

Ex de dilemme éthique chez le pharmacien biologiste

Apolline Imbard

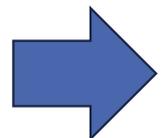
Karine Demuth-Labouze

Dilemme éthique N°1

Données incidentes

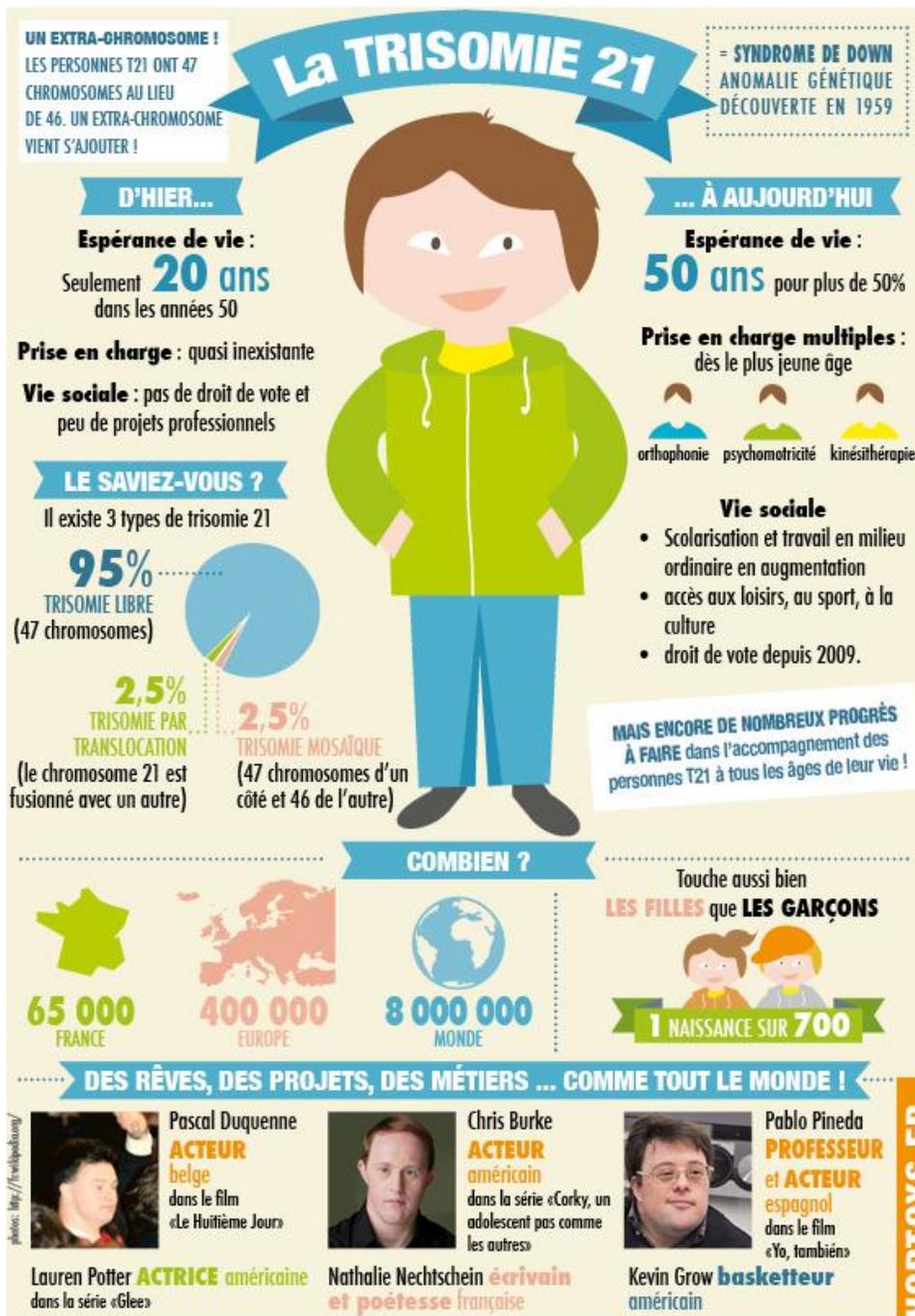
Cas clinique

- Enfant de 9 mois
- Parents bien portants, non apparentés
- Diagnostic d'une trisomie 21 à 6 mois de grossesse:
 - marqueurs biochimiques de la trisomie 21 anormaux
 - pied-bot
 - atteinte cardiaque
 - amniocentèse confirmant la trisomie 21
- À 9 mois: gastroentérite (diarrhées, vomissements)
- → malaise
- Appel du SAMU → hypoglycémie profonde
- → hospitalisation en réanimation
 - Insuffisance hépatocellulaire qui se normalise progressivement
 - Myolyse qui se normalise dans un second temps
 - IR transitoire
 - Pas de récives d'hypoglycémies



Forte suspicion de maladie héréditaire du métabolisme de type beta-oxydation des acides gras

Focus: la trisomie 21



Focus: les maladies héréditaires du métabolisme de la beta-oxydation des acides gras



- **La navette de la carnitine :**
 - Déficit en CPT-I, CPT-II ou translocase
- **La bêta-oxydation mitochondriale proprement dite :**
 - Déficit en VLCAD, MCAD ou SCAD
 - Déficit en LCHAD/MTP ou SCHAD
- **Métabolisme associé à la riboflavine :**
 - Déficit en MAD (MADD)
 - Déficiences du métabolisme intracellulaire de la riboflavine

