



**HAL**  
open science

# Enjeux éthiques posés par le diagnostic anténatal dans le cadre des maladies génétiques à révélation tardive

Sophie Baumann

## ► To cite this version:

Sophie Baumann. Enjeux éthiques posés par le diagnostic anténatal dans le cadre des maladies génétiques à révélation tardive. Médecine humaine et pathologie. Normandie Université, 2018. Français. NNT : 2018NORMC429 . tel-02396372

**HAL Id: tel-02396372**

**<https://theses.hal.science/tel-02396372>**

Submitted on 6 Dec 2019

**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.



Normandie Université

## THÈSE

**Pour obtenir le diplôme de doctorat**

**Spécialité RECHERCHE CLINIQUE, INNOVATION TECHNOLOGIQUE, SANTE PUBLIQUE**

**Préparée au sein de l'Université de Caen Normandie**

**Enjeux éthiques posés par le diagnostic anténatal dans le cadre des maladies génétiques à révélation tardive.**

**Présentée et soutenue par  
Sophie VIEILLE**

**Thèse soutenue publiquement le 05/12/2018  
devant le jury composé de**

Mme SEVERINE MATHIEU	Directeur de recherche, École pratique des hautes études	Rapporteur du jury
Mme SYLVIE ODENT	Professeur des universités, UNIVERSITE RENNES 1	Rapporteur du jury
Mme SYLVIANE DARQUY	Chargé de recherche HDR, Université de Bordeaux	Membre du jury
Mme PASCALE HANCART-PETITET	Chargé de recherche, Institut recherche pour le développement	Membre du jury
Mme JULIE STEFFANN	Professeur des universités, Hôpital Necker-Enfants malades	Président du jury
M. GREGOIRE MOUTEL	Professeur des universités, UNIVERSITE CAEN NORMANDIE	Directeur de thèse

**Thèse dirigée par GREGOIRE MOUTEL, Unité de recherche interdisciplinaire pour la prévention et le traitement des cancers**



UNIVERSITÉ  
CAEN  
NORMANDIE



Normandie de Biologie Intégrative,  
Santé, Environnement



## TABLE DES MATIERES

<b>REMERCIEMENTS</b>	<b>4</b>
<b>LISTE DES ABREVIATIONS ET ACRONYMES</b>	<b>6</b>
<b>LISTES DES FIGURES</b>	<b>8</b>
<b>LISTES DES TABLEAUX</b>	<b>10</b>
<b>PREAMBULE</b>	<b>12</b>
<b>I. INTRODUCTION</b>	<b>13</b>
<b>1. Médecine prédictive et diagnostic anténatal (DAN): principes généraux et enjeux éthiques</b>	<b>13</b>
1.1. La médecine prédictive	13
1.2. Le diagnostic prénatal (DPN)	19
1.2.1. Concepts, pratique et régulation	19
1.2.2. Vers de nouvelles indications	21
1.2.3. Réflexion éthique	23
1.3. Le diagnostic préimplantatoire (DPI)	26
1.3.1. Historique et pratique actuelle	26
1.3.2. La légitimité du DPI	29
1.3.3. DPI et société	32
<b>2. Médecine prédictive et diagnostic anténatal (DAN): le cas des maladies génétiques à révélation tardive (MGRT)</b>	<b>35</b>
2.1. Les MGRT : définition et exemples	35
2.1.1. Définition	35
2.1.2. Les maladies neurologiques	40
2.1.3. Les maladies neuromusculaires	41
2.1.4. Les maladies cardiaques	43
2.1.5. Les formes familiales de cancer	44
2.2. Questions éthiques spécifiques au DAN appliqué aux MGRT	49
<b>II. OBJECTIFS DE RECHERCHE ET METHODOLOGIES</b>	<b>53</b>
<b>1. Objectifs</b>	<b>53</b>
<b>2. Matériel et méthodes</b>	<b>54</b>
2.1. Analyse des pratiques des CPDPN: recueil des éléments de discussion et des décisions prises	54
2.2. Questionnaire auprès des personnes directement concernées par une MGRT	55
2.3. Questionnaire auprès des professionnels des CPDPN	57
<b>3. Stratégies d'analyse et limites méthodologiques</b>	<b>57</b>
<b>III. RESULTATS</b>	<b>60</b>
<b>1. Analyse des pratiques des CPDPN: recueil des éléments de discussion et de décision à partir de situations anonymisées et d'entretiens avec des professionnels rencontrés dans les centres</b>	<b>60</b>
1.1. Parcours des femmes et des couples avant la réunion du CPDPN	61
1.2. Déroulement des séances: professionnels présents à la réunion et participant à la collégialité	62
1.3. Des décisions « évidentes », d'autres conflictuelles	62
1.4. Eléments pris en compte par les professionnels pour la discussion et la décision (Tableaux 1 et 2)	64

1.4.1. Les éléments toujours pris en compte	70
1.4.2. Les éléments jamais pris en compte	70
1.4.3. Les éléments parfois pris en compte	71
1.4.4. L'interprétation du terme « particulière gravité »	71
1.4.5. Une certaine « variabilité » des décisions	72
<b>2. Enquête par questionnaire auprès des personnes concernées par une MGRT</b>	<b>73</b>
2.1. Situation personnelle et familiale par rapport à la maladie	73
2.1.1. Descriptif de la population	73
2.1.2. Situation familiale par rapport à la maladie	77
2.2. Point de vue des participants sur le diagnostic anténatal	80
2.2.1. Point de vue général sur le DAN dans le cadre de leur maladie	80
2.2.2. Point de vue en fonction du projet parental et du fait d'être ou non déjà parent	82
2.3. Information et discussion sur le DAN au sein des familles	90
2.4. Point de vue sur la personne légitimement décisionnaire pour le DAN	93
2.5. Préférences concernant le projet parental et la parentalité	94
<b>3. Enquête par questionnaires auprès des professionnels impliqués</b>	<b>96</b>
3.1. Profil des participants	96
3.2. Position des participants sur le recours au DAN dans le cadre des maladies génétiques à révélation tardive	98
3.3. Information délivrée aux couples	105
3.4. Point de vue des professionnels sur les enjeux éthiques	108
3.5. Evolution des demandes de DAN dans le contexte des maladies génétiques à révélation tardive et mode de régulation	110
<b>IV. DISCUSSION</b>	<b>113</b>
<b>Un constat: le recours au DAN est légitime mais angoissant pour les personnes concernées</b>	<b>115</b>
<b>Quelles limites acceptables pour le DAN?</b>	<b>118</b>
<b>DPI ou DPN?</b>	<b>124</b>
<b>Les centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal: quel rôle actuel et quelles évolutions possibles?</b>	<b>127</b>
Rôle actuel	127
La collégialité au sein des CPDPN: éthique de la discussion	129
Qui doit décider?	132
Quelles évolutions? Des modèles différents	133
Modèle ouvert	134
Modèle normé	137
<b>Parcours des femmes et des couples</b>	<b>140</b>
L'information	140
Des décisions « variables » et une certaine inégalité d'accès aux soins	143
Vers un outil d'aide à la décision	146
<b>Accès à l'information génétique et à la réalisation des tests: la nécessité de préparer les citoyens à des questions complexes et de débattre avec eux de la place à donner à l'avenir au DPS</b>	<b>152</b>
Souhait d'un « DPS fœtal »: un moyen d'accéder à un DPS précoce pour son enfant?	152
Partage de l'information génétique avec les personnes potentiellement concernées: un sujet tabou au sein des familles, au sein de la société?	159
Comment et pourquoi mieux informer les citoyens sur les avantages et limites de l'accès à ses données génétiques?	160
<b>CONCLUSION</b>	<b>165</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b>	<b>168</b>

## **ANNEXES**

<b>Annexe 1 :</b> Questionnaire destiné à évaluer le point de vue et les attentes en matière de diagnostic anténatal des personnes concernées par une maladie génétique à révélation tardive	<b>180</b>
<b>Annexe 2 :</b> Questionnaire destiné aux professionnels de la périnatalité afin de recueillir les différents points de vue et l'acceptabilité du recours au diagnostic anténatal pour les maladies génétiques à déclaration tardive	<b>187</b>
<b>Annexe 3 :</b> Opinion des participants ayant un projet parental selon s'ils sont déjà ou non parents (n=86)	<b>194</b>
<b>Annexe 4 :</b> Grille de réflexion lors d'une demande de diagnostic prénatal d'une maladie génétique à révélation tardive – CPDP CHU Rennes	<b>195</b>
<b>Annexe 5 :</b> Article soumis à Fetal Diagnosis Therapy	<b>196</b>

## REMERCIEMENTS

En premier lieu, je tiens à remercier mon directeur de thèse, monsieur le Professeur Grégoire MOUDEL, pour la confiance qu'il m'a accordée en acceptant d'encadrer ce travail doctoral, pour ses multiples conseils et pour le temps qu'il a consacré à diriger cette recherche. Je lui suis infiniment reconnaissante pour son amitié, son soutien et ses multiples encouragements, ainsi que pour la haute estime qu'il a toujours eue pour la profession de sage-femme.

Sa rencontre aura été un moment déterminant dans ma vie professionnelle ; j'ai énormément appris à ses côtés.

Mes remerciements vont également à Madame Sylviane DARQUY, en tant que co-encadrante de cette thèse, pour ses conseils avisés, ses relectures multiples, et l'intérêt qu'elle a toujours manifesté à l'égard de mon travail.

Je tiens ensuite à exprimer tout particulièrement ma reconnaissance aux membres du jury de cette thèse: Mesdames Sylvie ODENT, Séverine MATHIEU, Nelly ACHOUR-FRYDMAN, Julie STEFFANN, Pascale HANCART-PETITET, et Monsieur Romain FAVRE.

Je suis très honorée qu'ils jugent mon travail et je les remercie chaleureusement d'avoir accepté de se déplacer à Caen afin de participer à la soutenance.

Je sais infiniment gré à Monsieur Guy LAUNOY, directeur du laboratoire de recherche ANTICIPE à Caen (Unité Inserm 1086), de m'avoir acceptée au sein de son équipe et d'avoir ainsi contribué à faire aboutir mon projet.

Je souhaiterais aussi adresser ma gratitude aux professionnels et aux patients qui ont accepté de m'accorder de leur temps pour la réalisation de ma recherche. Ils ont rendu ces années passionnantes et enrichissantes, tant sur le plan humain qu'intellectuel.

J'exprime toute mon amitié à Anne, Alexandra, Nathalie, et à tous ceux qui ont participé de près ou de loin à enrichir ce travail par leurs réflexions et leurs idées. Leur soutien moral, leur enthousiasme et nos échanges m'ont permis de progresser dans la réalisation de cette thèse ; je les en remercie infiniment.

Enfin, à titre plus personnel, je remercie ma famille et mes amis pour leur soutien affectif et leurs encouragements tout au long de ce parcours.

A Eric, Clément, Louis, Flore et Elsa  
Avec tout mon amour.

## LISTE DES ABREVIATIONS ET ACRONYMES

ABM: Agence de BioMédecine

ADN: Acide Désoxyribo-Nucléique (support de l'information génétique)

AFAF: Association Française Ataxie de Friedreich

AMP: Assistance Médicale à la Procréation

AMRYC: Association française des Maladies héréditaires du RYthme Cardiaque

BRCA: BReast CAncer (cancer du sein)

CCNE: Comité Consultatif National d'Ethique

CMH: Cardio-Myopathie Hypertrophique

CPDPN: Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Pré Natal

CRIPS-Cas9: CRISPR pour *Clustered Regularly InterSpaced Palindromic Repeats* (outil d'édition génomique qui peut être programmé pour couper un endroit précis du génome et corriger l'ADN)

CSP: Code de Santé Publique

DAN: Diagnostic Anténatal

DPI: Diagnostic Pré Implantatoire

DPN: Diagnostic Prénatal

DPNI: Diagnostic Prénatal Non Invasif

DPS: Diagnostic Pré Symptomatique

ESHRE: European Society of Human Reproduction and Embryology

FIV: Fécondation *In Vitro*

GGP: Groupe de Génétique Prédictive

HFEA: Human Fertilisation and Embryology Authority (Autorité britannique de la fécondation et de l'embryologie humaine)

HNPCC: Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer

ICSI: Intra Cytoplasmic Sperm Injection (insemination d'un ovocyte au moyen d'une micro-injection d'un spermatozoïde)



IMG : Interruption Médicale de Grossesse

INCa : Institut National de lutte contre le Cancer

IVG : Interruption Volontaire de Grossesse

IVMG : Interruption Volontaire de Grossesse pour motif Médical

MGRT : Maladie Génétique à Révélation Tardive

OPCST : Office Parlementaire des Choix Scientifiques et Technologiques

PAF : Polypose Adénomateuse Familiale

QI : Quotient Intellectuel

RPC: Recommandations pour la Pratique Clinique

SA: Semaines d'Aménorrhée

SLA: Sclérose Latérale Amyotrophique

UNESCO: United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization (Organisation des Nations unies pour l'éducation, la science et la culture)

USA: United States of America (Etats-Unis d'Amérique)

## LISTES DES FIGURES

**Figure 1:** Illustration de la transmission autosomique dominante.....36

**Figure 2:** Illustration de la transmission autosomique récessive.....37

### ETUDE 2: Enquête auprès des personnes concernées par une maladie génétique à révélation tardive

**Figure 3:** Maladies génétiques à révélation tardive concernant les participants.....76

**Figure 4:** Situation des participants par rapport à la maladie.....76

**Figure 5:** Jugement de la gravité de leur situation personnelle, évaluée par les participants, selon qu'ils soient ou non porteurs du gène.....77

**Figure 6:** Jugement de la gravité de leur situation familiale, évaluée par les participants, en fonction de la survenue ou non de décès dans leur famille.....79

**Figure 7A:** Point de vue des participants sur le recours au DAN en général pour la pathologie les concernant, en fonction de leur histoire familiale (survenue de décès dans la famille)..... 81

**Figure 7B:** Point de vue des participants sur le DAN en général pour la pathologie les concernant, selon s'ils sont ou non parent d'un enfant malade.....81

**Figure 8:** IMG envisagée suite à un DPN positif par tous les participants ayant un projet parental.....83

**Figure 9:** IMG envisagée suite à un éventuel DPN positif par les personnes ayant déjà un (des) enfant(s)..... 88

**Figure 10A:** Discussion au sein des couples pour les participants vivant maritalement.....90

**Figure 10B:** Sujet du recours au DAN abordé par les parents avec leur(s) enfant(s).....90

**Figure 11:** Souhait des participants quant au recours au DAN de leurs enfants (ou futurs enfants) pour leur propre projet parental.....91

### ETUDE 3: Enquête auprès des professionnels de la périnatalité

**Figure 12A:** Positionnement des professionnels sur le recours au DPN+IMG pour différentes pathologies à révélation tardive.....98

<b>Figure 12B:</b> Position des professionnels sur le recours au DPI pour différentes pathologies à révélation tardive .....	98
<b>Figure 13:</b> Avis des professionnels sur les embryons surnuméraires produits par la technique du DPI .....	101
<b>Figure 14:</b> Modalité de prise en charge recommandée par les professionnels aux couples concernés par une maladie génétique à révélation tardive souhaitant un DAN .....	105
<b>Figure 15:</b> Information délivrée aux couples sur tous les choix possibles pour accomplir leur projet parental .....	107
<b>Figure 16:</b> Avis personnel des professionnels quant au fait que ces risques constituent des limites à l'acceptation du DAN .....	108
<b>Figure 17:</b> Avis des professionnels sur leur perception d'une augmentation des demandes de DAN concernant les maladies génétiques à révélation tardive .....	110
<b>Figure 18:</b> Motifs de refus des demandes de DPI en 2015 .....	127
<b>Figure 19:</b> Parcours du DPI à Strasbourg .....	144
<b>Figure 20:</b> Répartition des quatre centres de DPI sur le territoire français .....	145

# LISTES DES TABLEAUX

## ETUDE 1: Recueil de données – analyse des pratiques des CPDPN

<b>Tableau 1:</b> Demandes de DPI .....	65
---	----

<b>Tableau 2:</b> Demandes de DPN+IMG .....	67
---	----

## ETUDE 2: Enquête auprès des personnes concernées par une maladie génétique à révélation tardive

<b>Tableau 3:</b> Présentation des participants .....	74
---	----

<b>Tableau 4:</b> Situation des enfants des participants par rapport à la maladie .....	78
---	----

<b>Tableau 5A:</b> Participants ayant un (des) enfant(s) porteurs du gène .....	78
---	----

<b>Tableau 5B:</b> Participants ayant un (des) enfant(s) présentant des signes de la maladie .....	78
--	----

<b>Tableau 6:</b> Qui sont les proches décédés dans l'entourage des participants? .....	79
---	----

<b>Tableau 7A:</b> Ressenti des participants sur le recours au DAN pour leur pathologie .....	82
---	----

<b>Tableau 7B:</b> Ressenti sur le recours au DAN pour leur pathologie des participants favorables au DAN .....	82
---	----

<b>Tableau 7C:</b> Ressenti sur le recours au DAN pour leur pathologie des participants défavorables au DAN .....	82
---	----

<b>Tableau 8A:</b> Avis sur le recours au DAN des participants ayant un projet parental .....	83
---	----

<b>Tableau 8B:</b> Arguments pour ou contre le DAN de la part des personnes ayant un projet parental .....	84
--	----

<b>Tableau 9A:</b> Avis sur le recours au DAN des participants ayant déjà un (des) enfant(s).....	86
---	----

<b>Tableau 9B:</b> Arguments pour ou contre le DAN de la part des personnes ayant déjà un (des) enfant(s) .....	87
---	----

<b>Tableau 10:</b> Arguments pour ou contre le recours au DAN de la part des participants pour le projet parental de leur(s) enfant(s) .....	92
--	----

<b>Tableau 11:</b> Personne légitimement décisionnaire concernant la réalisation d'une démarche de DAN selon les participants .....	93
---	----

**Tableau 12A:** Proposition préférée par les participants concernant le projet parental et la parentalité .....94

**Tableau 12B:** Proposition refusée par les participants concernant le projet parental et la parentalité .....95

### ETUDE 3: Enquête auprès des professionnels de la périnatalité

**Tableau 13:** Présentation des participants .....97

**Tableau 14:** Arguments avancés par certains professionnels pour justifier leur préférence du DPI plutôt que du DPN+IMG .....100

**Tableau 15A:** Arguments déterminants pour accepter une demande de DAN dans le cadre d'une prédisposition génétique au cancer .....102

**Tableau 15B:** Arguments déterminants pour accepter un DAN dans le cas des prédispositions génétiques au cancer (commentaires des professionnels) .....103

**Tableau 16:** Arguments déterminants pour accepter un DAN dans le cadre d'une maladie entraînant à l'âge adulte uniquement des troubles moteurs .....103

**Tableau 17:** Arguments déterminants pour accepter un DAN dans le cadre d'une maladie entraînant à l'âge adulte un déficit des fonctions cognitives .....104

**Tableau 18:** Commentaires des professionnels ayant coché « Ne sais pas » à la question sur l'alternative qu'ils proposeraient aux couples en demande d'un DAN .....106

**Tableau 19:** Nature des alternatives au DPN évoquées par les professionnels .....107

**Tableau 20:** Autres freins à l'acceptation du DAN dans ce contexte évoqués par les professionnels .....110

**Tableau 21:** A qui devrait revenir la décision d'accepter ou de refuser la réalisation d'une démarche de DAN dans le contexte spécifique d'une maladie génétique à révélation tardive?.....112

**Tableau 22:** Fréquence des demandes de DPI acceptées en 2016 .....143

**Outil décisionnel** ..... 149

## PREAMBULE

« La diversité n'est pas maladie. *L'anormal* ce n'est pas le pathologique.

Pathologique implique *pathos*, sentiment direct et concret de souffrance et d'impuissance, sentiment de vie contrariée. »

Georges Canguilhem, *Le normal et le pathologique*

Le développement de la médecine génomique suscite de nombreux espoirs. A court ou moyen terme, elle révolutionnera la médecine en donnant les meilleurs traitements directement ciblés sur le patrimoine génétique de chaque individu. En comprenant les mécanismes génétiques à l'origine des maladies monogéniques, elle devrait permettre de développer de nouvelles thérapies qui corrigent l'ADN pour soigner les cellules malades.

Certains désordres génétiques associés à des maladies rares ont été mis en évidence, mais aussi des mutations associées à des maladies plus communes comme des formes héréditaires de cancer, la maladie d'Alzheimer ou le diabète par exemples [1-3].

L'amélioration des connaissances dans ce domaine devrait conduire à proposer de nouvelles prises en charge ainsi que des actions préventives plus efficaces, mais de nombreuses questions éthiques se posent car des traitements curatifs ou préventifs n'existent pas toujours. Jusqu'à présent, la médecine personnalisée s'est concentrée sur la prévention et le traitement des maladies qui affectent les enfants et les adultes, mais l'information génétique et génomique commence désormais à influencer la gestion des grossesses [4]. Historiquement, l'objectif du diagnostic prénatal a toujours été de fournir un choix éclairé aux femmes enceintes et aux futurs parents. Bien que le dépistage prénatal pour les anomalies fœtales soit largement accepté, elle demeure une pratique controversée à plusieurs égards. La tendance technologique vers le dépistage d'un plus grand nombre d'anomalies ne donne pas seulement un nouvel élan aux préoccupations sur la faisabilité d'un conseil adéquat, mais pose également la question des conditions et critères de ce dépistage.

# I. INTRODUCTION

## 1. Médecine prédictive et diagnostic anténatal (DAN): principes généraux et enjeux éthiques

### 1.1. La médecine prédictive

Les récents progrès scientifiques et technologiques permettent aujourd'hui à la médecine, essentiellement curative à l'origine, de prévenir, prévoir et prédire certaines maladies. Ainsi, l'évolution des connaissances, liées notamment au décryptage du génome humain, et les évolutions techniques qui l'ont accompagnée conduisent actuellement à une augmentation importante de l'offre et de la demande en matière de tests génétiques. Celle-ci s'explique en partie par une certaine exigence des patients et de la société, évoluant au rythme des progrès scientifiques, qui a fait émerger un « droit » à une vie en bonne santé et sans handicap ainsi que celui de connaître son avenir et, dans une certaine mesure, de le contrôler.

La médecine prédictive, ou « médecine de prévision », repose sur un principe de base: prévoir l'apparition de certaines maladies avant même l'expression de leurs symptômes grâce à l'étude des informations contenues dans le génome d'un individu [5]. Elle ne s'adresse non pas à des malades mais à des individus sains, susceptibles de développer une maladie donnée. Les examens de génétique permettent alors de mettre en place des mesures médicales ou de prévention, de faire un choix éclairé dans le cadre d'un projet parental (par exemple en cas de risque de transmission d'une maladie grave à la descendance), ou encore d'organiser sa vie en fonction du risque potentiel d'une maladie, notamment si elle peut être lourdement invalidante. *« Ainsi définie, la médecine prédictive exclut les maladies déjà déclarées in utero, mais par contre peut détecter chez un fœtus sain l'éventualité d'une affection qui n'apparaîtra qu'à l'adolescence ou à l'âge adulte. La médecine prédictive est essentiellement probabiliste: le plus souvent, elle ne peut que mesurer un risque sans jamais l'affirmer. À l'inverse de la médecine préventive, qui est souvent de masse (comme la vaccination), la médecine prédictive est personnalisée »* (Dausset, 1980).

La médecine prédictive est donc fondée sur la notion de dépistage des personnes à risque et est en lien avec la médecine préventive dont le but *« est de mettre en place des mesures et éventuellement une thérapeutique afin d'éviter ou, au moins atténuer, la maladie ou encore retarder son apparition »* [6]. Cependant, ce lien entre médecine prédictive et prévention

n'est pas toujours une réalité comme le soulignait en 1995 l'un des premiers textes du Comité Consultatif National d'Éthique (CCNE) sur le sujet. Il discernait alors deux cas de figure: d'une part, les « *diagnostics pré-symptomatiques qui concernent des maladies génétiques dont le risque de survenue chez les sujets porteurs de la mutation est très élevé* », et d'autre part les « *diagnostics probabilistes de prédisposition à une maladie grave qui ont pour objectif d'évaluer chez un individu le risque de survenue de l'affection en comparaison de ce risque dans la population générale* », appuyant la distinction entre diagnostic de certitude (ou de quasi-certitude) et diagnostic probabiliste [7]. Selon Ricroch et Dekeuwer, deux limites sont à considérer: la première concerne l'imprévisibilité phénotypique, autrement dit la connaissance de la présence d'une mutation génétique ne permet pas à elle seule de prévoir l'expression clinique de la maladie, qu'il s'agisse de l'âge de survenue, de son mode de survenue, de sa gravité clinique ou de ses complications. La seconde concerne le fondement statistique de la médecine de prédiction, le risque annoncé à un individu étant celui qu'il aurait s'il était « un cas dans la série de référence » [8]. Ainsi, le CCNE jugeait important d'« *évaluer les conduites médicales préventives et curatives qui pourront être mises en œuvre en fonction des informations obtenues grâce à ces examens.* » [7]

La médecine prédictive amène donc un nouveau paradigme, celui du passage d'un modèle curatif à une médecine plus préventive, où prédire l'apparition d'une maladie chez un individu sain permettrait d'agir pour empêcher son apparition plutôt qu'uniquement la soigner.

Cette évolution est ainsi à l'origine de questions, notamment dans le champ de l'éthique, concernant ses applications potentielles en médecine. Ainsi la découverte d'anomalies génétiques à l'origine de maladies héréditaires offre la possibilité de confirmer un diagnostic chez un patient par analyse moléculaire, mais ouvre également la voie au diagnostic pré-symptomatique (DPS): il s'agit alors pour un individu à risque de développer une maladie donnée, mais n'en présentant pas de signes, de connaître son statut génétique par rapport à cette maladie qui touche d'autres membres de sa famille. Le patient qui vient consulter n'est pas malade, il demande à être soulagé d'un doute. Mais être à risque génère une grande anxiété ; certains se sentent déjà malades. Dès 1995, le CCNE mettait en évidence un paradoxe : « *l'ignorance est rarement facteur de liberté* » mais quelle est la réelle signification de l'exercice de sa liberté par une personne « *dont les prédispositions génétiques ne lui laissent que le choix entre une existence terriblement contrainte, ou des mutilations à visée préventive, et le risque d'une maladie incurable* »? [7]

La complexité du questionnement est majeure pour les personnes à risque lorsqu'il s'agit de



demander un DPS pour une maladie à révélation tardive, car il n'est pas aisé d'intégrer la différence entre le fait d'être porteur du gène responsable de la maladie et celui d'être atteint par la maladie [9,10]. Le diagnostic génétique peut être pertinent quand il permet de commencer à traiter avant l'apparition des premiers signes et de limiter la gravité de la maladie, ou si celle-ci impose une surveillance précoce, régulière et adaptée. Dans ces situations, le test a un bénéfice médical réel pour les personnes porteuses comme pour celles non porteuses, évitant à ces dernières de subir les inconvénients d'une inutile surveillance, parfois invasive, toujours anxiogène. Cependant, pour certaines pathologies (notamment les maladies neurodégénératives), le bénéfice médical apporté par le DPS apparaît comme nul en l'état actuel des connaissances car il n'existe aucun traitement permettant d'éviter ou de retarder l'apparition des symptômes. Le test va alors permettre de savoir si le patient est ou non porteur de l'anomalie génétique responsable de la maladie familiale, mais il ne permettra pas de déterminer si la maladie va se révéler ou non, à quel âge, sous quelle forme et avec quelle sévérité [11]. Il n'est donc pas, en l'état actuel des connaissances, de médecine capable de tout prédire. Elle ne peut le plus souvent qu'aider à informer sur des risques, des probabilités, concernant la survenue des maladies, leur expression, leur évolution. La genèse des maladies résulte de l'intrication de plusieurs facteurs, génétiques comme environnementaux, qui pour une grande part sont encore inconnus.

L'activité du DPS s'inscrit dans le cadre du décret 2000-570 du 23 juin 2000 (modifié le 6 août 2004) qui fixe les règles de prescription et de réalisation des examens des caractéristiques génétiques d'une personne, lequel est largement en accord avec les recommandations internationales: les équipes pluridisciplinaires désirant pratiquer des DPS doivent notamment réunir des compétences cliniques et génétiques et être déclarées à l'Agence de Biomédecine (ABM). Des règles de bonnes pratiques, concernant la réalisation de tests génétiques en général, et pré-symptomatiques en particulier, ont donc été élaborées par le Groupe Français de Neuro-génétique Pré-symptomatique (réunissant la majorité des équipes françaises impliquées dans le domaine) et regroupent les principes de bonnes pratiques essentiels suivants:

- Le respect de l'autonomie: la personne doit décider elle-même si elle souhaite ou non procéder au test génétique. Cela sous-entend que le demandeur soit majeur, volontaire, soumis à aucune pression ou influence d'un tiers, et en pleine capacité de ses fonctions intellectuelles. Elle est libre de ne pas savoir si tel est son choix, choix qui doit être respecté en toutes circonstances.
- Le respect de la liberté du demandeur, passant par un choix, un consentement éclairé

après une information objective et actualisée de la part des médecins sur les enjeux du test: ce consentement requiert de la part du patient la compréhension de la maladie, de son pronostic, du test biologique, de ses limites, les implications psychologiques individuelles et familiales que pourraient avoir ce test, et leurs éventuelles anticipations. L'assimilation de tous ces éléments nécessite un temps de réflexion.

- Le principe de justice et d'égalité, c'est-à-dire l'accessibilité du test à tout un chacun sans discrimination, sans partialité. Le principe de justice garantit aussi la confidentialité du résultat, le secret professionnel pouvant être mis à mal dans le cadre de la médecine génétique impliquant non seulement un individu mais toute une famille (et au-delà, l'assurance de la non utilisation de ces informations par des tiers comme les assureurs et les employeurs).
- Le principe de bienfaisance (la personne doit tirer un bénéfice du test) ou de non-malfaisance avec le souci des médecins de ne pas être néfaste pour la personne dans le cadre de cette médecine prédictive concernant des maladies ne bénéficiant d'aucune prévention, d'aucune thérapeutique curative, de ne pas nuire et au moins de soulager la souffrance psychologique. S'il n'y a pas de bénéfice médical, il faut que la personne concernée trouve dans le test un bénéfice d'une autre nature [12].

Le test prédictif pour les maladies héréditaires à révélation tardive est loin d'être un acte médical neutre et l'ensemble de ces recommandations ne nous permet pas de répondre à deux questions fondamentales: est-il bénéfique de connaître à l'avance son statut? Et quelle est la place du médecin dans cette médecine prédictive qui ne débouche pas sur une thérapeutique? En effet, le résultat semble constituer soit une « condamnation » soit une « libération ». A ce jour, pour certaines de ces maladies, le bénéfice médical est nul, alors pourquoi prédire si l'on ne peut prévenir?

Le bénéfice peut cependant être évalué dans d'autres dimensions: un bénéfice individuel direct autre que médical (sentiment de soulagement, possibilité d'agir et de prendre des décisions), un bénéfice social (préparation à la maladie et aménagement des conditions de travail et de vie), un bénéfice familial (restructuration familiale, dynamique de couple face au résultat, réalisation d'un projet parental, possibilité d'informer les enfants) et aussi un bénéfice lié à une prise en charge pluridisciplinaire.

Ces consultations de DPS s'étendent sur plusieurs mois et respectent les étapes successives suivantes: l'information, le temps de la réflexion, la réalisation du test et le rendu du résultat, le suivi et le soutien psychologique et social. Le but est de permettre une prise de décision réfléchie et de limiter au maximum les conséquences négatives. La prise en charge est

assurée par une équipe pluridisciplinaire composée d'un généticien, d'un neurologue, d'un psychiatre, d'un psychologue et d'une assistante sociale. Si la personne concernée choisit d'aller au bout de la démarche (elle est libre de l'interrompre à tout moment), le résultat lui sera rendu par un généticien, et des consultations de suivi seront recommandées quelle que soit la nature du résultat. Le cadre légal stipule également que les examens à visées génétiques ne peuvent être prescrits chez le mineur que s'il peut bénéficier de mesures préventives ou curatives immédiates, ce qui n'est en général pas le cas pour les maladies à révélation tardive.

Les risques liés aux informations prédictives sont individuels et collectifs. Le risque individuel correspond à l'effet de cette information sur la personne concernée et éventuellement sur ses rapports avec son entourage. Il interroge un principe éthique majeur: l'autonomie du sujet, c'est-à-dire sa capacité à se déterminer librement. Cette information prédictive sera-t-elle en mesure de donner plus de liberté à l'individu ou au contraire l'enfermera-t-elle dans un avenir qu'il ne pourra que subir? Le risque collectif est celui de l'utilisation de l'information par des tiers à des fins de discrimination, avec un risque d'affaiblissement de la cohésion sociale, de la justice et de la solidarité.

Les problématiques qui en découlent sont donc nombreuses et nous pouvons citer:

- la compréhension et la perception du risque par les individus ;
- la validité du consentement et donc de l'information reçue ;
- l'interprétation, parfois complexe, de certains résultats ;
- l'identification d'une mutation ne permet pas toujours de prédire la survenue d'une maladie ni sa sévérité. La multiplicité des informations rend complexe l'interprétation que l'on peut en faire en termes de signification de risque, certitude ou incertitude, sévérité attendue, conséquences sur la prise en charge médicale actuelle ou future, à la fois pour l'information du patient, et pour celle à transmettre aux apparentés ;
- la question du droit de ne pas savoir ;
- le vécu traumatisant, parfois culpabilisant de la révélation d'une mutation génétique ;
- la confidentialité qui fonde le contrat de soin entre le médecin et son patient.

Au sein du modèle traditionnel de la relation médecin-patient, basé sur le colloque singulier et le respect du secret médical, la pratique de tests génétiques introduit une série d'acteurs supplémentaires potentiellement concernés par les informations ainsi produites (ensemble de la famille du patient: ses ascendants, ses descendants et ses collatéraux, voire son (sa) conjoint(e)), surtout si ces informations sont de nature à pouvoir entraîner des mesures de

prévention ou thérapeutiques chez les autres membres de la famille. La communication d'un risque génétique à la famille peut alors être considérée comme une mesure de protection pour la santé des personnes susceptibles d'être affectées par la même prédisposition génétique que le patient [13,14]. Il peut donc exister une forte tension entre le strict respect du secret éventuellement souhaité par la personne chez laquelle on a découvert une mutation génétique, et l'intérêt éventuel, parfois majeur, de ses proches à connaître cette information pour en tirer un bénéfice personnel. Afin de pallier à cette difficulté, la France a choisi de légiférer en la matière avec la loi de Bioéthique de 2011 en instaurant un dispositif d'information génétique à caractère familial (soit une procédure spécifique permettant d'organiser la transmission de cette information génétique tout en garantissant un certain degré d'anonymat au sujet index qui ne souhaiterait pas communiquer directement avec les membres de sa famille concernés), afin de tenter de trouver un équilibre entre préservation du secret médical, reconnaissance des droits des tiers, respect de la vie privée du patient et responsabilité du médecin [15,16]. Même si l'information précédant un test génétique doit toujours intégrer le recueil du consentement de la personne afin qu'elle en saisisse bien les enjeux, cela pose de nombreuses questions: le secret médical a-t-il des limites? Peut-on y déroger au nom de l'intérêt des autres? La rétention volontaire d'information porteuse d'une maladie génétique identifiée, pour laquelle la famille aurait pu bénéficier d'une prévention et/ou d'un traitement précoce, pourrait être assimilée à une non-assistance à personne en danger ou à la mise en danger de la vie d'autrui. En d'autres termes, les données génétiques peuvent-elles, au nom de l'intérêt familial, être assimilées à des « informations à déclaration obligatoire »? Le CCNE, dans son avis n°76, est très clair à ce propos: il faut privilégier le strict respect du secret médical et considérer la relation de confiance et le dialogue entre le médecin et le patient comme « *la mieux à même d'aboutir au résultat désiré, c'est-à-dire la protection de la famille dans le plus strict respect de l'intimité des personnes* » [17].

Ainsi, la médecine prédictive se fonde en partie sur un pari sur les progrès de la science. Or aujourd'hui, nous ne pouvons pas toujours guérir, nous pouvons surveiller et parfois prévenir. Prédire l'avenir a toujours été un rêve, un fantasme de l'homme ; mais qu'en est-il si ce fantasme devient réalité? Que faire d'un savoir inutile, face auquel nous sommes impuissants? Ces questions sont d'autant plus actuelles que ces pratiques s'inscrivent dans une évolution culturelle, politique et idéologique de nos sociétés contemporaines qui place la santé au sommet des valeurs et s'accompagne d'une nouvelle vision du monde fondée sur la promesse d'une longévité tant physique qu'intellectuelle.

## 1.2. Le diagnostic prénatal (DPN)

### 1.2.1. Concepts, pratique et régulation

Le DPN est l'ensemble des pratiques médicales ayant pour but de détecter *in utero* chez l'embryon ou le fœtus une affection grave (anomalie génétique, anomalie chromosomique ou malformation), afin de donner aux futurs parents le choix éventuel d'interrompre ou non la grossesse et de permettre une meilleure prise en charge médicale de la pathologie si la grossesse est poursuivie. Ses principaux outils sont l'échographie et l'étude de l'ADN fœtal et/ou du caryotype fœtal faisant suite à un prélèvement invasif (choriocentèse, amniocentèse ou cordocentèse).

En 2015, 7 084 attestations de particulière gravité fœtale en vue d'une interruption de grossesse pour motif médical (IMG) ont été délivrées sur le territoire français, dont 497 (7%) pour une indication génique. Par ailleurs 132 demandes d'IMG ont donné lieu à un refus d'autorisation parmi lesquelles 9 étaient des indications géniques. Cependant, nous ne pouvons apporter d'éléments plus précis quant aux autorisations d'IMG concernant des maladies génétiques à révélation tardive car les rapports d'activité des CPDPN publiés par l'ABM regroupent les indications sous six catégories très larges (indications chromosomiques, malformatives, géniques, infectieuses et « autres ») ne permettant pas une analyse plus détaillée [18]. Nous verrons cependant ultérieurement dans notre étude que des demandes existent en France dans ce contexte particulier.

La génétique médicale s'est initialement focalisée sur les maladies monogéniques graves de l'enfant avec, dès 1956, la découverte de l'existence d'une trisomie du chromosome 21 dans les cellules des patients atteints de la maladie alors connue sous le nom de « mongolisme ». Dans le même temps, il devint possible de prélever des cellules fœtales sur les femmes enceintes grâce à la technique de l'amniocentèse: c'est la naissance du DPN. D'abord focalisé sur la trisomie 21, il s'est rapidement développé pour une dizaine d'autres anomalies chromosomiques comme les trisomies 13 et 18. La population concernée par le DPN va par la suite considérablement s'élargir du fait de l'autorisation par la loi du 17 janvier 1975, dite loi Veil [19], de l'interruption de grossesse pour motif médical (IMG), du développement de la surveillance échographique des grossesses et de l'apparition de nouvelles techniques comme la biologie moléculaire.

