



Ethical issues in expanding preconception genetic carrier screening: French debate and the opinion of the French Society of Predictive and Personalized Medicine

P. Pujol, S. Fodil-Chérif, J.L. Mandel, Bernard Baertschi, D. Sanlaville, D. Zarca, A. Toledano, P. Bloch, D. Geneviève

► To cite this version:

P. Pujol, S. Fodil-Chérif, J.L. Mandel, Bernard Baertschi, D. Sanlaville, et al.. Ethical issues in expanding preconception genetic carrier screening: French debate and the opinion of the French Society of Predictive and Personalized Medicine. *Ethics, Medicine and Public Health*, 2020, 12, pp.100439. 10.1016/j.jemep.2019.100439 . hal-03490091

HAL Id: hal-03490091

<https://hal.science/hal-03490091>

Submitted on 21 Jul 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

**Réflexions éthiques sur le dépistage génétique pré-conceptionnel en population générale :
Le débat Français et l'avis de la Société Française de Médecine Prédictive et Personnalisée**

**Ethical issues in expanding preconception genetic carrier screening: French debate and the
opinion of the French Society of Predictive and Personalized Medicine**

Titre court : Vers une extension du dépistage pré-conceptionnel ?

Short running title: Toward expanding preconception carrier screening?

Pascal Pujol^{1*}

Service de Génétique Médicale, Université et CHU de Montpellier, Montpellier, France.
CHU Arnaud de Villeneuve, 371 avenue du Doyen Gaston Giraud, 34295 Montpellier, cedex 5

Sarah Fodil-Chérif¹

Service de Génétique Médicale, Université et CHU de Montpellier, Montpellier, France.
CHU Arnaud de Villeneuve, 371 avenue du Doyen Gaston Giraud, 34295 Montpellier, cedex 5

Jean Louis Mandel²

Department of Translational Medicine and Neurogenetics, IGBMC - CNRS UMR 7104 - Inserm U
1258, Illkirch, France. 1 rue Laurent Fries / BP 10142 / 67404 Illkirch CEDEX

Bernard Baertschi³

INSERM Ethics Committee, Paris, France; University of Geneva, Geneva, Switzerland
24 rue du Général-Dufour- 1211 Genève 4 SUISSE

Damien Sanlaville⁴

Department of Genetics, Lyon University Hospitals
CHU de Lyon HCL - GH Est-Hôpital Femme Mère Enfant, 59 Boulevard Pinel, 69677 Bron Cedex
Claude Bernard Lyon I University; Lyon Neuroscience Research Centre, CNRS UMR5292, Inserm
U1028, Lyon, France.

Laurence Faivre⁵

Fédération Hospitalo-Universitaire Médecine Translationnelle et Anomalies Du Développement
(TRANSLAD), Centre Hospitalier Universitaire Dijon, Dijon, France.
Hôpital d'enfants, CHU Dijon Bourgogne - Hôpital François Mitterrand
2 bd Maréchal de Lattre de Tassigny, 21000 DIJON

Christel Thauvin-Robinet⁵

Fédération Hospitalo-Universitaire Médecine Translationnelle et Anomalies Du Développement (TRANSLAD), Centre Hospitalier Universitaire Dijon, Dijon, France.

Daniel Zarca⁶

Institut Français du Sein, 15 rue Jean Nicot - 75007 PARIS

Alain Toledano⁷

Department of radiotherapy, Hartmann Radiotherapy Center,
Rafael Institute 3 Boulevard Bineau, 92300 Levallois-Perret

Patrick Bloch⁷

Department of radiotherapy, Hartmann Radiotherapy Center,
Rafael Institute, 3 Boulevard Bineau, 92300 Levallois-Perret

David Geneviève¹

Service de Génétique Médicale, Université et CHU de Montpellier, Montpellier, France.
CHU Arnaud de Villeneuve, 371 avenue du Doyen Gaston Giraud, 34295 Montpellier, cedex 5

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt en lien avec l'article soumis.

** Auteur Correspondant; email: p-pujol@chu-montpellier.fr*

Reçu 13 septembre 2019

Accepté 10 décembre 2019

RESUME

ETAT DES LIEUX. - Le dépistage des hétérozygotes (ou pré-conceptionnel, DPC) a pour but de détecter les porteurs d'anomalies génétiques autosomiques récessives ou liées au chromosome X chez des couples planifiant une conception. En France et au Canada, le DPC est proposé dans des situations qui suggèrent une maladie récessive ou liée à l'X à partir de l'histoire familiale, des antécédents obstétricaux, ou de la connaissance d'un état hétérozygote. Cependant, la présence d'un apparenté atteint de la pathologie n'existe que dans 10% des cas montrant les limites du dépistage par ces critères en population générale.

METHODE. - Dans cet article nous abordons les questions éthiques discutées en France par le "Conseil Consultatif National d'Ethique," le "Conseil d'Etat" et le parlement, et donnons l'avis de la Société Française de Médecine Prédictive et Personnalisée (SFMPP). Nous présentons une étude d'opinion sur la possibilité d'étendre le DPC à partir de questionnaire adressés à un échantillon de la population générale lors de la consultation citoyenne sur ces questions.

RESULTATS ET DISCUSSION. - A un moment où la médecine génomique se développe et les tests commerciaux diffusent largement, l'accès aux tests pré-conceptionnels doit être encadré et faire l'objet de recommandations de bonnes pratiques. La "Société française de médecine prédictive et personnalisée" (SFMPP) donne ses préconisations sur les conditions d'extension des indications lors de la révision des lois de bioéthique. Une extension d'indication aux maladies récessives les plus fréquentes et les plus graves pourrait être médicalement retenu en l'absence d'antécédent familiaux mais cela nécessiterait : une information loyale et précise en amont afin de respecter le principe d'autonomie des personnes, une liste constituée de gènes concernés et restreinte à un panel, une prise en charge universelle des coûts pour préserver le principe de justice et d'équité. Enfin un accompagnement médical spécialisé est proposé en amont et en aval du test.