Signes cliniques

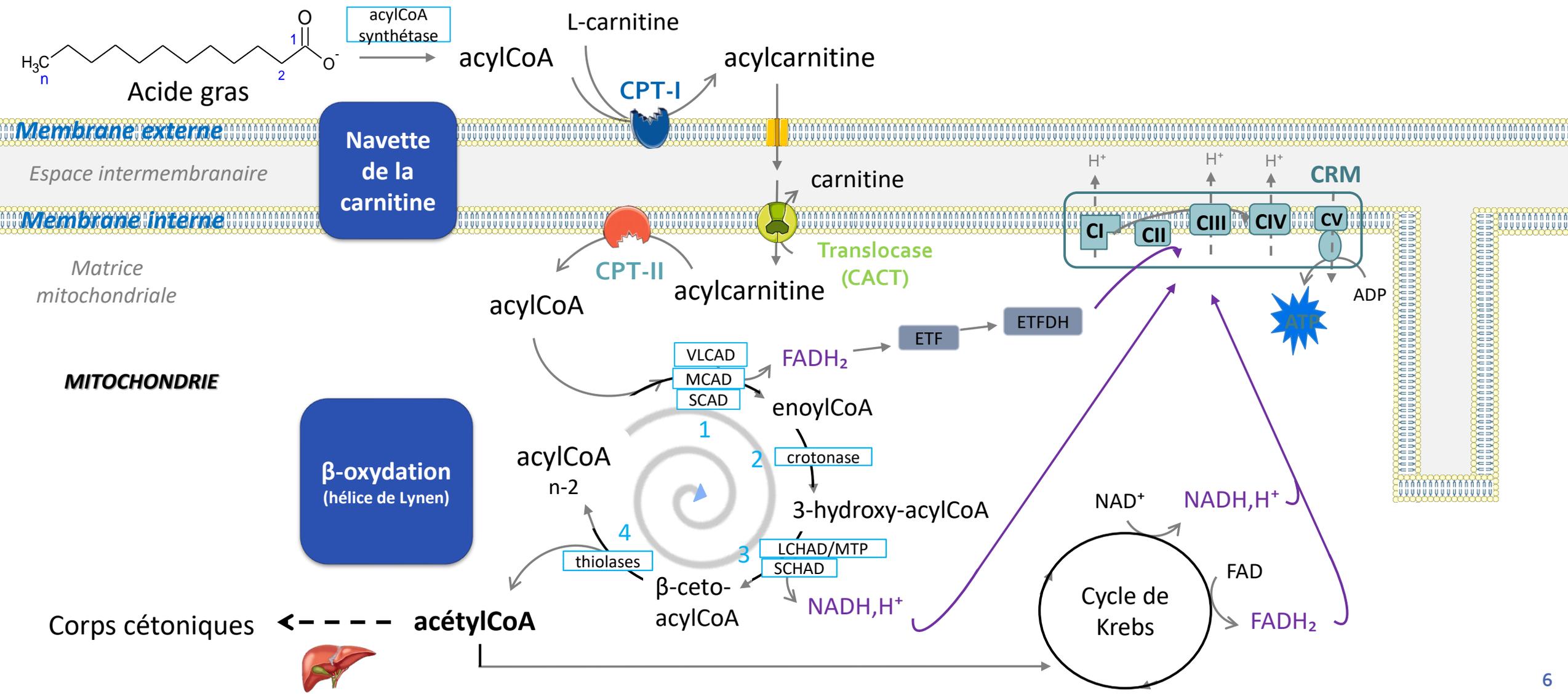
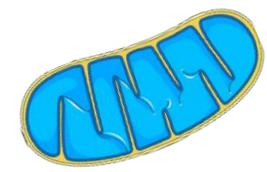


- Hypoglycémie
- Insuffisance hépatique
- Myopathie, rhabdomyolyse
- Cardiomyopathie
- Signes neurologiques, coma
- Syndrome de Reye

Anomalies biologiques



- Hypoglycémie hypocétotique
- Troubles hépatiques
- Élévation des CK
- Hyperammoniémie



Résultats du génome

- Analyse par génome :
- → T21 libre et homogène retrouvée → déjà connue
- 1 variant hétérozygote, hérité du père, probablement pathogène dans le gène *RYR1*
 - Permet d'expliquer la rhabdomyolyse aigue mais pas l'hypoglycémie initiale (hypoglycémie fonctionnelle sur jeune long au cours de gastroentérite aigue?)
- 1 variant hétérozygote, hérité de la mère, probablement pathogène dans le gène *MSH6*

Focus: le gène *RYR1*

- **Ryanodine receptor 1 (RYR-1) = skeletal muscle calcium release channel**
- Impliqué dans le couplage excitation-contraction de la fibre musculaire
- Mutations AD dans RYR1 initialement décrites dans l'hyperthermie maligne:
 - dérégulation viscérale majeure et rapide pouvant survenir lors d'accidents d'anesthésie ou de coups de chaleur
- Mutations AR décrites dans la myopathie congénitale avec cores centraux (Central Core Disease)
 - déficit musculaire peu ou pas progressif
 - risque anesthésique
- Mutations AD décrites dans les rhabdomyolyses
 - élévation très franche et transitoire des CPK
 - +/- myalgie à l'effort.

Focus le gène *MSH6*

- *MSH6*: code pour protéine DNA mismatch repair protein
- Mutations AD dans *MSH6* : responsables du syndrome de Lynch (inclus les anciennes dénominations de Hereditary Nonpolyposis Colorecta & Muir-Torre syndrome)
- Associé à une augmentation du risque :
 - Cancer du colon & du rectum
 - Cancer de l'endomètre & des ovaires
 - Cancer cutanés
 - Autres cancers
- MAIS : pénétrance incomplète!
- Prise en charge préventive efficace
 - Coloscopie/Chromoendoscopie tous les 2 ans à partir de 20/25 ans chez tous les porteurs avérés de mutations pathogènes (recommandations HAS 2017)
 - Surveillance gynécologique

Le dilemme

→ Le génome a entraîné la découverte d'une donnée « incidente » chez le cas index et la maman

Définitions

« On entend par donnée incidente, **une variation pathogène sans relation directe avec l'indication initiale et de découverte fortuite.** »

« On entend par donnée secondaire, une variation pathogène sans relation directe avec l'indication initiale et recherchée activement en analysant une liste de gènes préétablie »

Doit on rendre cette donnée incidente ?

- au prescripteur ?
- au patient ?
 - le cas index ?
 - la maman ?

Éléments à prendre en compte

- Personnes concernées
 - Le cas index: enfant < 20 ans → intérêt de la prise en charge non démontré & non recommandé avant l'âge de 20 ans
 - La maman : mère jeune. Aucun antécédent cancérologique. Pourrait bénéficier d'une prise en charge.
- Contexte
 - Cas index également porteur de T21: comorbidité +++
 - L'examen génétique n'était pas destiné à la maman dite « asymptomatique »
- Contraintes médicales
 - Prise en charge du syndrome de Lynch avec prévention du risque cancéreux possible par une équipe d'oncogénétique.
- Contraintes légales
 - Loi de bioéthique

Éléments à prendre en compte

La loi de bioéthique

Modifications de l'article R1131-1

Imprimer

Version en vigueur du 07 avril 2008 au 01 janvier 2024

Version en vigueur à partir du 01 janvier 2024

L'examen des caractéristiques génétiques d'une personne ou son identification par empreintes génétiques à des fins médicales consiste à analyser ses caractéristiques génétiques héritées ou acquises à un stade précoce du développement prénatal.

