

# Dépistage génétique préimplantatoire

La présente mise à jour technique a été rédigée par le comité sur la génétique et analysée et approuvée par le comité exécutif de la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada.

## AUTEUR PRINCIPAL

François Audibert, MD, Montréal (Québec)

## COMITÉ SUR LA GÉNÉTIQUE

R. Douglas Wilson (président), MD, Calgary (Alb.)

Victoria Allen, MD, Halifax (N.-É.)

François Audibert, MD, Montréal (Québec)

Claire Blight, RN, Dartmouth (N.-É.)

Jo-Ann Brock, MD, Halifax (N.-É.)

Valérie Anne Désilets, MD, Montréal (Québec)

Alain Gagnon, MD, Vancouver (C.-B.)

Jo-Ann Johnson, MD, Calgary (Alb.)

Sylvie Langlois, MD, Vancouver (C.-B.)

Phil Wyatt, MD, Toronto (Ont.)

Tous les membres du comité nous ont fait parvenir une déclaration de divulgation.

comparatifs randomisés ont été considérés comme étant ceux qui étaient de la plus grande qualité, suivis des résultats issus d'études de cohorte.

La littérature grise (non publiée) a été identifiée par l'intermédiaire de recherches menées dans les sites Web d'organismes s'intéressant à l'évaluation des technologies dans le domaine de la santé et d'organismes connexes, dans des collections de directives cliniques, dans des registres d'essais cliniques et auprès de sociétés de spécialité médicale nationales et internationales.

**Valeurs :** La présente mise à jour est le fruit d'un consensus au sein du comité sur la génétique de la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada. Les recommandations ont été formulées conformément aux lignes directrices élaborées par le Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventifs.

**Avantages, désavantages et coûts :** La présente mise à jour renseignent les lecteurs sur de nouveaux concepts, de nouvelles orientations et de nouvelles technologies dans le domaine de la génétique. Les principaux désavantages et coûts identifiés sont ceux qui sont associés aux technologies de procréation assistée.

**Commanditaire :** La Société des obstétriciens et gynécologues du Canada.

**Conclusions :** Le diagnostic génétique préimplantatoire constitue une solution de rechange au diagnostic prénatal pour la détection des troubles génétiques chez les couples courant le risque de transmettre une maladie génétique à leur progéniture. La mise en œuvre d'un dépistage génétique préimplantatoire a été proposée pour rehausser l'efficacité de la fécondation *in vitro* chez les femmes d'âge mûr ou chez les couples ayant connu des fausses couches ou des échecs implantatoires à répétition; cependant, les mérites de cette approche font l'objet d'un débat.

## Recommandations

Les recommandations ont été formulées conformément aux lignes directrices élaborées par le Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventifs.

1. Avant la tenue d'un diagnostic génétique préimplantatoire, des services de counseling génétique doivent être offerts pour s'assurer que les patients comprennent bien le risque d'avoir un enfant affecté, les effets de la maladie sur un enfant affecté et les avantages et les limites de toutes les options disponibles en matière de diagnostic préimplantatoire et prénatal. (III-A)
2. Les couples devraient être avisés du fait que le diagnostic génétique préimplantatoire peut atténuer le risque de concevoir un enfant présentant une anomalie génétique portée par l'un des parents ou les deux, lorsque l'anomalie en question peut être identifiée au moyen de tests menés sur une seule cellule. (II-2B)
3. Le recours au dépistage prénatal effractif pour confirmer les résultats du diagnostic génétique préimplantatoire est favorisé,

## Résumé

**Objectif :** Passer en revue les techniques et les indications du dépistage génétique préimplantatoire, y compris le diagnostic génétique préimplantatoire.

**Options :** Limité à une discussion liminaire au sujet des aspects génétiques des techniques génésiques préimplantatoires.

**Issues :** La présente mise à jour ne traite pas en détail des issues indésirables qui ont été constatées en association avec les technologies de procréation assistée.

**Résultats :** Des recherches ont été menées dans la Cochrane Library et Medline en vue d'en tirer les articles portant sur le dépistage préimplantatoire qui ont été publiés entre 1990 et février 2008, et ce, au moyen des termes suivants : *preimplantation genetic diagnosis*, *preimplantation genetic screening* et *in vitro fertilization*. Les résultats ont été restreints aux analyses systématiques, aux essais comparatifs randomisés / essais cliniques comparatifs et aux études observationnelles. Des publications supplémentaires ont été identifiées à partir des bibliographies de ces articles. Les résultats issus d'essais

**Mots clés :** Preimplantation genetic diagnosis, preimplantation genetic screening, genetic counselling, gene defects

Ce document fait état des percées récentes et des progrès cliniques et scientifiques à la date de sa publication et peut faire l'objet de modifications. Il ne faut pas interpréter l'information qui y figure comme l'imposition d'un mode de traitement exclusif à suivre. Un établissement hospitalier est libre de dicter des modifications à apporter à ces opinions. En l'occurrence, il faut qu'il y ait documentation à l'appui de cet établissement. Aucune partie de ce document ne peut être reproduite sans une permission écrite de la SOGC.

puisque les méthodes utilisées aux fins du diagnostic génétique préimplantatoire comptent des limites techniques qui comprennent la possibilité d'un résultat faux négatif. (II-2B)

4. Avant la tenue d'un dépistage génétique préimplantatoire, des renseignements et des services de counseling exhaustifs doivent être offerts pour s'assurer que les patients comprennent bien les limites de la technique, le risque d'erreur et le manque de données indiquant que le dépistage génétique préimplantatoire entraîne la hausse des taux brut de natalité. (III-A)
5. Les résultats disponibles ne soutiennent pas le recours au dépistage génétique préimplantatoire, tel qu'on l'utilise à l'heure actuelle, pour l'amélioration des taux brut de natalité chez les patientes d'âge mûr ou ayant connu des fausses couches ou des échecs implantatoires récurrents. (I-D)

