

## DETECTION DES ANOMALIES GENETIQUES CHEZ LES DONNEURS DE GAMETES :

### SYSTEMATIQUEMENT ? NON !

Pr P. CALVAS<sup>1</sup> & L. MONTEIL<sup>1,2</sup>

La définition d'une politique de prévention de « risques génétiques » chez les enfants nés d'un don de gamètes est hétérogène et surtout sujette à controverse dans les différents pays et chez les différents acteurs du réseau de soins spécifique. Le débat est de proche en proche alimenté par des rapports décrivant la naissance d'enfants issus de l'Assistance Médicale à la Procréation (AMP) souffrant de maladies génétiques. Bon nombre des auteurs en déduisent immédiatement le besoin de mettre en place des politiques systématiques de prévention en détectant la présence de mutations chez les donneurs et donneuses de gamètes. Ces réactions, hâtives, se fondent surtout sur le caractère spectaculaire de l'annonce et, usent de l'émotion naturelle provoquée par la naissance d'enfants malades que nul ne souhaite. Cependant, les positions prises apparaissent bien souvent inappropriées à la mise en place d'une politique raisonnée de minimisation des risques. Ces positions excessives sont inadaptées en termes de santé publique car elles négligent voire s'opposent aux principes fondamentaux encadrant le don de gamète et le conseil génétique en Europe. Nous souhaitons ici, très brièvement, considérer quelques points qui n'incitent pas à généraliser la détection systématique des anomalies génétiques chez les donneurs de gamètes ni à exclure du don ceux qui en seraient porteurs.

#### **AMP et génétique sont indissociables**

L'AMP est destinée à compenser l'infertilité de couples jeunes, en bonne santé dans des conditions qui sont communément admises et définies.

Alternativement, elle permet d'éviter par le don la survenue d'une maladie génétique ou d'accéder à un diagnostic préimplantatoire. De plus En France et dans d'autres pays européens, on considère, que la lutte contre l'infécondité est un des moyens d'accroître la fertilité et de contrecarrer les effets économiques du vieillissement de la population.

Un des premiers points à considérer est donc la détermination précise et efficace des causes d'altération de la fertilité. Il se trouve ainsi que des causes génétiques, en nombre croissant, ont été mises en évidence chez les sujets infertiles et que leur existence ne permet pas d'ignorer le besoin d'une enquête génétique au sein des couples concernés. Les plus anciennement connues de ces anomalies ont amené très tôt à leur détection systématique avant toute prise en charge thérapeutique en particulier s'agissant des anomalies chromosomiques. Par ailleurs, la mise en évidence d'infertilités masculines par azoospermie excrétoire liées à des mutations hétérozygotes composites récessives du gène *CFTR* aboutit à une proposition de recherche d'anomalies hétérozygotes du même gène chez les conjointes en vue de réduire le risque de mucoviscidose chez les enfants conçus lors de l'utilisation des gamètes du couple dont l'homme présente une absence bilatérale des canaux déférents. La mise en évidence de causes génétiques à l'hypofertilité féminine, comme une prémutation du gène *FMR1* responsable du risque de transmission d'un retard mental potentiellement sévère, impose de délivrer à tous les apparentés concernés le conseil génétique adapté et de choisir, en conséquence, le traitement le plus approprié.

L'enquête génétique s'est ainsi immiscée puis est devenue indispensable aux procédures d'AMP.

Néanmoins, rien *a priori* n'aurait du concerner les donneurs de gamètes.

De toute évidence, ceux-ci sont des sujets sains et, toute procédure de sélection d'un don de gamète contrôle ce point par un examen et une enquête cliniques incluant l'histoire familiale à la recherche de maladies génétiques avérées ou suspectées.

Plusieurs cas de transmission de maladies récessives fréquentes ont été rapportés concernant par exemple l'amyotrophie spinale infantile et la mucoviscidose. Ces issues sont dramatiques. Il est effectivement possible d'en minimiser l'incidence en pratiquant un dépistage systématique chez tous les donneurs et donneuses de gamètes même quand ils n'ont pas d'antécédents familiaux. Néanmoins, pour certains cas, les circonstances de leur survenue n'étaient pas aussi fortuites et inattendues que les titres des articles le laissaient croire et les circonstances particulières à fort risque auraient méritées d'être plus précisément analysées. Ainsi lorsque la receveuse du don était elle-même atteinte de la maladie et donc homozygote (Fertility & Sterility. 2002 ; 77 :409-11), la recherche de la mutation chez un géniteur, donneur ou conjoint, relevait de la pratique quotidienne du conseil génétique.