Cette analyse a pour objet :

1° Soit de poser, de confirmer ou d'infirmer le diagnostic d'une maladie à caractère génétique chez une personne ;

2° Soit de rechercher les caractéristiques d'un ou plusieurs gènes susceptibles d'être à l'origine du développement d'une maladie chez une personne ou les membres de sa famille potentiellement concernés ;

3° Soit d'adapter la prise en charge médicale d'une personne selon ses caractéristiques génétiques

L'examen des caractéristiques génétiques constitutionnelles d'une personne ou son identification par empreintes génétiques à des fins médicales consiste à analyser ses caractéristiques génétiques héritées ou acquises à un stade précoce du développement prénatal.

Cet examen a pour objet :

1° Soit de poser, de confirmer ou d'infirmer le diagnostic d'une maladie à caractère génétique chez une personne ;

2° Soit de rechercher les caractéristiques d'un ou plusieurs gènes susceptibles d'être à l'origine du développement d'une maladie chez une personne ou les membres de sa famille potentiellement concernés ;

3° Soit d'adapter la prise en charge médicale d'une personne selon ses caractéristiques génétiques.

Les dispositions de la présente section s'appliquent à l'examen des caractéristiques génétiques constitutionnelles tel que défini à l'article L. 1130-1 . Sauf dispositions spécifiques et hormis les cas où il est susceptible de révéler des caractéristiques génétiques constitutionnelles ou rend nécessaire un examen de ces dernières, la présente section ne s'applique pas à l'examen des caractéristiques génétiques somatiques défini à l'article L. 1130-2 .

Éléments à prendre en compte

La loi de bioéthique

- + 2° A la confirmation et à la communication des données révélées incidemment, sans relation avec l'indication initiale d'un examen des caractéristiques génétiques ;
- + 3° Aux missions, à la composition et au fonctionnement des équipes pluridisciplinaires prenant en charge les personnes asymptomatiques chez lesquelles est envisagé un examen des caractéristiques génétiques en application de l'article R. 1131-5 ;
- + 4° A la réalisation d'un examen des caractéristiques génétiques chez les donneurs d'éléments et produits du corps humain mentionnés à l'article R. 1131-5 ;
- + 5° A la prescription et à la communication des résultats des examens des caractéristiques génétiques par le conseiller en génétique mentionné à l'article R. 1132-5.
- + Les dispositions de l'arrêté mentionné au premier alinéa s'appliquent sans préjudice des dispositions de l'arrêté prévu à l'article L. 1411-6-1 relatif aux modalités d'organisation du dépistage néonatal.

Modification du consentement pour analyse génétique

Imprimer

Version en vigueur du 07 avril 2008 au 01 janvier 2024

Version en vigueur à partir du 01 janvier 2024

Éléments à prendre en compte

La loi de bioéthique

Préalablement à l'expression écrite de son consentement, la personne est informée des caractéristiques de la maladie recherchée, des moyens de la détecter, du degré de fiabilité des analyses ainsi que des possibilités de prévention et de traitement. En outre, elle est informée des modalités de transmission génétique de la maladie recherchée et de leurs possibles conséquences chez d'autres membres de sa famille.

données sans lien avec l'indication initiale mais pouvant avoir un impact sur la santé du patient

+ Préalablement à l'expression écrite de son consentement dont le modèle est fixé par arrêté du ministre chargé de la santé après avis de l'agence de la biomédecine, la personne est informée :

1° Des caractéristiques de la maladie recherchée, des moyens de la détecter, du degré de fiabilité des examens ainsi que des possibilités de mesures de prévention, y compris de conseil en génétique, et de soins ;

+ 2° Des modalités de transmission génétique de la maladie recherchée lorsqu'elles sont connues et de leurs possibles conséquences chez d'autres membres de sa famille ;

+ 3° Le cas échéant, si elle y consent, que l'examen peut révéler incidemment des caractéristiques génétiques sans relation avec son indication initiale mais dont la connaissance permettrait à la personne ou aux membres de sa famille de bénéficier de mesures de prévention, y compris de conseil en génétique, ou de soins.

Éléments à prendre en compte

La loi de bioéthique

- Lors de la prescription médicale du séquençage d'exome ou de génome, l'objectif pour le médecin et le patient est d'identifier la cause de la maladie du patient (diagnostic primaire).
- Cependant, les données disponibles peuvent également permettre d'identifier des anomalies moléculaires sans lien avec l'indication initiale, appelées données additionnelles.
- Celles-ci sont classées en (i) données «incidentes» de découverte fortuite et (ii) données secondaires recherchées systématiquement sur une liste de gènes dits «actionnables», c'est-à-dire des gènes pour lesquels la présence d'un variant pathogène expose le patient à un risque de maladie de révélation plus ou moins tardive, accessible à une prévention primaire ou secondaire.

Éléments à prendre en compte

La loi de bioéthique

- → possibilité de rendre les données incidentes prévues par la dernière version de la loi de bioéthique
- Mais décret d'application non sorti au moment de l'analyse génétique du patient
- Pas de consentement adapté mentionnant la possibilité d'une donnée incidente

Moyens d'atteindre la visée

- visée : la meilleure santé physique ET mentale possible du cas index et du cas apparenté (sa mère)

Moyens d'atteindre la visée

| | Option 1 Ne pas rendre | Option 2 Rendre uniquement chez la maman | Option 3 Rendre chez la maman et le cas index |
|-----------------|--|--|---|
| Bienfaisance | NON, cette option n'est pas de l'ordre de la bienfaisance pour la mère car son intérêt clinique est de bénéficier dès à présent d'une prévention primaire. | OUI, cette option est de l'ordre de la bienfaisance car elle permet la mise en place d'une prévention primaire chez la mère. | OUI pour la mère en ce qui la concerne : idem option 2. NON pour le cas index dans l'immédiat, car prévention non recommandée à son âge. |
| Non-malfaisance | | POSSIBLEMENT NON : cette option ne respecte pas forcément le principe de non-malfaisance pour deux raisons : 1- car il existe un risque de souffrance psychique liée au passage du statut de sujet asymptomatique à celui de « patient en attente ». 2- car, dans la mesure où la pénétrance est incomplète, on n'est pas dans un diagnostic de certitude. | NON pour la mère, encore plus que dans l'option 2 pour deux raisons : 1- car elle aurait à gérer deux savoirs anticipés et non pas un. 2- car le risque de souffrance psychique serait forcément disproportionné dans l'immédiat. |

