

## 7

## Tests génétiques en anténatal

Concernant les tests génétiques effectués en anténatal, il faut distinguer le diagnostic prénatal (DPN), le diagnostic préimplantatoire (DPI) et le dépistage préconceptionnel (DPC).

Le DPN peut être effectué à la demande d'un couple qui a déjà été confronté à une maladie génétique bien précise chez un précédent enfant ou dans leur famille proche ou encore après la découverte d'une anomalie morphologique chez le fœtus lors d'une échographie. En l'absence de signe d'appel, il ne s'agit plus réellement de diagnostic mais de dépistage dans une population générale de femmes enceintes. C'est le cas par exemple du triple test (Alpha-fœto-protéine, hormone choriogonadotrope ou hCG, et œstriol non-conjugué) proposé actuellement à presque toutes les femmes enceintes pour l'évaluation du taux de risque de trisomie 21.

Le diagnostic préimplantatoire (DPI) est également un DPN effectué au laboratoire à un stade ultra-précoce après la fécondation. Il consiste à prélever une ou quelques cellules d'un embryon libre (3 à 5 jours après la fécondation) avec une sélection d'un embryon, qui, en l'absence de l'anomalie génétique spécifique présente dans une famille, sera implanté chez la future mère. Mais le DPI ne peut se résumer à un seul DPN précoce et des dérives sont possibles. Le recours au DPI pour sélectionner un embryon, et donc un enfant donneur de cellules, génétiquement compatible avec sa sœur malade, est un exemple illustrant l'utilisation possible de cette technique dans le champ de la médecine prédictive (Testart, 2001).

Enfin, en période préconceptionnelle, il s'agit du dépistage des hétérozygotes dans une population générale. On rejoint le « *genetic profiling* » qui pose plus un problème éthique que économique, avec les notions de la place de la personne handicapée dans la société.

## Diagnostic et dépistage prénatal

Il est nécessaire de distinguer diagnostic et dépistage.

Deux circonstances peuvent justifier un diagnostic prénatal (DPN) :

- soit le couple a déjà été confronté à une maladie génétique dans sa famille et souhaite en faire le diagnostic chez l'enfant qu'il attend, dans le but le plus souvent d'interrompre la grossesse en cas d'atteinte ;
- soit on découvre des anomalies fœtales à l'échographie et avant de prendre une décision de poursuite ou non de la grossesse, des investigations sont réalisées afin de savoir s'il s'agit d'une maladie génétique (Dommergues et Lyonnet, 2003 ; Girodon-Boulandet, 2003).

Dans le dépistage anténatal (DAN), il s'agit de dépister des affections génétiques dans une population générale, chez des couples qui n'ont pas d'antécédent familial particulier ; là encore on pourrait distinguer :

- d'une part le dépistage dans une population cible plus à risque que le reste de la population, par exemple le dépistage de la trisomie 21 par amniocentèse chez la femme enceinte de 35 ans et plus ;
- d'autre part dans une population générale sans risque identifié précis. Il s'agit, par exemple, du calcul de risque de trisomie 21, effectué avec le triple test et/ou la recherche échographique de la clarté nucale.

Le DPN a déjà fait l'objet d'une monographie complète de l'Inserm en 2003 (Dommergues et coll., 2003). Quelques exemples de maladies notamment la mucoviscidose serviront à illustrer les quatre situations (indiquées précédemment) où s'effectue un DPN.

Le DPN n'est pas vraiment une forme de prévention au sens classique du terme (Aymé, 2003a). Dans le cas des maladies héréditaires et des aberrations chromosomiques, une prévention primaire n'est pas envisageable. Une prévention secondaire, qui se définit comme la prévention des conséquences physiques d'une maladie, peut se concevoir par une intervention *in utero* (par exemple transfusions sanguines dans certaines maladies de l'hémoglobine), en période néonatale (dépistage de la phénylcétonurie ou PCU, par exemple, pour la mise en route d'un régime adapté), ou plus tard selon la nature du déficit. La prévention tertiaire consiste à prévenir le handicap social et les complications.

Les quatre objectifs du DPN sont rappelés par Aymé dans la monographie de l'Inserm (Aymé, 2003a) :

- informer les couples du risque qu'ils ont d'avoir un enfant atteint d'une anomalie grave et de la nature prévisible de cette anomalie ;
- réduire le niveau d'anxiété des couples à risque en leur offrant la possibilité d'exclure la présence d'une anomalie sévère chez l'enfant à naître ;
- donner la possibilité aux couples ne souhaitant pas mettre au monde un enfant atteint, d'avoir cependant des enfants en leur offrant la possibilité d'interrompre la grossesse en cas d'anomalie ;

- assurer une prise en charge optimale de la grossesse, de la naissance, et de la prise en charge de l'enfant à naître, grâce à un diagnostic précoce.

Les pathologies pouvant justifier un DPN sont celles qui sont suffisamment sévères pour que la question de la poursuite de la grossesse puisse être posée par les couples concernés et pour lesquelles une méthode permet d'en faire le diagnostic pendant la grossesse. Les pathologies concernées sont donc en grande partie des maladies génétiques, la plupart sont des anomalies chromosomiques et des anomalies du développement embryonnaire et fœtal de cause multifactorielle (Girodon-Boulandet, 2003).

D'un point de vue psychologique, il y a trois différences essentielles entre la situation de DPN chez les couples à risque génétique élevé et la situation de DAN d'une maladie génétique en population générale. Dans la première situation, il s'agit le plus souvent d'une demande active d'aide médicale de la femme ou du couple, à cause d'antécédents familiaux, tandis que, dans le DAN « de masse », un test est proposé sans demande préalable. La deuxième différence est que, dans le cas du DAN, la femme ou le couple n'ont que très exceptionnellement l'expérience de la maladie dépistée, parfois même, ils n'ont aucune connaissance à son sujet, ce qui pose le problème d'une information appropriée. La troisième différence concerne la nature même du résultat de l'acte. Dans le cas du DPN, on détecte avec quasi-certitude que l'enfant est atteint ou non, tandis que dans le DAN, il s'agit souvent, dans un premier temps, d'un résultat probabiliste beaucoup plus difficile à comprendre, ce qui peut être à l'origine de beaucoup de confusions (Evers-Kiebooms, 2003).

De nouvelles technologies augmentent de plus en plus les possibilités de DPN avec des techniques non invasives (Aksoy, 2001 ; Alderson et coll., 2001 ; Cunniff et coll., 2004 ; Krabchi et coll., 2005). C'est, par exemple, le développement de l'échographie fœtale ou plus récemment la détection d'ADN fœtal dans le sang maternel par différences épigénétiques entre le placenta et les cellules maternelles avec le gène maspin. L'ADN maspin hypométhylé est le premier marqueur d'ADN fœtal dans le plasma maternel permettant des mesures de concentrations de l'ADN fœtal et ainsi de distinguer les ADN d'origine fœtale de ceux d'origine maternelle (Chim et coll., 2005). Il n'est donc plus nécessaire d'avoir recours à une technique invasive de prélèvement, (entraînant un risque de mort fœtale de 1 à 4 % selon la technique) pour effectuer un DPN. Dans ce contexte, des anomalies mineures sont de plus en plus souvent découvertes et se pose alors la question éthique de savoir si une interruption de grossesse est justifiée. Les positions des professionnels de santé, des politiques, du public apparaissent divergentes sur ce point : plutôt contre mais avec des aménagements dans des cas particuliers. Selon certains auteurs (Boyle, 2003), les parents doivent être informés et devraient pouvoir choisir la suite à donner à la grossesse. Leur refuser cette

possibilité est une atteinte à leur liberté individuelle. Selon cet auteur, les objections éthiques pour ce DPN sont :

- l'irrationalité, mais il peut y avoir des cas personnels particuliers ;
- la discrimination pour les enfants qui ont une anomalie ;
- le rationnement des ressources et l'injustice avec détournement de moyens pour ces anomalies mineures ;
- la réduction de la diversité génétique avec sélection des enfants et mythe de l'enfant parfait ;
- le préjudice au fœtus, mais les interruptions volontaires de grossesse (IVG) pour indications sociales n'ont pas le même critère restrictif ;
- une distinction floue entre IVG et interruption médicale de grossesse (IMG), l'anomalie mineure devenant en réalité un prétexte à une IVG qui ne veut pas se déclarer comme telle.

Le DPN est également réalisé, non pas pour des enfants malades, mais pour tester des incompatibilités génotypiques entre la mère et l'enfant par un test MFG (*Maternal Fœtal Genotype*) pouvant affecter le phénotype de l'enfant (Sinsheimer et coll., 2003).

L'extension du DPN pose des questions à l'ensemble de la société : les professionnels (médecins, éthiciens, économistes, juristes), la population générale et ses représentants c'est-à-dire les politiques, la société civile au sens large et le monde religieux (Singer et coll., 1999 ; Roop, 2000 ; Aksoy, 2001 ; Alderson et coll., 2001 ; Jallinoja, 2001 ; Shannon, 2001 ; Botkin, 2003 ; *Theology and Ethics Department*, 2003 ; Cunniff et coll., 2004 ; Heyman et coll., 2005 ; Metcalfe et coll., 2005 ; Sandelowski et Barroso, 2005 ; van den Berg et coll., 2005a ; Zindler, 2005).

