

DOSSIER PATHOLOGIE GENETIQUE DU DONNEUR DE GAMETES ET DE SA FAMILLE

Préambule

Cette nouvelle grille décisionnelle concernant les pathologies génétiques susceptibles d'être mises en évidence chez des individus donneurs de gamètes (définis dans la grille sous le terme « donneur » quel que soit le sexe) ou dans leur famille est le résultat d'une réflexion commune entreprise par les membres de la Commission de Génétique de la Fédération des CECOS et par ceux du Collège National des Enseignants et Praticiens de Génétique Médicale.

Le souci de la Commission n'est pas la recherche du donneur de gamètes génétiquement parfait mais seulement la volonté d'éviter que les couples receveurs, déjà très éprouvés par leur stérilité, ne donnent naissance à un enfant atteint d'un handicap grave par le seul fait d'une anomalie génétique transmise par le donneur.

La Commission estime que le fait d'interroger les donneurs sur leurs antécédents personnels ou familiaux impose de donner l'information aux couples receveurs si une pathologie d'origine génétique est trouvée ou suspectée. En conséquence, ce devoir d'information entraîne le retrait de certains donneurs à risque connu ou potentiel important de transmettre une pathologie génétique grave car, si tel n'était pas le cas, cela aboutirait à une perte de chance inacceptable pour les couples à qui ces donneurs pourraient être attribués. Les donneurs faisant courir un risque génétique grave direct, c'est à dire par le seul fait de l'utilisation de leurs gamètes, sur leur descendance par don seront donc écartés. La Commission tient compte du facteur aggravant que représente la possibilité que plusieurs grossesses obtenues à partir d'un même donneur soient concomitantes et qu'un éventuel risque génétique soit identifié non pas après la naissance d'un cas index mais de plusieurs.

L'établissement de l'arbre généalogique des donneurs de gamètes cherchera donc particulièrement chez eux l'existence d'une maladie génétique grave à transmission dominante, à pénétrance réduite et/ou expressivité variable. Chez les donneuses sera également recherché le fait qu'elles puissent être conductrices pour une maladie récessive liée à l'X. Si ce genre de pathologie héréditaire est observée seulement chez un ou plusieurs membres de la famille du donneur, il conviendra, au cas par cas, soit de connaître le statut génétique du donneur si cela est possible, soit de calculer la probabilité qu'il ou elle porte la mutation délétère et d'accepter ou de refuser ce donneur en conséquence. Les cas difficiles à résoudre sont présentés lors des réunions de la Commission qui ont lieu deux fois par an.

L'existence d'une anomalie de structure chromosomique équilibrée chez un donneur représente aussi un risque direct pour la descendance. De ce fait, le caryotype sera systématiquement étudié chez les donneurs et donneuses. L'analyse rétrospective des caryotypes réalisés dans le cadre de l'activité des CECOS a montré que les donneurs de sperme ne constituaient pas une population protégée vis à vis des remaniements du caryotype du fait de leur bonne santé et de leur fertilité et qu'il semblait même exister un excès de translocations chromosomiques chez les donneuses d'ovocytes.

En ce qui concerne les pathologies génétiques à transmission récessive autosomique, leur constatation chez un enfant né par don de gamètes nécessite la transmission d'une mutation délétère par chaque parent. Elles ne représentent donc pas, au sens strict du terme, un risque direct du donneur sur sa descendance. L'existence d'une mutation dans la famille d'un donneur pourra éventuellement être révélée par l'existence d'un cas index et alors, dans la mesure du possible, cette mutation sera recherchée chez lui. Si ce diagnostic n'est pas réalisable, la Commission évaluera le dossier en fonction du lien de parenté du donneur avec le cas index et de la fréquence des mutations dans la population générale.

L'interrogatoire peut révéler également une pathologie héréditaire multifactorielle ou une prédisposition génétique à développer un type de maladie dans la famille du donneur. En fonction de la gravité de la pathologie retrouvée, les donneurs seront soit acceptés soit exclus mais, assez souvent, ils seront considérés comme étant porteur d'un facteur cumulatif de risque génétique (FCR). Au moment de l'appariement donneur-couple receveur, ce FCR permettra, autant que possible, qu'un donneur ne soit pas attribué à un couple dont le membre qui va participer biologiquement à la fécondation présente le même FCR dans sa famille.