Moyens d'atteindre la visée

| | Option 1 Ne pas rendre | Option 2 Rendre uniquement chez la maman | Option 3 Rendre chez la maman et le cas index |
|-----------|---|--|---|
| Autonomie | Le fait que la mère n'ait pas été préalablement informée de la possibilité de révélation de données incidentes pose problème pour ce principe car le respect de l'autonomie dans ce cas correspond au respect de la volonté d'être informée du résultats OU de celle de ne pas l'être. ==> <u>Pour respecter ce principe</u> : nécessité d'informer la personne a posteriori ET de lui demander sa volonté | | |
| Justice | NON, cette option ne respecte pas le principe de justice puisque la mère est privée de la possibilité d'accès à un savoir concernant sa santé. | OUI, cette option respecte le principe de justice (non-discrimination et égalité d'accès aux soins), A CONDITION qu'il soit prévu d'informer le cas index (selon sa volonté...) au moment où une prévention primaire pourra débuter. | OUI |

Ce qui a été fait en pratique

- Réunion de concertation pluridisciplinaire spécialisée en oncogénétique:
 - → validation du caractère pathogène du variant
 - Variant déjà décrit dans le syndrome de Lynch. Présent dans la base de données Frog d'oncogénétique
 - → validation du bénéfice de la prévention primaire pour un adulte jeune porteur d'un variant pathogène dans le gène *MSH6*
- → proposition de rendre pour la mère MAIS pas pour le cas index (pas de bénéfice dans l'enfance) en 2 temps:
 - 1)
Rendu du variant *RYR1* en consultation de génétique
Discussion sur les données incidentes avec la famille
 - 2)
En fonction du souhait de la famille: rendu du variant *MSH6* en consultation commune génétique/oncogénétique

Dilemme éthique N°2

Faut-il dépister génétiquement les conjoints non apparentés ?

Cas clinique T L

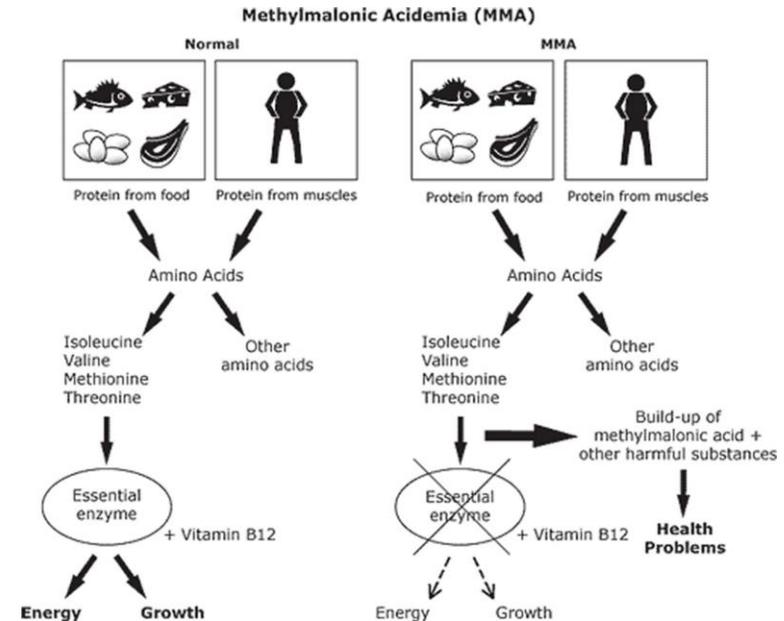
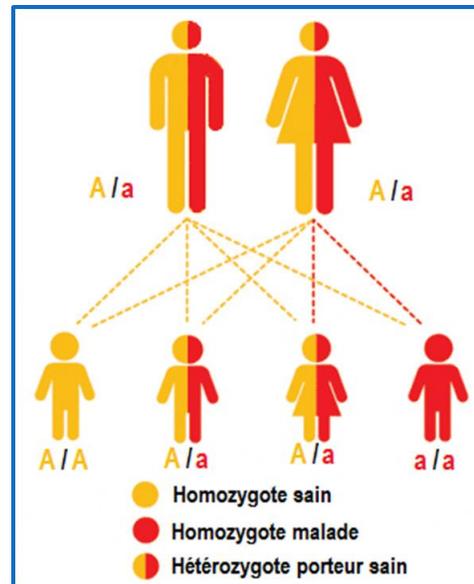
- Diagnostic d'acidémie méthylmalonique à l'âge de 2 mois sur un coma acidocétosique avec hyperammoniémie ayant entraîné une hémofiltration
- Porteur à l'état Hmz d'un variant pathogène dans le gène *MMUT*
- Evolution:
 - Apparition de mouvements anormaux à l'âge de 5 ans
 - Apparition insuffisance rénale à l'âge de 11 ans
 - Greffe rénale à l'âge de 12 ans
 - Suspicion de rejet puis nouvelle IRC à l'âge de 16 ans
 - Décédé à l'âge de 24 ans

Focus : l'acidémie méthylmaloni que

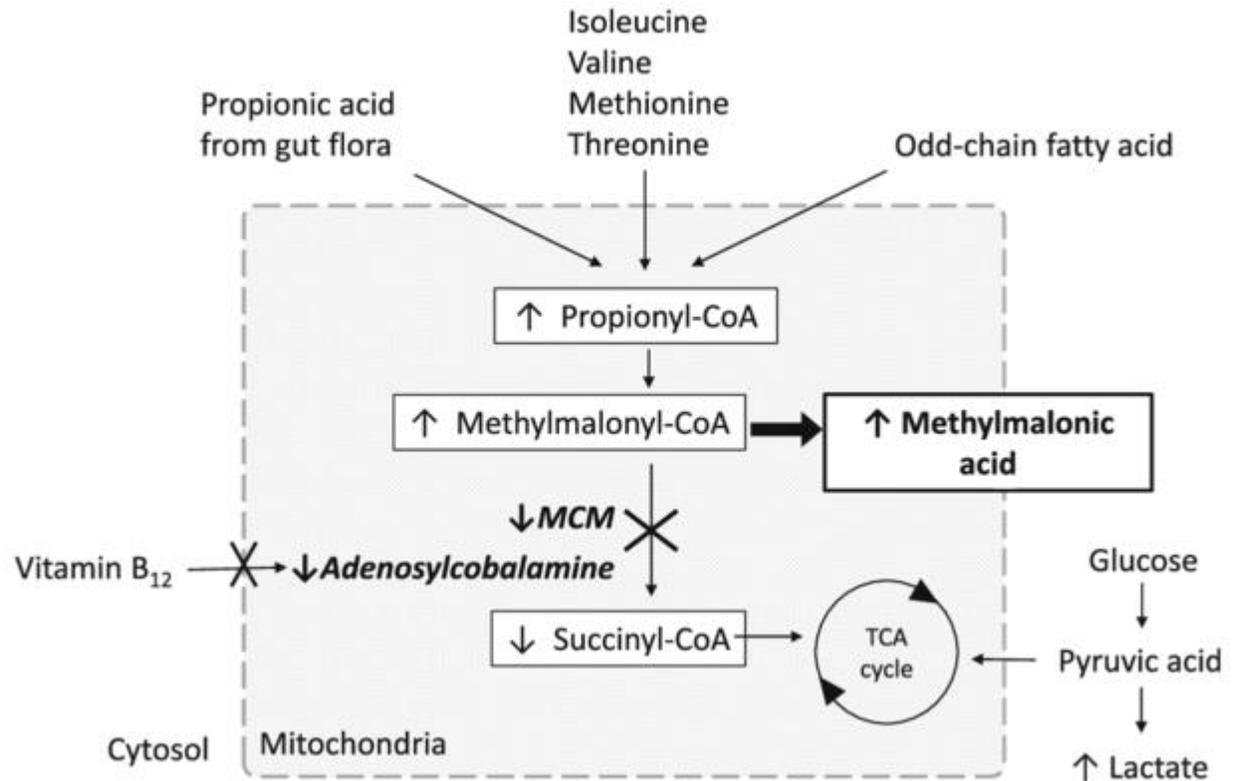
- Maladie métabolique d'intoxication
 - Intervalle libre de symptôme
 - Évènements intercurrents déclenchant des épisodes de décompensation



