? Veuillez préciser :

Pays	DPI	DPN
Danemark		Guide du Conseil national de la santé
Estonie		Guides des sociétés professionnelles pertinentes, publiés dans le chronique gynécologique (2005)
Pologne	Code d'Ethique Médicale	l'Avis de l'Association Polonaise des Obstétriciens relatif aux techniques de la PMA utilisées dans la thérapie de l'infertilité
Slovaquie	Lois générales sur la santé 2004- 2006	Décret du Ministère de la Santé sur la coordination systématique du dépistage prénatal avec des marqueurs multiples  Texte de consensus de l'association slovaque de la génétique médicale et de l'association slovaque de gynécologie et d'obstétrie
Turquie		Déclaration du Comité d'éthique de l'association médicale turque (ECTMA), 1994;  Déclaration de l'ONG de génétique, 1994.

#### Section B: Réglementation spécifique du diagnostic génétique préimplantatoire (DPI)

##### 1. Objectifs et critères prévus par la législation

6) Le diagnostic génétique préimplantatoire est-il limité à des fins précises ? Si oui ; veuillez préciser :

- Pour la santé de l'enfant à naître
- Pour traiter les problèmes de fécondité
- Pour la santé d'un frère ou d'une sœur (typage HLA)
- Pour la « parité familiale »
- A d'autres fins non médicales ; veuillez préciser

Pays	a	b	c	d	e	Pays	a	b	c	d	e
Belgique	oui	oui	oui	non	non	Portugal	oui	non	oui	non	non
République tchèque	oui	oui	non	non	non	Fédération de Russie	oui	oui	non	non	non
Danemark	oui	non	oui	non	non	Slovaquie	oui	oui			
Finlande	oui	non	non	non	non	Slovénie	oui	oui	non	non	non
France	oui	non	oui	non	non	Espagne	oui		oui	non	non
Grèce	oui	non	oui	non	non	Suède	oui	oui	oui	non	non
Pays-Bas	oui	non	non	non	non	Royaume-Uni	oui	oui	oui	non	non
Norvège	oui	non	oui*	non	non						

\*Le typage HLA est autorisé également lorsqu'il y a un risque de maladie transmissible grave pour l'enfant à naître, et que la maladie du frère/de la sœur peut être traitée/guérie par une transplantation de moelle osseuse. Le DPI pour le seul typage HLA est interdit.

7) Si l'utilisation autorisée du DPI, pour la santé de l'enfant à naître, n'est pas limitée aux maladies monogéniques, s'applique-t-elle dans les cas suivants ?

- a. Les troubles multifactoriels
- b. Les aneuploïdies chromosomiques
- c. Les translocations chromosomiques
- e. Le sexage des embryons en rapport avec des troubles liés à l'X

Pays	a	b	c	d	Pays	a	b	c	d
République tchèque	non	oui	oui	oui	Portugal	non	oui	oui	oui
Danemark			oui	oui	Fédération de Russie	non	oui	oui	oui
Finlande	oui	oui	oui	oui	Slovaquie		oui	oui	oui
France					Slovénie	non	oui		oui
Grèce	oui	oui	oui	oui	Espagne		oui	oui	oui
Pays-Bas	oui	non	non	oui	Suède	non	oui	oui	oui
Norvège	non	non	oui	oui	Royaume-Uni	oui	oui	oui	oui

8) Les critères ci-dessous sont-ils déterminants pour autoriser le DPI?

- a. La gravité du trouble
  - b. L'absence d'un traitement approprié
- d'autres critères (veuillez préciser) – pas de réponse reçue de la part des délégations

Pays	a	b	Pays	a	b
République tchèque	non	non	Portugal	oui	non
Danemark	oui	non	Fédération de Russie	oui	oui
Finlande	oui	non	Slovaquie	oui	
France	oui	oui	Slovénie	oui	oui
Grèce	oui	oui	Espagne	oui	oui
Pays-Bas	oui	non	Suède	oui	non
Norvège	oui	oui	Royaume-Uni	oui	oui

9) Existe-t-il une liste communément utilisée de troubles pour lesquels le DPI est autorisé ? (S'il s'agit d'une autorité compétente ; veuillez préciser les cas et l'autorité)

Pays		Pays	
Belgique	non <sup>28</sup>	Pays-Bas	non
République tchèque	non	Norvège	non
Danemark	non	Portugal	non
Finlande	non	Fédération de Russie	non
France	non	Slovaquie	non
Géorgie	non	Slovénie	Oui. Liste dans le code de pratique annexé à la Loi de 2000
Grèce	non	Suède	non

<sup>28</sup> La loi fixe le cadre général et laisse la gestion des DPI aux centres de fécondation et de génétique.

		Royaume-Uni	Le HFEA publie une liste contenant des exemples de maladies pour lesquelles le DPI est autorisé. Cette liste n'est pas exhaustive <a href="http://www.hfea.gov.uk/docs/P GD_list.pdf">http://www.hfea.gov.uk/docs/P GD_list.pdf</a>
--	--	-------------	--

*II Aspects procéduraux du DPI*

10) Qui détermine si un DPI peut ou non être effectué dans le cas d'un trouble spécifique ?