La liste des pathologies dans ce document correspond aux maladies génétiques pour lesquelles des Généticiens spécialisés ont estimé qu'elles pouvaient être présentes *a minima* chez un donneur, voire être totalement asymptomatiques, et pourtant présenter un risque grave pour la descendance. C'est un document ouvert qui reste soumis à une validation régulière par la Commission de Génétique de la Fédération des CECOS et par le Collège National des Enseignants et Praticiens de Génétique Médicale. Dans tous les cas, elle ne se substitue pas à une consultation spécialisée de Génétique.

Abréviations utilisées :

Acc : Accepté

Exc : Exclu

FCR : Facteur cumulatif de risque

Les cardiopathies congénitales sont des pathologies fréquentes avec une prévalence de 8 pour 1000 à la naissance. Dans 90% des cas l'origine est multifactorielle et le taux de récurrence est alors de 2% dans la fratrie, de 4% chez les enfants et de 0.3% chez les apparentés au 2^{ème} degré. Ce taux est multiplié par 2 si c'est la mère qui est atteinte. Dans 8% des cas, il existe une origine chromosomique ou génique avec un taux de récurrence pouvant aller jusqu'à 50%. Enfin, dans 2% des cas, la malformation est liée à un effet tératogène.

L'association à d'autres signes cliniques doit faire rechercher une forme syndromique.

Dans les cardiopathies d'origine monogénique et les cardiomyopathies, il s'agit le plus souvent d'une transmission autosomique dominante à pénétrance incomplète et à expressivité variable liée à l'âge. Il existe de nombreux gènes responsables, pour la plupart non testables en pratique courante.

Dans les autres pathologies cardio-vasculaires, il faut tenir compte de la composante génétique

CŒUR

Cardiopathies congénitales

Donneur (y compris CIA* et bicuspidie) Exc

Plusieurs apparentés sans marqueur génétique causal identifié dans la famille Exc

Un ou plusieurs apparentés après consultation de génétique spécialisée et donneur négatif pour un marqueur génétique causal identifié dans la famille (ex 22q11) Acc

Un apparenté avec échographie cardiaque normale chez le donneur Acc

* le foramen ovale perméable n'est pas une CIA Acc

Cardiomyopathies (Hypertrophique, Dilatée, Restrictive)

Donneur Exc

Un ou plusieurs apparentés sauf si facteur génétique causal identifié et test négatif chez donneur Exc

Troubles de la conduction (BAV)

Donneur Acc

Un apparenté Acc

Plusieurs apparentés, selon avis spécialisé Acc ou Exc

Troubles du rythme ventriculaire (QT long, Brugada, Dysplasie ventriculaire droite)

Donneur Exc

Un ou plusieurs apparentés sauf si facteur génétique causal identifié et test négatif chez donneur Exc

Infarctus du sujet jeune (< 50 ans)

Donneur Exc

Un apparenté FCR

Si contexte de maladie métabolique associée : selon avis spécialisé Acc ou Exc

Mort subite familiale prématurée (<50ans)

Si plus de 2 cas ou un apparenté du 1^{er} degré Exc

Autres cas FCR

VAISSEAUX

Anévrismes de l'aorte abdominale

Donneur Exc

Un apparenté FCR

Plusieurs apparentés Exc

Angiomatose

Donneur et angiomatose grave Exc

Apparenté(s) et angiomatose grave FCR

Angiomatose banale Acc

Hypertension artérielle idiopathique	
Sévère chez donneur	Exc
Modéré chez donneur	FCR
Plusieurs apparentés	FCR

MALADIES HEMORRAGIQUES

Hémophilie A ou B

Chez le donneur	
si transmetteur obligatoire	Exc
si recherche négative chez le donneur	Acc
Autres cas selon consultation spécialisée	Acc ou Exc

Maladie de Willebrandt

Donneur hétérozygote	Exc
Apparenté selon étude du donneur	Acc ou Exc

Autres déficits en facteurs de coagulation

Selon avis spécialisé	Acc ou Exc
-----------------------	------------

MALADIES THROMBO-EMBOLIQUES

Accidents thrombo-emboliques sévères et répétés

Donneur si idiopathiques ou mutation sévère (AT3, Leiden homo)	Exc
Apparenté(s) : vérifier TP/TCA ou génotype chez donneur	FCR ou Exc

ALLERGIE

Les phénomènes allergiques pris en compte concernent seulement les formes sévères, non saisonnières et continues.

