Les diagnostics prénatal et préimplantatoire

Introduction

Les progrès de la médecine ces dernières années ont permis de connaître certaines caractéristiques liées à la santé des enfants à naitre avant même leur naissance voire même, avant leur gestation. Ce dispositif a été mis en place à l'origine pour soigner à temps des pathologies graves.
C'est dans les années 70 que le diagnostic* prénatal (DPN) s'est développé et qu'ont été mis au point les premiers examens biologiques du fœtus*. Parallèlement, les progrès croissants de l'imagerie médicale ont permis depuis cette époque de réaliser des échographies* assez précises pour dépister certaines malformations ou troubles dans le développement du fœtus jusqu'à la naissance de l'enfant. Après un diagnostic prénatal, la femme enceinte peut demander une interruption médicale de grossesse (IMG*) à condition qu'une attestation médicale lui soit délivrée confirmant qu'il existe une forte probabilité que l'enfant à naître soit atteint d'une affection d'une particulière gravité reconnue comme incurable au moment du diagnostic. En France en 2006, 6787 IMG ont eu lieu suite à un DPN.

Le diagnostic préimplantatoire (DPI*) est apparu plus tardivement car il nécessite de recourir à une méthode de procréation* assistée, la fécondation in vitro*[1]. Les premières applications du DPI ont donc eu lieu dans les années 90. Le DPI vise à dépister d'éventuelles anomalies chromosomiques ou génétiques* (mucoviscidose*, maladie de Huntington*, hémophilie*, certaines formes de myopathies*…) pour n'implanter que des embryons* indemnes qui sont préalablement sélectionnés.. Pour avoir recours à ce diagnostic, un médecin, membre d'un centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal, doit attester que le couple a une forte probabilité de donner naissance à un enfant atteint d'une maladie génétique d'une particulière gravité reconnue comme incurable* au moment du diagnostic.

Ces deux dispositifs sont encadrés par les lois de bioéthique mais la tendance à l'extension du champ de la pratique soulève des débats éthiques. En effet, qu'il s'agisse du DPN ou du DPI, il n'existe pas de liste ou de critères formels définissant pour le premier ce qu'est une affection d'une particulière gravité, et pour le deuxième, donnant la liste des anomalies pouvant être détectées. La question d'une forme de sélection de l'être humain se pose-t-elle ?

Le DPN et le DPI sont encadrés par la loi (I), il s'agit de techniques médicales comportant différentes modalités (II) et qui contiennent de nombreuses questions à débattre lors des états généraux de la bioéthique (III).

Section 1- Le cadre juridique des diagnostics prénatal et préimplantatoire **2**
A- Le DPN *2*
B- Le DPI *2*
Section 2- La pratique médicale **3**
A- Le diagnostic prénatal *3*
B- Le diagnostic préimplantatoire (DPI) *3*
C- Etat des lieux à l'étranger *4*
Section 3- Questions à débattre à l'occasion des états généraux de la bioéthique **4**

[1] Voir la fiche sur l'assistance médicale à la procréation (AMP)

Section 1- Le cadre juridique des diagnostics prénatal et préimplantatoire

A- Le DPN

Indications

La pratique du diagnostic prénatal est encadrée par le code de la santé publique qui en précise les conditions. Le but est de détecter, *in utero* chez l'embryon ou le fœtus une « *affection d'une particulière gravité* »[2].

Encadrement

Le législateur n'a pas dressé de liste de maladies pour lesquelles la demande de DPN d'un couple est recevable. La gravité de chaque situation familiale est traitée au cas par cas par les centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal (CPDPN). Ce sont des équipes pluridisciplinaires réunissant des gynécologue-obstétriciens, échographistes, pédiatres, généticiens, psychiatres ou psychologues, foetopathologistes* et conseillers en génétique ;

Ils ont notamment pour mission[3] de :

- confirmer les indications d'interruption de grossesse pour motif médical et de diagnostic préimplantatoire ;
- favoriser l'accès aux activités de diagnostic prénatal ;
- délivrer des avis et conseils (diagnostic, thérapeutique* et pronostic*) aux cliniciens et biologistes en cas de suspicion d'affection d'un embryon ou d'un fœtus.