Devant la crainte de voir utiliser ces techniques (initialement développées pour des motifs thérapeutiques) pour satisfaire des désirs d'enfants « parfaits », la réflexion éthique a amené

le législateur à encadrer juridiquement le DPN dès 1994 avec la loi de Bioéthique, révisée en 2004 puis en 2011 [15,20,21]. Celle-ci définit le DPN comme l'ensemble des « *pratiques médicales ayant pour but de détecter in utero chez l'embryon ou le fœtus, une affection d'une particulière gravité* » (article L. 2131-1 du code de la santé publique (CSP)). Le DPN englobe donc toutes les mesures ayant pour but de fournir durant la grossesse des informations sur l'état de santé de l'enfant à naître. Actuellement, la loi de Bioéthique, et ce dès la version de 1994, vient compléter la loi Veil, et impose que ces dossiers soient discutés dans les Centres Pluridisciplinaires de Diagnostic Prénatal (CPDPN) et l'IMG est envisagée (à la demande de la femme ou du couple) au motif qu' « *il existe une forte probabilité que l'enfant soit atteint d'une affection d'une particulière gravité reconnue comme incurable au moment du diagnostic* » (Art. L.2213-1 CSP). Les décisions d'IMG sont alors prises collégalement et au minimum deux médecins appartenant à un CPDPN doivent donner leur accord. La France est l'un des rares pays à l'autoriser « *à tout moment de la grossesse* » [19] et le législateur, appuyé par le CCNE, n'a jamais souhaité qu'une liste des maladies donnant accès à une IMG soit dressée, afin notamment d'éviter les automatismes décisionnels (qui ne tiendraient pas compte des situations singulières) et la stigmatisation d'un groupe de personnes [22]. En effet, face à une demande d'interruption de grossesse, un CPDPN ne peut exclure de considérer le contexte (l'histoire, la culture, les représentations et les convictions de chacun des parents), ce qui peut aboutir à des décisions possiblement différentes d'un couple à un autre mais aussi d'un CPDPN à un autre, et ce pour une même pathologie. Cette situation peut interroger les principes de justice et d'équité. En effet, la loi, en laissant une large part à la décision au cas par cas, est intentionnellement floue quant aux termes de « forte probabilité », de « particulière gravité » et d'« incurabilité », qui peuvent être interprétés de façon variable selon les familles et les équipes. L'absence de liste de maladies indiquant ou contre-indiquant l'IMG est une bonne chose selon les professionnels de la périnatalité: cela permet une certaine souplesse, le cheminement et la réflexion des couples étant essentiels. Si cette liberté engage la responsabilité des professionnels et des familles, elle permet néanmoins de prendre en compte l'expérience, la sensibilité et le parcours de chaque couple dans leur décision. Par ailleurs, si la demande incombe aux parents et en premier lieu à la mère, le médecin a le devoir d'informer les parents sur le pronostic de l'affection mais aussi d'accompagner leurs questionnements et leur réflexion.

L'activité des CPDPN, ainsi que celle des laboratoires autorisés pour les activités de diagnostic prénatal sont contrôlées par l'ABM, établissement public créé par la loi du 6 août 2004 [21]. Cette agence assure également l'analyse et la publication de rapports annuels

d'activité (Art. L. 1418-1 du CSP). La loi du 9 août 2004 [23], quant à elle, consacre le métier de conseiller génétique, et les examens biologiques prescrits dans ce cadre sont effectués par des professionnels et laboratoires agréés par l'ABM (Art. L.2131-4-2 du CSP).

### *1.2.2. Vers de nouvelles indications*

Actuellement, le DPN porte surtout sur des pathologies chromosomiques ou sur des malformations. En 2015, le diagnostic des maladies géniques n'a concerné que 7% des cas de DPN ayant donné lieu à une autorisation d'IMG [18], mais l'on constate que le champ d'investigation du diagnostic anténatal (DPN/IMG et diagnostic préimplantatoire confondus) tend à s'élargir aux maladies génétiques à révélation tardive (comme par exemple la maladie de Huntington) et à l'oncogénétique [24-31]. Ainsi, des tests ne s'effectuent plus seulement pour confirmer un diagnostic prénatal aux parents d'un fœtus malade, mais pour prédire la survenue à l'âge adulte, ou parfois seulement une probabilité de survenue à l'âge adulte, d'une maladie à composante génétique lorsque celle-ci existe dans la famille: on pourrait alors parler d'un « DPS fœtal ».

Psychologue clinicienne à l'Institut de myologie de la Pitié-Salpêtrière et à l'initiative de nombreux travaux sur le DPS chez l'adulte dans le cadre de la maladie de Huntington, Gargiulo insiste sur la temporalité du DPS qui constitue selon elle un élément fondamental de la prise en charge de la demande [10]. Or en médecine prénatale, le temps est compté: une grossesse dure neuf mois et l'on peut s'interroger sur le délai de réflexion de futurs parents même si pour certains cette réflexion s'amorce en amont, en anténatal, lors de l'élaboration du projet parental.

Selon la loi du 6 août 2004, l'objectif du DPN est de « *prévenir ou traiter une affection d'une particulière gravité, dans l'intérêt de l'enfant à naître* » [21]. Néanmoins, les progrès du DPN étant beaucoup plus rapides que ceux de la thérapie, reconnaître une maladie revient souvent à faire le constat de l'absence de thérapeutique permettant sa guérison, et peut pousser certains couples à demander une interruption de la grossesse en raison d'une maladie que leur futur enfant développera (peut-être) à l'âge de 40 ou 50 ans. Ainsi, aujourd'hui, les CPDPN sont confrontés à certaines demandes portant sur des maladies génétiques à révélation tardive et pour lesquelles une prévention et/ou un traitement existent ou non. On peut citer le cas des fœtus porteurs du gène BRCA1 (qui augmente le risque de développer un cancer du sein et des ovaires) dans des familles marquées par des décès nombreux et précoces. Dans ces situations, certaines demandes de DAN ont été jugées

légitimes, et justifiées entre autres par l'histoire familiale qui devient alors un critère de « particulière gravité ». Les termes mêmes de la loi peuvent être interrogés:

- « *Forte probabilité* »: il n'est pas sûr à 100% que l'enfant porteur de la mutation développera une maladie grave. La probabilité d'avoir un enfant malade dans la population générale est de 2-3% environ. Certains couples affirment ne pas vouloir prendre le moindre risque. Mais faire un enfant n'est-il pas déjà prendre un risque? D'autres considèrent qu'un risque de 25% signifie 75% de chance que leur bébé soit en bonne santé. Au total, l'évaluation de la notion de probabilité dépend de chacun et de son histoire.
- « *Incurabilité* »: cette notion semble être moins problématique. Pourtant, il peut exister des maladies curables mais « invivables » ou impactant fortement le confort et la qualité de vie. Là encore, l'incurabilité est une notion assez subjective dont l'interprétation peut varier d'un individu à un autre.
- « *Particulière gravité* »: la notion de gravité est également très variable selon les individus. Qu'est-ce qu'une maladie grave, et pour qui? Qui en décide? S'agit-il de la gravité pour l'enfant, pour ses parents, pour le médecin, pour la société? La question se pose notamment pour les maladies responsables de déficiences intellectuelles ; le dépistage systématique de la trisomie 21 en est une parfaite illustration.

Une maladie est-elle considérée comme grave lorsqu'elle s'exprime à la naissance, dans l'enfance, à l'âge adulte, ou encore après 50 ans? Comment une maladie est-elle grave? Lorsqu'elle touche un doigt, une main, le corps entier, les fonctions motrices, les fonctions cognitives?

Ces questions montrent la densité et la complexité des discussions conduites au sein des CPDPN. Un dialogue permanent avec le couple est nécessaire, puisqu'il en va de sa perception de la gravité de la maladie mais aussi de sa philosophie de la vie. Ce dialogue requiert beaucoup de temps et d'énergie de la part d'équipes pluridisciplinaires (médecins, généticiens, conseillers en génétique, obstétriciens, sages-femmes, psychologues et psychiatres) dont le rôle principal est d'accompagner le couple dans son cheminement pour arriver à une décision. Le cas échéant, la demande d'interruption volontaire de grossesse pour une raison médicale (IVMG ou IMG) doit émaner de la femme. Sa recevabilité au regard de la loi sera ensuite appréciée par l'équipe pluridisciplinaire du CPDPN à qui elle l'a adressée.



### *1.2.3. Réflexion éthique*

Alors que l'encadrement juridique de l'IMG en France, à travers notamment le conseil génétique, l'interdisciplinarité au sein des CPDPN et la collégialité des décisions, semble constituer un moyen efficace pour éviter les dérives individuelles et accompagner les parents dans leur parcours, d'autres questionnements éthiques apparaissent en lien avec l'application à la médecine fœtale des avancées dans le domaine de la génétique humaine, notamment celle du dépistage prénatal non invasif (DPNI). Aujourd'hui la trisomie 21 fœtale (entre autres) peut être détectée à partir d'une simple prise de sang maternel réalisée au 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse. Le 25 avril 2013, dans son avis n°120, le CCNE s'est déclaré favorable à cette forme de dépistage dont l'avantage est de réduire largement le recours à l'amniocentèse, potentiellement à risque pour la mère et le fœtus [32]. Ce test, actuellement proposé uniquement aux femmes à risque élevé, pourrait être généralisé à l'ensemble des femmes enceintes lorsque son coût aura baissé. Cette nouvelle technique annonce peut-être l'avènement d'un DPN bien plus large: en effet, aujourd'hui, lorsque les médecins suspectent une maladie, ils vérifient uniquement la présence d'altérations du gène ou du chromosome associées à cette pathologie. En récupérant, dès la 9<sup>ème</sup> semaine de grossesse, l'ADN du fœtus présent dans le sang maternel, les biologistes ont désormais son génome entier à portée de main. Et dans un futur proche, il sera certainement moins onéreux et plus simple de le séquencer en entier plutôt que par bribes. Se posera alors la question des informations que les professionnels vont donner aux futurs parents et quel tri ils vont faire. Que faire des découvertes fortuites? En effet, si certaines informations peuvent contribuer à une prise en charge médicale préventive adaptée, d'autres peuvent être compliquées à interpréter: un fœtus porteur de l'anomalie d'un gène responsable d'une maladie la développera-t-il? Si oui, à quel âge? S'agira-t-il d'une forme sévère ou modérée de la maladie? Comment va-t-on conseiller les couples devant cette « boîte de pandore » d'informations sur leur enfant à naître et accompagner ces pratiques? [33-35] Il peut ne pas être souhaitable de transmettre la totalité des résultats obtenus. Professionnels et futurs parents risquent de se retrouver en situation délicate, d'autant plus que la loi oblige l'intéressé(e) à informer sa famille en cas d'anomalie génétique grave dont les conséquences sont susceptibles d'entraîner des mesures de prévention ou de soin. Par ailleurs, le DPNI est réalisé très tôt pendant la grossesse, avant la fin du délai légal de l'Interruption Volontaire de Grossesse (IVG), soit 14 semaines d'aménorrhée (SA), et met les parents en position de décider librement de garder ou non un fœtus (y compris lorsque que ce dernier sera porteur

d'un gène responsable d'une maladie à révélation tardive). « *En cas de doute, de nombreux couples pourraient être tentés de recourir à une IVG, même lorsque le risque de maladie aura été jugé faible par les médecins* » s'inquiète Le Coz, membre du CCNE de 2008 à 2012 [36].

Dans ce domaine tout particulièrement, la médecine prédictive suscite le débat en raison de ses dérives potentielles [37]. Elles peuvent être commerciales et humaines: des tests génétiques sont déjà proposés par des sociétés privées en « libre-service » *via* internet sans aucun encadrement médical.

D'un point de vue éthique, **les choix parentaux privés, induits par la pratique du DPN, peuvent conduire, au niveau collectif, sur une voie imprévue.** Le conseil génétique peut prévenir certaines dérives individuelles par l'apport d'une information neutre, éclairée et doublée d'un délai de réflexion suffisant, mais qu'en est-il de l'usage du DPNI à l'échelle de la société? Les avis sur un risque de nouvelle forme « d'eugénisme » divergent: Frydman affirme que « *l'eugénisme au sens strict consiste à réduire dans la population le nombre d'individus porteurs d'anomalies génétiques, de tares, en empêchant la transmission de patrimoines héréditaires anormaux* » mais récuse son association avec les pratiques du DPN et du DPI [38]. Pour autant, comment ne pas s'interroger sur la portée éthique de nos pratiques? Kahn, quant à lui, estime que les techniques de DPN, en permettant le développement de méthodes de prévision génétique du destin biologique des individus, constituent un progrès mais posent des problèmes délicats. Il s'appuie sur l'exemple de la trisomie 21, maladie génétique grave, dont le dépistage conduit à 98% les parents à choisir de demander une IMG lorsque leur futur enfant est porteur de l'anomalie. Il y voit là l'échec relatif de la médecine dont le but est de chercher à soigner et non de supprimer une vie à venir [39]. Loin de se limiter au débat scientifique, ce « nouvel eugénisme » paraît s'incarner dans certaines pratiques contemporaines et sociétales. Ainsi dans un contexte de soucis de suppression totale du risque, l'image de l'enfant sain, de plus en plus prégnante dans la société, aboutit fréquemment à la formulation d'une demande interruption de grossesse par les parents après le constat d'une anomalie fœtale qu'ils estiment grave. Outre la volonté de certains parents, des choix de société viennent étayer cette impression. Le dépistage prénatal organisé de la trisomie 21 en France en est un parfait exemple: alors que l'eugénisme est interdit explicitement par le législateur, il est « implicitement accepté » par la société. De plus, en fonction du système de Sécurité sociale existant, de son absence, ou des pressions qu'il est éventuellement en mesure d'exercer sur des individus, la notion de libre choix peut connaître de sérieuses limites. Face à ce risque de dérives, Ricot va encore

plus loin en évoquant la notion extrémiste de crime contre l'humanité: « *L'aléatoire de la naissance garantissait jusqu'à présent l'altérité: l'intervention croissante de la technique dans la fécondation laisse entrevoir une possible maîtrise de l'homme actuel sur l'homme à venir. S'arroger le droit de décider aujourd'hui ce que doit être ou ne pas être l'humain de demain, c'est réitérer dans le registre biologique le vœu avoué de tous les totalitarismes.* » [40]

Le fait que le DPN conduise souvent à l'IMG interroge sur **la valeur et le sens de la vie que nous accordons aux personnes malades** en général et en particulier à celles qui vivent actuellement avec ces pathologies. Si un enfant ne naît pas en raison de l'existence d'une anomalie génétique responsable d'une maladie à déclaration tardive (à l'âge adulte), comment sera considérée la personne née avec la même anomalie? Le risque est qu'elle soit considérée comme une « erreur médicale », en ce sens qu'elle aura échappé au dépistage possible sinon systématique, ou que ses parents auront fait le choix de la vie pour elle. Faut-il interrompre une grossesse pour une maladie se déclarant 40 ans après la naissance? Répondre par l'affirmative aurait privé le monde de Jésus-Christ, Mozart ou bien encore de Schubert selon Kahn [39].

Loin de se limiter à ces seules questions éthiques, la médecine prédictive suscite aussi des enjeux financiers et des interrogations quant à la prise en charge du handicap et des maladies rares. Citons pour exemple Debré, au sujet du diagnostic anténatal, dans un rapport de la Cour des comptes intitulé « La vie avec un handicap »: « *Pour l'Etat, pour la Sécurité sociale, le handicap coûte cher, les cancers coûtent cher. Cette prévention par l'évitement serait bien tentante pour nos économistes...* » [41]. S'il est évident que l'aspect financier ne doit pas constituer le seul déterminant du choix politique, il semble toutefois illusoire de ne pas l'intégrer dans une évaluation du rapport bénéfice-coût individuel et collectif. De plus, la recherche thérapeutique concernant certaines maladies (comme la trisomie 21 par exemple) pâtit déjà du dépistage prénatal.

Enfin, les assureurs pourraient aussi souhaiter utiliser les résultats des tests génétiques lors de l'évaluation du risque à assurer, au même titre que d'autres données médicales (comme les antécédents familiaux). Les tests génétiques prédictifs présentent quelques limites telles que l'incapacité de prévoir l'âge exact de début ou la vitesse d'évolution des symptômes, et dans le cas de maladies multifactorielles, l'incapacité de prévoir si les individus développeront un jour la maladie en question. Si certaines personnes souhaiteraient révéler volontairement leur statut génétique pour bénéficier de meilleures primes, une assurance pourrait aussi demander un tarif plus élevé du fait de caractéristiques

généétiques particulières, ce qui pourrait avoir des conséquences graves pour des individus, des familles ou des groupes déjà désavantagés par ailleurs.

### 1.3. Le diagnostic préimplantatoire (DPI)

#### *1.3.1. Historique et pratique actuelle*

Le DPI est né de la rencontre entre la génétique et l'assistance médicale à la procréation (AMP). La loi de Bioéthique [20] le définit comme un « *diagnostic biologique à partir de cellules prélevées sur un embryon in vitro* » (Art L.2131-4 CSP) ; il constitue une alternative au DPN. Les objectifs du DPN et DPI sont identiques mais le DPI permet à certains couples de débiter une grossesse sans devoir attendre les résultats des méthodes plus conventionnelles (telles que la choriocentèse ou l'amniocentèse). Ainsi le DPI permet de ne pas être confronté à la difficile décision d'interrompre la grossesse en cas d'atteinte fœtale, d'éviter l'épreuve d'une IMG, et ce d'autant plus qu'ils sont à risque de transmettre une maladie génétique et ont parfois déjà vécu une ou plusieurs expériences successives d'atteinte fœtale. Il est alors possible d'utiliser une procédure de fécondation *in vitro* (FIV) pour analyser le génome des embryons et ne réimplanter dans l'utérus maternel que ceux non atteints. Cette approche est limitée par la rareté de ces situations et la lourdeur de la prise en charge qui suppose la collaboration très étroite et synchronisée d'équipes de biologistes, de praticiens de l'AMP et du DPN. Le parcours est difficile et les étapes nombreuses: stimulation ovarienne, monitoring des ovaires, déclenchement de l'ovulation, ponction ovocytaire, recueil et préparation du sperme, mise en fécondation ou ICSI, choix d'embryon(s) et transfert d'embryon(s). Les obstacles sont donc multiples et le taux d'échec est important: les chances de grossesse sont de l'ordre de 20 à 25% pour chaque tentative de transfert d'embryon(s), mais elles diminuent avec l'âge de la femme (c'est pourquoi un DPI peut être refusé en raison de l'âge maternel). Il peut aussi arriver que parmi l'ensemble des embryons obtenus, tous soient porteurs du gène responsable de la maladie et que l'on n'obtienne aucun embryon « sain ». Un même couple devra ainsi parfois réaliser plusieurs cycles avant d'obtenir des embryons non porteurs et espérer une grossesse. De plus, en comparaison avec les grossesses conçues naturellement, les grossesses issues d'une FIV présentent un risque plus élevé de complications (avortements spontanés, naissances prématurées, retards de croissance intra-utérin, malformations et maladies congénitales

[42,43]). Entre 750 et 800 couples font une demande de DPI en France chaque année et environ 75% de ces demandes sont prises en compte. Même si ces chiffres restent peu élevés, on constate une augmentation de 15% des demandes examinées et acceptées entre 2011 et 2015, probablement en lien avec les progrès réguliers effectués en génétique et le fait que cette technique soit applicable à des maladies plus nombreuses chaque année [18]. L'arrêté du 1<sup>er</sup> juin 2015, déterminant les recommandations de bonnes pratiques (RPC) relatives aux modalités d'accès, de prise en charge des femmes enceintes et des couples, d'organisation et de fonctionnement des CPDPN et de DPI, précise les quatre critères nécessaires à l'autorisation d'un DPI: maladie génétique familiale, forte probabilité, particulière gravité, et incurabilité [44].

Le premier DPI a été réalisé en Angleterre en 1990: on a pu pour la première fois déterminer le sexe embryonnaire par amplification de fragments spécifiques du chromosome Y (dans le cadre d'une maladie liée au chromosome X). En 1992 eut lieu la première naissance suite à un DPI dans le cadre d'une mucoviscidose.

En France, la pratique du DPI est autorisée depuis 1994 [20], mais il a fallu attendre quatre ans pour que le décret d'application de la loi paraisse (Décret n°98-216 du 24 mars 1998). Actuellement, cinq centres sont autorisés à le pratiquer (CHU de Paris-Béclère/Necker, Strasbourg, Montpellier, Nantes et Grenoble) et la loi le définit strictement comme « *un diagnostic réservé aux couples ayant une forte probabilité de donner naissance à un enfant atteint d'une maladie génétique d'une particulière gravité, reconnue comme incurable au moment du diagnostic* », ce risque devant être attesté par un CPDPN.

Le législateur français a donc choisi d'utiliser les mêmes mots que ceux définissant les indications du diagnostic prénatal et l'interruption de grossesse pour motif médical, liant ainsi les deux procédures. Et comme pour le DPN et l'IMG, il n'a pas voulu établir une liste de maladies pour lesquelles la demande de DPI d'un couple serait recevable. Il s'agit là encore de ne pas stigmatiser des personnes atteintes de maladies génétiques rares, mais aussi de prendre en compte l'extraordinaire variabilité en termes de gravité de ces pathologies et la singularité de chaque situation familiale. À présent, de plus en plus d'indications spécifiques se développent, permettant de proposer cette technique à un plus grand nombre de couples. Cependant, une mise au point technique est nécessaire pour chaque maladie, voire pour chaque gène et chaque mutation, c'est-à-dire souvent pour chaque couple. Les possibilités actuelles de diagnostic permettent de constater des anomalies chromosomiques et des maladies héréditaires monogéniques. Les conditions légales de recours au DPI sont les mêmes que celles de l'assistance médicale à la procréation: « *l'homme et la femme*

*formant le couple doivent être vivants, en âge de procréer et consentir préalablement au transfert des embryons* » (pour l'âge, c'est habituellement 43 ans maximum chez la femme et 60 chez l'homme). Depuis la loi du 6 août 2004 [21], le DPI peut être utilisé dans trois situations:

- le couple concerné a déjà eu un enfant porteur d'une anomalie génétique grave et souhaite éviter la naissance d'un autre enfant atteint de la même maladie ;
- l'un des parents ou des ascendants parentaux directs est atteint d'une maladie gravement invalidante à révélation tardive et mettant prématurément en jeu le pronostic vital ;
- au bénéfice d'enfants déjà nés: on effectue un tri d'embryons afin de faire naître un enfant sain et pouvant être utile au traitement d'un autre enfant déjà né et atteint de cette maladie (bébé « double espoir »).

En France, la première naissance par DPI est survenue en 2000, dans le cadre d'un risque familial de déficit en OCT (enzyme du cycle de l'urée), une maladie métabolique très grave. Le DPI a donc cela de singulier est qu'il est le seul cas légal pour lequel le recours à la FIV n'est pas dû aux pathologies classiques d'infertilité mais à la nécessité de pouvoir détecter directement sur l'embryon une maladie grave. Il est en effet proposé aux couples qui présentent une forte probabilité de transmettre à leur enfant une maladie génétique d'« une particulière gravité ». L'intérêt de cette technique est de pouvoir réaliser un diagnostic génétique sur des embryons (obtenus par FIV) et de réimplanter dans l'utérus maternel un embryon non porteur du gène responsable de la maladie concernée. Elle concerne environ 220 maladies génétiques en France [18]. La biopsie embryonnaire se fait sur des embryons bien développés en vue d'effectuer une analyse génétique. Les techniques de biologie moléculaire appliquées à une seule cellule (soit environ 20 000 fois moins de matériel que lors d'un DPN classique) sont extrêmement lourdes et ont une fiabilité de 95% à 99%, c'est pourquoi, en fonction du test utilisé, de la qualité des résultats et des embryons, il peut être conseillé de réaliser un DPN suite à un DPI afin de confirmer le diagnostic. Il reste en effet un risque très faible d'erreur de diagnostic. De plus, conformément à la législation, seule la maladie pour laquelle le couple présente un risque de transmission aux enfants est recherchée. Par conséquent, on ne peut pas exclure que le fœtus souffre d'une autre pathologie génétique telle qu'une trisomie 21 par exemple.

Dans le cas des pathologies graves à révélation tardive, comme la maladie de Huntington, certains patients ne souhaitent pas connaître leur statut personnel mais ne souhaitent pas pour autant transmettre la maladie à leurs enfants. Ce type de DPI (dit d'exclusion) est autorisé en France depuis 2004, permettant le respect du « droit de ne pas savoir » du futur

parent [21,45]. Cependant, peut-on vouloir savoir pour un enfant à venir sans savoir pour soi-même?

Selon l'ABM qui publie chaque année le rapport d'activité des CPDPN, 766 demandes de DPI ont été examinées en 2015 dans les 4 centres autorisés, et 582 d'entre elles ont été acceptées. On dénombre parmi elles environ 90 demandes concernant des maladies à révélation tardive dont 55 ont obtenu une réponse positive, ce qui correspond à un taux d'acceptation d'environ 60%, taux que l'on constate inférieur au taux moyen d'acceptation des demandes de DPI toutes indications confondues qui est de 76% la même année (moyenne des 4 centres) [18].

En Europe, la législation varie d'un pays à l'autre. Si le DPI est aujourd'hui interdit en Allemagne et en Autriche, il est admis en Belgique, au Danemark, en Espagne, aux Pays-Bas, au Royaume-Uni, en Suisse et en Italie. Afin de ne pas stigmatiser les malades et compte tenu de la variabilité d'expression de certaines de ces maladies, aucun pays n'a établi la liste des anomalies pouvant être détectées avec le DPI.

### *1.3.2. La légitimité du DPI*

Le débat sur la légitimité ou non de réaliser un DPI nous amène logiquement à nous interroger sur ce qu'est « une vie bonne » [36]?

Le risque d'élargir le diagnostic anténatal à la plupart des maladies génétiques à révélation tardive est grand. Déjà en 2003, le CCNE avait cette réflexion sur l'avenir: « *Il n'y a pas de raison de privilégier la maladie de Huntington au détriment de formes génétiques de la maladie d'Alzheimer, éventuellement de maladies tumorales génétiquement déterminées,...* », et concluait: « *... l'inquiétude demeure d'avoir ouvert des champs de possibilités inconnus* ». Ce rapport insistait alors sur un principe: « *Tout acte ou tout processus médical affectant un embryon, destiné à être implanté, doit avoir pour fin première son bien propre et constituer un bénéfice direct pour l'enfant à naître* » [46], mais le principal problème éthique inhérent au DPI réside dans l'acte de sélection de certains embryons et dans le rejet des autres, déclarés « inappropriés ». Ainsi, dès le début des années 2000, Testard soutenait la thèse que le DPI ouvre la voie de l'eugénisme: « *On conçoit alors que là où le DPN permettrait d'éviter le pire, par élimination, le DPI va élire le meilleur, par sélection, ...* » [47,48]

L'expérience montre cependant qu'une femme et son partenaire ne se soumettent guère spontanément à la pénibilité d'une FIV dans le seul but d'effectuer une sélection élitaine

d'un embryon. Ce parcours est très éprouvant pour la femme et pour le couple sur les plans physique et psychique.

Le débat éthique sur l'autorisation du DPI s'articule autour de trois axes principaux: le premier porte sur la valeur et la protection de la vie (les partisans de cette approche plaident en général contre l'autorisation du DPI); le deuxième axe tourne autour de la notion d'autonomie en matière de procréation (ceux qui tiennent ce discours sont généralement favorables à son autorisation); et le troisième se concentre sur les conséquences sociales possibles qu'entraîne la permission du DPI.

### La valeur de la vie

Les réflexions portant sur la valeur de la vie et sur sa protection remontent à une longue tradition en ce qui concerne le jugement sur l'interruption de grossesse, sur le DPN et, plus récemment, sur la recherche médicale concernant les cellules souches. Les défenseurs de cette position partent de l'idée que l'embryon humain a une valeur propre. Comme l'ovule fécondé se développe graduellement jusqu'à devenir un être humain, et comme il est impossible de déterminer le moment précis où il faut lui attribuer cette valeur propre, on présuppose qu'il possède une valeur propre dès le début. Cette valeur conduit à adopter la plus grande prudence et même à rejeter toute intervention médicale pouvant entraîner la destruction d'un embryon. Si l'argument de la valeur de la vie joue ici un rôle central, on refusera en général le DPI comme le DPN [49].

D'autres sont partisans d'une valeur et donc d'une protection progressives et considèrent un avortement moralement et éthiquement plus grave au fur et à mesure que croît et se développe le fœtus. Ils sont également confrontés à la question suivante: comment autoriser et justifier le rejet d'embryons considérés comme inaptes? Dès lors que l'on admet qu'il est possible de trouver un laps de temps, au début du développement de l'embryon, où on ne peut reconnaître encore à ce dernier aucune valeur, le DPI n'est en principe plus problématique, et l'argument de la protection de la vie n'est plus pertinent.

Une autre différence mise régulièrement en avant est celle de protection dont jouit l'embryon selon qu'il se trouve « protégé » à l'intérieur de la matrice maternelle ou au contraire « exposé » dans l'éprouvette d'un laboratoire. La grossesse confère à l'embryon implanté dans l'utérus une situation de protection particulière en raison des liens aussi bien physiques qu'émotionnels qui l'unissent à sa mère. Cela ne permet pas pour autant d'affirmer qu'un embryon *in vitro* ne jouit d'aucune protection car il résulte lui aussi d'un désir intentionnel des parents, d'un projet parental. On peut alors considérer le DPI comme



une forme de DPN « anticipé » car il offre une possibilité de réduire la quantité des IMG pratiquées après un DPN. Mais si l'on défend un modèle selon lequel il serait plus légitime de réaliser des DPI que des DPN, ceci pourrait sous-entendre que l'on accorde un moindre respect de la vie de l'embryon *in vitro* que de l'embryon *in vivo*.

Les arguments qui suivent reviennent régulièrement dans le débat:

- le caractère intolérable de la maladie ou du handicap, et de la souffrance qui s'ensuit pour l'enfant, à en juger du point de vue parental ou médical ;
- l'intérêt du couple ou de la famille qui ne se sent pas capable d'accueillir un enfant malade ;
- l'exigence et le respect de l'autonomie individuelle de la mère ou du couple parental;
- la moindre pénibilité physique et mentale d'un DPI par rapport à celle d'une interruption de grossesse faisant suite à un DPN positif;
- l'extension du domaine de compétence décisionnelle: ce qui est techniquement possible « doit » être réalisé ;
- les arguments de la pente glissante.

### L'autonomie

Concernant l'autonomie en matière de procréation, les partisans du DPI plaident généralement pour une consultation préalable et obligatoire lors de laquelle le couple doit être informé des risques et des contraintes de la FIV couplée à un DPI, et rendu conscient des chances limitées de réussite et des problèmes éthiques que pose la sélection d'embryons (laquelle voue les embryons « porteurs » à la destruction). Dès lors qu'un couple, malgré l'information de l'existence d'un risque génétique, se prononcerait librement contre le recours au DPI, il serait ensuite contraint de porter la responsabilité des conséquences de cette décision, c'est-à-dire, peut-être, celle de la souffrance de leur enfant qu'il leur aurait été possible d'éviter. Les objections formulées à l'encontre de l'idée d'autonomie reproductive ne sauraient affecter le DPI si elles admettent déjà le principe de l'existence du DPN. En effet, dès lors que la société a décidé de permettre aux femmes d'avoir recours à un examen du fœtus avant la naissance, les conflits moraux ou les problèmes sociaux qui en résultent ne constituent pas des arguments en faveur de l'interdiction de l'examen sur l'embryon avant même le début de la grossesse. Mais la réflexion peut être prolongée: le fait qu'un couple puisse souhaiter le transfert d'un embryon affecté par une anomalie génétique pose un défi supplémentaire à l'argument de l'autonomie. Des situations de ce genre se sont déjà produites [50]. Ainsi, un couple de personnes atteintes de surdité depuis leur naissance

désirait le transfert d'un embryon qui serait né sourd à son tour. Il justifiait sa demande en argumentant qu'un enfant sourd jouirait d'une meilleure qualité de vie et d'une plus grande intégration dans une communauté de malentendants qu'un autre enfant qui serait différent par l'absence de troubles auditifs. L'autonomie en matière de procréation semble ici entrer en conflit avec la bienfaisance, principe selon lequel les médecins sont tenus de décider dans le sens du bien-être de l'enfant. La ligne valorisant l'autonomie procréatrice doit également tenir compte de la possibilité d'une sorte de « tourisme du DPI ». Si plusieurs états adoptent une législation plus libérale au sujet du DPI, les couples concernés (du moins ceux qui en ont les moyens) pourront toujours « se rabattre » sur ces pays. Cela pose la question de la mise en œuvre concrète d'une interdiction du DPI mais aussi de la discrimination sociale qui pourrait en résulter.

### *1.3.3. DPI et société*

La réflexion se concentre sur l'évaluation des problèmes que risque d'entraîner le DPI, des effets qu'il peut avoir sur la place des personnes handicapées et, d'une manière générale, son impact sur la représentation de la société et de l'être humain. Cette approche tend à privilégier les aspects éthico-sociaux et les arguments dits « de la pente glissante » qui mettent en évidence le risque que le diagnostic, initialement réservé aux seules affections graves, soit progressivement étendu à des indications toujours moins importantes d'un point de vue médical, allant jusqu'au choix du sexe de l'enfant, de son quotient intellectuel (QI), d'autres qualités socialement valorisées, voire même de son orientation sexuelle [51]. Cet argument de la pente glissante suggère qu'une fois cette technique autorisée, il ne serait plus possible d'empêcher l'élargissement de son utilisation. En France, face au risque d'une pratique de sélection de plus en plus importante, des barrières légales ont été mises en place pour prévenir une extension abusive de l'application du DPI, mais des dérives existent déjà à l'étranger. Les arguments de la pente glissante peuvent donc en particulier mettre en garde contre l'éventualité que le DPI rende possible la production d'« êtres humains sur mesure » ou des « bébés à la carte » et accentue la discrimination envers les personnes vivant avec un handicap. Enfin, les limites existant dans d'autres « zones interdites » en Bioéthique comme le clonage thérapeutique ou la thérapie génique germinale peuvent également s'estomper. Contre la pertinence d'établir une liste répertoriant ou excluant de façon explicite les maladies et handicaps susceptibles de constituer une indication médicale pour un DPI, le législateur et les professionnels en général font valoir que la définition de critères précis ou

d'une liste induirait une standardisation, ce qui ferait correspondre la sélection d'embryon à un standard normatif. Qu'est-ce que cela signifierait pour les personnes concernées? Comment peut-on mettre entre parenthèses la question de la valeur de la vie, lorsque le résultat d'un test s'avère positif? D'où le débat sur ce qu'on appelle l'« eugénisme doux », c'est-à-dire la discrimination des personnes handicapées *via* l'autorisation des procédés de sélection [52,53].

**Pour certains, la solution serait de déterminer le seuil de gravité à partir duquel un DPI pourrait se justifier.** Savoir à qui il revient de décider pour quelles maladies (et à partir de quel niveau de probabilité) il devrait être possible de recourir à un DPI est d'autant plus délicat que les atteintes à la santé et leur gravité sont jugées de manières très diverses selon les individus. Selon nous, seuls les parents peuvent décider de ces limites. Mais il reste impossible de connaître par avance la gravité d'une maladie génétiquement décelable. La possibilité de traiter une maladie constitue-t-il un critère satisfaisant pour en contre-indiquer le DPI? Cela reviendrait à exclure certaines pathologies, qui sont certes traitables, mais dont le traitement et la prévention des séquelles entraînent des contraintes et des complications très lourdes pour les personnes concernées. A nos yeux, une tâche de clarification conceptuelle doit être conduite au niveau législatif: il s'agit notamment de savoir comment des termes comme celui de « maladie grave » doivent être rendus opérationnels. Les évaluations devraient être conduites au cas par cas, en tenant compte de l'ensemble des circonstances et des effets secondaires d'un éventuel traitement. De plus, l'estimation du niveau à partir duquel le risque de diagnostiquer une maladie est suffisamment élevé pour qu'un DPI soit indiqué doit relever d'un travail de clarification de chaque cas dans le cadre de la consultation génétique.

Une autre question se pose alors dans ce contexte à laquelle il semble actuellement difficile de répondre: pourquoi les couples stériles, mais, *à priori* génétiquement sains, devraient se voir interdire l'accès au DPI, alors qu'ils souhaitent autant que les autres avoir un enfant indemne de toute mutation génétique pathologique? [54] La même question se pose pour des couples fertiles et génétiquement sains.

Outre les arguments de la pente glissante et les interrogations associées quant à la possibilité d'une réglementation du DPI, les aspects financiers ne sont pas à négliger. Là encore, bien des questions se posent. La prise en charge de ces frais par les Caisses d'assurance maladie offre aux personnes recourant à une FIV (stériles ou souffrant d'une anomalie génétique) un accès gratuit à de nouvelles possibilités d'examen. Cela n'est-il pas discriminatoire pour les personnes ayant des « capacités normales » de se reproduire ou

n'étant pas (ou ne se sachant pas) porteur d'une anomalie ou d'une prédisposition génétique? [36,46]

**Le DPI peut également entrer en conflit avec le « droit de ne pas savoir ».** L'idée d'un tel droit est apparue avec le diagnostic génétique ; celui-ci préconise le droit de chacun de ne rien savoir des informations relatives à son hérédité génétique. Ainsi, des personnes qui, en raison de leur histoire familiale, sont susceptibles d'être affectées par une maladie héréditaire qui ne se déclenche toutefois que tardivement au cours de leur existence peuvent faire valoir leur « droit de ne pas savoir » (si elles sont ou non porteuses du gène responsable de cette maladie). L'apprendre pourrait porter préjudice au reste de leur existence, mais elles peuvent aussi souhaiter épargner à leur enfant tout risque de développer un jour cette même maladie. Le DPI d'exclusion (qui s'est énormément développé pour la maladie de Huntington par exemple) est venu répondre à cette problématique. Se pourrait-il qu'il soit alors souhaité par des couples lambda? Quelle réponse leur apporter sans créer de nouvelles discriminations?

En conclusion, la frontière entre prévention et sélection semble difficile à tracer: le DPI, en effet, implique une sélection d'embryons produits *in vitro*. D'un autre côté, il représente aussi une alternative à une sélection des embryons et des fœtus à un stade plus avancé de leur développement (pendant la grossesse par le biais de l'IMG). Le risque d'un automatisme de la sélection en fonction du résultat est réel et existe déjà pour certaines indications de DPN, notamment pour la trisomie 21 qui fait l'objet d'un dépistage systématique dans notre pays, aboutissant à des décisions d'IMG consensuelles sinon « automatiques ». Nous pouvons à ce sujet citer Mattéi : « *Bien entendu, on ne peut refuser de prendre en considération la demande de couples en grande souffrance, il faut les aider, et il ne s'agit pas du tout de refuser le diagnostic prénatal. Je dis simplement que, si l'on n'y prend garde, et sans bien s'en rendre compte, on passe vite de la démarche individuelle à la démarche collective. Et que, après avoir tenté de répondre à la demande de couples éprouvés, on sélectionne une population à risques en fonction de l'âge, de prises de sang... Assez vite, on entre dans un diagnostic systématique de prévention, et là il y a un double danger, car, à partir du moment où l'on établit des programmes de dépistages, qui sont, en fait, des programmes de diagnostic, au même titre que la prévention qui se traduit par l'élimination, nous sommes, bel et bien, dans une démarche eugénique.* » [55]

Cependant si le DPN met en jeu un conflit d'intérêts évident entre le droit à la vie de l'embryon ou du fœtus et les intérêts de la femme, le DPI n'implique quant à lui aucun

dilemme comparable. Il s'agit alors du projet de vie d'une femme ou d'un couple d'un côté, et de la production d'embryons « sélectionnables » de l'autre. On peut aussi se demander de quel droit la société peut imposer une telle confrontation à une femme, avec l'ensemble des risques et des contraintes physiques et psychiques qu'implique un avortement, alors qu'il serait possible de ne pas laisser débiter une grossesse avec un embryon malade. L'idée est donc principalement d'épargner aux femmes l'expérience douloureuse d'un DPN suivi d'une IMG et de leur proposer, dès le commencement, une grossesse la plus sûre et la plus sereine possible. Le DPI, cependant, implique nécessairement le recours à la FIV et celle-ci occasionne à son tour des contraintes physiques et psychiques à la femme et au couple.

Avoir un enfant gravement malade est aujourd'hui considéré comme une « malchance », un fardeau difficilement supportable. D'autres alternatives existent également, qui sont susceptibles d'aider les couples concernés par ces pathologies: le don de gamète, l'adoption d'un enfant ou d'un embryon.

## 2. Médecine prédictive et diagnostic anténatal (DAN): le cas des maladies génétiques à révélation tardive (MGRT)

### 2.1. Les MGRT: définition et exemples

#### *2.1.1. Définition*

Une maladie « à révélation tardive » est une pathologie se déclarant à l'âge adulte dont les premiers signes peuvent apparaître dans l'enfance ou à l'adolescence mais dont l'évolution principale et la prise en charge ou le traitement se situeraient à l'âge adulte. Il s'agit essentiellement de maladies monogéniques, c'est-à-dire liées à la mutation d'un seul gène.

Les MGRT concernées ou potentiellement concernées par le diagnostic anténatal sont nombreuses et variées. Leur gravité réside dans leurs signes cliniques graves, évolutifs et irréversibles. Elles diffèrent selon le mode de transmission, la pénétrance, l'expressivité et les traitements.