Mots clés : *Dépistage pré-conceptionnel ; Ethique ; Génétique ; Hétérozygote ; Mucoviscidose*

ABSTRACT

BACKGROUND. - Carrier screening (CS) aims to detect carrier states for autosomal recessive (AR) or X-linked conditions in couples planning a pregnancy. In France, as in Canada, CS is currently offered in situations that suggest an AR or X-linked syndrome based on family history, obstetrical history, known carrier status, or genetic diagnosis. However, for most AR conditions, only 10% of newborns with AR diseases have an affected sibling, which shows the limits of screening in the general population based on these criteria. Therefore, the expansion of CS is being discussed in France in the context of revising the bioethics laws.

METHODS. - In this paper, we point out ethical issues discussed in France by the “Conseil Consultatif National d’Ethique,” the “Conseil d’Etat” and the Parliament. We also present results of a survey on implementing or expanding CS sent to a sample of the French general population (n = 197).

RESULTS AND DISCUSSION. - In the era of genomic medicine and considering the increasing development of uncontrolled direct-to-consumer genetic tests, access to these tests in the general population must have guidelines. The “Société française de médecine prédictive et personnalisée” (SFMP) gave its opinion about the conditions under which expanded CS could be introduced in France. Briefly, an expanded CS for the major AR diseases could be medically retained, but major ethical issues need to be addressed with expanded access to CS in the general population: a fair information and discussion about the value and risk of reproductive CS offered to all women/couples to respect autonomy; a list of genes concerned restricted to a panel of those responsible for severe monogenic disease with early onset; a health public system/insurance coverage of the test cost to respect equity of access; a genetic counseling access required before and accompanying the tests.

Keywords: Carrier screening; Ethics; Genetics; Heterozygous; Cystic fibrosis

INTRODUCTION : CONSIDERATIONS MEDICALES

Les maladies génétiques représentent une des premières causes de mortalité infantile (20 %) et sont responsables d'environ 20 % des hospitalisations de l'enfant [1,2]. Parmi ces maladies génétiques, un grand nombre répond à un mécanisme récessif (plus de 3 000 maladies génétiques récessives connues). Dans le cas des maladies autosomiques récessives, les parents, porteurs d'un allèle altéré du gène « récessif », ne sont pas malades car le deuxième allèle est sain. C'est la rencontre des deux allèles mutés d'un même gène qui sera responsable, 1 fois sur 4, de la naissance d'un enfant affecté par la maladie génétique liée à l'altération de ce gène ([Figure 1](#)).

On estime à 2 % le nombre de couples concernés par ce risque d'affection génétique récessive autosomique ou liée au chromosome X (soit un couple sur 50), ce qui représente environ 3 000 naissances par an en France. L'évolution du séquençage à haut débit pangénomique fait que l'on peut aujourd'hui techniquement dépister des couples à risque d'un grand nombre de maladies génétiques récessives.

Dans l'état actuel des connaissances, la génétique permet de prédire des risques forts de survenue de certaines maladies et de développer des stratégies de dépistage ou de prévention chez les personnes prédisposées. Cependant, la prédiction concerne dans certains cas des maladies d'une particulière gravité, pour lesquelles les traitements et/ou la prévention sont encore limités. Un diagnostic prénatal peut alors être proposé aux parents en vue d'une interruption pour motif médical de la grossesse si les marqueurs génétiques sûrs sont identifiés chez les parents et le fœtus. La caractérisation de l'anomalie génétique peut également justifier la proposition d'un diagnostic préimplantatoire permettant au couple, par sélection de l'embryon non atteint, d'éviter l'interruption médicale de grossesse.

La mucoviscidose et l'amyotrophie spinale infantile sont aux premiers rangs des pathologies génétiques graves, de transmission autosomique récessive en France en termes de fréquence avec respectivement 1 personne sur 32 et 1 personne sur 40 porteuses d'une variation génétique prédisposante en population générale. L'amyotrophie spinale infantile, dans sa forme majeure (le type 1 qui concerne 60 % des patients), est une maladie le plus souvent mortelle avant l'âge de 2 ans. Dans les formes les plus modérées, l'amyotrophie se développe dans la petite enfance mais le pronostic vital est souvent engagé avant l'âge adulte [3].

Sur un plan technologique et médical, il est aujourd'hui possible de repérer une grande partie des personnes porteuses saines d'une variation génétique délétère. Ce dépistage est appelé dépistage des hétérozygotes ou encore dépistage pré-conceptionnel (DPC). Pour les maladies autosomiques récessives, l'union avec une autre personne porteuse donne une probabilité de 25% d'avoir un enfant atteint. Dans ce cas, plusieurs propositions peuvent être faites aux parents : diagnostic préimplantatoire, diagnostic prénatal, don d'ovocytes ou adoption. A l'heure actuelle, le dépistage pré-conceptionnel est limité en France dans le cadre d'un conseil génétique aux parents et apparentés de patients atteints de maladies génétiques graves de transmission récessive. L'analyse génétique recherche uniquement les variations génétiques du gène impliqué dans la maladie familiale.

La question actuelle posée par l'avancée des connaissances et les progrès technologiques, principalement liés au déploiement des technologies de séquençage haut débit, est donc essentiellement éthique : doit-on étendre les propositions de dépistage pré-conceptionnel de plusieurs ou toutes les maladies récessives identifiées et considérées comme graves et incurables à la population générale pour les couples désirant des enfants ? La révision des lois de bioéthique et ses états généraux offrent un contexte approprié pour

poser cette problématique autant sociétale, « citoyenne », que médicale. Cette question a en effet été posée par des médecins généticiens de la Fédération Française de Génétique Humaine et du Groupe Génétique et Cancer Unicancer dans une contribution adressée au Conseil Consultatif National d’Ethique (CCNE) dans le cadre des états généraux au printemps 2018. La société Française de Médecine Prédictive et Personnalisée propose également une réflexion, alimentée par ses débats lors du 4^{ème} congrès (consultables en lignes www.SFMPP.fr) et une enquête réalisée lors des débats grand public lors de la consultation citoyenne des états généraux dont les résultats sont présentés ici.