- Maladie génétique, de type autosomique récessive
- Affecte le métabolisme des acides aminés



Focus : l'acidémie méthylmaloni- que



Focus : l'acidémie méthylmaloni que

- Révélation par une décompensation initiale avec acidose métabolique, hyperammoniémie, cytopénies
- Nombreuses complications à court, moyen et long terme:
 - Neurologiques : mouvements anormaux, convulsions, RPM
 - Cardiologique: QT long
 - Rénale: atteinte tubulaire conduisant à une IR
 - Autres: pancréatites, retard de croissance...

Focus : l'acidémie méthylmaloni que

- Maladie partiellement traitable
 - Régime diététique
 - +/- cofacteur (vitamine B₁₂)
 - Transplantation (rein, foie, foie+rein)
- Morbi-mortalité importante, pronostic décevant avec mauvaise qualité de vie malgré amélioration de la prise en charge
- → diagnostic pré-implantatoire, prénatal, interruption médicale de grossesse justifié
- → conseil génétique à la famille après découverte d'un cas index

Le dilemme

Demande du demi-frère de TL et de sa femme

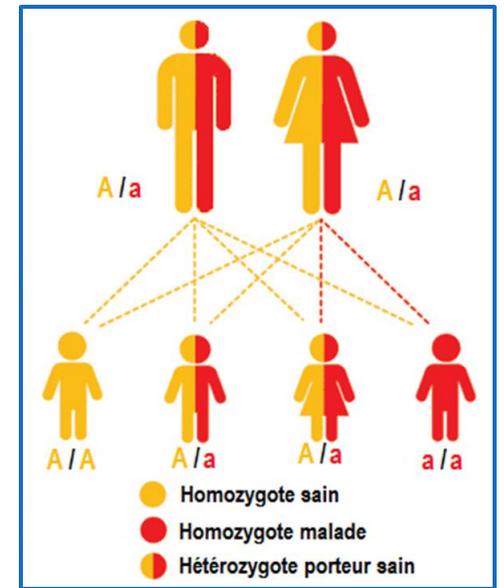
Il est porteur à l'état Htz du variant de son frère malade

Faut-il dépister sa conjointe (non apparentée) avant conception ?

Risque pour le futur enfant à naître ?

Éléments à prendre en compte

- Personnes concernées
 - Couple
 - Futur enfant à naître
- Contraintes médicales
 - Si séquençage du gène *MMUT*
 - → risque de trouver un VUS= variant de signification inconnue
 - = données insuffisantes ou contradictoire, ne permettant pas de classer le variant en bénin
 - Risque de passer à côté d'un variant pathogène du fait de la limitation des techniques de génétique
 - Non apparenté, maladie rare (<1/50 000)
 - → risque d'être porteur Htz d'un variant pathogène dans *MMUT* très faible (<1/200?)
- Contraintes légales
 - Loi de bioéthique



Éléments à prendre en compte : les VUS ?

| | Benign | | | Pathogenic | | |
|--|--|---|---|---|---|---|
| | Strong | Supporting | Supporting | Moderate | Strong | Very strong |
| Population data | MAF is too high for disorder BA1/BS1 OR observation in controls inconsistent with disease penetrance BS2 | | | Absent in population databases PM2 | Prevalence in affecteds statistically increased over controls PS4 | |
| Computational and predictive data | | Multiple lines of computational evidence suggest no impact on gene /gene product BP4 Missense in gene where only truncating cause disease BP1 Silent variant with non predicted splice impact BP7 In-frame indels in repeat w/out known function BP3 | Multiple lines of computational evidence support a deleterious effect on the gene /gene product PP3 | Novel missense change at an amino acid residue where a different pathogenic missense change has been seen before PM5 Protein length changing variant PM4 | Same amino acid change as an established pathogenic variant PS1 | Predicted null variant in a gene where LOF is a known mechanism of disease PVS1 |
| Functional data | Well-established functional studies show no deleterious effect BS3 | | Missense in gene with low rate of benign missense variants and path. missenses common PP2 | Mutational hot spot or well-studied functional domain without benign variation PM1 | Well-established functional studies show a deleterious effect PS3 | |
| Segregation data | Nonsegregation with disease BS4 | | Cosegregation with disease in multiple affected family members PP1 | Increased segregation data → | | |
| De novo data | | | | De novo (without paternity & maternity confirmed) PM6 | De novo (paternity and maternity confirmed) PS2 | |
| Allelic data | | Observed in <i>trans</i> with a dominant variant BP2 Observed in <i>cis</i> with a pathogenic variant BP2 | | For recessive disorders, detected in <i>trans</i> with a pathogenic variant PM3 | | |
| Other database | | Reputable source w/out shared data = benign BP6 | Reputable source = pathogenic PP5 | | | |
| Other data | | Found in case with an alternate cause BP5 | Patient's phenotype or FH highly specific for gene PP4 | | | |

Éléments à prendre en compte Loi de bioéthique sur les asymptomatiques

Modifications de l'article R1131-1

Imprimer

Version en vigueur du 07 avril 2008 au 01 janvier 2024

Version en vigueur à partir du 01 janvier 2024

L'examen des caractéristiques génétiques d'une personne ou son identification par empreintes génétiques à des fins médicales consiste à analyser ses caractéristiques génétiques héritées ou acquises à un stade précoce du développement prénatal.