J Obstet Gynaecol Can, vol. 31, n° 8, 2009, p. 768-775

## INTRODUCTION

L'aniocentèse et le prélèvement de villosités choriales constituent à l'heure actuelle les piliers du dépistage génétique prénatal traditionnel et ils permettent la détection d'une vaste gamme d'anomalies génétiques tout au long de la grossesse. Ces interventions font toutes deux appel au prélèvement de cellules fœtales : les amniocytes issus du liquide amniotique, pour ce qui est de l'aniocentèse, et les cellules trophoblastiques issues des villosités choriales, pour ce qui est du PVC. De l'ADN peut être extrait de ces cellules et faire l'objet d'un dépistage qui vise les mutations affectant des gènes particuliers; les chromosomes peuvent également faire l'objet d'une analyse par caryotypage<sup>1</sup>.

Le diagnostic génétique préimplantatoire (c.-à-d. le diagnostic d'une maladie génétique avant qu'une grossesse ait été établie) constitue une solution de rechange au PVC et à l'aniocentèse qui peut être offerte aux couples chez lesquels la présence d'un risque élevé de transmission d'un trouble génétique est connue. Les patientes qui demandent un diagnostic génétique préimplantatoire se soumettent à un traitement de FIV dans le cadre duquel de multiples embryons sont générés et font l'objet d'un dépistage avant l'implantation, ce qui accroît la probabilité qu'un embryon exempt de maladie sera identifié. Dans la plupart des cas, les embryons sont mis en culture pendant trois jours, après

lesquels ils comptent habituellement de 6 à 10 cellules. Une ou deux cellules (blastomères) sont alors prélevées de chacun des embryons et soumises à une analyse génétique. Pendant le dépistage de ces cellules, les embryons demeurent en culture. Lorsque le blastomère ayant fait l'objet d'une biopsie s'avère ne pas avoir été affecté par le trouble génétique en question, on peut en déduire que l'embryon en est également exempt. Seuls les embryons non affectés sont transférés dans l'utérus de la mère; ainsi, toute grossesse résultant de l'intervention de FIV devrait être exempte de la maladie visée par le dépistage. Le faible taux d'efficacité de la FIV constitue la principale limite du diagnostic génétique préimplantatoire. Seuls de 20 % à 30 % des couples obtiennent une grossesse par cycle de FIV; le taux de réussite est semblable pour ce qui est des couples se soumettant au diagnostic génétique préimplantatoire<sup>2</sup>.

La première utilisation clinique du diagnostic génétique préimplantatoire remonte aux débuts des années 1990; il était alors utilisé afin de déterminer le sexe fœtal pour les couples qui couraient le risque de transmettre un trouble récessif lié au chromosome X<sup>3</sup>. Depuis ce temps, le nombre des maladies qui peuvent être diagnostiquées au moyen de cette technologie a connu une hausse spectaculaire, tout comme les groupes de patientes qui font appel au diagnostic génétique préimplantatoire pour tenter de connaître une grossesse saine.

À l'heure actuelle, le diagnostic génétique préimplantatoire est considéré comme une solution de rechange au diagnostic prénatal<sup>4</sup>, tandis que les méthodes connexes connues sous le nom de dépistage génétique préimplantatoire sont utilisées pour accroître les taux de réussite des TPA.

### Le recours au diagnostic génétique préimplantatoire est actuellement proposé aux

1. porteurs de maladies déterminées par un seul gène, dominantes ou récessives, autosomiques, ou liées au chromosome X;
2. porteurs d'anomalies chromosomiques structurales, dont les translocations réciproques ou robertsoniennes, les inversions et autres.

### Le recours au dépistage génétique préimplantatoire est actuellement proposé aux

1. couples ayant connu des échecs implantatoires à répétition à la suite de traitements de procréation assistée, et ce, afin d'améliorer le taux de réussite de la grossesse au moyen du transfert d'embryons au caryotype normal;
2. couples ayant connu des fausses couches inexplicables à répétition;

## ABRÉVIATIONS

ADO	Absence d'amplification d'allèle
TPA	Technologie de procréation assistée
PVC	Prélèvement de villosités choriales
ESHRE	<i>European Society for Human Reproduction and Embryology</i>
FISH	Hybridation in situ en fluorescence
FIV	Fécondation <i>in vitro</i>
PCR	Amplification en chaîne par polymérase

**Tableau 1 Applications cliniques les plus courantes du diagnostic génétique préimplantatoire visant des maladies déterminées par un seul gène au sein du consortium ESHRE 1998–2004 (collecte de données I-VII)**

Maladie	Nombre de cycles
Fibrose kystique	403
β-thalassémie	220
Amyotrophie spinale	147
Drépanocytose	50
Maladie de Huntington	261
Dystrophie myotonique de type 1	317
Dystrophie de Duchenne ou de Becker	79
Hémophilie	38
Syndrome du X fragile	108
Autres	406
Total	2029

Cycles menés pendant les années civiles 1998 à 2004, adapté de Harper et coll.<sup>10</sup> 2008 (données actuelles signalées par la ESHRE).

3. femmes d'âge mûr, et ce, afin d'éviter l'obtention d'une progéniture anormale sur le plan chromosomique et d'améliorer le taux de réussite des interventions de fécondation *in vitro*.