Il faut par ailleurs disposer d'un réseau bien organisé de professionnels formés et de supports sociaux pour aider les familles quant à leur décision d'effectuer ou non un DPN et, en cas d'anomalie, de continuer ou non la grossesse (Alderson, 2001 ; Dormandy et Marteau, 2004 ; Elimian et coll., 2005 ; Jaques et coll., 2005 ; Ryan et coll., 2005 ; Langfelder-Schwind et coll., 2005). Plusieurs auteurs soulignent que le libre-choix de la famille devra toujours primer sur toutes autres considérations, notamment économiques (Kinzler et coll., 2002 ; Musci et Caughey, 2005 ; Ritchie et coll., 2005). Dans une étude hollandaise récente sur le DAN de la trisomie 21 avec la recherche de la clarté nucale et du triple test, l'acceptabilité des tests est relativement faible parmi deux groupes de femmes enceintes : 53 et 38 %. Les principales raisons évoquées pour refuser le DAN sont : non favorable au principe des tests de dépistage (42 %), dépistage non nécessaire (35 %), augmentation de leur anxiété (36 %), éventuels effets adverses des examens invasifs (32 %) ou opposition à une IMG (15 %). Ces réponses des femmes de la société hollandaise ne sont pas extrapolables à tous les pays. Elles montrent néanmoins la nécessité d'une information de qualité, si celle-ci est bien donnée, le choix des familles est respectable (Mennie et coll.,

1993 ; van den Berg et coll., 2005a et b). Une autre étude récente montre que si 86 % des nouvelles mères américaines adhèrent aux différents programmes de dépistage néonatal afin de prévenir ou réduire la sévérité d'une maladie, il n'y en a plus que 65 % qui sont favorables au dépistage si celui-ci est effectué dans un objectif de planification familiale future. Un tiers de ces femmes pensent que d'être porteur d'une anomalie génétique serait assimilé à une discrimination (Quinlivan et Suriadi, 2006). Dans un contexte de DAN systématique, l'acceptation des tests de dépistage ne signifie pas nécessairement que les femmes enceintes ont pris une décision libre et informée, car elles ne connaissent souvent pas les implications de ce type de test de dépistage. Dans certains journaux médico-sociologiques, les tests prénatals sont parfois considérés comme une hyper-médicalisation de la grossesse, avec le risque de « généticisation » des maladies et d'imposer à la femme une trop grande « responsabilité de la qualité de la progéniture » (Evers-Kiebooms, 2003).

Le recours au DPN est très différent d'un pays à l'autre, selon la perception de la maladie par la population et les professionnels, les attitudes vis-à-vis de l'IMG, avec une valeur prédictive significative pour le facteur « pratique religieuse » (Evers-Kiebooms, 2003). De plus l'opinion, tant des professionnels que de la population, évolue rapidement avec les années (Wray et coll., 2005).

Le DAN est entré dans les habitudes avec le triple test et la recherche de la clarté nucale pour le calcul du taux de risque de trisomie 21 (Fuchs et Peipert, 2005 ; Malone et coll., 2005 ; Palomaki 2005a et b ; Wright et Bradbury, 2005 ; Reddy et Mennuti, 2006). La meilleure stratégie est recherchée afin d'avoir un taux de faux-positifs le plus faible possible ; ces faux-positifs induisent la réalisation de gestes invasifs (amniocentèse) sur un calcul de risque a priori élevé alors que le caryotype fœtal se révélera normal (Centini et coll., 2005 ; Cuckle et coll., 2005).

La question du DAN va continuer à se poser dans le futur avec les possibilités techniques permettant le dépistage dans des situations particulières comme par exemple pour un couple consanguin (Bennett et coll., 1999), pour un risque familial de cancer (Trepanier et coll., 2004) et pour beaucoup d'autres maladies : maladie de Fabry (Bennett et coll., 2002), thalassémie (Leung et coll., 2004), adrénoleucodystrophie liée à l'X (Wang et coll., 2005), syndrome de retard mental avec X-Fragile (McIntosh et coll., 2000 ; Aymé, 2003b ; Musci et Caughey, 2005 ; Sherman et coll., 2005), syndrome de Rett (Amir et coll., 2005). C'est également le cas pour la mucoviscidose (Langfelder-Schwind et coll., 2005).

### Exemple de la mucoviscidose

Un DPN est organisé pour les couples qui ont déjà un enfant atteint de mucoviscidose ou chez qui une anomalie fœtale a été repérée par échographie

(Scotet et coll., 2002). Un DPN fiable est désormais réalisable par un test portant sur les cellules fœtales présentes dans le sang maternel ; ce test est aussi efficace que la biopsie des villosités chorales pour le DPN de la mucoviscidose (Saker et coll., 2006). Le DPN et le diagnostic échographique ont un impact de santé publique avec une diminution théorique de l'incidence de la maladie à la naissance. C'est ce qui a été observé en Bretagne sur une période de 14 ans avec une diminution de l'incidence de 30,5 % de la mucoviscidose avec le DPN (Scotet et coll., 2003). Mais il n'est pas certain que ce résultat se confirme, car il faut de nombreuses années d'observation pour évaluer l'impact d'une telle stratégie sur l'incidence d'une maladie, et par ailleurs le comportement des couples change. Par exemple, il y a eu un nombre important de naissances d'enfants atteints en Bretagne en 2005 alors que le dépistage néonatal de la mucoviscidose (DNM) a débuté en 1989. Grâce à ce DNM, des couples savent dès leur premier enfant malade qu'ils sont hétérozygotes au gène *CFTR* et peuvent ainsi éviter d'avoir un autre enfant atteint. Néanmoins, le libre choix des couples fait que certains n'hésitent pas à avoir plusieurs enfants atteints et refusent un diagnostic prénatal, compte tenu de l'amélioration de l'espérance de vie des patients.

Un dépistage génétique peut être proposé à toute famille qui a une histoire de mucoviscidose et pas uniquement aux parents d'enfant atteint : c'est ce qu'on appelle un dépistage en cascade (Roberts et coll., 2003).

La perception des professionnels sur le dépistage des porteurs du gène *CFTR* a évolué depuis sa découverte en 1989. Au début des années 1990, l'*American Society of Human Genetics* réservait le dépistage uniquement aux personnes ayant une histoire familiale de mucoviscidose. En 1997, le *US National Institutes of Health* (NIH) recommandait la recherche du gène *CFTR* chez tous les couples ayant une histoire familiale de mucoviscidose et attendant un enfant ou planifiant une grossesse (NIH, 1997). En 1998, une seconde conférence de consensus du NIH revenant sur ses recommandations soulignait que c'était prématuré de généraliser un DPN chez tous les couples ayant une histoire familiale de mucoviscidose et le *Centers for Disease Control and prevention* (CDC) recommandait de faire des études pilotes. En 2001, l'*American College of Medical Genetics* (ACMG), l'*American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG) et le *National Human Genome Research Institute* (NHGRI) recommandaient conjointement le dépistage des porteurs chez tous les couples qui désirent le savoir en préconceptionnel ou en prénatal (ACOG et ACMG, 2001 ; Balinsky et Zhu, 2004 ; Watson et coll., 2004). On peut rappeler également que le CDC a pris nettement position en faveur du dépistage néonatal (DNN) en 2004 (CDC, 2004).

Conjointement à ces évolutions, des programmes d'éducation sont recommandés compte tenu du faible niveau de connaissance du public sur la mucoviscidose (NIH, 1997). Quatre vingt trois pour cent de la population américaine demandent un test avant d'avoir un enfant. La réalisation de

tests de dépistage prénatal (DPN) est variable dans les études (de 50 à 78 %) selon la façon dont sont présentés le programme, le niveau d'éducation et le point de vue vis-à-vis de l'avortement (NIH, 1997).

La généralisation d'un DAN de mucoviscidose ne peut se faire sans une information éclairée et l'assentiment de la population (Stuhrmann et coll., 2000). Une étude menée auprès d'un groupe d'adultes testés pour détecter s'ils étaient porteurs asymptomatiques de la mucoviscidose (DAN), montre le rôle joué par le DAN dans le planning d'une grossesse et le recours au DPN en cas de grossesse à risque génétique. Si ces adultes étaient informés avant le mariage de la présence d'un risque de 25 % d'avoir un enfant atteint, 42 % décideraient d'avoir une grossesse avec DPN et 32 % décideraient de ne pas avoir d'enfant. S'ils étaient seulement informés du risque au début de la grossesse, 84 % feraient appel au diagnostic (Denayer et coll., 1997). Dans l'État de Victoria en Australie, 67 % des couples ayant déjà eu un enfant atteint font appel au DPN pour une grossesse ultérieure (Sawyer et coll., 1998).

