



ACLF (www.eaclf.org)

Sujets de Réflexion : 05/02/2018

La génétique, dans le domaine du dépistage, du diagnostic, de la recherche et des perspectives thérapeutiques, vit une révolution qui fait naître des espoirs formidables mais fait craindre aussi des dérives affectant les valeurs et les droits fondamentaux de notre humanité, et la diversité des espèces. Les professionnels de la génétique, confrontés chaque semaine à des questions éthiques complexes, s'interrogent, discutent et réfléchissent ensemble sur des conduites à tenir dans des situations difficiles. Ils ont une vision plus nuancée enrichie de leur expérience, de la vision globale de l'évolution des techniques, ils connaissent les conséquences individuelles de leur mise en œuvre grâce au suivi de leurs patients. Sur ces sujets complexes, il serait difficile de trancher sur ce qu'il est bon de faire, ou de ne pas faire. Mais il convient que la loi donne un cadre donnant accès aux grandes avancées technologiques pour le bien de chacun et de tous. Elle doit protéger nos droits fondamentaux, protéger les plus vulnérables, intégrer que ces avancées ne seront profitables à tous que si notre société protège ses valeurs fondamentales de liberté, égalité, fraternité et si elle permet de conserver la diversité de notre humanité. Les grands sujets et sur lesquels nous souhaiterions pouvoir débattre et être entendus par le CCNE concerne notamment nos agréments, la prise en charge individuelle des patients, le diagnostic des aneuploïdies embryonnaire et le dépistage prénatal non invasif.

1) AGREMENTS

Nous sommes étonnés que l'Agrément pour l'activité de cytogénétique postnatale ait été conservé et que l'agrément pour l'activité de cytogénétique prénatale ait été supprimé. Ceci manque de cohérence, l'inverse serait préférable, ou du moins les 2. Pour la cytogénétique, il nous semble donc important que soit maintenu le principe des agréments des praticiens (et les autorisations des laboratoires). L'agrément de prénatal devrait être rétabli afin d'assurer une sécurité pour les couples.

2) PRISE EN CHARGE INDIVIDUELLE DU PATIENT et égalité d'accès aux soins

Interprétation des variants et VOUS (variants de signification inconnue). Les techniques de séquençage dépistent aujourd'hui un grand nombre d'anomalies génétiques en postnatal ou en prénatal, rendant **de plus en plus facile et accessible le diagnostic de maladies génétiques graves** mais aussi de **variants dont les conséquences sont difficiles à apprécier (VOUS)** soit par manque de connaissance, soit parce qu'ils ne sont qu'un facteur de risque ou de prédisposition (génétiques et/ou environnemental). Des groupes de réflexions se mettent en place dans les sociétés savantes pour l'interprétation de ces variants. Ainsi, les questions abordées par les lois de Bioéthiques doivent être étroitement associées à celles posées par l'interprétation de ces données et leur conservation. Ce propos dépasse celui de ce chapitre et doit intégrer celui de la prise en charge des personnes vulnérables qui conditionne aussi les décisions prises en prénatal.

La découverte de **données génétiques incidentes** ou **données secondaires**, sans rapport avec la pathologie du patient, crée des situations très délicates. Bien que l'**information** soit communiquée avant les analyses avec le recueil de l'accord du patient pour en avoir connaissance, les **consentements** ont été obtenus sans véritable conscience des enjeux et de l'impact possible. Le cadre, très strict et longuement réfléchi du diagnostic présymptomatique est mis en défaut et il faut mettre en place des mesures pour protéger les personnes d'informations qui, même délivrées dans le cadre bienveillant d'une future prise en charge médicale, pourraient être délétères. Cette question peut se poser en prénatal avec une information prématurée à un futur enfant non décisionnaire ou en oncologie.

L'interprétation des données de génétique est parfois complexe. Pour cela, **l'étude de l'ADN des parents** est souvent nécessaire. Or, se pose la question des **fausses-paternités** qui peut altérer l'interprétation des variants génétiques. Nous sollicitons une réflexion éthique, et un cadre réglementaire pour faire cette étude avec identification indirecte de paternité. Si cette analyse n'est pas faite les conséquences peuvent être un conseil génétique erroné et un diagnostic prénatal difficile.

Il convient que le législateur intègre dans la loi la question de la **conservation des données génétiques** générées : par qui, combien de temps ? Comment protéger ces données, quel impact environnemental ces bases de données gigantesques auront-elles ? Quelle capacité réelle auront encore les médecins et les biologistes d'exploiter des données de plus en plus complexes. L'évolution de la place des professionnels de santé doit laisser le temps à une prise en charge individuelle du patient avec toute sa singularité. Il faut éviter d'éviter d'une prise en charge basée uniquement sur des algorithmes ou statistiques. Les modalités de transmission du résultat doit être précisés.

