

CONSEIL D'ORIENTATION
SEANCE DU JEUDI 19 JANVIER 2023

DELIBERATION N° 2023-CO-02

OBJET : Quelles analyses génétiques proposer aux donneurs et receveurs de gamètes ?

<u>Etaient présents :</u>	<u>Etaient absents :</u>
Professeur Jean-François GUERIN , président du conseil d'orientation	Monsieur Xavier BRETON , député
Madame Patricia SCHILINGER , sénatrice	Madame Caroline FIAT , députée
Madame Mireille BACACHE-GIBEILI , membre de la Cour de cassation	Monsieur Bernard JOMIER , sénateur
Professeur Marc DELPECH , expert spécialisé en génétique	Monsieur Alain MENEMENIS , membre du Conseil d'Etat
Professeure Rachel LEVY , experte spécialisée en biologie de la reproduction	Professeur Laurent MULLER , expert spécialisé en anesthésie-réanimation
Docteure Hélène LETUR , experte spécialisée en endocrinologie et gynécologie médicale	Professeure Catherine PAILLARD , experte spécialisée en pédiatrie
Professeur Pascal THOMAS , expert spécialisé en chirurgie thoracique et transplantation pulmonaire	Professeure Catherine BARTHELEMY , psychiatre
Docteur Alain DE BROCA , neuropédiatre	Madame Anne HUGON , représentante de l'association Alliance maladies rares
Professeur Jérôme LARGHERO , hématologue	
Madame Charlotte DUDKIEWICZ , psychologue	
Docteur Eric BIETH , généticien	
Monsieur Aziz ABERKANE , représentant de France Rein	
Madame Chantal BRUNO , représentante de l'APF France handicap	
Madame Christiane THERRY , représentante de l'Union Nationale des Associations Familiales	
Madame Adèle BOURDELET , représentante de l'Association France AMP	
Madame Tatiana GRUNDLER , représentante de la Ligue des droits de l'homme	

Le conseil d'orientation,

- Vu l'article L. 1418-4 du code de la santé publique, et
- l'article R. 1418-17 du code de la santé publique.

DECIDE, à la majorité des membres présents d'approuver l'avis relatif aux analyses génétiques à proposer aux donneurs et receveurs de gamètes, tel qu'il figure dans le document annexé.

Fait à Saint-Denis, le 19 janvier 2023

Le président du Conseil d'orientation
de l'Agence de la biomédecine



Jean-François GUERIN

Saint-Denis, le 19 janvier 2023

Quelles analyses génétiques proposer aux donneurs et receveurs de gamètes ?

Éléments de contexte.

A côté de la réflexion éthique débutée au sein du Conseil d'orientation sur les tests génétiques des donneurs de gamètes, l'Agence de la biomédecine (ABM) a mené un travail plus large et de nature médico-scientifique sur la thématique « génétique et dons ». Le présent avis est le reflet des réflexions du groupe mandaté par le Conseil d'orientation, qui ont été menées en concertation avec celles du groupe « ABM ».

Un questionnement qui date de la création des CECOS

Les CECOS (à l'origine : « centres d'étude et de conservation du sperme ») ont été confrontés à la question des tests qui devaient être effectués chez le donneur dès leur création en 1973 par le Pr G David, dans un contexte de méfiance par rapport au don de spermatozoïdes. Il a été proposé qu'un caryotype soit pratiqué systématiquement (pour dépister les anomalies chromosomiques équilibrées), ainsi qu'un interrogatoire portant sur les maladies génétiques connues dans les antécédents du donneur.

La question des analyses génétiques à demander dans le cadre du don de gamètes se pose donc depuis bientôt 50 ans pour le don de spermatozoïdes, et depuis une époque un peu plus récente pour le don d'ovocytes. Elle est ravivée quand un enfant conçu par don de gamètes s'avère porteur d'une maladie récessive, comme la mucoviscidose qui est relativement fréquente dans la population générale.

Cette question ne trouve pas de réponse dans le code de la santé publique. La directive européenne du 8 février 2006 a été transposée en droit interne par le décret n° 2008-588 du 19 juin 2008 : « *La recherche de facteurs de risque de transmission d'une anomalie génétique ne peut être effectuée qu'avec l'accord du donneur [...]. Les donneurs de gamètes qui refusent de se soumettre à cette recherche ne peuvent être retenus.* ». Il est question de recherche de facteurs de risques, mais pas d'analyse génétique (ni d'ailleurs de caryotype).

