Conseil génétique devant le risque d'une maladie « grave et incurable » de transmission autosomique récessive : Jusqu'où aller (ou ne pas aller) dans l'exploration moléculaire des conjoints d'hétérozygotes ? Propositions du Groupe Ethique de la FFGH

Introduction

Le conseil génétique a pour but d'évaluer la probabilité de survenue d'une maladie chez une personne ou dans la descendance d'un couple et de l'informer sur la nature de la maladie, sur ses conséquences et des possibilités de prévention et de soin. Devant un risque avéré de transmission à la descendance, différents choix procréatifs sont alors exposés de façon non directive : abstention de conception, adoption, don de gamète, accueil d'embryon, diagnostic préimplantatoire (**DPI**), diagnostic prénatal (**DPN**) impliquant alors l'idée de l'interruption médicale de grossesse (IMG) si le fœtus est atteint et **quand il s'agit pour ces deux dernières options d'une maladie grave et incurable au moment du diagnostic.** L'identification des gènes dont les altérations sont à l'origine de plus de 500 maladies génétiques transmises selon le mode autosomique récessif et les capacités formidables de séquençage de l'ADN permettent de plus en plus non seulement de comprendre l'origine de la maladie génétique d'un enfant atteint mais également d'identifier chez un adulte, susceptible d'avoir un projet procréatif, un variant monoallélique d'un gène associé à une maladie grave et incurable (de transmission autosomique récessive) et par là-même d'évaluer le risque de récurrence ou d'émergence de la maladie dans sa famille.

La réflexion du Groupe d'Ethique de la FFGH porte dans cet avis sur la réponse à apporter à un couple s'interrogeant sur le risque d'avoir un enfant atteint quand l'un de ses membres a appris qu'il est porteur à l'état hétérozygote (monoallélique) d'une altération d'un gène associé à une **maladie récessive grave et incurable**. Faut-il proposer une exploration génétique au conjoint en particulier lorsque les deux conjoints ne sont pas apparentés ?

En amont de cette question, la réflexion porte également sur l'information à apporter à une personne dont le test génétique, effectué pour une autre raison médicale, a révélé une hétérozygotie pour une maladie grave et incurable alors qu'il n'y avait pas en première intention d'enjeu de conseil génétique. L'information porterait alors sur le risque d'avoir un enfant atteint et sous-entendrait la proposition d'un test chez le conjoint.

La question des tests préconceptionnels pour un grand nombre de maladies graves et incurables que ce soit en population générale ou en cas de don de gamètes ne sera volontairement pas examinée dans ce texte et fera l'objet d'un texte ultérieur. De la même façon, la réflexion ne portera pas sur le champ des maladies récessives graves pouvant se révéler en post-natal, voire plus tardivement au cours de la vie, et pour lesquelles des actions de prévention ou de traitement sont disponibles.

Il est proposé dans ce texte de préciser pourquoi la question du test des conjoints se pose aujourd'hui avec acuité, d'en examiner les difficultés et limites, de discuter des tensions éthiques mises en jeu et d'émettre des propositions.

Il est à noter que les propositions faites par le Groupe Ethique de la FFGH ne constituent pas des recommandations professionnelles de bonne pratique et ne peuvent être à leur date de publication opposables juridiquement. La FFGH propose qu'elles contribuent à la réflexion de l'Agence de la Biomédecine et de la Haute Autorité de Santé qui ont pour mission de rédiger des recommandations de bonnes pratiques ou de labelliser celles élaborées par des sociétés savantes.

A. Pourquoi le Groupe Ethique de la FFGH pose-t-il aujourd'hui la question des tests génétiques chez les conjoints de sujets hétérozygotes pour une maladie autosomique récessive grave et incurable ?