INDICATIONS ACTUELLES DU DEPISTAGE PRECONCEPTIONNEL ET RECOMMANDATIONS

Dans le cadre d’une activité de conseil génétique, il est aujourd’hui possible de proposer un dépistage pré-conceptionnel aux parents d’un enfant atteint de maladie génétique de transmission récessive, afin de leur éviter la naissance d’un second enfant atteint, mais également aux apparentés d’un enfant atteint afin de leur éviter la naissance d’un premier enfant atteint. Ce dispositif incluant les personnes chez qui un diagnostic d’hétérozygotie a été fait est similaire à celui du Canada [4], à la différence que les origines ethniques peuvent être également pris en compte au Canada pour proposer le test. Ce conseil génétique, réalisé dans un cadre médical, peut être effectué afin de pouvoir proposer un diagnostic prénatal ou un diagnostic préimplantatoire aux couples présentant un risque de 1 sur 4 de transmettre une maladie grave et incurable. Il est recommandé que ce dépistage des hétérozygotes asymptomatiques soit réalisé dans le cadre d’une consultation individuelle par un médecin exerçant au sein d’une équipe pluridisciplinaire de prise en charge des patients asymptomatiques (Recommandations HAS [5] et ABM des

bonnes pratiques en génétique constitutionnelle à des fins médicales ; Article R. 1131-5 du code de la santé publique).

Il est cependant important de rappeler que pour la mucoviscidose ou l'amyotrophie spinale, dans plus de 90 % des cas il n'existe pas d'antécédent familial, montrant les limites du conseil génétique comme seule stratégie de dépistage des couples à risque, et non celui des hétérozygotes ou porteurs sains.

Dans certains pays, des tests génétiques pré-conceptionnels sont proposés à des sous-populations dans lesquelles la fréquence de variation génétique pour une maladie donnée est particulièrement élevée (isolat de population, effet fondateur). Par exemple, Israël, le Canada et les États-Unis détectent depuis les années 1970 de manière systématique différentes maladies génétiques de transmission autosomique récessive, dont la maladie de Tay-Sachs chez les couples d'origine juive ashkénaze, population au sein de laquelle on retrouve 1 personne sur 30 porteuse saine d'une variation génétique, susceptible de provoquer cette pathologie très grave, incurable, avec une détérioration intellectuelle progressive et une malvoyance, aboutissant au décès vers l'âge de 15 ans [6]. Entre 1969 et 1998, 1,3 millions de personnes ont ainsi été testées, près de 50.000 porteurs sains identifiés, et 3.000 grossesses suivies avec la proposition d'un diagnostic prénatal, réduisant ainsi significativement l'incidence de la maladie (réduction de 90% de l'incidence).

Le collège américain de gynécologie-obstétrique (ACOG) a par ailleurs préconisé la prescription de tests pré-conceptionnels en population générale pour la mucoviscidose, l'amyotrophie spinale infantile et certaines anomalies de l'hémoglobine (drépanocytose, thalassémie) [7-9].

Ces dernières décennies, d'autres pays ont engagé des tests pré-conceptionnels ciblés sur les maladies rares les plus fréquentes dans leurs populations. En 1973, Chypre

s'est engagée dans un programme de détection systématique de la bêta-thalassémie, maladie génétique de l'hémoglobine qui, dans ses formes majeures, nécessite des transfusions systématiques pour que l'enfant puisse grandir et vivre. Depuis la mise en place de ce test pré-conceptionnel, le nombre d'enfants atteints de bêta-thalassémie a chuté pour ne plus toucher aucune naissance depuis 2002 [10]. L'expérience similaire de la Sardaigne, aboutit à une réduction de 90% des naissances d'enfants thalassémiques [11]. En parallèle de ces programmes de tests pré-conceptionnels en population générale, l'espérance et la qualité de vie des malades atteints de ces maladies rares, mieux pris en charge, ont progressé, montrant que développer les tests pré-conceptionnels ne signifie pas diminuer la recherche ou les moyens de traitement des patients qui naissent et vivent avec un handicap [10,12].

En France, le dépistage néonatal de la mucoviscidose est proposé systématiquement à la naissance, ayant occasionné seulement 123 refus pour environ 800.000 grossesses en France en 2013 [13]. En 2016, 773.559 enfants nés ont été testés en France, parmi eux 4.779 étaient positifs soit 0,62 %, dont 409 présentaient une variation génétique hétérozygote et 127 une variation homozygote. Les dépistages ont entraîné 506 consultations dans les centres de ressources et de compétence de la mucoviscidose (CRCM) pour dépister 127 malades. Ceci fait poser la question d'étendre le dépistage des hétérozygotes en population générale, sans antécédent familial, au-delà du respect du strict cadre légal actuel du dépistage des hétérozygotes chez les apparentés d'une personne atteinte mais également du cadre réglementaire du dépistage des personnes asymptomatiques qui plus est, mineurs. A deux reprises en 2004 et 2009, le Comité Consultatif National d'Éthique (CCNE), a rendu des avis [14,15] réservés vis-à-vis de l'extension du DPC. Dans le cadre de sa contribution à la révision de la loi de bioéthique 2018-2019, le CCNE a récemment rendu un nouvel avis

(N°129) [16], le 18 septembre 2018, avec la proposition suivante : « Le dépistage génétique pré-conceptionnel, dont le but est d'éviter une pathologie grave chez un enfant à naître, pourrait être proposé à toutes les personnes en âge de procréer ([Tableau I](#)). Ouvrir dans le cadre législatif le dépistage pré-conceptionnel limiterait aussi deux types de discriminations : (i) le recours, financièrement inaccessible pour certains, à des diagnostics auprès de sociétés privées dénuées de tout accompagnement médical ; (ii) une discrimination entre les familles à risque, bénéficiant de ce dépistage et celles où une première naissance n'a pas révélé d'altération génétique. » Le CCNE propose ainsi l'extension du dépistage pré-conceptionnel sous 6 conditions: (1) il serait réservé aux seules personnes qui en feraient la demande et réalisé selon les recommandations du Code de la Santé Publique liées à la prescription des tests génétiques, avec la proposition de la médiation d'un médecin ou d'un conseiller en génétique, possible sur demande du patient (décret n° 2013-527) ; (2) une labélisation de ces tests par les instances ad hoc (Agence de la biomédecine (ABM), Haute autorité de santé (HAS)) ; (3) seul un panel de variations génétiques considérées comme responsables de pathologies monogéniques graves, survenant chez l'enfant ou l'adulte jeune, devrait être concerné, selon une liste volontairement restreinte établie et mise à jour par l'ABM ; (4) sur la base du volontariat, la recherche de variations génétiques dans une liste limitée d'autres gènes dits « actionnables » (environ 60, liste déjà proposée par divers pays) pourrait être effectuée ; (5) sa prise en charge par l'assurance maladie comme acte médical de prévention ; (6) une information et un accompagnement par un personnel compétent et à l'écoute. Cet avis est aujourd'hui modulé en France par les conclusions des rapports du Conseil d'État [17] et de l'OPECST [18], l'Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques, plutôt réservés sur le dépistage pré-conceptionnel en population générale. Un nouveau rapport parlementaire est plutôt favorable au test pré-