L'accès aux **tests génétiques en dehors du cadre réglementaire français est une réalité** (tests en accès libre interdits en France, PMA à l'étranger etc..). Les généticiens français, cliniciens et biologistes seront de plus en plus sollicités pour l'interprétation de ces tests, ou pour une prise en charge non offerte en France et qui parfois pose la question de la justification d'actes médicaux inattendus dans notre pays. A ceci, s'ajoute les coûts générés, la mise en place de pratiques qui sortent parfois du cadre réglementaire français, la question de l'égalité de l'accès aux soins.

Concernant **l'égalité d'accès aux soins**, nous sommes très préoccupés par les inégalités territoriales pour l'accès aux nouveaux tests diagnostiques génétiques. Lorsque dans certaines villes, les patients peuvent bénéficier de l'étude par CGH-array (Analyse Chromosomique sur Puce a ADN), panel de gènes, puis exome, voire génome, d'autres n'ont accès à aucun de ces tests. Il en résulte une perte de chances considérable. A noter également, que les délais de rendus des résultats peuvent être très disparates (semaines à plusieurs mois), de même que les délais pour une consultation de génétique (parfois plus d'un an). Il faut homogénéiser les moyens humains, techniques et financiers sur l'ensemble du territoire pour l'ensemble des citoyens. Les moyens humains, en généticiens biologistes tout particulièrement, doivent être adaptés pour que la complexité de l'interprétation des données soit compatible avec des délais pour une bonne prise en charge des patients, ceci non seulement dans le déploiement du plan France génomique 2025 mais **surtout aujourd'hui**.

Enfin, le législateur devra veiller à ce que les tests génétiques pratiqués ne soient réalisés que lorsqu'ils ont une **réelle utilité clinique**, qu'ils ne se substituent pas par leurs **coûts** à une prise en charge médicale plus utile. Leur réalisation devra être le résultat d'un véritable **choix individuel** et non d'une **pression sociétale**. Pour cela, le maintien et le renforcement des moyens d'information doit être repensé, en consolidant les équipes de génétique pour que les médecins, biologistes et conseillers en génétique aient le temps de donner une **information complète**. Par ailleurs, des moyens doivent être mis en œuvre pour que l'ensemble de la population soit éclairé, notamment par l'enseignement scolaire et par voie de médias, sur les enjeux majeurs de ces questions et des décisions individuelles et collectives qui auront un impact considérable sur la vie de chacun, sur le bien vivre ensemble et sur la société.

3) Diagnostic génétique préimplantatoire des aneuploïdies (DPI-A) et les recherches biomédicales mini-invasives sur l'embryon humain

La loi de Bioéthique (LBE) du 29 juillet 1994 « relative au don et à l'utilisation des éléments et produits du corps humain, à l'assistance médicale à la procréation et au diagnostic prénatal » a autorisé la pratique du diagnostic génétique préimplantatoire (DPI). Il est indiqué pour éviter la transmission d'une maladie génétique ou chromosomique reconnue d'une particulière gravité pour l'enfant à naître et incurable au moment du diagnostic.

Pour les couples infertiles ayant recours à la fécondation *in vitro* (FIV), le DPI des aneuploïdies (DPI-A) pourrait éviter le transfert d'embryons n'ayant aucune chance de conduire à une naissance viable à terme. Ceci permettrait d'améliorer les taux de succès en FIV en diminuant les échecs d'implantation mais également la survenue de pertes foetales précoces ou tardives ou la naissance d'un enfant atteint d'une maladie congénitale pour laquelle il existe une indication d'IMG trisomies 13, 18 ou 21). Ce diagnostic consiste à rechercher les d'aneuploïdies sur des embryons issus de fécondation *in vitro* afin de ne transférer que les embryons ayant un potentiel évolutif car sans d'aneuploïdie. Le **DPI-A** est resté interdit sur notre territoire car le législateur n'était pas convaincu du bénéfice qu'il pouvait apporter aux couples infertiles. Si cette interdiction était compréhensible dans le passé en raison des techniques utilisées à l'époque pour le DPI-A, et à l'origine de controverse dans la littérature scientifique disponible sur le sujet, il est aujourd'hui admis par l'ensemble du monde médical que les innovations technologiques et la modification des pratiques

de la FIV (culture jusqu'au 5^{ème} jour et vitrification) permettent sa réalisation. Ceci devrait conduire à une réévaluation de la balance bénéfique/risque que ce diagnostic apporterait aux couples infertiles.

Nous souhaitons que soit discuté lors de la révision de la Loi de Bioéthique en 2018, si une RBM de catégorie 1 (interventionnelle) est applicable à l'embryon avant son transfert à des fins de gestation. Ce type de RBM pourrait comporter un geste mini-invasif sur l'embryon (prélèvement cellulaire ou liquidien). L'analyse des cellules embryonnaires ou du liquide serait menée en vue d'améliorer la probabilité d'obtenir une naissance vivante ou de promouvoir le transfert d'un seul embryon à la fois. Au vu des connaissances récemment acquises sur le développement de l'embryon *in vitro*, une étude prospective randomisée pourrait être menée pour évaluer si le **DPI-A** serait bénéfique pour certaines indications: **L'âge maternel au-delà de 37 ans, un antécédent de fausse couche après FIV, des échecs répétés d'implantation en l'absence de problème de réceptivité endométriale, un antécédent de fausses couches répétées (plus de 3 consécutives) après grossesse naturelle.** Les études disponibles dans la littérature internationale montrent que si une recherche biomédicale était autorisée, elle ne ferait pas courir de risque à priori aux couples qui se prêteraient à cette recherche. De plus, certaines patientes partent à l'étranger pour accéder à des techniques que nous pourrions évaluer en France mais dont l'accès demeure interdit.