### Diagnostic des anomalies déterminées par un seul gène

Les premières méthodes à être appliquées au diagnostic génétique préimplantatoire des troubles liés au chromosome X étaient fondées sur la PCR et mettaient en jeu l'amplification d'une séquence répétitive du bras long du chromosome Y. Cela permettait la détermination du sexe de l'embryon et le transfert des embryons de sexe féminin<sup>3</sup>. Peu après ces premiers cas de diagnostic génétique préimplantatoire, des protocoles fondés sur la PCR ont été conçus pour ce qui est des maladies héréditaires telles que la fibrose kystique et le déficit en  $\alpha$ -1-antitrypsine. Ces tests mettaient en jeu l'amplification du fragment d'ADN qui contenait la mutation causale et sa détection, au moyen de techniques d'analyse des mutations<sup>5,6</sup>.

Au fil du temps, les stratégies fondées sur la PCR sont devenues de plus en plus sophistiquées, ce qui a mené à la hausse du nombre des troubles pour lesquels le diagnostic génétique préimplantatoire peut être utilisé et à l'amélioration des taux d'exactitude. À l'heure actuelle, près de 200 maladies sont/peuvent être diagnostiquées par diagnostic génétique préimplantatoire-PCR, y compris de nombreuses pathologies pédiatriques et certaines formes de cancers héréditaires, telles que le rétinoblastome et le gène de la prédisposition au cancer du sein (BRCA2)<sup>7</sup>. De plus, le

diagnostic génétique préimplantatoire a été appliqué à de nouvelles indications qui n'avaient pas traditionnellement fait l'objet du dépistage prénatal, comme l'épreuve de compatibilité dans le système HLA<sup>8,9</sup>. Le Tableau 1 indique les différentes maladies pour lesquelles un diagnostic génétique préimplantatoire a été mené entre 1998 et 2004, selon les données de la ESHRE<sup>10</sup>. Bien que ces dernières ne présentent qu'un registre partiel des cas de diagnostic génétique préimplantatoire menés de par le monde, elles sont révélatrices des tendances générales dans le domaine du diagnostic génétique préimplantatoire.

L'élaboration de protocoles PCR aux fins du diagnostic génétique préimplantatoire peut s'avérer très exigeante sur le plan technique, puisque le contenu en ADN des blastomères simples est faible (5–10 pg). Un important nombre de cycles d'amplification est donc requis pour que la mutation puisse être visualisée. Ce grand nombre de cycles de PCR donne lieu à un risque de contamination par de l'ADN étranger ou parental. Puisque toutes les stratégies de diagnostic génétique préimplantatoire fondées sur la PCR analysent de minuscules quantités de matériel génétique, la présence de tout ADN contaminant entraîne un risque accru de diagnostic erroné. L'amplification de fragments d'ADN hypervariables additionnels, conjointement avec les allèles utilisés aux fins du diagnostic, constitue une façon de contourner cette difficulté. Cette approche est effectivement semblable à celle de l'analyse des empreintes génétiques et permet la détection d'une contamination par une source d'ADN externe en identifiant les allèles qui ne sont pas d'origine embryonnaire. Lorsque deux allèles issus du même parent sont présents, cela indique que l'ADN contaminant est d'origine parentale<sup>11</sup> ou que l'embryon en question est trisomique (il compte deux copies de l'un des chromosomes parentaux). Dans les deux cas, ces embryons ne sont alors plus candidats au transfert. De plus, le recours à l'injection intracytoplasmique d'un spermatozoïde, plutôt qu'à la seule FIV, élimine le risque de contamination des spermatozoïdes ou des cellules cumulus; cette méthode est systématiquement utilisée dans tous les cas de diagnostic génétique préimplantatoire-PCR. La dénudation de l'ovocyte des cellules cumulus constitue également une pratique standard en ce qui concerne le diagnostic génétique préimplantatoire fondé sur la PCR.

Le phénomène connu sous le nom d'« absence d'amplification d'allèle (ADO) » (lequel peut être défini comme un échec d'amplification n'affectant qu'un seul des allèles parentaux présents dans une cellule prise isolément) représente un autre problème qui affecte couramment tous les tests PCR se fondant sur une seule cellule<sup>12</sup>. Bien que l'incidence de l'ADO varie, elle a affecté, dans des cas

**Tableau 2 Critères d'évaluation des résultats et de classification des recommandations, fondés sur ceux du Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventifs**

Niveaux de résultats*	Catégories de recommandations†
I : Résultats obtenus dans le cadre d'au moins un essai comparatif convenablement randomisé.	A. On dispose de données suffisantes pour appuyer la mesure clinique de prévention.
II-1 : Résultats obtenus dans le cadre d'essais comparatifs non randomisés bien conçus.	B. On dispose de données acceptables pour appuyer la mesure clinique de prévention.
II-2 : Résultats obtenus dans le cadre d'études de cohortes (prospectives ou rétrospectives) ou d'études analytiques cas-témoins bien conçues, réalisées de préférence dans plus d'un centre ou par plus d'un groupe de recherche.	C. Les données existantes sont contradictoires et ne permettent pas de formuler une recommandation pour ou contre l'usage de la mesure clinique de prévention; cependant, d'autres facteurs peuvent influencer sur la prise de décision.
II-3 : Résultats découlant de comparaisons entre différents moments ou différents lieux, ou selon qu'on a ou non recours à une intervention. Des résultats de première importance obtenus dans le cadre d'études non comparatives (par exemple, les résultats du traitement à la pénicilline, dans les années 1940) pourraient en outre figurer dans cette catégorie.	D. On dispose de données acceptables pour déconseiller la mesure clinique de prévention. E. On dispose de données suffisantes pour déconseiller la mesure clinique de prévention.
III : Opinions exprimées par des sommités dans le domaine, fondées sur l'expérience clinique, études descriptives ou rapports de comités d'experts.	L. Les données sont insuffisantes (d'un point de vue quantitatif ou qualitatif) et ne permettent pas de formuler une recommandation; cependant, d'autres facteurs peuvent influencer sur la prise de décision.