conceptionnel [19] et un examen de la question est aujourd'hui débattu au sénat actuellement.

La révision actuelle des lois de bioéthique offre donc une opportunité de statuer de façon sociétale si les avancées technologiques et connaissances actuelles peuvent amener à reconsidérer le dépistage génétique pré-conceptionnel et ses indications. Le projet de loi devrait être proposé au conseil des ministres par le ministre de la santé au mois de juin 2019, pour un vote au parlement dans l'été 2019.

CONSIDERATIONS ETHIQUES

▪ Pour quelles pathologies peut-on proposer des tests génétiques pré-conceptionnels ?

La réalisation de tests génétiques dans le cadre d'un conseil génétique ne s'applique à l'heure actuelle en France qu'à des pathologies reconnues comme graves et incurables au moment du diagnostic d'une part et uniquement en cas d'antécédent familial de cette pathologie d'autre part.

L'application au couple ayant déjà un enfant atteint se fait dans le cadre du conseil génétique après diagnostic d'une maladie récessive, quelle que soit la fréquence de la maladie. L'extension à la famille proche (dépistage en cascade) ne se fait que pour des pathologies génétiques relativement fréquentes (telles que la mucoviscidose, amyotrophie spinale, beta thalassémie, drépanocytose...) et ne se fait pas pour les maladies les plus rares pour des raisons principalement de risque très faible (en dehors d'unions consanguines, ou de conjoints issus de population où la fréquence de la maladie est particulièrement importante).

La question de l'accès aux tests pré-conceptionnels en population générale se pose, car les couples sans antécédents familiaux représentent les situations les plus fréquentes où la maladie se déclare pour les maladies récessives. La différence avec un couple ayant déjà eu un enfant atteint paraît moins éthique, que médico-économique.

D'un point de vue légal, il faut noter que rien, dans les lois de bioéthique, n'interdit formellement le dépistage pré-conceptionnel pour des couples à risque à priori faible.

- **Respect de l'autonomie et du libre-choix des personnes**

L'autonomie fondée sur l'information éclairée des personnes est un prérequis indispensable pour se prémunir de toute dérive et respecter le libre choix d'une personne. La difficulté réside certainement à donner la bonne information, loyale et appropriée aux couples pour la respecter.

- **Quelles populations sont concernées ?**

Aujourd'hui en France, le dépistage des hétérozygotes est proposé uniquement dans le cadre d'un conseil génétique en cas de premier enfant atteint d'un couple ou d'un apparenté à risque du couple. Cependant même faible, les risques d'avoir un enfant atteint d'une maladie récessive telle que la mucoviscidose ou l'amyotrophie spinale et les hémoglobinopathies en population générale ne sont pas nuls et s'estiment à environ 0,20% à chaque grossesse et concernerait environ 2000 couples en France. L'extension du dépistage pré-conceptionnel en population générale pourrait donc s'appuyer sur le principe de bienfaisance et de justice. L'acceptabilité du dépistage pré-conceptionnel pour le premier enfant paraîtrait alors plus une question de seuil médical ou médico-économique qu'une question éthique, l'action médicale étant identique. Il pourrait être discuté que le dépistage pré-conceptionnel soit autorisé aux couples demandeurs sans antécédents. Ceci serait idéalement pris en charge par la sécurité sociale. Le reste à charge de la part du couple (ou

son accès commercial) pose au niveau éthique la question de l'iniquité d'accès, qui n'est pas en accord avec le principe de justice. Une participation des assureurs de santé ou des mutuelles pourrait être une piste de couverture complémentaire.

L'existence d'origines ethniques avec effet fondateur ou la notion de consanguinité augmente les probabilités de certaines pathologies récessives autosomiques, pouvant justifier un dépistage pré-conceptionnel dans ces populations. En France, des tests génétiques pré-conceptionnels peuvent être proposés aux couples consanguins sans antécédents familiaux pour les deux maladies récessives autosomiques sévères les plus fréquentes (mucoviscidose et amyotrophie spinale infantile). Un dépistage pré-conceptionnel plus large, en population générale, pourrait également être étudié, ce qui est aujourd'hui le cas en Belgique ou en Israël. En Israël, ces tests pré-conceptionnels sont organisés dans le cadre d'une politique publique du ministère de la santé et étendus à l'ensemble de la population avec intention de procréation pour des maladies métaboliques incurables connues dont la fréquence des hétérozygotes s'avère élevée par effet fondateur. Même si l'utilisation des origines ethniques permet de proposer un dépistage des hétérozygotes aux individus les plus susceptibles d'être porteurs d'une variation génétique (hétérozygote), il apparaît dans la plupart des pays des limites à cette façon de dépister [20].

Enfin, le dépistage néonatal (uniquement pour la drépanocytose) n'est pas totalement basé sur l'origine ethnique mais sur un dépistage équitable en population générale. Certains auteurs pensent que le dépistage de maladies récessives basé sur des considérations ethniques n'est pas équitable et n'est donc pas éthique [21]. Il n'est en fait même pas économiquement justifié si l'on considère l'ensemble des maladies récessives sévères, car les différences de fréquence de certaines maladies entre deux populations, qui

peuvent être fortes si on considère une maladie donnée, s'estompent lorsque l'on considère l'ensemble des maladies [22,23].