Asthme

Donneur	FCR
Apparenté	FCR

Eczéma

localisé	FCR
étendu et permanent	
Chez donneur	Exc
Enfant du donneur ou apparenté	FCR
Deux ou plus au 1 ^{er} degré	Exc

MALADIES NEUROLOGIQUES

En raison de la fréquence des formes syndromiques, de la variabilité clinique, des modes de transmission multiples, ces pathologies doivent le plus souvent faire l'objet d'un avis spécialisé.

Epilepsie (hors convulsions hyperthermiques isolées de l'enfance)

Epilepsie simple	
Donneur	Exc
Cas isolé chez un apparenté	FCR
Familiale multiple sauf si facteur génétique causal identifié et test négatif chez donneur	Exc
Syndromique avec retard mental	
Donneur	Exc
Enfant du donneur	Exc
Apparenté sauf si facteur génétique causal identifié et test négatif chez donneur	Acc ou Exc

Sclérose tubéreuse

Donneur	Exc
Enfant du donneur	Exc
Apparenté sauf si facteur génétique causal identifié et test négatif chez donneur	Exc

Neurofibromatoses

Donneur	Exc
Enfant du donneur	Exc
Apparenté sauf si facteur génétique causal identifié et test négatif chez donneur	Exc

Chorée de Huntington	
Mutation identifiée et test génétique pré symptomatique négatif chez le donneur	Acc
Si test génétique impossible chez donneur ou apparentés	Exc
Ataxies	
Mutation identifiée et test génétique négatif chez le donneur	Acc
Si test génétique impossible chez donneur ou apparentés	Exc
Paraplégies spastiques	
Mutation identifiée et test génétique négatif chez le donneur	Acc
Si test génétique impossible chez donneur ou apparentés	Exc
Dystonies	
Selon contexte et avis spécialisé	Acc ou Exc
Maladies neuro-dégénératives (Parkinson, Alzheimer, démences, SLA...)	
Donneur	Exc
Apparenté(s) si âge d'apparition \geq 50 ans	Acc
Sclérose en plaques	
Donneur	Exc
Un apparenté	FCR
Plusieurs apparentés	Exc
Accidents vasculaires cérébraux, anévrysmes et thromboses	
Donneur	Exc
Enfant du donneur	Exc
Apparenté, selon contexte et avis spécialisé	Exc ou FCR
Spina bifida (non syndromique)	
Enfant du donneur, sauf si cause maternelle identifiée (traitement anti-épileptique)	Exc
Apparenté et cas isolé, sauf si cause maternelle identifiée	FCR
Cas multiples	Exc
Anencéphalie	
Enfant du donneur, sauf si cause maternelle identifiée (traitement anti-épileptique)	Exc
Apparenté et cas isolé, sauf si cause maternelle identifiée	FCR
Cas multiples	Exc
Retard mental	
Donneur	Exc
Enfant du donneur, sauf si facteur génétique causal identifié et test négatif chez donneur	Exc
Apparenté(s), cas isolé ou cas multiples, sauf si facteur génétique causal identifié et test négatif chez donneur	Exc

MALADIES MUSCULAIRES

En raison de la fréquence des formes syndromiques, de la variabilité clinique, des modes de transmission multiples, ces pathologies doivent le plus souvent faire l'objet d'un avis spécialisé.

Myotonies (maladie de Steinert ...)	
Donneur	Exc
Enfant du donneur	Exc
Apparenté sauf si facteur génétique causal identifié et test négatif chez donneur	Exc
Myasthénie	
Si auto-immune prouvée	
Donneur	Acc
Apparentés	Acc
Si génétique, selon avis spécialisé	
Donneur	Acc ou Exc
Apparentés	Acc ou Exc
Si conclusion impossible	Exc

Myopathies

Donneur	Exc
Enfant du donneur, si risque de transmission éliminé	Acc
Apparenté(s) si risque de transmission éliminé	Acc
Pas de diagnostic, sauf avis spécialisé	Exc

Neuropathies héréditaires

Donneur	Exc
Enfant du donneur, si risque de transmission éliminé	Acc
Apparenté(s) si risque de transmission éliminé	Acc
Pas de diagnostic, sauf avis spécialisé	Exc

Amyotrophie spinale

Enfant du donneur	Exc
Apparenté, sauf si facteur génétique causal identifié et test négatif chez donneur	Exc
Si pas testé	Exc

TROUBLES PSYCHIQUES

Les pathologies prises en compte concernent des cas qui ont fait l'objet d'un diagnostic psychiatrique étayé. En fonction des diagnostics posés, il faut tenir compte d'un risque génétique difficilement chiffrable mais hautement probable.