Réflexions du groupe centrées sur des considérations éthiques

On rappelle que le risque de maladie génétique n'est pas accru par la technique d'AMP *per se*. Dès lors, le fait de considérer différemment les femmes ou couples demandeurs d'un don de gamètes, par rapport à la population générale, soulève la question éthique du respect du principe d'équité.

D'un autre côté, si un centre ne propose aucun test et si un enfant naît porteur d'une maladie génétique qui aurait pu être dépistée, les praticiens exerçant dans le centre peuvent ressentir une responsabilité dans la naissance de cet enfant malade.

Deux attitudes peuvent être envisagées :

(1) On peut considérer que la situation du don, processus médicalisé, requiert des précautions particulières de la part de l'équipe médicale, qui doit offrir au couple receveur ou à la femme receveuse, le maximum de garanties pour espérer donner naissance à un enfant indemne de maladies génétiques graves. Dans cette hypothèse, la question s'avère complexe car se pose alors celle de la détermination des anomalies génétiques à rechercher chez le donneur ou la donneuse : les modes de transmission, la fréquence et la gravité des maladies semblent être des critères pertinents à prendre en compte, mais jusqu'où aller et comment définir des limites pour ne pas risquer une dérive eugénique ? On rappelle que le nombre de maladies héréditaires existantes est estimé à près de 6000. Il peut ainsi être envisagé des examens génétiques recherchant :

- Soit un grand nombre d'anomalies génétiques responsables de maladies graves, comme certains centres à l'étranger le proposent, aux frais de la personne ou du couple demandeur; cette attitude apparaît éthiquement critiquable, car d'une part elle soulèverait en la question des inégalités sociales entre les personnes et la possibilité ou non d'assumer de tels frais ; d'autre part, elle entraînerait une différence entre la situation de ces femmes ou couples ayant recours au don de gamètes, et celle des femmes ou couples de la population générale, qui concevront un enfant à partir de leurs propres gamètes, et ne bénéficieront d'aucun examen génétique, sauf situation médicale particulière.
- Soit un nombre de maladies héréditaires limité en se basant sur la notion de fréquence et de gravité. En effet, dans la mesure où certaines maladies génétiques sont particulièrement graves et fréquentes dans la population générale, avec un nombre de mutations connues qui autorise la pose d'un diagnostic avec une bonne fiabilité (c'est le cas de la mucoviscidose, pour laquelle une recherche de 30 mutations permet de faire un diagnostic jugé suffisamment fiable, comme cela est pratiqué en dehors du contexte du don), il peut apparaître non éthique de ne pas rechercher ce type de mutations.

(2) L'autre attitude consiste à ne pas faire d'analyse génétique chez le donneur, en considérant qu'il n'y a pas lieu de faire de différence avec la situation d'une conception naturelle. On peut constater que le nombre d'enfants issus d'un don de gamètes nés avec une maladie génétique depuis le début de l'activité des CECOS apparaît très faible, quoique impossible à connaître avec précision. On peut néanmoins considérer que l'incidence doit être logiquement identique à celle de la population générale.

La question de **l'intérêt pour le donneur** (ou la donneuse) à accepter la réalisation d'analyses génétiques se pose également. Les tests ne peuvent être effectués sans le consentement éclairé préalable du donneur, lequel est informé de la possibilité d'être tenu dans l'ignorance du résultat. L'intérêt que le donneur peut trouver à ce test est de lui permettre, dans le cas où le test révélerait un statut de transmetteur pour une maladie grave, d'informer sa parentèle et d'accéder à un diagnostic anténatal pour sa propre future paternité/maternité. Il ne faut cependant pas négliger le retentissement psychologique d'une annonce de ce type, chez une personne qui certes a donné son accord, mais n'était pas demandeuse de ce type d'examen, ainsi que les conséquences de cette information sur sa parentèle.

Parmi les centres pratiquant le don de gamètes, les CECOS se sont depuis longtemps posé la question de tester non pas les donneurs, mais les personnes receveuses, et certains centres ont opté pour cette attitude, qui obéit à une certaine logique, puisque ce sont elles qui seront bénéficiaires de ces tests, et se sentiront ainsi responsabilisées dans cette démarche. Le groupe de travail soulève néanmoins une

question éthique concernant ce dépistage, car dans les situations de procréation en dehors d'un don de gamètes, cette pratique de dépistage pré-conceptionnel n'est pas réalisée à titre systématique en population générale, sauf s'il existe une indication médicale représentée par un risque augmenté d'avoir un enfant atteint d'une maladie d'une particulière gravité.