- a. L'équipe médicale
- b. Une autorité compétente

Pays	a	b	Pays	a	b
Belgique	oui	non, sauf dans le cas d'un DPI réalisée dans l'intérêt thérapeutique d'un enfant déjà né ou des auteurs du projet parental : dans ce cas, un avis positif d'un centre de génétique humaine agréé doit être joint au dossier. Le centre de fécondation consulté doit s'assurer que le projet parental n'a pas pour seul objectif la réalisation de l'intérêt thérapeutique d'un enfant déjà né du ou des auteurs du projet parental et cette estimation doit être confirmée par le centre de génétique humaine consulté.	Norvège	oui	oui
République tchèque	oui	oui	Portugal	oui	
Danemark	oui	oui	Fédération de Russie	oui	
Finlande	oui	non	Slovaquie	oui	
France	oui	oui	Slovénie	oui	oui
Grèce	oui	oui	Suède	oui	
Pays-Bas	oui	oui	Royaume-Uni	oui	oui

11) Le DPI peut-il uniquement être effectué dans les centres médicaux spécialement agréés ? (si oui, le nombre de ces centres à indiquer)

Pays		Pays	
Belgique	oui (18 + 7 <sup>29</sup> )	Géorgie	oui
République tchèque	oui	Grèce	oui
Danemark	non	Pays-Bas	oui (1)
Finlande	oui	Slovaquie	non
France	oui (3)	Espagne	oui

### Section C Le diagnostic sur les globules polaires

Cette section ne concerne que les pays où le DPI est interdit.

12) Si le diagnostic préimplantatoire est interdit dans votre pays, le diagnostic sur les globules polaires y est-il autorisé ?

Pays	
Autriche	non
Allemagne	oui
Malte	Le rapport élaboré en 2005 par la Commission permanente des affaires sociales du Parlement maltais recommande que le DPI soit autorisé à Malte, étant donné les développements de la biotechnologie, y compris en matière de procréation médicalement assistée.
Suisse	oui

13) Si le diagnostic sur les globules polaires fait l'objet d'une réglementation spécifique, veuillez en préciser les points principaux (à la lumière des questions posées au sujet du DPI).

Pays	
Allemagne	Le 17 février 2006, l'association Fédérale des Médecins en Allemagne a publié des lignes directrices sur la procréation médicalement assistée. Le diagnostic sur les globules polaires ne peut être utilisé que dans l'intérêt de la santé de l'enfant à naître.
Malte	Uniquement pour des raisons médicales - pas pour l'équilibre familial. Pour la santé de l'enfant à naître Aucune mention du traitement des problèmes d'infertilité ou de la santé du frère/de la sœur- la question n'est pas réglementée. Liste de maladies non disponible.
Suisse	Ce diagnostic ne peut être utilisé que dans le but d'écartier le risque de transmission d'une maladie grave et incurable aux descendants (cf. art. 33 LPMA). Il ne peut être prescrit que par un médecin (cf. art. 13, al. 1, LAGH).

<sup>29</sup> 18 centres de fécondation agréés, 7 centres de génétique humaine qui ont établi une convention de collaboration spécifique à ce sujet.

## Section D: Réglementation spécifique au diagnostic génétique prénatal (DPN)

14) Si le DPN fait l'objet d'une réglementation spécifique, veuillez en préciser les points principaux (à la lumière des questions posées au sujet du DPI).

Pays	réponse
Autriche	Le DPN est limité au diagnostic et à la prédisposition à une maladie. Une équipe médicale détermine si le DPN peut être effectué. Le DPN est effectué uniquement dans les centres médicaux spécialement agréés.
Bulgarie	Il n'y a pas de réglementation spécifique mis à part les critères établis par la Société européenne de génétique humaine.
Chypre	
Estonie	Des centres médicaux génétiques sont spécialement agréés pour les DPN invasifs (2). Le DPN est principalement effectué en relation avec la santé de l'enfant à naître, par exemple pour le diagnostic d'aneuploïdies chromosomiques ou de translocations chromosomiques et la détermination du sexe des embryons en rapport avec les troubles liés à l'X. Les critères déterminants pour autoriser le DPN sont la gravité des troubles ainsi que l'absence d'un traitement approprié.
France	Le diagnostic prénatal a pour but de détecter in utero chez l'embryon ou le fœtus une affection d'une particulière gravité, Les analyses de cytogénétique et de biologie destinées à établir le diagnostic prénatal doivent être précédées d'une consultation médicale adaptée à l'affection recherchée, Ces analyses ne peuvent être pratiquées que dans des établissements publics de santé et des laboratoires d'analyses de biologie médicale autorisés. Les autorisations sont délivrées pour une durée de cinq ans par l'agence régionale de l'hospitalisation (ARH) Les praticiens sont agréés par l'Agence de la biomédecine. La femme enceinte, le couple ou le médecin traitant peuvent demander avis et conseil à des centres pluridisciplinaires de DPN (autorisés par l'Agence de biomédecine)
Allemagne	La Loi allemande sur le Diagnostic génétique du 31 juillet 2009 prévoit que le diagnostic génétique prénatal ne puisse être effectué qu'à des fins médicales et uniquement si le diagnostic est pertinent pour la santé de l'embryon ou du fœtus pendant la grossesse ou après la naissance ou si le diagnostic est pertinent pour le traitement médicamenteux de l'embryon ou du fœtus. Le diagnostic génétique prénatal ne peut être effectué que par un médecin et avec le consentement éclairé préalable de la mère et un conseil génétique détaillé avant et après le diagnostic génétique.
Grèce	En général, la législation relative au diagnostic prénatal contient, entre autres, les éléments suivants : les conditions nécessaires pour pratiquer un avortement en cas d'indications d'un trouble génétique, au terme du diagnostic prénatal. les conditions sous lesquelles le diagnostic prénatal est effectué. le but du diagnostic prénatal, par exemple la détection d'indices de la présence chez l'embryon d'anomalies graves susceptibles d'entraîner une pathologie