B- Le DPI

Le DPI ne peut être pratiqué qu'à titre exceptionnel, dans les conditions suivantes :

- Le couple doit remplir les conditions[4] de recours à l'assistance médicale à la procréation (AMP*) ;

- Un médecin exerçant dans un CPDPN doit attester que le couple, du fait de sa situation familiale, a une forte probabilité de donner naissance à un enfant atteint d'une maladie génétique d'une particulière gravité reconnue comme incurable au moment du diagnostic;

- Depuis la loi bioéthique de 2004, les possibilités de recours au DPN ont été élargies : il peut désormais être effectué lorsqu'une anomalie responsable d'une maladie a été préalablement identifiée non seulement chez l'un des parents mais chez « *l'un de ses ascendants immédiats dans le cas d'une maladie gravement invalidante, à révélation tardive et mettant prématurément en jeu le pronostic vital* »[5].

- Depuis 2004, de façon expérimentale (selon les termes de la loi), le « bébé-médicament », ou « bébé du double espoir »[6] est autorisé[7] pour un couple si :

  - Il a un enfant atteint d'une maladie génétique entraînant la mort dès les premières années de la vie et reconnue comme incurable au moment du diagnostic ;
  - le pronostic vital de cet enfant peut être amélioré de façon décisive, par l'application sur celui-ci d'un traitement médical ne portant pas atteinte à l'intégrité* du corps de l'enfant né du transfert de l'embryon *in utero**, (conformément à l'article 16-3 du code civil) ;
  - le diagnostic a pour seuls objets de rechercher la maladie génétique et les moyens de la traiter.

---

[2] Article L. 2131-1 du code de la santé publique (CSP)
[3] Article R.2131-10 du CSP
[4] Article L2141-2 du CSP
[5] Article L.2131-4 du CSP
[6] Sélection d'un embryonn pour faire naitre un enfant compatible pour un don d'éléments ou de produits du corps humain pour son grand frère ou sa grande sœur.
[7] Article 2131-4-1 du CSP

Le consentement* des deux membres du couple est exigé par écrit.
En cas de diagnostic positif, les deux membres du couple, s'ils confirment l'abandon de leur projet parental*, peuvent consentir à ce que l'embryon non sélectionné pour l'implantation dans le ventre de la mère fasse l'objet de recherches[8].

Section 2- La pratique médicale

A- Le diagnostic prénatal

Il concerne une série d'explorations pratiquées pendant la grossesse (imagerie, analyses biologiques, tests cytogénétiques* et biochimiques*) qui ont pour but de détecter chez l'embryon ou le fœtus une affection d'une particulière gravité.

L'exploration prénatale la plus pratiquée est l'imagerie par échographie.

Sur le plan biologique, le DPN se rapporte à des prélèvements soit sur le fœtus ou ses annexes (liquide amniotique*, villosité choriale*, sang fœtal*) soit sur le sang de la mère. Ces prélèvements permettent d'obtenir un diagnostic ou une probabilité d'atteinte de ce fœtus.

Les techniques employées sont :

- la cytogénétique* pour l'étude du nombre et de la forme des chromosomes,
- la génétique moléculaire* pour les études de l'ADN* fœtal
- et toutes les autres disciplines biologiques qui mettent en évidence une pathologie* fœtale délétère*: hématologie*, immunologie*, bactériologie*, virologie*, biochimie fœtale.

En 2006, selon l'Agence de la biomédecine (ABM), 1838 embryons ou fœtus porteurs de la trisomie 21* ont été dépisté, dont 1543 ont fait l'objet d'une demande d'interruption volontaire de grossesse pour motif médical (IMG) par la femme, soit 84%. Pour la trisomie 21, il convient cependant de noter que des formes plus ou moins sévères de la maladie sont répertoriées et qu'il est difficile de prédire le niveau de gravité de la maladie future par une simple analyse du caryotype.