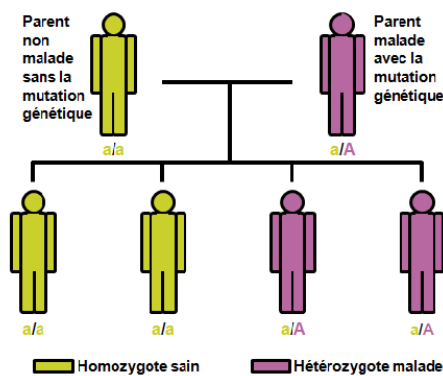
#### La transmission

Le génome humain est composé de quarante-six chromosomes répartis en vingt-trois

paires, chacune comportant, sauf pathologie particulière, un chromosome d'origine paternelle et un chromosome d'origine maternelle.

Les MGRT dont la transmission est autosomique dominante se transmettent de génération en génération. Le porteur de l'anomalie génétique a un risque théorique de transmettre la maladie à ses enfants de 50% à chaque grossesse, quel que soit le sexe de l'enfant (Figure 1). Du fait du hasard, l'observation peut être différente de la théorie: ainsi dans certaines familles avec un parent atteint, tous les enfants sont non porteurs du gène parce que, par chance, à chaque grossesse le bon chromosome a été transmis. La situation inverse peut aussi exister: tous les enfants d'une même famille se trouvent atteints parce que, malheureusement, à chaque grossesse, c'est le chromosome avec le gène muté qui a été transmis.

**Figure 1: Illustration de la transmission autosomique dominante**

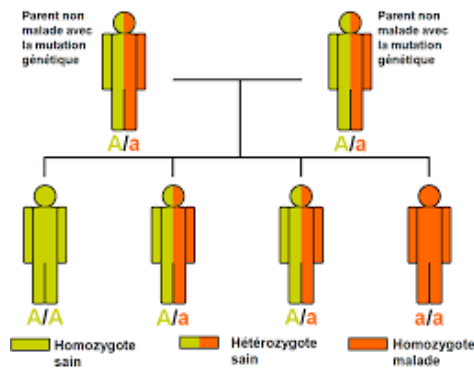


*Un des parents possède une copie mutée du gène (A) ; il est atteint de la maladie, tout comme son enfant A/a. A chaque grossesse, le risque de transmission par une personne A/a à son enfant est de 50%. Les enfants a/a ne sont pas malades et ne peuvent pas transmettre la maladie (ils portent deux copies normales du gène a/a).*

Cependant, certaines maladies se transmettent selon un mode autosomique récessif: quand le gène récessif n'est présent que sur un chromosome de la paire, il ne s'exprime pas. Il ne le fait que lorsqu'il est présent sur les deux chromosomes de la paire. L'enfant est malade lorsque ses deux parents sont porteurs de l'anomalie génétique à l'état hétérozygote (sur un chromosome de la paire) et transmettent le même chromosome (qui porte le gène récessif).

Le risque de transmettre la maladie est de 25% à chaque grossesse, quel que soit le sexe de l'enfant (Figure 2).

**Figure 2: Illustration de la transmission autosomique récessive**



*Les deux parents sont porteurs du gène atteint (a) : ils sont hétérozygotes sains. Il existe alors un risque sur quatre d'avoir un enfant développant la maladie (a/a), deux risques sur quatre d'être porteur sain (A/a) et un risque sur quatre de ne pas être porteur (A/A).*

Enfin, il existe un mode de transmission lié au chromosome X. Chaque être humain a vingt-trois paires de chromosomes, dont vingt-deux numérotées de 1 à 22 et une paire de chromosomes sexuels (les filles ont deux chromosomes X et les garçons, un chromosome X et un chromosome Y). En cas de mutation dans un gène du chromosome X chez un garçon, ce dernier exprimera la maladie puisqu'il n'existe pas de deuxième gène identique qui pourrait compenser. En revanche, en cas de mutation dans un gène du chromosome X chez une fille, qui a deux chromosomes X, cette dernière n'exprimera en général pas la maladie. C'est la raison pour laquelle les femmes sont dites « conductrices » : elles transmettent la maladie à leurs garçons mais ne sont pas malades.

Ainsi les maladies dominantes peuvent être transmises par un parent lui-même porteur ou malade, les maladies récessives peuvent être transmises par un couple à risque et les maladies liées au chromosome X par une femme conductrice. La position dans la famille et la nature du lien avec le cas indexe (la personne malade) sont des paramètres très importants. La demande des couples qui s'interrogent sur leur désir de parentalité dépend largement de ce qu'ils connaissent de la maladie et des relations qu'ils nourrissent avec la ou les personnes atteintes dans la famille. Lorsqu'il s'agit d'une personne très proche pour laquelle on ressent une grande affection, décider de faire un DPN et d'arrêter la grossesse le cas échéant peut se révéler très compliqué et culpabilisant. Certaines sœurs dont le frère est atteint d'une telle maladie, par exemple, indiquent qu'elles auraient l'impression de « tuer leur frère » et de renier tout ce qu'ont fait leurs parents, sans pour autant avoir envie de connaître le même parcours et les mêmes difficultés. Ces situations sont éminemment

complexes et le degré de proximité avec la personne malade peut jouer un rôle important dans la décision. [10,11,56] Dans certaines situations, notamment les maladies dominantes à expression tardive que nous étudions dans ce travail, il arrive que le futur parent sache qu'il est à risque d'être malade, même s'il ne présente encore aucun signe de la maladie. Savoir s'il existe ou non un risque de transmettre la maladie nécessite d'effectuer un DPS, afin de connaître son statut génétique (porteur du gène ou non) par rapport à la maladie familiale. Un homme dont le père et la grand-mère paternelle ont la maladie de Huntington, par exemple, a un risque de 50% d'être porteur du gène responsable de la maladie. A 30 ans, il est normal qu'il ne présente aucun signe de la maladie puisque cette dernière débute plus tardivement. Tant qu'il ne connaît pas son statut génétique, il ignore s'il risque ou non de transmettre la maladie à ses enfants. Bien qu'il n'ait pas envie de transmettre la maladie, il peut aussi ne pas avoir envie de connaître son statut génétique pour lui-même. Il existe aujourd'hui la possibilité du DPI d'exclusion, c'est-à-dire la possibilité de ne pas réimplanter des embryons qui risquent d'avoir la maladie, sans toutefois dévoiler le statut génétique du parent porteur. Dans les maladies récessives, le risque de récurrence pour un couple ayant un enfant atteint est de 25%. Mais le risque de transmettre la maladie pour la fratrie est plus faible. Il dépend du statut génétique du conjoint, et donc de la fréquence des hétérozygotes dans la population générale.

### La pénétrance

Elle se définit par le nombre d'individus malades rapporté au nombre d'individus qui sont porteurs de la mutation génétique. Certaines maladies ont une pénétrance complète: l'individu porteur de l'anomalie développera la maladie à un moment ou à un autre dans 100% des cas (c'est le cas de la maladie de Huntington et de la maladie de Marfan par exemples). D'autres ont une pénétrance incomplète, se traduisant par des sauts apparents de génération sur l'arbre généalogique. D'autres encore ont une pénétrance dépendante de l'âge: celles qui nous intéressent s'expriment toujours à l'âge adulte. Enfin certaines, les formes familiales de cancers notamment, sont des pathologies dites « multifactorielles »: il n'y a donc pas que la génétique qui entre en compte dans la déclaration et la forme de la maladie, mais des tas d'autres facteurs pas toujours bien identifiés, comme les facteurs environnementaux notamment.

### L'expressivité et les traitements

Les maladies à révélation tardive sont très différentes sur le plan de la symptomatologie



clinique. Certaines sont à l'origine de tumeurs et de cancers, d'autres de troubles moteurs ou sensoriels, d'autres encore de symptômes neurologiques avec ou non atteinte des fonctions cognitives. De plus, il peut également exister une grande variabilité clinique d'un individu à l'autre pour une même maladie et au sein d'une même famille: il est alors impossible de prédire quelle forme la maladie va revêtir pour une personne porteuse ou pour ses enfants. Enfin, il existe pour certaines d'entre elles des traitements préventifs et/ou curatifs alors que pour d'autres, aucun traitement n'existe à l'heure actuelle. Leur seul point commun est donc le caractère tardif de leur déclaration.

Ces maladies sont très différentes et sont donc à l'origine de problématiques variées. L'existence ou non de traitements préventifs et/ou curatifs à l'heure actuelle est à mettre en perspective avec la notion d'« incurabilité ». Enfin, le portage de l'anomalie n'implique pas les mêmes conséquences selon la maladie: par exemple, la présence du gène BRCA1 implique un risque (une probabilité ou encore une prédisposition), plus ou moins élevé, de développer un cancer du sein et/ou des ovaires à l'âge adulte. Par contre, en ce qui concerne la maladie de Huntington, dont la pénétrance est complète, la présence de l'anomalie génétique signifie que la personne atteinte développera la maladie avec le pronostic qu'on lui connaît (seules l'âge de révélation et la rapidité d'évolution restent inconnus).

En résumé, l'expressivité clinique, l'évolution et le pronostic de ces différentes maladies sont très variables: âge des premiers symptômes, rapidité d'évolution, pertes de facultés motrices et/ou mentales, dépendance, caractère invasif de certains examens de surveillance et caractère mutilant de certains traitements, décès... L'incertitude est donc une constante pour toutes les pathologies concernées par la médecine prédictive, depuis les pathologies monogéniques à pénétrance complète, comme la maladie de Huntington, jusqu'aux maladies multifactorielles comme les cancers. Ainsi, les facteurs génétiques de susceptibilité au cancer (ou à d'autres maladies multifactorielles) sont encore pour une grande part inconnus. L'essentiel du risque n'apparaît pas être le fait d'un seul ni même de quelques gènes mais de la combinaison de centaines voire de milliers de variantes géniques, couplées aux facteurs environnementaux, à l'exposition à des facteurs de risque ou de protection, et au hasard.

### *2.1.2. Les maladies neurologiques*

**La maladie de Huntington** est l'exemple le plus emblématique: il s'agit d'une maladie autosomique dominante (Figure 1) à début tardif pour laquelle il n'existe à ce jour aucun traitement ni aucune prévention. Sa prévalence (nombre de malades dans une population donnée) varie de 1 à 2/10 000. C'est une maladie neurodégénérative à évolution progressive, associant un syndrome choréique et une démence sous-corticale. La maladie commence généralement à se manifester vers l'âge de 40 ans et ses symptômes peuvent persister près de 20 ans après sa déclaration. La progression lente mais inéluctable vers la perte de contrôle des mouvements, l'état grabataire et la démence, ainsi que l'âge de début des troubles neurologiques, en général postérieur à la naissance d'enfants ayant un risque de 50% de développer la même maladie que le parent atteint, rendent cette pathologie particulièrement tragique. Sa pénétrance est liée à l'âge puisqu'elle est de 50% à 40 ans et atteint quasiment 100% à 70 ans. C'est la première maladie génétique à révélation tardive qui a bénéficié de la mise en place d'un protocole d'accès au DPS dès 1992: l'accueil, la prise en charge et l'accompagnement sont assurés par une équipe pluridisciplinaire dans le respect des principes éthiques et du temps laissé pour la réflexion et la prise de décision. On peut s'interroger sur l'effet de la prédiction et sur la qualité de la vie avec la menace perpétuelle d'une telle maladie. En effet, si un résultat positif apparaît, il est très difficile pour le sujet porteur de faire abstraction du résultat et de ne pas être « précipité dans la maladie ». Celle-ci devient une préoccupation quotidienne, une crainte avec laquelle il faut apprendre à vivre et à cohabiter [56-58]. D'autres questions apparaissent alors: quand la maladie va-t-elle apparaître? Comment va-t-elle se manifester? Vais-je en reconnaître les premiers signes? Les études réalisées par les équipes en charge de l'accueil et de l'accompagnement de ces personnes montrent que 56% des sujets porteurs et 31% des non porteurs sont déprimés après avoir pris connaissance de leurs résultats [59]. Cet état de fait est sans doute accentué par la vision de leur apparenté malade: la peur de la déchéance et de la mort précoce inéluctables prend alors une forme très concrète et probablement très angoissante.

Il s'avère que la participation à cette démarche de test pré-symptomatique (jusqu'au résultat) est faible et concerne environ 5 à 20% de la population à risque et le nombre de demandes reste stable chaque année. Parmi ces candidats, environ 55% ont été au bout de la démarche (jusqu'à obtention du résultat), et il est intéressant de noter qu'une majorité de femmes se détache, que l'âge moyen en France se situe autour de 34 ans, que la plupart d'entre eux

vivent en couple et que la moitié a déjà des enfants. Les principales motivations avancées sont la levée de l'incertitude devenue pour eux insupportable et l'existence d'un projet parental [60,61]. Chaque année, une trentaine de DPI sont réalisés en France pour cette indication. L'ABM fournit des chiffres précis: en 2012, 35 demandes de DPI ont été examinées pour cette indication dont 31 acceptées (parmi lesquelles on compte 14 DPI « d'exclusion ») ; en 2015, on compte 27 demandes examinées dont 24 acceptées [18,62].

### *2.1.3. Les maladies neuromusculaires*

**L'ataxie de Friedreich** est une maladie qui débute dans l'enfance et est actuellement sans traitement ni prévention. Elle prive progressivement le jeune adulte de toutes ses capacités physiques. Elle se manifeste par des troubles de l'équilibre et de la coordination des mouvements volontaires (ataxie), touchant les membres inférieurs dans un premier temps puis s'étendant progressivement aux membres supérieurs, aux muscles permettant la parole et la déglutition. Une atteinte cardiaque, des troubles ostéo-articulaires et un diabète sont parfois associés. Sa prévalence est de l'ordre de 1 pour 50 000 personnes pour la population européenne, ce qui représente environ 1300 malades en France. Les symptômes de la maladie surviennent fréquemment à l'adolescence (dans 80% des cas avant l'âge de 20 ans), cependant, la maladie peut aussi se développer plus tardivement. L'évolution de la maladie est lentement progressive et très différente d'un malade à l'autre mais conduit inéluctablement vers l'invalidité. Les malades sont dans l'incapacité de marcher sans aide environ 10 à 20 ans après l'apparition des premiers signes et le décès survient à un âge très variable, du fait de complications cardiaques et respiratoires. Cependant, dans certains cas, la maladie peut progresser beaucoup plus lentement avec de longues périodes où les symptômes restent relativement stables. La maladie de Friedreich n'affecte habituellement pas les capacités intellectuelles. Sa transmission est de type autosomique récessif (Figure 2) et un diagnostic prénatal peut être proposé aux couples ayant déjà un enfant atteint. En l'absence de traitement curatif, une prise en charge globale des malades (kinésithérapie, orthophonie, ergothérapie) permet de conserver la meilleure qualité de vie possible [63].

**La maladie de Charcot** est une pathologie neurodégénérative rare qui se manifeste généralement entre 50 et 70 ans, ce qui n'empêche pas que des individus plus jeunes ou plus âgés puissent développer cette maladie. La maladie de Charcot, ou sclérose latérale amyotrophique (SLA), entraîne une dégénérescence des neurones moteurs. De moins en moins sollicités, les muscles finissent par s'atrophier, jusqu'à la paralysie complète. Les

symptômes rassemblent une faiblesse dans la marche, des sensations de raideurs, des crampes, des difficultés à parler, à sourire, à avaler ou encore une fonte musculaire. Néanmoins, les fonctions intellectuelles et sensorielles ne sont pas touchées. On estime qu'une personne sur 20 000 est touchée dans le monde. La maladie de Charcot est certainement multifactorielle (environnementale et génétique). La forme familiale (qui touche plusieurs membres d'une même famille) concerne 5 à 10% des cas et sa transmission est autosomique dominante (Figure 1). L'évolution de la maladie est cependant très variable d'un individu à l'autre et peut s'étendre de quelques mois à plusieurs années, empêchant les médecins d'effectuer un pronostic précis. Aujourd'hui, malgré les recherches menées, il n'existe encore aucun moyen de guérir de la SLA. Le traitement repose donc sur un ralentissement de la progression de la maladie grâce à un traitement médicamenteux et des séances de kinésithérapie et d'orthophonie, ainsi qu'un accompagnement psychologique. L'espérance de vie d'un malade atteint de SLA est de 3 à 5 ans. Mais l'amélioration de la prise en charge permet maintenant à 20% d'entre eux de dépasser les 5 ans de survie après le diagnostic. Quelques 10% parviennent même à vivre plus de 10 ans [64]. Selon l'ABM, en 2012, 5 demandes de DPI ont été examinées et acceptées en France pour cette indication ; en 2015, 12 demandes de DPI ont été examinées et 9 d'entre elles ont été acceptées [18,62].

**Le syndrome de Marfan** est une maladie génétique rare: sa prévalence est estimée à 1/5000 ; environ 12 000 personnes seraient atteintes en France. Cette maladie héréditaire se transmet selon le mode autosomique dominant (Figure 1). Elle se caractérise par l'atteinte de plusieurs organes et peut notamment provoquer des troubles squelettiques (grande taille, scoliose), ophtalmiques (ectopie du cristallin) et cardiaques (dilatation de l'aorte et risque de dissection, valvulopathies), mais peut aussi être à l'origine d'une atteinte cutanée et pulmonaire. Ce syndrome présente une grande diversité de combinaisons cliniques. Ainsi certaines personnes peuvent avoir une forme grave avec une situation de handicap sévère alors que d'autres auront une forme modérée qui se manifestera plus tardivement et/ou qui sera très peu invalidante. Enfin certaines personnes peuvent avoir le gène muté sans aucune manifestation physique visible. Par ailleurs, plusieurs membres d'une même famille peuvent être atteints du syndrome et en avoir des manifestations différentes. La gravité du syndrome de Marfan est donc très variable: il peut cependant avoir des conséquences potentiellement mortelles. Il n'existe actuellement aucune possibilité de guérir cette maladie mais il existe des traitements et une prise en charge spécifiques qui permettent de traiter les manifestations de la maladie et de limiter les risques, contribuant ainsi à prévenir les complications, à

améliorer la qualité de vie et à limiter les situations de handicap [65]. En France, en 2012, 2 demandes de DPI ont été examinées et acceptées ; en 2015, 8 demandes de DPI pour cette indication ont été examinées dont 6 ont été acceptées [18,62].

**La maladie de Steinert** est une dystrophie musculaire caractérisée par une myotonie et par une atteinte multi-systémique associant, à des degrés divers, un déficit musculaire, des troubles cardiaques, une cataracte et une atteinte endocrinienne. Elle est la plus fréquente des dystrophies musculaires de l'adulte et sa prévalence est estimée à 1 pour 20 000. Sa transmission est autosomique dominante (Figure 1), à pénétrance incomplète et le conseil génétique est souvent problématique du fait d'une grande variabilité d'expression clinique inter et intra familiale. Elle peut bénéficier d'une surveillance médicale et d'une prise en charge symptomatique de certaines complications. L'évolution est habituellement lentement progressive et l'espérance de vie est grevée d'une mortalité accrue par complications pulmonaires et cardiaques [66]. En cas de diagnostic prénatal montrant un fœtus porteur de l'anomalie génétique, il est souvent difficile de prédire avec précision la sévérité potentielle de la maladie. Aucune demande de DPI n'a été examinée en 2015 en France pour cette indication [18].

#### *2.1.4. Les maladies cardiaques*

**La cardiomyopathie hypertrophique (CMH)** est la plus fréquente des maladies cardiaques à révélation tardive d'origine génétique caractérisée par un épaississement anormal des parois du cœur. Sa forme typique concerne les adolescents ou jeunes adultes et est caractérisée par une dyspnée d'effort, des douleurs thoraciques, des malaises ou syncopes, des troubles du rythme. Elle constitue une des causes principales de mort subite du sujet jeune [67]. En 2012, l'ABM rapporte 3 demandes de DPI examinées pour cette pathologie dont une seule a été acceptée. En 2015, 8 demandes de DPI ont été examinées dont 6 ont été autorisées [18,62].

**Le syndrome du QT long congénital** est une maladie cardiaque héréditaire caractérisée, sur l'ECG de surface, par un allongement de l'intervalle QT et par un risque élevé d'arythmies potentiellement mortelles. Sa prévalence est estimée à 1 sur 2 500 naissances. Elle entraîne des troubles du rythme, des syncopes et des morts subites par arrêt cardiaque chez les enfants et les adultes jeunes [68]. Aucune demande de DPI n'a été examinée en 2015 en France pour cette indication [18].

La transmission de ces deux pathologies est essentiellement autosomique dominante (Figure 1) et la pénétrance de la MCH est variable. Une surveillance cardiologique peut être mise en place et une prise en charge médicamenteuse existe. Le Centre de Référence des Maladies Cardiaques Héréditaires précise sur son site internet que « *le diagnostic prénatal peut se discuter mais il est rarement indiqué du point de vue médical en raison de l'expressivité variable et des ressources thérapeutiques non négligeables. Le diagnostic préimplantatoire est en cours de développement dans le cadre des maladies cardiaques. Toutes ces éventualités, et d'autres (PMA avec donneur de gamète, adoption) peuvent être examinées en fonction de la demande des parents, et de leur histoire individuelle ou familiale* » [69].

#### *2.1.5. Les formes familiales de cancer*

A ce jour, 5 à 10% des cancers sont liés à la présence d'une altération génétique constitutionnelle transmissible à la descendance qui constitue une prédisposition au développement d'un cancer à plus ou moins long terme [70-74]. Les formes héréditaires de cancer présentent une grande diversité en termes de maladies associées, de risques tumoraux, d'âge moyen de survenue, des différentes localisations tumorales. Les possibilités de prévention primaire et les possibilités de diagnostic précoce sont extrêmement aléatoires comme le sont l'impact sur le pronostic de la précocité du diagnostic et les possibilités thérapeutiques et du pronostic fonctionnel. A cela s'ajoute la variabilité inter et intra familiale, résultant de facteurs environnementaux et de facteurs génétiques modificateurs du risque, ainsi que d'autres facteurs génétiques certainement impliqués dans la réponse aux traitements et dans l'évolution tumorale.

Une classification, proposée par un rapport publié en 2007, auquel ont collaboré l'ABM et de l'Institut National du Cancer (INCa), objective différents types de situations auxquelles les couples concernés par un projet parental peuvent être confrontés. Elle tient compte de sept paramètres permettant d'appréhender le plus objectivement possible les notions de gravité et d'incurabilité: le risque tumoral, l'âge moyen de survenue des cancers, la ou les localisations tumorales, la possibilité de diagnostic précoce et son impact sur le pronostic, la possibilité de prévention primaire, la possibilité thérapeutique et le pronostic vital, le pronostic fonctionnel et la qualité de vie après traitement ou après acte préventif (comme la

chirurgie prophylactique par exemple). Cette classification distingue 4 situations (présentées pour les 3 premières par ordre décroissant de gravité):

- Le Groupe 1 regroupe les altérations génétiques prédisposant aux cancers les plus graves avec un risque tumoral très élevé, des tumeurs multiples et/ou cérébrales, d'apparition dès l'enfance ou chez l'adulte jeune, avec des possibilités de diagnostic précoce et des solutions thérapeutiques limitées.
- Le Groupe 2 regroupe les altérations génétiques prédisposant à un risque tumoral élevé, de localisations restreintes, survenant chez l'enfant ou l'adulte jeune, pour lesquelles il existe des possibilités de dépistage précoce ou de prévention mais qui impliquent des séquelles invalidantes.
- Le Groupe 3 regroupe les altérations génétiques prédisposant à un risque tumoral élevé mais survenant à un âge parfois tardif (après 40 ans), présentant des localisations tumorales généralement restreintes, pour lesquelles il existe une bonne capacité de dépistage précoce et des possibilités de chirurgie prophylactique plus ou moins mutilantes. Les formes familiales de prédisposition au cancer du sein et de l'ovaire et le syndrome de Lynch par exemples en font partie.
- Enfin, le Groupe 4 est constitué de maladies associées pour lesquelles le risque tumoral n'est pas au-devant du tableau.

Cependant, ce rapport, réalisé dans le but de guider les professionnels au sein des CPDPN pour juger de la gravité et de l'incurabilité de certaines formes familiales de cancer à l'origine de demande de DPN ou de DPI, précise: « *Cette classification doit être considérée avec prudence. Elle ne peut prendre en compte toutes les spécificités de chaque prédisposition. Elle risque de plus d'être réductrice si elle ne prend pas en compte la singularité de chaque situation familiale et la variabilité de la gravité pour une forme héréditaire de cancer donnée.* » [26]

Dans ces situations, l'histoire de la maladie familiale amène certains couples à s'interroger sur la façon dont ils peuvent organiser une grossesse en fonction de la nature et de la perception du risque [26]. Les groupes 1 et 2 regroupent des formes cliniques relativement rares, mais particulièrement préoccupantes comme le syndrome de Li-Frauméni par exemple [30]. Le recours au diagnostic anténatal (soit le DPN, soit le DPI) pour les couples concernés par ces formes de cancer est déjà une réalité [25,26,29] et constitue une pratique acceptée par les professionnels et la société.

Le groupe 3 est celui qui nous intéresse dans ce travail. Il touche une population plus large puisque la prédisposition génétique au cancer du sein concernerait deux couples sur 1 000, et celle du cancer du côlon environ un couple sur 2 000 [24,25]. En rapportant ces chiffres à une base de 800 000 grossesses environ par an en France, on peut estimer que pour les cancers du sein et du côlon, respectivement 1 600 et 400 grossesses seraient concernées chaque année.

**Le cancer du sein et des ovaires:** les gènes BRCA1 et BRCA2 ont été identifiés comme pouvant augmenter les risques de cancer du sein et de l'ovaire. La mutation de ces gènes se transmet selon un mode autosomique dominant (Figure 1): le risque de la transmettre est donc de 50% à chaque grossesse, quel que soit le sexe de l'enfant. Une mutation dans le gène BRCA1 entraîne à 70 ans un risque cumulé de cancer du sein de 65% et de l'ovaire de 40% alors qu'ils sont de 10 et 1% dans la population générale [75]. La connaissance de ce risque augmenté permet de mettre en place une prévention plus ciblée pour les personnes porteuses de la mutation et qui ne présentent pas de signe de la maladie. Ainsi pour le cancer du sein, une surveillance annuelle par IRM, mammographie et échographie dès 30 ans est mise en place, une option d'intervention chirurgicale prophylactique est discutée pour le sein et recommandée pour l'ovaire entre 35 et 50 ans. On ne peut pour autant pas parler de guérison mais plutôt de stratégie d'évitement puisqu'elle réduirait le risque de cancer de 90% [76]. Mais, comme décrit ci-dessus, d'après les pourcentages présentés, il est aussi possible d'avoir un gène de prédisposition à un cancer sans jamais développer la maladie.

La compréhension du risque constitue ainsi une des principales problématiques concernant la médecine prédictive, nous avons déjà évoqué cette problématique. La difficulté repose sur cette subtile distance entre risque et certitude. Ce champ d'analyse a été particulièrement exploré en cancérologie avec des études sur les conséquences psychologiques de faire ou non partie du groupe à risque d'une part, et d'autre part des conséquences psychologiques liées à la prise en charge préventive: stress intense, anxiété, phase dépressive ou de culpabilité vis-à-vis de ses proches ou de membres de sa famille [10-12,58,77].

Les gènes BRCA1 et BRCA2 ne seraient impliqués que dans 65% des cas héréditaires, suggérant qu'un ou plusieurs autres gènes sont encore à identifier. Le résultat négatif de l'analyse BRCA1 et BRCA2 n'élimine donc pas l'existence d'une prédisposition génétique dans une famille donnée. La plupart des cancers du sein et des ovaires sont associés à des mutations de BRCA1, alors que les mutations BRCA2 sont plutôt associées à des cas de



cancer du sein seulement [78]. Pour les hommes porteurs de ces mutations, le risque de cancer est très peu augmenté mais ils peuvent néanmoins transmettre ce gène à leur descendance. Pour ce troisième groupe de la classification ABM-INCa, la littérature fait état de la mise en œuvre de diagnostic anténatal dans un certain nombre de pays en Europe et en Amérique du Nord [79,80]. Plusieurs exemples peuvent être cités: en Grande Bretagne, la Human Fertilisation and Embryology Authority (HFEA) a approuvé dès 2006 l'utilisation du DPI pour « *des maladies de l'adulte à pénétrance faible: serious, lower penetrance, later-onset genetic conditions* » et en particulier les prédispositions aux cancers du sein et de l'ovaire et les prédispositions aux cancers du côlon dans le cadre du syndrome de Lynch. L'un des arguments mis en avant est l'importance de la gravité de l'affection perçue par le couple à risque. Une « licence approval » reste indispensable pour chaque demande. C'est en septembre 2007 que l'HFEA a donné sa première autorisation pour un couple à risque de transmettre une mutation *BRCA1* [81]. En 2012, à l'occasion du congrès annuel de la reproduction humaine et d'embryologie (ESHRE), c'est une équipe belgo-néerlandaise qui rapporte avoir réalisé un DPI chez 70 couples afin d'éviter la transmission au nouveau-né d'une mutation génétique prédisposant, à l'âge adulte, au cancer du sein et de l'ovaire [82]. En Espagne (comme en France), les décisions d'autoriser ou non un DPI ou un DPN dans ce contexte sont prises au cas par cas et le recours au DAN est encore largement discuté sur le plan éthique.

Cette pratique fait donc débat [83-85]. Ainsi, en France, un groupe de travail multidisciplinaire s'est intéressé dès 2007 au DPN et DPI dans les formes héréditaires de cancer dans leur ensemble afin de faire un état des lieux de ces pratiques et de faire des propositions quant à leur évolution future: force a été de constater à ce moment-là que déjà près d'une vingtaine de DPN et une dizaine d'IMG étaient réalisés chaque année et cinq enfants étaient déjà nés de DPI dans ce contexte très particulier. Ce même document rapporte une première demande de DPI pour une mutation *BRCA1* adressée par un couple en 2007 et refusée par le CPDPN interpellé qui « *aurait souhaité avoir des éléments d'orientation pour mieux guider sa décision* » et l'aider à « *arbitrer entre la gravité de l'histoire familiale et les critères de gravité et d'incurabilité exigés par la loi concernant la maladie* » [26]. Stoppa-Lyonnet et Julian-Reynier ont été à l'initiative de recherches sur ce thème en France depuis 2008 [86,87].

Malgré tout, des professionnels de la périnatalité ont des avis divergents: pour Frydman, interviewé par le Monde en 2012, « *la question de la pratique du DPI dans un contexte BRCA1/2 n'est pas à l'ordre du jour en France s'agissant de cancers à révélation tardive*

*pour lesquels on ne peut prévoir aujourd'hui quelles seront les méthodes de prévention et de traitement utilisées dans trente ou quarante ans* » [88]. Il s'accorde ici avec plusieurs voix médicales ou éthiques pour appeler à la vigilance face à la « rupture » ou la « dérive » engendrée par ce cas précis, et dénonçant le danger du « fœtus parfait » et celui de « l'idéal de performance », comme notamment Mattéi: « *Chaque petit pas semble anodin, mais on finit par se retrouver là où on ne pensait jamais aller.* » [89] D'autres professionnels, au contraire, revendiquent cette marge d'appréciation et ce droit à l'exception. C'est le cas de Pujol qui explique devoir composer avec l'histoire et la demande de ces couples: selon lui, le traumatisme familial (lié aux décès multiples au sein d'une même famille) et l'aspect psychologique pèsent lourdement dans la décision médicale [88].

Les derniers rapports de l'ABM rapportent une demande de DPI examinée en 2012 pour cette indication qui a été refusée ; en 2015, c'est 3 demandes qui ont été examinées dont une a été autorisée [18,62].

**Les formes familiales de cancers colorectaux:** le syndrome de Lynch (ou syndrome HNPCC) et la polypose adénomateuse familiale (PAF) sont également des maladies à transmission autosomique dominante (Figure 1).

Le syndrome de Lynch, confère des risques élevés de développer un cancer colorectal et de l'endomètre et des risques plus modérés de développer un cancer de l'estomac, de l'ovaire, de l'intestin grêle, des voies excrétrices urinaires, des voies biliaires et du pancréas ; ces cancers sont tous à révélation tardive. Ainsi, selon l'étude ERISCAM, pour les personnes atteintes, le risque de développer un cancer colorectal au cours de sa vie est de l'ordre de 10% à 50 ans et 40% à 70 ans [90]. La mise en place d'une surveillance endoscopique régulière à partir de l'âge de 20 ans a d'excellents résultats sur le risque de cancer colorectal. En ce qui concerne les risques de cancer de l'endomètre et de l'ovaire, certains gènes justifient de proposer une hystérectomie et une ovariectomie prophylactiques vers 45-50 ans en l'absence actuelle d'examens de dépistage performant. Selon l'ABM, une demande de DPI a été examinée et refusée en 2012 pour cette indication ; aucune demande de DPI n'a été examinée pour cette indication en 2015 [18,62].

La PAF est caractérisée par le développement de très nombreux polypes dans la paroi interne du côlon et du rectum dès l'adolescence. Individuellement, ces polypes ne sont pas plus susceptibles de devenir cancéreux que les polypes observés chez une personne non atteinte de PAF, cependant, en raison de leur nombre élevé, le risque que l'un d'entre eux

devienne cancéreux s'accroît et approche 100% vers 40 ans si aucune mesure prophylactique n'est prise. La PAF représente 5% des cancers colorectaux diagnostiqués chaque année en France. Pour éviter la survenue du cancer, les personnes à risque font l'objet d'une surveillance régulière par coloscopie dès l'âge de 10-12 ans et un traitement chirurgical prophylactique est préconisé vers l'âge de 20 ans. Un DPS chez l'enfant à partir de 10-12 ans est proposé, permettant aux personnes non porteuses de la mutation d'échapper à un suivi astreignant et non dénué d'effets indésirables [91,92]. En France, 12 demandes de DPI ont été formulées en 2012 pour cette indication dont 11 ont été acceptées. En 2015, 12 demandes de DPI ont été examinées dont 10 ont été autorisées [18,62].

Le syndrome de Cowden expose à un risque de développer des tumeurs malignes de la peau, de la thyroïde, du tractus gastro-intestinal, de l'endomètre et du cerveau. Sa transmission est autosomique dominante et sa prévalence estimée à 1/200 000 [93]. Selon l'ABM, 2 demandes de DPI ont été examinées pour cette indication en 2012 dont une a été acceptée ; aucune demande n'a été recensée en 2015 [18,62].

## 2.2. Questions éthiques spécifiques au DAN appliqué aux MGRT

A partir des éléments exposés ci-dessus sur les enjeux éthiques de la médecine prédictive couplée à une démarche de DAN, il convient de faire ressortir les points qui nous semblent les plus importants et qui ont guidé les objectifs de notre thèse.

L'existence de recommandations de bonnes pratiques pour la réalisation de tests génétiques pré symptomatiques ne permet pas de répondre à certaines problématiques que soulève le recours au DAN pour des maladies génétiques à révélation tardive. La question de la légitimité à identifier chez un être humain en devenir des caractéristiques génétiques le prédisposant à une maladie se déclarant à l'âge adulte se pose, et ce d'autant plus s'il existe peu ou pas de mesures préventives ou curatives pour cette pathologie. A qui « appartient » la maladie à révélation tardive? Les tests pré symptomatiques pour des MGRT sont interdits chez l'enfant car il n'y a aucun bénéfice médical prouvé, alors que paradoxalement ils sont autorisés en prénatal. En l'absence de traitement, la seule solution qui s'impose alors est le recours à une IMG, or les progrès techniques et scientifiques futurs permettront peut-être de guérir, voire de prévenir plus sûrement l'apparition de la maladie, chez ce futur être humain dans 40 ou 50 ans.

Certains parents souhaitent un DPN non parce qu'ils envisagent une IMG mais simplement « pour savoir ». Le futur enfant ou le futur adulte aurait-il fait le même choix que ses parents quant à la connaissance de son statut génétique, surtout si celui-ci est défavorable et que cette connaissance n'implique pas de bénéfice médical pour lui?

Les potentielles répercussions pour cet enfant peuvent être nombreuses sur les plans psychologique (anxiété, altération de l'image de soi), social et économique du fait notamment de la crainte d'un usage détourné des données génétiques ou d'un accès inapproprié par des tiers (assurances, risque de discrimination professionnelle). Cette menace d'une maladie peut induire « *la certitude désespérée d'une maladie devenue elle-même une sorte de mort* » comme l'observe Porée [33] et un sujet porteur peut ainsi devenir « malade avant d'être malade », ce qui interroge le caractère bienfaisant et les bénéfices de la prédiction. La relation parents-enfant et plus largement les relations intrafamiliales peuvent également être mises à mal dans cette situation.

Le fait d'étendre ces pratiques aux formes héréditaires de cancers (notamment pour ceux du Groupe 3 de la classification ABM-INCa) peut poser un problème moral et le fait que leur pénétrance soit incomplète induit une incertitude concernant le risque de la maladie et sa gravité pour chaque individu qui constitue la principale objection éthique à la recevabilité de telles demandes de DAN. De plus, l'apparition tardive de ce risque, même si le risque cumulé de cancer est très élevé, permet (au moins dans certains cas) la mise en place d'une stratégie de prévention et/ou de prise en charge compatible avec une certaine qualité de vie. Cela tend à renforcer l'objection principale à la recevabilité de ces indications au DPN et au DPI, à savoir le risque de détruire un embryon ou un fœtus qui, porteur du gène de prédisposition, pourrait ne jamais développer la maladie.

Le dépistage pré conceptionnel est à ce jour réservé à des maladies génétiques pour des populations à risque. Il a pour but d'informer les individus et les couples du risque de maladie génétique pour leurs futurs enfants. Une éventuelle extension à la population générale poserait la question de savoir quels types de maladies dépister: les maladies sévères, incurables, d'apparition précoce ou aussi les maladies curables pour permettre alors un traitement immédiat après la naissance ou même durant la grossesse? Comment éviter toute dérive et une sélection sur la base de critères contestables?

Il nous semble donc particulièrement intéressant et pertinent de connaître le point de vue des personnes concernées par une maladie génétique à révélation tardive et celui des professionnels français à ce sujet. Nous avons étudié la qualité de l'information donnée aux

couples, sur les possibilités éventuelles de recourir au DAN pour leur maladie et les différentes alternatives possibles pour la réalisation de leur projet parental.

La question de l'interprétation des termes de la loi tels que « forte probabilité », « incurabilité » et surtout « particulière gravité » a été posée aux professionnels. Existe-t-il, selon eux, des critères déterminants pour accepter ou refuser un DAN dans le cadre d'une maladie génétique à révélation tardive? Le fait que les termes de la loi soient volontairement flous et qu'il n'existe pas de liste des pathologies autorisant un DAN créent-ils un risque d'« inéquité » pour les couples concernés? La notion de justice requiert l'égalité de traitement de cas similaires, ce qui suppose une information adéquate du public en général et un recours possible à ces techniques pour tous les couples concernés par ces pathologies.

Enfin, qui est légitime pour décider dans ces situations? La régulation actuelle, plaçant les CPDPN en position de décideurs et de « juges », laisse peu de place à l'autonomie des couples. En France, les professionnels tiennent compte de la caractérisation objective de la gravité et de la curabilité d'une pathologie, mais également de l'expérience qu'ont les couples demandeurs de la maladie qui affecte leur famille. Mais la place accordée au couple reste encore un sujet de discussion. Au Royaume-Uni, les directives de la HFEA ne mentionnent pas le critère d'incurabilité de la maladie ; elles insistent, en revanche, sur l'appréciation de la gravité de celle-ci qui requiert explicitement que le point de vue des couples demandeurs soit pris en compte, et notamment que leur perception subjective de la gravité de la maladie soit considérée comme un facteur important dans la prise de décision (« *the perception of the seriousness of the condition by those seeking treatment is an important factor in the decision-making process* » - HFEA, 1999). La décision de recourir à un DPN ou à un DPI relève dans ce cas d'une responsabilité partagée. « *Serait-il souhaitable de suivre l'exemple anglais, surtout dans ces situations complexes et incertaines comme les formes héréditaires de cancers?* »: cette question était posée dans le rapport ABM-INCa de 2007 [26].