Troubles dépressifs récurrents

Donneur	Exc
Familiaux	FCR

Suicides

Tentatives de suicide	Acc
Suicides multiples dans la famille	FCR

Troubles bipolaires

Donneur	Exc
Apparenté de 1 ^{er} degré	Exc
Plusieurs apparentés au-delà du 1 ^{er} degré	FCR
Apparenté au delà du 1 ^{er} degré	Acc

Schizophrénies

Donneur	Exc
Apparenté de 1 ^{er} degré	Exc
Plusieurs apparentés au-delà du 1 ^{er} degré	FCR
Apparenté au delà du 1 ^{er} degré	Acc

Autismes

Donneur	Exc
Enfant du donneur, sauf si facteur génétique causal identifié et test négatif chez donneur	Exc
Apparenté(s), sauf si facteur génétique causal identifié et test négatif chez donneur	Exc

APPAREIL LOCOMOTEUR

Ces pathologies sont caractérisées par la fréquence des formes syndromiques à transmission autosomique dominante, souvent à pénétrance incomplète et expressivité variable. Ces pathologies doivent le plus souvent faire l'objet d'un avis spécialisé.

Malformations mains/pieds

Syndactylies 2 ^e 3 ^e orteils	Acc
Autres syndactylies isolées	
Donneurs	Exc
Enfant du donneur ou un apparenté	FCR
Apparentés, si bilatérales (pieds-mains fendus)	Exc

Luxation Congénitale de Hanche

Si franche et sur deux générations ou plus	FCR
Sinon	FCR

Nanisme	
Donneur	Exc
Enfant du donneur selon contexte et avis spécialisé	Acc ou Exc
Un apparenté	Acc
Ostéogénèse imparfaite	
Donneur	Exc
Enfant du donneur selon contexte et avis spécialisé	Acc ou Exc
Apparenté(s) selon contexte et avis spécialisé	Acc ou Exc
Spondylarthrite ankylosante (après affirmation du diagnostic : atteinte radiologique des Articulations sacro-iliaques)	
Donneur (B27 + ou -)	FCR
Apparenté(s)	FCR
Polyarthrite rhumatoïde (après affirmation du diagnostic)	
Donneur	FCR
Apparenté(s)	Acc
Autres dystrophies osseuses	
Donneur quelle que soit la forme	Exc
Apparentés selon contexte et avis spécialisé	Acc ou Exc
Pied(s) bot(s) non syndromiques	
Donneur	Exc
Plusieurs apparentés	Exc
Un seul apparenté ou enfant du donneur	FCR
Exostoses	
Donneur	Exc
Apparenté(s)	Acc

PEAU - TISSUS CONJONCTIF

En raison de la fréquence des formes syndromiques, de la variabilité clinique, des modes de transmission multiples, ces pathologies doivent le plus souvent faire l'objet d'un avis spécialisé.

Maladie de Marfan	
Donneur	Exc
Apparenté, sauf si avis spécialisé multidisciplinaire ou test génétique négatif	Acc ou Exc
Epidermolyses	
Donneur	Exc
Enfant du donneur	Exc
Apparentés	FCR
Ichtyose	
Donneur, forme grave	Exc
Peu grave ou chez apparentés	FCR

TUBE DIGESTIF

Les prédispositions majeures aux cancers digestifs (polyposes digestives et syndrome de Lynch) suivent les mêmes recommandations que celles préconisées pour les cancers en général.

En ce qui concerne les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, ou MICI, (maladie de Crohn, rectocolite ulcéro-hémorragique), le déterminisme est plurifactoriel. La constitution génétique intervient dans l'augmentation du risque mais aucun test génétique n'a actuellement une spécificité et une sensibilité suffisantes pour être utilisé à titre prédictif. L'âge de révélation est un élément important dans l'appréciation du risque de récurrence.

Polypose colique familiale et cancers coliques héréditaires non polyposiques	
Donneur	Exc
Apparenté(s), sauf si facteur génétique causal identifié et test négatif chez donneur	Exc

Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI)

Donneur	Exc
Apparenté(s) de 1 ^{er} degré atteint(s) d'une forme de MICI à révélation pédiatrique	Exc
Apparenté(s) de 1 ^{er} degré atteint(s) d'une forme de MICI à révélation tardive	FCR

REIN

En raison de la fréquence des formes syndromiques, de la variabilité clinique, des modes de transmission multiples, ces pathologies doivent le plus souvent faire l'objet d'un avis spécialisé.