- **Quelle utilisation des données secondaires de génomes issus du plan France**

Médecine Génomique 2025 ?

Un des points majeurs motivant la réflexion de la SFMPP est la problématique émergente en France de l'acquisition de données de génome à grande échelle contenant des données utilisables pour du dépistage d'hétérozygotes dans le cadre du Plan France Médecine Génomique 2025. Si l'extraction de ces données est réglementée (cf. lois de bioéthique), comment les laboratoires et les prescripteurs géreront-ils les données secondaires concernant les mutations dans des gènes correspondant à des maladies récessives (ou même des gènes dits actionnables comme préconisé dans l'avis 129 du CCNE) ? Un travail est en cours à l'agence de la Biomédecine pour formuler des recommandations de bonne pratique sur les données incidentes.

Par ailleurs, se pose la question de la propriété des données issues du génome. Si le patient est propriétaire, aurait-il le droit, dans le cadre d'un projet parental, de chercher ou faire chercher son statut de porteur de maladies récessives ?

Enfin, une question de responsabilité en termes d'information due au patient pourrait se poser lors de la naissance d'un enfant atteint d'une maladie autosomique récessive (comme la mucoviscidose par exemple) alors que l'information était contenue et accessible dans le génome des deux parents mais n'a pas été donnée.

ÉTATS GÉNÉRAUX DE LA BIOÉTHIQUE ET CONSULTATION CITOYENNE : ENQUÊTE RÉGIONALE EN OCCITANIE

- **Méthode**

Dans le cadre des états généraux et de la consultation citoyenne demandée par le CCNE, les avis en médecine prédictive et en matière de dépistage pré-conceptionnel d'un échantillon de population ont été recueillis de Janvier à Avril 2018. La population interrogée est issue de 3 villes (Montpellier, Nîmes et Mende) et a permis de comparer milieu urbain et rural. Cent quatre-vingt-dix-sept personnes parmi les interrogées (53,2 %) ont répondu au questionnaire, dont 66 personnes à Montpellier, 91 à Nîmes et 40 à Mende.

▪ Résultats

Dans notre enquête, 60,9 % des personnes interrogées pensent qu'il faut proposer systématiquement un dépistage pré-conceptionnel aux couples à risque de maladie grave (deux parents hétérozygotes) si elle est incurable ([Figure 2a](#)). 63% des personnes interrogées en milieu urbain (Montpellier-Nîmes) partagent cette opinion vs. 78% en milieu rural (Mende, $P < 0,05$). 68% des femmes sont favorables vs. 55,4% des hommes ($P < 0,05$). Ce chiffre reste identique pour la même question si la maladie est grave et qu'il existe des traitements (62,9% sont d'accord, dont 74% à Montpellier, 55% à Nîmes et 70% à Mende, $P < 0,05$). Des résultats très similaires ont été obtenus en 2012 à Strasbourg lors d'une enquête chez 1460 étudiants des diverses facultés de l'Université (V. Titerlea, J. Laporte et JL Mandel, publication en préparation).

30% des personnes se prononcent pour un **dépistage systématique** en population générale de la mucoviscidose et de l'amyotrophie spinale, 42% ne le souhaitent pas et 28% ne se prononcent pas ([Figure 2b](#)).

CONSIDERATIONS MEDICO-ECONOMIQUES

Une étude médico-économique précise devra être effectuée pour évaluer le coût du déploiement éventuel des tests génétiques pré-conceptionnels en population générale. Nous rappellerons ici quelques éléments d'ordre économique.

- **Coût du dépistage néonatal**

Le coût du dépistage néonatal de la mucoviscidose se répartit comme suit : 1,84 € pour la TIR systématiquement faite à près de 800.000 nouveaux nés (Trypsine immuno-réactive, marqueur sanguin biochimique utilisé pour le dépistage de la mucoviscidose sur buvard), auquel s'ajoutent 139,91 K€ pour la biologie moléculaire. Le test génétique pour le diagnostic de la mucoviscidose est ainsi réalisé chez près de 7.000 enfants repérés par le dépistage néonatal pour un diagnostic final de 127 malades.

- **Coût de la prise en charge et du traitement médical**

Rappelons que 20 % des hospitalisations de l'enfant sont liées à des maladies génétiques et que le coût des prises en charge des pathologies complexes et des traitements émergents sont très élevés pour la société. Le traitement de la mucoviscidose par Orkambi (Vertex therapeutics) revient à près de 14.000 euros par mois soit 169.000 euros pour un an. Dans la conclusion de son avis, la Commission Evaluation Economique et de Santé Publique (CEESP) de la HAS¹⁸ souligne que « la méthode sur laquelle repose l'étude médico-économique relative à lumacaftor (Orkambi)/ivacaftor associé aux thérapies symptomatiques standard soulève des réserves importantes, qui augmentent très fortement l'incertitude attachée aux résultats précédents ».

Le ratio différentiel coûts-résultats (RDCR) de 574.390 euros par année de vie supplémentaire ajustée sur la qualité de vie (QALY), sur l'ensemble de la population concernée par l'indication (à partir de 12 ans), est qualifié d'« extrêmement élevé ». La

valeur du RDCR « est principalement liée au prix revendiqué » pour Orkambi, relève la commission.

« Ce résultat est d'autant plus discutable qu'il est calculé en s'appuyant sur un critère biologique intermédiaire avec une incertitude quant à son extrapolation au-delà de 48 semaines et qu'en outre, il repose sur des données et des hypothèses dont l'analyse critique a montré qu'elles étaient principalement toutes favorables au produit évalué. En particulier, le choix d'hypothèses moins optimistes concernant l'évolution du VEMS [volume expiratoire maximal à la première seconde] conduit à des RDCR compris entre 622.131 euros et 1.286.625 euros/QALY », poursuit la CEESP.

Le coût du dépistage des hétérozygotes en population générale devra être estimé. Il est toutefois à noter que la mise en place des plateformes de séquençage à très haut débit dans le cadre du Plan France Médecine Génomique 2025 pourra permettre d'identifier des patients avec des mutations dans des gènes pour des maladies récessives (données secondaires).

