

Jusqu'où faut-il pousser le bilan génétique chez les donneurs et donneuses de gamètes ?

Pr Jean Pierre Siffroi, Commission de Génétique, Fédération Française des CECOS

L'argument qui consiste à dire qu'une grossesse obtenue par don est une grossesse comme les autres doit-il modifier notre position en matière de bilan génétique chez les donneurs et donneuses ? Sachant que les couples qui peuvent concevoir naturellement ne demandent pas d'examen génétiques particuliers, il serait tentant de répondre que la même « insouciance » pourrait être également de mise dans les grossesses après don de gamètes. Si tel devait être le cas, aucun bilan génétique ne serait vraiment justifié chez les personnes donneuses. Nous voyons bien qu'il n'en est rien et que l'intervention d'une équipe médicale dans le processus d'obtention d'une grossesse puis d'un enfant chez un couple infertile vient changer la donne.

L'interrogatoire et l'établissement de l'arbre généalogique d'un donneur ou d'une donneuse viennent remplacer l'information que les couples fertiles peuvent avoir naturellement sur leur propre famille et la connaissance qu'ils peuvent en tirer sur un risque éventuel de transmission d'une maladie génétique. Le fait que les couples receveurs ne connaissent pas les antécédents familiaux d'un(e) donneur(euse) peut être ressenti par certains comme une perte de chance pour leur futur enfant et l'argument est régulièrement utilisé pour demander la levée de l'anonymat. En fait, l'information existe mais elle est détenue par le CECOS dans le dossier de la personne qui a donné ses gamètes. Les CECOS sont donc les garants du fait qu'un donneur ou une donneuse est en bonne santé et ne possède pas, *a priori*, de problème médical dans sa famille qui pourrait faire courir un risque à un enfant, c'est-à-dire de problème lié à l'existence d'une maladie à transmission héréditaire. Il n'est évidemment pas question de revenir sur cette enquête familiale mais on devine déjà les conséquences qu'elle peut parfois avoir.

La seule chose que les membres d'un couple infertile demandent à un CECOS, ce sont des gamètes qui lui permettent de pallier la stérilité de l'un d'eux. Le bilan génétique chez le donneur ou la donneuse doit donc s'attacher à éviter qu'un enfant soit atteint par une maladie génétique du seul fait de l'utilisation de ces gamètes, ce qui sous-entend la notion de « risque direct » pour l'enfant. Celle-ci traduit le fait que la responsabilité des CECOS se limite à l'acte de fournir des gamètes et à ce qui l'entoure. En matière de risque génétique direct, l'interrogatoire du donneur ou de la donneuse cherchera avant tout à éliminer une maladie à transmission autosomique dominante, mais à pénétrance réduite et/ou expressivité variable, et, chez une donneuse, une maladie à transmission récessive liée à l'X. Le seul examen biologique réalisé dans le cadre de ce bilan génétique répond aussi à cette notion de « risque direct » puisque c'est le caryotype sanguin à la recherche d'un remaniement chromosomique équilibré qui pourrait être transmis de façon déséquilibrée à un enfant. Il faut noter que la recherche de prémutation dans le gène *FMR1* chez les donneuses, qui pourtant représente un risque direct pour les enfants, n'est pas demandée en raison de la complexité dans la gestion des résultats et des pathologies associées à ces prémutations, que ce soit pour la donneuse elle-même ou pour les membres de sa famille qu'elle va devoir informer (enfants en bas âge potentiellement atteints, insuffisance ovarienne prématurée et syndrome FXTAS). Pour harmoniser leurs décisions, les CECOS ont adopté une grille qui peut impressionner par le nombre de situations où une exclusion est conseillée. Il faut cependant noter que cette grille rassemble des exemples de pathologies qui, prises une par une, sont quand même assez rares.

La situation se complique évidemment quand il ne s'agit que d'une suspicion de risque génétique lié à l'utilisation des gamètes d'une tierce personne, et c'est malheureusement souvent le cas. Les CECOS, et la Commission de Génétique en particulier, sont alors souvent accusés d'exclure un nombre inacceptable de donneurs et de donneuses. Il est à parier que si un enfant né par don développait par exemple une cardiomyopathie obstructive et que le CECOS n'avait tenu aucun compte des cas de morts subites chez des personnes jeunes dans la famille d'un donneur, les accusations changeraient de sens et qu'il lui serait reproché son irresponsabilité pour ne pas avoir su dépister ce risque avant d'utiliser les gamètes. On voit donc que les CECOS ne peuvent pas faire autrement que de procéder à un interrogatoire minutieux qui, dès que surgit une suspicion de maladie génétique faisant courir un risque aux enfants qui naîtront du don de gamètes, sont plus ou moins obligés d'exclure la personne qui donne.