1- Depuis toujours, les personnes dont un frère, une sœur, un cousin est ou a été atteint d'une maladie grave et incurable s'interrogent sur leur propre risque d'avoir un enfant atteint de la même maladie, que leur conjoint leur soit apparenté ou non, et sur la possibilité de s'en prémunir. Bien que cette question soit ancienne, récurrente et légitime, il n'y a pas aujourd'hui de recommandations nationales, ce qui conduit à une disparité des pratiques. On mettra à part la mucoviscidose et l'amyotrophie spinale dont la fréquence des porteurs est très élevée dans la population générale et dont certaines altérations du gène responsable sont récurrentes, ce qui a conduit – sans qu'il y ait eu de rédaction de bonnes pratiques des tutelles[1] - à des propositions de tests chez les apparentés et leur conjoint si l'apparenté testé est porteur. La disparité des pratiques est majorée par les modalités de financement des tests génétiques inscrits pour leur très grande majorité dans le Référentiel des Actes Innovants Hors Nomenclature (RIHN). Les tests sont facturés à l'établissement du prescripteur par le laboratoire effecteur, le remboursement de l'établissement aujourd'hui à hauteur de 50% intervenant 12 mois plus tard. Il existe ainsi un reste à charge pour l'établissement prescripteur qui est parfois répercuté sur le couple.

2- Les généticiens et les conseillers en génétique sont de plus en plus souvent confrontés à l'information à apporter (ou non) à une personne chez laquelle a été identifiée une altération monoallélique d'un gène associé à une maladie récessive grave et incurable alors même qu'aucun enfant n'est ou n'a été atteint de cette maladie dans la famille (voir § B-2, 3 et 4).

3- L'introduction dans les lois de bioéthique de 2011 et 2021 de la mention « y compris de conseil génétique » à propos de l'information de la parentèle conduit, devant toute altération monoallélique d'une maladie récessive grave et incurable identifiée, à devoir informer les couples concernés sur le risque d'avoir un enfant atteint et à proposer un test génétique chez le conjoint. Si la loi est prescriptrice, les dispositifs réglementaires et les règles de bonne pratique n'ont pas été arrêtés ; les besoins en consultations et en tests ainsi que leur financement n'ont pas été pris en compte.

4- Il y a encore à peine quelques années, la lourdeur de l'exploration moléculaire du conjoint la rendait inenvisageable et condamnait toute proposition de test chez ce dernier. Le séquençage très haut débit (NGS) utilisé maintenant dans les laboratoires de génétique médicale a complètement changé la donne et permet relativement facilement cette exploration, imposant par là-même de répondre à la question posée.

B. Quand la question est-elle posée et par qui ?

1- Cette question est posée par un couple dont l'un des membres se sait porteur d'une altération monoallélique d'un gène responsable de la maladie dont est atteint l'un de ses apparentés à

[1] On notera que si les tests en cascade des apparentés d'un enfant atteint de mucoviscidose sont évoqués dans le rapport de la Haute Autorité de Santé sur le dépistage néonatal, aucune mention n'est faite des tests des altérations du gène *CFTR* chez le conjoint. Rapport Dépistage néonatal systématique de la mucoviscidose en France (has-sante.fr).

la suite d'un test en cascade réalisé souvent dans une perspective de réassurance sans anticiper la question du test du conjoint en cas de test positif. Ces couples, ayant l'expérience de la maladie, s'interrogent alors sur le risque d'avoir un enfant atteint et sont souvent demandeurs de l'analyse du gène responsable chez le conjoint même si le risque est faible. Combien de fois les généticiens ont-ils entendu cette réflexion : « le risque était faible aussi chez mes parents, mon oncle ou ma tante mais ils ont eu un enfant atteint. Chez nous, c'est 100% ! ».

2- La question est posée par le généticien ou le conseiller en génétique lors de l'analyse d'un gène pour lequel les altérations monoalléliques sont associées à un phénotype (risque de cancer par exemple) alors que les altérations bialléliques sont associées à un autre phénotype (maladie grave à révélation pédiatrique par exemple). C'est le cas du gène *BRCA2*, responsable chez les femmes hétérozygotes d'un risque élevé de cancer du sein et de l'ovaire et chez les homozygotes (ou hétérozygotes composites) de la maladie de Fanconi. **Dans ce cas, les hétérozygotes n'ont pas l'expérience de la maladie récessive et pourtant le risque d'avoir un enfant atteint est le même que celui de la situation précédente.** Le généticien s'interroge sur l'information à apporter sur le risque de maladie pour un enfant à naître en cas de projet procréatif et sur la proposition future de tester le conjoint.