B- Le diagnostic préimplantatoire (DPI)

C'est un diagnostic biologique effectué à partir d'une ou deux cellules prélevées sur l'embryon conçu *in vitro* au troisième jour suivant la fusion des noyaux. Il vise à dépister d'éventuelles anomalies chromosomiques ou génétiques (comme la mucoviscidose, la maladie de Huntington, l'hémophilie ou certaines formes de myopathies) pour n'implanter que les embryons indemnes. Le 28 mars 2008, l'Agence de biomédecine a approuvé l'extension du recours au DPI pour détecter les formes héréditaires des cancers les plus graves.

En 2006, selon l'ABM, les centres ont examiné 342 demandes de diagnostic biologique sur embryon in vitro et 77 ont été refusées. 267 cycles d'AMP débutés pour 220 couples ont donné la naissance de 46 enfants.

> **Le « bébé médicament » ou « bébé du double espoir »** : les parents d'un enfant peuvent demander la sélection d'un embryon parmi ceux constitués à partir de leurs gamètes*, in vitro, qui sera indemne de la maladie qu'a leur enfant déjà né, mais aussi donneur compatible pour l'enfant malade. Un prélèvement de cellules souches* pourra avoir lieu mais seulement à partir du sang de cordon du nouveau né. En effet, les cellules souches du sang de cordon ombilical permettent de soigner certaines maladies du sang[9].

[8] Voir la fiche « Recherche sur les cellules souches et sur l'embryon ».
[9] Voir la fiche sur la Recherche sur les cellules souches ainsi que celle sur le prélèvement et la greffe d'organes.

C- Etat des lieux à l'étranger

- Le DPI est aujourd'hui interdit pour des raisons éthiques en Allemagne, en Autriche, en Italie et en Suisse ;
- La Belgique, le Danemark, l'Espagne, les Pays-Bas et le Royaume-Uni admettent le DPI.
- La pratique du « bébé-médicament » est admise en Belgique, au Danemark, en Espagne et au Royaume-Uni mais elle reste interdite aux Pays-Bas.
- Afin de ne pas stigmatiser les malades, aucun pays n'a de texte établissant la liste des anomalies pouvant être détectées avec le DPI. Les cas sont déterminés par des centres autorisés à effectuer des DPI ou par des autorités qui habilitent ces centres.

Section 3- Questions à débattre à l'occasion des états généraux de la bioéthique

Définir un cadre précis des affections et anomalies à détecter?

D'une part, ne pas avoir de critères précis et s'en remettre au jugement des établissements peut donner lieu à des différences et des inégalités de traitements.
De plus, en l'absence de cadre précis, qui peut dire où s'arrêtera la liste des maladies ou anomalies à détecter ? Ainsi, la question de son application à la recherche non plus d'une certitude génétique mais d'une prédisposition à certaines maladies est publiquement débattue depuis 2006, car elle a été utilisée aux Etats-Unis pour prévenir une prédisposition au cancer du côlon.
D'autre part, comment établir une liste d'anomalies et d'affections sans stigmatiser les malades ?

Un risque d'eugénisme ?

N'y a-t-il pas un risque que le dépistage s'applique à des caractéristiques de moins en moins graves et donnent lieu à des pratiques eugénistes ? Aujourd'hui, 84% des enfants à naitre atteints de trisomie 21 font l'objet d'une IMG. N'y a-t-il pas un risque à décider si la vie des embryons vaut ou non la peine d'être vécue selon qu'ils sont atteints de la trisomie 21 ?
S'achemine-t-on vers le mythe de l'enfant parfait ?

Quelles perspectives thérapeutiques par le DPN et le DPI ?

Le DPI peut être un moyen pour les couples qui ont de très fortes probabilités de donner naissance à des enfants atteints de maladies incurables conduisant à une mort précoce, d'avoir des enfants indemnes. Est-ce la seule solution ?
Dans le cadre du DPN, la décision de procéder à une IMG peut être très éprouvante pour la mère suite à un diagnostic révélateur d'une anomalie, et de plus, il existe une marge d'incertitude inhérente au diagnostic.
Le diagnostic prénatal peut être un moyen de prendre à temps une maladie et de la soigner dans le ventre de la mère afin de permettre à l'enfant à naitre de se développer sainement et de naitre en bonne santé. Dans la pratique le DPN est-il assez tourné vers des tentatives de guérison de l'embryon malade ou bien l'élimination tend elle à être systématique ?
Si le recours au DPI pour dépister une prédisposition au cancer reste encore une exception dans la pratique, peut-on espérer que les années à venir verront l'éradication du cancer, et non celui des personnes porteuses du gène de prédisposition ?