L'évolution récente montre que le nombre d'exclusions pour motif génétique augmente régulièrement. Les raisons n'en sont pas clairement établies car les enquêtes familiales faites il y a dix ou vingt ans étaient tout aussi précises et « vigilantes » qu'actuellement. Il y a probablement le fait qu'on connaît maintenant mieux l'implication des gènes dans un nombre important de maladies et que, même en l'absence de contexte familial évident, on puisse imaginer un risque pour les enfants. Ceci dit, les progrès en matière de connaissance des gènes impliqués dans ces maladies et surtout les possibilités de rechercher les mutations responsables, laissent une lueur d'espoir puisque nombre de donneurs ou de donneuses qui sont actuellement exclus pourront dans l'avenir être « réintégrés » s'il peut être prouvé qu'ils ne sont pas porteurs d'une mutation dans un des quelques gènes connus pour être impliqués dans la maladie en question. Avec ce type d'examen, le risque résiduel qu'ils soient porteurs d'une anomalie dans un gène non encore connu pourra être considéré comme négligeable.

La concomitance des grossesses obtenues par don de gamètes est un facteur important à prendre en compte pour justifier le bilan fait chez les donneurs et les donneuses. En effet, la naissance d'un enfant atteint par une maladie génétique dans un couple ayant procréé de façon naturelle laisse le temps du diagnostic clinique, de la recherche de la ou des mutations responsables et celui de la réflexion pour organiser la grossesse suivante avec le recours à un diagnostic prénatal, à un diagnostic préimplantatoire voire à un don de gamètes. Les grossesses obtenues par don de sperme peuvent au contraire s'échelonner sur une période de quelques mois ou quelques brèves années ce qui peut aboutir à la situation où un enfant reconnu atteint par une maladie génétique peut avoir des demi-germains du même âge, potentiellement atteints eux aussi, ou encore qu'une ou plusieurs grossesses avec le sperme du même donneur soient en cours. De telles situations ont déjà été décrites. Pour les grossesses obtenues par don d'ovocytes, un tel risque d'effet sériel est peut-être moins grand bien qu'il ne soit pas rare que les ovocytes d'une donneuse soient aussi attribués à plus d'un couple. Tout ceci plaide donc pour que les donneurs et les donneuses à risque de transmettre une pathologie grave soient écartés, même si cette décision vient contrecarrer la gestion des CECOS et même possiblement inquiéter des personnes qui voulaient au départ uniquement donner leurs gamètes et venir en aide à leur prochain.

Le dépistage des mutations responsables de maladies à transmission autosomique récessive pose des problèmes différents mais tout aussi importants. Ces maladies ne pouvant survenir qu'après qu'un enfant ait hérité d'une mutation de chacun des parents, les CECOS ne les ont jamais considérées comme étant la conséquence directe de l'utilisation des gamètes d'un donneur ou d'une donneuse. Au sens strict, c'est vrai puisqu'un des membres du couple receveur « participe » à la maladie au même titre que celui ou celle qui a donné les gamètes mais il faut quand même relever ce que ce

raisonnement a de fallacieux. En effet, c'est quand même l'utilisation des gamètes d'un donneur ou d'une donneuse hétérozygote pour la maladie en question qui est la cause de l'apparition de cette dernière chez un enfant alors même que la personne stérile du couple receveur ne devait très probablement pas être porteuse d'une mutation dans le gène responsable. Ainsi, si ce couple avait pu avoir un enfant naturellement, celui-ci n'aurait sûrement pas été atteint.