Pays	réponse
	<p>grave à la naissance.  les questions relatives à la diffusion et l'application des connaissances nouvelles en matière de génétique et de planning familial, ainsi que les questions d'éducation dans ces domaines.  le consentement écrit.</p>
Lettonie	<p>Le DPN est utilisé uniquement :  pour la santé de l'enfant à naître  lorsqu'il y a un risque de maladie héréditaire grave pour l'enfant et que celle-ci peut être identifiée par un DPN  Le DPN est autorisé pour :  les aneuploïdies chromosomiques ;  les translocations chromosomiques ;  la détermination du sexe des embryons en rapport avec les troubles liés à l'X.  Le DPN n'est pas autorisé pour :  les troubles multifactoriels.</p> <p>Les critères déterminants pour autoriser le DPN sont :  la gravité du trouble ;  l'absence d'un traitement approprié.</p> <p>Il n'existe pas de liste communément utilisée de troubles pour lesquels le DPN est autorisé.  Dans le cas d'un trouble spécifique, la possibilité d'effectuer un DPN est déterminée par :  une équipe médicale ;  une autorité compétente (généticiens-gynécologues).</p> <p>Le DPN peut uniquement être effectué au Centre national de génétique médicale.</p>
Lituanie	<p><b>Le diagnostic génétique prénatal (DPN) est régi par les instruments juridiques suivants :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Le décret n°V-1135 du ministère de la Santé sur la prise en charge prénatale des femmes enceintes, en date du : 29 décembre 2006 (modifié le 11 juillet 2011). Il définit les exigences pour la prise en charge prénatale des femmes enceintes.</b>  Le décret peut être consulté (en lituanien) à l'adresse : <a href="http://www3.lrs.lt/pls/inter3/dokpaieska.showdoc_l?p_id=290266&amp;p_guery=&amp;p_it2=">http://www3.lrs.lt/pls/inter3/dokpaieska.showdoc_l?p_id=290266&amp;p_guery=&amp;p_it2=</a></li> <li>• <b>Le décret n°V-220 du ministère de la Santé sur la norme médicale MN 56:2003 pour le généticien clinique (médecin). Droits, obligations, compétences et responsabilités, en date du : 14 avril 2003. Il donne une définition du diagnostic prénatal des maladies et malformations congénitales et énonce des normes nationales pour le conseil génétique et les obligations professionnelles des généticiens cliniques.</b>  Le décret peut être consulté (en lituanien) à l'adresse : <a href="http://www3.lrs.lt/pls/inter3/dokpaieska.showdoc_l?p_id=210412">http://www3.lrs.lt/pls/inter3/dokpaieska.showdoc_l?p_id=210412</a></li> <li>• <b>Le décret n°V-522 du ministère de la Santé sur les services de génétique humaine couverts par le budget du Fonds national des patients, en date du : 23 juin 2005. Il définit la procédure d'orientation des patients vers le Centre de génétique médicale pour le DPN et</b></li> </ul>

Pays	réponse
	<p>détaille les indications du DPN. D'après ce décret, les tests sont effectués au premier trimestre de grossesse dans les centres de génétique médicale agréés. La décision de réaliser un test prénatal doit être prise par un médecin généraliste ou tout autre médecin. Les indications pour le diagnostic génétique prénatal sont : un âge de la mère supérieur à 35 ans ; des antécédents d'anomalies chromosomiques chez un fœtus ou de maladies génétiques ou de malformations congénitales chez un enfant né d'une précédente grossesse ; des antécédents familiaux de maladies génétiques du côté du père ou de la mère ; des signes d'appel échographiques ; le fait, pour la femme, d'être porteuse d'une anomalie chromosomique équilibrée ; l'exposition à des facteurs mutagènes ou tératogènes à un stade précoce de la grossesse.</p> <p>Le décret peut être consulté (en lituanien) à l'adresse : <a href="http://www3.lrs.lt/pls/inter3/dokpaieska.showdoc?p_id=260062">http://www3.lrs.lt/pls/inter3/dokpaieska.showdoc?p_id=260062</a></p>
Malte	<p>Le rapport du Comité des Affaires Sociales du Parlement recommande que le DPN soit uniquement autorisé lorsque :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>des options thérapeutiques existent pour la correction des anomalies de l'embryon ;</li> <li>il est dans le seul bénéfice de l'embryon ;</li> <li>sa finalité ne peut être atteinte d'aucune autre manière ;</li> <li>le bénéfice pour l'embryon/fœtus et pour la mère l'emporte sur le risque ;</li> <li>les deux parents donnent leur consentement</li> </ul>
Pays-Bas	<p>Le DPN est autorisé par la loi s'il y a un risque élevé de maladie grave génétiquement déterminée.</p>
Norvège	<p>Le DPN peut être proposé dans les cas suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>lorsque la femme est âgée de 38 ans ou plus au terme prévu de la grossesse ;</li> <li>lorsque la femme ou le père (biologique) a eu dans le passé un fœtus ou un enfant atteint d'une maladie ou d'une anomalie graves ;</li> <li>lorsqu'il y a un risque élevé de maladie grave pour le fœtus ou l'enfant et que celle-ci peut être identifiée par un DPN ;</li> <li>si la femme enceinte prend des médicaments susceptibles d'affecter la santé du fœtus ;</li> <li>si l'échographie fait apparaître des signes d'anomalie chez le fœtus ;</li> </ul> <p>dans des situations précises, si la femme enceinte est dans une situation difficile et ne sera pas en mesure de prendre en charge un enfant atteint d'une maladie ou d'une anomalie graves.</p> <p>Une évaluation des risques – au moyen d'un examen échographique et, si nécessaire, d'une analyse biochimique du sérum maternel – sera tout d'abord effectuée, et peut être suivie d'une procédure invasive. Dans les cas où les procédures non invasives n'apporteraient aucune information sur la maladie, seules les procédures invasives seront appliquées.</p>
Pologne	<p>En ce qui concerne le diagnostic génétique prénatal, il n'existe en Pologne qu'une réglementation d'ordre générale:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- la loi sur le planning familial impose aux organes administratifs et aux entités locales le devoir d'assurer l'accès libre à l'information et au diagnostic prénatal, en particulier dans les cas de risque élevé, présomptions d'existence d'une</li> </ul>