### **AMP et génétique une attitude épidémiologique ?**

Un argument, fort, plaidant pour le dépistage est la fréquence de certaines mutations hétérozygotes, responsables de maladies récessives dans la population générale. Les exemples des amyotrophies spinales (1/40-1/50) ou de la mucoviscidose (1/25-1/30) sont démonstratifs. D'autres affections, dont les incidences vont différer selon les populations et les régions, témoignent de la complexité et de la diversité des attitudes à mettre en œuvre.

Un donneur, membre d'un couple ayant eu deux enfants sains verra le risque du couple divisé par deux que les deux membres du couple soient hétérozygotes mais le risque que l'un des conjoints (dont le potentiel donneur) soit hétérozygote ne sera finalement que peu abaissé. Une enquête familiale, exhaustivement menée modulerait encore le risque à la baisse et, c'est la raison pour laquelle celle-ci doit être systématique et menée par une structure de conseil en génétique. La limite de cette enquête réside dans le volume et la précision des données recherchées par le professionnel du conseil génétique et délivrées par le couple concerné. Une telle enquête et selon les mêmes limitations demeure un moyen fiable de détecter les affections dominantes (aux défauts de pénétrance près) pour lesquelles la détection moléculaire chez les donneurs peut être sans intérêt prédictif pour eux et leur descendance,. Les recommandations les plus favorables au dépistage systématique telles celles de *l'American College of Medical Genetics* soulignent bien (*Genet Med* 2013;15(6):482-483) l'autre limite des mutations de novo non prévisibles.

Dans nos pratiques quotidiennes de conseil génétique, les maladies récessives surviennent souvent dans des familles où le risque est inconnu. Une politique orientée de dépistage de certaines affections en raison de leur fréquence pourrait offrir un bénéfice acceptable dans le cas des couples ayant recours à une AMP. Mais, tant qu'elle ne trouverait pas son fondement dans une demande éclairée et ciblée, ni son pendant avec une offre similaire dans la population fertile, cette politique de dépistage pose des problèmes éthiques sur lesquels nous reviendrons.

Ce n'est probablement pas dans l'évaluation d'un risque lié au seul donneur qu'une solution claire pourra être trouvée pour une maladie génétique donnée. Au terme de l'enquête clinique réalisée, notamment avec la consultation de conseil génétique pour chaque partie (donneur et couple receveur) ; un duo (trio) donneur/receveurs possédant un risque inférieur ou égal à celui de la population générale n'ayant pas recours à l'AMP, pourrait satisfaire à une « norme de sécurité » acceptable, immédiatement accessible, et non discriminatoire.

### **PMA et génétique une attitude éthique ?**

La prise de responsabilité des professionnels de l'AMP dans le domaine des risques génétiques doit-elle se distinguer de celle mise en place pour le conseil génétique classique ? Celui-ci repose très solidement sur le caractère non dirigiste de l'information et l'accompagnement empathique de la prise de décision du proposant par les professionnels de la génétique (généticiens et conseillers en génétique). Le recueil du consentement éclairé des patients traduit cette attitude pour les diagnostics prédictif, prénatal et préimplantatoire... A notre connaissance, en Europe, dans le champ d'action commun génétique/AMP, seule la décision de ne pas accepter de mettre en œuvre une AMP quand l'enfant présenterait un risque sérieux de la diminution de sa qualité de vie se distingue des principes généraux de neutralité (*European Journal of Human Genetics* (2013) 21, S1–S21).

Le don de gamètes, en tant qu'acte volontaire, ne peut être soumis à des critères de détection obligatoires pour le risque génétique. Il ne semble pas concevable de contraindre à un examen des caractéristiques génétiques un individu ne souhaitant pas y accéder. Ce serait d'une part contraindre toutes les règles établies dans la pratique de la génétique médicale. D'autre part un effet contre-productif est à craindre, soit du fait de la désaffection des donneurs ne souhaitant pas se prêter au test soit du fait de leur exclusion du fait du résultat. A ce propos, la charge économique de la mise en place d'une telle politique est lourde. Le risque serait alors de multiplier les tests simultanés par les nouvelles techniques de diagnostic à haut-débit, bien moins onéreuses, mais dont la performance risquerait de détecter d'autant plus de variants génétiques et par la même encore diminuer le nombre de donneurs « acceptés ». Quant aux bénéficiaires, ou receveurs du don, leur « recevabilité génétique » suivrait certainement la même pente décroissante. Finalement, d'une part la politique d'accroissement de la fertilité de l'AMP se trouverait sérieusement questionnée, et d'autre part ce dépistage génétique systématique créerait deux catégories d'individus stigmatisées par leurs caractères génétiques.