En 2004, une équipe de Poitiers a soumis au Comité consultatif national d'éthique (CCNE) un projet d'étude pilote concernant le dépistage de la mutation F508 du gène *CFTR* (mutation la plus fréquemment rencontrée dans la mucoviscidose), chez la mère en début du deuxième trimestre de la grossesse. Le protocole proposait de coupler le DPN de la mucoviscidose à celui de la trisomie 21 lors de la réalisation du triple test. Le CCNE a émis un avis défavorable à cette proposition compte tenu des incertitudes sur les résultats (CCNE, 2004). En effet, la mutation F508 ne couvre qu'environ 70 % des gènes *CFTR* dans la population française (variable selon les régions). Limiter la recherche à cette seule mutation exclurait donc près de 30 % de porteurs. Cela diminuerait le nombre mais n'empêcherait pas totalement la naissance d'enfants atteints de mucoviscidose (dans l'hypothèse où les couples demanderaient une IMG, ce qui est loin d'être systématique). Il y aurait donc toujours des malades avec le risque que les investissements pour ce DAN se fassent au détriment des malades et de la recherche. De plus, en l'absence de corrélations clinico-génétiques parfaites (Braun et coll., 2005), on ne peut affirmer avec certitude quelle sera l'évolution de la maladie, d'autant que la qualité et l'espérance de vie des malades ne cessent de s'améliorer. La persistance d'une proportion faible mais irréductible de mutations non détectées par les tests moléculaires plus l'impossibilité de prédire avec certitude la situation de l'enfant à naître à partir de son génotype rendent vide de sens le concept même d'« éradication » de la maladie (CCNE, 2004). Enfin, le CCNE souligne le retentissement psychosocial d'une telle démarche, qui comporte plusieurs étapes anxiogènes, depuis la proposition de dépistage jusqu'à l'annonce du résultat. Le premier test sanguin effectué chez la mère se fait déjà à un stade avancé de la grossesse, entre 14 et 17 semaines d'aménorrhée (SA). Si le test est positif, celui-ci est ensuite proposé au père. L'annonce du résultat paternel et du risque pour le fœtus

nécessitera alors une ponction trophoblastique qui comporte son risque propre avec des lésions du fœtus, sain ou non, conduisant à l'IMG. Ce n'est donc qu'à 18-21 SA que la femme informée pourra, après une longue période d'incertitude et d'inquiétude, demander, le cas échéant, une IMG (CCNE, 2004).

Cependant, cette question se reposera car les aspects techniques seront certainement résolus dans l'avenir. Par exemple, la détection de toutes les mutations du gène *CFTR*, irréaliste en coût et en temps actuellement, deviendra possible à moindre coût dans les prochaines années. On pourra alors détecter presque tous les hétérozygotes au gène *CFTR*. Cependant, toutes les mutations *CFTR* n'ayant pas encore été identifiées, il naîtra toujours des enfants atteints de mucoviscidose, ce qui obligera à maintenir un DNN. Celui-ci aura un coût élevé par enfant dépisté, puisqu'il y aura moins de naissances d'enfants atteints (Vintzileos et coll., 1998).

Il existe aujourd'hui des kits détectant 40 mutations *CFTR* (McGinniss et coll., 2005 ; Amos et coll., 2006) et plusieurs pays proposent la recherche prénatale soit de la seule mutation F508, soit des mutations les plus fréquentes, mais avec des kits spécifiques adaptés aux populations concernées (Monaghan et coll., 2004 ; Rohlf et coll., 2004 ; Strom, 2004 ; Sugarman et coll., 2004 ; Schrijver et coll., 2005). Plusieurs études montrent un rapport coût-efficacité en faveur d'un dépistage généralisé en prénatal (NIH, 1997 ; Rowley et coll., 1998 ; Vintzileos et coll., 1998 ; Balinsky et Zhu, 2004). On ne peut pas fonder une stratégie sur l'aspect économique, la dimension éthique mérite d'être soulignée. De la même manière se pose la question du dépistage des hétérozygotes dans la population générale en préconceptionnel. Une erreur est souvent faite concernant l'utilisation du terme d'eugénisme relatif à l'avortement d'un fœtus porteur d'un génotype cause de mucoviscidose (maladie autosomique récessive). Pour le généticien, il s'agit de dysgénisme c'est-à-dire d'une augmentation du nombre des allèles délétères. Le diagnostic prénatal contribue en effet à remplacer un fœtus atteint par un enfant normal dans un tiers des cas et par un enfant hétérozygote dans deux tiers des cas. Il crée donc un léger avantage des hétérozygotes d'où le dysgénisme. En revanche pour les maladies dominantes, le diagnostic prénatal peut être considéré comme eugénique puisqu'il diminue la fréquence du gène délétère.

## Diagnostic préimplantatoire

Le diagnostic préimplantatoire (DPI) est une méthode de DPN qui s'est développée ces dernières années pour les couples présentant un risque d'avoir un enfant atteint d'une maladie génétique. Cela implique la détection du défaut génétique avant que l'embryon ne s'implante, donc à un stade



ultra-précoce après la fécondation, généralement en faisant appel aux méthodes de fécondation *in vitro* (FIV), au stade de 6 à 8 cellules, avec prélèvement d'une ou deux cellules, trois jours après la fécondation. L'étude du matériel génétique doit être rapide (par technique d'hybridation *in situ* en fluorescence ou FISH pour les anomalies chromosomiques, ou par technique de *Polymerase Chain Reaction* ou PCR pour les pathologies moléculaires) afin de permettre le transfert des embryons sains dans l'utérus dans les plus brefs délais, généralement au matin du quatrième jour (Testart, 2001 ; Vekemans et coll., 2003). Le DPI est différent du DPN classique, il n'a pas pour but d'identifier la présence d'une caractéristique génétique dans un embryon, comme le fait le DPN. Appliqué de manière simultanée à une population d'embryons, le DPI permet de désigner ceux porteurs de caractéristiques nécessaires à leur sélection. Le DPI est donc sélectif (retenir le « meilleur ») plutôt que prédictif (établir la connaissance d'un état) (Testart, 2001 ; Briard, 2002).

Le principal avantage du DPI est qu'il évite une IMG, après biopsie de trophoblaste ou amniocentèse, toujours douloureusement ressentie par les couples et surtout la mère. Il va donc concerner les couples à risque de transmettre une maladie génétique, qui ont déjà un enfant atteint, qui connaissent bien les conséquences de la maladie et qui ne souhaitent pas recourir au DPN classique pour différentes raisons (Vekemans et coll., 2003) :

- opposition morale ou religieuse à l'IMG ;
- expérience douloureuse d'IMG répétées après DPN ;
- diagnostic de sexe dans le cas où un diagnostic précis de maladie génétique liée à l'X n'est pas encore possible ; on pratiquera alors un transfert des seuls embryons féminins.

Le DPI peut s'appliquer également aux couples ayant une hypofertilité justifiant en soi une FIV, et chez lesquels un risque génétique a été identifié (infertilité par mosaïcisme gonadique, translocation chromosomique, maladie monogénique...). L'objectif est alors d'améliorer l'efficacité de la FIV en augmentant le taux d'implantation (on sélectionne avant le transfert les embryons les plus aptes à s'implanter) et en réduisant le nombre de fausses couches précoces dues à des anomalies chromosomiques. Techniquement possible, ce type de DPI est effectué par quelques équipes étrangères (Verlinsky et coll., 2005a).

En France, il est interdit de réaliser un diagnostic génétique préimplantatoire chez les couples infertiles à bas risque de transmission d'anomalies génétiques ou chromosomiques.

Pour l'instant, le coût, la lourdeur et les contraintes de la technique imposent des indications strictes et un nombre limité de centres de DPI, mais les problèmes techniques se résoudront au fil des années et de plus en plus de possibilités seront offertes aux couples (Kuliev et Verlinsky, 2005). Par exemple, les « biopuces » seront capables de reconnaître de très nombreuses

configurations de l'ADN dans une seule cellule. Actuellement, du fait de la lourdeur de la technique, des couples ont des grossesses spontanées après avoir eu un DPI (Flis-Treves et coll., 2003 et 2005). Les facteurs limitants seront alors les aspects éthiques et légaux (Lohmann, 2003 ; Klipstein, 2005). Par exemple, le DPI soulève le problème de la manipulation d'embryons humains avant l'implantation et de la distinction entre les différents stades du développement de l'être humain (embryon de 8 semaines et fœtus de 20 semaines) avec l'acceptabilité ou non d'une IMG. Par ailleurs, l'embryon sélectionné peut n'être qu'un donneur de cellules génétiquement compatibles pour sauver un frère ou une sœur aînée. En 2001, a été réalisé un premier DPI combinant le diagnostic d'une affection héréditaire grave (maladie de Fanconi) à un typage HLA des embryons, à l'origine de la naissance d'un enfant sain, HLA-compatible avec sa sœur malade (Verlinsky et coll., 2001). Le concept de « bébé médicament ou bébé donneur » était donc né (Steffann et coll., 2005) et d'autres équipes étrangères ont réalisé ce type de DPI (Fiorentino et coll., 2004, 2005 et 2005a ; van de Velde et coll., 2004). La loi française, qui cantonnait l'application du DPI au diagnostic d'affections génétiques, lorsque la ou les anomalies avaient été préalablement identifiées chez au moins l'un des parents, a été modifiée en 2004 : il est maintenant possible de recourir au DPI pour procéder à une sélection d'embryons en vue de faire naître un enfant qui, en plus d'être indemne de l'affection génétique affectant son frère ou sa sœur, présente des caractéristiques d'HLA compatibles avec ces derniers. Cette indication reste soumise cependant à l'autorisation de l'Agence de biomédecine (Steffann et coll., 2005). En revanche, cette indication en dehors d'un risque de transmission d'une maladie génétique reste aujourd'hui interdite en France. Ceci a déjà été fait à l'étranger pour des enfants atteints de leucémie aiguë lymphoblastique et d'une anémie de Blackfan-Diamond, et dont l'état de santé nécessitait une greffe de moelle (Verlinsky et coll., 2004). Là encore, les aspects éthiques prévaudront (Adams, 2003 ; Edwards, 2004 ; Baetens et coll., 2005 ; Robertson, 2003 et 2005). Le CCNE s'est prononcé sur cette question en juillet 2002 et a conclu que « tout être humain devait être considéré comme une fin en soi, et non comme un moyen » (Steffann et coll., 2005).