3- La question est posée également par le généticien lors d'explorations pangénomiques (exome, WGS) à visée diagnostique ou de recherche devant l'identification d'un ou plusieurs variants monoalléliques pathogènes ou vraisemblablement pathogènes (respectivement classes 5 et 4 de pathogénicité), chacun associé à une maladie grave et incurable chez les porteurs bialléliques. **Comme dans la situation précédente, les hétérozygotes n'ont pas l'expérience de la maladie pour laquelle le généticien s'interroge sur l'information à leur apporter.** A cette difficulté, s'ajoutent le fait que ce n'est pas une mais parfois plusieurs maladies qui peuvent être concernées et qu'il est impossible d'anticiper au moment de l'exploration pangénomique, quelles seront ce ou ces maladies parmi des centaines. Lors d'une telle exploration, ce sont 1 à 10 variants de classe 4 ou 5 de maladies graves et autosomiques récessives qui sont identifiés en moyenne chez un individu[2].

4- Les généticiens et les conseillers en génétique sont de plus en plus souvent confrontés à des personnes hétérozygotes ou à risque élevé de l'être pour un ou plusieurs gènes associés à une ou plusieurs maladies récessives graves et incurables. Cette information a été obtenue lors de tests « préconceptionnels » portant sur plusieurs centaines de gènes réalisés chez elles-mêmes ou chez un apparenté proche dans une démarche « hors des clous », c'est-à-dire en dehors de la réglementation française : à l'étranger lors d'un bilan en vue d'un don de gamètes ou sur internet en Direct to Consumer. Il faut ajouter qu'un certain nombre de ces tests, proposés par des sociétés peu scrupuleuses de la qualité des analyses et qui ne sont pas des laboratoires d'analyse médicale, rendent à « leurs clients » des variants de classe 2 ou 3 (probablement bénins ou de signification inconnue) comme utilisables pour le conseil génétique. **Ces personnes, alors désemparées en raison de l'absence de tout accompagnement, se tournent vers les services de génétique pour obtenir un second avis**

[2] Gambin et al, Secondary findings and carrier test frequencies in a large multiethinc sample. Genome Medicine, 2015. La différence d'estimations du nombre de variant pathogène ou vraisemblablement pathogène chez un individu est liée aux critères de classification (bases de données ClinVar ou HGMD pour la limite basse de l'estimation et algorithmes prédictifs pour la limite haute).

sur leur résultat ainsi qu'un un test pour leur conjoint en cas de projet procréatif. Quelle attention et quelles réponses doit-on leur apporter ?

C. Quelles difficultés, limites et questions éthiques devant l'éventuelle acceptation de l'exploration moléculaire des conjoints d'hétérozygotes ?

Comme mentionné au § A.4, les capacités du séquençage très haut débit rendent techniquement possible le séquençage du gène ou des gènes d'intérêt chez le conjoint et enjoignent ainsi aux professionnels d'examiner la question posée par les couples ou par les généticiens qui ont identifié chez leur patient un ou plusieurs variants pathogènes associés à une maladie grave et incurable.

Si la réponse à la question posée était favorable, quelles seraient les difficultés et limites auxquelles les professionnels de santé, les couples, et notre système de santé – en un mot l'ensemble des parties prenantes - seraient confrontés ? Quelles seraient les questions éthiques soulevées ?

1- Difficultés

a. Les variants de signification incertaine

Le séquençage des parties codantes des gènes et de leurs régions flanquantes identifie pour la plupart des gènes autant de variants de signification incertaine (VSI, classe 3) que de variants pathogènes (VP) ou probablement pathogènes (respectivement classes 5 et 4). Ces variants ne pouvant être en principe utilisés pour le conseil génétique, leur détection lors du test du conjoint constitue une des limites à la réassurance du couple. Afin d'éviter leur détection, on pourrait se limiter à la recherche ciblée de listes de variants de classe 4 ou 5. Mais ces listes seraient en permanence dépassées du fait des efforts de classification par les laboratoires experts et de l'enrichissement de bases de données clinico-biologiques. Ces efforts, nationaux et internationaux ont un rôle majeur dans la qualité des interprétations et l'homogénéité des pratiques.