Cette analyse a pour objet :

1° Soit de poser, de confirmer ou d'infirmer le diagnostic d'une maladie à caractère génétique chez une personne ;

2° Soit de rechercher les caractéristiques d'un ou plusieurs gènes susceptibles d'être à l'origine du développement d'une maladie chez une personne ou les membres de sa famille potentiellement concernés ;

3° Soit d'adapter la prise en charge médicale d'une personne selon ses caractéristiques génétiques

L'examen des caractéristiques génétiques constitutionnelles d'une personne ou son identification par empreintes génétiques à des fins médicales consiste à analyser ses caractéristiques génétiques héritées ou acquises à un stade précoce du développement prénatal.

Cet examen a pour objet :

1° Soit de poser, de confirmer ou d'infirmer le diagnostic d'une maladie à caractère génétique chez une personne ;

2° Soit de rechercher les caractéristiques d'un ou plusieurs gènes susceptibles d'être à l'origine du développement d'une maladie chez une personne ou les membres de sa famille potentiellement concernés ;

3° Soit d'adapter la prise en charge médicale d'une personne selon ses caractéristiques génétiques.

Les dispositions de la présente section s'appliquent à l'examen des caractéristiques génétiques constitutionnelles tel que défini à l'article L. 1130-1 . Sauf dispositions spécifiques et hormis les cas où il est susceptible de révéler des caractéristiques génétiques constitutionnelles ou rend nécessaire un examen de ces dernières, la présente section ne s'applique pas à l'examen des caractéristiques génétiques somatiques défini à l'article L. 1130-2 .

Éléments à prendre en compte Loi de bioéthique sur les asymptomatiques

Modifications de l'article R1131-5

Imprimer

Version en vigueur du 07 avril 2008 au 01 janvier 2024

Version en vigueur à partir du 01 janvier 2024

Chez un patient présentant un symptôme d'une maladie génétique, la prescription d'un examen des caractéristiques génétiques ne peut avoir lieu que dans le cadre d'une consultation médicale individuelle.

Un examen des caractéristiques génétiques peut être prescrit à une personne asymptomatique :

- + 1° Qui présente des antécédents familiaux ;
- + 2° Qui partage un projet parental avec une personne porteuse d'une anomalie génétique pouvant être responsable d'une affection grave, et dont les gamètes sont susceptibles d'être utilisés dans le cadre de ce projet ;
- + 3° Qui fait don de ses gamètes à un bénéficiaire d'une assistance médicale à la procréation porteur d'une anomalie génétique pouvant être responsable d'une affection grave dans les conditions fixées à l'article R. 1211-28-1 ;
- + 4° Aux fins de confirmer un résultat obtenu dans le cadre d'un examen de ses caractéristiques génétiques somatiques ou d'un examen réalisé à des fins de recherche scientifique ;

Moyens d'atteindre la visée

- Visée:
- Meilleure santé physique ET mentale possible du couple
- Un choix libre et éclairé pour le couple de poursuivre ou non la grossesse
- La meilleure santé du fœtus/de l'enfant à naître

Moyens d'atteindre la visée

| | Option 1 Ne pas faire d'analyse génétique chez la conjointe | Option 2 Faire l'analyse génétique chez la conjointe | Option 3 Faire une analyse génétique partielle chez la conjointe |
|-----------------|--|--|---|
| Bienfaisance | NON option pas de l'ordre e la bienfaisance : intérêt de connaître le risque pour l'enfant à venir | OUI intérêt de connaître le risque pour l'enfant à venir. NON: réduction du risque, pathologie jamais totalement éliminée (limite des techniques) | NON/OUI intérêt de connaître le risque partiel pour l'enfant à venir |
| Non-malfaisance | NON: souffrance psychique liée à l'incertitude | NON: possibilité de découverte de VUS entraînant examens complémentaires (potentiellement dangereux pour le foetus) et incertitude augmentée | OUI/NON: possibilité de découverte de VUS mais limitée, entraînant examens complémentaires et incertitude augmentée |

Moyens d'atteindre la visée

| | Option 1 Ne pas faire d'analyse génétique chez la conjointe | Option 2 Faire l'analyse génétique chez la conjointe | Option 3 Faire une analyse génétique partielle chez la conjointe |
|------------------|--|--|--|
| Autonomie | NON | OUI possibilité de refuser chacun des examens OUI si décision éclairée avec présentation des risques d'incertitude | OUI possibilité de refuser chacun des examens OUI si décision éclairée avec présentation des risques d'incertitude |
| Justice | NON, cette option ne respecte pas le principe de justice puisque la mère est privée de la possibilité d'accès à un savoir concernant sa santé et celle de son futur enfant | OUI si décision éclairée avec présentation des risques d'incertitude | NON/OUI si décision éclairée avec présentation des risques d'incertitude |

Ce qui a été fait en pratique

- Décision de ne pas faire d'analyse génétique chez la conjointe

Le résultat

- Le couple a eu un enfant MS
- À J5 de vie:
 - Difficultés d'alimentation, hypotonie, acidose métabolique, hyperammoniémie
 - → diagnostic d'acidémie méthylmalonique
 - → MS porteur de 2 variants pathogène à l'état hétérozygote composite
 - Le variant identifié chez TL hérité de son père
 - Un autre variant pathogène hérité de sa mère

Impact sur la résolution du dilemme dans le futur?

- → Faut-il dépister génétiquement les conjoints non apparentés ?
- Accepter systématiquement ?