En résumé, le DPI et le DPN sont à l'origine de problématiques éthiques différentes:

<u>DPI</u>	<u>DPN + IMG</u>
<p>La sélection représentée par le tri d'embryons constitue une dérive qualifiée d' « eugénique » par certains [47].</p>	<p><b>Le sens de la vie</b> interroge le statut de l'embryon et du fœtus: « <i>Tout embryon (et a fortiori tout fœtus) est une personne à part entière et son élimination est en soi inacceptable, quel qu'en soit le motif.</i> » [94]</p>
<p>La pénibilité du parcours de FIV et de DPI constitue une épreuve psychologiquement difficile pour le couple et médicalement lourd et pénible pour la femme. Par ailleurs, les traitements hormonaux nécessaires à la stimulation de l'ovulation peuvent être contre-indiqués dans les cas de cancers du sein et de l'ovaire héréditaires, élément devant être pris en compte dans la balance bénéfices-risques.</p>	<p><b>Le traumatisme psychologique de l'IMG</b> pour les couples: il s'agit d'une démarche lourde et complexe sur le plan psychologique qui implique la suspension de l'investissement du projet d'enfant jusqu'à l'obtention du résultat (la sociologue Barbara Katz Rothman parle de « grossesse à l'essai ») [95].</p>
<p>Les risques d'échecs sont réels (soit parce que la démarche n'aboutit pas à un transfert d'embryon, soit parce qu'une réimplantation n'aboutit pas à une grossesse).</p>	<p>Le risque de fausse-couche lié à l'acte invasif de DPN existe (et implique donc la perte d'un embryon ou fœtus potentiellement sain).</p>
<p>Le risque d'erreur de diagnostic est rare mais existe. Un DPN peut donc être conseillé au couple après le DPI.</p>	<p>L'interrogation de certains futurs parents sur le sens de leur propre existence est aussi décrite: ils ne seraient peut-être pas venus au monde si leurs propres parents avaient eu recours à ces pratiques.</p>
<p>Des embryons surnuméraires <b>porteurs de la mutation génétique (donc voués à la destruction)</b> sont créés.</p>	
<p>Le coût</p>	

## II. OBJECTIFS DE RECHERCHE ET METHODOLOGIES

### 1. Objectifs

Au vu des enjeux et de la complexité des choix et des décisions à prendre face à des demandes de DPN ou DPI concernant des maladies génétiques à révélation tardive, il importe d'une part d'analyser comment à ce jour les décisions se prennent sur le terrain, et d'autre part d'étudier les attentes des personnes potentiellement concernées par ce type de demande dans leur sphère familiale, ainsi que le point de vue des professionnels sur le sujet. La confrontation de ces trois aspects doit permettre à terme de mieux connaître les questions qui se posent et se poseront à l'avenir, de dégager les arguments qui sont mis en débat pour accepter ou non ces demandes, et à terme d'étudier si les régulations actuelles (juridiques, règles de bonnes pratiques, et organisations des services médicaux) doivent évoluer.

Ainsi nous proposons comme objectifs principaux de ce travail:

- 1- De repérer, en fonction de différentes pathologies, les éléments qui font débat, consensus ou dissensus, en étudiant les questions qui émergent dans les services cliniques lors des prises en charges, en les croisant avec les points de vue des usagers et des professionnels.
- 2- De dégager les arguments qui sont mobilisés pour et contre l'acceptation soit d'un DPN soit DPI pour les différentes pathologies retrouvées.
- 3- D'étudier en quoi les régulations actuelles (information des patients, rôle décisionnel des CPDPN, critères d'acceptabilité et de refus des demandes) posent questions et pourraient éventuellement évoluer, soit dans le registre législatif et/ou dans celui des recommandations de bonnes pratiques professionnelles.

En regard nous aborderons deux objectifs secondaires qui analyseront:

- La légitimité de l'avis des médecins qui s'impose aux patients et aux couples. Jusqu'où l'autonomie de décision de ces derniers doit ou non être respectée?
- Le parcours des patientes et des couples: l'évolution des obligations d'information, les avis multiples, le recours à plusieurs CPDPN en cas d'avis négatif, la liberté de transgresser des règles nationales dans le contexte européen.

## 2. Matériel et méthodes

Trois approches méthodologiques complémentaires ont été retenues pour répondre à nos objectifs de recherche.

La première, sous forme d'analyse des pratiques par un recueil des éléments de discussion et des arguments décisionnels lors des réunions en CPDPN, permet de répondre aux objectifs 1 et 2.

La deuxième, sous forme d'un questionnaire auprès des personnes directement concernées par une maladie génétique à révélation tardive, permet de répondre aux objectifs 1, 2 et 3.

La troisième, sous forme d'un questionnaire auprès des professionnels des CPDPN, permet également de répondre aux objectifs 1, 2 et 3.

### 2.1. Analyse des pratiques des CPDPN: recueil des éléments de discussion et des décisions prises

Il a été proposé à trois CPDPN de remplir une fiche, totalement anonyme et sans donnée permettant une identification, portant sur la façon dont est accompagnée et traitée chaque demande formulée par des couples concernés par une maladie génétique à révélation tardive. Ce recueil de données stipulait le cadre pathologique, et recueillait les arguments mis en débat et ceux pris en compte pour la décision finale d'accepter ou de refuser chaque demande.

Cette grille visait à recueillir les éléments suivants:

#### Le contexte:

- Les éléments concernant la demande: demande de DPN ou de DPI ; la pathologie concernée ;
- Des éléments d'information concernant la patiente: femme porteuse ou non de la mutation génétique ; femme malade ou non (si oui, symptomatologie et pénibilité perçue par la patiente et rapportée par les professionnels) ;
- Des éléments d'information concernant le conjoint: homme porteur ou non de la mutation génétique ; homme malade ou non (si oui, symptomatologie et pénibilité perçue et rapportée par les professionnels) ; niveau d'investissement dans la démarche de DAN ;



- Des éléments d'information concernant le couple et l'histoire familiale: élément(s) contextuel(s) significatif(s) rapporté(s) ; nombre de personnes atteintes dans la famille ; parcours de DAN du couple, notamment les consultations diverses (avec le spécialiste de la maladie, le généticien, l'obstétricien, la sage-femme, le psychologue et/ou le psychiatre).

#### La discussion en CPDPN:

- Les professionnels présents (information permettant d'évaluer la qualité de la multidisciplinarité et de la collégialité) ;
- Le compte-rendu: compte-rendu formalisé ou non ; description de la pathologie ; évocation de la gravité de la pathologie ;
- Les éléments de la discussion: arguments pour l'acceptation du DPI/DPN ; arguments en faveur d'un refus du DPI/DPN ;
- Les éléments de la décision: existence ou non d'un consensus ; questionnement(s) (d'ordre médical ou éthique par exemples) ; avis particulier sollicité (expert, comité d'éthique) ; énoncé de l'argument (ou des arguments) ayant emporté la décision.

## 2.2. Questionnaire auprès des personnes directement concernées par une MGRT

Nous avons fait le choix de contacter une quinzaine d'associations de patients concernées. Sept d'entre elles nous ont répondu favorablement, étant très intéressées de collaborer à notre projet, à savoir: Association de patients HNPCC/Syndrome de Lynch, BRCA France, Europa Donna, Mon Réseau Cancer du Sein, Généticancer, AFAF (Association Française Ataxie de Friedreich) et AMRYC-QT long.

Elles ont accepté de relayer auprès de leurs membres un questionnaire totalement anonyme relevant de l'enquête d'opinion, visant à recueillir les points de vue sur le recours éventuel au DAN de personnes directement concernées par une maladie génétique à révélation tardive. Notre souhait était de toucher un maximum de situations diverses: personnes porteuses du gène et/ou malades, mais aussi conjoint et/ou parent d'une personne porteuse ; personnes étant déjà parents et/ou ayant un projet parental.

Avant sa diffusion, le questionnaire a été relu et approuvé par l'ensemble des responsables de ces associations et par les comités scientifiques de certaines (HNPCC/Syndrome de Lynch, BRCA France, Europa Donna et AMRYC-QT long notamment).

Ce questionnaire a été mis en ligne sur les sites internet de ces associations du 1<sup>er</sup> décembre 2016 au 31 mai 2017 après avoir été préalablement testé auprès de personnes naïves, puis auprès de personnes concernées.

Ce questionnaire était composé majoritairement de questions fermées, mais une place était systématiquement laissée aux participants s'ils souhaitaient préciser ou expliciter leurs propos [96].

Les principaux points abordés dans ce questionnaire (Annexe 1) étaient les suivants:

La situation personnelle des participants par rapport à la maladie: âge ; sexe ; profession ; niveau d'étude ; situation maritale ; maladie génétique les concernant ; situation personnelle par rapport à la maladie (porteur ou non, malade ou non, suivi médical) ; jugement sur la gravité de leur situation personnelle par rapport à la maladie.

La situation familiale des participants par rapport à la maladie: nombre d'enfants (porteurs ou non du gène, malades ou non) ; histoire familiale de la maladie (proches malades et/ou décédés) ; jugement sur la gravité de leur situation familiale par rapport à la maladie ; information et discussion sur le sujet au sein des familles.

Le point de vue des participants sur le DAN, favorable ou non pour leur pathologie en général:

- Pour ceux ayant un projet parental: recours au DAN envisagé ou non pour ce projet actuel ou futur ; préférence pour le DPN ou le DPI ; point de vue sur l'IMG ;
- Pour ceux ayant déjà un(des) enfant(s): techniques existantes ou non au moment de la naissance de leur(s) enfant(s) ; avis sur recours au DPN et/ou au DPI ; point de vue sur l'IMG ; avis sur le recours au DAN pour le projet parental de leur(s) enfant(s).

Le point de vue des personnes concernées par une maladie génétique à révélation tardive sur qui est légitime pour décider la réalisation d'un DAN dans le cadre de leur maladie.

L'avis des participants sur les alternatives au DAN pour réaliser leur projet parental: options(s) envisagée(s) ; préférence ; rejet.

### 2.3. Questionnaire auprès des professionnels des CPDPN

Nous avons contacté la fédération française des CPDPN par le biais de sa Présidente, Madame Alexandra BENACHI, et lui avons présenté notre projet de recherche. L'association a accepté de mettre en ligne un questionnaire totalement anonyme, destiné aux professionnels de la périnatalité travaillant en lien avec un centre. Cette fédération regroupe les 59 CPDPN français. Le questionnaire était disponible du 1er février au 30 juin 2017 après avoir été préalablement testé auprès d'une dizaine de professionnels courant janvier 2017.

Ce questionnaire était construit de la même manière que le précédent, afin de recueillir un maximum de commentaires libres de la part des professionnels.

Les principaux points abordés dans ce questionnaire (Annexe 2) sont les suivants:

Des données descriptives des participants: âge ; sexe ; profession ; nombre d'années de pratique ; rôle au sein du CPDPN.

L'opinion des professionnels sur le recours au DPN et au DPI pour les maladies génétiques à révélation tardive: dans le cadre d'une prédisposition génétique au cancer ; dans le cadre d'une maladie entraînant à l'âge adulte des troubles moteurs ; dans le cadre d'une maladie entraînant à l'âge adulte un déficit des fonctions cognitives ; la meilleure option selon eux.

L'information délivrée par les participants aux couples concernés rencontrés dans leur pratique.

Le point de vue des professionnels sur qui est légitime pour décider la réalisation d'un DAN dans le cadre particulier des maladies génétiques à révélation tardive.

L'avis des participants sur le débat éthique dans ce contexte (au niveau sociétal et convictions personnelles).

## 3. Stratégies d'analyse et limites méthodologiques

### *Stratégies d'analyse*

Pour l'analyse des données quantitatives, nous avons utilisé le logiciel Excel et avons exprimé les résultats en chiffres et en pourcentages.

Pour analyser les réponses aux questions ouvertes de nos enquêtes et le recueil de données qualitatives, nous avons procédé par une analyse de contenu descriptive [97]. A cette fin, nous avons relevé et dénombré les idées et termes récurrents: une grille d'analyse de texte permettant une approche systématique et une synthèse des informations retenues a été utilisée. Cette analyse thématique catégorielle a été effectuée manuellement et individuellement par trois chercheurs différents, qui ont ensuite comparé et confronté leurs résultats. La pratique de ce triple codage a notamment permis de repérer certaines divergences, garantissant ainsi une meilleure objectivité. Nous avons également relevé des expressions et phrases marquantes (*verbatim*) afin de mieux illustrer nos résultats.

### *Limites méthodologiques et perspectives*

Un certain nombre de limites méthodologiques à notre travail de recherche peuvent être soulignées. La principale, à nos yeux, est que les personnes participantes ont été interrogées sur des positionnements théoriques ou des principes, sur des choix hypothétiques auxquels elles pourraient être confrontées, et non sur des choix auxquels elles sont ou ont été confrontées au moment où la question leur est posée. Or il est classique, on le sait en pratique clinique, qu'il y ait une différence entre ce qu'une personne déclare vouloir faire et ce qu'elle ferait réellement en situation. En effet, les choix et principes moraux d'une personne évoluent quand elle est confrontée à une réalité. De plus, s'agissant de notre sujet, le dialogue au sein d'un couple, dont les deux membres ne partagent pas toujours initialement le même point de vue, peut aboutir à des évolutions dans les choix de chacun. Cette limite est inévitable dans ce type de travail et ne remet cependant pas en cause la nature de nos analyses puisque notre propos n'est pas de s'appuyer ou de justifier un fait de chiffre ou un fait majoritaire, mais d'identifier et d'appréhender un maximum de questions éthiques qui pouvaient se poser dans le cadre du DPN et du DPI.

La deuxième est probablement la représentativité de nos études 2 et 3. En effet, pour notre étude 2 auprès des personnes concernées par une maladie génétique à révélation tardive, il existe un biais résultant du recrutement réalisé par l'intermédiaire des associations: ces personnes ont majoritairement un niveau d'études supérieur, elles sont donc intellectuellement plus investies et les questionnements qu'elles ont fait émerger ne représentent certainement pas toutes les questions qui se poseraient dans la population générale. Certaines préoccupations autour de la précarité, des inégalités sociales de santé et d'accès aux soins notamment n'ont pas été mises en avant par les participants, alors qu'elles

existent probablement. Ces approches pourraient faire l'objet d'un travail complémentaire en s'adressant, par d'autres approches, à ces populations. Cependant là aussi, cette limite ne retire rien à la pertinence des questions posées et des analyses réalisées, mais il convient de noter qu'elles ne sont pas exhaustives et que d'autres seraient à traiter sous des angles complémentaires.

De la même manière, les professionnels ayant participé à l'étude 3 ne constituent pas un échantillon dont on puisse assurer qu'il soit représentatif de l'ensemble des professionnels de la périnatalité. Néanmoins, ce travail de recherche a permis de faire émerger des questions de la part de professionnels, certes non exhaustives, mais de notre point de vue pertinentes et importantes à prendre en considération et à discuter sur le plan éthique.

Par ailleurs cette thèse porte sur un thème très « général » qui concerne de très nombreuses pathologies à révélation tardive alors que nous n'en traitons que certaines. Ceci s'explique par la nécessité de limiter notre champ d'investigation de manière pragmatique. En effet, nous avons contacté plusieurs associations de patients s'occupant d'autres pathologies et avons finalement travaillé avec celles qui ont été intéressées par notre travail et qui ont accepté de collaborer avec nous. Il y a donc certainement là aussi, dans notre travail, des volets et questionnements manquants, différentes ou plus spécifiques à d'autres pathologies, que nous n'avons pas abordés.

Enfin, concernant notre méthodologie principale, à savoir le recours au recueil des points de vue et recueil d'opinion auprès des différents acteurs (patient, familles et professionnels), elle pourrait être à l'avenir complétée par d'autres approches. En effet notre méthodologie constituée de questions plutôt directives, est reconnue comme un très bon moyen pour repérer les questions émergentes au sein d'un échantillon de personnes. Les nombreuses questions ouvertes ont permis aux participants d'exprimer et d'explicitier librement leur avis, leur positionnement, leurs choix, et leurs difficultés. Néanmoins, ce travail pourrait à l'avenir être complété par des approches plus qualitatives, comme des entretiens individuels ou des focus group nous permettant d'approfondir certaines réponses et d'enrichir notre analyse.

### III. RESULTATS

1. Analyse des pratiques des CPDPN: recueil des éléments de discussion et de décision à partir de situations anonymisées et d'entretiens avec des professionnels rencontrés dans les centres

La loi impose la rédaction d'un compte rendu ou d'un relevé des conclusions de la réunion pluridisciplinaire pour toute demande de DPN ou de DPI. Selon l'Arrêté du 1<sup>er</sup> juin 2015 (déterminant les recommandations de bonnes pratiques relatives aux modalités d'accès, de prise en charge des femmes enceintes et des couples, d'organisation et de fonctionnement des CPDPN en matière de DPN et de DPI), ce document « *doit indiquer la liste des participants ainsi que les principaux arguments en faveur de la forte probabilité, de la particulière gravité et de l'incurabilité de l'affection fœtale* » (ainsi que le caractère familial de la maladie génétique pour le DPI). Il doit également faire état des divergences en cas de difficulté à trouver une position commune à tous les professionnels présents, notamment pour les dossiers litigieux ou complexes [44].

L'étude sur les éléments de discussion et de décision nous permet de vous présenter les résultats suivants:

- 23 demandes de DPI concernant 12 pathologies différentes ont été étudiées (Tableau 1), parmi lesquelles on retrouve 18 décisions collégiales consensuelles et 5 décisions avec un dissensus, 21 acceptations et 2 refus ;
- 41 demandes de DPN concernant 21 maladies différentes ont été étudiées (Tableau 2), parmi lesquelles on retrouve 33 décisions collégiales consensuelles et 8 décisions avec un dissensus, 31 acceptations et 10 refus.

Les couples concernés viennent de toute la France. Certains réitèrent leur demande dans un deuxième voire un troisième centre lorsqu'ils se voient opposer un refus, ce qui est autorisé par la loi.

## 1.1. Parcours des femmes et des couples avant la réunion du CPDPN

Pour les demandes de DPN, les grilles de recueil d'informations fournies par les CPDPN rapportent peu d'informations précises sur le parcours des patientes, notamment sur les différents professionnels rencontrés et les éventuels examens complémentaires effectués.

Les consultations les plus fréquemment précisées sont celles avec:

- un obstétricien et/ou une sage-femme: 41 fois sur 41 demandes,
- le spécialiste de la pathologie et/ou le généticien: 36 fois sur 41 demandes,
- le psychologue et/ou un le psychiatre: 21 fois sur 41 demandes.

Pour l'ensemble des patientes concernées, la durée du parcours entre la formulation de la demande de DPN par la femme et la décision rendue se situe entre 3 et 6 semaines.

Pour les demandes de DPI, le parcours est beaucoup plus « fléché » et tous les couples ayant formulé une demande, sans exception, ont rencontré l'équipe pluridisciplinaire au complet: généticien ou conseiller en génétique, spécialiste de la maladie, obstétricien, sage-femme et psychologue (lors de consultations individuelles ou pluridisciplinaires).

Selon les professionnels rencontrés, 50% au moins des couples sont perdus de vue après un premier entretien téléphonique (donc bien en amont de la réunion pluridisciplinaire du CPDPN). De plus, la discussion en CPDPN arrive en toute fin de parcours, donc s'il existe un problème technique ou de faisabilité, les couples « sortent du circuit » avant.

Ce parcours est long: 6 à 9 mois au mieux pour une indication de cytogénétique, 12 à 24 mois pour d'autres indications selon la faisabilité technique. A ce temps va s'ajouter un délai d'attente variable pour la réalisation pratique de la FIV et du DPI si la demande est acceptée.

Lors de ce parcours très cadré et imposé aux couples, un certain nombre de demandes sont donc éliminées au fur et à mesure des différentes étapes. Ceci explique en partie un moindre taux de refus de demandes de DPI (seulement 2 refus dans notre étude). De la même manière, il est à noter que certains couples n'arrivent pas jusqu'au CPDPN ou ne formulent même pas de demandes, et ce pour plusieurs raisons évoquées par les professionnels travaillant dans ces centres:

- certains couples ne sont même pas informés de l'existence de ces techniques par leur médecin, ni même qu'ils pourraient y avoir recours pour réaliser leur projet parental ;
- certains couples, informés de l'existence de ces techniques, s'entendent dire par leur médecin que leur maladie n'est pas une indication de DAN (information

apportée par plusieurs personnes dans l'étude 2 ainsi que lors d'un entretien avec une personne présidente d'une association et concernée par une MGRT).

## 1.2. Déroulement des séances: professionnels présents à la réunion et participant à la collégialité

Selon les informations qui nous ont été transmises, on retrouve que la pluridisciplinarité des réunions en CPDPN est respectée. On note que les professionnels suivants sont toujours présents: généticiens et/ou conseillers en génétique, obstétriciens et sages-femmes. Les psychologues/psychiatres sont très souvent présents (59 cas sur 64). Enfin, les spécialistes de la pathologie concernée sont présents de manière ponctuelle (13 cas sur 64). Néanmoins, quand ces derniers ne sont pas présents, leur parole est toujours portée par le témoignage d'un tiers (souvent l'obstétricien référent) ou par un écrit, et prise en compte dans la discussion et pour la prise de décision. En effet, nous avons constaté que lorsque la décision n'était pas consensuelle, c'est souvent l'avis du spécialiste de la maladie concernée qui a fait « pencher la balance » et emporte la décision. L'argument du spécialiste a été clairement retranscrit comme argument décisionnel dans notre grille de recueil pour 4 demandes de DPI dont 2 ont fait l'objet d'une décision dissensuelle, et pour 3 demandes de DPN dont 1 qui a fait l'objet d'une décision non consensuelle.

Certains dossiers sont validés en quelques minutes et d'autres nécessitent un temps plus long, jusqu'à 1 heure de discussion. Parfois des demandes nécessitent plusieurs discussions et sont renvoyés à une réunion ultérieure dans l'attente d'une information complémentaire qui est le plus souvent de deux ordres: soit un élément médical complémentaire (avis, examen), soit la position du couple qui ne semble pas encore arrêtée (une consultation du couple avec le psychologue est alors souvent demandé par les professionnels présents).

## 1.3. Des décisions « évidentes », d'autres conflictuelles

**Certaines indications sont systématiquement acceptées**, « sans aucune discussion ». Ainsi le passage des demandes de DAN en CPDPN pour la maladie de Huntington par exemple est considéré de l'avis de tous les professionnels comme une « simple formalité »



du fait du pronostic létal de la maladie et de l'absence de traitement, bien qu'étant de révélation tardive. Les informations qui nous ont été transmises à partir de ces demandes montrent une traçabilité des discussions et des décisions succinctes. C'est globalement le cas des maladies génétiques à révélation tardive neurodégénératives, surtout si l'évolution implique des troubles des fonctions cognitives.

Alors que le DPI d'« exclusion » est assez fréquent et communément admis, notamment pour la maladie de Huntington, nous retrouvons le même type de demandes formulées pour des DPN qui sont alors systématiquement refusées par les CPDPN. En effet, dans le cas où le parent à risque refuse de connaître son propre statut, un DPN positif chez l'embryon ou le fœtus révélerait automatiquement au parent concerné son portage et sa maladie future, ce qui entraîne un dilemme éthique.

De la même manière, une position commune a été mise en évidence dans tous les CPDPN et auprès de tous les professionnels croisés lors de notre recherche: les professionnels refusent unanimement d'autoriser un DPN si le couple ne souhaite pas d'IMG. En effet, cela reviendrait à leurs yeux à effectuer un « DPS fœtal », or la loi interdit un tel dépistage chez le mineur s'il n'existe pas de bénéfice médical direct pour l'enfant.

A l'inverse, **des décisions semblent plus complexes à prendre** pour les professionnels. Etudions par exemple la demande de DPI pour syndrome de Lynch refusée (Tableau 1 - cas 19): cette femme présente une histoire familiale lourde avec plusieurs personnes malades et une personne décédée jeune de la maladie dans son entourage familial proche. Le couple a déjà vécu un DPN suivi d'une IMG pour une autre indication lors d'une grossesse précédente (autorisation délivrée par un autre centre). Bien que peu détaillées, les données qui nous ont été transmises font état d'une décision non consensuelle au sein de l'équipe. L'histoire familiale passe alors au second plan et il semble que ce soit principalement l'argumentation de l'oncogénéticien présent à la réunion qui ait été retenue, c'est-à-dire l'existence de moyens de prévention et de traitement. Cette décision contraste avec celle rendue dans d'autres situations comme celle présentée juste avant dans notre tableau, celle d'une polypose adénomateuse sans histoire familiale (Tableau 1 - cas 18), ou celle d'un cancer gastrique héréditaire (Tableau 1 - cas 15) ou encore celle d'une maladie de Charcot par exemples (Tableau 1 - cas 6).

De la même manière, il est difficile d'établir une cohérence pour des décisions prises pour deux femmes/couples ayant formulé une demande de DPN pour la même indication et dans le même centre (Tableau 2 - cas 12 et 13). On peut noter que ces deux patientes, atteintes de

la maladie de Charcot, présentent des formes plutôt modérées. Cet élément, mis en avant, va servir d'argument décisionnel pour refuser le DPN à l'une, et ce malgré une histoire familiale de la maladie avec plusieurs personnes atteintes (cas 13) alors qu'il va être esquivé dans la discussion pour l'autre patiente pour laquelle la demande est acceptée avec l'argument décisionnel suivant: « pronostic incertain » (cas 12).

#### 1.4. Eléments pris en compte par les professionnels pour la discussion et la décision (Tableaux 1 et 2)

**Tableau 1: Demandes DPI\***

Maladie	Membre du couple Statut génétique Expression clinique	Histoire familiale	Argument(s) POUR le DPI	Argument(s) CONTRE le DPI	Décision Consensus Argument(s) emportant la décision
Maladie de Huntington	1 Femme Porteuse Asymptomatique	1A atteint et 1A porteur asymptomatique	A déjà eu un DPN+IMG (même indication) Particulière gravité Couple ne veut pas prendre le risque de revivre une IMG	NR	<b>Acceptation</b> <b>Oui</b> Particulière gravité Couple ne veut pas prendre le risque de revivre une IMG
	2 Homme Statut inconnu (refuse de faire le DPS) Asymptomatique	1P décédé de la maladie? (non exploré sur le plan génétique) et 1A atteint	Avis favorable du neurologue ayant suivi les ascendants	Pas de test génétiques chez les ascendants Demande de DPI refusée par un autre centre Difficulté d'interpréter les termes de la loi dans cette situation précise	<b>Acceptation DPI d'exclusion</b> <b>Non</b> Pas d'argument précisé
	3 Femme Malade NR	1P et 1A décédés de la maladie	Particulière gravité Pas de traitement existant	Femme malade Situation réellement comprise et appréhendée par le conjoint?	<b>Acceptation + recommandation consultation psy pour le conjoint</b> <b>Oui</b> Pas d'argument précisé (Finalement DPI non réalisé)
Maladie de Charcot	4 Femme Malade NR	NR	Mauvais vécu personnel de la maladie Particulière gravité Refus de l'IMG par le couple (raisons religieuses)	NR	<b>Acceptation</b> <b>Oui</b> Particulière gravité de la maladie Refus de l'IMG par le couple
	5 Femme Malade NR	1P et 2F atteints	Mauvais vécu personnel de la maladie Particulière gravité et incurabilité Histoire familiale	NR	<b>Acceptation</b> <b>Oui</b> Particulière gravité de la maladie Histoire familiale
	6 Homme Malade	1P et 2F atteints (formes peu sévères)	Couple ne souhaite "à aucun prix" transmettre la maladie	Forme familiale peu sévère	<b>Acceptation</b> <b>Oui</b> Couple ne souhaite "à aucun prix" transmettre la maladie
	7 Homme Malade NR	NR	A déjà eu un DPN+IMG (même indication) Antécédent d'IMG "très douloureux" pour le couple	NR	<b>Acceptation</b> <b>Oui</b> Antécédent d'IMG "très douloureux" pour le couple
	8 Homme Malade NR (forme légère)	NR	Autre grossesse: DPN- (même indication) Couple ne veut pas prendre le risque de transmettre la maladie	NR	<b>Acceptation</b> <b>Oui</b> Couple ne veut pas prendre le risque de transmettre la maladie
Cardiopathies	9 <b>QT long</b> Femme Malade NR (découverte après ACR >30 ans)	1P porteur asymptomatique / plusieurs morts inattendues de nourrissons et d'adultes jeunes dans les anciennes générations (sans confirmation génétique)	1er enfant porteur asymptomatique Mauvais vécu personnel (anxiogène +++)	Avis cardiologue défavorable: histoire familiale non prédictive de la gravité / prévention et TTT efficaces	<b>Acceptation</b> <b>Non</b> Mauvais vécu personnel (anxiogène +++)
	10 <b>QT long</b> Femme Malade NR (TTT médical et CI à certains sports)	1P décédé subitement <60 ans (non exploré) / 1A atteint	Avis psy: fort impact du diagnostic de la maladie sur le vie du couple (H dépressif) Vécu anxiogène de la maladie	NR	<b>Acceptation DPI</b> <b>Refus DPN/IMG (aussi demandé par le couple)</b> <b>Oui</b> Vécu anxiogène de la maladie par le couple
	11 <b>Cardiomyopathie hypertrophique</b> Femme Porteuse Asymptomatique	1P décédé <30 ans / 1F ACR <20 ans (implantation défibrillateur)	Histoire familiale lourde Risque d'une forme grave pour l'enfant (incertitude)	Avis cardio: grande variabilité de la pathologie au sein d'une même famille	<b>Acceptation</b> <b>Oui</b> Risque d'une forme grave pour l'enfant (incertitude)
Polykystose rénale AD	12 Femme Porteuse Asymptomatique	1P et 2F malades	Mutation entraînant une forme sévère Avis favorable du spécialiste	NR	<b>Acceptation</b> <b>Oui</b> Avis du spécialiste suivi
	13 Homme Malade Pas d'insuffisance rénale mais anévrisme de carotide interne il y a 10 ans	1P et 2A atteints (pas de confirmation génétique)	NR	Pas de test génétiques réalisés chez les autres membres de la famille	<b>Acceptation</b> <b>Oui</b> Pas d'argument précisé

Maladie	Membre du couple Porteur/malade	Histoire familiale	Argument(s) pour le DPN	Argument(s) contre le DPN	Décision Consensus Argument(s) emportant la décision
Prédispositions génétiques au cancer	14 Cancer gastrique héréditaire Homme Porteur Asymptomatique	1P atteint	Couple refuse le DPN et l'IMG TTT prophylactique (gastrectomie) vécu comme "mutilant"	Particulière gravité non évidente TTT prophylactique existe	Acceptation Oui Couple refuse le DPN et l'IMG TTT prophylactique vécu comme "mutilant"
	15 Cancer gastrique héréditaire Homme Porteur Asymptomatique	1P porteur asymptomatique	Couple opposé à l'IMG (raisons religieuses)	NR	Acceptation Non Couple opposé à l'IMG
	16 Polypose adénomateuse familiale Femme Malade NR	NR	Histoire familiale lourde Pénibilité du parcours médical et du vécu personnel de la maladie	Groupe 2 du rapport INCa-ABM	Acceptation Oui Pas d'argument précisé
	17 Polypose adénomateuse familiale Femme Malade NR	NR	Maladie "génante au quotidien" Sévérité de la maladie	NR	Acceptation Oui Sévérité de la maladie (confirmée par oncogénéticien présent à la réunion du CPDPN)
	18 Polypose adénomateuse familiale Femme Porteuse Asymptomatique	0	Colectomie totale prophylactique Couple refuse de transmettre la maladie Refus de l'IMG par le couple (raisons morales religieuses)	NR	Acceptation Oui Couple refuse de transmettre la maladie Refus de l'IMG par le couple
	19 Syndrome de Lynch Femme Porteuse Asymptomatique	1P et 2A atteints / 1A décédé jeune de la maladie	Histoire familiale lourde A déjà eu DPN+ IMG (autre indication / autre centre)	Moyens de prévention existent (avis de l'oncogénéticien) Incurabilité et sévérité discutables	Refus Non Avis de l'oncogénéticien suivi ("La prévention doit permettre d'éviter les complications")
	20 BRCA1 Homme Porteur Asymptomatique	1P et 1A décédés de la maladie (<60 ans) / 1F malade et 1F porteur asymptomatique	Histoire familiale lourde Maladie survenant jeune dans cette famille (vers 40 ans)	Groupe 3 du rapport INCa-ABM (Avis de oncogénéticien: prévention et TTT existent)	Refus Non Avis de l'oncogénéticien suivi
Autres	21 Creutzfeld-Jacob Femme Statut inconnu (ne souhaite pas faire le DPS) Asymptomatique	1P et 3A décédés de la maladie (entre 50 et 70 ans)	Histoire familiale lourde Incurabilité	Couple semble incertain dans sa démarche (DPI déjà accepté dans un autre centre, non réalisé)	Acceptation DPI d'exclusion Oui Pas d'argument précisé
	22 Ataxie spino-cérébelleuse Femme Statut inconnu (ne souhaite pas faire le DPS) Asymptomatique	1P malade (grabataire), 1A atteint (forme plus modérée), 1A décédé jeune (pas de test génétique)	Histoire familiale lourde	NR	Acceptation DPI d'exclusion Oui Pas d'argument précisé
	23 Neuropathie optique de Leber Femme Porteuse Asymptomatique	1F atteint (<20 ans) et 3A atteints	Détresse psychologique liée au handicap dans la famille très mal vécue par le couple	NR	Acceptation Oui Détresse psychologique liée au handicap dans la famille très mal vécue par le couple

★ Analyse de contenu des éléments mobilisés dans la discussion et la décision en CPDPN

Pour histoire familiale: P = parent / F = frère-sœur / A = grand-parent, oncle-tante, cousin-cousine, nièce-neveu  
NR = non renseigné

Tableau 2: Demandes DPN-IMG★

Maladie	Membre du couple Statut génétique Expression clinique	Histoire familiale	Argument(s) POUR le DPN	Argument(s) CONTRE le DPN	Décision Consensus Argument(s) emportant la décision
Maladie de Huntington	1 Femme Porteuse Asymptomatique	1P et 1A atteints	Pronostic létal (incurabilité) Démarches nécessaires effectuées en parallèle pour un DPI Demande d'IMG très clairement réfléchie	NR	Acceptation Oui Pronostic létal
	2 Homme Statut inconnu (ne souhaite pas faire le DPS) Asymptomatique	1P et 1A atteints	NR	DPN d'exclusion pas possible (père refuse de connaître son statut)	Refus Oui DPN d'exclusion pas possible (père refuse de connaître son statut)
	3 Homme Statut inconnu (DPS débuté mais démarches interrompues) Asymptomatique	1P atteint	Pronostic létal Transmission autosomique dominante (AD)	Grossesse en cours mais couple séparé Possible diagnostic du statut du conjoint sans son accord Femme souhaite DPN mais n'envisage pas d'IMG (raisons religieuses)	Refus Oui Raisons éthiques: possible diagnostic du statut du conjoint sans son accord / refus DPN si pas d'IMG souhaité
	4 Femme Porteuse Asymptomatique	1P et 1A atteints	Pronostic létal Autre grossesse: DPN- (même indication)	Couple souhaite savoir si le fœtus est porteur du gène mais ne souhaite pas d'IMG si DPN+	Refus Oui Problème éthique: entrave à la liberté de l'enfant de connaître ou non son statut vis-à-vis de la maladie / risque d'impact sur son développement psychologique
	5 Femme Statut inconnu Asymptomatique	1P et 1A atteints	Pronostic de la maladie (incurabilité) Couple souhaite une IMG si DPN+	NR	Acceptation Oui Couple souhaite une IMG si DPN+
	6 Femme Porteuse Asymptomatique	1P atteint	Pronostic létal A déjà eu DPN+IMG pour 2 autres grossesses	NR	Acceptation Oui Pronostic létal
	7 H Porteur Asymptomatique	NR	Pronostic létal Couple ne veut pas de DPI ("convictions personnelles")	NR	Acceptation Oui Pronostic létal
Syndrome de Marfan	8 Femme Malade NR	1P et 1A atteints (signes rhumato / pas d'atteinte cardiaque dans la famille)	En procédure de DPI / grossesse inopinée Couple très "au clair sur leur demande d'IMG" Autre grossesse: DPN-	NR	Acceptation Oui Pas d'argument précisé
	9 Femme Malade NR (en arrêt de travail à cause de sa maladie)	« Plusieurs cas dans la famille »	Vécu personnel de la maladie Pénibilité et pronostic Autre grossesse: DPN+IMG	En procédure de DPI / grossesses n°2 et actuelle spontanées (pas de prise de contraception d'où discussion éthique ++)	Acceptation Oui Vécu personnel de la maladie Pénibilité et pronostic Parcours difficile (traumatisme de l'IMG pour 2ème grossesse)
	10 Femme Malade Forme sévère	0	Avis demandé auprès du centre de référence Transmission AD Sévérité de l'atteinte de la femme	Mutation de novo Formes cliniques et début de la maladie variables	Acceptation Oui Pas d'argument précisé
	11 Homme Malade Anévrisme de aorte, ectopie du cristallin opéré, pas de signe orthopédique	1P et 2F atteints	NR	NR	Acceptation Oui Pas d'argument précisé
Maladie de Charcot	12 Femme Malade NR	0	Mauvais vécu personnel de sa maladie Patiente déterminée dans sa demande Pronostic incertain malgré forme modérée chez la femme	Forme peu sévère En attente de DPI car couple voulait éviter l'IMG / grossesse inopinée	Acceptation Oui Patiente déterminée dans sa demande Pronostic incertain malgré forme modérée chez la femme
	13 Femme Malade NR	1P (forme modérée) et 2A atteints (formes plus sévères)	Couple ne souhaite pas transmettre la maladie à ses enfants Femme se dit très marquée par le vécu de son propre P	Forme modérée à légère chez la femme	Refus Oui Très discutable éthiquement car manifestations mineures dans cette famille et chez cette patiente (forme peu handicapante)
	14 Femme Malade Difficultés motrices et musculaires	Plusieurs cas dans la famille (formes variables)	Avis favorable du généticien	NR	Acceptation Oui Pas d'argument précisé
	15 Femme Malade NR	1P décédé (cause?)	Forme clinique assez sévère Vécu douloureux de la maladie et retentissement psychologique important vis-à-vis du handicap moteur Ne veut pas transmettre la maladie à ses enfants	Formes cliniques variable au sein d'une même famille PEC améliore la qualité de vie	Acceptation Non Forme sévère Vécu difficile de la femme qui ne veut pas transmettre la maladie à ses enfants
	16 Femme Malade Forme sévère	0	Forme clinique très sévère Transmission AD Vécu très difficile de la maladie (multiples interventions chir) Femme ne supporte pas l'idée de transmettre cette maladie (désir de "casser la chaîne")	Mutation de novo	Acceptation ? Forme très sévère Vécu personnel de la maladie
	17 Femme Malade Forme légère	0	Transmission AD Expression clinique, âge d'apparition et rapidité d'évolution variables et imprévisibles	Forme de novo Forme très modérée chez la femme Couple opposé à l'IMG si DPN+(raisons religieuses)	Refus Oui Refus DPS foetal