\*La qualité des résultats signalés dans les présentes directives cliniques a été établie conformément aux critères d'évaluation des résultats présentés dans le Rapport du Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventifs<sup>37</sup>.

†Les recommandations que comprennent les présentes directives cliniques ont été classées conformément à la méthode de classification décrite dans le Rapport du Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventif<sup>37</sup>.

extrêmes, 20 % des amplifications et a, par le passé, donné lieu à plusieurs diagnostics erronés<sup>13</sup>.

L'amplification simultanée d'un ou de plusieurs marqueurs polymorphiques, situés sur le même chromosome et près du gène à l'origine de la maladie, constitue un moyen de s'assurer qu'une approche de diagnostic génétique préimplantatoire fondé sur la PCR sera exempte d'erreur, en ce qui a trait à l'ADO. Cette stratégie, connue sous le nom de « PCR multiplex », permet en effet d'établir un diagnostic en évaluant la mutation elle-même (ou le ou les allèles polymorphiques qui l'accompagnent de façon héréditaire), puisqu'il est très peu probable qu'une ADO affectera les deux fragments amplifiés au sein de la même réaction<sup>14</sup>.

Au fur et à mesure de l'évolution de la génétique moléculaire et des technologies connexes, il est très probable que les stratégies de diagnostic génétique préimplantatoire-PCR deviendront de plus en plus simples et de plus en plus précises. Cela entraînera une hausse significative du nombre de troubles diagnostiqués. En effet, le diagnostic génétique préimplantatoire connaîtra alors une utilisation plus étendue et un beaucoup plus grand nombre de couples courant le risque de transmettre une maladie héréditaire à leurs enfants en bénéficieront.

## Diagnostic des anomalies chromosomiques structurales

Bien que le recours au diagnostic génétique préimplantatoire aux fins du diagnostic des troubles monogéniques connaisse une croissance rapide, le risque de déséquilibre chromosomique (aneuploïdie) en demeure l'indication la plus courante. Contrairement au diagnostic génétique préimplantatoire-PCR dans le cadre duquel les blastomères embryonnaires sont placés dans des microtubes à centrifuger, le diagnostic génétique préimplantatoire visant les anomalies chromosomiques met en jeu, à titre d'étape initiale, l'étalement et la fixation d'une cellule prise isolément, ainsi que l'analyse cytogénétique subséquente de celle-ci. Les techniques cytogénétiques classiques (p. ex. technique de marquage des bandes G) ne sont pas applicables aux cellules uniques, puisqu'elles nécessitent des chromosomes se situant à l'étape métaphasique du cycle cellulaire. Les blastomères embryonnaires se trouvent, cependant, principalement en interphase. Pour surmonter ce problème, les protocoles de diagnostic génétique préimplantatoire font fréquemment appel à une méthode cytogénétique moléculaire : l'hybridation in situ en fluorescence. Cette technique met en jeu l'hybridation de sondes ADN visant un chromosome particulier, marquées au moyen de différentes couleurs, à des noyaux ou à des chromosomes étalés sur des lames pour microscope. Cette méthode est rapide et donne des résultats

tout aussi satisfaisants, qu'elle soit appliquée à des noyaux en métaphase ou en interphase<sup>15</sup>.

Parmi les groupes souhaitant avoir recours au diagnostic génétique préimplantatoire aux fins d'une analyse chromosomique en vue de connaître une grossesse saine, on trouve les porteurs d'une anomalie chromosomique structurale. Les patientes qui sont porteuses équilibrées de telles anomalies courent un risque spectaculairement élevé de produire des gamètes comptant un nombre incorrect de chromosomes. Elles présentent donc fréquemment des antécédents génésiques complexes, mettant en jeu une hypofertilité ou une infertilité totale, de multiples fausses couches spontanées ou la naissance d'enfants présentant des anomalies congénitales.

Dans la plupart des cas, le diagnostic génétique préimplantatoire est utilisé pour deux types d'anomalies chromosomiques structurales : les translocations réciproques et robertsoniennes. Deux stratégies FISH différentes ont été utilisées pour l'analyse des blastomères pendant le diagnostic génétique préimplantatoire visant ces deux types d'anomalies structurales. La première approche utilise des sondes qui couvrent les points de rupture d'une translocation<sup>16</sup>, tandis que la deuxième utilise des sondes qui flanquent ces points de rupture<sup>17</sup>. Dans les deux cas, une combinaison distincte de signaux est constatée au sein des noyaux en interphase, chacun correspondant à l'un des quatre chromosomes mis en jeu dans le réarrangement (deux normaux et deux dérivés). Le déséquilibre chromosomique attribuable à la ségrégation des chromosomes transloqués est détecté par ces deux approches. Cependant, la simplicité relative de l'approche « sondes flanquées » et la disponibilité commerciale de sondes sub-télomériques propres à chaque bras de chromosome ont fait en sorte que cette approche est devenue la stratégie la plus populaire pour ce qui est du diagnostic génétique préimplantatoire des translocations réciproques.

Une stratégie FISH semblable a été conçue pour le diagnostic génétique préimplantatoire des translocations robertsoniennes. Elle met en jeu l'application de deux sondes, chacune d'entre elles s'hybridant à l'un des deux chromosomes qui forment ce réarrangement. Dans les cas où l'un des chromosomes participant à ce type de translocation pourrait donner lieu à une grossesse trisomique viable, tel que le chromosome 21, il est conseillé d'avoir recours à deux sondes pour le chromosome en question afin d'en assurer la visualisation au cours du diagnostic<sup>18</sup>.