b. Le risque de faux négatifs

Le séquençage des parties codantes des gènes et des régions juxta-exoniques et la recherche de réarrangements de grande taille que permet maintenant le NGS ne garantissent pas l'absence de VP chez le conjoint testé. Ajoutons les situations rares de mutations gonadiques du conjoint qui peuvent être à l'origine d'un résultat faussement rassurant pour la maladie testée. Il s'agit de limites dont la probabilité de survenue reste faible mais qui devraient néanmoins être mentionnées.

c. Variabilité de l'estimation du risque d'avoir un enfant atteint selon les situations

i. Le risque est élevé en cas de lien de parenté connu ou possible en raison d'une origine ethnique commune ou quand les familles des deux conjoints ont vécu dans une proximité géographique depuis de nombreuses générations et peuvent partager des ancêtres communs, voire quand un allèle est fréquent dans une population donnée.

ii. En absence de lien de parenté, et en dehors des situations particulières évoquées plus haut, le risque est lié à l'estimation de la fréquence des hétérozygotes pour le gène d'intérêt dans la population générale. A titre d'exemple, pour un couple dont un des

membres est porteur d'une altération monoallélique sur un gène d'une maladie récessive donnée et si la fréquence des porteurs dans la population est estimée à 1/250, le risque du couple d'avoir un enfant atteint est de 1/1000 (1 x 1/250 x ¼), en faisant l'hypothèse de la viabilité de tous les fœtus (cf § suivant).

iii. Le risque d'avoir un enfant atteint peut être surestimé si l'on ne prend pas en compte la létalité embryonnaire précoce. Celle-ci peut être appréhendée en examinant pour une maladie donnée le taux de fausses-couches spontanées lorsque les deux conjoints sont porteurs ou encore l'écart entre la fréquence des porteurs dans la population et le nombre d'enfants atteints attendus. A titre d'exemple, s'il est retenu que le gène *BRCA1* est l'un des gènes responsables de la maladie de Fanconi (*FANCS*) en cas de variants pathogènes biallélique, la quasi absence d'enfants atteints indique une létalité fœtale quasi-constante pour les variants pathogènes dont la fréquence dans la population occidentale est de 1/900 et dans la population Ashkenaze de 1/100. De la même façon, il y a moins d'enfants atteints de maladie de Fanconi par VP *BRCA2* (*FANCD1*) qu'attendus et souvent l'un des deux allèles est hypomorphe.

2- <u>Limite de l'acceptabilité du test du conjoint et introduction d'un seuil de risque</u>

L'acceptabilité du test du conjoint par les tutelles (HAS, ABM, ARS) est sur une ligne de crête avec d'un côté **des risques qui apparaissent quantitativement faibles en termes de santé publique mais qualitativement majeurs pour un couple quand un enfant malade est né et que cela aurait pu être évité et de l'autre une augmentation attendue des coûts des analyses et en aval des demandes de DPN et DPI**, coûts liés aux besoins en termes de ressources humaines (conseillers en génétique, généticiens cliniciens, biologistes) et de fonctionnement. Cette ligne de crête a conduit à proposer l'introduction d'un seuil de risque d'avoir un enfant atteint. A l'heure de cet avis, un risque maximal de 1/1000 pourrait être discuté en faisant une analogie avec le seuil de risque actuel de la trisomie 21. L'analogie avec la trisomie 21 ne va pas au-delà du choix d'une valeur seuil commune susceptible d'évoluer tant pour la trisomie 21 que pour les maladies récessives graves et incurables discutées ici.

Ce seuil de risque de 1/1000 conduirait à retenir, lorsque les deux conjoints ne sont pas apparentés, un taux d'hétérozygote pour la maladie concernée dans la population générale de 1/250. En deçà d'un risque de 1/1000, la situation pourrait néanmoins être discutée au cas par cas devant notamment des maladies exceptionnelles mais associées à quelques VP récurrents ou encore en cas de vécu familial particulier.

La fréquence des porteurs dans la population générale pour une maladie donnée n'est pas toujours estimée. C'est rappeler l'importance des études de population de type One Million Genomes ou de bases de données the Genome Aggregation Database (gnomAD) mais aussi des études de l'incidence d'une maladie rare pour en déduire la fréquence des porteurs.