Les premiers DPI en France datent de 2000 et se partageaient entre les pathologies chromosomiques et les pathologies moléculaires (mucoviscidose, myotonie de Steinert, amyotrophie spinale, myopathies de Duchenne et de Becker, déficit en OCT) (Vekemans et coll., 2003 ; Burlet et coll., 2005 ; Frydman et coll., 2005 ; Malcov et coll., 2005). Depuis, la liste des maladies détectées s'est élargie : diverses anomalies chromosomiques (Scriven, 2005), pathologie mitochondriale (NARP syndrome) (Gigarel et coll., 2005), bêta-thalassémie (Monni et coll., 2004 ; van de Velde et coll., 2004), maladie de Niemann-Pick (Hellani et coll., 2004), drépanocytose, déficit immunitaire combiné sévère autosomique récessif (Steffann et coll., 2005),

syndrome d'Angelman (Girardet et coll., 2005), maladie de Canavan (Yaron et coll., 2005), adrénoleucodystrophie, syndrome X-fragile, syndrome de Marfan (Verlinsky et coll., 2005b), neurofibromatose de type I (Spits et coll., 2005).

Ira-t-on dans l'avenir vers une véritable médecine prédictive avec des indications pour pathologies bénignes, ou pathologies à révélation tardive, ou identification de gènes prédisposant à telle ou telle pathologie (cancer du sein par exemple...), voire choix du sexe pour convenance personnelle (Bahadur, 2005 ; Ogilvie et coll., 2005) ? Pour les pathologies autosomiques dominantes, d'expression variable et à manifestation tardive, des couples peuvent être tentés de recourir au DPI pour ne pas transmettre la maladie à leur enfant et rompre ainsi la chaîne. Dans une famille de maladie de Huntington par exemple, des personnes à risque de développer la maladie ne souhaitent pas connaître leur statut génétique ; désirant néanmoins donner naissance à un enfant indemne, elles pourraient recourir au DPI en laissant aux médecins le soin de transférer les seuls embryons non exposés, tout en leur laissant ignorer leur statut (Briard, 2002). Cette demande est actuellement irrecevable légalement en France, mais elle se reposera inmanquablement dans l'avenir.

Autre problème éthique soulevé par le DPI : pourquoi ne pas transférer des homozygotes sains plutôt que des hétérozygotes si l'on a le choix ? Sournoisement, s'insinue l'idée que mieux vaut transférer des embryons indemnes de la mutation, et rejeter les porteurs sains de la mutation. Accepter de telles demandes ou prendre soi-même de telles décisions conduit à sélectionner des embryons selon leur patrimoine génétique : sous le prétexte d'éviter la naissance d'un enfant voué à un handicap lourd, incurable il s'agit de favoriser la naissance d'enfants non porteurs de gènes délétères (Briard, 2002 ; *The Lancet*, 2004). On passerait alors de l'intérêt sélectif individuel à la notion de sélection collective d'une généalogie.

Testart et Sèle (cité par Testart, 2001) ont proposé un garde-fou, au moins à moyen terme, qui serait un engagement des professionnels pour que le DPI reste un DPN précoce et qu'il ne devienne pas un moyen eugénique de sélectionner le « meilleur » enfant potentiel, à partir d'une batterie de tests génétiques appliqués aux embryons.

Les limites du DPI doivent être bien posées (PGDIS, 2004), en essayant d'anticiper au mieux les progrès technologiques et en imaginant que ceux-ci ne seront pas des facteurs limitants (Shahine et Caughey, 2005). Les contraintes techniques sont actuellement un frein à l'extension du DPI mais si la libéralisation de ses indications se fait, malgré les problèmes éthiques que cela pose, il serait alors plus logique de proposer un diagnostic préconceptionnel de repérage d'hétérozygotes pour certaines pathologies (bêta-thalassémies, maladie de Tay-Sachs).

## Dépistage des maladies génétiques en population générale ou le dépistage préconceptionnel (DPC)

De nombreuses maladies génétiques sont techniquement dépistables en population générale, néanmoins, il n'y a actuellement aucun programme de dépistage qui soit commun à tous les pays européens en dehors du DNN historique (PCU, hypothyroïdie congénitale ou HC). Plusieurs stratégies sont possibles, selon la finalité du dépistage (Aymé, 2003b). Si la finalité est l'identification des couples à risque pour leur permettre de faire des choix éclairés en matière de reproduction, on peut dépister les individus hétérozygotes atteignant l'âge de la reproduction, ou les couples envisageant une grossesse, ou encore les femmes enceintes à risque. Si la finalité est la mise en œuvre précoce de mesure de prévention ou de traitement, le dépistage doit se faire en phase présymptomatique et c'est la justification du DNN (Aymé, 2003a). À partir de ce DNN, on détecte les couples parentaux à haut risque qui pourront recourir au DPN lors d'une autre grossesse. Il permet également de faire un dépistage familial en cascade à partir du nouveau-né dépisté. En 2003, quatre pays européens avaient un programme de dépistage des hétérozygotes pour les hémoglobinoses en période préconceptionnelle et prénatale. Plusieurs pays ont des programmes expérimentaux de dépistage de l'hypercholestérolémie familiale, de l'X fragile, de la néphrose congénitale, de la céréoïde lipofuscinose, de la maladie de Sandhoff, de l'amyotrophie spinale infantile, de l'hémochromatose, de la mucoviscidose, du facteur V Leiden (Andersson et coll., 2002 ; Aymé, 2003a ; Grody, 2003). La liste ne fera que s'allonger avec les années, par exemple récemment l'adrénoleucodystrophie liée à l'X en Chine (Wang et coll., 2005).

Un des premiers exemples de dépistage de masse d'une maladie génétique a été celui des bêta-thalassémies en Sardaigne qui a débuté en 1977. En 1988, le bilan de ce programme de dépistage (dépistage des hétérozygotes chez les adultes jeunes, les couples en âge de procréer et les femmes enceintes en début de grossesse) montrait que le dépistage des hétérozygotes avait concerné 11 % de la population totale et que sur les 664 fœtus homozygotes conçus pendant cette période, 91,5 % avaient été diagnostiqués en prénatal et les grossesses interrompues. L'adhésion des femmes et des couples à ce dépistage a été forte. En contrepartie s'exprime une perte de fœtus sains (4,2 %). En quinze ans, la prévalence de la thalassémie a diminué de 90 %. Les raisons de ce succès sont liées en grande partie au fait que cette maladie était connue de tous à cause de sa prévalence élevée (12 % des sardes sont hétérozygotes, un couple sur 60 est à risque et un nouveau-né sur 250 est atteint) et que toute la population se sentait concernée (Aymé, 2003a). Le résultat est identique à Chypre (Strom, 2004). L'Inde a également en projet ce dépistage (Ravindran et coll., 2005).

C'est la même adhésion pour le dépistage de la maladie de Tay-Sachs par les juifs ashkénazes chez lesquels la prévalence de la maladie est importante

(Gason et coll., 2003 ; Warren et coll., 2005). Outre la recherche de 4 mutations pour la maladie de Tay-Sachs, d'autres recherches ont été recommandées par l'ACOG et/ou l'ACMG (ACOG, 2005a) : recherche de 4 mutations pour la maladie de Canavan, recherche spécifique de certaines mutations de la mucoviscidose (E285A, A305E, Y213X) qui identifie 98 % des porteurs du gène *CFTR* dans cette population. D'autres dépistages peuvent être effectués, malgré l'absence de recommandations, telles la maladie de Gaucher (4 mutations), le syndrome de Bloom (1 mutation), la dysautonomie familiale (1 mutation), l'anémie de Fanconi (1 mutation), la maladie de Niemann-Pick (4 mutations), la mucopolysaccharidose de type IV (2 mutations), l'HCS atypique, le syndrome de l'X fragile (Grody, 2003 ; Strom, 2004 ; McConkie-Rosell et coll., 2005).