Malformation sans retentissement rénal et/ou général

(Rein en fer à cheval, duplication urétérale, rein surnuméraire, malposition) Acc

Polykystose dominante familiale

Donneur	Exc
Apparenté(s), selon avis et donneur avec échographie rénale	Acc ou Exc
Sans avis et sans échographie rénale du donneur	Exc

Agénésies rénales unilatérales

Donneur	Exc
Apparenté(s), selon avis spécialisé	Acc ou Exc

Autres pathologies avec insuffisance rénale

Donneur, sauf avis spécialisé	Exc
Si pas d'avis	Exc

APPAREIL GENITAL

En raison des multiples causes génétiques impliquées dans les malformations de l'appareil génital, avec ou sans ambiguïté sexuelle, ces pathologies doivent le plus souvent faire l'objet d'un avis spécialisé.

Ambiguïté sexuelle

Donneur selon contexte et avis spécialisé	Acc ou Exc
Enfant du donneur selon contexte et avis spécialisé	Acc ou Exc
Apparenté(s) selon contexte et avis spécialisé	Acc ou Exc

Réversion sexuelle sans ambiguïté

Enfant du donneur selon contexte et avis spécialisé	Acc ou Exc
Apparenté(s) selon contexte et avis spécialisé	Acc ou Exc

Pseudohermaphrodisme masculin (insensibilité aux androgènes, déficit en 5 α , certains blocs enzymatiques)

Enfant du donneur selon contexte et avis spécialisé	Acc ou Exc
Apparenté(s) selon contexte et avis spécialisé	Acc ou Exc

Pseudohermaphrodisme féminin (enzymopathie surrénalienne)

Donneur	Exc
Enfant du donneur sauf si cause non génétique connue	Exc
Apparenté(s) selon contexte et avis spécialisé	Acc ou Exc

Anomalies du tractus génital (CBAVD, malformation utéro-vaginale, anomalie de la résorption Müllérienne)

Donneur	Exc
Enfant du donneur selon contexte et avis spécialisé	Acc ou Exc
Apparenté(s) selon contexte et avis spécialisé	Acc ou Exc

ENDOCRINOLOGIE, DIABETOLOGIE ET METABOLISME**Diabète insulino-dépendant**

Donneur	Exc
Enfant du donneur	Exc
Un apparenté	FCR

Plusieurs cas dans la famille	Exc
Diabète non insulino-dépendant	
Donneur	Exc
Un ou plusieurs apparentés de moins de 50 ans, selon avis spécialisé	Acc ou Exc
Un ou plusieurs apparentés de plus de 50 ans	FCR
Diabète MODY	
Donneur	Exc
Apparenté(s), sauf si facteur génétique causal identifié et test négatif chez le donneur	Exc
Hyperlipidémie Hypercholestérolémie	
Donneur si Chol \geq 3 g/l ou LDL \geq 2.2 g/l	Exc
Sinon	FCR
NB vérifier cholestérolémie ou génotype chez apparenté d'un patient avec forme sévère	

OPHTALMOLOGIE

Les affections héréditaires ophtalmologiques peuvent se distinguer selon deux groupes principaux : les pathologies en rapport avec une anomalie du développement et les pathologies dégénératives. Ces pathologies peuvent concerner toutes les parties de l'œil (segment antérieur : par exemple cornée, cristallin ; segment postérieur : rétine ou nerf optique).

Ce qui caractérise la génétique ophtalmologique est très souvent une grande hétérogénéité sur le plan génétique (plusieurs gènes responsables d'une même affection). L'exemple type est celui des rétinopathies pigmentaires pour lesquelles tous les types de modes de transmission ont été décrits et de nombreux gènes identifiés mais pas de manière exhaustive .

D'autre part des anomalies ophtalmologiques peuvent survenir dans un grand nombre de syndromes, raison pour laquelle il est souvent nécessaire d'être attentif à des manifestations extraoculaires .

En ce qui concerne les troubles de la réfraction, pour une grande majorité dans la population générale ils surviennent de manière sporadique et ont un déterminisme multifactoriel (environnemental et génétique). Dans certains cas ces troubles de la réfraction graves, comme une myopie forte, peuvent être le marqueur d'une affection génétique syndromique, qu'il convient d'éliminer.