Pays	réponse
	<p>anomalie génétique ou de défaut de développement du fœtus ou bien d'une maladie incurable menaçant la vie du fœtus,</p> <p>- le règlement du Ministre de la Santé, en tant que l'acte d'exécution de la loi sur les prestations médicales couvertes par l'Etat, énumère les prestations fournies aux femmes présentant un risque plus élevé que la moyenne de la population, d'une maladie ou d'un défaut, y compris génétique, ainsi que les périodes de leur réalisation. Selon cet acte les interventions génétiques prénatales constituent les examens et les tests effectués durant les deux premiers trimestres de la grossesse et au plus tard durant le 22<sup>ème</sup> semaine de la grossesse. Ils comprennent:</p> <p>1) les examens non invasifs:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) examens ultrasonographiques du fœtus (l'échographie) sous l'angle des anomalies et des maladies génétiques,</li> <li>b) examens biochimiques du sang maternel, les marqueurs sériques <ul style="list-style-type: none"> <li>- protéine du plasma A (PAPP-A),</li> <li>- alpha-foetoprotéine (AFP),</li> <li>- oestriol non conjugué (E3),</li> <li>- hormone chorionique gonadotrophique (B-hCG)</li> </ul> </li> </ul> <p>2) examens invasifs:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) biopsie de trophoblaste,</li> <li>b) amniocentèse,</li> <li>c) cordocentèse,</li> <li>d) analyse du sang ombilical,</li> </ul> <p>3) analyses cytogénétiques et moléculaires</p> <p>Les indications principales d'un dépistage prénatal:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- mère âgée de 40 ans,</li> <li>- aberrations chromosomiques chez le fœtus ou chez l'enfant au cours de la grossesse précédente,</li> <li>- aberrations chromosomiques structurelles confirmées chez la femme enceinte ou chez le père de l'enfant,</li> <li>- risque confirmé de naissance d'un enfant atteint d'une maladie monogénétique ou poly-factorielle,</li> <li>- résultat de l'échographie et/ou résultat des analyses biochimiques indiquant le risque élevé d'une aberration chromosomique ou anomalie du fœtus.</li> </ul>
Slovénie	Conformément au code de bonnes pratiques qui complète la loi de 1977, avec l'approbation de la Commission d'éthique des hôpitaux.
Espagne	Les laboratoires ne sont pas spécifiquement agréés pour les examens génétiques (moléculaires et cytogénétiques); l'accréditation des professionnels et les procédures pour les tests génétiques ne sont pas réglementées en Espagne. Le contrôle qualité des tests génétiques prénataux (maladies monogéniques) n'est pas réglementé au niveau national. Mais des recommandations et des lignes directrices sont publiées et des procédures non contraignantes sur le contrôle de qualité existent. Elles ont toutes été élaborées par les associations scientifiques : <i>SEGO</i> (Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia), <i>AEDP</i> (Asociacion Española de Diagnostico Prenatal) & <i>AEGH</i> (Asociacion Española de Genetica Humana)
Suisse	Pour différentes raisons, le législateur suisse n'a pas voulu fixer les indications admissibles pour une analyse prénatale. Il a opté pour la solution indiquant ce qui ne doit pas être recherché par une telle analyse. Il est ainsi interdit

Pays	réponse
	<p>d'effectuer des analyses prénatales visant à rechercher des caractéristiques de l'embryon ou du fœtus qui n'influencent pas directement sa santé ou visant à déterminer le sexe dans un but autre qu'un diagnostic (cf. art. 11 LAGH). La notion de "caractéristiques qui n'influencent pas directement sa santé" n'est volontairement pas définie. Le terme "directement" exclut les indications psychosociales.</p> <p>Une analyse génétique prénatale ne peut être prescrite que par un médecin ayant une formation postgrade adéquate ou par un médecin qui, dans le cadre d'une formation postgrade exerce sous la surveillance d'un médecin ayant une formation postgrade adéquate (cf. art. 13, al. 2, LAGH). L'analyse ne peut être effectuée que dans un laboratoire disposant d'une autorisation de l'Office fédéral de la santé publique (cf. art. 8, al. 1, LAGH).</p>
Ukraine	<p>L'Acte _#641/84 du 31.12.2003 du Ministère des Soins de Santé et de l'Académie des Sciences Médicales de l'Ukraine</p> <p>Centres spécifiques pour le PND-6</p>