Pour la mucoviscidose, les réserves concernant un DAN systématique ont été précédemment décrites (CCNE, 2004). Ces réserves s'appliquent également pour un DPC. Cependant, une fois les aspects techniques résolus (détection de toutes les mutations *CFTR*, établissement d'une corrélation génotype-phénotype plus fiable...), il s'agit plutôt d'un problème éthique et de société, pour lequel l'aspect économique ne doit pas être seul pris en compte. Il est évident qu'en l'absence de traitement radical, le coût de prise en charge d'un patient atteint de mucoviscidose, qui va vivre maintenant plusieurs décennies, sera toujours plus élevé qu'un dépistage d'hétérozygotes avec comme objectif l'éradication de la maladie (Morris et Oppenheimer, 1995 ; Wildhagen et coll., 1998 ; Verheij et coll., 1999 ; Seror, 2003). Néanmoins ce concept d'éradication est utopique et naîtront toujours des enfants atteints de mucoviscidose. Un test de dépistage ne peut avoir la même valeur de certitude qu'un test de diagnostic et tout programme de dépistage néonatal ou prénatal inclut des faux négatifs, même si leur nombre est faible (Kwon et Farrell, 2000). Par ailleurs, il y aura toujours des couples qui n'accepteront pas une IMG : la discordance entre les intentions vis-à-vis du DPN ou d'un DPC et vis-à-vis d'une IMG pour la même anomalie a été décrite par plusieurs auteurs, aussi bien en population générale que parmi les couples ayant un enfant atteint (Evers-Kiebooms, 2003). On peut craindre à l'avenir que les sujets nés atteints de la maladie, ayant échappé au dépistage systématique ou l'ayant refusé, ne soient l'objet d'une stigmatisation sociale accrue. On peut même penser que des enfants malades pourraient considérer comme une grande violence le fait que leur naissance soit désormais perçue comme inappropriée (CCNE, 2004).

Le dépistage des hétérozygotes pour la mucoviscidose a été réalisé dans plusieurs groupes culturels (Asch et coll., 1998 ; Wildhagen et coll., 1998 ; Strom, 2004) et dans différents pays à plus ou moins grande échelle (Écosse, Pays-Bas) (Brock, 1996 ; Clausen et coll., 1996 ; Aymé 2003b). Tout le monde n'adhère pas à ce type de programme (Poppelaars et coll., 2003). Ce sont surtout les femmes enceintes qui expriment un intérêt certain pour le test de dépistage, les femmes non enceintes et les apparentés de malades sont

moins nombreux à accepter le test, même si celui-ci est délivré gratuitement (Cunningham et Marshall, 1998 ; Rowley et coll., 1998 ; Vintzileos et coll., 1998). Dans les études écossaise (Brock, 1996) et hollandaise (Clausen et coll., 1996), 80 % des couples ont adhéré à ce programme de dépistage. Ce type de dépistage a permis de diminuer de moitié le nombre de naissances d'enfants atteints de mucoviscidose (Cunningham et Marshall, 1998). L'adhésion des familles est fonction du niveau de connaissances de la maladie et des tests que présente le professionnel qui est en charge d'expliquer le principe du DPC (Morgan et coll., 2004 et 2005). Le coût d'un tel programme dépend du type de professionnel (médecin généraliste ou spécialiste) qui fait cet entretien et du temps consacré aux familles pour leur

aura des pressions de toute part pour que cela se fasse. L'*Human Genetics Commission* (HGC) britannique estime qu'actuellement on ne peut pas porter un jugement sur cette perspective et elle réévaluera sa position dans cinq ans (HGC, 2005).

Initialement réservés au diagnostic de quelques affections pour lesquelles leur utilité médicale est admise, les tests génétiques s'ouvrent à d'autres usages moins consensuels : diagnostic présymptomatique de pathologies héréditaires incurables, identification de gènes de susceptibilité à des maladies multifactorielles, DAN, DPI... Certains cherchent même une réponse génétique à des comportements sociaux (Campbell et Ross, 2004). Face à une offre croissante, des régulations sont absolument nécessaires (Inserm, 2003). Dès 1994, la loi dite de bioéthique en France a fixé les conditions de prescription et de réalisation des tests génétiques avec le décret d'application du 23 juin 2000 en précisant les principaux éléments de bonne pratique de ces tests.

Un groupe d'experts de la commission européenne a édicté en 2004, 25 recommandations sur les implications éthiques, juridiques et sociales des tests génétiques appliqués au DPN et DPI. Parmi celles-ci, la recommandation 8 précise que :

- « des mesures devraient être établies pour veiller à ce que les tests soient probants... le test hautement prédictif et les mesures de suivi disponibles en matière d'interventions de soins de santé (sont inclus les choix périnataux) ;
- la pertinence de la condition génétique faisant l'objet du dépistage devrait être validée et régulièrement évaluée dans le cadre du contexte de santé publique ;
- un environnement médical, permettant la fourniture d'informations avant le test et des conseils pertinents après le test, devrait être mis en place avant de proposer un tel dépistage ;
- des programmes pilotes devraient être réalisés avant l'introduction généralisée du dépistage ;
- la dimension économique des programmes de dépistage envisagés devrait être soigneusement prise en compte. »

La recommandation 9 insiste sur l'encadrement de la délivrance de l'information sur les tests génétiques, avant leur réalisation et lors du rendu du résultat, et ce avec un personnel qualifié.

La recommandation 18 déclare entre autres que « pour les maladies rares et graves, pour lesquelles un traitement est disponible, les États membres devraient lancer, à titre de priorité, un dépistage néonatal universel. »

Cette absolue nécessité d'une information pertinente est soulignée par tous. L'Organisation mondiale de la santé (OMS) le soulignait en 1998, de même que le libre choix des individus et familles quant à leur refus ou acceptation du test de dépistage génétique, selon leur désir et leurs convictions morales.

Par ailleurs, les enfants ne devraient subir ces tests que pour profiter de meilleurs soins médicaux (OMS, 1998).

La Société canadienne de pédiatrie a émis également ses recommandations en 2003 :

« Dans toutes les situations où le dépistage génétique d'enfants en santé est envisagé, les parents devraient être informés des risques psychologiques et sociaux potentiels associés au dépistage... le meilleur intérêt de l'enfant devrait constituer la principale considération... un *counseling* pertinent et la participation de services génétiques devraient être implantés. Les bénéfices médicaux à court terme devraient orienter le dépistage génétique. Celui-ci convient pour confirmer un diagnostic chez un enfant symptomatique afin d'assurer une surveillance médicale pertinente, une prophylaxie ou un traitement chez un enfant vulnérable à une pathologie génétique qui se manifesterait pendant l'enfance. Dans le cas de pathologies génétiques se révélant à l'âge adulte (dépistage de susceptibilité ou dépistage prédictif), les tests devraient être reportés jusqu'à ce que l'enfant soit apte à décider s'il désire obtenir l'information. Pour ce qui est de connaître le statut de porteur de maladies qui auront seulement des conséquences sur le choix en matière de reproduction, les tests de dépistage devraient être déconseillés chez les enfants, jusqu'à ce qu'ils soient en mesure de participer entièrement à la décision de subir les tests. Une demande de dépistage génétique présentée par un adolescent bien informé en pleine possession de ses facultés afin de faire des choix en matière de reproduction devrait être évaluée et s'accompagner d'un *counseling* pertinent. C'est à l'adolescent que devrait revenir la décision d'inclure ou non la famille dans le processus décisionnel. Dans les cas exceptionnels où les parents insistent pour que le dépistage génétique d'enfants en santé soit effectué même si l'enfant n'en retire aucun bénéfice d'ordre médical ou autre, le médecin n'est pas tenu d'effectuer des tests qui ne sont pas dans le meilleur intérêt de l'enfant. Dans des situations exceptionnelles, l'absence de dépistage peut occasionner plus de dommage que le dépistage. Une demande d'avis éthique ou juridique peut alors être judicieuse. Les nourrissons et les enfants candidats à l'adoption ne devraient pas subir de dépistage génétique lorsqu'ils n'en retirent aucun bénéfice médical à court terme. »

## BIBLIOGRAPHIE

ADAMS KE. Ethical considerations of applications of preimplantation genetic diagnosis in the United States. *Med Law* 2003, 22 : 489-494

AKSOY S. Antenatal screening and its possible meaning from unborn baby's perspective. *BMC Med Ethics* 2001, 2 : E3

ALDERSON P. Down's syndrome: cost, quality and value of life. *Soc Sci Med* 2001, 53 : 627-638



ALDERSON P, ARO AR, DRAGONAS T, ETTORRE E, HEMMINKI E, et coll. Prenatal screening and genetics. *Eur J Public Health* 2001, **11** : 231-233

AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNAECOLOGISTS, AMERICAN COLLEGE OF MEDICAL GENETICS. Preconception and prenatal carrier screening for cystic fibrosis. *Clinical and laboratory guidelines*. ACOG, ACMG, Washington, 2001

AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNAECOLOGISTS. ACOG Committee on Genetics. ACOG committee opinion. Number 318, October 2005. Screening for Tay-Sachs disease. *Obstet Gynecol* 2005a, **106** : 893-894

AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNAECOLOGISTS. ACOG Committee Opinion 325: Update on carrier screening for cystic fibrosis. *Obstet Gynecol* 2005b, **106** : 1465-1468

AMIR RE, SUTTON VR, VAN DEN VEYVER IB. Newborn screening and prenatal diagnosis for Rett syndrome: implications for therapy. *J Child Neurol* 2005, **20** : 779-783

AMOS JA, BRIDGE-COOK P, PONEK V, JARVIS MR. A universal array-based multiplexed test for cystic fibrosis carrier screening. *Expert Rev Mol Diagn* 2006, **6** : 15-22