Avec le choix d'un seuil, dont la valeur arbitraire est toujours critiquable, nous sommes dans une situation analogue à celle qui a prévalu lors de la mise en place dans les années soixante-dix par Jean Frézal et Marie-Louise Briard du dépistage néonatal de maladies graves pour lesquelles un traitement était possible (phénylcétonurie, hyperplasie congénitale des surrénales, hypothyroïdie). En effet, ce sont alors affrontés deux points de vue : les tenants de l'exhaustivité (ou de l'absence de seuil) et les

tenants plus réalistes de l'utilisation d'un seuil qui rendait alors possible la mise en place de ce dépistage. C'est le second point de vue qui a été retenu.

3- Questions éthiques soulevées par le test du conjoint

a. L'eugénisme

L'acceptation de test du conjoint pourrait conduire en cas de résultat positif à une demande par les couples de DPN (puis d'IMG[3] si le fœtus est atteint) et DPI alors qu'ils n'ont pas eu un premier enfant atteint. Pourrait-on considérer une telle demande comme une extension inappropriée de l'accès aux DPN et DPI et par là comme une dérive eugéniste ?

Rappelons la **définition de l'eugénisme que donne le CCNE** dans ses nombreux avis sur le sujet et en particulier celui de l'avis 138[4] : **« une démarche étatique coercitive s'inscrivant dans un objectif d'amélioration de l'espèce »** et, citant le philosophe Jean Gayon, l'avis ajoute : « l'on ne saurait reprocher aux parents ni de prendre le risque d'avoir des enfants handicapés, ni les blâmer de vouloir s'en prémunir ». Ainsi, le choix d'un couple d'avoir recours à un DPN suivi, si le fœtus est atteint, d'une IMG ou un DPI ne saurait être qualifié d'eugéniste, que le couple ait eu ou non un premier enfant atteint. Rappelons de plus que déjà des tests chez le conjoint pouvant conduire à un DPN ou DPI si le couple est à risque sont réalisés sur un panel de VP du gène *CFTR* dans le cadre de la mucoviscidose, de l'ordre d'une personne sur trente[5] étant porteuse à l'état hétérozygote dans la population occidentale.

Ainsi, tester le conjoint ne constituerait pas une dérive eugéniste pourvu cependant que les barrières qui permettent de s'en prémunir soient respectées. Celles-ci reposent sur **l'engagement de l'Etat : sur le respect de l'autonomie du couple quant à la décision de DPN puis d'IMG ou de DPI, sur la poursuite des recherches sur les maladies génétiques et sur la prise en charge médico-sociale de l'enfant et plus tard de l'adulte malade.**

b. Droit à l'information de la personne porteuse hétérozygote et des couples et devoir d'information des professionnels ?

Doit-on informer une personne porteuse d'une altération à l'état hétérozygote sur son risque d'avoir un enfant atteint d'une maladie grave et incurable, alors même qu'elle ne s'interroge pas et qu'elle peut au moment de l'identification de l'altération ne pas avoir encore de projet parental ?
A l'inverse, **de quel droit retiendrait-on cette information ?** Un argument en ce sens pourrait-il être la volonté de ne pas inquiéter la personne en estimant que le risque est faible ? De plus, ce risque pourrait être sous-évalué si les conjoints sont apparentés et l'ignorent.
Aujourd'hui, la médecine se conçoit comme un véritable partenariat entre l'équipe médicale et les personnes qui les consultent et implique qu'il n'y ait pas de rétention d'information. Cet état d'esprit a conduit aux modifications législatives dans la Loi de

[3] Après une demande d'lMG jugée recevable par un CPDPN, la décision appartient à la femme enceinte seule et non au couple alors que celle du DPI appartient au couple.
[4] CCNE : avis 138 « L'eugénisme : de quoi parle-t'on ? »
[5] 1/34 dans la population française

bioéthique de 2021 autorisant d'informer les personnes sur la présence de données génétiques incidentes sous réserve de leur souhait exprimé en amont de tests génétiques pangénomiques. Il y a ainsi un devoir d'information des professionnels de santé pourvu que celle-ci soit juste, claire et anticipée.