## ANNEXE 1

### DPI pour maladies monogéniques<sup>30</sup>

Type de maladie monogénique	Nom de maladie monogénique	Nombre de cycles (de 931 cycles)	Pourcentage (%)
<b>autosomique récessive</b>	$\beta$ -thalassémie et / ou de syndromes drépanocytaires	82	8,8
	$\beta$ -thalassémie et / ou de syndromes drépanocytaires avec (HLA) typing <sup>31</sup>	28	3
	Fibrose kystique ou mucoviscidose	78	8,37
	Amyotrophie spinale	56	6
<b>autosomique dominante</b>	Dystrophie myotonique de type I (DM1)	98	10,5
	La maladie de Huntington	98	10,2
	Neurofibromatose	21	2,26
	Charcot-Marie-Tooth	14	1,5
<b>diagnostic précis des maladies liées à l'X</b>			8,05
	Syndrome du X fragile	75	
	Dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) et la dystrophie musculaire de Becker	43	4,61
	Hémophilie A et B	11	1,18

Les données du IX Consortium ont montré que DPI pour des translocations réciproques<sup>32</sup> a été réalisée plus souvent que pour des translocations robertsoniennes<sup>33</sup> ou d'autres types d'anomalies chromosomiques.

Enfin, il y avait également signalé 82 cycles pour choix du sexe pour de raisons sociales.

<sup>30</sup> V. Goossens, G. Harton, C. Moutou, J. Traeger-Synodinos, M. Van Rij and J.C. Harper (2009) ESHRE PGD Consortium data collection IX: cycles from January to December 2006 with pregnancy follow-up to October 2007, *Journal of Human Reproduction*,

<sup>31</sup> Outre les 28 cycles pour la  $\beta$ -thalassémie et/ou l'anémie falciforme avec typage HLA, 12 cycles ont été effectués pour une compatibilité HLA ainsi que 17 cycles supplémentaires pour un typage HLA accompagné d'une recherche pour une maladie spécifique : un pour chacune des maladies suivantes : déficit en adénosine déaminase (ADA), syndrome d'hyper IgM et syndrome de Wiscott-Aldrich, deux pour syndrome de Blackfan-Diamond et syndrome de Duncan, trois pour une granulomatose et sept pour l'anémie de Fanconi.

<sup>32</sup> Réarrangement chromosomique impliquant l'échange de segments entre deux chromosomes n'appartenant pas à la même paire (MedTerm Dictionnaire, <http://www.medterms.com/script/main/hp.asp>)

<sup>33</sup> Type de réarrangement chromosomique formé par la fusion de bras longs de deux chromosomes acrocentriques (chromosomes dont le centromère est situé près de son extrémité) (MedTerms dictionnaire)

## **ANNEXE 2**

### **Aperçu des principales maladies pour lesquelles un DPI est réalisé**<sup>34</sup> (selon les données collectées par l'ESHRE – IX compilation)

#### **β-thalassémie (BT)**

Fréquence : estimée à 100 000 cas/an

Caractéristiques et types: La bêta thalassémie (BT) se caractérise par une diminution (bêta;+) ou une absence (bêta;0) de synthèse de la chaîne protéique bêta globine de l'hémoglobine (Hb). Initialement décrites dans le bassin méditerranéen, les formes sévères de BT sont très répandues au Moyen-Orient, en Asie du Sud-Est, Inde et Chine. Trois types de BT sont décrits: 1) la BT mineure ou hétérozygote, en règle asymptomatique. 2) la BT majeure (BTM) conséquence d'une forme homozygote: l'anémie microcytaire et hypochrome s'accompagne d'une splénomégalie et se révèle entre 6-24 mois. Ses mécanismes sont la dysérythropoïèse et l'hémolyse. Sa sévérité requiert des transfusions (TF) systématiques afin de maintenir, par un taux d'Hb > 90-100 g/l, une activité normale. La surcharge en fer liée aux TF de concentrés globulaires domine le pronostic vital (atteinte cardiaque) et la morbidité (atteintes endocriniennes et hépatiques). 3) la BT intermédiaire qui regroupe environ 10% des formes homozygotes et de nombreuses formes d'hétérozygotie composite E-BT: l'anémie, de degré très variable, est moins sévère et de diagnostic plus tardif que dans la BTM. Les besoins en TF sont occasionnels ou absents.

Traitement: Le traitement actuel de la BTM comporte deux volets: 1) l'association au long cours des TF et de la chélation: l'emploi parentéral précoce et régulier de déféroxamine (DFO) a amélioré la survie des patients au cours des 30 dernières années. 2) la greffe de cellules souches hématopoïétiques est actuellement le seul traitement curatif de la BTM, avec de très bons résultats chez l'enfant disposant d'un donneur HLA-identique intrafamilial.

Base génétique: La transmission est autosomique récessive et environ 200 mutations (bêta;0 ou bêta;+) ont été identifiées.