ANDERSSON HC, KROUSEL-WOOD MA, JACKSON KE, RICE J, LUBIN IM. Medical genetic test reporting for cystic fibrosis ( $\Delta F$  508) and factor V Leiden in North American laboratories. *Genet Med* 2002, **4** : 324-327

ASCH DA, HERSHEY JC, DEKAY ML, PAULY MV, PATTON JP, et coll. Carrier screening for cystic fibrosis: costs and clinical outcomes. *Med Decis Making* 1998, **18** : 202-212

AYMÉ S. Introduction. Position du problème. In : Diagnostic prénatal : pratiques et enjeux. Questions en Santé publique. DOMMERMUES M, AYMÉ S, JANIAUD P, SEROR V (eds). Éditions Inserm, Paris, 2003a : 5-11

AYMÉ S. Dépistage des maladies génétiques en population générale. In : Diagnostic prénatal : pratiques et enjeux. Questions en Santé publique. DOMMERMUES M, AYMÉ S, JANIAUD P, SEROR V (eds). Éditions Inserm, Paris, 2003b : 264-271

AYMÉ S. Facteurs liés à la diffusion du dépistage prénatal de la trisomie 21. In : Diagnostic prénatal : pratiques et enjeux. Questions en Santé publique. DOMMERMUES M, AYMÉ S, JANIAUD P, SEROR V (eds). Éditions Inserm, Paris 2003c : 277-282

BAETENS P, VAN DE VELDE H, CAMUS M, PENNINGG G, VAN STEIRTEGHEM A, et coll. HLA-matched embryos selected for siblings requiring haematopoietic stem cell transplantation: a psychosocial perspective. *Reprod Biomed Online* 2005, **10** : 154-163

BAHADUR G. Concerns of sex selection and regulation in the report on Human Reproductive Technologies and the Law. *Reprod Biomed Online* 2005, **11** : 13-14

BALINSKY W, ZHU CW. Pediatric cystic fibrosis: evaluating costs and genetic testing. *J Pediatr Health Care* 2004, **18** : 30-34

BENNETT RL, HUDGINS L, SMITH CO, MOTULSKY AG. Inconsistencies in genetic counseling and screening for consanguineous couples and their offspring: the need for practice guidelines. *Genet Med* 1999, **1** : 286-292

BENNETT RL, HART KA, O'ROURKE E, BARRANGER JA, JOHNSON J, et coll. Fabry disease in genetic counselling practice : recommendations of the National Society of Genetic Counselors. *J Genet Couns* 2002, **11** : 121-146

BOTKIN JR. Prenatal diagnosis and the selection of children. *Fla State Univ Law Rev* 2003, **30** : 265-293

BOYLE MP. Nonclassic cystic fibrosis and CFTR-related diseases. *Curr Opin Pulm Med* 2003, **9** : 498-503

BRAUN AT, FARRELL PM, FÉREC C, AUDREZET MP, LAXOVA A, et coll. Cystic fibrosis mutations and genotype-pulmonary phenotype analysis. *J Cyst Fibros* on line 2005 nov 2

BRENNER C, COHEN J. The genetic revolution in artificial reproduction : a view of the future. *Human Reprod* 2000, **15** (Suppl S) : 111-116

BRIARD ML. Le diagnostic préimplantatoire génétique : problèmes éthiques et futur. *Arch Pediatr* 2002, **9** (Suppl 2) : 68-69

BROCK DJ. Prenatal screening for cystic fibrosis. A 5 years' experience reviewed. *Lancet* 1996, **347** : 148-150

BURLET P, FRYDMAN N, GIGAREL N, BONNEFONT JP, KERBRAT V, et coll. Improved single-cell protocol for preimplantation genetic diagnosis of spinal muscular atrophy. *Fertil Steril* 2005, **84** : 734-739

CAMPBELL E, ROSS LF. Attitudes of healthcare professionals and parents regarding genetic testing for violent traits in childhood. *J Med Ethics* 2004, **30** : 580-586

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, GROSSE SD, BOYLE CA, BOTKIN JR, COMEAU AM, et coll. Newborn screening for cystic fibrosis : evaluation of benefits and risks and recommendations for state newborn screening programs. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2004, **53** (RR-13) : 1-37

CENTINI G, ROSIGNOLI L, SCARINCI R, FALDINI E, MORRA C, et coll. Re-evaluation of risk for Down syndrome by means of the combined test in pregnant women of 35 years or more. *Prenat Diagn* 2005, **25** : 133-136

CHIM SSC, TONG YK, CHIU RWK, LAU TK, LEUNG TN, et coll. Detection of the placental epigenetic signature of the maspin gene in maternal age. *Proc Natl Acad Sci* 2005, **102** : 14753-14758

CLAUSEN H, BRANDT NJ, SCHWARTZ M, SKOVBY F. Psychological impact of carrier screening for cystic fibrosis among pregnant women. *Eur J Hum Genet* 1996, **4** : 120-123

CLAUSTRES M. Le contrôle de qualité en biologie moléculaire. *Adsp* 2001, **34** : 30-32

COMITÉ CONSULTATIF NATIONAL D'ÉTHIQUE (CCNE) POUR LES SCIENCES DE LA VIE ET DE LA SANTÉ. Le dépistage prénatal généralisé de la mucoviscidose. *Cahiers du CCNE* 2004, **40** : 3-16

COMMISSION EUROPÉENNE. EUR 21120. 25 recommandations sur les implications éthiques, juridiques et sociales des tests génétiques. Luxembourg : Office des publications officielles des Communautés européennes, 2004 : 24 p

CUCKLE H, BENN P, WRIGHT D. Down syndrome screening in the first and/or second trimester: model predicted performance using meta-analysis parameters. *Semin Perinatol* 2005, **29** : 252-257

CUNNIFF C, THE COMMITTEE ON GENETICS. Prenatal screening and diagnosis for paediatricians. *Paediatrics* 2004, **114** : 889-894

CUNNINGHAM S, MARSHALL T. Influence of five years of antenatal screening on the paediatric cystic fibrosis population in one region. *Arch Dis Child* 1998, **78** : 345-348

DENAYER L, WELKENHUYSEN M, EVERS-KIEBOOMS G, CASSIMAN JJ, VAN DEN BERGHE H. Risk perception after CF carrier testing and impact of the test result on reproductive decision making. *Am J Med Genet* 1997, **69** : 422-428

DEQUEKER E, CASSIMAN JJ. Genetic testing and quality control in diagnostic laboratories. *Nat Genet* 2000, **25** : 259-260

DEQUEKER E, CUPPENS H, DODGE J, ESTIVILL X, GOOSSENS M, et coll. Recommendations for quality improvement in genetic testing for cystic fibrosis European concerted action on cystic fibrosis. *Eur J Hum Genet* 2000, **8** : S2-S24

DOMMERMUES M, AYMÉ S, JANIAUD P, SEROR V. Diagnostic prénatal : pratiques et enjeux. In : Questions en Santé publique. Éditions Inserm, 2003 : 574p

DOMMERMUES M, LYONNET S. Dépistage des maladies génétiques sur signes échographiques. In : Diagnostic prénatal : pratiques et enjeux. Questions en Santé publique. DOMMERMUES M, AYMÉ S, JANIAUD P, SEROR V (eds). Éditions Inserm, Paris, 2003 : 5-11

DORMANDY E, MARTEAU TM. Uptake of a prenatal screening test : the role of healthcare professionals' attitudes towards the test. *Prenat Diagn* 2004, **24** : 864-868

EDWARDS RG. Ethics of PGD: thoughts on the consequences of typing HLA in embryos. *Reprod Biomed Online* 2004, **9** : 222-224

ELIMIAN A, DEMSKY M, FIGUEROA R, OGBURN P, SPITZER AR, QUIRK JG. The influence of genetic counselors on the acceptance of mid-trimester amniocentesis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2005, **17** : 219-221

EVERS-KIEBOOMS G. Demande sociale en matière de dépistage et de diagnostic prénatal. In : Diagnostic prénatal : pratiques et enjeux. Questions en Santé publique. DOMMERMUES M, AYMÉ S, JANIAUD P, SEROR V (eds). Éditions Inserm, Paris, 2003 : 12-17

FIORENTINO F, BIRICIK A, KARADAYI H, BERKIL H, KARLIKAYA G, et coll. Development and clinical application of a strategy for preimplantation genetic diagnosis of single gene disorders combined with HLA matching. *Mol Hum Reprod* 2004, **10** : 445-460

FIORENTINO F, BIRICIK A, NUCCITELLI A, DE PALMA R, KAHRAMAN S, et coll. Strategies and clinical outcome of 250 cycles of Preimplantation Genetic Diagnosis for single gene disorders. *Hum Reprod* disponible en ligne le 25 Novembre 2005

FIORENTINO F, KAHRAMAN S, KARADAYI H, BIRICIK A, SERTYEL S, et coll. Short tandem repeats haplotyping of the HLA region in preimplantation HLA matching. *Eur J Hum Genet* 2005a, **13** : 953-958

FLIS-TREVES M, ACHOUR-FRYDMAN N, KERBRAT V, MUNNICH A, VEKEMANS M, FRYDMAN R. Le diagnostic préimplantatoire et ses effets psychologiques. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2003, **32** : 127-131