c. *L'augmentation attendue des besoins humains et financiers, gratuité ou non gratuité ?*

L'acceptation de la réalisation de tests génétiques chez les conjoints d'hétérozygote pour une maladie grave et incurable augmenterait les besoins en analyse et en aval en DPN et DPI et par là les dépenses. L'enveloppe des dépenses de santé étant contrainte, son utilisation conduit à des choix d'allocation des ressources. C'est un enjeu éthique sur lequel le CCNE s'est exprimé dans les avis 101 et 137[6].
Faut-il envisager la non-gratuité de ces tests si leur principe était retenu ? **Cela créerait *de facto* une rupture d'équité d'accès aux tests et plus encore une rupture d'égalité concernant la possibilité de concevoir un enfant non atteint d'une maladie grave et incurable, ce qui est contraire aux principes républicains. La gratuité s'imposerait.**
On pourrait également arguer que ces tests et, en aval, la réalisation d'IMG et de DPI limitant le nombre d'enfants ou adultes jeunes malades induiraient une diminution des dépenses de santé. Ce raisonnement, bien que tentant, introduirait un principe eugéniste car immanquablement alors associé à une incitation à l'IMG ou au DPI par l'Etat et ne pourrait être un élément de discussion. Il faut au contraire rappeler que le devoir de l'Etat est de s'engager dans la recherche et la prise en charge médicale et sociale des malades (cf § précédent C.3.a).

D. Propositions du Groupe Ethique de la FFGH : Une réponse favorable à la question des tests des conjoints d'hétérozygotes pour une maladie autosomique récessive grave et incurable mais sous conditions !

1- <u>Un avis en faveur de la réalisation de test chez le conjoint d'un apparenté hétérozygote</u>

Le Groupe Ethique de la FFGH est en faveur de l'information sur les risques et sur la réalisation d'un test chez le conjoint si le couple le souhaite, en cas de risque de maladies génétiques graves et incurables, permettant au couple un choix procréatif éclairé. Il propose à l'heure de ces propositions un seuil de risque que l'enfant soit atteint de l'ordre de 1/1000, ce qui signifie, si les conjoints ne sont pas apparentés, une fréquence des porteurs de l'ordre de 1/250 dans la population. Un seuil de risque plus faible pourrait cependant être discuté au cas par cas selon la sévérité du vécu familial.

2- <u>Des principes intangibles</u>

a. *Une proposition et en aucun cas une mesure coercitive étatique pour les couples.* Un véritable choix pour le couple, l'Etat s'engageant à la poursuite des recherches sur la maladie en cause et garantit la prise en charge des personnes malades.

[6] CCNE : avis 101 « Santé, éthique et argent : les enjeux éthiques de la contrainte budgétaire sur les dépenses de santé en milieu hospitalier » et avis 137 « Ethique et santé publique »

b. *Gratuité de l'accès du test du conjoint* en accord avec notre conception solidaire de notre système de santé.

3- Des conditions indispensables

a. Pour les professionnels

i. Un engagement sur la prise en compte tant pour le diagnostic d'hétérozygotie que pour le test chez le conjoint des seuls variants de classe 4 et 5 à la date de leur interprétation.

ii. Le choix d'une fréquence des hétérozygotes pour un gène donné d'au plus de 1/250 dans la population de référence (celle-ci peut varier en cas d'effet fondateur dans un groupe ethnique donné). Possibilité de discussion en RCP et au cas par cas en fonction de la situation familiale de situation dont la fréquence des porteurs est plus faible.

iii. Absence de liste *a priori*
Les gènes retenus pouvant varier en fonction de la population de référence et la possibilité de discussion au cas par cas ne conduiraient pas à l'établissement d'une liste *a priori* de gènes. Cela permet de rester fidèle à la volonté du législateur des premières Loi de Bioéthique de 1994. Certains diront que le compte-rendu annuel d'activité de l'ABM constituerait une liste *a posteriori.* Néanmoins, celle-ci resterait le reflet de la pratique et des choix des couples et ne serait en rien l'illustration d'une volonté eugéniste.