Maladie	Membre du couple Porteur/malade	Histoire familiale	Argument(s) pour le DPN	Argument(s) contre le DPN	Décision Consensus Argument(s) emportant la décision
Myopathies	18 Myopathie facio-scapulo-humérale Homme Malade Troubles moteurs depuis l'âge de 20 ans	1P décédé précocement (non exploré)	Transmission AD avec mutations instables Caractère évolutif dégénératif de la maladie	"Ethiquement acceptable"? -> Avis autre CPDPN sollicité	Acceptation Non Pas d'argument précisé DPI devrait être privilégié selon le CPDPN
	19 Myopathie facio-scapulo-humérale Homme Porteur Asymptomatique	NR	Autre grossesse: DPN+IMG (même indication) Pronostic de la maladie (incurabilité)	NR	Acceptation Oui Pas d'argument précisé (Information DPI délivrée pour une grossesse ultérieure)
	20 Myopathie facio-scapulo-humérale Homme Malade NR	1P atteint	NR	NR	Acceptation Oui Pas d'argument précisé (Finalement DPN non réalisé par le couple)
	21 Myopathie facio-scapulo-humérale Homme Malade NR	NR	Pronostic de la maladie	Caractère récent de la découverte de la maladie (<1an)	Acceptation + recommandation suivi psy Oui Pas d'argument précisé
	22 Emery-Dreyfuss Homme Malade 1ers signes à 30 ans / pas de déficit moteur à ce jour, traité pour des troubles du RC	1F atteint (même tableau clinique), 1P décédé <60 ans (non exploré)	Transmission AD Gravité de la maladie (risque d'ACR brutal) Femme ne peut plus accéder au DPI en raison de son âge	NR	Acceptation ? Pas d'argument précisé
	23 Steinert Femme Malade Forme très modérée	Diagnostic fortuit au décours du bilan étiologique de mort inopinée de son 1er enfant (autre cause)	Variabilité de l'expression clinique Incertitude quant à l'âge de survenue de la maladie Vécu traumatisant du décès de sa fille	NR	Acceptation Oui Vécu traumatisant du décès de sa fille
	24 Becker liée à l'X Femme Porteuse Asymptomatique	NR	Pronostic A déjà eu DPN+IMG (même indication) Grossesse gémellaire avec 2 foetus porteurs	NR	Acceptation Oui Pronostic
Prédispositions génétiques au cancer	25 Cancer médullaire de la thyroïde Homme Malade CMT, phléochromocytome, hyperplasie parathyroïdienne	1P et 1A porteurs asymptomatiques	Couple en grande souffrance psychologique Ne désire pas transmettre la maladie	Avis endocrinologues adulte et pédiatrique: pathologie curable Surveillance, dépistage et PEC possibles Prédisposition	Refus Oui Avis endocrinologues suivis
	26 Syndrome de Cowden Femme Malade NR (TTT chir et suivi "très lourd")	NR	Transmission AD Pénétrance identique BRCA Suivi lourd et TTT préventif impactant la qualité de vie	Pas d'histoire familiale Référence au rapport INCa-ABM: ne semble pas relever du DPN Outils de prévention identifiés	Acceptation Non Pas d'argument précisé Avis Dr Stoppa-Lyonnet demandé: expressivité variable selon les individus / demande recevable si "solide", répétée et si le couple se sent prêt à assumer une IMG
	27 BRCA 1 Femme Actuellement en rémission	0 Maladie de novo	Gravité de la pathologie Perception très négative de la maladie par la femme	Pas d'histoire familiale Forme héréditaire de cancer à révélation tardive remplit-elle les conditions de particulière gravité retenue par la loi? Grande fragilité (avis psychologue)	Refus Oui Maladie récente influe possiblement sur la perception personnelle singulière de la maladie Absence d'histoire familiale (Autres alternatives possibles: DPI ou don d'ovocyte)
	28 Polypose adénomateuse familiale (PAF) Homme Porteur Asymptomatique	1P décédé de la maladie <50 ans	Particulière gravité Transmission AD TTT chir prophylactique Surveillance médicale rapprochée "lourde"	Couple souhaite un DPN mais refuse l'IMG	Acceptation DPN seulement si IMG envisagé si DPN+ Refus DPN seul (équivalent à un DPS fœtal / DPS interdit chez le mineur car pas de bénéfice médical direct pour l'enfant) Non Particulière gravité Transmission AD
	29 PAF Homme Malade NR (en cours de TTT)	0	Pathologie grave PEC médico-chir lourde aux conséquences fonctionnelles non négligeables Vécu personnel difficile	NR	Acceptation Oui Pas d'argument précisé
	30 PAF Homme Malade NR	NR	Confort de vie très altéré A déjà eu DPN+IMG (même indication) Vécu personnel de la maladie Couple ne souhaite pas transmettre la maladie	NR	Acceptation Oui Vécu personnel de la maladie Couple ne souhaite pas transmettre la maladie

Maladie	Membre du couple Porteur/malade	Histoire familiale	Argument(s) pour le DPN	Argument(s) contre le DPN	Décision Consensus Argument(s) emportant la décision
Cardiopathies	31 Mutation du gène de la lamine Homme Malade Troubles du RC sous TTT médical / défibrillateur à domicile	1P et 3A décédés dans le même contexte (malaise cardiaque) entre 40 et 60 ans / 3A porteurs asymptomatiques	Histoire familiale lourde Demande du couple "extrêmement réfléchi" (avis psy) Vécu difficile ("épée de Damoclès au dessus de la tête")	Révélation souvent tardive Moyens de surveillance et TTT existants Avis cardiologue traitant et spécialiste cardiopathiques familiales: défavorables au DPN pour cette indication	Acceptation Non Histoire familiale lourde Vécu anxiogène de la maladie (A noter: demande de DPN refusée par un 1er CPDPN / Demande de DPI refusée par un autre centre)
	32 Mutation du gène de la lamine Homme Malade Troubles neuro-musculaires non décrits	0	Maladie pouvant toucher plusieurs systèmes (musculaire, squelettique, nerveux entre autres)	Mutation de novo	Refus ? Pas d'argument précisé (DPN accepté secondairement par un autre CPDPN)
Autres	33 Alzheimer précoce Homme Statut inconnu (ne souhaite pas faire le DPS) Asymptomatique	1P et 2A décédés >50 ans (1ers signes à 40 ans)	Transmission AD Avis favorable du neurologue (présent à la réunion du CPDPN)	Refus DPN d'exclusion	Refus Oui Pas d'argument précisé
	34 Ataxie spino-cérébelleuse (type 6) Femme Statut inconnu Asymptomatique	1P et 3A atteints	Pronostic de la maladie (incurabilité) Histoire familiale lourde Avis psy: patiente "déterminée dans sa demande d'IMG"	Déni jusqu'à maintenant Grossesse spontanée et refus médical d'effectuer un DPS pendant la grossesse	Acceptation Oui Pronostic de la maladie Histoire familiale lourde Avis psy
	35 Paraplégie spastique familiale Femme Porteuse Asymptomatique	1P (forme sévère) et 1A atteints (forme légère)	Couple ne souhaite pas avoir d'enfant atteint Formes cliniques variées pour la même mutation dans la famille	NR	Refus ? Formes cliniques variées pour la même mutation dans la famille (CPDPN oriente le couple vers un DPI DPN/IMG accepté dans un autre CPDPN sollicité ultérieurement)
	36 Syndrome de Strumpell-Lorrain Femme Malade Diagnostic <30 ans / paraplégie spastique d'évolution rapide	NR	Transmission AD Gravité de la maladie Sévérité de l'atteinte de la patiente Avis psy	Forme clinique et âge de début des symptômes variables	Acceptation Oui Gravité de la maladie Sévérité de l'atteinte maternelle
	37 Dysplasie spondylo-épiphysaire tardive Femme Statut inconnu Asymptomatique	1P atteint (forme légère) / 1A atteint (forme plus sévère)	Pathologie récessive liée à l'X et foetus masculin donc risque de transmission de 50%	Femme vient d'être informée de la mutation (en cours de grossesse) Variabilité d'expression clinique Particulière gravité de cette pathologie?	Refus Oui Argument non précisé (DPN déjà refusé par un autre CPDPN)
	38 Atrophie optique familiale Homme Porteur Asymptomatique	1P et 1F atteints (déficience visuelle modérée) / 2A (cécité >60ans)	Transmission AD Impossibilité d'anticiper atteinte fœtale (pénétrance variable) et sa gravité Cécité possible Couple déterminé dans sa demande	NR	Acceptation Non Cécité possible Couple déterminé dans sa demande
	39 Rétinite pigmentaire Femme Porteuse Asymptomatique	1P et 2F atteints / 2A porteurs asymptomatiques	Histoire familiale Pronostic	NR	Acceptation Oui Demande légitime du fait du pronostic
	40 Choroidermie Femme Porteuse Asymptomatique	1P (forme très sévère et très handicapante) et 1A atteints (cécité à 60 ans)	Maladie liée à l'X évoluant vers la cécité complète	Rapidité d'évolution variable d'un individu à l'autre	Acceptation DPN/IMG si foetus masculin Oui Argument non précisé
	41 Syndrome des hyper IgE Homme Malade Bronchite chronique, kyste mandibulaire et abcès péritonéaux multiples	1P décédé <40 ans (pneumopathie non explorée)	Transmission AD Plusieurs systèmes touchés (dont syst immunitaire) Risque d'anévrisme vasculaire	Gravité de l'atteinte et âge d'apparition non prévisibles	Acceptation Non Argument non précisé (Avis demandé à un autre CPDPN)

★ Analyse de contenu des éléments mobilisés dans la discussion et la décision en CPDPN

● Centre 1      ● Centre 2      ● Centre 3

Pour histoire familiale: P = parent / F = frère-sœur / A = grand-parent, oncle-tante, cousin-cousine, nièce-neveu  
NR = non renseigné

#### *1.4.1. Les éléments **toujours** pris en compte*

Deux éléments apparaissent systématiquement dans l'étude des dossiers:

- **Le vécu personnel de la maladie par le parent atteint ou le couple** qui peut être en lien et influencé par différents éléments: la souffrance psychologique liée à l'histoire familiale de la maladie et à la perte (parfois répétée) d'êtres chers ; une surveillance médicale pesant sur leur vie personnelle ou professionnelle ; et des traitements prophylactiques jugés lourds voire mutilants, impactant parfois leur qualité de vie. D'autres arguments sont considérés comme encore plus forts par les professionnels et semblent à eux seuls justifier ou légitimer la demande d'un couple: le fait que le couple ait déjà un enfant porteur du gène responsable de la maladie et/ou malade ; ou si le couple a déjà vécu une IMG lors d'une précédente grossesse ; ou encore le fait que l'un des deux membres du couple demandeur soit malade.
- **La gravité de l'histoire familiale** avec certains éléments récurrents: plusieurs personnes atteintes dans la famille et surtout plusieurs personnes décédées de la maladie dans l'entourage familial proche. Ce dernier argument devient d'autant plus prégnant que les décès surviennent chez des adultes jeunes. Ainsi la gravité de l'histoire familiale est un élément de discussion qui peut être utilisé comme argument favorable au DAN si elle existe, mais aussi comme un argument contre le DAN lorsqu'il n'y a pas d'histoire familiale.

#### *1.4.2. Les éléments **jamais** pris en compte*

Selon notre recueil de données auprès des CPDPN, **les éléments du contexte socio-économique** sont des arguments qui n'ont jamais été mobilisés dans la discussion, ni pour les autorisations de DPN+IMG, ni pour celles de DPI. Ce constat a été confirmé par plusieurs professionnels, rencontrés lors de notre travail de recherche, qui affirment très clairement que cet aspect n'est pas du tout pris en compte lors des discussions. Paradoxalement, nous le constaterons ultérieurement, certains professionnels ayant répondu au questionnaire de notre troisième étude disent en tenir compte lors des discussions et décisions de certaines demandes en réunion de CPDPN



#### *1.4.3. Les éléments parfois pris en compte*

- **La variabilité de l'expression clinique** d'une maladie donnée est un argument parfois pris en compte, déterminant soit pour accepter soit pour refuser une demande. Cet élément apparaît dans huit demandes de DPN et deux de DPI.
- **Le refus du couple de transmettre le gène** ou la maladie est relevé dans cinq demandes de DPN et trois de DPI. C'est un argument qui, lorsqu'il apparaît, est souvent précisé comme argument décisionnel.
- Enfin, **certains éléments culturels, ou religieux** sont parfois pris en compte. Dans notre étude, des raisons religieuses de rejet de l'IMG par le couple sont évoquées dans quatre dossiers de demandes de DPI et un de DPN.

#### *1.4.4. L'interprétation du terme « particulière gravité »*

Les données transmises par les CPDPN soulignent que la collégialité s'appuie le plus souvent sur deux éléments:

- Le deuxième terme de la loi qui est celui de l'« **incurabilité** » **de la pathologie**: en effet, les professionnels se réfèrent plutôt au pronostic (parfois létal) et à l'incurabilité (retrouvée pour 11/64 demandes) pour éclairer la prise de décision dans des situations compliquées pour eux. L'interprétation du terme « particulière gravité » semble laisser plus de place à la subjectivité que celui d'« incurabilité » qui apparaît plus précis ;
- **Le regard du spécialiste de la maladie** ou d'une personne jugée « experte » pour cette situation: les professionnels des CPDPN sont alors très sensibles à ses arguments et lui font en général confiance pour la décision finale. C'est tout particulièrement le cas pour les prédispositions génétiques au cancer dans notre étude. Ce constat est confirmé par les professionnels rencontrés dans les centres et ceux ayant participé à l'étude 3. Certains parlent de décision « spécialiste-dépendant », et d'autres expriment franchement leur souhait de voir le spécialiste de la maladie devenir le principal décisionnaire, le jugeant plus légitime qu'eux pour prendre une décision dans ces situations singulières.

#### *1.4.5. Une certaine « variabilité » des décisions*

Enfin, nous avons constaté une certaine variabilité des décisions rendues pour une même pathologie:

- **Des décisions différentes sont parfois rendues à une même femme ou un même couple par plusieurs centres**, sollicités l'un après l'autre: trois demandes de DPN et une demande de DPI ont été acceptées alors qu'elles avaient été refusées dans un premier temps par un autre centre (Tableau 2 - cas 31, 32 et 35 / Tableau 1 - cas 2).
- **Des décisions différentes sont parfois rendues au sein d'un même CPDPN pour des demandes concernant une même pathologie** et des situations qui semblent assez similaires. Nous citerons quelques exemples concernant des demandes de DPN rapportées dans notre étude:
  - Deux demandes de DPN concernant des formes familiales de cancer (Tableau 2 - cas 26 et 27) donnent lieu à des décisions opposées. Certes, nous sommes bien conscients que chaque situation est singulière, mais en comparant les informations à notre disposition, nous pouvons constater qu'aucune de ces femmes n'a d'histoire familiale. Toutes les deux rapportent un vécu éprouvant de la maladie, et pour les professionnels, le même doute quant à la « particulière gravité » est évoqué dans la discussion lors de la réunion pluridisciplinaire. Néanmoins, la demande de l'une va être acceptée par un CPDPN alors que l'autre se verra opposer un refus par un autre centre.
  - Deux demandes concernant la maladie de Charcot (Tableau 2 - cas 12 et 13) n'ont pas le même dénouement: alors que ces deux femmes présentent une forme peu sévère de la maladie, l'une, ayant une histoire familiale, verra sa demande refusée. L'autre, sans histoire familiale, mais « déterminée dans sa demande » aura une réponse positive. Ces deux cas ont pourtant été rapportés par le même CPDPN.
- **Enfin, la demande d'un couple a amené un CPDPN à accepter un DPI, et dans le même temps à refuser un DPN pour la même pathologie** (Tableau 1 - cas 10). Le vécu anxigène de la maladie est précisé comme argument décisionnel justifiant l'acceptation du DPI, mais le fait que le DPN ait été refusé n'est pas argumenté.

## 2. Enquête par questionnaire auprès des personnes concernées par une MGRT

280 personnes ont participé à cette étude.

Les données sont exprimées en chiffres et pourcentages.

### 2.1. Situation personnelle et familiale par rapport à la maladie

#### *2.1.1. Descriptif de la population*

- **Présentation des participants**

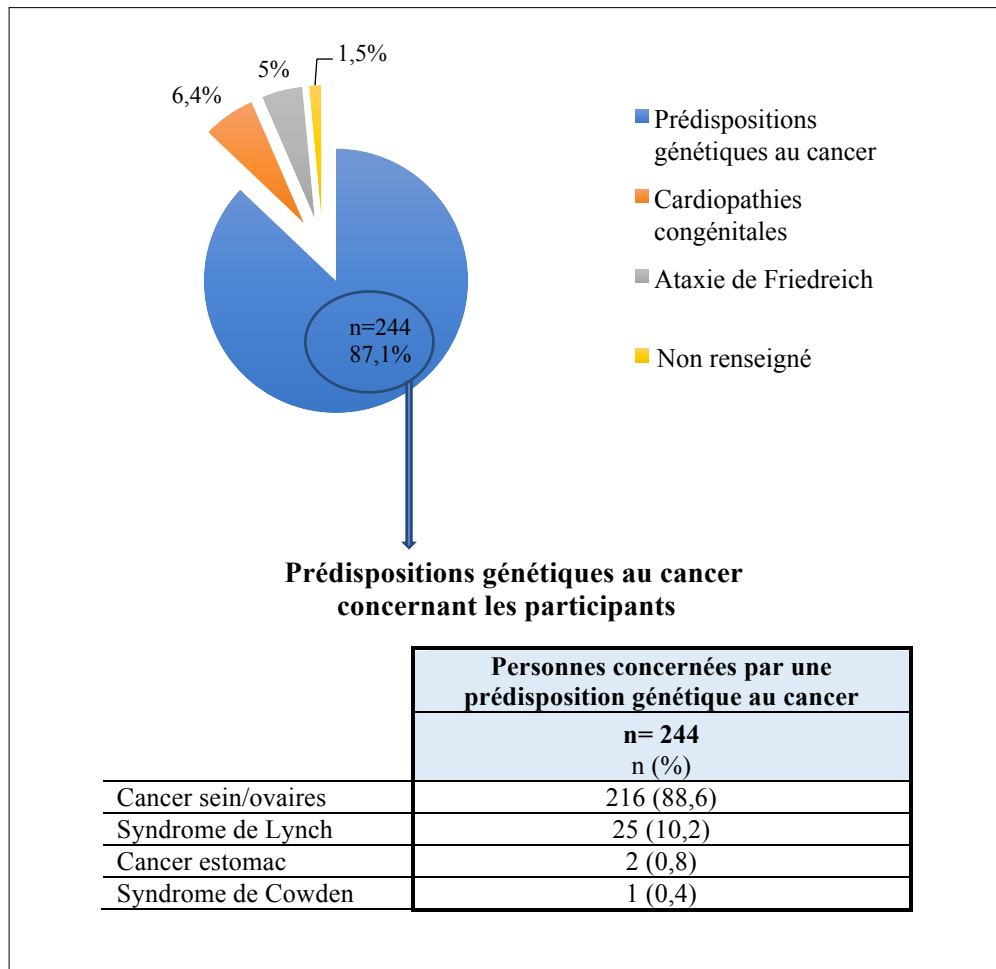
Le tableau 3 ci-dessous présente les participants à notre étude. Ces derniers sont très majoritairement des femmes (91,2%). L'âge moyen est de 41,4 ans avec des extrêmes allant de 18 à 71 ans et une médiane à 39,5 ans. La grande majorité des participants (soit 79,7%) ont un niveau d'études supérieur.

**Tableau 3: Présentation des participants**

		<b>Total</b> n=280 (%)
<b>Sexe</b>	- Femmes	255 (91,1)
<b>Age</b>	- < 20 ans	1 (0,4)
	- 20-29 ans	31 (11,1)
	- 30-39 ans	102 (36,4)
	- 40-49 ans	77 (27,5)
	- 50-59 ans	40 (14,3)
	- 60-69 ans	15 (5,3)
	- ≥ 70 ans	2 (0,7)
	- Non renseigné	12 (4,3)
<b>Niveau d'étude</b>	- Aucun diplôme	3 (1,1)
	- Brevet des collèges	2 (0,8)
	- CAP, BEP	13 (4,6)
	- Baccalauréat	39 (13,9)
	- Supérieur court	104 (37,1)
	- Supérieur long	119 (42,5)
<b>Situation maritale</b>	- Marié(e) ou PACSé(e) ou vivant maritalement	229 (81,8)
	- Célibataire	30 (10,7)
	- Divorcé(e)	19 (6,8)
	- Veuf (ve)	2 (0,7)

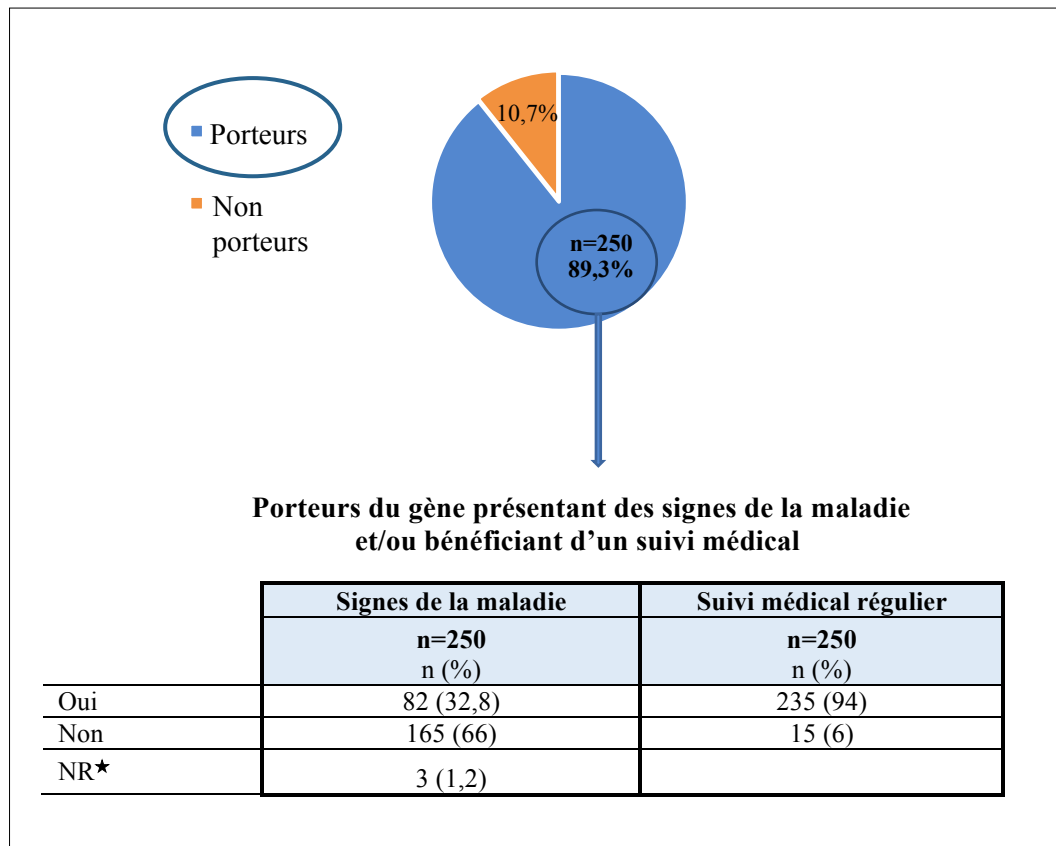
- **Situation des participants par rapport à la maladie**

**Figure 3: Maladies génétiques à révélation tardive concernant les participants (n=280)**



Parmi les personnes ayant participé à l'étude, 85,7% (240/280) déclarent connaître précisément la mutation génétique responsable de la maladie les concernant.

**Figure 4: Situation des participants par rapport à la maladie (n=280)**



★ NR : non renseigné

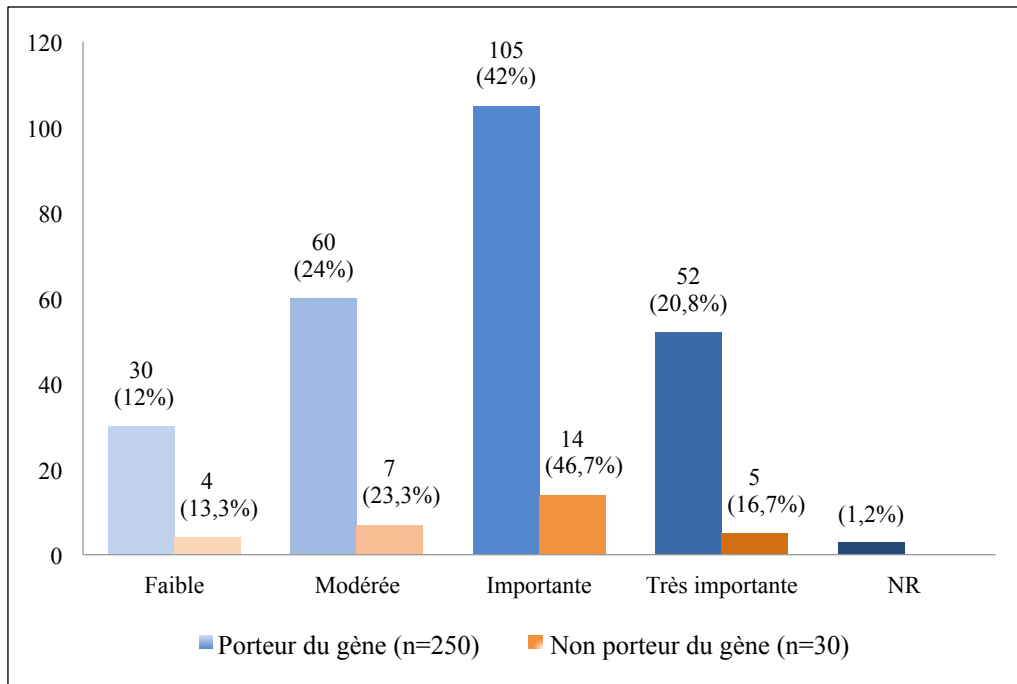
La figure 4 montre que 89,3% (250/280) des personnes participant à notre étude sont porteuses du gène responsable de la maladie. Les autres ne sont pas porteurs: ils sont conjoints ou parents d'une personne porteuse du gène.

Nous pouvons voir que parmi les répondants porteurs du gène responsable de la maladie:

- 66% d'entre eux sont asymptomatiques alors que 32,8% (82/250) présentent des signes de la maladie ;
- 94% bénéficient d'un suivi médical régulier (consultations médicales, examens biologiques et radiologiques confondus). Parmi eux, 37,4% (88/235) sont suivis une fois par an ou moins, et 62,6% (147/235) sont suivis au moins deux fois par an.

Les personnes qui ont un suivi médical au moins biennuel le qualifient de « *rapproché* », « *lourd* » ou « *conséquent* ». L'âge moyen du début du suivi est de 34,3 ans avec des extrêmes allant de 0 à 60 ans et une médiane à 30 ans, toutes pathologies confondues.

**Figure 5: Jugement de la gravité de leur situation personnelle, évaluée par les participants, selon qu'ils soient ou non porteurs du gène**



★ NR : non renseigné

Sur la figure 5, nous pouvons voir que 62,8% (176/280) des participants jugent la gravité de leur situation personnelle concernant leur maladie importante ou très importante, alors que 36% (101/280) la jugent faible ou modérée. Trois participants (1,2%) n'ont pas répondu à cette question.

Le fait d'être porteur ou non du gène ne semble pas influencer les participants de notre étude quant au jugement de leur situation personnelle par rapport à la maladie les concernant.

### *2.1.2. Situation familiale par rapport à la maladie*

Parmi les personnes interrogées, 77,1% (216/280) ont eu un ou plusieurs enfants (au maximum quatre). Cela représente en tout 399 enfants dont l'âge moyen est de 14,5 ans avec des extrêmes allant de 2 mois à 49 ans et un âge médian à 24,5 ans. Leur situation par rapport à la maladie est présentée dans le tableau 4 ci-dessous.

**Tableau 4: Situation des enfants par rapport à la maladie**

	Porteurs du gène	Ayant déjà eu des signes de la maladie
	n=399 n (%)	n=399 n (%)
Oui	63 (15,8)	43 (10,8)
Non	50 (12,5)	247 (61,9)
Ne sait pas	286 (71,7)	
NR*		109 (27,3)

\* NR : non renseigné

Le statut génétique des enfants n'est pas connu des parents pour 71,7% d'entre eux (286/399). 15,8% des enfants (63/399) sont porteurs du gène responsable de la maladie. La majorité des enfants, soit 61,9% (247/399), n'a pas présenté de signes de la maladie à ce jour alors que 10,8% d'entre eux (43/399) ont déjà eu des symptômes de la maladie ; parmi eux, 8 sont décédés des suites de la maladie. Notons que cette question n'a pas été renseignée pour 109 enfants (soient 27,3%).

Parmi les 216 participants ayant des enfants, 18 d'entre eux (8,3%) ont plusieurs enfants porteurs du gène (Tableau 5A). Par ailleurs, 36 participants parents ont au moins un enfant ayant déjà présenté des signes de la maladie dont 7 en ont deux (Tableau 5B).

**Tableau 5A: Nombre de participants ayant un ou des enfants porteurs du gène**

	n=216	%
Nombre de participants parents ayant un(des) enfant(s) soit non porteur du gène soit dont le statut est inconnu	173	80,1
Nombre de participants parents avec 1 enfant porteur du gène	25	11,6
Nombre de participants parents avec 2 enfants porteurs du gène	16	7,4
Nombre de participants parents avec 3 enfants porteurs du gène	2	0,9

**Tableau 5B: Nombre de participants ayant un ou des enfants ayant déjà présenté des signes de la maladie**

	n=216	%
Nombre de participants parents n'ayant aucun enfant malade	180	83,4
Nombre de participants parents avec 1 enfant malade	29	13,4
Nombre de participants parents avec 2 enfants malades	7	3,2



Les participants sont 73,6% (206/280) à déclarer avoir déjà perdu au moins un proche des suites de la maladie.

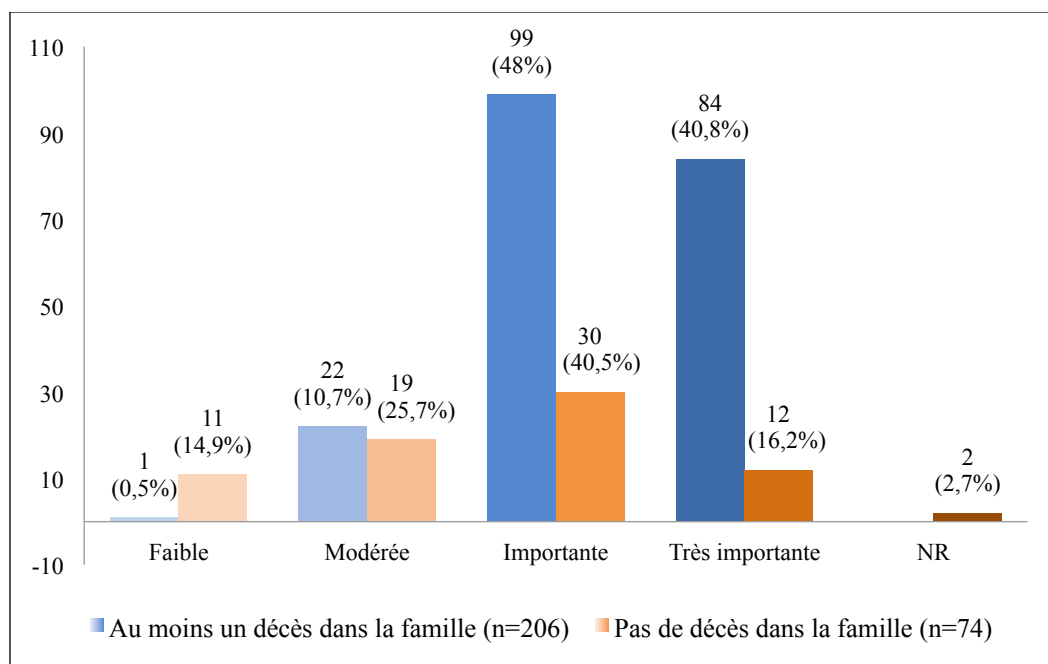
**Tableau 6: Qui sont les proches décédés dans l'entourage des participants?\***

Proches décédés	n=206	%
Enfant	9	3,2
Frère(s)/Sœur(s)	31	11,1
Parent(s)	101	36,1
Grand(s)-Parent(s)	108	38,6
Oncle(s)/Tante(s)	117	41,8
Neveu(x)/Nièce(s)/Cousin(e)(s)	8	2,6

\* Nombre de participants supérieur à 206 car les participants peuvent avoir perdu plusieurs proches

Le tableau 6 montre quels proches des participants sont décédés et par-là le poids de l'histoire familiale de ces maladies: on note entre autre que 9 participants ont perdu un enfant des suites de la maladie et que 65,5% d'entre eux (135/206) ont perdu plusieurs personnes dans leur entourage familial proche (jusqu'à 13 personnes pour un même participant).

**Figure 6: Jugement de la gravité de leur situation familiale, évaluée par les participants en fonction de la survenue ou non de décès dans la famille**



\* NR : non renseigné

De manière générale, 80,7% (225/280) des participants jugent la gravité de leur situation familiale importante ou très importante. Ce jugement ne semble pas influencé par le fait d'avoir un enfant malade: en effet, 88,4% des personnes ayant un (des) enfant(s) malade(s) et 79,3% des personnes n'ayant pas d'enfant malade jugent la gravité de leur situation familiale importante ou très importante. Par contre, les décès de proches des suites de la maladie impactent clairement le jugement des participants quant à la gravité de leur situation familiale (88,8% des personnes ayant perdu un (des) proches jugent leur situation familiale importante ou très importante contre 56,7% pour ceux qui ne déplorent pas de décès dans leur famille).

On peut également noter que les personnes ayant un (des) enfant(s) malade(s) sont seulement 11,6% à juger la gravité de leur situation familiale faible ou modérée contre 20,2% pour les participants n'ayant pas d'enfant(s) malade(s).

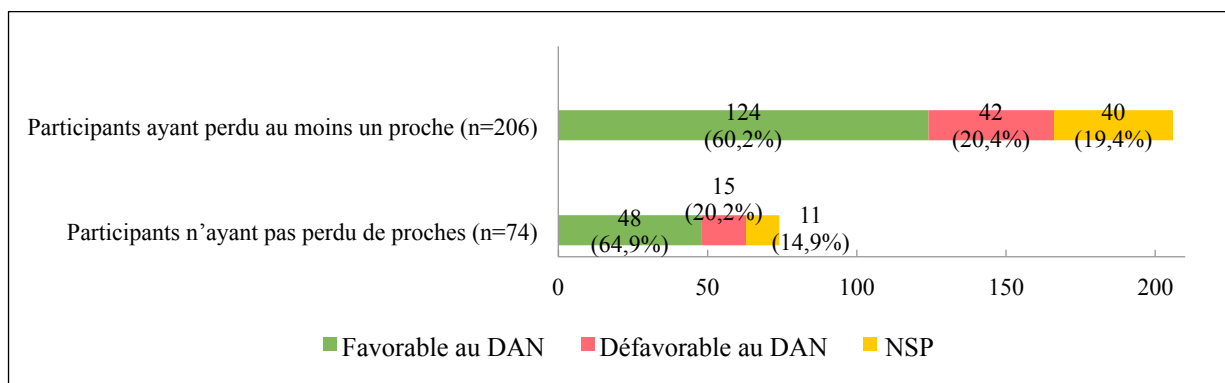
**L'ensemble de ces éléments montre que la population interrogée est bien ciblée dans la mesure où elle est clairement concernée par la problématique de la thèse sur la question du projet parental, sur la pénibilité de la maladie et de son vécu, beaucoup ayant été confrontés au décès de proches. De manière générale, les participants à notre étude jugent que leur situation familiale est impactée de manière plus importante que leur situation personnelle par la maladie. La figure 6 nous indique de manière attendue que les personnes qui ont perdu au moins un proche de leur famille jugent la gravité de leur situation familiale plus importante ou très importante que les autres.**

## 2.2. Point de vue des participants sur le diagnostic anténatal

### *2.2.1. Point de vue général sur le DAN dans le cadre de leur maladie*

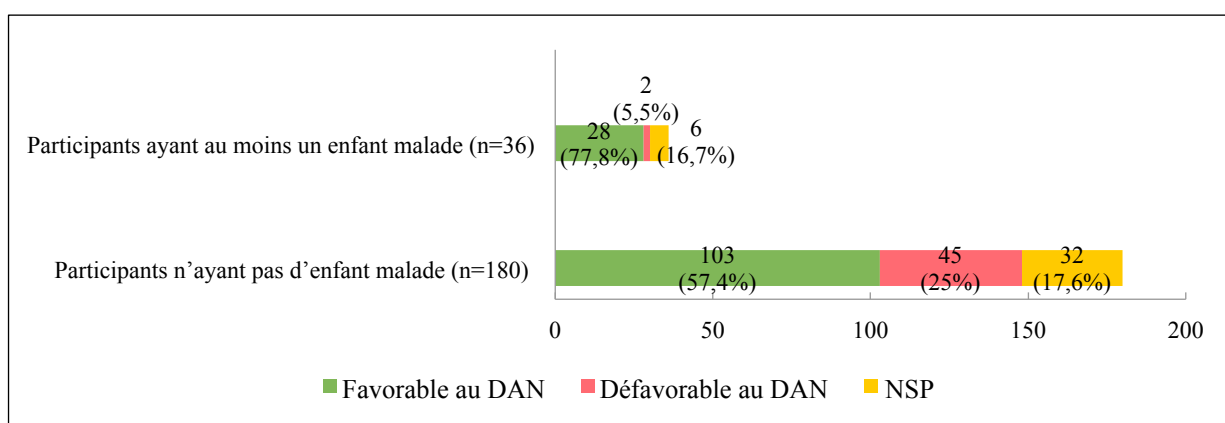
Si **60% des personnes interrogées (168/280) sont favorables en général à une démarche de diagnostic anténatal pour la pathologie les concernant**, il est à noter que 20,4% d'entre elles (57/280) y sont opposées et que 18,2% (51/280) n'ont pas d'opinion sur la question. Quatre personnes n'ont pas exprimé leur opinion sur ce sujet.

**Figure 7A: Point de vue des participants sur le recours au DAN en général pour la pathologie les concernant, en fonction de leur histoire familiale (survenue de décès dans la famille)**



★ NSP : ne sait pas

**Figure 7B: Point de vue des participants parents sur le recours au DAN en général pour la pathologie les concernant, selon s'ils ont ou non un enfant malade**



★ NSP : ne sait pas

Si l'histoire familiale de la maladie (et notamment le(s) décès survenu(s) dans la famille des suites de la maladie) ne semble pas influencer l'avis des participants (Figure 7A), nous constatons que le fait d'avoir au moins un enfant malade semble influencer l'avis des participants sur le recours au DAN en général pour la pathologie les concernant (Figure 7B).

**Tableau 7A: Ressenti des participants sur le recours au DAN pour leur pathologie**

	<b>Angoissant n=280</b>	<b>Rassurant n=280</b>
	n (%)	n (%)
Pas du tout	36 (12,9)	47 (16,8)
Modérément	111 (39,6)	94 (33,6)
Fortement	109 (38,9)	111 (39,6)
NR★	24 (8,6)	28 (10)

★ NR : non renseigné

**Tableau 7B: Ressenti sur le recours au DAN pour leur pathologie des répondants favorables au DAN en général (n=168)**

	<b>Angoissant</b>	<b>Rassurant</b>
	n (%)	n (%)
Pas du tout	27 (16,1)	12 (7,1)
Modérément	81 (48,2)	50 (29,8)
Fortement	45 (26,8)	97 (57,7)
NR★	15 (8,9)	9 (5,4)

★ NR : non renseigné

**Tableau 7C: Ressenti sur le recours au DAN pour leur pathologie des répondants défavorables au DAN en général (n=57)**

	<b>Angoissant</b>	<b>Rassurant</b>
	n (%)	n (%)
Pas du tout	5 (8,8)	30 (52,6)
Modérément	13 (22,8)	20 (35,1)
Fortement	37 (64,9)	1 (1,8)
NR★	2 (3,5)	6 (10,5)

★ NR : non renseigné

On constate que le ressenti du recours au diagnostic anténatal est tout aussi rassurant qu'il est angoissant en général (Tableau 7A). Cependant, on constate qu'il est beaucoup plus fortement angoissant pour les répondants défavorables au DAN, et qu'il est beaucoup plus rassurant pour les participants qui sont favorables au recours au DAN pour leur pathologie (Tableaux 7B et 7C).

### *2.2.2. Point de vue en fonction du projet parental et du fait d'être ou non déjà parent*

- **Personnes avec un projet parental à venir**

Dans notre étude, 30,7% (86/280) des participants déclarent avoir un projet parental à venir. Pour leurs projets parentaux, seuls 22,1% des participants envisagent une démarche de diagnostic prénatal et 25,6% d'entre eux souhaitent recourir au diagnostic préimplantatoire (Tableau 8A). Notons cependant qu'environ un tiers des personnes n'a pas d'avis tranché sur la question. Le recours au DPI ou au DPN ne s'impose donc pas comme une évidence ou

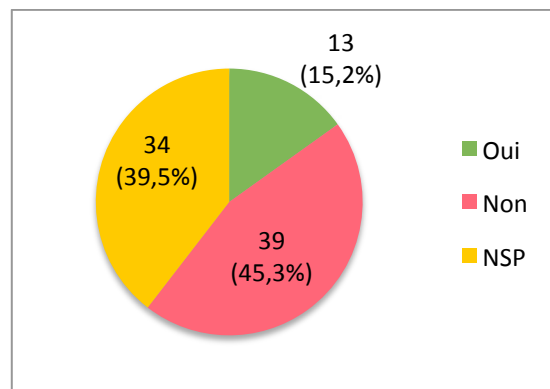
un besoin pour une majorité. Parmi les personnes favorables au DAN, elles semblent plutôt en faveur du DPI que du DPN.