Nous souhaiterions que soit discutée la possibilité que le diagnostic soit élargi aux CNVs diagnostiqués en CGH-array, et à d'autres chromosomes que ceux impliqués dans le remaniement familial, pour les remaniements incompatibles avec un développement foetal

4) DPNI (Diagnostic Prénatal Non Invasif)

A l'heure du DPNI et sa généralisation, nous constatons une inégalité pour l'accès des femmes enceintes à ce test. Il faut envisager une base de prescription (avec le financement) plus large pour une équité et égalité des chances d'autant plus que le DPNI est actuellement indiqué pour un calcul de risque de 1/1000 mais il sera probablement généralisé ultérieurement en remplacement du test combiné précoce des marqueurs sériques maternels.

Nous avons constaté 2 écueils dans l'information donnée aux patientes

- La plupart des femmes ignorent leur droit de refuser le dépistage de la trisomie 21.
- La compréhension de l'information donnée aux patientes est hétérogène: quand le DPNI est négatif, les femmes pensent que l'on a fait un caryotype total avec l'étude de tous les chromosomes et que « l'enfant n'aura pas de problème ». Il faudrait reformuler l'attestation de consultation et/ou le consentement qui est réglementaire. Il faut envisager une formation des médecins traitants et des gynécologues et sage femmes (site internet officiel, FMC) afin de mieux expliquer le but du test.

5) BILAN de l'activité

Centralisation des données à l'ABM: Notre activité est déclarée chaque année à l'agence de biomédecine et nous souhaiterions pouvoir utiliser les données déclarées pour établir le calcul de l'incidence des anomalies chromosomique comme cela est fait pour la trisomie 21. A ce jour nous ne pouvons avoir accès à ces données globales pour toute la France. Ceci pourrait nous permettre de recalculer les chiffres inexacts des incidences et envisager ensuite une meilleure prise en charge.

Concernant le DPNI (dépistage non invasif de la trisomie 21), nous nous interrogeons à propos des patientes qui ne souhaitent pas le dépistage. Faut-il les déclarer à l'ABM pour éviter un biais de calcul et si oui doit-on informer ces patientes et recueillir leur consentement pour cette déclaration ?

6) Les techniques de séquençage et de génomique et les prémisses d'une médecine prédictive :

Les thérapeutiques ne permettent pas actuellement de guérir la plupart des anomalies génétiques. Ne faudrait-il pas discuter la possibilité d'un test préconceptionnel pour les couples infertiles ayant une prise en charge médicalisée. Plus généralement, ne faudrait-il pas discuter la possibilité de tests génétiques préconceptionnels pour les maladies autosomiques récessives d'une particulière gravité et incurables pour l'ensemble des couples avec ou sans antécédents familiaux.

Résumé : Voici les sujets les plus préoccupants :

- L'égalité d'accès des patients aux analyses génétiques sur le territoire français
- L'autorisation de l'exploration génétique des blastocystes en PMA avec notamment le DPI-A
- Adapter l'offre de soin (rétablissement d'un agrément en prénatal, moyens) à l'avancée des technologies

- L'adhésion et la compréhension aux nouveaux tests proposés (DPNI, CGH-ARRAY, DPI-A, exome...) via un consentement adapté

DOCO-FENZY martine.mdcofenzy@chu-reims.fr

LEBBAR BENKIRANE Aziza aziza.lebbar@aphp.fr

Nathalie LEDU : nathalie.le-du@aphp.fr

Charles COUTTON CCoutton@chu-grenoble.fr

LE MEUR, Nathalie Nathalie.lemeur@chu-rouen.fr

BENETEAU Claire Claire.BENETEAU@chu-nantes.fr

PELLISSIER-MANCA Marie-Christine manca-pellissier@ap-hm.fr

LE CAIGNEC Cedric cedric.lecaignec@chu-nantes.fr

François Vialard francois.vialard@uvsq.fr

Valerie Koubi valeriekoubi@yahoo.fr

Emilie LANDAIS elandais@chu-reims.fr

Sylvie Bernard-Beufé (CYTOGEN) bernard.sylvie@cytogen-nantes.com

ROMANA Pierrick-Serge serge.romana@aphp.fr

MAURIN Marie-Laure marie-laure.maurin@aphp.fr

Vago Philippe pvago@chu-clermontferrand.fr

TACHDJIAN Gérard gerard.tachdjian@aphp.fr

Jean Michel DUPONT jean-michel.dupont@aphp.fr

Pascale Kleinfinger PKleinfinger@lab-cerba.com