Des réflexions nationales Françaises sont actuellement en cours afin de déterminer s'il serait licite de proposer la recherche de ces données secondaires aux patients, qui ne sont pas en lien avec la prescription initiale du test génétique destiné à établir un diagnostic étiologique de la maladie du patient (diagnostic primaire) (PREPS FIND). LA SFMPP participe à ce travail et a récemment publié des recommandations sur les gènes prédisposant au cancer [24]. Ces données secondaires pourraient inclure la recherche d'un statut d'hétérozygote de maladies récessives autosomiques chez les parents, correspondant ainsi à un test génétique pré-conceptionnel en population générale. Il serait alors important d'informer les parents afin qu'ils puissent donner leur consentement pour connaître ces éventuelles données secondaires. Cependant, de telles analyses additionnelles au diagnostic

primaire entraîneraient des surcoûts pour les laboratoires par rapport à la stratégie diagnostique employée pour le cas index.

▪ **Coûts des conseils génétiques d'apparentés, des diagnostics prénataux et préimplantatoires, et des interruptions médicales de grossesse induites**

Le coût du dépistage familial dans le cadre du conseil génétique, de diagnostics prénataux et préimplantatoires, et d'interruptions médicales de la grossesse induits par les tests génétiques pré-conceptionnels devront également être pris en compte.

AVIS DE LA SFMPP

Les progrès des connaissances et des technologies en médecine prédictive doivent faire réévaluer l'extension des indications du dépistage pré-conceptionnel en population générale lors de la révision des lois de bioéthique. Une enquête menée en région lors des débats citoyens des états généraux montre que l'avis de la population est équilibré pour un conseil génétique systématique des apparentés dans les familles touchées par une maladie grave incurable. Toutefois, pour le dépistage pré-conceptionnel en population générale, de nombreuses personnes ne peuvent se prononcer, ne connaissant pas la problématique et ce recours possible.

La SFMPP souhaite que soit ouverte une réflexion sur les données secondaires issues du séquençage haut débit du génome, en particulier pour le dépistage des hétérozygotes sains en population générale, afin de proposer une harmonisation de la gestion de ces données sur le territoire (équité territoriale) et que la réglementation soit adaptée pour éviter tout risque médico-légal issu de la gestion de ces données.

L'avis 129 du CCNE concernant le DPC va dans la sens d'un souhait d'extension du dépistage pré-conceptionnel en population générale sous tendu par un principe d'équité et

sa prise en charge par l'assurance maladie comme acte médical de prévention. La nécessité de réaliser une étude médico-économique est rappelé. La SFMPP se félicite qu'un avis clair ait été donné sur ce sujet par le CCNE, au moment de la mise en place des plateformes France Médecine Génomique. Elle attire cependant l'attention sur plusieurs points :

- Le fait que le dépistage pré-conceptionnel en population générale ne permettrait pas de « prévenir » tous les risques génétiques, puisqu'il ne concernerait pas le dépistage des variations génétiques *de novo* (variations génétiques survenant de façon accidentelle lors de la conception, présentes chez l'enfant mais absentes chez les parents et ainsi non détectables lors de l'analyse génétique parentale).
- Le fait que l'état de nos connaissances ne permet pas d'exclure des mécanismes inconnus (donc non dépistés) qui seraient responsable des pathologies citées dans ce texte.
- Que les analyses *in silico* peuvent parfois induire un excès de dépistage positifs du fait du manque de connaissances sur les variations génétiques. La SFMPP recommande une grande attention et prudence en ce qui concerne la qualification pathogène ou non des variations.
- Que la combinaison conjointe d'un DPC et de la recherche de variations dans les gènes actionnables lors d'un test de prévention pourrait avoir des conséquences psychologiques complexes chez un couple (détection d'une prédisposition génétique et d'un risque pour la descendance au cours du même test) nécessitant une consultation auprès d'un professionnel de santé connaissant les tenants et aboutissants du test, de même que ses conséquences pour l'individu et la famille ainsi que d'un accompagnement par un psychologue.

Etant donné les pertes de chances potentielles pour les personnes porteuses « saines » (hétérozygotes) ayant un projet d'enfant et souhaitant faire appel à un dépistage des maladies génétiques les plus graves, la SFMPP n'est pas opposée à une

évolution de la législation allant vers une ouverture du dépistage pré-conceptionnel aux personnes bien portantes, informées préalablement et volontaires. Elle préconise cependant un accompagnement médical nécessaire dans ces démarches prédictives ou préventives. En particulier, les personnes sans antécédent familial de maladies génétiques demandant un dépistage pré-conceptionnel doivent bénéficier d'une information complète et claire sur le test génétique qui sera réalisé dans le respect de la loi, en obtenant un consentement signé. Une étude médico-économique et sociétale apparaît indispensable puisque c'est ici le citoyen et non le malade qui est concerné. De plus il s'agit d'une démarche individuelle dont les résultats peuvent mettre en jeu une partie du budget de la Sécurité Sociale basée sur un principe de solidarité collective.

Pour la SFMPP, quatre prérequis sont incontournables pour se prémunir de toutes dérives si une extension du dépistage pré-conceptionnel en population générale était retenue lors du vote de la révision de la loi de bioéthique.

- L'information éclairée du couple et le respect de l'autonomie des personnes. Le dépistage pré-conceptionnel ne saurait devenir une action normative.
- La connaissance sûre du caractère délétère de l'anomalie génétique constatée et du risque fort d'apparition de la pathologie (variant délétère de classe V).
- La notion de gravité et d'incurabilité des pathologies concernées. Celle-ci doit avoir une attention constante au cours du temps pour éviter toute dérive sur ce critère majeur (théorie de « la pente douce »).
- La poursuite des recherches pour améliorer la qualité de vie et trouver un traitement pour les pathologies concernées par le DPC.