Si l'on admet des tests spécifiques dans le cadre de l'AMP, on doit distinguer deux situations :

1. La situation où un risque génétique est connu chez la receveuse ou le receveur (situation néanmoins peu fréquente) ; elle pose des questions d'ordre éthique et juridique :

-Du point de vue de l'éthique :

Au nom du principe d'équité, le receveur (receveuse) devrait bénéficier du même traitement que dans le cas d'un couple de la population générale, qui en raison d'un risque potentiellement augmenté, va bénéficier d'un conseil génétique approprié, à l'issue duquel le conjoint du sujet transmetteur d'une maladie récessive infantile grave se verra proposer un test de dépistage. Ainsi, vis-à-vis des receveurs (receveuses) connu(e)s comme hétérozygotes pour une maladie récessive infantile grave, le dépistage du donneur devrait être ciblé sur la maladie concernée.

Il faut également mentionner la situation d'une femme seule, qui demandera la réalisation d'analyses ciblées chez le donneur, voire un diagnostic pré-implantatoire dans des situations particulières.

-Du point de vue juridique :

La question se pose du moment optimal pour pratiquer les analyses chez le donneur, et on peut envisager 3 situations :

- Le donneur est testé au moment du don, sachant que pour les dons de spermatozoïdes, les échantillons ne sont généralement pas utilisés immédiatement, alors que dans le don d'ovocytes, les ovocytes sont souvent utilisés de façon synchrone.
- Le donneur est testé après le don, en l'ayant informé au moment du don, de la possibilité qu'il soit recontacté pour venir dans le centre faire un prélèvement d'ADN.
- Le donneur est invité à procéder à un prélèvement d'ADN au moment du don, pour constituer une bibliothèque qui ne sera utilisée que si un risque est connu chez un (une) receveur (receveuse).

Ces 3 situations posent toutes des problèmes juridiques dans la mesure où il s'agit de procéder à des examens génétiques chez une personne qui n'est pas demandeuse et que son état clinique ne justifie pas ; ces problèmes juridiques sont néanmoins d'importance différente selon les scénarios envisagés. Le premier scénario consisterait à proposer au donneur de procéder à des examens génétiques en même temps que le don, examens ciblés visant à réduire chez la receveuse (receveur) un risque augmenté de survenue d'une maladie récessive infantile grave lié à un statut hétérozygote connu. Selon la loi, il n'est possible de procéder à un tel examen que pour raisons médicales ou de recherche, et avec accord de la personne prélevée. En principe, le destinataire de l'examen doit avoir donné son consentement, et doit trouver un intérêt dans cet examen, cette notion « d'intérêt » apparaissant assez imprécise.

La loi de bioéthique dans sa dernière révision (2021) écarte explicitement la possibilité de permettre des examens génétiques chez le donneur (donneuse) sans justification (antécédents familiaux, ou personne symptomatique), considérant avant tout l'intérêt de la personne, et faisant obstacle aux

pratiques d'exams systématiques (il s'agit ici de l'intérêt du donneur; on pourrait néanmoins également considérer l'intérêt du futur enfant, à naître non porteur d'une maladie génétique).

Il serait souhaitable qu'un texte vienne donner un fondement incontestable aux propositions du premier scénario, en le rédigeant de telle sorte qu'il sécurise les équipes efficacement pour cette pratique de don de gamètes. Ce texte trouverait écho dans un projet de règlement européen qui est à l'étude, et qui imposerait des tests génétiques sur des donneurs de gamètes pour garantir un appariement réduisant au maximum le risque de maladie génétique chez la personne issue du don.

Le second scénario soulève les mêmes difficultés que le premier.

Le dernier scénario consisterait à constituer une biothèque au moment où les prélèvements de sperme (ou d'ovocytes si utilisation différée) sont effectués, avec des échantillons d'ADN qui pour la plupart ne seront pas utilisés. Il soulève la même difficulté que les premiers, et pose deux autres questions. D'une part, les conditions dans lesquelles les échantillons sont prélevés et conservés devraient être définies avec le plus grand soin. D'autre part, le consentement exprès de la personne concernée est requis. Ce consentement doit être éclairé : la personne doit être informée de sa finalité précise, c'est-à-dire sur quelle maladie génétique porteront les analyses, ce qui n'est pas possible au moment du don. Enfin, ce scénario soulève la question de la conservation des échantillons et surtout celle de la protection des données de santé. On rappelle que dans la grande majorité des cas, les échantillons d'ADN ne seront pas utilisés.

2. La situation où il n'existe pas de risque génétique connu chez la receveuse ou le receveur (situation la plus fréquente) : quelles maladies tester chez le donneur ou la donneuse ?