Renforcer l'information relative au dépistage ?

Le dépistage de la trisomie 21 est proposé à toutes les femmes enceintes. Selon le résultat, la femme peut se voir conseiller de poursuivre la recherche de cette anomalie génétique par un prélèvement de liquide amniotique avec un risque de fausse couche dans 0,5 à 1 % des cas. S'il y a trisomie 21, le couple devra prendre la décision de poursuivre ou non cette grossesse. 40 % des femmes[10] qui ont subi ce test n'avaient pas envisagé qu'elles pourraient être confrontées à une aussi grave décision. Il parait nécessaire d'accompagner le dépistage en renforçant l'information délivrée aux femmes pour leur permettre des prises de décision en accord avec leurs valeurs, et un consentement réellement éclairé.

Quel accompagnement pour les parents et les enfants atteints de maladie ou de handicap en aval ?

Quel regard porte la société sur les personnes atteintes de maladies génétiques dont elle organise le dépistage, ce qui évite leur naissance ?

Y a t-il un problème de prise en charge des enfants nés avec un handicap après leur naissance ? Y a-t-il assez d'aide, de soutien et de prise en charge pour les parents de ces enfants et pour l'éducation et les soins à prodiguer aux enfants handicapés ?

[10] Selon une étude menée par l'Institut national de la santé et de la recherche médicale U 912 (Inserm) et le département de gynécologie-obstétrique de l'hôpital Poissy-Saint-Germain (Yvelines), publiée en ligne dans la dernière édition de *Prenatal Diagnosis* en janvier 2009, les futures mères comprennent parfois mal les différentes étapes du dépistage prénatal.

LEXIQUE

ADN	Acide désoxyribonucléique. Molécule retrouvée dans toutes les cellules vivantes, qui renferme l'ensemble des informations nécessaires au développement et au fonctionnement d'un organisme. L'ADN est aussi le support de l'hérédité car il est transmis lors de la reproduction.
Assistance médicale à la procréation (AMP)	Techniques destinées à pallier une stérilité due à la femme ou à l'homme, soit en facilitant la fécondation in vivo (insémination artificielle) soit en recourant à une fécondation in vitro suivie d'un transfert des embryons dans l'utérus.
Bactériologie	Discipline de la biologie relative à l'étude des bactéries. Les bactéries sont des germes à la source de nombreuses maladies infectieuses.
Biochimie	Discipline de la chimie qui étudie la matière vivante.
Cellule souche	Cellule indifférenciée, capable de s'auto renouveler, de se différencier en d'autres types cellulaires et de proliférer en culture.
Chromosome	Les chromosomes sont des structures situées au niveau du noyau de la cellule et contenant des milliers de gènes. Chaque cellule contient 23 paires de chromosomes dont 22 sont communes aux deux sexes. Les deux chromosomes restants sont les chromosomes sexuels (X ou Y).
Consentement	Le consentement (éclairé) est l'autorisation (après information) donnée par un patient à un médecin pour que celui procède à une étude ou une intervention spécifique.
Cytogénétique	Étude des chromosomes.
Délétère	Néfaste à la santé.
Diagnostic	Identification d'une maladie notamment à partir de symptômes.
Echographie	Méthode d'exploration des organes internes utilisant la réflexion des faisceaux d'ultrasons pour produire une image.
Embryon	Terme désignant les stades précoces de développement de l'être humain de la conception jusqu'à la huitième semaine de grossesse.
Fécondation in vitro (FIV)	Constitution d'un embryon humain par fusion des deux cellules reproductrices (ovule et spermatozoïde). A l'origine, la fécondation se faisait dans des éprouvettes en verre ce qui explique le terme "in vitro". Aujourd'hui, les biologistes utilisent des éprouvettes en matière synthétique à usage unique.
Foetopathologie	Analyse des causes des décès du fœtus.
Fœtus	Avant le troisième mois de la grossesse, on parle d'embryon et ensuite de fœtus.
Gamète	Cellule reproductrice de l'homme ou de la femme (spermatozoïde ou ovocyte).
Génétique moléculaire	Étude de la structure et de la fonction des gènes..