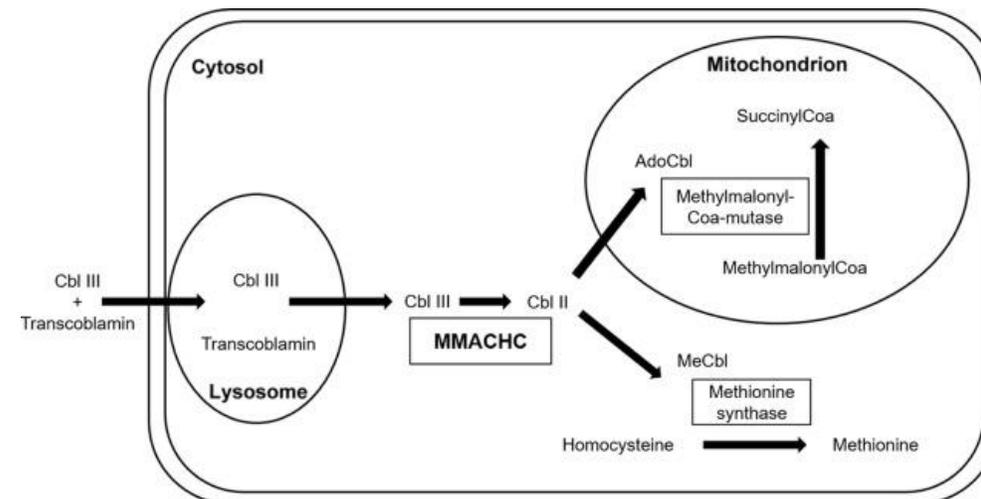
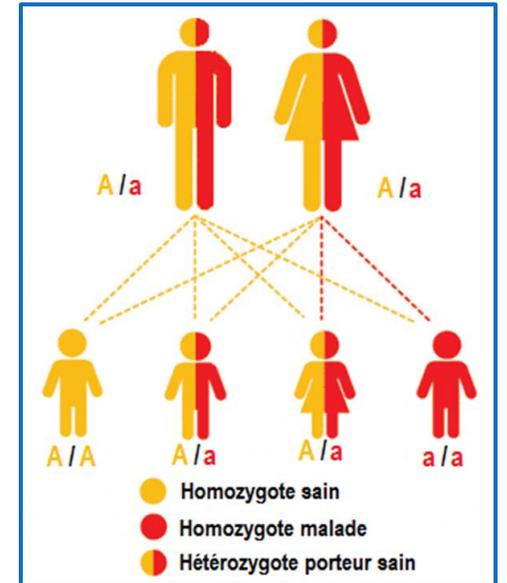
Cas clinique

DR. C.

- Patiente atteinte d'un déficit en cbIC diagnostiqué dans l'enfance
- Porteuse à l'état Htz comp de 2 variant pathogènes dans le gène *MMACHC* (exon 2 & exon 3)

Focus : le déficit en cbIC

- Anomalie du métabolisme de la vitamine B12
- Lié au gène *MMACHC*
- Pathologie autosomique récessive
- → défaut de formation d'adénosylcobalamine et de méthylcobalamine = cofacteur de 2 enzyme
 - méthylmalonylCoA mutase
 - Methionine synthase
- → accumulation de métabolites toxiques → symptomatologie clinique



Focus : le déficit en cb1c

- Symptomatologie
 - Atteinte du SNC : léthargie, hypotonie, épilepsie, RPM...
 - Atteinte de la MO: cytopénies
 - Atteinte vasculaire: MAT (rein, poumons)
- Traitement:
 - Vitamine B12 (OH-Cblc) IM
 - Acide folinique
 - Betaine

Le dilemme

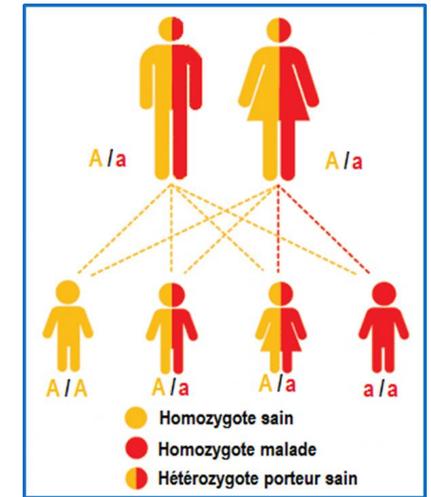
Demande de Mme DR C et de son conjoint apparenté (cousin éloigné)

Faut-il dépister son conjoint avant conception ?

Risque pour le futur enfant à naître ?

Éléments à prendre en compte

- Personnes concernées
 - Couple
 - Futur enfant à naître
- Contraintes médicales
 - Si séquençage du gène *MMACHC*
 - → risque de trouver un VUS= variant de signification inconnue
 - = données insuffisantes ou contradictoire, ne permettant pas de classer le variant en bénin
 - Risque de passer à côté d'un variant pathogène du fait de la limitation des techniques de génétique
 - Apparenté, maladie rare (<1/50 000)
 - → risque d'être porteur Htz d'un variant pathogène dans *MMACHC* très faible (<1/200?) pour la population générale mais plus forte chez son conjoint apparenté!!!
- Contraintes légales
 - Loi de bioéthique



Éléments à prendre en compte : les VUS ?

| | Benign | | | Pathogenic | | |
|--|--|---|---|---|---|---|
| | Strong | Supporting | Supporting | Moderate | Strong | Very strong |
| Population data | MAF is too high for disorder BA1/BS1 OR observation in controls inconsistent with disease penetrance BS2 | | | Absent in population databases PM2 | Prevalence in affecteds statistically increased over controls PS4 | |
| Computational and predictive data | | Multiple lines of computational evidence suggest no impact on gene /gene product BP4 Missense in gene where only truncating cause disease BP1 Silent variant with non predicted splice impact BP7 In-frame indels in repeat w/out known function BP3 | Multiple lines of computational evidence support a deleterious effect on the gene /gene product PP3 | Novel missense change at an amino acid residue where a different pathogenic missense change has been seen before PM5 Protein length changing variant PM4 | Same amino acid change as an established pathogenic variant PS1 | Predicted null variant in a gene where LOF is a known mechanism of disease PVS1 |
| Functional data | Well-established functional studies show no deleterious effect BS3 | | Missense in gene with low rate of benign missense variants and path. missenses common PP2 | Mutational hot spot or well-studied functional domain without benign variation PM1 | Well-established functional studies show a deleterious effect PS3 | |
| Segregation data | Nonsegregation with disease BS4 | | Cosegregation with disease in multiple affected family members PP1 | Increased segregation data → | | |
| De novo data | | | | De novo (without paternity & maternity confirmed) PM6 | De novo (paternity and maternity confirmed) PS2 | |
| Allelic data | | Observed in <i>trans</i> with a dominant variant BP2 Observed in <i>cis</i> with a pathogenic variant BP2 | | For recessive disorders, detected in <i>trans</i> with a pathogenic variant PM3 | | |
| Other database | | Reputable source w/out shared data = benign BP6 | Reputable source = pathogenic PP5 | | | |
| Other data | | Found in case with an alternate cause BP5 | Patient's phenotype or FH highly specific for gene PP4 | | | |

Éléments à prendre en compte Loi de bioéthique sur les asymptomatiques

Modifications de l'article R1131-1

Imprimer

Version en vigueur du 07 avril 2008 au 01 janvier 2024

Version en vigueur à partir du 01 janvier 2024

L'examen des caractéristiques génétiques d'une personne ou son identification par empreintes génétiques à des fins médicales consiste à analyser ses caractéristiques génétiques héritées ou acquises à un stade précoce du développement prénatal.