Des stratégies FISH ont été élaborées pour d'autres anomalies chromosomiques moins courantes, telles que les inversions péricentriques<sup>19</sup> et la délétion du bras long du chromosome 22 menant au syndrome de Di George<sup>20</sup>, ainsi que pour les

patients présentant un mosaïcisme gonadique en ce qui concerne une lignée cellulaire trisomique<sup>17</sup>. La disponibilité accrue de sondes commerciales a entraîné la hausse du nombre des cas de diagnostic génétique préimplantatoire par FISH qui sont faisables et, donc, du nombre de patientes pouvant être traitées.

Le degré de mosaïcisme, défini comme la présence de deux lignées cellulaires distinctes sur le plan cytogénétique ou plus au sein des embryons résultants, constitue une limite associée au diagnostic génétique préimplantatoire des anomalies chromosomiques<sup>21</sup>. Des rapports laissent entendre que, en ce qui concerne certaines translocations, pas moins de 70 % à 100 % des embryons peuvent s'avérer anormaux, ce qui atténue grandement la probabilité d'une grossesse<sup>22</sup>. Cependant, puisque les couples se trouvant dans cette situation peuvent ne pas être en mesure d'établir ou de maintenir une grossesse de façon naturelle, le diagnostic génétique préimplantatoire constitue toujours l'option la plus prometteuse.

### Dépistage génétique préimplantatoire

Au cours des dernières années, la technologie propre au diagnostic génétique préimplantatoire a été de plus en plus utilisée aux fins du dépistage des anomalies chromosomiques chez les embryons issus de patients infertiles se soumettant à un traitement de FIV. L'aneuploïdie est extrêmement courante chez les embryons humains et mène à l'arrêt du développement, à l'échec de l'implantation et à l'avortement spontané. On estime que le transfert par inadvertance d'embryons anormaux sur le plan chromosomique explique une proportion significative des cycles de FIV inopérants. Lorsque l'on a recours au dépistage de l'aneuploïdie et que l'on s'assure que les embryons transférés sont normaux sur le plan chromosomique, il a été avancé qu'une variété d'issues de FIV (y compris les taux d'implantation et de grossesse) s'en trouvent améliorées. Cette approche est connue sous le nom de dépistage génétique préimplantatoire<sup>23</sup>.

De nombreux centres de diagnostic génétique préimplantatoire offrent le dépistage génétique préimplantatoire aux couples qui présentent au moins une des indications suivantes : âge maternel avancé (le seuil varie entre 35 et 40 ans, selon le centre), trois antécédents de transferts inopérants d'embryons au moyen d'interventions de FIV régulières (échecs répétés de l'implantation) ou plus, ou avortements spontanés à répétition en présence de caryotypes parentaux normaux (fausses couches récurrentes). Comme nous l'avons décrit précédemment, les tests de diagnostic génétique préimplantatoire visant le diagnostic de troubles déterminés par un seul gène ou d'anomalies chromosomiques structurales sont habituellement propres à une patiente donnée. Cependant,

dans le cas du dépistage génétique préimplantatoire, un ensemble « combinaison de sondes / protocole » identique est utilisé pour toutes les patientes. Les laboratoires de diagnostic génétique préimplantatoire qui offrent ce service examinent de 6 à 15 chromosomes par embryon<sup>24,25</sup>. Ce nombre restreint de chromosomes est attribuable à une limite technique de la FISH : nous ne disposons que de cinq fluorochromes distincts sur le plan spectral aux fins du marquage des sondes; ainsi, seuls cinq chromosomes peuvent simultanément faire l'objet d'une analyse.

Les premiers protocoles de dépistage génétique préimplantatoire examinaient les chromosomes 13, 18, 21, X et Y (lesquels sont parfois compatibles avec des grossesses viables); ils visaient donc le dépistage des syndromes aneuploïdes (c.-à-d. les trisomies 13, 18 et 21, le syndrome de Turner [45,X] et le syndrome de Klinefelter [47,XXY]). Bien que cette combinaison de sondes ait mené à une baisse de l'incidence des syndromes aneuploïdes, elle n'a entraîné aucune amélioration des taux d'implantation significative sur le plan statistique<sup>26</sup>. Les protocoles actuels mettent en jeu la combinaison de jusqu'à cinq sondes dans une seule intervention et cherchent également à analyser jusqu'à 15 chromosomes en deux séries FISH séquentielles<sup>24</sup>. Les données préliminaires obtenues au moyen de tels protocoles ont indiqué un doublement des taux d'implantation et une hausse significative du nombre de grossesses par récupération, en ce qui concerne les femmes d'âge mûr et/ou les couples ayant connu des fausses couches récurrentes<sup>25,27,28</sup>. À ce jour, cependant, aucun avantage notable n'a été constaté pour les femmes moins âgées et les couples ayant connu des échecs d'implantation à répétition; de plus, la question de savoir si un ou deux blastomères devraient être biopsiés à partir d'embryons particuliers et examinés par dépistage génétique préimplantatoire demeure controversée<sup>29,30</sup>. Qui plus est, il a été démontré que l'aneuploïdie pourrait affecter tout chromosome au cours du développement préimplantatoire et que cet état de fait, conjointement avec le mosaïcisme de l'embryon, pourrait atténuer l'efficacité des stratégies actuelles de dépistage génétique préimplantatoire.