REFERENCES

- [1] Kingsmore S. Comprehensive carrier screening and molecular diagnostic testing for recessive childhood diseases. *PLoS Curr* 2012: e4f9877ab8ffa9.
- [2] Ceyhan-Birsoy O, Machini K, Lebo MS, Yu TW, Agrawal PB, Parad RB et al. A curated gene list for reporting results of new-born genomic sequencing. *Genet Med* 2017; 19: 809-18.
- [3] Baumbach-Reardon L, Sacharow SJ, Ahearn ME. Spinal Muscular Atrophy, X-Linked Infantile. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2019. 2008 Oct 30 [updated 2012 Sep 13].
- [4] Canada Joint SOGC-CCMG Opinion for Reproductive Genetic Carrier Screening: An Update for All Canadian Providers of Maternity and Reproductive Healthcare in the Era of Direct-to-Consumer Testing. Wilson RD, De Bie I, Armour CM, et al. *J Obstet Gynaecol Can* 2016; 38:742-62.e3.
- [5] Règles de bonnes pratiques en génétique constitutionnelle à des fins médicales (Hors diagnostic prénatal). https://www.has-sante.fr/portail/plugins/ModuleXitiKLEE/types/FileDocument/doXiti.jsp?id=c_1360725
- [6] Kaback, MM. Population-based genetic screening for reproductive counselling: the Tay-Sachs disease model. *EUR J OF PEDIATRICS* (2000) 159, S192-S195, Supplement: 3 DOI: 10.1007/PL00014401
- [7] Committee Opinion No. 691: Carrier Screening for Genetic Conditions. *Obstet Gynecol* 2017; 129: e41-e55.
- [8] Committee Opinion No. 690: Carrier Screening in the Age of Genomic Medicine. *Obstet Gynecol* 2017; 129: e35-e40.
- [9] Committee Opinion No. 691 Summary: Carrier Screening for Genetic Conditions. *Obstet Gynecol* 2017; 129: 597-9.
- [10] Cousens NE, Gaff CL, Metcalfe SA, Delatycki MB. Carrier screening for Beta-thalassemia: a review of International practice. *Eur J Hum Genet* 2010; 18: 1077-83.
- [11] Cao A, Kan YW. The Prevention of Thalassemia A. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2013; 3: a011775.
- [12] Borgna-Pignatti C. The life of patients with thalassemia major. *Haematologica* 2010; 95: 345-8.

- [13] Haute Autorité de Santé (HS). Avis de la CT du 22 juin 2016. Progrès thérapeutique mineur dans la prise en charge de la mucoviscidose, chez les patients âgés de 12 ans et plus, homozygotes pour la mutation F508del du gène CFTR. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-06/place_de_la_strategie_couplant_les_dosages_de_la_tir_et_de_la_pap_dans_le_depistage_systematique_de_la_mucoviscidose_en_france.pdf
- [14] Comité Consultatif National d'Éthique (CCNE). Avis n°83, 25 mars 2004 sur le dépistage généralisé à la mucoviscidose. www.ccne.fr
- [15] Comité Consultatif National d'Éthique (CCNE). Avis n° 107, sur les problèmes éthiques liés au diagnostic anténatal : le DPN et le DPI. www.ccne.fr
- [16] Comité Consultatif National d'Éthique (CCNE). Avis n°129. Septembre 2018
- [17] Conseil d'État. http://www.conseil-etat.fr/content/download/138941/1406918/version/1/file/Conseil%20d%27Etat_SRE_etude%20PM%20BIOETHIQUE.pdf, p163-6.
- [18] Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques (OPECST) http://www.senat.fr/fileadmin/Fichiers/Images/opecst/quatre_pages/OPECST_rapport_bioethique_provisoire_25oct2018.pdf, p23-7.
- [19] Breton X, Tourraine JL. Rapport de l'assemblée nationale. <http://www.assemblee-nationale.fr/15/rap-info/i1572.asp>, p 185.
- [20] Bevan JL, Lynch JA, Dubriwny TN, Harris TM, Achter PJ, Reeder AL et al. Informed lay preferences for delivery of racially varied pharmacogenomics. *Genet Med* 2003;5: 393–9.
- [21] Ross LF. A re-examination of the use of ethnicity in prenatal carrier testing. *Am J Med Genet A* 2012; 158A: 19–23.
- [22] Grody WW. Where to Draw the Boundaries for Prenatal Carrier Screening. *JAMA* 2016; 316: 717-9. doi: 10.1001/jama.2016.10888.
- [23] Haque IS, Lazarin GA, Kang HP, Evans EA, Goldberg JD, Wapner RJ. Modeled Fetal Risk of Genetic Diseases Identified by Expanded Carrier Screening. *JAMA* 2016; 316: 734-42.
- [24] Pujol P, Vande Perre P, Faivre L, Sanlaville D, Corsini C, Baertschi B et al. Guidelines for reporting secondary findings of genome sequencing in cancer genes: the SFMPP recommendations. *Eur J Hum Genet* 2018; 26: 1732-42.

FIGURES ET TABLEAUX

Figure 1 : Mécanismes de transmission des maladies génétiques récessives. Dans le cas des maladies récessives autosomiques, un couple formé de deux parents porteurs sains (chacun est porteur d'un seul allèle muté), a un risque de 1 sur 4 à chaque grossesse d'avoir un enfant (fille ou garçon) affecté par la maladie.

Figure 1: Mechanism of genetic transmission of autosomal disorder.

Figure 2a et 2b : Questionnaire aux personnes dans le cadre de la consultation citoyenne de la révision des lois de bioéthique en France.

Figure 2a and 2b: Survey on carrier screening during the citizen consultation process of the French bioethics law revision

Tableau I : Principales propositions du Comité Consultatif National d'Ethique sur l'extension du dépistage pré-conceptionnel

Table I: Main proposals of the French National Ethics Committee (CCNE) on extending carrier screening

FIGURES ET TABLEAUX

Figure 1 : Mécanismes de transmission des maladies génétiques récessives. Dans le cas des maladies récessives autosomiques, un couple formé de deux parents porteurs sains (chacun est porteur d'un seul allèle muté), a un risque de 1 sur 4 à chaque grossesse d'avoir un enfant (fille ou garçon) affecté par la maladie.

Figure 1 : Mechanism of genetic transmission of autosomal disorder.