Hématologie	Discipline médicale relative au sang et à ses maladies.
Hémophilie	Maladie génétique (héréditaire) se caractérisant par un trouble de la coagulation du sang.
Immunologie	Étude des phénomènes liés à l'immunité (ensemble des réactions de défense l'organisme, normales ou pathologiques) .
Incurable	Qui ne peut être guéri.
Intégrité	État d'une chose qui est entière, en bon état.
Interruption médicale de grossesse (IMG)	L'interruption médicale de grossesse (IMG), autrefois appelée avortement thérapeutique, désigne une interruption de grossesse pratiquée volontairement lorsque la poursuite de la grossesse met en péril la santé de la femme ou lorsque le fœtus est atteint d'une maladie grave et non curable. La décision de recourir à l'IMG appartient à la femme concernée après : - attestation de la gravité et de l'incurabilité de la maladie du fœtus, délivrée par des médecins - ou confirmation de la mise en péril grave de la santé de la femme par des médecins. Contrairement à l'IVG, l'IMG peut être pratiquée au-delà de la 12ème semaine de grossesse sans limite d'âge. Elle est prise en charge par l'assurance maladie.
In utero	A l'intérieur de l'utérus, organe de gestation de la femme.
Liquide amniotique	Poche liquide dans laquelle se développe le fœtus.
Maladie de Huntington	Maladie génétique (héréditaire) qui altère les fonctions motrices et intellectuelles. Elle se déclare habituellement entre l'âge de 30 et 45 ans. La maladie progresse lentement et la sévérité des symptômes peut changer considérablement selon les patients.
Mucoviscidose	Maladie génétique (héréditaire) fréquente qui atteint les systèmes respiratoires et digestifs. C'est une maladie grave et mortelle due à la modification de la composition du mucus (viscosité plus élevée qu'a la normale) qui s'accumule dans les voies respiratoires et digestives entraînant obstruction des bronches et occlusions intestinales. La maladie peut s'exprimer de façon très différente selon les personnes.
Myopathie	Maladie héréditaire caractérisée par une affection du système musculaire.
Pathologie	Discipline médicale qui a pour objet l'étude des maladies et des effets qu'elles provoquent (lésions, troubles).
Procréation	La procréation est le mécanisme qui permet à deux êtres vivants, un mâle et une femelle, de créer un troisième être vivant.
Projet parental	Souhait commun d'un homme et d'un femme formant un couple de procréer ensemble A l'issue d'une fécondation in vitro, les embryons surnuméraires qui ne font plus l'objet d'un projet parental peuvent être accueillis par un autre couple, faire l'objet d'une recherche ou être détruits (dans les trois cas avec le consentement du couple)..

Pronostic	Prévision de l'évolution d'une maladie basée sur l'expérience du médecin et un bilan de la situation du malade.
Pronostic vital	Chances de survie d'une personne.
Sang fœtal	Sang prélevé sur le fœtus.
Test cytogénétique	Teste génétique qui permet l'analyse des chromosomes.
Thérapeutique	Qui a rapport au traitement des maladies.
Trisomie 21	Maladie chromosomique la plus fréquente due à la présence d'un troisième chromosome 21 dans toutes les cellules du patient (trisomie 21 totale) ou une partie d'entre elles (trisomie 21 mosaïque). Cette maladie se traduit par un retard mental plus ou moins sévère et des malformations anatomiques diverses. La maladie peut s'exprimer de façon très différente selon les personnes.
Villosité choriale	Tissu embryonnaire d'origine fœtale à l'origine du placenta.
Virologie	Étude des virus.