Dépistage chez le donneur ou la donneuse : le groupe s'accorde sur le fait que toutes les maladies génétiques graves devraient être dépistées, en vertu d'un principe éthique de justice ; néanmoins, pour des raisons de faisabilité, des considérations socio-économiques, mais aussi pour ne pas verser dans ce qui pourrait être considéré comme une pratique eugénique, le groupe s'est accordé sur un nombre restreint de maladies à dépister, en considérant plusieurs critères :

-la fréquence dans la population générale ; il est toujours difficile de s'accorder sur une fréquence d'hétérozygotes à partir de laquelle le dépistage apparaît justifié. Le comité d'éthique du GEDO a proposé la valeur de 1/50. Si on considère le caryotype, sa prescription systématique, consacrée par l'usage, peut se justifier par la fréquence des anomalies chromosomiques équilibrées dans la population générale, qui est de 1/500. Les sujets porteurs de ce type d'anomalie ont un risque très significativement augmenté d'avoir un enfant atteint d'un syndrome chromosomique grave, qui est variable en fonction de l'anomalie détectée.

-la gravité de la maladie, avec absence actuelle de traitement satisfaisant

-l'existence d'une mutation prédominante et/ou un nombre limité de mutations connues

Trois maladies répondent à ces critères : mucoviscidose, amyotrophie spinale infantile, X fragile dans le cas du don d'ovocytes [Landrieu, 2017, Comité éthique du GEDO, 2021]

On peut rajouter, mais il s'agit de situations particulières, quelques maladies plus fréquentes dans certaines ethnies que dans la population caucasienne (Tay Sachs, drépanocytose ...)

Le groupe a néanmoins conscience que le diagnostic préconceptionnel en population générale ne fait pas l'objet en France de textes réglementaires encadrant sa pratique, mais que le contexte du don de gamètes est particulier.

Dépistage chez la receveuse ou le receveur : en assemblée plénière, cette question s'est reposée. Il a été convenu que ce dépistage pouvait être proposé, à condition que la personne receveuse en fasse explicitement la demande. Afin de respecter une logique de raisonnement - et toujours dans la

situation où il n'existe pas de risque connu chez la personne receveuse - le dépistage ne pourra porter que sur les 3 maladies envisagées chez le donneur (mucoviscidose, amyotrophie spinale infantile) ou la donneuse (mucoviscidose, amyotrophie spinale infantile, et X fragile). On peut discuter le fait de tester à la fois la personne donneuse (de manière systématique) et la personne receveuse (si elle en fait la demande), néanmoins cette attitude est conforme au principe de précaution.

Synthèse

Dans la situation où un risque génétique est connu chez le receveur (receveuse), il apparaît préférable de proposer au donneur (donneuse) au moment du don, et pas au-delà, des examens génétiques ciblés. Cette procédure ne pose pas de problèmes d'organisation pour le don d'ovocytes, qui est le plus souvent réalisé de manière synchrone. Elle est plus délicate à mettre en œuvre dans le cas d'un don de spermatozoïdes, dont l'utilisation est normalement différée dans le temps. Il faut toutefois rappeler que la situation envisagée n'est pas fréquente, et après consultation des centres, certains d'entre eux se disent en capacité de réaliser cette opération. La constitution d'une biothèque en conservant un échantillon d'ADN pour chaque donneur (donneuse) au moment du don, a été envisagée et présente certains avantages, mais elle se heurte à des difficultés juridiques, supérieures à celles du 1^{er} scénario.

En dehors de ce contexte, et dans l'attente d'un cadre juridique pour l'application de directives européennes spécifiques, le groupe de travail considère qu'il est éthiquement défendable de pratiquer chez le donneur ou la donneuse, ainsi qu'à la personne receveuse si elle en formule la demande, des examens génétiques concernant 3 maladies les plus fréquentes dans la population générale et les plus graves : la mucoviscidose, l'amyotrophie spinale infantile, et le X fragile chez les donneuses. Il n'est pas favorable à l'extension d'analyses à d'autres maladies, moins fréquentes ou moins graves. L'intérêt du caryotype, réalisé systématiquement depuis le début de l'activité de don de gamètes, bien qu'il soit consacré par la pratique, peut être discuté.

Le groupe de travail souligne la nécessité d'un encadrement juridique précis sur cette question des examens génétiques à pratiquer chez les donneurs de gamètes, afin de protéger juridiquement les équipes, et de permettre une harmonisation des pratiques entre les centres.