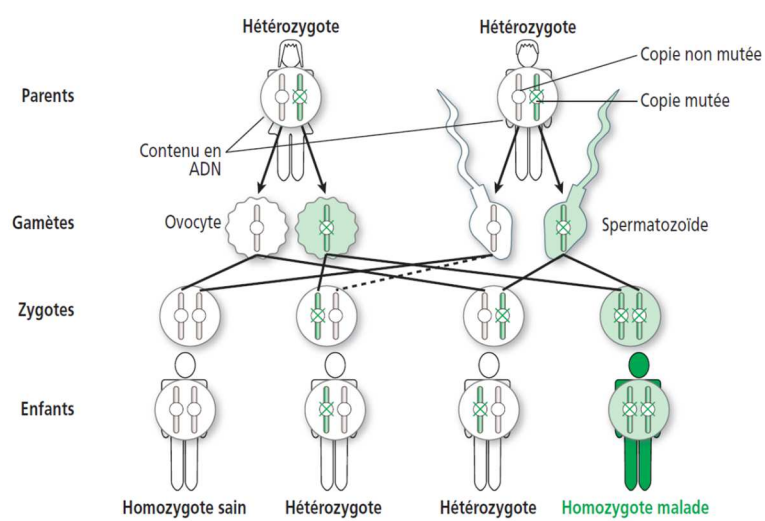


Figure 2a et 2b : Questionnaire aux personnes dans le cadre de la consultation citoyenne de la révision des lois de bioéthique en France.

Figure 2a and 2b: Survey on carrier screening during the citizen consultation process of the French bioethics law revision

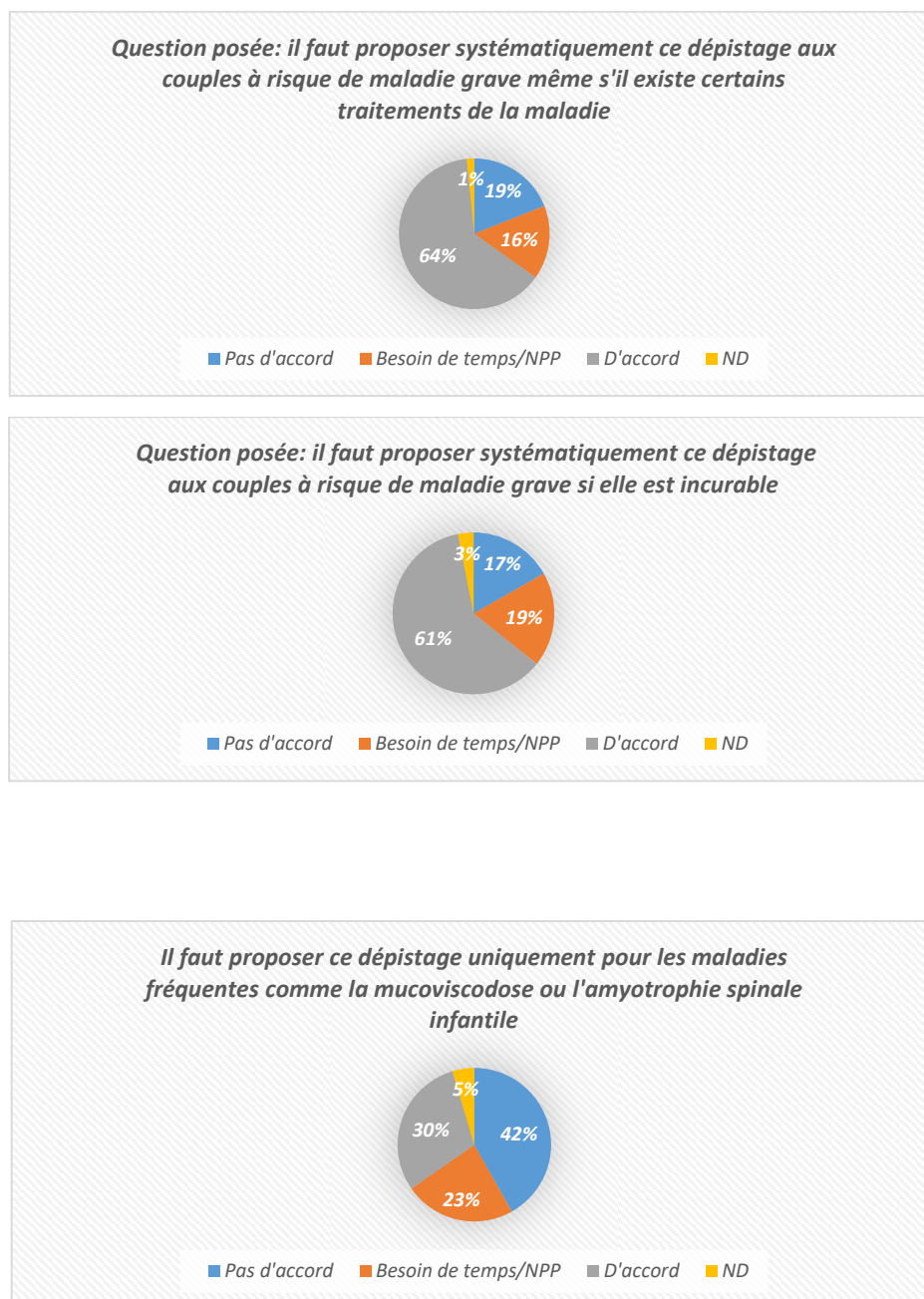


Tableau I : Principales propositions du Comité Consultatif National d’Ethique sur l’extension du dépistage préconceptionnel

Table I: Main proposals of the French National Ethics Committee (CCNE) on extending carrier screening

Principales propositions

1. Le CCNE souhaite que le diagnostic génétique préconceptionnel puisse être proposé à toutes les personnes en âge de procréer qui le souhaitent après une consultation spécialisée. Ce diagnostic préconceptionnel reposerait sur le dépistage des porteurs sains de mutations responsables de maladies héréditaires monogéniques graves, et non polygéniques, quelle que ce soit la technique utilisée : panel de gènes, séquençage de l’exome ou du génome entier. Acte médical de prévention, il serait pris en charge par l’Assurance Maladie.