Bien qu'il soit généralement accepté que le dépistage génétique préimplantatoire permet de réduire les taux de fausse couche et l'incidence des syndromes aneuploïdes, il existe des données contradictoires en ce qui concerne l'efficacité du dépistage génétique préimplantatoire pour ce qui est de l'augmentation des taux d'implantation et de naissance. Récemment, Mastenbroek et coll. ont signalé les résultats d'un essai à double insu, randomisé, multicentrique et de grande envergure qui démontrent qu'une biopsie unicellulaire par FISH planifiée visant neuf

chromosomes ne constitue pas un moyen efficace d'améliorer les issues de grossesse pour les femmes dont l'âge se situe entre 35 et 41 ans<sup>31</sup>. Compte tenu de ces résultats, le diagnostic génétique préimplantatoire visant le dépistage de l'aneuploïdie ne devrait être mis en œuvre qu'en présence d'un âge maternel avancé. Des essais randomisés comptant une puissance statistique adéquate sont requis pour répondre à la question de savoir si l'on a affaire à la même situation lorsque cette intervention est utilisée en présence de fausses couches récurrentes inexplicables et d'échecs récurrents de l'implantation; son utilisation en présence de ces problématiques devrait être restreinte aux études de recherche jusqu'à l'obtention de résultats en démontrant l'efficacité<sup>32</sup>.

### Limites, counseling et risques associés aux TPA

Dans le rapport du consortium « diagnostic génétique préimplantatoire » de la ESHRE, 18 diagnostics erronés ont été, en tout, signalés entre 1998 et 2004, soit 9 à la suite d'un diagnostic génétique préimplantatoire au moyen de la PCR et 9 à la suite d'un diagnostic génétique préimplantatoire ou d'un dépistage génétique préimplantatoire au moyen de la FISH<sup>10</sup>. Dans tous les cas de diagnostic erroné, des relations sexuelles non protégées au cours du cycle de diagnostic génétique préimplantatoire pourraient en avoir été à l'origine, puisque tout embryon ainsi généré *in vivo* ne serait alors pas soumis au cycle en question. Les patients devraient être avisés d'éviter les relations sexuelles non protégées au cours des cycles de diagnostic génétique préimplantatoire/dépistage génétique préimplantatoire<sup>33</sup>. Les problèmes qui mènent aux diagnostics erronés par PCR sont bien connus : la contamination ou l'ADO. De surcroît, le mosaïcisme de l'embryon et, notamment, la présence de cellules haploïdes pourraient donner lieu à des diagnostics erronés<sup>10</sup>. Dans le cadre d'une étude récente, les embryons qui auraient été rejetés chez des patientes se soumettant à un diagnostic génétique préimplantatoire visant des anomalies chromosomiques ont été fixés et une réanalyse FISH a été menée<sup>34</sup>. Les coefficients de prévision d'un test positif et de prévision d'un test négatif n'étaient que de 83 % et de 81 %, respectivement. Le mosaïcisme et les erreurs FISH sont principalement à l'origine des erreurs associées à l'analyse FISH.

Les couples qui envisagent d'avoir recours au diagnostic génétique préimplantatoire doivent bénéficier de services de counseling exhaustifs couvrant des renseignements liés à ce qui suit<sup>35</sup> :

1. Le rôle du diagnostic génétique préimplantatoire à titre de solution de rechange au diagnostic prénatal; le diagnostic génétique préimplantatoire peut, dans certains cas, permettre d'éviter la conception d'un embryon présentant une maladie héréditaire.

2. Les risques associés aux technologies de procréation assistée<sup>36</sup>.
3. L'option de choisir de ne pas procéder à la FIV et au diagnostic génétique préimplantatoire.
4. Les risques associés à la biopsie embryonnaire et à la mise en culture prolongée.
5. En ce qui concerne les porteurs de troubles autosomiques et liés au chromosome X, les modèles pertinents d'hérédité et les effets du trouble en question sur la qualité de vie d'un enfant affecté.
6. En ce qui concerne les porteurs de translocations chromosomiques équilibrées ou d'autres anomalies chromosomiques structurales, une analyse des modèles possibles de ségrégation pendant la méiose et le risque accru de concevoir une progéniture présentant une composition chromosomique non équilibrée.
7. Les limites techniques et les pièges du diagnostic génétique préimplantatoire, y compris le risque de diagnostic erroné et la nécessité de la tenue subséquente d'interventions de diagnostic prénatal, par prélèvement de villosités choriales (PVC) ou par amniocentèse, pour confirmer les résultats obtenus au moyen du diagnostic génétique préimplantatoire.
8. Les options liées aux interventions de diagnostic prénatal (prélèvement de villosités choriales, amniocentèse, échographie avec ou sans analyses sanguines supplémentaires, aucun dépistage prénatal) et leurs risques connexes.
9. La possibilité qu'aucun embryon ne puisse être transféré s'ils s'avèrent tous affectés et la possibilité que des embryons non affectés portant le trouble récessif ou lié au chromosome X soient transférés.
10. La disposition des embryons (p. ex. élimination, cryopréservation, utilisation pour la recherche ou don) non transférés ou pour lesquels les tests ne donnent aucun résultat concluant.
11. Les méthodes de rechange pour éviter le risque de maladie (p. ex. l'utilisation de gamètes provenant d'un donneur, l'adoption).
12. La disponibilité du diagnostic génétique préimplantatoire au Canada : Les couples devraient savoir que le dépistage génétique préimplantatoire est offert par certaines cliniques de fertilité au Canada, mais que, pour l'instant (contrairement à la situation au sein de plusieurs pays européens), ce service n'est pas couvert par le gouvernement et que des coûts importants y sont associés.