#### **Drépanocytose**

Fréquence : La prévalence du trait en Europe des 25 est estimée à environ 1/150 : en Afrique centrale et de l'ouest (15-25%), dans les DOM d'Amérique (10-12%) et selon les régions méditerranéennes (1-15%), une forte prévalence étant observée dans les zones étant ou ayant été impaludées, cette anomalie offrant une protection contre le neuropaludisme.

Caractéristiques: Les drépanocytoses sont des maladies hémolytiques chroniques susceptibles de 3 types d'accidents aigus surajoutés : anémies graves, infections

---

<sup>34</sup> Source d'information : Orphanet: <http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/home.php?lng=FR>

Le site orphanet apporte des informations plus précises et détaillées sur ces maladies.

bactériennes graves et accidents ischémiques vaso-occlusifs (AVO) secondaires aux conflits entre les petits vaisseaux et les globules rouges trop peu déformables. Des complications organiques diverses peuvent survenir.

Symptômes: Les manifestations cliniques sont très variables d'une personne à l'autre et d'un moment à l'autre. Outre les anémies et les infections bactériennes, les AVO se manifestent par des ischémies focales (et parfois des infarctus) hyper algiques lorsqu'elles se situent dans les muscles et les os. Sur le long terme, les AVO peuvent compromettre la fonctionnalité de tel ou tel tissu ou organe.

Traitement: Dans les formes sévères, un médicament orphelin à base d'hydroxycarbamide (hydroxyurée) a obtenu une autorisation de mise sur le marché européenne. La transfusion occasionnelle ou programmée reste une modalité thérapeutique essentielle.

Base génétique: La transmission est autosomique récessive. Les drépanocytoses sont déterminées par des combinaisons de 2 allèles anormaux du gène bêta globine dont au moins un porte la mutation bêta 6 glu-val (Hb S).

## **Mucoviscidose**

Fréquence: estimée entre 1/8 000 et 1/10 000 individus en Europe

Caractéristiques: La mucoviscidose est la plus fréquente des maladies génétiques potentiellement graves dès l'âge pédiatrique dans les populations occidentales. Elle se caractérise par une altération de la protéine CFTR dont la fonction la mieux documentée est la régulation des flux hydro-électrolytiques transmembranaires et ainsi de la qualité des sécrétions exocrines. En l'absence de protéine CFTR fonctionnelle au niveau des membranes des cellules épithéliales, la sueur est anormalement salée (risque de déshydratation hyponatrémique) et les sécrétions muqueuses anormalement visqueuses (responsables de stase, d'obstruction, de surinfection au niveau bronchique).

Symptômes: Chronique, habituellement progressive, la maladie s'exprime souvent tôt dans la petite enfance, parfois dès la naissance (iléus méconial). Les manifestations principales concernent l'appareil respiratoire (bronchite chronique), le pancréas (insuffisance pancréatique exocrine, diabète à partir de l'adolescence, pancréatite parfois), plus rarement l'intestin (obstruction stercorale) ou le foie (cirrhose), mais la presque totalité des viscères peut être touchée. La forme la plus commune associe séméiologie respiratoire, troubles digestifs (stéatorrhée et/ou constipation) et difficultés de croissance staturopondérale. L'atteinte bronchopulmonaire conditionne l'essentiel de la mortalité et de la morbidité. La stérilité masculine est presque constante. Des formes à révélation tardive, habituellement mono ou peu symptomatiques, ont également été rencontrées.

Traitement: Les traitements restent uniquement symptomatiques avec en particulier drainage bronchique et antibiotiques pour l'atteinte respiratoire, extraits pancréatiques, vitamines et suppléments caloriques pour les troubles digestifs et nutritionnels. Ils ont largement amélioré le pronostic au prix de contraintes souvent importantes. Alors que la majorité des patients mouraient avant 5 ans dans les années 60, actuellement la durée de vie moyenne dépasse 35 ans et l'espérance de vie 40.

Base génétique: Monogénique autosomique récessive, la mucoviscidose est liée à des mutations du gène CFTR (chromosome 7).

## **Amyotrophie spinale (SMA)**

Fréquence: 1-9/ 100 000 individus

Caractéristiques et types: Les amyotrophies spinales sont un groupe de maladies neuromusculaires caractérisées par une faiblesse musculaire progressive résultant de la dégénérescence et la perte des neurones moteurs inférieurs de la moelle épinière et les noyaux du tronc cérébral. Quatre sous-types ont été définis en fonction de l'âge d'apparition et la gravité de la maladie. Type 1 (PSMA1/SMAI), la forme la plus sévère, avec un début avant l'âge de six mois; type 2 (PSMA2/SMAII), avec l'apparition de 6 et 18 mois d'âge, de type 3 (PSMA3/SMAIII), avec un début entre l'enfance et l'adolescence, et le type 4 (PSMA4/SMAIV), la forme la moins sévère, avec l'âge adulte (voir ces termes). Tous les types sont caractérisés par une faiblesse musculaire et une atrophie de gravité variable, en particulier pour les membres inférieurs des muscles respiratoires. La faiblesse est presque toujours symétrique et progressive.

Symptômes: Le pronostic dépend de la sévérité de la maladie, qui correspond généralement à l'âge de début: apparition des formes antérieures sont généralement associées à un mauvais pronostic, l'espérance de vie alors que peut-être proches de la normale dans les formes d'apparition plus tard. La mort peut survenir en raison de l'insuffisance respiratoire et les infections.