Devant cette évidence, la question se pose de savoir si les CECOS ne devraient quand même pas tester les personnes donneuses pour rechercher une hétérozygotie pour les maladies les plus fréquentes. Les différents « guidelines » publiés recommandent cette recherche pour les maladies à forte prévalence dans la population d'origine d'un donneur ou d'une donneuse et c'est d'ailleurs ce que font les CECOS pour les hémoglobinopathies. Cependant, si la recherche d'une hétérozygotie pour la drépanocytose se justifie par la très grande fréquence des hétérozygotes dans certains pays d'Afrique et par le fait que les donneurs ou donneuses seront quasiment toujours attribués à des couples receveurs de même origine ethnique, on peut légitimement se demander ce que signifie une « forte prévalence ». Le seuil de 1/50 personne hétérozygote dans la population générale a souvent été avancé mais rien ne vient vraiment le justifier. La fréquence des hétérozygotes n'est d'ailleurs pas le seul critère à prendre en compte : la taille du gène, le nombre de séquences codantes, l'hétérogénéité génétique sont des éléments tout aussi importants qui peuvent laisser un risque résiduel plus ou moins grand.

Il faut noter également que le fait de trouver une mutation à l'état hétérozygote chez un donneur ou une donneuse peut, à première vue, lui être bénéfique puisque cela lui permettra d'avoir une surveillance adaptée lors des prochaines grossesses par exemple mais aussi que cela va enclencher un devoir d'information de sa part vis-à-vis de sa famille, casser la confidentialité du don et, au final, générer toute une série d'effets collatéraux difficilement maîtrisables. C'est pour toutes ces raisons, et par la volonté de ne pas se laisser entraîner dans des recherches d'hétérozygoties pour un nombre toujours croissant de gènes et qui seraient sans fin, que les CECOS ont toujours refusé de mettre en place ce dépistage systématique, dépistage qu'ils réservent à des situations bien ciblées, c'est-à-dire lorsqu'il existe un antécédent familial chez un apparenté proche.

Pour autant, les CECOS peuvent-ils continuer à ne pas tenir compte des guidelines internationaux et à ignorer le fait que la plupart des couples receveurs, et des médecins qui les prennent en charge, pensent que ce dépistage systématique est réalisé ? Une information claire doit donc être donnée à ces couples pour leur faire comprendre que tel n'est pas le cas. Tout manquement à ce devoir d'information pourrait être considéré *a posteriori* comme une perte de chance en cas de naissance d'un enfant atteint car, pour les maladies à transmission autosomique récessive, le couple aurait pu éviter cette naissance. En effet, ayant compris que pour être malade un enfant devait hériter d'une mutation de chacun des parents, un couple receveur inquiet ou sensibilisé à ce problème des maladies génétiques au sens large pourrait demander à être testé de son côté. Le risque génétique serait couvert de la même manière qu'avec un dépistage chez les donneurs(euses) mais hors de son caractère systématique qui soulève tant de questions. La démarche serait alors beaucoup plus responsable. Il ne s'agit en aucun cas de pousser les couples receveurs à se faire tester sans réfléchir car cela introduirait des différences de traitement incompréhensibles par rapport au discours qui est tenu aux couples pouvant procréer naturellement et à qui on ne conseille jamais de tests génétiques systématiques. Il s'agit seulement de les informer de la position particulière prise par les CECOS en matière de bilan génétique chez les donneurs(euses) et, pour ceux qui estiment que les gamètes qui vont leur être délivrés doivent être un produit biologique « sûr », de leur donner la possibilité d'avoir la même sécurité sanitaire que si les tests génétiques étaient faits chez les donneurs et donneuses.

Ne pas tester les donneurs(euses) sans en informer les couples receveurs, et sans leur laisser le choix de remédier eux-mêmes à une situation qu'ils peuvent trouver anormale, mettrait les CECOS dans une situation indéfendable.

Ce travail d'information prend du temps. Il peut être facilité par la plaquette explicative que la Commission de Génétique a établie mais nécessite quand même un investissement important de la part des médecins des CECOS. Si cette information ne passe pas, le débat continuera, ponctué régulièrement par des naissances d'enfants atteints de mucoviscidose et autres amyotrophies spinales, puisque c'est quand même de cela qu'il s'agit en pratique, jusqu'à ce que le problème soit réglé par des sociétés qui proposeront un séquençage rapide du génome des donneurs(euses) et des receveurs(euses) à la recherche de mutations dans les gènes de maladies mendéliennes. Les outils existent déjà et la pression pour les utiliser ne va faire que croître. En ce sens il reste primordial de favoriser l'information des couples demandeurs de dons de gamètes sur les risques non maîtrisés lors d'une conception avec don de gamètes.