D'une manière générale, les tests moléculaires, bien que de plus en plus nombreux, ne couvrent pour le moment, en routine, qu'une faible proportion de patients, ce qui limite leur aide dans le déterminisme du statut des patients.

ANOMALIES DU DEVELOPPEMENT

Malformations du globe oculaire (Microphthalmies, anophthalmies, colobomes)

Donneur	Exc
Apparentés 1 ^{er} degré sauf si facteur génétique causal identifié et test négatif chez donneur	Exc
Apparenté, sauf si facteur génétique causal identifié et test négatif chez donneur	Exc
Si pas testé	Exc

Aniridies

Donneur	Exc
Apparenté, sauf si facteur génétique causal identifié et test négatif chez donneur	Exc
Si pas testé	Ex

Cataracte congénitale (ou de l'enfance)

Donneur	Exc
Enfant du donneur	Exc
Autres apparentés selon contexte et avis spécialisé	Acc ou Exc

Glaucome congénital (ou de l'enfance)

Donneur, selon avis spécialisé	Acc ou Exc
Apparentés, selon avis spécialisé	Acc ou Exc

PATHOLOGIES DEGENERATIVES

Dystrophies rétinienne

Donneur, selon avis spécialisé	Acc ou Exc
Apparentés, selon avis spécialisé	Acc ou Exc

Atrophies optiques

Donneur, selon avis spécialisé	Acc ou Exc
Apparentés, selon avis spécialisé	Acc ou Exc

Cas particulier : atrophie optique de Leber

Donneur avec atteinte prouvée par test moléculaire	Acc
Donneuse avec atteinte prouvée par test moléculaire	Exc

TRoubles Graves et Bilatéraux de la Refraction

Donneur et apparentés, selon avis spécialisé	Acc ou Exc
--	------------

AUTRES PATHOLOGIES

Strabisme (paralysies ou fibroses oculomotrices exclues)	Acc
---	-----

Dyschromatopsies (Daltonisme)	Acc
--------------------------------------	-----

Rétinoblastome

Donneur	Exc
Enfants du donneur	Exc
Apparenté, sauf si facteur génétique causal identifié et test négatif chez donneur	Exc

AUDITION

Les troubles sévères de l'audition sont des pathologies fréquentes ayant une origine génétique dans 80% des cas. Il s'agit le plus souvent de surdités isolées pour lesquelles une quarantaine de gènes responsables sont actuellement connus, les autres entrant dans le cadre de très nombreux syndromes. D'une façon générale, les surdités pré-linguales isolées sont plutôt à transmission autosomique récessive alors que les surdités post-linguales sont souvent à transmission autosomique dominante et présentent une variabilité d'expression très importante.

Surdités pré linguales

Donneur	Exc
Enfant du donneur	Exc
Apparentés	Acc

Surdités sévères post linguales

Donneur	Exc
Apparenté du 1 ^{er} degré	Exc
Plusieurs apparentés et donneur audiogramme normal	Acc

Surdités syndromiques

Donneur et apparentés selon contexte et avis spécialisé	Acc ou Exc
---	------------

Otospongiose

Donneur	Exc
Apparenté du 1 ^{er} degré	Exc
Plusieurs apparentés et donneur audiogramme normal	Acc

ANOMALIES DE LA FACE

En raison de la fréquence des formes syndromiques, de la variabilité clinique, des modes de transmission multiples, ces pathologies doivent le plus souvent faire l'objet d'un avis spécialisé.

En outre, les anomalies de la face posent un problème fonctionnel mais aussi esthétique et psychologique participant aux fréquentes propositions de décision d'exclusion.

Fente labiale ou fente labiopalatine non syndromiques

Donneur et enfant du donneur	Exc
Un ou plusieurs apparenté au 1 ^{er} degré	Exc
Un apparenté au delà du 1 ^{er} degré, selon avis spécialisé	Acc ou Exc

Fente velopalatine

Donneur et enfant du donneur	Exc
Un ou plusieurs apparenté au 1 ^{er} degré	Exc
Un apparenté au delà du 1 ^{er} degré, selon avis spécialisé	Acc ou Exc
Si facteur génétique causal identifié et test négatif chez donneur	Acc

Syndrome de Pierre Robin isolé

Donneur et enfant du donneur	Exc
Un ou plusieurs apparenté au 1 ^{er} degré	Exc
Un apparenté au delà du 1 ^{er} degré, selon avis spécialisé	Acc ou Exc

Autres malformations de la face

Selon avis spécialisé maxillo-facial et génétique	Acc ou Exc
---	------------

CANCERS

Compte-tenu de la fréquence du cancer dans la population générale, les formes mendéliennes des cancers sont les maladies monogéniques les plus fréquentes. Les cancers du sein et de l'ovaire héréditaires (1 femme / 220) et les cancers du colon héréditaires (1 personne / 500) rendent compte de la très grande majorité des cas (environ 90%).