Traitement: A l'heure actuelle, la gestion reste symptomatique, impliquant une approche multidisciplinaire qui vise à améliorer la qualité de vie. Physiothérapie, l'ergothérapie et traitements respiratoires sont nécessaires. Ventilation non invasive et gastrostomie peuvent être nécessaires. L'antibiothérapie est utilisée en cas d'infection pulmonaire. La scoliose et les manifestations articulaires peuvent nécessiter une correction chirurgicale. Patients peuvent avoir besoin d'un fauteuil roulant, ou l'utilisation d'un corset de soutien.

Base génétique: Les amyotrophies spinales sont les secondes maladies autosomiques récessives les plus communes après la mucoviscidose.

## **Dystrophie myotonique de type I (DM1)**

Fréquence: estimée à 1/20 000 individus

Caractéristiques: La maladie de Steinert ou dystrophie myotonique de type 1 est une dystrophie musculaire myotonique caractérisée par une myotonie et par une atteinte multisystémique associant, à des degrés divers, un déficit musculaire, des troubles du rythme et/ou de conduction cardiaque, une cataracte, une atteinte endocrinienne, des troubles du sommeil, une calvitie. Elle est la plus fréquente des dystrophies musculaires de l'adulte.

Symptômes: La maladie habituellement progresse lentement, mais une dégradation rapide peut parfois être observée. L'espérance de vie est réduite en raison d'une mortalité accrue par complications pulmonaires et cardiaques. Les manifestations peuvent apparaître avant la naissance et chez l'enfant. Dans le premier cas, le pronostic vital est engagé en raison de problèmes respiratoires et cardiaques et il est observé chez des enfants dont les mères sont atteintes. Le second cas peut être observé chez des enfants de tout parent atteint et son évolution clinique est similaire aux autres dystrophies musculaires infantiles ou juvéniles.

Base génétique: La maladie est associée à des anomalies du chromosome 19. Sa transmission est autosomique dominante avec un phénomène d'anticipation. La maladie peut être plus sévère et se développer plus tôt chez les descendants. Les résultats d'un test génétique sur le parent affecté ne permettent pas de formuler un pronostic précis.

### **La maladie de Huntington**

Fréquence: 1/16 000 individus

Caractéristiques: La maladie de Huntington est une affection neurodégénérative du système nerveux central qui atteint de façon prédominante les noyaux gris centraux. La maladie touche indistinctement les hommes et les femmes, et se manifeste en général chez l'adulte, mais à un âge variable. Moins de 10% des formes, dites juvéniles, débutent avant l'âge de 20 ans.

Symptômes: Le début est souvent insidieux, soit avec des troubles moteurs (syndrome choréique), soit avec des troubles du caractère ou du comportement, voire des troubles psychiatriques (syndrome dépressif). Parallèlement à l'évolution progressive des troubles moteurs qui entraînent des chutes, des troubles de l'articulation et de la déglutition, une démence s'installe. L'association de troubles moteurs et intellectuels au cours de cette maladie qui affecte souvent des adultes jeunes rend très difficile sa prise en charge tant à domicile qu'en institution. La maladie est à progression lente et conduit à une perte d'autonomie.

Traitement: Le traitement est purement symptomatique (neuroleptiques pour les mouvements anormaux, anti-dépresseurs au besoin, physiothérapie). Des traitements par greffe de cellules embryonnaires ou génétiquement modifiées sont en cours d'évaluation.

Base génétique: La mutation est l'expansion d'un trinuéclotide répété dans le gène IT15 (chromosome 4). L'hérédité est autosomique dominante avec une pénétrance croissante avec l'âge.

### **Neurofibromatose (NF)**

Fréquence : 1/4000 individus pour le type 1 et 1/60000 individus pour le type 2

Caractéristiques et types : La neurofibromatose de type 1 (NF1) est une maladie neurocutanée héréditaire multisystémique, prédisposant au développement de tumeurs bénignes et malignes. La neurofibromatose de type 2 (NF2) est une affection héréditaire. Cliniquement, la NF2 peut présenter trois groupes de manifestations: des schwannomes bilatéraux multiples des nerfs crâniens, des schwannomes sous-cutanés et des neurofibromes et des manifestations oculaires (opacités cristalliniennes) présentes la plupart du temps dès l'enfance. La neurofibromatose de type 6 (NF6), ou maladie des taches café au lait, est une maladie cutanée caractérisée par la présence de plusieurs macules café au lait (CAL) sans autres manifestations de neurofibromatose ou d'une autre maladie systémique. Les macules peuvent apparaître dans la petite enfance, mais elles sont en général détectées après l'âge de 2 ans.

Symptômes : Les patients avec neurofibromatose de type 1 ont un meilleur pronostic, avec moins de tumeurs, que les patients avec neurofibromatose de type 2. Des tumeurs malignes de la gaine des nerfs périphériques et les maladies vasculaires sont les

principales causes de mortalité en NF1. Les personnes atteintes de NF2, se développent inévitablement schwannomes, qui affectent généralement les deux nerfs vestibulaires et conduisant à la perte d'audition et la surdité. La prise en charge médicale de la plupart des patients atteints de NF2 est difficile face à une morbidité importante et une espérance de vie réduite.