**Tableau 8A: Avis sur le recours au DAN des participants ayant un projet parental**

	Auriez-vous recours au DPN ? n=86	Auriez-vous recours au DPI ? n=86
	n (%)	n (%)
Oui	19 (22,1)	22 (25,6)
non	43 (50)	36 (41,9)
NSP*	24 (27,9)	28 (32,5)

\* NSP : ne sait pas

**Figure 8: IMG envisagée suite à un DPN défavorable par tous les participants ayant un projet parental (n=86)**



\* NSP : ne sait pas

**Tableau 8B: Arguments pour ou contre le diagnostic anténatal des personnes ayant un projet parental\***

CONTRE le recours au DAN	POUR le recours au DAN
<p><b>Raisons éthiques et morales:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Refus de l'IMG ++</li> <li>- <b>Caractère sacré de la vie:</b> « <i>Laisser faire la nature</i> » / Dérive vers une « <i>sélection</i> » / Droit de vie pour les enfants malades</li> </ul>	<p><b>Refus de transmettre le gène (la maladie) à l'enfant:</b> « <i>Fardeau</i> » / « <i>Epée de Damoclès</i> » / « <i>impensable d'imposer cette maladie à un enfant</i> »</p>
<p><b>Progrès futurs de la médecine / Perspectives de guérison de ces maladie dans un futur proche</b></p>	<p><b>Histoire familiale:</b> volonté de ne pas prolonger la souffrance liée à la perte d'êtres chers des suites de cette maladie / « <i>Malédiction</i> »</p>
<p><b>Particularités de la maladie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Révélation tardive (à l'âge adulte) de la maladie</li> <li>- Prédiposition ≠ maladie</li> </ul>	<p><b>Accès au DAN pour connaître le profil génétique de l'enfant sans volonté de recours à l'IMG / Volonté de « <i>savoir pour prévenir</i> » sans attendre la majorité de l'enfant</b></p>
<p><b>Complexité de la prise en charge et du parcours du DAN:</b> côté « technique » angoissant / « <i>Je crains que cela réduise beaucoup mes chances d'avoir un enfant</i> » / FIV contre-indiquée dans certains cas (cancer du sein) / Incertitude et difficulté d'obtenir l'accord du CPDPN</p>	

\*Analyse de contenu des réponses des questions ouvertes accompagnant le questionnaire

Les personnes ayant un projet parental qui sont contre le recours au DAN le sont le plus souvent parce qu'elles sont opposées à l'interruption de grossesse en général ou dans le cas de leur pathologie en particulier. L'espoir en des progrès futurs de la médecine et les raisons éthiques et morales sont également des arguments récurrents. Enfin, viennent d'autres arguments comme le fait que leur maladie soit à révélation tardive (à l'âge adulte) et incertaine (en effet, dans le cas du cancer, être porteur du gène ne signifie pas que la personne sera malade mais qu'elle est prédisposée à l'être), ainsi que la « *lourdeur* » du parcours médical (côté technique, médicalisation de la conception et de la grossesse) et « *l'incertitude d'y avoir droit* ».

Les personnes ayant un projet parental qui sont favorables au recours au DAN avancent principalement deux arguments. Le premier est le refus de transmettre le gène (et donc

possiblement la maladie) à leur enfant. Ces personnes décrivent toutes une grande souffrance liée à cette maladie qu'ils décrivent comme « *un fardeau* », « *une malédiction* » anxiogène au quotidien: le terme « *épée de Damoclès* » revient très souvent dans les discours.

Enfin, un certain nombre de parents ou de futurs parents disent souhaiter recourir au DPN pour connaître le statut génétique de l'enfant sans attendre ses 18 ans: ainsi sur 19 personnes ayant un projet parental et favorables au recours au DPN (Tableau 8A), seules 5 sont favorables à la réalisation d'une IMG en cas de DPN défavorable. Parmi les autres, 8 n'y sont pas favorables mais souhaiteraient néanmoins un DPN pour connaître le statut de leur enfant.

Dans la situation d'une grossesse spontanée avec un DPN défavorable (fœtus porteur du gène responsable de la maladie), seuls 13/86 répondants auraient recours à une interruption de grossesse (Figure 8). D'un point de vue qualitatif, les arguments évoqués pour le recours à l'IMG sont le refus de transmettre la maladie et le désir de « *mettre un terme à l'histoire familiale de la maladie* » ainsi que la crainte que leur enfant subisse une discrimination (« *je refuse de mettre au monde un enfant qui sera exclu: refus de prêt bancaires, majoration ou refus d'assurance pour acheter un bien immobilier / difficultés à l'embauche...Je sais de quoi je parle!* »).

Les participants se déclarant défavorables à l'IMG (39/86) le sont principalement pour des raisons éthiques et morales: beaucoup parlent d'« *eugénisme* », ils refusent « *la sélection des embryons* » et se posent des questions sur le sens de la vie (« *je ne serais pas là si mes parents avaient fait ce choix* »). Un autre argument qui est récurrent est celui de l'incertitude en lien avec les prédispositions génétiques au cancer (pénétrance, âge tardif de révélation...). Enfin, certains témoignent de leur espoir en la médecine et espèrent des progrès futurs dont pourront bénéficier leurs enfants. Notons que 34 personnes ne se prononcent pas sur le sujet du recours à l'IMG.

Enfin, il nous a semblé intéressant de comparer et confronter les opinions des personnes ayant un projet parental selon qu'ils n'avaient pas encore d'enfant ou s'ils étaient déjà parents. Ces différences sont exposées en Annexe 3. Globalement, les personnes étant déjà parents sont moins favorables au recours au DAN et elles sont moins nombreuses à ne pas avoir d'opinion sur ces sujets. La différence notable concerne le recours au DPI, technique pour laquelle les participants étant déjà parent se déclarent plus défavorables que ceux n'ayant pas encore d'enfant.

- **Personnes ayant déjà un (des) enfant(s)**

216 participants ont déjà eu au moins un enfant.

Que les techniques de diagnostic anténatal aient ou non existé au moment de la naissance de leur(s) enfant(s), les personnes étant déjà parents n'ont ou n'auraient majoritairement pas envisagé de recourir au DPN (45,8%) ni au DPI (53,2%). Néanmoins, la proportion de ceux qui auraient envisagé d'y avoir recours est de 43,5% pour le DPN et 37,1% pour le DPI. Notons qu'environ 10% des personnes interrogées n'ont pas répondu à cette question (Tableau 9A).

**Tableau 9A: Avis sur le recours au DPN /DPI des participants ayant déjà un (des) enfant(s)**

	<b>Avez-vous ou auriez-vous eu recours au DPN? n=216</b>	<b>Avez-vous et auriez-vous eu recours au DPI ? n=216</b>
	n (%)	n (%)
Oui	94 (43,5)	80 (37,1)
Non	99 (45,8)	115 (53,2)
NR★	23 (10,7)	21 (9,7)

★ NR : non renseigné

Les arguments avancés pour ou contre le recours au diagnostic anténatal par les participants ayant déjà un (des) enfant(s) sont exposés dans le tableau 9B qui suit.



**Tableau 9B: Arguments pour ou contre le DAN des personnes ayant déjà un (des) enfant(s)\***

CONTRE le recours au DAN	POUR le recours au DAN
<p><b>Raisons éthiques et morales:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- IMG: « <i>C'est un vrai dilemme éthique! Ce n'est pas possible de prendre une telle décision</i> » / Avoir recours à l'IMG est « <i>moralement inacceptable pour moi</i> » / Choix terrible pour des parents (séquelles psychologiques, culpabilité): « <i>Je ne me sens pas capable d'avorter, quel que soit le motif</i> » / « <i>Je crois que j'aurais regretté toute ma vie d'avoir pris la responsabilité de risquer de concevoir un enfant et de le supprimer avant qu'il naisse</i> »</li> <li>- Refus du handicap dans la société / Volonté d'avoir « l'enfant parfait »</li> <li>- « <i>C'est de l'eugénisme!</i> » / « <i>DPI = sélection</i> » / « <i>Je trouve inconcevable de vouloir éliminer des personnes ayant des caractéristiques précises tout comme on le fait déjà pour les trisomiques !!!!!</i> »</li> </ul>	<p><b>Refus de transmettre le gène (la maladie) à l'enfant:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Peur pour l'enfant de lui « <i>imposer angoisse et souffrances</i> » / « <i>Epée de Damoclès au-dessus de la tête toute sa vie</i> » / « <i>Maximiser la qualité de vie de l'enfant</i> »</li> <li>- Culpabilité: « <i>Quel cadeau de naissance!</i> » / « <i>Donner le cancer en héritage m'est intolérable</i> » / « <i>Difficile d'assumer d'avoir transmis ma mutation qui met en péril la vie de mon enfant</i> » / « <i>Je me trouve égoïste d'avoir fait des enfants alors que j'ai le gène</i> »</li> <li>- Volonté de « <i>stopper la transmission</i> » / Avoir le choix: « <i>Je ne connaissais pas mon altération génétique, mais si je l'avais su j'aurais tout fait pour ne pas transmettre le gène défectueux à mes enfants</i> »</li> </ul>
<p><b>Progrès futurs de la médecine</b> / Perspectives de guérison de ces maladie dans un futur proche / « <i>On peut espérer que d'ici l'âge du risque de cancer du sein pour l'enfant une "solution" soit trouvée</i> »</p>	<p><b>Histoire familiale:</b> souffrance liée à la perte d'êtres chers des suites de cette maladie / « <i>Malédiction</i> »</p>
<p><b>Particularités de la maladie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Révélation tardive (à l'âge adulte) de la maladie: « <i>pronostic vital pas en jeu à la naissance</i> »</li> <li>- <b>Prédisposition</b> ≠ maladie notamment pour le cancer / <b>Existence de moyens de surveillance et de traitement</b></li> </ul>	<p><b>Le fait de ne pas savoir:</b> « <i>Angoissant d'attendre la majorité de l'enfant pour faire le test et savoir</i> » / « <i>Le souci de ne faire le dépistage génétique à mon enfant qu'à sa majorité me pose un problème de conscience</i> »</p>
<p><b>Refus d'un projet parental « trop médicalisé »</b> / Le recours à ces techniques est <b>angoissant</b> / Traumatisme engendré par l'IMG</p>	

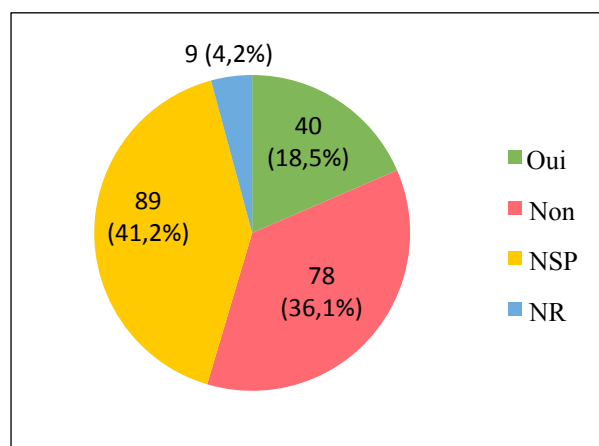
\* Analyse de contenu des réponses des questions ouvertes accompagnant le questionnaire

Parmi les personnes répondant ne pas avoir envisagé de recourir au diagnostic anténatal lors de la naissance de leur(s) enfant(s), nombreuses sont celles qui précisent qu'elles n'étaient pas encore au courant de leur mutation à ce moment de leur vie. Pour les autres, les principaux arguments le plus fréquemment avancés sont sensiblement les mêmes que ceux des personnes ayant un projet parental (Tableau 8B):

- Contre le recours au DAN: **les raisons éthiques et morales** sont le plus fréquemment citées (et notamment le refus de l'IMG et le refus de pratiques assimilées à l'eugénisme), **l'espoir en les progrès futurs de la médecine, les particularités de leur maladie** (révélation tardive et prédisposition pour les cancers), et enfin **le côté angoissant de la médicalisation de la procréation**.
- Pour le recours au DAN: **le refus de transmettre le gène** (ou la maladie) à leur enfant et **la volonté de mettre fin à une histoire familiale « ponctuée de souffrances physiques ressenties dans sa propre chaire et de souffrances psychiques liées à la disparition d'êtres chers du fait de cette maladie »** sont deux arguments unanimement avancés.

Notons que là encore, plusieurs personnes (toutes concernées par une prédisposition génétique au cancer) ont ou auraient souhaité recourir au DPN non pas pour demander une IMG s'il était positif mais afin de « savoir » ce qu'il en est pour son propre enfant et présentant « le fait de ne pas savoir » comme très angoissant.

**Figure 9: IMG envisagée suite à un éventuel DPN défavorable par les personnes ayant déjà un (des) enfant(s) (n=216)**



★ NSP : ne sait pas

★ NR : non renseigné

Concernant le fait d'envisager une interruption de grossesse suite à un DPN défavorable, les personnes étant déjà parents ne savent pas répondre dans 41,2% des cas (89/216), et 36,1% (78/216) y sont opposées. Seuls 18,5% d'entre elles (40/216) ont ou auraient envisagé une IMG (Figure 9).

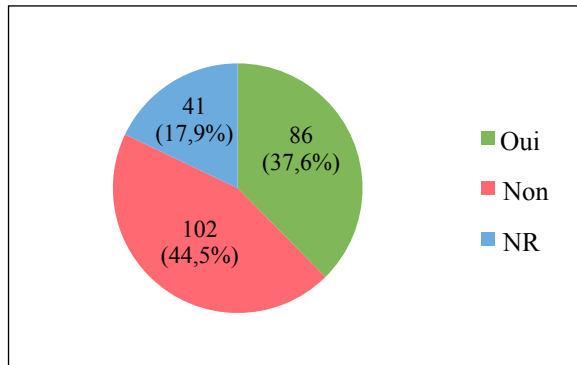
D'un point de vue qualitatif, les principaux arguments justifiant leur choix pour ou contre le recours à l'IMG sont sensiblement les mêmes que ceux justifiant leur avis sur le recours au DAN (Tableau 9B):

- Contre le recours à l'IMG: **le caractère traumatisant** de l'IMG (« *difficile à vivre psychologiquement* ») et **la culpabilité** (« *vivre avec le regret d'avoir pris une telle décision* »). Des répondants argumentent également sur le fait qu'« *être porteur n'empêche pas de vivre* » et s'interrogent : « *et si ma mère avait fait ce choix?* » Enfin, l'existence de traitements et l'espoir en de futurs progrès de la médecine sont aussi des arguments avancés ;
- Pour le recours à l'IMG: **le refus de transmettre la maladie, le poids de l'histoire familiale** et « *le côté angoissant de la maladie qui est toujours là: j'y pense tout le temps!* » Un autre argument apparaît cependant: il s'agit du **caractère « violent », « mutilant » de certains traitements prophylactiques ou curatifs** qui « *impactent la qualité de vie tout autant que la maladie* ».

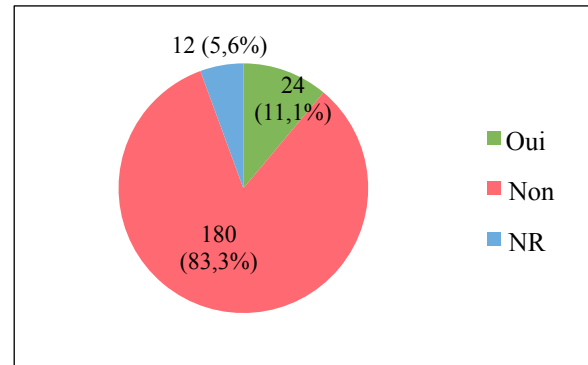
**En conclusion, il convient de souligner un paradoxe: alors que 60% des personnes participants à l'étude semblent globalement favorables au DAN pour la maladie les concernant, seuls 22,1% des personnes ayant un projet parental souhaiteraient recourir au DPN et 25,6% souhaiteraient recourir au DPI pour leur future grossesse (Tableau 8A). La majorité des personnes étant déjà parent n'ont ou n'auraient pas non plus envisagé d'y recourir personnellement lors de la naissance de leur(s) enfant(s) (Tableau 9A). De plus, le recours au DPN est un choix auquel peu adhèrent du fait notamment du rejet de l'IMG (Tableau 8B et 9B).**

### 2.3. Information et discussion sur le DAN au sein des familles

**Figure 10A: Discussion au sein des couples pour les participants vivant maritalement (n=229)**



**Figure 10B: Sujet du recours au DAN abordé par les parents avec leur(s) enfant(s) (n=216)**



★ NR : non renseigné

Parmi les 37,6% de répondants (86/229) qui ont abordé le sujet du DAN au sein de leur couple, 74 sont du même avis que leur conjoint(e) et 12 sont en désaccord.

Concernant les personnes qui n'ont jamais abordé le sujet avec leur conjoint (44,5%), leurs explications sont diverses:

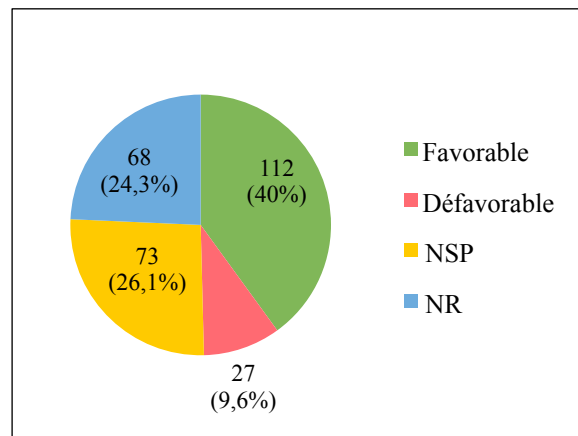
- elles sont aujourd'hui séparées de leur conjoint, père ou mère de leur(s) enfant(s) ;
- le diagnostic anténatal n'existait pas au moment de la naissance de leur(s) enfant(s) ;
- ce sujet est difficile à aborder avec une personne qui n'est pas malade ;
- elles n'étaient pas au courant de la possibilité de recourir à ces techniques pour la maladie les concernant.

Les répondants ayant déjà un (des) enfant(s) sont 83,3% à n'avoir jamais abordé le sujet du recours au diagnostic anténatal avec ces derniers. La raison la plus fréquemment invoquée est que les enfants sont trop jeunes pour aborder ce sujet. D'autres raisons nous ont été confiées:

- les enfants ne sont pas au courant de la mutation génétique concernant leurs parents ou leur famille ;
- les enfants ne sont pas porteurs ;
- les enfants sont déjà adultes mais n'ont pas encore fait le test génétique (les parents souhaitent alors attendre le résultat et discuteront de ce sujet uniquement si leur enfant est porteur) ;

- les enfants sont de jeunes adultes mais n'ont pas encore de relation stable ou de projet parental ;
- le sujet est trop chargé en émotion, trop difficile à aborder avec ses propres enfants ;
- des convictions personnelles des parents, notamment le caractère sacré de la vie et des raisons éthiques et morales ;
- la méconnaissance de la possibilité de recourir à ces techniques pour leur maladie ;
- et « l'opposition de leur médecin » à ces techniques pour leur maladie.

**Figure 11: Souhait des participants quant au recours au DAN de leurs enfants (ou futurs enfants) pour leur propre projet parental (n=280)**



★ NSP : ne sait pas  
 ★ NR : non renseigné

Dans notre étude, 40% des participants seraient favorables à ce que leur(s) enfant(s) ai(en)t recours à ces techniques pour leur propre projet parental. Tous les parents qui répondent oui à cette question se sont également déclarés favorables en général au recours au DAN pour la maladie les concernant et favorables au DPN et/ou au DPI. Notons que 26,1% des parents ne se prononcent pas sur ce sujet: ils estiment que c'est un choix qui revient à leur(s) enfant(s) et qu'ils n'ont pas le droit d'influencer sa (leur) décision.

**Tableau 10: Arguments pour ou contre le recours au DAN  
pour le projet parental de leur(s) enfant(s)\***

<b>CONTRE le recours au DAN pour le projet parental de leur(s) enfant(s)</b>	<b>POUR le recours au DAN pour le projet parental de leur(s) enfant(s)</b>
<p><b>Existence de traitements</b> préventifs et curatifs efficaces / « <i>On vit très bien avec une prédisposition au cancer</i> »</p>	<p><b>Eviter de transmettre la maladie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Refus de prendre ce risque pour leur(s) descendant(s)</li> <li>- Pour « <i>interrompre cette fatalité</i> » / Un moyen « <i>d'éradiquer ce gène mortifère de notre descendance</i> »</li> <li>- Transmettre la vie et non la maladie</li> </ul>
<p><b>Lourdeur du parcours médical du DAN</b></p>	<p><b>Liberté de choix</b> / « C'est une chance ! »</p>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Soulagement / Ne plus vivre avec cette <b>angoisse</b>, peur et anxiété</li> <li>- <b>Douleur, souffrance</b> en lien avec la maladie, le décès de personnes proches</li> </ul> <p><b>Lourdeur du suivi médical:</b> « <i>la violence des traitements</i> »</p>

\*Analyse de contenu des réponses des questions ouvertes accompagnant le questionnaire

Les personnes qui sont contre le recours au DAN pour le projet parental de leur propres enfants justifient leur point de vue par le fait que leur maladie n'est pas handicapante au quotidien et qu'ils peuvent bénéficier de traitements efficaces (« *contrairement à d'autres maladies incurables* »), mais ils trouvent également que le recours au DAN est très « *lourd* », pénible à supporter et pas forcément justifié pour la maladie dont ils sont atteints.

Concernant les personnes qui se prononcent en faveur du recours au DAN pour le projet parental de leur(s) enfant(s), l'argument principal est l'arrêt de la transmission du gène familial: ils considèrent ces techniques comme une chance pour leurs enfants d'avoir le choix (chance que la plupart d'entre eux disent ne pas avoir eu au moment de réaliser leur propre projet parental). Ils seraient également soulagés de ne pas revivre l'angoisse et la peur qu'ils ressentent déjà pour leurs propres enfants et espèrent que leurs petits-enfants ne vivront pas les mêmes souffrances (Tableau 10).

## 2.4. Point de vue sur la personne légitimement décisionnaire pour le DAN

**Tableau 11: Personne légitimement décisionnaire concernant la réalisation d'une démarche de DAN selon les participants**

Propositions	n=280	%
Vous seul(e) après conseil auprès d'un comité d'experts: ce comité donnerait un avis mais n'aurait pas le pouvoir d'autoriser ou d'interdire	96	34,3
Vous seul(e): votre choix s'imposerait aux médecins et personne ne pourrait s'opposer à votre demande	57	20,3
Un comité de professionnels cliniciens de type CPDPN qui déciderait de répondre favorablement ou non à votre demande (centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal composé de gynécologues-obstétriciens, généticiens, médecins spécialistes de votre maladie, médecins spécialistes de la reproduction)	31	11,1
La loi qui fixerait une liste de maladies et critères précis permettant ou non de réaliser un DPN/DPI	24	8,6
Votre médecin qui pourrait décider seul de donner ou non suite à votre demande	4	1,4
NR★	68	24,3

★ NR : non renseigné

La majorité des répondants (54,6% ou 153/280) estiment que la décision de réaliser ou non une démarche de diagnostic anténatal (DPN ou DPI) dans le cadre de leur maladie devrait leur revenir personnellement. Ils se sentent légitimes pour prendre cette décision seuls, avec ou sans l'avis d'un comité d'experts.

Seuls 11,1% d'entre eux estiment que cette décision doit être médicale, prise par un CPDPN comme c'est le cas actuellement ou plus simplement par le médecin personnel de la patiente. Enfin, 8,6% d'entre eux souhaiteraient qu'une loi fixe une liste de maladies ou des critères précis permettant ou non la réalisation d'un diagnostic anténatal.

Notons que près d'un quart des répondants n'ont pas renseigné cette question.

## 2.5. Préférences concernant le projet parental et la parentalité

**Tableau 12A: Proposition préférée par les répondants**

Propositions	n=280	%
Aucune technique médicale (grossesse spontanée et pas de diagnostic anténatal)	103	36,8
Recours au diagnostic préimplantatoire (DPI)	69	24,6
Recours au diagnostic prénatal (DPN) et demande d'interruption de grossesse si DPN défavorable	40	14,3
Recours au diagnostic prénatal (DPN) mais pas de demande d'interruption de grossesse (IMG) si DPN défavorable	24	8,6
Renoncer à tout projet parental	14	5
Adoption d'un enfant	12	4,3
Accueil d'embryon	2	0,7
Recours au don de gamètes	2	0,7
NR★	14	5

★ NR : non renseigné

Les personnes interrogées sont 36,8% à préférer **réaliser leur projet parental sans aucune technique médicale**, c'est-à-dire sans recourir aux techniques de diagnostic anténatal. Deux arguments sont fréquemment avancés pour justifier leur choix: le désir de « *laisser faire la nature* » et « *accepter le risque* » (en sachant qu'on ne peut pas tout prévoir et qu'un autre gène, aujourd'hui inconnu, peut aussi être transmis), et le fait que la survenue de la maladie qui les concerne est relativement tardive (laissant peut être le temps à la médecine de progresser dans ce domaine) et incertaine (pour les prédispositions au cancer).

En ce qui concerne le recours au DAN (DPN et DPI confondues), 38,9% des personnes déclarent qu'il aurait leur préférence. Cependant, ils sont plus nombreux à avoir **une préférence pour le DPI** et ce pour plusieurs raisons:

- selon de nombreux répondants, le DPI semble « *plus acceptable éthiquement* » que l'interruption de grossesse ;
- le DPI constitue « *une avancée médicale fantastique* » et est « *plus facile à vivre que l'IMG* ». Malgré un parcours décrit par certaines personnes comme « *lourd et pénible* », il reste également « *moins culpabilisant* » ;



- le DPI permet d'éviter la transmission du gène de manière certaine tout en permettant « *la naissance d'un enfant qui serait le mien avant tout* » et de « *casser la chaîne de la transmission dans la famille* ».

Il est à noter que 8,6% des répondants (24/280) souhaiteraient avoir recours au DPN sans volonté d'IMG en cas de DPN positif. Cette position est parfaitement assumée par certains: « *Savoir permet de prévoir et d'anticiper, surveiller l'enfant et le préparer au suivi particulier et à d'éventuelles opérations préventives qu'il aura à affronter à l'âge adulte.* » Enfin les personnes qui ont une préférence pour l'adoption (4,3%) expriment un choix imposé par la vie (âge trop avancé pour procréer pour certaines femmes) tout en dénonçant un parcours « *long et injuste* », « *une vraie galère!* ». Une autre personne déplore le fait que l'accès à l'adoption soit impossible pour une personne malade en France comme à l'international.

**Tableau 12B: Proposition catégoriquement rejetée par les participants à l'étude**

Propositions	n=280	%
Renoncer à tout projet parental	143	51,1
Recours au diagnostic prénatal (DPN) et demande d'interruption de grossesse si DPN défavorable	46	16,4
Aucune technique médicale (grossesse spontanée et pas de diagnostic anténatal)	26	9,3
Recours au don de gamètes	16	5,6
Accueil d'embryon	10	3,6
Adoption d'un enfant	8	2,9
Recours au diagnostic préimplantatoire (DPI)	5	1,8
NR★	26	9,3

★ NR : non renseigné

### 3. Enquête par questionnaires auprès des professionnels impliqués

78 personnes ont répondu à notre étude.

Les résultats sont exprimés en chiffres et pourcentages.

#### 3.1. Profil des participants

Comme nous le montre le tableau 13, les professionnels ayant répondu à notre enquête sont majoritairement des femmes.

Toutes les professions jouant un rôle au sein des CPDPN sont représentées: les obstétriciens sont les plus nombreux (28/78) ; puis viennent les généticiens et les conseillers en génétique (22/78). La catégorie « Autres » (9/78) regroupe diverses spécialités et professions: chirurgien, cardiologue pédiatrique, radiologue, biologiste, neuro-pédiatre, échographiste, et ingénieur.

Les participants à notre étude sont majoritairement des membres permanents au sein d'un CPDPN (56/78). Les autres sont soit des professionnels qui adressent certaines de leurs patientes à un CPDPN (13/78), soit des spécialistes qui interviennent ponctuellement lorsqu'un CPDPN fait appel à leur expertise.

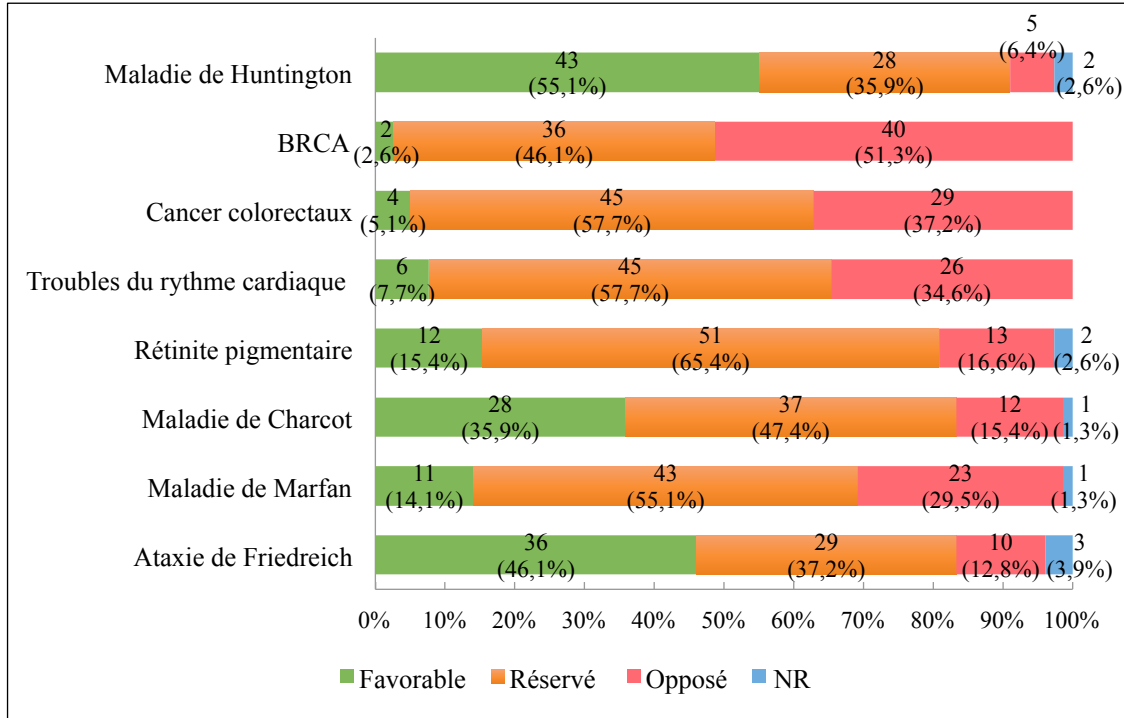
Enfin, 89,7% des professionnels ayant répondu au questionnaire (70/78) travaillent en collaboration avec un CPDPN depuis plus de 2 ans: ils ont donc l'expérience du fonctionnement et des discussions et décisions collégiales au sein des centres.

**Tableau 13: Présentation des participants**

	<b>Total</b> n=78 (%)
<b>Sexe</b>	
- Femmes	58 (74,4)
- Hommes	20 (25,6)
<b>Age moyen en années (extrêmes)</b>	43,8 (26 - 67)
<b>Années de pratique</b>	
- Moyenne	16,5
- Extrêmes	0,25 - 39
<b>Professions</b>	
- Obstétricien	28 (35,9)
- Généticien	12 (15,4)
- Conseiller en génétique	10 (12,8)
- Autres	9 (11,5)
- Sage-femme	7 (9)
- Psychologue	5 (6,4)
- Pédiatre	4 (5,1)
- Psychiatre	3 (3,9)
<b>Situation des professionnels par rapport au CPDPN</b>	
- Membre permanent	56 (71,8)
- Professionnels adressant des patientes	13 (16,6)
- Spécialiste de la pathologie	7 (9)
- Non renseigné	2 (2,6)
<b>Durée de collaboration avec un CPDPN</b>	
- ≤ 2 ans	8 (10,3)
- > 2 ans	70 (89,7)

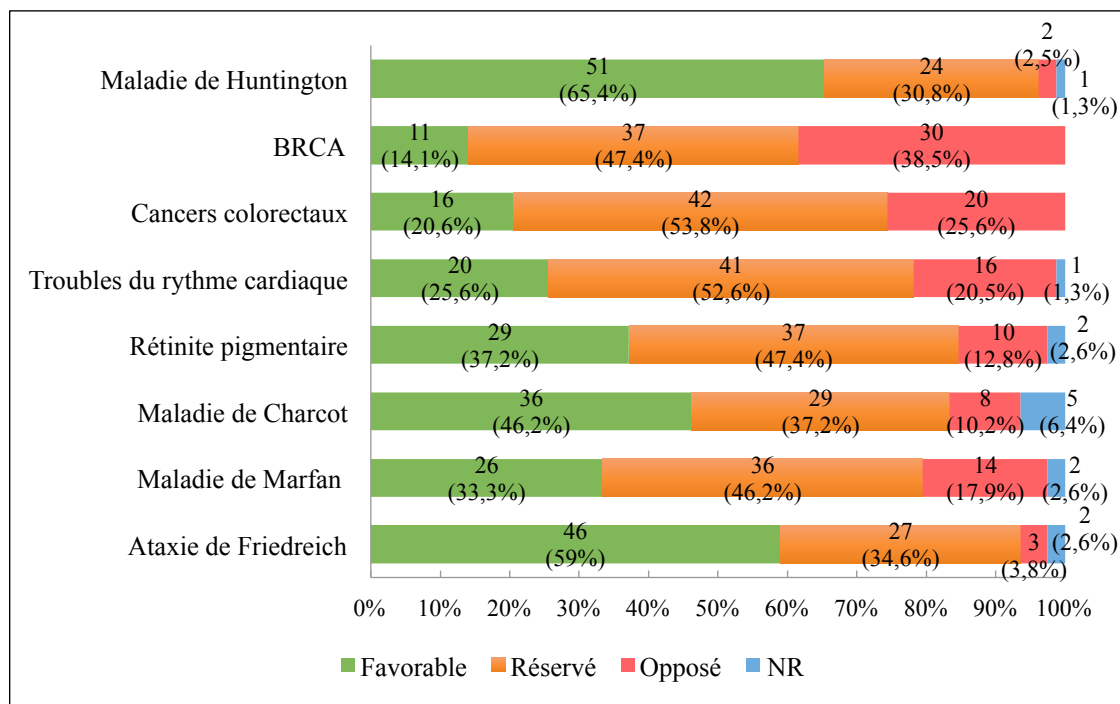
### 3.2. Position des participants sur le recours au DAN dans le cadre des maladies génétiques à révélation tardive

**Figure 12A: Position des professionnels sur le recours au DPN+IMG pour différentes pathologies à révélation tardive (n=78)**



★ NR : non renseigné

**Figure 12B: Position des professionnels sur le recours au DPI pour différentes pathologies à révélation tardive (n=78)**



★ NR : non renseigné

Au vu de ces résultats, on constate que pour l'ensemble des pathologies, les professionnels sont globalement plus favorables au DPI (Figures 12A et 12B). Parmi les commentaires explicitant une différence de positionnement entre le recours au DPN+IMG et au DPI pour une même pathologie, seuls deux participants ont répondu que les indications au DPN+IMG et DPI étaient identiques pour eux ; un obstétricien précise qu' « *un DPI peut être tout aussi difficile à supporter qu'une IMG* ». Tous les autres commentaires sont d'avantage favorable au DPI pour les différentes pathologies évoquées.

La position des professionnels questionnés sur le recours au DPN+IMG varie selon les pathologies à révélation tardive (Figure 12A):

- ils sont majoritairement favorables au DPN concernant la maladie de Huntington et l'ataxie de Friedreich ;
- ils sont majoritairement réservés concernant le recours au DPN pour les formes héréditaires de pathologies à risque de cancers colo-rectaux, les troubles du rythme cardiaque congénitaux potentiellement mortels, la rétinite pigmentaire et la maladie de Marfan ;
- et ils sont majoritairement opposés au DPN pour les formes héréditaires de cancer du sein et des ovaires.

La position des professionnels questionnés sur le recours au DPI varie selon les pathologies à révélation tardive (Figure 12B):

- ils sont majoritairement favorables au DPI pour la maladie de Huntington, la maladie de Charcot et l'ataxie de Friedreich ;
- ils sont majoritairement réservés sur le recours au DPI pour les formes héréditaires de pathologies à risque de cancers, les troubles du rythme cardiaque congénitaux potentiellement mortels, la rétinite pigmentaire et la maladie de Marfan ;
- ils ne sont majoritairement opposés au DPI pour aucune des pathologies proposées.

Certains professionnels n'ont pas répondu ; ils rappellent très justement que chaque situation est singulière et qu'il est difficile d'être pour ou contre le DAN pour une maladie en général sans tenir compte du contexte individuel et familial du couple qui en fait la demande.

**Tableau 14: Arguments avancés par certains professionnels pour justifier leur préférence du DPI plutôt que du DPN+IMG\***

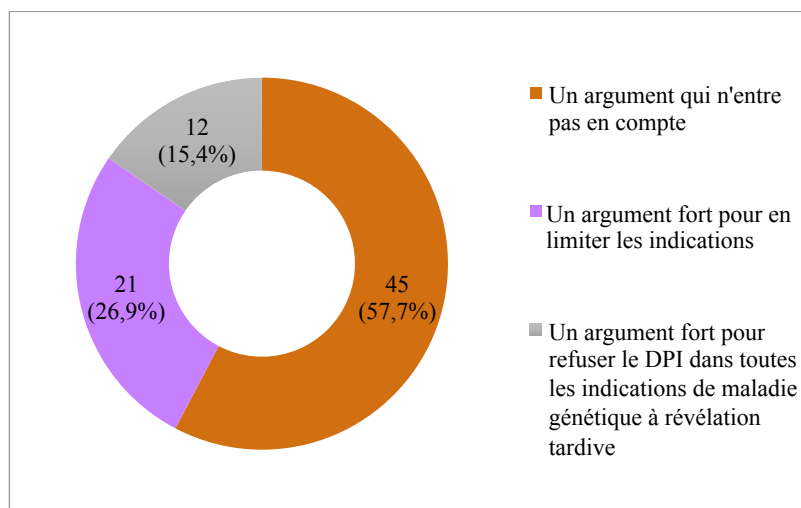
<p><b>DPI plus acceptable car préserve la grossesse et évite l'IMG</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- « Ce n'est pas la même chose d'interrompre une grossesse déjà là, de détruire un enfant potentiellement vivant, que de choisir de ne pas implanter un embryon atteint et de ne pas transmettre une maladie. Le DPI a cet avantage, c'est ce que disent beaucoup de patients » - psychologue</li> <li>- « Différent entre ne pas transmettre (DPI) et interrompre une grossesse » - généticien</li> <li>- « Ne pas implanter un embryon ne correspond pas pour moi à un foeticide, tant personnellement qu'humainement pour le couple » - obstétricien</li> <li>- « Pour moi, interrompre une grossesse même à 14SA est plus "violent" et discutable que de "trier" les embryons » - conseiller en génétique</li> <li>- « Une pathologie lourde devrait dans certain cas pouvoir justifier de ne réimplanter que des embryons sains, sans pour autant faire accepter une IMG. Question éthique: l'histoire d'un embryon commence-t-elle à la fécondation ou à son implantation dans les voies génitales maternelles? » - obstétricien</li> <li>- « Ethiquement plus acceptable d'écarter des embryons que d'interrompre une grossesse » - ingénieur</li> </ul>
<p><b>DPI mieux vécu psychologiquement</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- « Pas de travail de deuil pour le couple » - sage-femme</li> <li>- « L'IMG est un acte ayant des conséquences psychologiques lourdes pour les couples » - obstétricien / « L'IMG est une situation très traumatisante » - médecin échographiste / « Acte ayant des conséquences pour les couples » - obstétricien</li> <li>- « Le DPI vient en amont et protège d'avoir une décision d'IMG à prendre » - obstétricien</li> </ul>

\*Analyse de contenu des réponses des questions ouvertes accompagnant le questionnaire

**L'ensemble de ces résultats montre que les professionnels sont plus favorables au DPI qu'au DPN en général et que, pour la maladie de Huntington, le nombre de professionnels en faveur du DPI atteint plus de 65% (Figure 12B).**

Il nous a alors semblé intéressant d'analyser en quoi la conservation d'embryons surnuméraires pouvait pondérer leur point de vue.