Les autres formes héréditaires de cancer ont une fréquence < 1/5000 : cancer médullaire de la thyroïde héréditaire / Néoplasie Endocrinienne Multiple de type II, Polypose adénomateuse, Néoplasie Endocrinienne Multiple de type I, Mélanome, Neurofibromatose de type I, Syndrome de Von Hippel-Lindau, Cancer du rein, Rétinoblastome, Neurofibromatose de type II, syndrome de Li-Fraumeni, syndrome de Cowden, syndrome de Gorlin.

Dans la plupart des cas, les cancers héréditaires ont une transmission autosomique dominante avec pénétrance incomplète des mutations.

Donneur avec antécédent personnel de cancer, porteur ou non d'une mutation délétère prédisposant au cancer	Exc
---	-----

Sujet asymptomatique porteur d'une mutation délétère prédisposant au cancer	Exc
--	-----

Antécédents familiaux évocateur d'une prédisposition mendélienne au cancer :

Un apparenté au delà du 1 ^{er} degré, selon avis après consultation d'oncogénétique	Acc ou Exc
Si facteur génétique causal identifié et test négatif chez donneur	Acc

MALADIES RECESSIVES AUTOSOMIQUES

Le dépistage systématique des mutations responsables des maladies monogéniques graves à transmission autosomique récessive (en dehors des hémoglobinopathies pour les donneurs originaires des régions à forte prévalence) n'est pas recommandé. Par contre, l'existence dans la famille du donneur d'un ou plusieurs cas de personnes atteintes d'une telle maladie doit être recherchée lors de l'enquête génétique et l'établissement de l'arbre généalogique, au moins pour les maladies les plus fréquentes (mucoviscidose, amyotrophie spinale, hyperplasie congénitale des surrénales, ...). En cas d'antécédent familial, si le diagnostic génotypique est faisable, il doit être alors proposé au donneur.

Mutation connue et donneur hétérozygote	Exc
---	-----

Mutation connue et donneur non porteur	Acc
--	-----

Mutation inconnue :

- Donneur hétérozygote obligatoire	Exc
------------------------------------	-----

- Apparenté atteint et maladie rare (fréquence des hétérozygotes < 1/50 dans la population générale d'origine du donneur)	Acc
---	-----

Refus de test, après avis spécialisé tenant compte du degré de parenté avec le cas index et de la fréquence des mutations dans la population	Acc ou Exc
--	------------

Donneur hétérozygote pour la drépanocytose	Acc mais nécessité d'informer le couple receveur et de tester celui qui va participer biologiquement à la fécondation.
--	--

Cas particulier de l'hémochromatose : cette maladie très fréquente (1/10 hétérozygote) présente une pénétrance et une expressivité variable qui fait qu'accepter un donneur ou une donneuse hétérozygote pour la mutation la plus fréquente (C282Y du gène HFE) ne fait courir un risque d'hémochromatose que pour 1/160 garçon et pour 1/4000 fille issus d'un don, soit un risque moyen de 1/600 quel que soit le sexe des enfants nés par don. De plus, dans la situation où les personnes sont informées, la prévention de la maladie est tout à fait faisable.

Pour des raisons pratiques (nombre moyen de couples receveurs en relation avec une personne qui donne), la Commission estime que les donneuses d'ovocytes hétérozygotes pour cette mutation peuvent être acceptées sous réserve que le conjoint de la receveuse soit testé pour cette même mutation.

Pour les hommes ou femmes des couples receveurs qui sont hétérozygotes obligatoires (fils ou fille d'un sujet atteint), la Commission estime qu'il ne faut pas tester un donneur ou une donneuse spécifiquement pour ces couples mais leur attribuer des donneurs (euses) déjà testés en raison d'antécédents familiaux.

CARYOTYPE

La situation des remaniements chromosomiques est relativement simple, conduisant à accepter ou à exclure un donneur.