Traitement : Le traitement, symptomatique, peut comprendre une intervention chirurgicale pour des neurofibromes symptomatiques, une scoliose progressive et une pseudoarthrose pour le type 1. Pour le type 2, les gestes thérapeutiques actuellement proposés sont essentiellement chirurgicaux visant à éviter les complications neurologiques.

Base génétique: La transmission est autosomique dominante. Le gène NF1 (localisé en 17 chromosome) code pour la neurofibromine, un suppresseur de tumeur. Le gène NF2 est localisé en chromosome 22.

### **Charcot-Marie-Tooth (CMT)**

Fréquence: 1-5 /10 000 individus

Caractéristiques: CMT est une maladie neurologique héréditaire commune. CMT est caractérisé par des neuropathies héréditaires, sans connaître les perturbations du métabolisme. Charcot-Marie-Tooth (CMT) est en fait un groupe hétérogène de maladies génétiquement distinctes avec un tableau clinique similaire. Il existe plusieurs types de CMT.

Traitement : Il n'existe aucun traitement curatif ; en revanche, des mesures préventives doivent être prises : kinésithérapie, port d'attelles, chirurgie orthopédique et diverses aides techniques.

### **Syndrome de l'X fragile**

Fréquence : 1-5 / 10 000 individus

Caractéristiques : Le syndrome de l'X-fragile est la cause la plus fréquente de retard mental héréditaire.

Symptômes : Les caractéristiques cliniques autres que l'arriération mentale comprennent une légère dysmorphie, des anomalies comportementales et un macroorchidisme chez les garçons pubères. Le phénotype est discret, le diagnostic clinique peut être difficile, surtout chez les jeunes enfants. Par conséquent, les tests pour tous les cas de un retard mental sans cause évidente, est souvent le seul moyen d'identifier les cas de syndrome de l'X fragile.

Traitement : Bien qu'il n'existe pas de traitement étiologique du syndrome de l'X-fragile, la prise en charge médicale, éducative, psychologique et sociale de ces patients, améliore grandement leur pronostic et leur insertion sociale. Environ 6% des enfants ayant des troubles de l'apprentissage, testés en institutions, sont atteints de ce syndrome.

Base génétique: Mutation d'un gène situé sur le chromosome X.

## **Dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) et la dystrophie musculaire de Becker (DMB)**

Fréquence : pour DMD est de 1/3 300 naissances de garçons et pour DMB varie de 1/18000 à 1/31 000 naissances de garçons

Caractéristiques : Les dystrophies musculaires de Duchenne (DMD) et de Becker (DMB) sont des maladies neuromusculaires caractérisées par une atrophie et une faiblesse musculaires progressives dues à une dégénérescence des muscles squelettiques, lisses et cardiaques. La DMD est plus fréquente, plus précoce et plus sévère que la DMB.

Symptômes : Dans la DMD, la marche est souvent retardée et un trouble des fonctions cognitives peut exister. La maladie est diagnostiquée vers l'âge de 5 ans avec l'apparition d'une marche dandinante avec hypertrophie des mollets. La marche devient impossible vers 10-12 ans. Une scoliose, une cardiomyopathie et une insuffisance respiratoire restrictive apparaissent progressivement. La DMB débute plus tardivement entre 5 et 15 ans avec un déficit moteur proximal d'évolution variable. L'atteinte cardiaque peut être révélatrice. D'autres formes cliniques existent. L'évolution de la DMD est sévère avec une insuffisance cardiorespiratoire terminale chez le jeune adulte ; elle est plus lente avec une espérance de vie subnormale ou normale pour la DMB.

Traitement : Le traitement est symptomatique et pluridisciplinaire : orthopédique (prévention-traitement des rétractions, kinésithérapie, appareillages, arthrodeèse rachidienne (12-15 ans), aides techniques), respiratoire (prévention-traitement des infections, kinésithérapie respiratoire, ventilation), cardiaque (inhibiteurs AEC, cardioprotection). Une corticothérapie aide à stabiliser les fonctions motrices.

Base génétique : Ces maladies récessives liée à l'X, sont dues à un déficit en dystrophine dans le muscle squelettique et cardiaque, qui y entraîne une nécrose progressive.

## **Hémophilie A et B**

Fréquence : 1-9 / 100 000 individus

Caractéristiques et types : L'hémophilie est une maladie génétique caractérisée par des hémorragies spontanées ou prolongées dues à un déficit en facteur VIII ou IX. Les garçons sont atteints, mais les filles porteuses de la mutation peuvent également présenter une forme habituellement mineure de la maladie.

Symptômes : En général, les hémorragies commencent avec l'apprentissage de la marche. La sévérité des manifestations cliniques dépend de la sévérité du déficit en facteurs de coagulation.

Traitement : Le traitement est substitutif (dérivés plasmatiques ou produits issus du génie génétique appelés recombinants). Il peut être administré à la suite d'une hémorragie ou en prévention des saignements (traitement prophylactique). La complication la plus fréquente est l'apparition d'anticorps dirigés contre le facteur de coagulation perfusé, inhibant son action. Des corrections chirurgicales, notamment orthopédiques, sont possibles dans des centres spécialisés. L'évolution est d'autant plus favorable que la thérapie substitutive est précoce et bien adaptée à la situation clinique.

Base génétique: Environ 70 % des hémophilies ont une histoire familiale de la maladie car la transmission est récessive liée à l'X.