FLIS-TREVES M, FRYDMAN N, FRYDMAN R, KERBRAT V, MUNNICH A, VEKEMANS M. Diagnostic préimplantatoire génétique et grossesses spontanées : un événement inattendu. *Gynecol Obstet Fertil* 2005, **33** : 235-238

FRYDMAN N, ROMANA S, RAY P, HAMAMAH S, TACHDJIAN G, et coll. L'expérience parisienne du diagnostic préimplantatoire : évaluation après les premières naissances. *Ann Endocrinol (Paris)* 2005, **66** : 294-301

FUCHS KM, PEIPERT JF. First trimester Down syndrome screening: public health implications. *Semin Perinatol* 2005, **29** : 267-271

GASON AA, SHEFFIELD E, BANKIER A, AITKEN MA, METCALFE S, et coll. Evaluation of a Tay-Sachs disease screening program. *Clin Genet* 2003, **63** : 386-392

GIGAREL N, RAY PF, BURLET P, FRYDMAN N, ROYER G, et coll. Single cell quantification of the 8993T>G NARP mitochondrial DNA mutation by fluorescent PCR. *Mol Genet Metab* 2005, **84** : 289-292

GIRARDET A, MONCLA A, HAMAMAH S, CLAUSTRES MCG 66 19 002 74 65 14 54 40 13 10 07 14 02 0

KLIPSTEIN S. Preimplantation genetic diagnosis: technological promise and ethical perils. *Fertil Steril* 2005, **83** : 1347-1353

KRABCHI K, GADJI M, SAMASSEKOU O, GREGOIRE MC, FOREST JC, DROUIN R. Quantification of fetal nucleated cells in maternal blood of pregnant women with a male trisomy 21 fetus using molecular cytogenetic techniques. *Prenat Diagn* 2005, **26** : 28-34

KULIEV A, VERLINSKY Y. Preimplantation diagnosis : a realistic option for assisted reproduction and genetic practice. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2005, **17** : 179-183

KWON C, FARRELL PM. The magnitude and challenge of false-negative newborn screening test results. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000, **154** : 714-718

LANGFELDER-SCHWIND E, KLOZA E, SUGARMAN E, PETTERSEN B, BROWN T, et coll. Cystic fibrosis prenatal screening in genetic counseling practice: recommendations of the National Society of Genetic Counselors. *J Genet Couns* 2005, **14** : 1-15

LEUNG KY, LEE CP, TANG MH, LAU ET, NG LK, et coll. Cost-effectiveness of prenatal screening for thalassaemia in Hong Kong. *Prenat Diagn* 2004, **24** : 899-907

LOHMANN G. On the relation between moral, legal and evaluative justifications of pre-implantation genetic diagnosis (PGD). *Ethical Perspect* 2003, **10** : 196-203

MALCOV M, BEN-YOSEF D, SCHWARTZ T, MEY-RAZ N, AZEM F, et coll. Preimplantation genetic diagnosis (PGD) for Duchenne muscular dystrophy (DMD) by triplex-nested PCR. *Prenat Diagn* 2005, **25** : 1200-1205

MALONE FD, CANICK JA, BALL RH, NYBERG DA, COMSTOCK CH, et coll. First- and Second-Trimester Evaluation of Risk (FASTER) Research Consortium. First-trimester or second-trimester screening, or both, for Down's syndrome. *N Engl J Med* 2005, **353** : 2001-2011

MASSIE RJ, DELATYCKI MB, BANKIER A. Screening couples for cystic fibrosis carrier status : why are we waiting ? *Med J Aust* 2005, **183** : 501-502

MCCONKIE-ROSELL A, FINUCANE B, CRONISTER A, ABRAMS L, BENNETT RL, PETTERSEN BJ. Genetic counseling for fragile x syndrome: updated recommendations of the national society of genetic counselors. *J Genet Couns* 2005, **14** : 249-270

MCGINNISS MJ, CHEN C, REDMAN JB, BULLER A, QUAN F, et coll. Extensive Sequencing of the CFTR gene: lessons learned from the first 157 patient samples. *Hum Genet* 2005, **28** : 1-8

MCINTOSH N, GANE L, MCCONKIE-ROSELL A, BENNETT R. Genetic counseling for fragile X syndrome: recommendations of the National Society of Genetic Counselors. *J Genet Couns* 2000, **9** : 303-325

MENNIE ME, GILFILLAN A, COMPTON ME, LISTON WA, BROCK DJ. Prenatal cystic fibrosis carrier screening : factors in a woman's decision to decline testing. *Prenat Diagn* 1993, **13** : 807-814

METCALFE S, SEIPOLT M, AITKEN M, FLOURIS A. Educating general practitioners about prenatal testing: approaches and challenges. *Prenat Diagn* 2005, **25** : 592-601

MONAGHAN KG, BLUHM D, PHILLIPS M, FELDMAN GL. Preconception and prenatal cystic fibrosis carrier screening of African Americans reveals unanticipated frequencies for specific mutations. *Genet Med* 2004, **6** : 141-144

MONNI G, CAU G, USAI V, PERRA G, LAI R, et coll. Preimplantation genetic diagnosis for beta-thalassaemia: the Sardinian experience. *Prenat Diagn* 2004, **24** : 949-954

MORGAN MA, DRISCOLL DA, MENNUTI MT, SCHULKIN J. Practice patterns of obstetrician-gynecologists regarding preconception and prenatal screening for cystic fibrosis. *Genet Med* 2004, **6** : 450-455

MORGAN MA, DRISCOLL DA, ZINBERG S, SCHULKIN J, MENNUTI MT. Impact of self-reported familiarity with guidelines for cystic fibrosis carrier screening. *Obstet Gynecol* 2005, **105** : 1355-1361

MORRIS JK, OPPENHEIMER PM. Cost comparison of different methods of screening for cystic fibrosis. *J Med Screen* 1995, **2** : 22-27

MUSCI TJ, CAUGHEY AB. Cost-effectiveness analysis of prenatal population-based fragile X carrier screening. *Am J Obstet Gynecol* 2005, **192** : 1905-1912

NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH (NIH). Genetic testing for cystic fibrosis. NIH Consensus Development Conference Statement on genetic testing for cystic fibrosis. NIH Consens Statement Online 1997 Apr 14-16, **15** : 1-37 et *Arch Intern Med* 1999, **159** : 1529-1539

OGILVIE CM, BRAUDE PR, SCRIVEN PN. Preimplantation genetic diagnosis--an overview. *J Histochem Cytochem* 2005, **53** : 255-260

ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ (OMS). Proposed international guidelines on ethical issues in medical genetics and genetic services. Genève: Organisation mondiale de la santé, 1998, [www.who.int/ncd/hgn/hgnethic.htm](http://www.who.int/ncd/hgn/hgnethic.htm)

PALOMAKI GE, BRADLEY LA, MCDOWELL GA, DOWN SYNDROME WORKING GROUP AND ACMG LABORATORY QUALITY ASSURANCE COMMITTEE. Technical standards and guidelines: prenatal screening for Down syndrome. ACMG Standards and Guidelines. *Genet Med* 2005a, **7** : 344-354

PALOMAKI GE, KLOZA EM, HADDOW JE, WILLIAMS J, KNIGHT GJ. Patient and health professional acceptance of integrated serum screening for Down syndrome. *Semin Perinatol* 2005b, **29** : 247-251

POPPELAARS FAM, VAN DER WAL G, BRASPENNING JCC, CORNEL MC, HENNEMAN L, et coll. Possibilities and barriers in the implementation of a preconceptional screening programme for cystic fibrosis carriers: a focus group study. *Public Health* 2003, **117** : 396-403

PREIMPLANTATION GENETIC DIAGNOSIS INTERNATIONAL SOCIETY. The Preimplantation Genetic Diagnosis International Society (PGDIS): Guidelines for good practice in PGD. *Reprod Biomed Online* 2004, **9** : 430-434

QUINLIVAN JA, SURIADI C. Attitudes of new mothers towards genetics and newborn screening. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 2006, **27** : 67-72

RAVINDRAN MS, PATEL ZM, KHATKHATAY MI, DANDEKAR SP. Beta-thalassaemia carrier detection by ELISA: a simple screening strategy for developing countries. *J Clin Lab Anal* 2005, **19** : 22-25

REDDY UM, MENNUTI MT. Incorporating first-trimester Down syndrome studies into prenatal screening: executive summary of the National Institute of Child Health and Human Development workshop. *Obstet Gynecol* 2006, **107** : 167-173

RITCHIE K, BRADBURY I, SLATTERY J, WRIGHT D, IQBAL K, PENNEY G. Economic modelling of antenatal screening and ultrasound scanning programmes for identification of fetal abnormalities. *BJOG* 2005, **112** : 866-874

ROBERTS T, SCHWARZ MJ, KERR-LIDDELL R, HINKS JL, SUPER M. Cascade carrier-testing in cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev* 2003, **4** : 293-298

ROBERTSON JA. Extending preimplantation genetic diagnosis : the ethical debate. Ethical issues in new uses of preimplantation genetic diagnosis. *Hum Reprod* 2003, **18** : 465-471