Les anomalies chromosomiques observées chez certains donneurs peuvent être une découverte totalement fortuite à l'occasion du don ou bien être déjà responsables de cas de retards mentaux avec malformations et dysmorphie chez certains sujets de leur famille. Parfois, elles peuvent aussi permettre la reconnaissance de l'identité génétique.

Elles sont habituellement détectées par le caryotype sanguin, dont la résolution exprimée en nombre de bandes est variable. L'analyse doit concerner au moins 12 mitoses marquées en bandes G ou R avec un niveau de résolution de l'ordre de 400-500 bandes, les techniques de synchronisation n'étant habituellement pas employées dans cette indication. En cas d'anomalie sur une cellule, l'examen doit être complété par un plus grand nombre de cellules.

Les anomalies chromosomiques peuvent être homogènes ou en mosaïque. Il importe de distinguer les pseudo-mosaïques (accidents *in vitro*) des mosaïques vraies, reflétant la présence d'une double population cellulaire *in vivo*. Dans le cadre des anomalies du donneur, les mosaïques à bas niveau doivent être confirmées par deux prélèvements successifs, ou deux techniques d'analyse différentes (par exemple caryotype et fluorescence *in situ* par hybridation ou FISH).

Certains remaniements ne sont visibles que par FISH. Cette technique n'est pas utilisée de manière systématique pour l'exploration des donneurs mais peut s'avérer nécessaire dans certains cas (exemple : délétion 22q11 chez un ou plusieurs apparentés).

D'une façon générale, les motifs cytogénétiques de refus d'un don sont les suivants :

- 1) L'anomalie identifiée par le caryotype peut provoquer une pathologie grave dans la descendance, avec une probabilité supérieure à celle de la population générale.
- 2) Le don entraîne la proposition d'un diagnostic prénatal.
- 3) L'anomalie identifie facilement le donneur. Ce dernier critère est parfois difficile à respecter dans toutes les indications génétiques.

LE DONNEUR EST LUI-MEME PORTEUR D'UN REMANIEMENT CHROMOSOMIQUE

Anomalies de nombre

Anomalie de nombre des autosomes en mosaïque	Exc
Anomalie de nombre des gonosomes (homogène ou en mosaïque)	Exc
Chromosome marqueur surnuméraire (homogène ou en mosaïque)	Exc

Anomalies de structure équilibrée

Translocation (Robertsonienne ou réciproque)	Exc
Inversion (péricentrique ou paracentrique)	Exc
Insertion	Exc
Remaniement complexe	Exc

Variants chromosomiques

Polymorphisme de la constriction secondaire des chromosomes 1, 9 ou 16	Acc
Inversion péricentrique du chromosome 9 (p11q13)	Acc
Inversion péricentrique du chromosome 2 (p11q13)	Exc
Polymorphisme des bras courts des chromosomes acrocentriques	Acc
Polymorphisme de l'hétérochromatine du chromosome Y	Acc
Inversion péricentrique du chromosome Y	Acc
Sites fragiles (en dehors de Xq28 et 11q23)	Acc

IL EXISTE UN REMANIEMENT CHROMOSOMIQUE DANS LA FAMILLE DU DONNEUR

Chez un descendant

Anomalie de nombre des autosomes (homogène ou en mosaïque)	Acc ou Exc
Anomalie de structure <i>de novo</i>	Exc

Chez un apparenté collatéral ou ascendant

Anomalie de nombre (homogène ou en mosaïque)

Acc

Anomalie chromosomique de structure (équilibrée ou non), si donneur non porteur

Acc

CAS PARTICULIER

Donneur adopté

Exc

Donneur adopté déjà en banque

Arrêt de distribution des paillettes

Validation :
Septembre 2007

Modifications :

- 19 11 2008 (Luxation congénitale de hanche Exc > FCR)

- 13 05 2009 (Anomalies génitales)

- 26 05 2010 (Atcd aneuploïdie) : autosomes uniquement et acc ou exc

- 23 05 2012 Cas particulier des donneurs adoptés

Paragraphe : *Orphelin ou absence complète de renseignement sur l'ascendance paternelle ou maternelle d'un donneur en l'absence de pathologie grave chez le donneur et dans sa descendance : Acc retiré*

- 16 05 2013 Acceptation des donneurs hétérozygotes pour la drépanocytose sous réserve que le couple receveur ait été informé qu'un donneur ou une donneuse hétérozygote lui était attribué et après électrophorèse de l'hémoglobine chez le membre du couple receveur participant biologiquement à la fécondation