Nous nous abstenons de considérer une telle tentative en population générale. Cependant, mettre en place un tel programme en amont du don de gamètes revient à sélectionner des personnes normées. Ces normes relèvent d'un souhait de « non-malfaisance » et ne peuvent être, sur ce point, critiquées. Leur caractère obligatoire serait une atteinte au droit de ne pas savoir du donneur. L'information du donneur devrait donc comporter l'ensemble des renseignements délivrés au cours d'une consultation de conseil génétique et ce, pour l'ensemble des maladies recherchées pour lui-même et ses apparentés.

Le respect du don devrait alors également tenir compte de l'autonomie des bénéficiaires. Rejeter un donneur hétérozygote pour une mutation récessive demanderait à ce que la décision de rejet ne soit pas celle du professionnel seul mais aussi celle du couple receveur. Il conviendrait également que la décision de déterminer ou non le statut du ou des membres du couple bénéficiaire ne puisse se faire sans son assentiment ni son souhait d'accepter le don d'un gamète hétérozygote pour une maladie donnée (sauf en cas de « forte probabilité de nuisance pour l'enfant » ?). Il faudrait alors tenir compte du fait que le gamète exempt de toute anomalie pour une maladie donnée ne garantirait en rien l'absence de risque génétique résiduel pour la maladie donnée ou les autres. C'est bien au travers du conseil génétique et du dialogue avec chacun des individus en fonction de chaque situation que se trouvent les solutions emportant une adhésion optimale de tous les partenaires.

Nous ne parlerons pas de l'extension des tests de détection à l'ensemble des régions codantes voire du génome. Cependant, admettons, que l'ouverture de telles pratiques, aujourd'hui sans pertinence clinique, rende urgent, la réflexion sur les pratiques déjà en place. Si l'on admet aujourd'hui sans nuance et si on laisse se banaliser la notion de « reproducteurs acceptables » qu'en sera-t-il bientôt de celle de « reproducteurs labellisés ou autorisés » ?

Le dernier point que nous souhaiterions aborder est celui de l'égalité entre « parents ». Offrir un dépistage génétique systématique, sinon contraindre des couples ayant recours à l'AMP avec don de gamètes à celui-ci, revient à les stigmatiser comme des reproducteurs à risque. Soit on considère les - ou certaines - maladies récessives comme devant être prévenues chez tous les reproducteurs, soit on considère que l'intervention médicale et technique liée à la AMP est la cause de cette précaution. C'est alors l'AMP qu'il faut ouvrir à tous les couples afin qu'aucun ne puisse reprocher cette inégalité de traitement. Nous ne pensons pas que les risques, même minimes, liés à l'AMP ne rendent les professionnels enclins à adopter cette attitude. De même serait-elle récusée par les organismes payeurs du fait des coûts induits

Ainsi à défaut de proposer une méthodologie universelle de prise en charge, démontrée par l'expérience clinique et librement consentie par les professionnels, les donneurs et les couples bénéficiaires, il nous paraît raisonnable de considérer que la détection d'un risque particulier doive rester la règle. Cette détection, aujourd'hui fondée sur l'enquête clinique menée par les médecins d'AMP et les généticiens ou les conseillers en génétique, n'a été qu'exceptionnellement prise en défaut et, en tous cas avec une incidence incomparablement plus basse en AMP avec don de gamètes qu'en procréation non médicalisée. La rigueur des enquêtes génétiques par le dessin de l'arbre généalogique et l'interrogatoire expérimenté des généticiens et conseillers en génétique paraît suffisante à détecter une augmentation des risques. Le dialogue noué entre les professionnels concernés et les candidats au don ou les couples bénéficiaires permet de répondre à l'attente des uns dans leur projet d'enfant et de rationaliser les craintes des autres tout en ménageant des ressources rares et de plus en plus contraintes.

Pour conclure, conservons à chaque enfant, sans lui nuire, « *le droit d'être une surprise intégrale pour ses parents (Hilary Putnam)* ».

1 : Service de Génétique Médicale (Pr P. CALVAS), CHU et Université de Toulouse

2 : Groupe d'activité de Médecine et Biologie de la Reproduction (Dr M. DAUDIN), CECOS Midi-Pyrénées, CHU et Université de Toulouse.