**Figure 13 : Avis des professionnels sur les embryons surnuméraires produits par la technique du DPI (n=78)**



A ce sujet, les avis sont partagés: cet argument ne doit pas entrer en compte dans le débat pour la majorité des professionnels. Néanmoins, 26,9% d'entre eux (21/78) estiment que c'est un argument fort pour limiter les indications de cette technique et 15,4% (12/78) que c'est un argument fort pour refuser le DPI dans toutes les indications de maladie génétique à révélation tardive (Figure 13).

Par ailleurs, 55,1% des professionnels (43/78) estiment qu'il n'est pas légitime de limiter le nombre de tentatives de DPI pour un même couple dans le contexte spécifique des maladies génétiques à révélation tardive.

Les professionnels qui sont favorables à limiter les tentatives de DPI dans ce contexte (44,9% soient 35/78) le sont pour diverses raisons: la pénibilité du parcours est la réponse la plus fréquente (28/35), puis ce sont les raisons économiques qui sont avancées par les répondants (24/35), et enfin l'obtention d'embryons surnuméraires est un argument avancé par 7 professionnels. Deux ont cité d'autres raisons:

- la non-malfaisance: « *au bout de 4 tentatives, la chance d'obtenir une grossesse est très faible et laisse des espoirs non raisonnables* » - obstétricien;
- l'argument médical: « *dans le cadre d'un cancer de l'ovaire, cancer du sein, le DPI peut-être contre-indiqué* » - obstétricien.

Nous avons ensuite interrogé les professionnels sur les arguments décisionnels déterminants pour accepter une demande de DAN en fonction du type de pathologie à révélation tardive (prédispositions génétiques au cancer, maladies entraînant à l'âge adulte des troubles moteurs uniquement et maladies entraînant à l'âge adulte des troubles des fonctions cognitives).

**Tableau 15A: Arguments déterminants pour accepter une demande de DAN dans le cadre d'une prédisposition génétique au cancer (n=78)**

	Pas du tout n (%)	Moyennement n (%)	Fortement n (%)
L'atteinte clinique d'un des membres du couple demandeur	11 (14,1)	33 (42,3)	34 (43,6)
Plusieurs personnes atteintes de cette maladie dans l'entourage familial	8 (10,3)	37 (47,4)	33 (42,3)
Plusieurs personnes décédées de cette maladie dans l'entourage familial	7 (9)	23 (29,5)	48 (61,5)
Le contexte socio-économique du couple demandeur	53 (68)	20 (25,6)	5 (6,4)

Selon les professionnels interrogés, le fait que plusieurs personnes soient décédées de cette maladie dans l'entourage familial, l'atteinte d'un des membres du couple et le fait que plusieurs personnes soient atteintes de cette maladie dans l'entourage familial sont des arguments qui impacteraient très largement les décisions favorables. Le contexte socio-économique a un poids moins important. Cependant il semble être pris en compte comme argument décisionnel (moyennement ou fortement) dans 32% des cas (Tableau 15A). Certains participants ont commenté leurs réponses dans le Tableau 15B ci-dessous. Ce qui en ressort nettement est que l'histoire familiale de la maladie et le vécu des parents sont clairement évoqués comme des critères de gravité déterminant l'acceptation du DAN dans ce contexte.



**Tableau 15B: Arguments déterminants l'acceptation du DAN dans le cas des prédispositions génétiques au cancer (commentaires des professionnels)\***

<b>Histoire familiale de la maladie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- « <i>Le vécu familial de la maladie est important à considérer, notamment lorsque des personnes sont décédées. C'est un élément pour apprécier la gravité de la maladie dans chacune des familles</i> » - généticien</li> <li>- « <i>Si le décès des apparentés est précoce, l'influence sera clairement importante</i> » - généticien</li> </ul>
<b>Perception / Vécu de la maladie par les parents</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- « <i>La manière dont est perçue la maladie par les parents va aussi faire partie de la discussion</i> » (conseiller en génétique)</li> <li>- « <i>L'évaluation des futurs parents a une incidence sur la perception de la gravité pour leur enfant</i> » (psychologue)</li> <li>- « <i>Ce sont les parents qui nous disent combien c'est difficile pour eux d'envisager de transmettre une maladie qui fait des ravages dans leur famille</i> » - psychologue</li> </ul>

\* Analyse de contenu des réponses des questions ouvertes accompagnant le questionnaire

Cependant, d'autres professionnels sont opposés au DAN dans ce contexte particulier des prédispositions au cancer. Leurs commentaires sont reportés ci-dessous:

- « *Pénétrance incomplète: pas de certitude d'atteinte + possibilités de dépistage et de traitement précoce + progrès à venir améliorant encore le pronostic* » - obstétricien ;
- « *On aborde là un eugénisme et une forme de sélection génétique se rapprochant dangereusement de films ou romans d'anticipation... et on essaierait de faire croire aux patients qu'on prémunit leur enfant du risque de cancer, ce qui est bien évidemment faux... A quand la question de limiter génétiquement la couleur de peau noire pour éviter les discriminations que peut subir cette population à l'âge adulte?... » - obstétricien.*

**Tableau 16: Arguments déterminants pour accepter un DAN dans le cadre d'une maladie entraînant à l'âge adulte uniquement des troubles moteurs (n=78)**

	<b>Pas du tout n (%)</b>	<b>Moyennement n (%)</b>	<b>Fortement n (%)</b>	<b>NR n (%)</b>
L'atteinte clinique d'un des membres du couple demandeur	5 (6,4)	36 (46,2)	37 (47,4)	
Plusieurs personnes atteintes de cette maladie dans l'entourage familial	4 (5,1)	40 (51,3)	32 (41)	2 (2,6)
Plusieurs personnes décédées de cette maladie dans l'entourage familial	4 (5,1)	29 (37,2)	44 (56,4)	1 (1,3)
Le contexte socio-économique du couple demandeur	45 (57,7)	28 (35,9)	5 (6,4)	

Concernant les arguments qui sont déterminants selon nos professionnels pour accepter un DAN dans le cadre d'une maladie à révélation tardive n'entraînant que des troubles moteurs (Tableau 16), ils impactent tous la décision mais dans des proportions légèrement supérieures que pour les prédispositions au cancer (Tableau 15A).

Les commentaires suites à cette question confirment que, face à ces demandes, les professionnels sont extrêmement sensibles à la manière dont les parents vivent la maladie:

- « *La manière dont la maladie est perçue par les parents va aussi faire partie de la discussion* » - conseiller en génétique ;
- « *Je ne refuse jamais une demande structurée et réfléchie. C'est la liberté de conscience que je respecte (un peu différent de l'autonomie)* » - obstétricien ;
- « *Ce sera l'appréciation de l'entourage (forcément subjective) qui sera déterminante dans l'acceptation d'une demande* » - psychologue ;
- « *La perception qu'a la famille de la maladie ou du handicap est importante, et quand le couple a l'"expérience de la maladie", les futurs parents savent de quoi ils parlent. Je pense qu'il faut toujours se souvenir que ce sont eux qui élèveront leur enfant et pas nous !* » - obstétricien.

**Tableau 17: Arguments déterminants pour accepter un DAN dans le cadre d'une maladie entraînant à l'âge adulte un déficit des fonctions cognitives (n=78)**

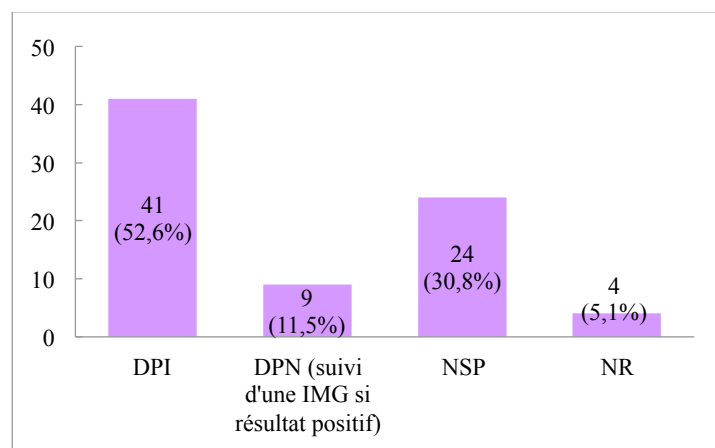
	Pas du tout n (%)	Moyennement n (%)	Fortement n (%)	NR n (%)
L'atteinte clinique d'un des membres du couple demandeur	2 (2,6)	25 (32)	50 (64,1)	1 (1,3)
Plusieurs personnes atteintes de cette maladie dans l'entourage familial	1 (1,3)	25 (32)	51 (65,4)	1 (1,3)
Plusieurs personnes décédées de cette maladie dans l'entourage familial	1 (1,3)	21 (26,9)	56 (71,8)	
Le contexte socio-économique du couple demandeur	38 (48,7)	31 (39,7)	7 (9)	2 (2,6)

Concernant les arguments qui sont déterminants selon les professionnels pour accepter un DAN dans le cadre d'une maladie à révélation tardive entraînant un déficit des fonctions cognitives (Tableau 17), ils impactent tous la décision mais dans des proportions supérieures que pour des troubles moteurs (Tableau 16) et que pour les prédispositions au cancer (Tableau 15A).

Il semble donc exister un gradient de l'impact de la sévérité de la maladie croissant entre le risque de cancer, le risque de handicap physique et le risque de handicap cognitif.

### 3.3. Information délivrée aux couples

**Figure 14: Modalité de prise en charge recommandée par les professionnels aux couples concernés par une maladie génétique à révélation tardive et souhaitant un DAN (n=78)**



★ NSP : ne sait pas

★ NR : non renseigné

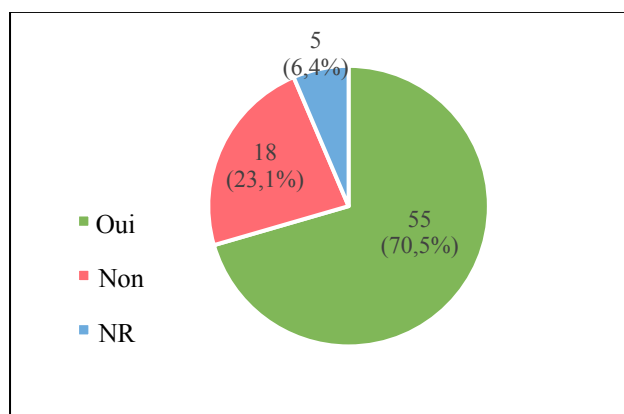
Interrogés sur les alternatives qu'ils proposeraient à un couple concerné par une maladie génétique à révélation tardive, 52,6% des professionnels (41/78) jugent que la meilleure alternative est le DPI. Seuls 9 professionnels (11,5%) estiment que le DPN serait la meilleure alternative (Figure 14). Enfin, 4 professionnels n'ont pas répondu à cette question et 24 (soit 30,8%) ont répondu « Ne sait pas » en accompagnant le plus souvent leur réponse de commentaires regroupés dans le Tableau 18 à suivre.

**Tableau 18: Commentaires des professionnels ayant coché « Ne sais pas » à la question sur l'alternative qu'ils proposeraient aux couples en demande d'un DAN\***

<p><b>Préférence du DPI versus DPN</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- « <i>Le DPI permet d'éviter le traumatisme de l'IMG</i> » - obstétricien</li> <li>- « <i>Il s'agit d'éviter les IMG qui sont traumatisantes pour les couples</i> » - psychologue</li> </ul>
<p><b>Information neutre permettant le choix éclairé des parents</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- « <i>Pas de recommandations à donner au couple (neutralité bienveillante)</i> » - conseiller en génétique</li> <li>- « <i>Plusieurs consultations sont nécessaires ainsi que le soutien d'un psychologue</i> » - généticien</li> <li>- « <i>Après information honnête, c'est au couple de se prononcer</i> » - obstétricien</li> <li>- « <i>DPI ou DPN dépend du contexte et du choix du couple</i> » - généticien</li> <li>- « <i>Ce sera selon l'appréciation du couple</i> » - psychologue</li> <li>- « <i>Mon rôle en tant que médecin n'est pas de recommander mais de proposer</i> » - obstétricien</li> </ul>
<p><b>Arguments éthiques et moraux</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- « <i>Je ne suis pas favorable à ce type d'investigations du point de vue éthique</i> » - obstétricien</li> <li>- « <i>Soit accepter la maladie soit adopter un enfant, il me semble difficile d'accepter une IMG pour un risque de maladie un jour. On ne peut pas garantir l'absence d'un décès jeune par accident</i> » - radiologue</li> <li>- « <i>Cette question nous ramène à une autre: quand commence réellement la vie? L'action médicale la plus précoce est pour moi la plus souhaitable. L'IMG n'est pas un acte dénué de conséquences pour les couples mais aussi pour les médecins la pratiquant... La phase préimplantatoire est plus obscure car nul ne sait si implantation il y aura en cas de transfert</i> » - obstétricien</li> <li>- « <i>Le DPI est la plus petite durée de développement possible pour arrêter la vie humaine commençante. Le DPI va donc dans le sens de "l'évolution scientifique". Je préfère le DPI parce que je déteste pratiquer les IMG, mais le DPI a aussi des conséquences pour la société: quid des embryons surnuméraires? Quid des demandes de tests supplémentaires en DPI (trisomies, sexe...)?</i> » - obstétricien</li> </ul>

\* Analyse de contenu des réponses des questions ouvertes accompagnant le questionnaire

**Figure 15: Information délivrée aux couples sur tous les choix possibles pour accomplir leur projet parental (n=78)**



★ NR : non renseigné

**Tableau 19: Nature des alternatives au DPN évoquées par les professionnels (n=55)**

Différentes possibilités	Réponses
DPI / don de gamète /adoption	15
Don de gamètes / adoption	14
DPI / adoption	6
Adoption	6
DPI	5
Don de gamètes / DPI	5
Don de gamètes	4
NR★	6

★ NR : non renseigné

Seuls 70,5% (55/78) des professionnels disent informer les couples sur l'ensemble des alternatives possibles (Figure 15).

L'information délivrée par les professionnels aux couples ayant un projet parental dans ce contexte concerne différentes possibilités (Tableau 19). Seuls 15 professionnels informent sur l'ensemble des alternatives (DPI, don de gamète, adoption). On peut noter que 41 professionnels évoquent l'adoption, 38 le don de gamètes, et 31 le DPI.

Enfin, un obstétricien a trouvé que cette question n'était pas pertinente car, selon lui, « l'information est un dû ».

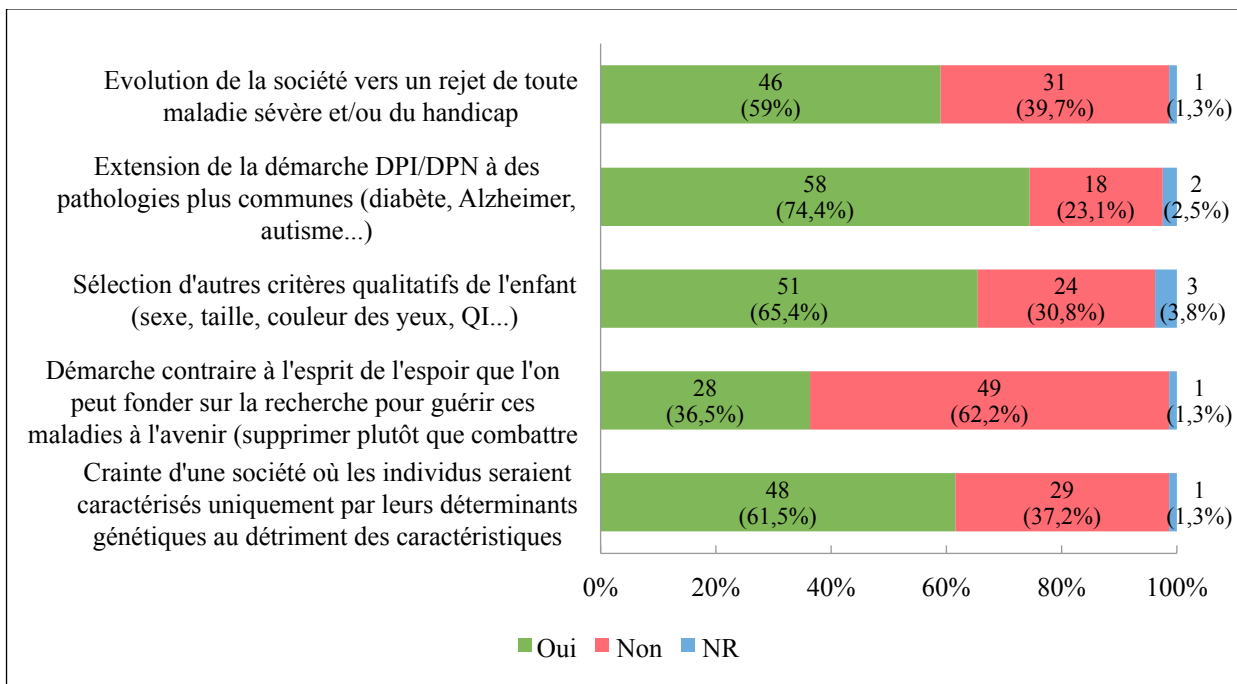
### 3.4. Point de vue des professionnels sur les enjeux éthiques

Cinq risques sont souvent évoqués dans la littérature sur les enjeux éthiques concernant le diagnostic anténatal dans le contexte spécifique des maladies génétiques à révélation tardive:

- l'évolution de la société vers un rejet de toute maladie sévère et/ou handicap ;
- l'extension de la démarche DPI/DPN à des pathologies plus communes (diabète, Alzheimer, autisme...) ;
- la sélection d'autres critères qualitatifs de l'enfant (sexe, taille, couleur des yeux, QI...) ;
- le DAN s'inscrit dans une démarche contraire à l'esprit de l'espoir que l'on peut fonder sur la recherche pour guérir ces maladies à l'avenir (supprimer plutôt que combattre et guérir) ;
- la crainte d'une société où les individus seraient caractérisés uniquement par leurs déterminants génétiques au détriment des caractéristiques sociales, éducatives, environnementales.

Nous avons souhaité interroger les professionnels pour savoir s'ils pensent personnellement que ces risques constituent des limites à l'acceptation du DAN (Figure 16).

**Figure 16: Avis personnel des professionnels quant au fait que ces risques constituent des limites à l'acceptation du DAN (n=78)**



★ NR : non renseigné

Comme le montre la figure 16, les professionnels pensent majoritairement, selon leurs convictions personnelles, que quatre de ces risques constituent des limites au DPN/DPI:

- l'évolution de la société vers un rejet de toute maladie sévère et/ou handicap,
- l'extension de la démarche DPI/DPN à des pathologies plus communes (diabète, Alzheimer, autisme...),
- la sélection d'autres critères qualitatifs de l'enfant (sexe, taille, couleur des yeux, QI...),
- et la crainte d'une société où les individus seraient caractérisés uniquement par leurs déterminants génétiques au détriment des caractéristiques sociales, éducatives, environnementales.

Par contre, une majorité n'oppose pas le DAN à l'espoir que la recherche médicale puisse guérir ces maladies à l'avenir.

Quelques professionnels ont ajouté un commentaire afin d'explicitier leur réponse ; ils expriment tous une certaine inquiétude:

- « *Tendance à l'eugénisme = danger* » - obstétricien ;
- « *Je ne pense pas que le DPI puisse évoluer vers de tels extrêmes, mais il me semble qu'en France le handicap n'est pas bien pris en charge et donc mal accepté* » - psychologue ;
- « *Risque d'extension aux maladies communes et risque de confusion entre anomalie pathogène et facteur de susceptibilité...* » - radiologue ;
- « *Evolution inexorable vers un transhumanisme larvé* » - généticien.

Un professionnel (psychologue) a ajouté que ses valeurs personnelles n'avaient pas lieu face à la souffrance et au vécu des patients concernés par une maladie grave.

Interrogés sur d'autres freins pouvant exister, les professionnels sont nombreux à évoquer le manque d'information des patients (notamment sur le DPI) mais aussi les dimensions économique et éthique (Tableau 20).

**Tableau 20: Autres freins à l'acceptation du DAN dans ce contexte évoqués par les professionnels\***

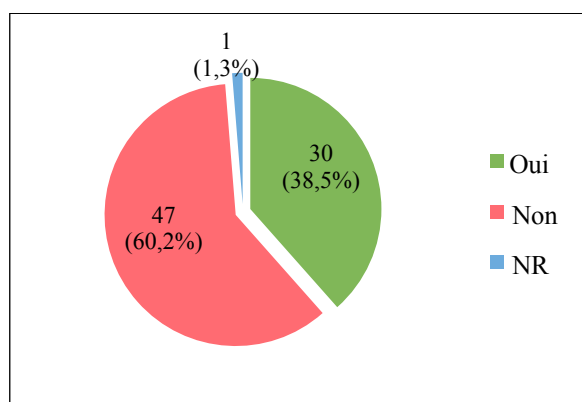
<p><b>Manque d'information des femmes et des couples</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- « Méconnaissance de ce qu'est vraiment le DPI » - psychologue</li> <li>- « Un manque d'information claire et précis des patientes et des couples » - psychologue</li> </ul>
<p><b>Coût</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- « Frein financier: quel coût pour la société? Prise en charge totale ou pas? DAN réservé aux personnes "à l'aise financièrement"? » - médecin échographiste</li> <li>- « Le coût pour la société » - obstétricien</li> </ul>
<p><b>Ethique : sens de la vie humaine</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- « Nier les plus faibles (éliminer du circuit de la vie), c'est se prendre pour Dieu » - obstétricien</li> <li>- « Médicalisation de la reproduction... jusqu'où ira-t-on? Le bébé à la carte... on y arrive! » - obstétricien</li> </ul>

\*Analyse de contenu des réponses des questions ouvertes accompagnant le questionnaire

### 3.5. Evolution des demandes de DAN dans le contexte des maladies génétiques à révélation tardive et mode de régulation

La majorité des professionnels interrogés n'ont pas le sentiment d'une augmentation des demandes de DAN concernant des maladies génétiques à révélation tardive. Cependant, 38,5% d'entre eux pensent au contraire que ces demandes sont plus fréquentes (Figure 17).

**Figure 17: Avis des professionnels sur leur perception d'une augmentation des demandes de DAN concernant des maladies génétiques à révélation tardive (n=78)**



★ NR : non renseigné



Enfin, le Tableau 21 ci-dessous souligne les différences de points de vue importants entre les professionnels et les patients interrogés (Tableau 11) concernant la question de savoir qui est légitime pour décider dans ces situations.

Les professionnels ayant participé à cette étude pensent majoritairement (64,1% soient 50/78) que la décision d'accepter ou de refuser une démarche de DAN doit être médicale et prise collégialement par un comité d'experts. Ils valident donc le système actuel. Parmi ces 50 professionnels, toutes les professions sont représentées, et 21 sont des obstétriciens. Un participant (pédiatre) dénonce cependant le caractère « *hypocrite* » du système: « *actuellement, même si c'est un CPDPN qui "décide" collégialement, c'est en fait la position des futurs parents qui est, dans la majorité des cas, entendue* ».

Notons néanmoins que 19,3% d'entre eux (15/78) pensent que cette décision devrait revenir à la patiente après conseil obligatoire mais uniquement consultatif d'un comité d'expert et que 5 professionnels pensent même que cette décision devrait revenir à la patiente seule. Ainsi 20 professionnels dans notre étude (soit un quart des participants) souhaiteraient que cette décision soit celle de la patiente ou du couple et non plus une décision médicale. En regardant plus précisément quels sont ces 20 professionnels, nous constatons que ce sont principalement des femmes (15/20), que toutes les professions sont représentées et que l'âge moyen de ces professionnels est de 40 ans.

Enfin, 5 professionnels souhaiteraient qu'une loi fixe la liste des maladies et critères précis autorisant ou non la réalisation d'un DAN. Parmi eux, on retrouve quatre généticiens/conseillers en génétique et un pédiatre.

Trois professionnels ont ajouté un commentaire:

- deux trouvent que le spécialiste de la pathologie est celui qui devrait être le décisionnaire principal (un obstétricien et une sage-femme) ;
- pour le dernier, il faudrait « *un cadre établi par la loi qui permettrait une certaine harmonisation entre les différents CPDPN ce qui n'est pas le cas à l'heure actuelle....* » - généticien.

**Tableau 21: A qui devrait revenir la décision d'accepter ou de refuser la réalisation d'une démarche de DAN dans le contexte spécifique d'une maladie génétique à révélation tardive?**

Propositions	n=78	%
La patiente seule (son choix, effectué après une information adaptée au terme d'un délai de réflexion suffisant, s'imposerait à vous)	5	6,4
La patiente seule après conseil obligatoire auprès d'un comité d'experts (ce comité donnerait un avis mais n'aurait pas le pouvoir d'autoriser ou d'interdire)	15	19,3
Un comité de professionnels cliniciens de type CPDPN qui décide collégalement de répondre positivement ou non à la demande de la femme	50	64,1
Le médecin de la patiente qui pourrait décider seul de donner ou non suite à sa demande	0	
La loi qui fixerait une liste de maladies et critères précis permettant ou non la réalisation d'un DPI/DPN-IMG	5	6,4
NR★	3	3,8

★ NR : non renseigné

## IV. DISCUSSION

Régulièrement, des affaires placent la décision médicale au cœur des débats de société. De plus en plus fréquemment les médecins ont la difficile mission d'arbitrer entre l'intérêt du patient, la ou les volontés de la famille, et le respect de l'éthique. Les professionnels de santé doivent se déterminer en conscience entre des intérêts particuliers et des valeurs fondamentales alors que les progrès médicaux estompent peu à peu les spécificités de ces lignes de conduite. Le recours au diagnostic anténatal dans le cadre particulier des maladies génétiques à révélation tardive en est une parfaite illustration. En 2015, pour la première fois en France, un diagnostic préimplantatoire était autorisé pour un gène BRCA1 [88,98]. Alors que des personnalités médicales ou éthiques se sont interrogées publiquement sur « la rupture » engendrée par ce cas précis (la survenue du cancer du sein n'est pas certaine et la maladie n'est pas incurable), il faut garder à l'esprit que les médecins doivent composer avec l'histoire singulière et la demande du couple. Ainsi, le traumatisme familial et l'aspect psychologique liés à la maladie sont des éléments qui peuvent peser dans la décision médicale. L'ABM, lors des Etats-Généraux de la Bioéthique qui se sont tenus cette année, rappelle également la difficulté d'interprétation de ces situations: en effet, le plus souvent, *« l'identification d'une mutation génétique ne permet pas de prédire la survenue d'une maladie ni sa sévérité. La multiplicité des informations rend complexe l'interprétation que l'on peut en faire en termes de signification de risque, certitude ou incertitude, sévérité attendue, conséquences sur la prise en charge médicale actuelle ou future, à la fois pour l'information du patient, et pour celle à transmettre aux apparentés. »* [99]

Ce débat existe également au niveau européen où la législation varie d'un pays à l'autre. Ainsi, le DPI est interdit en Allemagne et en Autriche, alors qu'il est admis et encadré en Belgique, au Danemark, en Espagne, aux Pays-Bas, en Suisse, en Italie et au Royaume-Uni avec certaines nuances: alors que la France a opté pour une loi faisant du DPI une démarche d'exception (les anomalies génétiques susceptibles d'être soumises à un DPI sont portées sur une liste fixée par arrêté du ministre de la Santé), la Belgique a laissé ouverte la possibilité d'en étendre le champ d'application avec les progrès de la recherche. Quant au DPN, l'Irlande est le seul pays européen à encore l'interdire bien que le référendum du 25 mai 2018 (date à laquelle les Irlandais ont massivement voté « oui au droit à l'avortement ») aura certainement un impact à court ou moyen terme sur le sujet. Même si certains pays ne l'ont pas explicitement autorisé dans un texte de loi, le DPN est pratiqué partout ailleurs en

Europe. Il n'est pas partout encadré de la même manière: dans certains pays, comme en France, il détecte l'atteinte embryonnaire ou fœtale d'« une particulière gravité » ; dans d'autres, cette pratique est limitée aux maladies pour lesquelles il n'existe pas de traitement. A l'opposé, Malte a précisé que le DPN devait être autorisé uniquement pour des affections qui peuvent être corrigées. Un seul pays, la Pologne, pose une date limite pour la pratique du DPN: la 22<sup>ème</sup> semaine de grossesse.

Des demandes de DAN (DPN et DPI) dans ce contexte font l'objet de discussion au sein des CPDPN français ; notre recueil de données auprès de trois CPDPN et un centre de DPI nous a permis l'étude de 64 décisions prises lors de ces dix dernières années concernant des maladies génétiques à révélation tardive. Certaines demandes sont acceptées, d'autres refusées ; toutes ne se soldent pas par une décision consensuelle. Le recours au diagnostic anténatal dans le cadre des maladies génétiques à révélation tardive est donc un réel sujet d'actualité et nos résultats montrent qu'il génère de nombreux questionnements éthiques. Les maladies concernées sont des maladies entraînant des atteintes neurologiques (avec des troubles moteurs et/ou des fonctions cognitives), mais aussi des maladies cardiaques à risque de mort subite et des formes familiales de cancer. Néanmoins, il est difficile de trouver une cohérence à toutes ces décisions: on note des acceptations et des refus pour une même pathologie, et des demandes refusées dans un centre mais acceptées ultérieurement par un autre.

Ces demandes semblent donc bien complexes à appréhender pour les professionnels impliqués et à l'origine de confrontations de points de vue, d'idées et de valeurs opposées. L'objet de cette thèse n'est pas de conclure « il faut » ou « il ne faut pas » mais plutôt de mettre en évidence la complexité des choix et des décisions à prendre dans ce contexte et d'apporter une réflexion sur les principaux enjeux, en tenant compte des attentes des personnes concernées et du point de vue des professionnels.

Un constat: le recours au DAN est légitime mais angoissant pour les personnes concernées

Dans notre étude, 60% des personnes concernées par une maladie génétique à révélation tardive ont un point de vue généralement favorable quant au recours au DAN pour leur pathologie. Si l'histoire familiale de la maladie (notamment les décès survenus dans la famille) ne semble pas influencer l'avis des participants, le fait d'avoir déjà un enfant malade est un critère qui les amène souvent à faire ce choix. Malgré ce point de vue, le recours au DAN constitue une démarche tout autant angoissante que rassurante pour la majorité d'entre elles. Ainsi, 78,2% des personnes concernées trouvent le recours à ces techniques angoissant parce qu'elles impliquent une technicisation de la procréation, des risques d'échec (refus éventuel du CPDPN, possible échec technique pour le DPI, obtention non certaine d'une grossesse suite à la FIV), et l'éventualité de l'interruption de la grossesse (dans le cas du DPN). Dans le même temps, le recours au DAN est jugé rassurant pour 73,2% des participants parce qu'il « assure » l'arrivée d'un enfant indemne de la maladie.

Les couples ont un positionnement intellectuel réfléchi et modéré qui repose sur des valeurs réelles, principalement d'ordres éthique et moral, mais aussi culturel ou religieux. Ceux en demande d'un DAN sont principalement motivés par le désir de ne pas transmettre « *le fardeau de la maladie* » à leur enfant, et veulent « *casser cette malédiction* » que représente la pathologie au sein de leur famille. Ceux qui y sont opposés refusent cette alternative pour des raisons diverses: refus de l'interruption de grossesse, affirmation du droit à la vie pour les individus malades, et risque de « *dérives eugéniques* » (le terme « *sélection* » est très souvent cité). L'espoir en des progrès futurs de la médecine et la perspective de guérison de leur maladie sont des arguments également évoqués, ainsi que les particularités de leur maladie (révélation à l'âge adulte et prédisposition pour les formes familiales de cancer).

Si les personnes concernées se positionnent de principe plutôt favorablement sur le recours au DAN dans le cadre de leur pathologie en général, elles semblent plus réticentes quand il s'agit de la réalisation de leur propre projet parental. Les personnes ayant un tel projet dans un avenir proche sont seulement 22,1% à vouloir recourir au DPN et 25,6% à envisager un DPI. Les arguments en faveur du recours au DAN, quelle que soit la technique envisagée, sont avant tout le refus de transmettre la maladie à leur enfant et la volonté de stopper la transmission (« *épée de Damoclès au-dessus de la tête toute sa vie* » ; « *donner le*

*cancer en héritage m'est intolérable*)), ainsi que leur histoire familiale (« *une malédiction* »). Par contre, les personnes qui y sont opposées mettent en avant dans un premier temps et très majoritairement leur rejet de l'IMG pour le DPN. Interrompre une grossesse pour cette raison semble inenvisageable pour elles : « *c'est un vrai dilemme* » ; « *un choix inacceptable* » ; « *j'aurais regretté toute ma vie d'avoir pris cette décision* ». Le caractère sacré de la vie, le respect de la vie humaine et de la vie à venir sont aussi des arguments fréquemment cités. Les autres arguments avancés sont le refus de « *la sélection* », « *de l'eugénisme* » (pour le DPN et le DPI), l'espoir en des futurs progrès de la médecine, le caractère tardif de la révélation de leur maladie (« *le pronostic vital pas en jeu à la naissance* ») et enfin le caractère angoissant de recourir à l'une de ces techniques pour réaliser leur projet parental. Ainsi, la préférence de la majorité des participants est de devenir parents sans avoir recours aux techniques médicales (grossesse spontanée et pas de DAN) ; le fait de renoncer à tout projet parental à cause de leur maladie est une alternative que la majorité rejette mais ils sont quand même 5% à déclarer envisager ce choix.

Certains, outre une histoire familiale souvent lourde et leur vécu personnel de la maladie, se disent contents d'être en vie. Pour d'autres, leur propre vécu et leur histoire familiale font qu'il leur semble impossible d'assumer « la souffrance attendue » (physique et psychique) de l'enfant à naître et de toute sa famille.

Notons également que les participants étant déjà parents sont plus nombreux à être favorables au recours à ces techniques, peut-être parce qu'ils sont plus âgés. Ils sont probablement plus nombreux à avoir été confrontés à l'anxiété liée à l'incertitude pour certains ou à la certitude pour d'autres de se savoir porteur ou de savoir leur(s) enfant(s) porteur(s), à la pénibilité de la maladie parce qu'ils sont eux-mêmes atteints ou parce qu'ils ont accompagné et/ou perdu des proches des suites de cette même maladie.

Enfin, le sujet de la maladie génétique reste tabou au sein des familles. Certaines personnes sont déstabilisées et éprouvent beaucoup de difficultés à aborder le sujet au sein même de leur couple et/ou avec leurs propres enfants adolescents ou majeurs.

Concernant le recours à l'IMG en particulier, les participants le refusent très majoritairement, et ce pour plusieurs raisons principales: les raisons éthiques et morales, le caractère « sacré » de la vie et le caractère tardif de la révélation de leur maladie.

Concernant les raisons éthiques et morales, le refus de la sélection et de « l'eugénisme » dans les pratiques individuelles sont les arguments les plus fréquemment cités, démentant le désir ou la quête de l'enfant « parfait » de la part des futurs parents. Ils sont nombreux à

souhaiter « *laisser faire la nature* », rejetant ainsi ce que la technique médicale permet. Nous avons constaté que, pour eux, la représentation de la nature comme principe de chaque vie individuelle est importante, et sans se référer à une quelconque croyance religieuse, ces répondants considèrent qu'un « ordre naturel » préside à la conception de chaque vie. Faire le choix du DAN leur devient alors impossible et l'idée d'interrompre une grossesse à cause de leur maladie ou de leur prédisposition au cancer semble dans ce cas inimaginable, presque incongrue. D'autres sont même indignés du recours à de telles pratiques qu'ils jugent contraires à leurs valeurs et à la dignité humaine. Il semblerait donc que l'on accuse à tort les futurs parents de nourrir un tel rêve.

Le caractère sacré de la vie, le respect de la vie humaine et le respect dû à la vie à venir sont aussi des arguments fréquemment cités. Ils sont souvent à l'origine de culpabilité chez des parents ou futurs parents, et ils amènent certaines personnes à se questionner sur leur propre existence et sur les choix hypothétiques de leurs propres parents (« *et si mes parents avaient eu recours à ces techniques...* ») De plus, la plupart d'entre eux, outre une histoire familiale souvent lourde et leur vécu personnel de la maladie, se disent contents d'être en vie. Ils ont un travail et une vie de famille, et estiment leur qualité de vie « *bonne* », « *agréable* ». « *Ma vie ne se résume pas à ma maladie!* », témoigne une personne. Certains futurs parents réfutent cependant cet argument en invoquant leur propre vécu de la maladie et leur histoire familiale. Ce qui pose problème à nombre de participants est le DPN car « *le bébé est déjà là, dans le ventre de sa mère* ». Une relation a déjà commencé à s'établir et c'est cet investissement affectif qui pousse les couples à rejeter l'idée de l'IMG, ce qui n'est pas le cas pour le DPI. Cette perspective rend le DPI plus acceptable aux yeux de la plupart des patients et des professionnels: « *les embryons ne sont pas des bébés* »; « *si un œuf est porteur du gène, tout est arrêté avant sa réimplantation chez la mère. C'est donc complètement différent!* »

Enfin, le caractère tardif de leur maladie, qui leur confère un espoir en les progrès futurs de la médecine en termes de traitement et de guérison, est un argument souvent avancé par les personnes concernées par une maladie génétique à révélation tardive dans notre enquête. Puisque les maladies dont il est question dans notre travail affectent des adultes, peut-on « gommer » les dizaines d'années de vie qui les séparent des premières manifestations cliniques de leur maladie? Les différents discours sont alors parfaitement résumés par un exemple donné par Mattéi dans son livre *L'enfant oublié*: il nous raconte l'histoire d'un embryon génial, musicien, qui dès les premières semaines de gestation compose un concerto pour piano dans sa tête. Il est heureux, enthousiaste, jusqu'au moment où il doit subir un

dépistage de la maladie de Huntington. Il réalise alors qu'il est le seul à savoir qu'il est génial, et que même s'il est atteint, il aurait eu le temps, au moins 40 ans, d'écrire son concerto, voire de marquer son temps et que s'il disparaît avant de naître, personne n'aura de regrets puisqu'il les emportera avec lui... [100]

## Quelles limites acceptables pour le DAN?

*« Un enfant est une personne à part entière, irréductible dans son essence à la volonté des parents. Etre parent, n'est-ce pas aimer l'enfant que l'on a tel qu'il est plutôt que d'exiger l'avoir tel qu'on le veut? »* Axel Kahn [39]

Selon les professionnels de la périnatalité ayant participé à notre étude, des limites à l'acceptation du diagnostic anténatal existent: l'évolution de la société vers un rejet de toute maladie sévère, l'extension de ces techniques à des pathologies plus communes, la sélection d'autres critères qualitatifs de l'enfant (sexe, couleur des yeux, QI...), et la crainte d'une société où les individus seraient caractérisés par leurs déterminants génétiques au détriment des caractéristiques sociales, éducatives, environnementales. Les professionnels évoquent ce risque de « dérives » concernant le recours au DPN/DPI tout particulièrement dans le cadre des maladies génétiques à révélation tardive, et plus encore pour les formes familiales de cancer.

D'un point de vue pratique, nous avons pu constater, à travers ce travail de recherche, que les personnes concernées sont majoritairement du même avis. Des termes tels que « *sélection* », « *eugénisme* », « *dérive* » reviennent très fréquemment dans le discours et les participants sont très nombreux à souhaiter « *laisser faire la nature* ». Ainsi ils préfèrent majoritairement n'avoir recours à aucune technique médicale pour concrétiser leur projet parental. Certaines personnes concernées par une forme familiale de cancer ont même des réactions indignées. Ils ressentent le recours au DAN comme un renoncement à la lutte contre le cancer, donnant la préférence à la destruction de la vie plutôt qu'au combat contre la maladie et donc à l'espoir. En même temps, la modération des attentes des personnes et des couples concernés nous interpelle: ils ne sont pas en quête de « l'enfant parfait », ils espèrent juste, comme tout un chacun, un enfant en bonne santé. C'est un souhait



légitime que d'espérer un enfant « normal », solide, beau et intelligent. Quel parent n'en a jamais rêvé? Tous les futurs parents imaginent avant sa naissance l'enfant qu'ils aimeraient avoir: ils se construisent des représentations inconscientes (on parle de l'enfant imaginaire) qui induisent une déception à laquelle ils vont la plupart du temps être confrontés à la naissance ou plus tard. L'arrivée de l'enfant réel, n'étant jamais la réalisation exacte de leurs espoirs et de leurs rêves, peut être un choc pour les parents. Ils peuvent avoir du mal à accepter que cet enfant, qui vient d'eux, ne soit pas exactement comme celui qu'ils voulaient avoir [101,102]. Il s'agit d'un phénomène psychologique individuel bien connu des psychiatres, et c'est la peur de cette déception qui peut conduire de nombreux parents à effectuer un DPN sur leur futur enfant surtout si cette inquiétude s'accompagne de la culpabilité de transmettre une maladie génétique. A l'inverse, le refus d'imposer à un futur enfant la charge physique, psychologique et émotionnelle d'une maladie lourde, souvent fatale, est aussi tout à fait audible. En tant que parents, il ne paraît en effet pas acceptable moralement de transmettre quelque chose qui pourrait s'avérer nocif. Pour certains, ils redoutent une demande de justification ou des reproches que pourraient leur faire leurs enfants d'avoir pris le risque de leur transmettre une anomalie génétique en toute connaissance de cause.