Cette analyse a pour objet :

1° Soit de poser, de confirmer ou d'infirmer le diagnostic d'une maladie à caractère génétique chez une personne ;

2° Soit de rechercher les caractéristiques d'un ou plusieurs gènes susceptibles d'être à l'origine du développement d'une maladie chez une personne ou les membres de sa famille potentiellement concernés ;

3° Soit d'adapter la prise en charge médicale d'une personne selon ses caractéristiques génétiques

L'examen des caractéristiques génétiques constitutionnelles d'une personne ou son identification par empreintes génétiques à des fins médicales consiste à analyser ses caractéristiques génétiques héritées ou acquises à un stade précoce du développement prénatal.

Cet examen a pour objet :

1° Soit de poser, de confirmer ou d'infirmer le diagnostic d'une maladie à caractère génétique chez une personne ;

2° Soit de rechercher les caractéristiques d'un ou plusieurs gènes susceptibles d'être à l'origine du développement d'une maladie chez une personne ou les membres de sa famille potentiellement concernés ;

3° Soit d'adapter la prise en charge médicale d'une personne selon ses caractéristiques génétiques.

Les dispositions de la présente section s'appliquent à l'examen des caractéristiques génétiques constitutionnelles tel que défini à l'article L. 1130-1 . Sauf dispositions spécifiques et hormis les cas où il est susceptible de révéler des caractéristiques génétiques constitutionnelles ou rend nécessaire un examen de ces dernières, la présente section ne s'applique pas à l'examen des caractéristiques génétiques somatiques défini à l'article L. 1130-2 .

Éléments à prendre en compte Loi de bioéthique sur les asymptomatiques

Modifications de l'article R1131-5

Imprimer

Version en vigueur du 07 avril 2008 au 01 janvier 2024

Version en vigueur à partir du 01 janvier 2024

Chez un patient présentant un symptôme d'une maladie génétique, la prescription d'un examen des caractéristiques génétiques ne peut avoir lieu que dans le cadre d'une consultation médicale individuelle.

Un examen des caractéristiques génétiques peut être prescrit à une personne asymptomatique :

- + 1° Qui présente des antécédents familiaux ;
- + 2° Qui partage un projet parental avec une personne porteuse d'une anomalie génétique pouvant être responsable d'une affection grave, et dont les gamètes sont susceptibles d'être utilisés dans le cadre de ce projet ;
- + 3° Qui fait don de ses gamètes à un bénéficiaire d'une assistance médicale à la procréation porteur d'une anomalie génétique pouvant être responsable d'une affection grave dans les conditions fixées à l'article R. 1211-28-1 ;
- + 4° Aux fins de confirmer un résultat obtenu dans le cadre d'un examen de ses caractéristiques génétiques somatiques ou d'un examen réalisé à des fins de recherche scientifique ;

Moyens d'atteindre la visée

- Visée:
- Meilleure santé physique ET mentale possible du couple
- Un choix libre et éclairé pour le couple de poursuivre ou non la grossesse
- La meilleure santé du fœtus/de l'enfant à naître

Moyens d'atteindre la visée

| | Option 1 Ne pas faire d'analyse génétique chez le conjoint | Option 2 Faire l'analyse génétique chez le conjoint | Option 3 Faire une analyse génétique partielle chez le conjoint |
|------------------------|--|--|---|
| Bienfaisance | NON option pas de l'ordre e la bienfaisance : intérêt de connaître le risque pour l'enfant à venir | OUI intérêt de connaître le risque pour l'enfant à venir. NON: réduction du risque, pathologie jamais totalement éliminée (limite des techniques) | NON/OUI intérêt de connaître le risque partiel pour l'enfant à venir |
| Non-malfaisance | NON: souffrance psychique liée à l'incertitude | NON: possibilité de découverte de VUS entraînant examens complémentaires (potentiellement dangereux pour le fœtus) et incertitude augmentée | OUI/NON: possibilité de découverte de VUS mais limitée, entraînant examens complémentaires et incertitude augmentée |

Moyens d'atteindre la visée

| | Option 1 Ne pas faire d'analyse génétique chez le conjoint | Option 2 Faire l'analyse génétique chez le conjoint | Option 3 Faire une analyse génétique partielle chez le conjoint |
|------------------|--|---|--|
| Autonomie | NON | OUI possibilité de refuser chacun des examens OUI si décision éclairée avec présentation des risques d'incertitude | OUI possibilité de refuser chacun des examens OUI si décision éclairée avec présentation des risques d'incertitude |
| Justice | NON, cette option ne respecte pas le principe de justice puisque la mère est privée de la possibilité d'accès à un savoir concernant sa santé et celle de son futur enfant | OUI si décision éclairée avec présentation des risques d'incertitude | NON/OUI si décision éclairée avec présentation des risques d'incertitude |

Ce qui a été fait en pratique

- Recherche ciblée des variants de Mme DR. C chez son conjoint: séquençage uniquement des exon 2 & 3 pour limiter le risque de trouver des VUS

Le résultat

- Le conjoint de DR C est porteur d'un variant de pathogénicité inconnu dans *MMACHC*
- Impossibilité de prédire le risque pour l'enfant à naître
- Couple demandeur d'une IMG
- Discussion en CPDPN
 - Malgré la classification du variant en VUS chez le conjoint, diagnostic prénatal et IMG accepté

Impact sur la résolution du dilemme dans le futur?

- Limiter l'analyse des conjoints apparentés à la recherche ciblée des variants du cas index ?

Pour le futur ?

- Doit-on dépister les conjoints ???
- Dépend du risque pour le conjoint d'être porteur Htz qui lui-même dépend:
 - De la fréquence de la pathologie
 - De la consanguinité dans la famille
- Conjoint non apparenté
 - Dépend du risque pour le futur enfant à naître
 - Dépend de l'histoire familiale, de la demande du couple...
- Conjoint apparenté
 - Limité aux variants du cas index
- Quel seuil fixer pour ce risque ? $>1/250$?
- → décision collégiale au cas par cas: biologiste, médecin traitant, généticien/conseiller en génétique...