## CONCLUSIONS

Le diagnostic génétique préimplantatoire constitue une solution de rechange au diagnostic prénatal pour la détection des troubles génétiques chez les couples qui courent le risque de transmettre une pathologie génétique à leur progéniture. Le dépistage préimplantatoire a été proposé pour améliorer l'efficacité de la fécondation *in vitro* chez les femmes d'âge mûr ou ayant connu des fausses couches ou des échecs implantatoires récurrents; toutefois, cette approche a mené à l'obtention de résultats contradictoires.

## Recommandations

Les recommandations ont été formulées conformément aux lignes directrices élaborées par le Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventifs (Tableau 2).

1. Avant la tenue d'un diagnostic génétique préimplantatoire, des services de counseling génétique doivent être offerts pour s'assurer que les patients comprennent bien le risque d'avoir un enfant affecté, les effets de la maladie sur un enfant affecté et les avantages et les limites de toutes les options disponibles en matière de diagnostic préimplantatoire et prénatal. (III-A)
2. Les couples devraient être avisés du fait que le diagnostic génétique préimplantatoire peut atténuer le risque de concevoir un enfant présentant une anomalie génétique portée par l'un des parents ou les deux, lorsque l'anomalie en question peut être identifiée au moyen de tests menés sur une seule cellule. (II-2B)
3. Le recours au dépistage prénatal effractif pour confirmer les résultats du diagnostic génétique préimplantatoire est favorisé, puisque les méthodes utilisées aux fins du diagnostic génétique préimplantatoire comptent des limites techniques qui comprennent la possibilité d'un résultat faux négatif. (II-2B)
4. Avant la tenue d'un dépistage génétique préimplantatoire, des renseignements et des services de counseling exhaustifs doivent être offerts pour s'assurer que les patients comprennent bien les limites de la technique, le risque d'erreur et le manque de données indiquant que le dépistage génétique préimplantatoire entraîne la hausse des taux brut de natalité. (III-A)
5. Les résultats disponibles ne soutiennent pas le recours au dépistage génétique préimplantatoire, tel qu'on l'utilise à l'heure actuelle, pour l'amélioration des taux brut de natalité chez les patientes d'âge mûr ou ayant connu des fausses couches ou des échecs implantatoires récurrents. (I-D)