iv. Réévaluation du caractère incurable de la maladie en prenant en compte périodiquement les avancées thérapeutiques.

b. Des professionnels vis-à-vis de la personne chez laquelle le diagnostic d'hétérozygotie est porté

i. Dans le cadre d'une consultation de génétique, une information anticipée sur les enjeux reproductifs pour des tests génétiques susceptibles d'identifier un ou des variants associés à une maladie génétique grave et incurable (maladies dominantes dont le phénotype est différent en cas de biallélisme, données incidentes d'une étude pangénomique) ; nouvelle information au moment du rendu du résultat et facilitation de l'information lors d'un projet parental. Un dispositif de traçabilité de l'information et des résultats du test est nécessaire.

ii. Le cas des tests « hors des clous », c'est dire hors des indications actuelles sur le territoire. Quel accueil faire à ces personnes souvent désemparées ? Faut-il les revoir en consultation ? Il est proposé que ces patients soient accueillis en consultation de génétique, que le résultat soit réinterprété par un généticien moléculaire et validé sur un prélèvement indépendant par un laboratoire autorisé.

c. Des professionnels vis-à-vis du conjoint d'un porteur hétérozygote et du couple

i. Une information sur un risque résiduel de la maladie après le test du conjoint, risque qui bien que très faible et quasi-impossible à quantifier, ne peut être nul (cf § C.1,a ,b,).

ii. Un conseil génétique non directif sur les différents choix procréatifs pour la maladie pour laquelle la question est posée.

iii. Une information sur le risque d'avoir un enfant atteint d'une autre maladie que celle pour laquelle on s'interroge. On rappelle que les anomalies du développement avec ou sans déficience intellectuelle touchent 3 % des naissances.

iv. C'est toute la difficulté du conseil génétique : informer, ne pas garantir l'infaillibilité du DPN ou DPI sans pour autant inquiéter !

4- Réalisation d'études de sciences humaines et sociales (SHS) et place des associations de patients

Des études de SHS examinant les demandes des couples, leurs satisfactions et leurs craintes, devront être réalisées. Le recueil de l'avis des associations de patients pour les maladies rares, devra être réalisé.

5- Analyses des besoins et des coûts

Une étude d'impact sur notre système de santé des coûts engendrés devrait être conduite avec les professionnels par l'ABM et la HAS. Les données des études FIND, DefiDiag et du Plan France Médecine Génomique 2025 précisant la fréquence des porteurs de gènes de maladies graves et incurables seront précieuses. Ajoutons que l'acceptation de tests chez les conjoints aurait pour effet d'augmenter la réalisation de tests en cascade chez les apparentés d'un enfant atteint, contribuant alors à l'augmentation de la demande et par là des dépenses.

Pour souligner que les tests des conjoints ne constituent pas une démarche eugéniste, il pourrait être proposé qu'au-delà du coût des tests calculés à leur plus juste valeur, un surcoût systématique soit fléché sur la prise en charge et la recherche au bénéfice des enfants nés atteints des maladies en question.

6- Rédaction par l'Agence de la Biomédecine de bonnes pratiques de la conduite des tests chez les conjoints de sujet hétérozygote pour une maladie autosomique récessive grave et incurable.

Groupe de travail et associations représentées

- Geoffrey Bertolone (Marseille), Association Française des Conseillers en Génétique
- Dominique Bonneau (Angers), Association Française de Génétique Clinique
- Charlotte Dubucs (Toulouse), Société Française de Fœtopathologie
- Gaetan Lesca (Lyon), Association Nationale des Praticiens de Génétique Moléculaire
- Flore Mietton (Grenoble), Société Française de Diagnostic pré-implantatoire (DPI)
- Catherine Noguès (Marseille), Groupe Génétique et Cancer
- Dominique Stoppa-Lyonnet, (Paris), Groupe Génétique et Cancer, rapporteur

- Katerina Ovcharova (MCO Congrès), Logistique

Personnes auditionnées

- Pr Arnold Munnich, 17/01/2023
- Pr Laurence Faivre 21/02/2023

Relecteurs

- Dr Delphine Héron
- Pr Stanislas Lyonnet
- Pr Sylvie Odent
- Françoise Robert
- Pr Julie Steffann