

DIAGNOSTIC GÉNÉTIQUE PRÉ-IMPLANTATOIRE ET MALADIE DE HUNTINGTON

1. Le diagnostic génétique pré-implantatoire. (figure 1)

Le diagnostic génétique pré-implantatoire (DPI) est une procédure qui permet la détection d'une maladie génétique chez des embryons obtenus par fécondation *in vitro* et de ne transférer dans l'utérus de la patiente que les embryons sains. Un tel diagnostic est proposé aux couples ayant une forte probabilité de transmettre une maladie génétique grave. Il présente l'avantage d'éviter aux couples traités une interruption médicale de grossesse.

De façon à augmenter les chances de trouver des embryons sains et pour d'obtenir une grossesse, nous avons besoin de plusieurs embryons. C'est pour cette raison qu'une fécondation *in vitro* (FIV) avec micromanipulations (ICSI) est nécessaire.

Trois jours après insémination, deux cellules sont prélevées sur les embryons ayant plus de six cellules. Des recherches menées sur la souris et sur l'homme ont montré qu'un tel prélèvement n'affecte pas les capacités de développement de l'embryon. C'est sur ces deux cellules que l'analyse génétique est réalisée. Les embryons sains sont transférés le lendemain chez la patiente. Si possible, nous transférons deux à trois embryons.

Les chances d'obtenir une grossesse sont celles de la FIV c'est à dire de l'ordre de 20% à 30% selon le nombre d'embryons transférés. De ce fait, c'est une procédure très lourde et sans garantie de succès.

2. Le diagnostic génétique pré-implantatoire de la maladie de Huntington.

Le diagnostic génétique pré-implantatoire de la maladie de Huntington est réalisé par la technique dite de réaction en chaîne de la polymérase (PCR) sur une ou deux cellules de l'embryon prélevées au troisième jour après l'insémination.

La mutation en cause est une expansion trinuécléotidique au niveau du gène de la Huntingtine.

La maladie de Huntington est une maladie dominante ce qui signifie que les personnes atteintes sont celles qui portent une mutation sur un chromosome 4. La probabilité d'avoir un enfant atteint est de 50%.

Deux situations sont possibles pour les couples demandeurs d'un DPI pour la maladie de Huntington :

- le membre à risque du couple a réalisé un test présymptomatique et sait qu'il est porteur de l'expansion ;
- le membre à risque du couple ne souhaite pas connaître son statut.

Dans les deux cas de figure, un DPI est possible et aboutira au transfert d'embryons sains exempts de l'expansion. En cas de grossesse, l'enfant ne développera pas de maladie de Huntington et ne la transmettra pas à ses enfants.

2.1. le membre à risque sait qu'il est porteur de l'expansion

Le DPI est basé sur la recherche de l'anomalie responsable de la maladie de Huntington. Dans 50% des cas, l'embryon a reçu un gène normal de chacun de ses parents. Il est dit homozygote normal et n'est pas atteint. Un tel embryon sera transféré. Dans 50% des cas, l'embryon a reçu un gène muté de l'un de ses parents et un gène normal de l'autre. Il est dit hétérozygote pour la mutation et est atteint. Un tel embryon ne sera pas transféré.

2.2. le membre à risque ne souhaite pas connaître son statut

Pour préserver le droit du patient de ne pas connaître son statut génétique et de pouvoir procréer sans prendre le risque de transmettre la maladie de Huntington, un diagnostic génétique pré-implantatoire d'exclusion de la maladie de Huntington peut être réalisé. Ce test permet de déterminer que l'embryon a hérité ou non d'un des chromosomes 4 du grand-parent atteint. Si ce chromosome est présent, le risque est le même que celui de son parent (50%). Seuls les embryons n'ayant pas hérité d'un chromosome 4 du grand-parent atteint sont transférés. De ce fait, ils ne sont pas à risque de développer la maladie de Huntington. A aucun moment de la procédure la recherche de la mutation responsable de la maladie ne sera faite. Ainsi, le statut du membre à risque ne sera connu de personne.

C'est suite à la demande des associations de familles et grâce au soutien financier de l'association Huntington Espoir que nous avons pu développer des tests permettant un DPI d'exclusion de la maladie de Huntington.

La procédure de DPI est toujours à considérer comme expérimentale et, du fait de n'avoir que deux cellules à analyser, la fiabilité des tests génétiques n'est pas de 100%. Il existe un risque d'erreur que nous estimons à 3%, chiffre qui peut varier en fonction du test utilisé. C'est la raison pour laquelle un diagnostic prénatal est généralement conseillé en cas de grossesse.

Nous insistons sur le fait que les analyses réalisées sont restreintes à la pathologie génétique considérée. Nous ne pouvons pas exclure que le fœtus ou l'enfant souffre d'une autre pathologie telle qu'une trisomie 21 par exemple.

De plus amples renseignements peuvent être obtenus en s'adressant directement au secrétariat du service de biologie de la reproduction en téléphonant au 03 88 62 82 80

figure 1 : procédure d'un diagnostic pré-implantatoire