ROBERTSON JA. Ethics and the future of preimplantation genetic diagnosis. *Reprod Biomed Online* 2005, **10** (Suppl 1) : 97-101

ROHLFS EM, WEINBLATT VJ, TREAT KJ, SUGARMAN EA. Analysis of 3208 cystic fibrosis prenatal diagnoses: impact of carrier screening guidelines on distribution of indications for CFTR mutation and IVS-8 poly(T) analyses. *Genet Med* 2004, **6** : 400-404

ROOP WE. Not in my womb : compelled prenatal genetic testing. *Hastings Const Law Q* 2000, **27** : 397-421

ROWLEY PT, LOADER S, KAPLAN RM. Prenatal screening for cystic fibrosis carriers: an economic evaluation. *Am J Hum Genet* 1998, **63** : 1160-1174

RYAN M, DIACK J, WATSON V, SMITH N. Rapid prenatal diagnostic testing for Down syndrome only or longer wait for full karyotype: the views of pregnant women. *Prenat Diagn* 2005, **25** : 1206-1211

SAKER A, BENACHI A, BONNEFONT JP, MUNNICH A, DUMEZ Y, et coll. Genetic characterisation of circulating fetal cells allows non-invasive prenatal diagnosis of cystic fibrosis. *Prenat Diagn* 2006, DOI: 10.1002/pd.1524

SANDELOWSKI M, BARROSO J. The travesty of choosing after positive prenatal diagnosis. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 2005, **34** : 307-318

SAWYER S, COOK M, GLAZNER J, OLSEN MI, MCMURRAY NE. Parental reproductive decision making following neonatal screening: perceived severity of CF. *Pediatr Pulmonol* 1998, **28** (Suppl 17) : 294

SCHRIJVER I, RAMALINGAM S, SANKARAN R, SWANSON S, DUNLOP CL, et coll. Diagnostic testing by CFTR gene mutation analysis in a large group of Hispanics: novel mutations and assessment of a population-specific mutation spectrum. *J Mol Diagn* 2005, **7** : 289-299

SCOTET V, DE BRAEKELEER M, AUDREZET MP, QUERE I, MERCIER B, et coll. Prenatal detection of cystic fibrosis by ultrasonography: a retrospective study of more than 346 000 pregnancies. *J Med Genet* 2002, **39** : 443-448

SCOTET V, AUDREZET MP, ROUSSEY M, RAULT G, BLAYAU M, et coll. Impact of public health strategies on the birth prevalence of cystic fibrosis in Brittany, France. *Hum Genet* 2003, **113** : 280-285

SCRIVEN PN. Preimplantation genetic diagnosis for an insertional translocation. *Hum Reprod* 2005, **20** : 1746

SEROR V. Analyse économique du dépistage et du diagnostic prénatal. In : Diagnostic prénatal : pratiques et enjeux. Questions en Santé publique. DOMMARGUES M, AYME S, JANIAUD P, SEROR V (eds). Éditions Inserm, Paris, 2003 : 283-319

SHAHINE LK, CAUGHEY AB. Preimplantation genetic diagnosis: the earliest form of prenatal diagnosis. *Gynecol Obstet Invest* 2005, **60** : 39-46

SHANNON TA. Prenatal genetic testing. The potential loss of human dignity will demand a consistent ethical response from Catholic health care. *Health Prog* 2001, **82** : 33-35

SHERMAN S, PLETCHER BA, DRISCOLL DA. Fragile X syndrom: diagnostic and carrier testing. *Genet Med* 2005, **7** : 584-587

SINGER E, CORNING AD, ANTONUCCI T. Attitudes toward genetic testing and fetal diagnosis, 1990-1996. *J Health Soc Behav* 1999, **40** : 429-445

SINSHEIMER JS, PALMER CGS, WOODWARD A. Detecting genotype combinations that increase risk for disease: the maternal-fetal genotype incompatibility test. *Genet Epidemiol* 2003, **24** : 1-13

SOCIÉTÉ CANADIENNE DE PÉDIATRIE. Des directives sur le dépistage génétique des enfants en santé. *Paediatr Child Health* 2003, **8** : 48-52

SPITS C, DE RYCKE M, VAN RANST N, JORIS H, VERPOEST W, et coll. Preimplantation genetic diagnosis for neurofibromatosis type 1. *Mol Hum Reprod* 2005, **11** : 381-387

STEFFANN J, FRYDMAN N, BURLET P, GIGAREL N, FEYEREISEN E, et coll. Le diagnostic préimplantatoire couple au typage HLA : l'expérience parisienne. *Gynecol Obstet Fertil* 2005, **33** : 824-827

STROM CM. Population-based carrier screening and prenatal diagnosis. *Med Lab Obs* 2004, **36** : 12-17

STUHRMANN M, GRAF N, DÖRK T, SCHMIDTKE J. Mutation screening for prenatal and presymptomatic diagnosis: cystic fibrosis and haemochromatosis. *Eur J Pediatr* 2000, **159** : S186-S191

SUGARMAN EA, ROHLFS EM, SILVERMAN LM, ALLITTO BA. CFTR mutation distribution among U.S. Hispanic and African American individuals: evaluation in cystic fibrosis patient and carrier screening populations. *Genet Med* 2004, **6** : 392-399

TERRENOIRE G. Dimension éthique du diagnostic prénatal. In : Diagnostic prénatal : pratiques et enjeux. Questions en Santé publique. DOMMARGUES M, AYME S, JANIAUD P, SEROR V (eds). Éditions Inserm, Paris, 2003 : 519-540

TESTART J. Médecine prédictive : l'exemple du diagnostic génétique préimplantatoire. *Adsp* 2001, **34** : 64-65



THE LANCET. Preimplantation genetic diagnosis--for or against humanity? *Lancet* 2004, **364** : 1729-1730

THEOLOGY AND ETHICS DEPARTMENT, CATHOLIC HEALTH ASSOCIATION. Genetics testing and prenatal diagnosis. *Health Prog* 2003, **84** : 18-20

TREPANIER A, AHRENS M, MCKINNON W, PETERS J, STOPFER J, et coll. Genetic cancer risk assessment and counseling: recommendations of the National Society of Genetic Counselors. *J Genet Couns* 2004, **13** : 83-114

TURNER GM. Carrier testing for cystic fibrosis. *Med J Aust* 1998, **168** : 375-386

VAN DE VELDE H, GEORGIO I, DE RYCKE M, SCHOTS R, SERMON K, et coll. Novel universal approach for preimplantation genetic diagnosis of beta-thalassemia in combination with HLA matching of embryos. *Hum Reprod* 2004, **9** : 700-708

VAN DEN BERG M, TIMMERMANS DR, KLEINVELD JH, GARCIA E, VAN VUGT JM, VAN DER WAL G. Accepting or declining the offer of prenatal screening for congenital defects: test uptake and women's reasons. *Prenat Diagn* 2005a, **25** : 84-90

VAN DEN BERG M, TIMMERMANS DR, TEN KATE LP, VAN VUGT JM, VAN DER WAL G. Are pregnant women making informed choices about prenatal screening? *Genet Med* 2005b, **7** : 332-338

VEKEMANS M, FRYDMAN R, MUNNICH A. Diagnostic pré-implantatoire. In : Diagnostic prénatal : pratiques et enjeux. Questions en Santé publique. DOMMERMUES M, AYME S, JANIAUD P, SEROR V (ed). Éditions Inserm, Paris, 2003 : 51-57

VERHEIJ JB, WILDHAGEN MF, HOFSTRA RM, PALS G, HABBEMA JD, TEN KATE LP. Preconceptional screening of couples for carriers of cystic fibrosis: a prospective evaluation of effects, costs and savings for different mutation detection methods. *Community Genet* 1999, **2** : 74-81

VERLINSKY Y, RECHITSKY S, SCHOOLCRAFT W, STROM C, KULIEV A. Preimplantation diagnosis for Fanconi anemia combined with HLA matching. *JAMA* 2001, **285** : 3130-3133

VERLINSKY Y, RECHITSKY S, SHARAPOVA T, MORRIS R, TARANISSI M, KULIEV A. Preimplantation HLA testing. *JAMA* 2004, **291** : 2079-2085

VERLINSKY Y, TUR-KASPA I, CIESLAK J, BERNAL A, MORRIS R, et coll. Preimplantation testing for chromosomal disorders improves reproductive outcome of poor-prognosis patients. *Reprod Biomed Online* 2005a, **11** : 219-225

VERLINSKY Y, STRELCHENKO N, KUKHARENKO V, RECHITSKY S, VERLINSKY O, et coll. Human embryonic stem cell lines with genetic disorders. *Reprod Biomed Online* 2005b, **10** : 105-110

VINTZILEOS AM, ANANTH CV, SMULIAN JC, FISHER AJ, DAY-SALVATORE D, BEAZOGLU T. A cost effectiveness analysis of prenatal carrier screening for cystic fibrosis. *Obstet Gynecol* 1998, **91** : 529-534

WANG AH, BAO XH, XIONG H, PAN H, WU Y, et coll. Screening for carrier and prenatal diagnosis of X-linked adrenoleukodystrophy. *Zhonghua Er Ke Za Zhi* 2005, **43** : 345-349

WARREN E, ANDERSON R, PROOS AL,