## RÉFÉRENCES

- Fragouli E. « Preimplantation genetic diagnosis: present and future », *J Assist Reprod Genet*, vol. 24, n° 6, 2007, p. 201–7.
- Sermon KD, Michiels A, Harton G, Moutou C, Repping S, Scriven PN et coll. « ESHRE PGD Consortium data collection VI: cycles from January to December 2003 with pregnancy follow-up to October 2004 », *Hum Reprod*, vol. 22, n° 2, 2007, p. 323–36.
- Handyside AH, Kontogianni EH, Hardy K, Winston RML. « Pregnancies from biopsied human preimplantation embryos sexed by Y-specific DNA amplification », *Nature*, vol. 344, n° 6268, 1990, p. 768–70.
- Delhanty JDA, Harper JC. « Pre-implantation genetic diagnosis », *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, vol. 14, n° 4, 2000, p. 691–708.
- Handyside AH, Lesko JG, Tarin JJ, Winston RM, Hughes MR. « Birth of a normal girl after in vitro fertilization and preimplantation diagnostic testing for cystic fibrosis », *N Engl J Med*, vol. 327, n° 13, 1992, p. 905–9.
- Verlinsky Y, Ginsberg N, Lifchez A, Valle J, Moise J, Strom CM. « Analysis of the first polar body: preconception genetic diagnosis », *Hum Reprod*, vol. 5, n° 7, 1990, p. 826–9.
- Offit K, Kohut K, Clagett B, Wadsworth EA, Lafaro KJ, Cummings S et coll. « Cancer genetic testing and assisted reproduction », *J Clin Oncol*, vol. 24, n° 29, 2006, p. 4775–82.
- Girardet A, Hamamah S, Anahory T, Déchaud H, Sarda P, Hédon B et coll. « First preimplantation genetic diagnosis of hereditary retinoblastoma using informative microsatellite markers », *Mol Hum Reprod*, vol. 9, n° 2, 2003, p. 111–6.
- Verlinsky Y, Rechitsky S, Schoolcraft W, Strom C, Kuliev A. « Preimplantation diagnosis for Fanconi anemia combined with HLA matching », *JAMA*, vol. 285, n° 24, 2001, p. 3130–3.
- Harper JC, de Die-Smulders C, Goossens V, Harton G, Moutou C, Repping S, et coll. « ESHRE PGD consortium data collection VII: cycles from January to December 2004 with pregnancy follow-up to October 2005 », *Hum Reprod*, vol. 23, n° 4, 2008, p. 741–55.
- Katz MG, Trounson AO, Cram DS. « DNA fingerprinting of sister blastomeres from human IVF embryos », *Hum Reprod*, vol. 17, n° 3, 2002, p. 752–9.
- Handyside AH, Delhanty JD. « Preimplantation genetic diagnosis: strategies and surprises », *Trends Genet*, vol. 13, n° 7, 1997, p. 270–5.
- Ray PF, Handyside AH. « Increasing the denaturation temperature during the first cycles of amplification reduces allele dropout from single cells for preimplantation genetic diagnosis », *Mol Hum Reprod*, vol. 2, n° 3, 1996, p. 213–8.
- Wells D. « Advances in preimplantation genetic diagnosis », *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, vol. 115, suppl. 1, 2004, p. S97–101.
- Munne S. « Chromosome abnormalities and their relationship to morphology and development of human embryos », *Reprod Biomed Online*, vol. 12, n° 2, 2006, p. 234–53.
- Munne S, Fung J, Cassel MJ, Marquez C, Weier HU. « Preimplantation genetic analysis of translocations: case-specific probes for interphase cell analysis », *Hum Genet*, vol. 102, n° 6, 1998, p. 663–74.
- Conn CM, Cozzi J, Harper JC, Winston RM, Delhanty JD. « Preimplantation genetic diagnosis for couples at high risk of Down syndrome pregnancy owing to parental translocation or mosaicism », *J Med Genet*, vol. 36, n° 1, 1999, p. 45–50.
- Conn CM, Harper JC, Winston RM, Delhanty JD. « Infertile couples with Robertsonian translocations: preimplantation genetic analysis of embryos reveals chaotic cleavage divisions », *Hum Genet*, vol. 102, n° 1, 1998, p. 117–23.
- Escudero T, Lee M, Stevens J, Sandalinas M, Munne S. « Preimplantation genetic diagnosis of pericentric inversions », *Prenat Diagn*, vol. 21, n° 9, 2001, p. 760–6.
- Iwarsson E, Ahrlund-Richter L, Inzunza J, Fridström M, Rosenlund B, Hillensjö T et coll. « Preimplantation genetic diagnosis of DiGeorge syndrome », *Mol Hum Reprod*, vol. 4, n° 9, 1998, p. 871–5.
- Malmgren H, Sahlen S, Inzunza J, Aho M, Rosenlund B, Fridström M et coll. « Single cell CGH analysis reveals a high degree of mosaicism in human embryos from patients with balanced structural chromosome aberrations », *Mol Hum Reprod*, vol. 8, n° 5, 2002, p. 502–10.
- Harper JC, Bui TH. « Pre-implantation genetic diagnosis », *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, vol. 16, n° 5, 2002, p. 659–70.
- Munne S, Wells D. « Preimplantation genetic diagnosis », *Curr Opin Obstet Gynecol*, vol. 14, n° 3, 2002, p. 239–44.
- Baart EB, van den Berg I, Martini E, Eussen HJ, Fauser BC, Van Opstal D. « FISH analysis of 15 chromosomes in human day 4 and 5 preimplantation embryos: the added value of extended aneuploidy detection », *Prenat Diagn*, vol. 27, n° 1, 2007, p. 55–63.
- Munne S, Chen S, Fischer J, Colls P, Zheng X, Stevens J et coll. « Preimplantation genetic diagnosis reduces pregnancy loss in women aged 35 years and older with a history of recurrent miscarriages », *Fertil Steril*, vol. 84, n° 2, 2005, p. 331–5.
- Gianaroli L, Magli MC, Munne S, Fiorentino A, Montanaro N, Ferraretti AP. « Will preimplantation genetic diagnosis assist patients with a poor prognosis to achieve pregnancy? », *Hum Reprod*, vol. 12, n° 8, 1997, p. 1762–7.
- Munne S, Fischer J, Warner A, Chen S, Zouves C, Cohen J. « Preimplantation genetic diagnosis significantly reduces pregnancy loss in infertile couples: a multicenter study », *Fertil Steril*, vol. 85, n° 2, 2006, p. 326–32.
- Platteau P, Staessen C, Michiels A, Van Steirteghem A, Liebaers I, Devroey P. « Preimplantation genetic diagnosis for aneuploidy screening in women older than 37 years », *Fertil Steril*, vol. 84, n° 2, 2005, p. 319–24.
- Cohen J, Wells D, Munne S. « Removal of 2 cells from cleavage stage embryos is likely to reduce the efficacy of chromosomal tests that are used to enhance implantation rates », *Fertil Steril*, vol. 87, n° 3, 2007, p. 496–503.
- Donoso P, Verpoest W, Papanikolaou EG, Liebaers I, Fatemi HM, Sermon K et coll. « Single embryo transfer in preimplantation genetic diagnosis cycles for women <36 years does not reduce delivery rate », *Hum Reprod*, vol. 22, n° 4, 2007, p. 1021–5.
- Mastenbroek S, Twisk M, van Echten-Arends J, Sikkema-Raddatz B, Korevaar JC, Verhoeve HR et coll. « In vitro fertilization with preimplantation genetic screening », *N Engl J Med*, vol. 357, n° 1, 2007, p. 9–17.
- Collins JA. « Preimplantation genetic screening in older mothers », *N Engl J Med*, vol. 357, n° 1, 2007, p. 61–3.
- Thornhill AR, deDie-Smulders CE, Geraedts JP, Harper JC, Harton GL, Lavery SA et coll. « ESHRE PGD Consortium 'Best practice guidelines for clinical preimplantation genetic diagnosis (PGD) and preimplantation genetic screening (PGS)' », *Hum Reprod*, vol. 20, n° 1, 2005, p. 35–48.
- Deugarte CM, Li M, Surrey M, Danzer H, Hill D, Decherney AH. « Accuracy of FISH analysis in predicting chromosomal status in patients undergoing preimplantation genetic diagnosis », *Fertil Steril*, 2008.
- « Preimplantation genetic testing: a Practice Committee opinion », *Fertil Steril*, vol. 88, n° 6, 2007, p. 1497–504.
- Allen VM, Wilson RD, Cheung A. « Pregnancy outcomes after assisted reproductive technology », *J Obstet Gynaecol Can*, vol. 28, n° 3, 2006, p. 220–50.
- Woolf SH, Battista RN, Angerson GM, Logan AG, Eel W. Canadian Task Force on Preventive Health Care. « New grades for recommendations from the Canadian Task Force on Preventive Health Care », *CMAJ*, vol. 169, n° 3, 2003, p. 207–8.