L'enfant idéal, imaginaire est donc un rêve inconscient de futur parent. Cependant, même lorsque le problème ne concerne pas le jeune enfant mais un risque à l'âge adulte, le désir de ne pas faire vivre à son enfant ce que, soi-même, on a vécu, s'exprime chez certains. La prise en compte des souffrances attendues et la recherche de leur évitement « par esprit d'humanité » peuvent aussi être en lien avec le respect de la dignité de l'être humain. Ainsi, les personnes éprouvées par une histoire familiale décrivent la maladie génétique comme une « *malédiction* » (dans notre étude, une personne a perdu 13 proches, tous décédés des suites de la même maladie) et souhaitent « *casser la chaîne de transmission* ». Ils jugent majoritairement l'impact de leur maladie sur leurs situations personnelle et familiale comme importante ou très importante et certains refusent de transmettre le gène à leur enfant, allant parfois jusqu'à renoncer à tout projet parental pour cette raison. C'est pour cela que le vécu personnel de la maladie et l'histoire familiale sont devenus des « critères de gravité » pesant dans la discussion et la décision d'accorder une demande de DPN ou de DPI pour une maladie génétique à révélation tardive. Indépendamment des critères médicaux définissant la « particulière gravité » ou « l'incurabilité », chaque personne a sa propre appréciation de la gravité de la maladie la concernant. Ainsi le Comité International de Bioéthique de l'UNESCO expliquait en 2003 dans son rapport sur le diagnostic génétique préimplantatoire

qu'« *il est impossible de définir avec précision une maladie grave. Il ne s'agit pas là seulement des traits cliniques et du risque de mortalité et de handicap chronique, mais aussi du sens de la gravité qu'ont les couples concernés. Dans bien des cas, ceux qui réclament un DPI ont déjà été confrontés à une maladie particulière dans leur propre famille* » [103]. Dans cette optique, on peut être amené à penser que prendre soin de ses enfants, c'est peut-être aussi éviter de prendre le risque de leur transmettre une maladie génétique.

Rappelons ici que l'impression qui est donnée par certains auteurs et médias que le DPI, et plus largement le recours au DAN, serait un acte facile, décidé sur « un coup de tête », une solution de facilité pour des couples qui leur permettrait d'avoir un enfant sur mesure [104,105], est totalement fautive. Elle cache la douleur et la difficulté d'un tel parcours car il s'agit d'une procédure lourde, longue et difficile pour le couple (« *un véritable parcours du combattant!* »), coûteuse pour la société, dont le succès, en termes de grossesse, reste modeste. Les professionnels interrogés ont majoritairement l'impression que les demandes de DPI/DPN par des couples concernés par une maladie génétique à révélation tardive sont en augmentation. Pour rappel, ces situations représentent quelques dizaines de demande de DPI chaque année dans notre pays (environ 90 en 2015 selon le dernier rapport d'activité de l'ABM) [18]. Elles sont sans aucun doute le reflet d'une détresse vraie et de situations familiales vécues comme « *une malédiction* », d'une angoisse insupportable à l'idée de transmettre la maladie à leur futur enfant et d'un refus (catégorique pour certains) de faire porter à leur descendance le poids d'une prédisposition génétique à une maladie grave et incurable. Pour certains couples, l'expérience reproductive et les souffrances qui y sont associées, notamment en cas d'antécédent d'IMG lors d'une grossesse précédente, sont tellement difficiles qu'ils ne souhaitent en aucun cas revivre une telle situation et se tournent alors vers le DPI. Pour ces couples, souffrant à l'idée de transmettre à leur enfant une maladie grave héréditaire, même si sa révélation est tardive, le DAN constitue une réponse empreinte d'humanité. Il n'est pas exacte de dire que les couples recherchent l'« enfant parfait » ou qu'ils sont prêts à demander une interruption de grossesse à la moindre suspicion d'anomalie. Ainsi la confrontation à cette question, quelle que soit son issue, est toujours pour un couple une épreuve douloureuse qui mérite le respect et la compassion des soignants et de la société. Les personnes concernées par une MGRT dans notre étude semblent très pragmatiques, mais aussi réfléchies et responsables dans leurs démarches.

De nombreux exemples de dérives existent de par le monde. Par exemple, le sexage (ou sexing), à savoir le choix pré conceptionnel du sexe de l'enfant, est actuellement débattu.

Cette pratique sélective est déjà connue dans les pays où l'on préfère avoir une descendance masculine (par exemples en Inde, en Chine). L'idée du « family balancing » s'est fait jour à titre de « contre-projet » à une autorisation au choix du sexe de l'enfant: certains couples, en l'absence de toute indication médicale, choisissent de réaliser une FIV et de recourir au « DPI pour équilibre familial » à la seule fin de choisir le sexe de leur deuxième, troisième ou quatrième enfant de manière à ce que les deux sexes soient représentés au sein de la famille. Cette pratique existe par exemple aux Etats-Unis où de nombreuses cliniques privées proposent aux couples « l'équilibre de la famille par la sélection du genre ». En 2005, déjà 9% des DPI réalisés l'ont été dans le seul but de choisir le sexe de l'enfant à naître [106-108]. Si cette pratique est officiellement interdite dans de nombreux pays (par exemple en Australie, au Canada, en Chine, en Inde et en Europe), elle existe néanmoins dans certains, en faveur des embryons masculins [109]. Remarquons que le sexage n'est pas obligatoirement discriminatoire au détriment des embryons féminins: des enquêtes conduites aux Etats-Unis ont montré qu'il y jouerait plutôt en faveur des embryons féminins [53].

Dans un autre contexte, des DPI sont réalisés aux Etats-Unis pour des couples malentendants avec sélection et implantation d'embryons porteurs de la mutation génétique, permettant la naissance d'enfants sourds comme leurs parents [110]. Ces situations semblent incompréhensibles et relèvent à nos yeux d'un mésusage du DPI tant il nous paraît évident qu'une bonne audition participe à une meilleure qualité de vie. Dans ces situations, parents et professionnels argumentent cependant que le DPI est justifié par une meilleure intégration de l'enfant dans son milieu familial et sa communauté. Ces derniers ne souhaitent pas d'un enfant différent d'eux [111]. Mais elle implique une autre conséquence qui est la question de savoir quoi faire des embryons non porteurs de la mutation éventuellement obtenus lors du processus de FIV.

En France comme en Europe, ces pratiques sont interdites et l'on considère que la médecine n'est pas tenue d'assouvir tous les désirs. Le CCNE estime que la seule finalité éthique incontestable du DPI (et à fortiori du DPN) est de permettre à des couples de ne pas transmettre à leur enfant une grave maladie héréditaire [22] et s'oppose à la sélection du sexe pour toute raison non médicale [112].

A l'aube du XXI<sup>ème</sup> siècle, l'avènement du DAN et les progrès en génétique ont contribué à l'émergence du mythe du « bébé parfait » [113]: en effet, les futurs parents sont aujourd'hui le plus souvent soupçonnés d'être en quête d'une telle progéniture, et la médecine actuelle est parfois perçue comme favorisant un tel objectif. Cette quête est le plus

souvent critiquée et rarement légitimée d'un point de vue moral ; elle fait l'objet de prises de positions régulières et passionnées dans le débat public. L'idée du « bébé parfait » s'est matérialisée avec les progrès en génétique et notamment l'établissement de la cartographie du génome humain. Ainsi en 1999, le journal de l'UNESCO publie en français un numéro spécial intitulé *Bioéthique: la tentation de l'enfant parfait* [114], dont les auteurs nous annoncent l'avènement d'une ère nouvelle où les futurs parents pourront, avec l'aide des médecins, repérer les « défauts » de leur fœtus, les corriger grâce à la thérapie génique, et peut-être même améliorer le génome de leur futur enfant. Comment des couples ne souhaiteraient-ils pas utiliser de telles technologies à leur disposition pour engendrer l'enfant de leur rêve, en pleine santé et doté de nombreux talents? La conclusion de ce rapport est sans appel et sans surprise: il s'agit d'un fantasme dangereux et la porte ouverte à des pratiques eugéniques. Presque dix ans après, en 2007, Sicard, alors président du CCNE, accorde un entretien au journal *Le Monde* sur les risques des pratiques eugéniques en France. Il affirme que l'usage du DPN constitue une perspective terrifiante parce qu'il n'est pas utilisé pour soigner mais pour éliminer des fœtus dont les vies futures ne sont pas considérées comme valant la peine d'être vécues [115]. Deux mois plus tard, dans *Le Monde* également, Testard reprend cette idée: pour lui, le DPI rend possible le « *tri biologique* » et apparaît comme « *un concours médical d'entrée dans la jungle compétitive* » [116]. L'anthropologue Le Breton développe une approche similaire dans son analyse sur l'extension du recours au DAN. Pour lui, le DPI s'apparente à « *un examen d'entrée dans la vie* », une méthode de sélection génétique garantissant aux parents « *d'obtenir un bon produit fini* » [117]. Le CCNE, quant à lui, dans son avis n°107 réfute la notion d'autonomie reproductive, espérant barrer ainsi la voie à toute forme d'eugénisme privé [22]. Enfin, la littérature médicale regorge d'exemples qui alimentent le soupçon à l'égard d'un désir parental de l'enfant parfait. Nombreuses sont les personnalités qui accusent la technologie médicale et la société d'encourager les parents dans leur désir d'un enfant « sain », « sans défaut », insistant sur le fait que la dignité d'un être humain ne peut être tributaire de ses capacités intellectuelles, de ses aptitudes physiques ou de son code génétique. Cependant, les souffrances attendues d'une vie humaine peuvent conduire à des décisions moralement transgressives dans un esprit d'humanité, et on peut aussi imaginer que la génétique puisse être utilisée pour prévenir la maladie et donc améliorer la qualité de la vie humaine. Peu nombreux sont les auteurs qui légitiment cette quête sans jugement critique à son égard. Certains pourtant refusent d'assimiler le DPN à une pratique eugéniste. Pour eux l'eugénisme s'apparente à une idéologie qui n'est pas comparable à la démarche de DPN qui

est une pratique médicale [38]. Il est important de débattre des conséquences du DPN en termes de santé publique ou de la vie des couples ainsi que des questions sociétales et éthiques: selon Simon-Bouy, « *éviter d'en débattre, en mettant le DPN sous le sceau infamant de l'eugénisme, est pour le moins faire preuve d'ignorance* » [118].

L'argument de la pente glissante est aussi fréquemment invoqué dans le discours à l'encontre du DPI et du diagnostic anténatal en général. Cet argument, de type conséquentialiste, repose sur l'idée selon laquelle il serait nécessaire de juger l'acceptabilité des actions ou des politiques selon l'analyse des conséquences susceptibles d'en résulter. Dans un article de 2011, Cousineau et Decroix cherchent à comprendre la teneur de l'argument, utilisé dans le débat sur l'aspect eugénique du diagnostic préimplantatoire, au regard de la technologie employée et de son influence sur le travail du législateur [119].

Enfin, récemment, l'avènement d'une nouvelle technique, le DPNI, permettant l'analyse de l'ADN fœtal par une simple prise de sang maternel au premier trimestre de la grossesse, vient bousculer les lignes. En effet, si cette pratique est actuellement utilisée principalement pour le dépistage d'anomalies chromosomiques dont la trisomie 21, elle permet d'accéder à d'autres caractéristiques du génome fœtal et notamment au diagnostic de sexe ou à la recherche de marqueurs de risque potentiellement prédictifs de maladies telles que les cancers ou autres maladies à révélation tardive. Au regard de ces perspectives, on comprend bien que le DPNI soulève des questions d'ordre éthique nouvelles, la première étant: quelles règles de prescription établir? La mondialisation de l'accès à la santé et l'accès à l'e-santé via Internet ne feront-ils pas que, de toute façon, les femmes réaliseront les tests par leurs propres moyens, puis se présenteront avec les résultats et des demandes de prise en charge auprès de leurs praticiens? Il conviendra donc d'évaluer ces attitudes et ces évolutions ainsi que la nature des demandes et certainement de penser de nouveaux cadres et de nouvelles règles. Se pose aussi la question de l'incidence de cette évolution sur les demandes d'interruption de grossesses. En France, la loi conditionne les IMG à une autorisation par un CPDPN. Elles sont possibles via cette régulation sans limitation de terme (durant toute la grossesse), mais uniquement après avis favorable d'un CPDPN se fondant sur l'analyse de l'obligation légale: "*affection d'une particulière gravité reconnue comme incurable au moment du diagnostic*". L'interruption volontaire de grossesse (IVG) sur seule demande de la mère est autorisée, quant à elle, sans condition avant 14 SA. La possible réalisation du DPNI avant la fin du premier trimestre pose une question de fond car cet examen pouvant être effectué à un terme précoce, avant même le terme de réalisation de l'échographie du premier trimestre. Le rendu du résultat à la patiente est lui aussi possible très rapidement,

c'est-à-dire avant le terme légal d'IVG de 14 SA, permettant potentiellement un accès direct à une IVG fondée, de fait, sur ce résultat biologique. Cette évolution peut ainsi remettre en question l'esprit de la loi française qui avait souhaité historiquement bien distinguer deux situations: la première, l'IVG (dans un délai limite de 14 SA) où la femme ne souhaitait pas d'enfant ou ne pouvait l'accueillir à ce moment-là de sa vie, et la seconde, l'IMG (pour motif médical maternel et/ou fœtal), sans limitation de terme, mais soumise à ce jour à l'accord préalable après une expertise auprès d'un CPDPN. Si les résultats du DPNI sont communiqués à la femme avant 14 SA et qu'elle demande une IVG, le cadre éthique de la décision change totalement. Certains couples pourraient être tentés de recourir à une IVG, même lorsque le risque de maladie aurait été jugé faible par les médecins ou « l'anomalie » potentielle jugée de faible gravité. Viennent s'ajouter à ce débat la possibilité de sélection du sexe fœtal ou l'accès au dépistage génétique d'autres marqueurs de pathologie ou de risque, que la technique du DPNI peut également permettre précocement au cours de la grossesse. On comprend pourquoi, tout en soutenant l'émergence du DPNI, il peut apparaître nécessaire de bien cibler les indications et éventuellement de discuter du moment et du contenu du retour des résultats, avant ou au-delà de 14 SA. Parallèlement, se posera la question de l'évaluation et du suivi de la qualité de l'information délivrée aux femmes, de leur compréhension des enjeux et de l'évaluation des indications et des modalités de prescription du DPNI.

## DPI ou DPN?

Nos résultats montrent clairement une préférence pour le DPI de la part des professionnels, et ce pour toutes les maladies à révélation tardive évoquées. La possibilité d'éviter l'IMG et la bienfaisance sont les principales raisons de leur positionnement. Principalement, pour les professionnels, interrompre une grossesse et choisir de ne pas implanter un embryon porteur du gène de la maladie sont deux choses très différentes. La question éthique du commencement de la vie est donc ici mise en avant: « *L'histoire d'un embryon commence-t-elle à la fécondation ou à son implantation dans les voies génitales maternelles?* » - généticien ; « *ne pas implanter un embryon ne correspond pas pour moi à un foeticide* » - obstétricien. Ensuite, les professionnels préfèrent le DPI afin de protéger les

couples: « *pas de travail de deuil pour le couple* » - obstétricien ; « *L'IMG est une situation très traumatisante, un acte ayant des conséquences psychologiques lourdes pour le couple* » - psychologue. Pour beaucoup, interrompre une grossesse pour une maladie survenant à l'âge adulte ou pour une prédisposition à un cancer semble difficilement acceptable et ils y sont très majoritairement opposés. Le DPI, lui, consiste à faire un tri *in vitro* sur un embryon de quelques cellules non implanté dans l'utérus maternel (« *le DPI est la plus petite durée de développement possible pour arrêter la vie humaine commençante. Le DPI va donc dans le sens de "l'évolution scientifique"* » - généticien). Cette technique, bien qu'interrogeant l'éthique et la morale en mobilisant des arguments comme la sélection des embryons et l'obtention d'embryons surnuméraires, est donc plébiscitée par les professionnels à la fois, nous l'avons vu, par esprit de bienveillance vis-à-vis des patientes qui peut parfois s'apparenter à une certaine forme de paternalisme, mais aussi, parfois, pour des raisons plus personnelles et égoïstes: « *l'IMG n'est pas un acte dénué de conséquences pour les médecins la pratiquant...* » ; « *je déteste pratiquer les IMG* » - obstétriciens. Le fait que cette sélection soit effectuée sur des embryons *in vitro* contribue donc grandement à une meilleure acceptation de cette technique.

La loi est la même pour le DPN/IMG et le DPI. La femme/le couple en fait la demande et le staff pluridisciplinaire décide au cas par cas en fonction de critères précis: « *la particulière gravité* », « *l'incurabilité* », « *la forte probabilité* », le vécu de la maladie et l'histoire familiale pour les maladies génétiques. Cependant, la gravité, pour ne citer que le critère principal, est difficilement déterminable et tous ces termes laissent la possibilité d'interprétations multiples (en fonction du contexte, mais aussi des personnes: couple demandeur et professionnels rencontrés au long du parcours de soin et/ou impliqués dans le processus collégial de décision). La raison principale, faisant que les professionnels préfèrent le DPI, est clairement l'issue du DPN qui est l'interruption de la grossesse. En effet, interrompre une grossesse pour une maladie qui surviendra (peut-être dans le cas des prédispositions) à l'âge adulte est une idée qui peut heurter. Néanmoins, la souffrance de certains couples fait qu'ils y auraient ou y ont eu recours tant l'idée de transmettre la maladie et les souffrances qui y sont associées à leurs enfants est insurmontable. Le traumatisme familial, la souffrance et le vécu personnel pèsent donc dans la décision de l'équipe médicale.

Concernant les demandes de DPI dans notre étude, le refus de l'IMG par le couple est un argument fort qui est le plus fréquemment cité comme emportant la discussion. De la même manière, le DPN dérange bon nombre de participants car le « *bébé est déjà là, dans le ventre*

*de sa mère » ; une relation a déjà commencé à s'établir et c'est cet investissement affectif qui pousse les couples à rejeter l'idée de l'IMG. C'est cette perspective qui rend le DPI plus acceptable aux yeux de la plupart des patients: « les embryons ne sont pas des bébés » ; « Si un œuf est porteur du gène, tout est arrêté avant sa réimplantation chez la mère. C'est donc complètement différent! »*

Les questionnements éthiques qui résultent de chacune de ces techniques de DPN et DPI sont différents. Le CCNE dans son avis n°107 précise que « *le fait que le DPN puisse déboucher sur une interruption tardive de grossesse pose des questions plus aiguës que dans le cas du DPI qui concerne un embryon ex utero de quelques cellules* » et « *inversement, le DPI pose des questions éthiques qui n'ont pas lieu d'être dans le domaine du DPN: la sélection d'embryons et la destruction de ceux qui sont atteints* » [22]. Il précise également que dans les cas de pathologies génétiques, le DPI est une forme précoce de DPN et que le tri embryonnaire est une alternative à l'IMG.

**En résumé, les personnes concernées par le recours au DAN dans le cadre des maladies génétiques à révélation tardive, que ce soit les personnes concernées par la maladie ou les professionnels des CPDPN, sont majoritairement plus favorables au DPI qu'au DPN. La raison principale est que le DPI leur évite d'être confrontées à une interruption de la grossesse à l'issue du DPN si celui-ci est défavorable. En effet, interrompre une grossesse pour une maladie qui surviendra (peut-être) à l'âge adulte est une idée qui heurte les gens. Néanmoins, la souffrance de certain, fait qu'ils y auraient ou y ont eu recours tant l'idée de transmettre la maladie à leurs enfants est insurmontable. En ce qui concerne le DPI, le principal frein évoqué est le risque de dérives inhérent à la sélection d'embryons ; mais le fait que cette sélection soit effectuée sur des embryons *in vitro* contribue grandement à une meilleure acceptation de cette technique.**



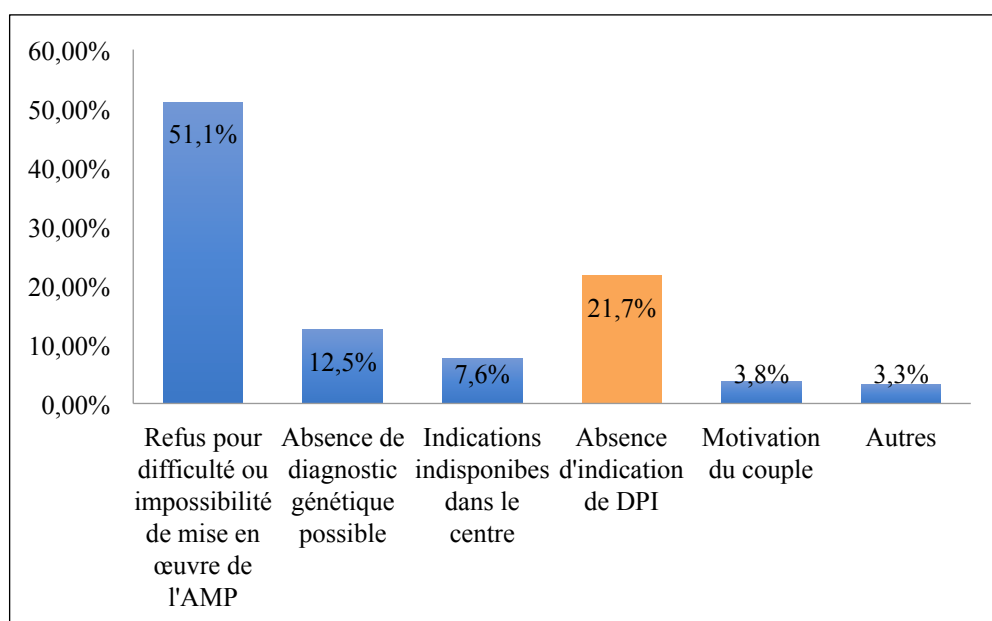
## Les centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal: quel rôle actuel et quelles évolutions possibles?

### Rôle actuel

Dans notre étude, 13 demandes ont été refusées: deux demandes de DPI qui concernaient des prédispositions génétiques au cancer (la particulière gravité n'ayant pas été retenue), et 11 demandes de DPN. Pour 5 d'entre elles, le refus était justifié par des raisons éthiques (désir des parents de connaître le statut de leur futur enfant mais pas de demande d'IMG ou demande de « DPN d'exclusion ») ; pour les 6 autres, la particulière gravité n'a pas été retenue.

Au niveau national, 582 demandes de DPI sur 766 ont donné lieu à une acceptation en 2015 [18], ce qui correspond à un taux de refus de 24% (184 demandes refusées) sans que nous n'ayons une traçabilité détaillée de la motivation de la décision. Selon l'ABM, les demandes refusées par le CPDPN en raison de l'absence d'indication de DPI (donc celles pour lesquelles la particulière gravité n'a pas été retenue) n'ont représenté que 21,7% en 2015 (Figure 18), soit environ 39 demandes. Les autres refus sont principalement motivés par une impossibilité technique à réaliser l'AMP ou le diagnostic génétique (63,6%). Notons que 7,6% des demandes sont refusées parce que les indications ne sont pas disponibles dans le centre sollicité.

**Figure 18: Motifs de refus des demandes de DPI en 2015**



Source : ABM, rapport d'activité 2016 [18]

En ce qui concerne les demandes de DPN en 2015, 7486 demandes d'IMG ont été examinées par les CPDPN [18] ; parmi elles, on retrouve 7354 attestations de particulière gravité en vue de la réalisation d'une IMG et 132 refus, ce qui correspond à un taux de refus de 1,8% toutes indications confondues. Il n'est pas possible de cibler précisément les MGRT au sein des 7% d'attestations d'IMG délivrées en 2015 pour une indication génique mais ce chiffre n'« explose » pas puisqu'il est compris entre 6 et 7% depuis 2011. Il semble donc qu'il n'y ait, à ce jour, pas d'inflation quant aux demandes de DAN dans ce contexte et que les CPDPN jouent bien un rôle de régulation plutôt restrictif face à ces nouvelles indications. Toutes ne sont pas acceptées et certaines font l'objet de discussions « animées ». Mais cette régulation peut être fragilisée dans certaines situations pour deux raisons principales: le « double avis » sollicité par certains couples n'acceptant pas un refus, et la position de certains professionnels qui s'interrogent sur leur légitimité décisionnelle et remettent parfois en question le système actuel.

Comme nous l'avons vu dans notre étude des décisions prises en CPDPN, toutes les demandes ne sont pas acceptées. Les CPDPN jouent donc bien un rôle de régulation, même si un certain « tri » est fait lors du parcours de DAN. En effet, les cas d'atteintes fœtales non sévères ou curables ne sont pas soumis au CPDPN et les femmes concernées poursuivent la grossesse et se voient proposer une prise en charge adaptée. Les CPDPN reçoivent donc principalement deux types de demandes: les atteintes sévères pour lesquelles l'acceptation d'une IMG fait consensus, et les autres, présentant une incertitude et à l'origine d'un débat sur le plan éthique ou d'un dissensus, qui vont être l'objet de discussions plus complexes entre professionnels. Les demandes de DAN dans le cadre d'une maladie génétique à révélation tardive en font partie.

Par ailleurs, certains couples, face à un refus, réitèrent leur demande devant un second voire un troisième centre. Cette possibilité, qui ne figure pas explicitement dans la loi, a néanmoins été clairement formulée dans les Recommandations Professionnelles pour le fonctionnement des CPDPN rédigées par l'ABM en 2012: « *si un couple n'accepte pas le diagnostic et/ou l'orientation d'un CPDPN, il peut en consulter un autre et tout doit être fait pour lui faciliter les démarches* » [120]. Cette possibilité laissée aux couples en cas de refus est donc effective en pratique et cela nous semble être très positif car nous pouvons l'apparenter à la quête d'un « double avis », d'autant plus nécessaire que les CPDPN n'ont pas de pratiques harmonisées, leur seul cadre étant, rappelons-le, celui de la loi Veil [19]. En effet, la demande d'un second avis médical par une patiente (ou un couple) est une option

qui n'est pas soumise à l'approbation de l'équipe soignante ; elle est entièrement libre d'y recourir ou non. En pratique, on observe des demandes acceptées par un second centre après avoir été refusées dans un premier. Parfois, des couples « nomades », déjà « déboutés » par un ou plusieurs centres, poursuivent leurs démarches, insistent et réitèrent leur demande auprès d'un énième centre afin d'obtenir l'autorisation tant convoitée.

### La collégialité au sein des CPDPN: éthique de la discussion

Notre étude a montré que de nombreux professionnels sont présents et prennent part à la discussion lors des réunions des CPDPN. En effet, notre recueil de données rapporte un nombre minimal de huit professionnels présents lors des réunions avec toujours au moins quatre professions différentes représentées. La pluridisciplinarité y est respectée et la collégialité y semble donc bien à l'œuvre.

Les termes de la loi laissant une grande liberté d'interprétation, les arguments mobilisés dans la discussion et les critères décisionnels sur lesquels s'appuient les professionnels pour apporter une réponse à ces situations complexes ne sont pas faciles à appréhender. Dans notre cas, des éléments sont toujours pris en compte par les professionnels: il s'agit de la particulière gravité (systématiquement mise en lien avec l'incurabilité), l'atteinte clinique d'un des futurs parents, le vécu personnel de la maladie et la gravité de l'histoire familiale. Certains sont parfois pris en compte comme les éléments culturels ou religieux. Enfin, les éléments du contexte socio-économique ne le sont jamais. Notons qu'un même argument peut parfois être utilisé comme argument favorable au DAN ou comme argument défavorable au DAN selon le couple et/ou la pathologie concernée (l'exemple type est la variabilité de l'atteinte clinique selon les individus au sein d'une même famille pour une pathologie identique).

Ainsi, des indications semblent à l'origine de décisions favorables « évidentes » et portant peu à discussion. C'est le cas des maladies neurodégénératives dont l'évolution implique des troubles cognitifs ou dont le pronostic est létal, comme la maladie de Huntington. D'autres indications, notamment les formes familiales de cancer, semblent plus complexes à appréhender et débouchent sur des décisions non consensuelles et non harmonisées (réponses différentes pour deux couples présentant une demande concernant la même pathologie ou décisions différentes pour un même couple rendues par deux CPDPN différents).

Aux yeux de la société, la médecine doit apporter une réponse égalitaire à tous. C'est évidemment faire abstraction de l'humain... Et le rôle des soignants est d'apporter des soins en fonction des besoins de chacun tout en s'interrogeant sur les limites de leurs actions. Ainsi, les CPDPN, confrontés à la question de la gravité d'une affection fœtale et de son incurabilité, tentent d'apporter une réponse juste et équitable, mais pas toujours égalitaire, on l'a vu dans notre travail de recherche. Ils fonctionnent sous forme de réunions pluridisciplinaires qui permettent la prise en compte de la dimension médicale la plus objective possible mais également d'une part plus subjective, plus humaine, impliquant les valeurs personnelles et l'aspect émotionnel: la souffrance attendue d'un enfant à naître, qui dépend de sa pathologie mais également de ses conditions d'accueil, de la qualité de sa prise en charge et de la souffrance du couple parental [121]. Néanmoins, personne n'est indifférent à l'inégalité en matière de santé. L'égalité est un critère essentiel de justice sociale. Il faut le plus possible tendre vers elle, même si chaque individu est un, et chaque situation singulière. Pour les professionnels, la frontière est parfois difficile à établir entre compassion, souffrance et peur d'éventuelles dérives. La réunion pluridisciplinaire est parfois le lieu d'échanges virulents, voire « violents », de conflits d'idées, de débats contradictoires qui sont souvent le reflet de puissantes émotions. Les dissensus trouvent leur origine dans le doute et l'incertitude qui caractérisent de nombreuses situations de DAN. Ces discussions peuvent donc sembler garantes d'un bon fonctionnement démocratique des idées et des avis rendus, faisant idéalement contrepoids à la technique toute puissante et permettant l'action après une réflexion approfondie. En effet, en médecine prénatale, la décision médicale est souvent l'objet de tensions entre des valeurs (valeurs individuelles, points de vue scientifiques, morale, famille, groupes de pensée, religion, dimension sociale ou économique). La démarche vers la décision doit alors passer par l'éthique de la discussion. Habermas place celle-ci au niveau du bien-être des personnes ; il faut savoir donner de l'importance au point de vue de chacun et viser une résolution commune. Il décrit l'éthique de la discussion comme une méthode permettant de décroiser et de mieux comprendre les différents éléments d'une situation ; elle éclaire la prise de décision mais ne l'applique pas. Elle tente de dégager un compromis entre la réalité des choses et des possibles. Ainsi, l'éthique de la discussion repose sur le respect de règles de mise en œuvre pour chaque personne qui souhaite entrer dans cette démarche. Ces règles sont i) de comprendre que l'éthique réside dans la recherche de la négociation des conflits et consiste en une démarche d'exploration et si possible de résolution, visant à chercher à trouver une issue au conflit au-delà de son propre point de vue ; ii) de prendre en compte les intérêts des

personnes qui peuvent être affectées par la situation examinée ; iii) de tenir compte des jugements de chaque partie prenante, admettre le pluralisme, respecter l'autre dans son autonomie et sa liberté ; et enfin iv) d'accepter la décision collective comme la bonne (ou la moins mauvaise) solution. « *Je dois soumettre ma maxime à tous les autres afin d'examiner par la discussion sa validité collective, afin de ne pas imposer à tous une maxime dont je veux qu'elle soit universelle.* » Ainsi s'opère un glissement et le centre de gravité ne réside plus dans ce que chacun souhaite faire valoir, sans être contredit, mais dans ce que tous peuvent unanimement reconnaître comme une norme partagée. Il s'agit de construire ainsi un espace de démocratie délibérative [122]. L'éthique de la discussion tente donc de dégager un compromis entre la réalité des choses et des possibles. Il est bien évident que la collégialité a un intérêt si toutes les personnes présentes peuvent s'exprimer librement et sans « hiérarchie » au sein du CPDPN, de telle sorte qu'elle puisse aboutir à un véritable dialogue (écouter, entendre et essayer de comprendre les arguments et les convictions des autres) et qu'elle ne se résume pas à une éthique de convictions. C'est ce que déplorait une sage-femme interviewée dans une précédente étude réalisée dans le cadre de mon Master de recherche en Ethique et Bioéthique. L'observation de plusieurs réunions de CPDPN et des interviews de différents professionnels avaient alors clairement montré le caractère rassurant de la collégialité pour les professionnels, ceci pour plusieurs raisons. Avant tout, elle apaise leur crainte permanente de faire une erreur puisque chacun peut éclairer la discussion à partir de son expérience, d'autres situations cliniques rencontrées, d'informations en sa possession inconnues des autres soignants. Les professionnels peuvent donc penser ensemble leurs limites (« *il y a des situations où nous ne maîtrisons pas tout et pour lesquelles il faudra néanmoins prendre une décision malgré les doutes et l'assumer* » - obstétricien). La discussion avec leurs pairs contribue également à préserver une certaine objectivité et à moins se laisser envahir par l'émotionnel dans certaines situations humainement très difficiles. Enfin, les soignants ont également témoigné que la discussion collégiale du CPDPN était aussi très importante pour les femmes et les couples qui sont toujours rassurés par le fait que toute une équipe multidisciplinaire s'est réunie pour discuter de leur situation lors d'une réunion publique, a posé différentes hypothèses, a délibéré, et leur propose un avis et une prise en charge qui les confortent (ou non) dans leur décision. Cependant, en pratique, l'autorité d'un leader peut aussi parfois (souvent) s'imposer, évitant à certaines personnes, qui s'y soumettent volontairement, de se positionner en dehors de la pensée dominante, source de conflits, d'inconfort, de malaise. Nous pouvons aussi imaginer que cette position puisse « diluer » la responsabilité individuelle d'une décision

difficile. Certains professionnels expriment leur ras-le-bol concernant ce « poids » qu'ils souhaiteraient ne plus porter: « *C'est le spécialiste de la pathologie qui devrait décider* » - obstétricien. Ce point de vue est effectivement partagé par bon nombre de professionnels et constaté en pratique dans notre étude sur les arguments décisionnels.

### Qui doit décider?

Concernant le DAN, ce sont les CPDPN qui sont actuellement seuls décisionnaires. Notre étude au sein de quatre centres a montré que les décisions sont bien multidisciplinaires et prises de manière collégiale, comme l'impose la loi et comme l'avait souhaité le CCNE [20,22]. Or les personnes concernées par une maladie génétique à révélation tardive se considèrent majoritairement (54,6%) comme la personne la plus légitime pour décider de recourir ou non aux méthodes de DAN concernant leur projet parental. La majorité d'entre elles (62,3%) jugent indispensable de bénéficier de l'avis consultatif d'un comité d'experts (n'ayant pas le pouvoir d'autoriser ou d'interdire) afin d'être bien informées et de pouvoir faire un choix éclairé, tout en étant accompagnées par des professionnels. Une personne dans notre enquête précise: « *C'est en étant autonome qu'un choix si difficile peut être assumé par des parents et que la situation qui en découle peut être supportable* ». C'est sans doute parce qu'une telle décision est difficile à prendre pour de futurs parents, parce qu'elle remet en cause un projet ou un équilibre familial, parce qu'elle pose un dilemme moral ou parce qu'elle peut avoir des conséquences en matière de santé, que les décisions des couples sont particulièrement réfléchies et donc méritent, selon nous, un plus grand exercice de l'autonomie. De manière identique, nombreux sont les parents ou futurs parents qui insistent sur le fait que leurs enfants prendront, en temps voulu, leurs propres décisions procréatives sans qu'ils n'aient leur mot à dire. Nos résultats vont dans le même sens que d'autres études menées sur le sujet. Ainsi, Gaille, dans un article récent, illustre parfaitement cette position en rapportant la réaction de couples demandant un DPI face au pouvoir des médecins: « *C'est notre affaire, et personne d'autre que nous n'a le droit de choisir pour nous* » ; « *C'est notre décision car nous sommes responsables et c'est nous, et personne d'autre, qui allons vivre avec les conséquences de cette décision* » [123].

De leur côté, la plupart des professionnels réfutent ce point de vue et se sentent eux-aussi les personnes les mieux placées pour décider ; ils soulignent le caractère fondamental de la collégialité pluridisciplinaire en matière de DAN, pourvoyeur de nombreuses situations

complexes pour lesquelles il n'existe pas de « solution idéale ». Ils estiment que le caractère médical de la décision, notamment dans le cadre d'un DPN et d'une IMG, permet de ne pas faire peser la responsabilité d'une telle décision sur les épaules des parents en situation de particulière vulnérabilité, espérant ainsi les déculpabiliser. Cet argument, bien que résultant du principe de bienfaisance, nous semble particulièrement infondé car ce sont les femmes/les couples qui, selon la loi, doivent effectuer la demande au CPDPN. L'IMG reste une interruption volontaire de grossesse bien qu'elle soit motivée par une raison médicale. Les couples sont donc indéniablement à l'origine de la démarche et acteurs responsables dans cette situation.

Si dans notre étude les professionnels sont 64,1% à revendiquer la légitimité de la décision médicale afin, selon eux, d'éviter toute dérive, 19,2% (15/78) d'entre eux approuveraient un comité d'experts ayant un rôle uniquement consultatif et quelques professionnels (5/78) approuveraient l'autonomie décisionnelle de la patiente (ou du couple) dans la mesure où celle-ci aurait été informée et aurait bénéficié d'un délai de réflexion suffisant. En tout, c'est donc plus d'un quart des participants qui souhaiteraient plus d'autonomie pour la femme. Ils dénoncent « *un système hypocrite* » - obstétricien, car selon eux: « *C'est déjà le cas! Généralement, on ne fait qu'accompagner les parents dans leur demande. Qui sommes-nous pour leur imposer d'élever un enfant malade?* » - sage-femme. En fait, les professionnels rencontrés et ceux s'étant exprimés dans nos questions ouvertes insistent sur la nécessité du respect du parcours proposé aux femmes ou aux couples dans le cadre du diagnostic anténatal. Tous précisent qu'une autorisation d'IMG ou de DPI doit impérativement être précédée par les différentes étapes qui vont permettre aux couples de bien comprendre la situation. Cela pour leur permettre d'avoir le temps de la réflexion, de pouvoir faire un choix libre en ayant envisagé avec un ou des spécialistes la prise en charge postnatale de leur enfant, et aussi de pouvoir confier leurs doutes et les difficultés notamment à un psychologue. La position des professionnels commence donc à évoluer sur ce sujet.

### Quelles évolutions? Des modèles différents

Ainsi deux principaux modèles différents se dessinent. Le premier, que nous qualifions d'« ouvert » est celui qui existe actuellement mais qui pourrait évoluer selon des modalités à

envisager, et le second, un modèle d'avantage « normé » avec une liste de critères acceptables précis et des seuils.

### *Modèle ouvert*

Dans ce modèle, qui est le système actuel, l'avis de la femme ou du couple est pris en compte par les professionnels mais chaque CPDPN est autonome et possède une liberté absolue de décision en l'absence de critères officiels, précis et opposables.

La plupart du temps, choisir d'avoir un enfant, au moment où il le souhaite et pour des raisons personnelles appartient au domaine de l'intime pour un couple. Il n'existe pas d'« examen de parentalité » lors duquel les motifs pour lesquels des futurs parents choisiraient d'avoir un enfant ou la manière et les circonstances dans lesquelles ce couple ferait un enfant seraient évaluées à la lumière de divers critères, sociaux ou autres. Mais le risque de transmettre une maladie génétique est une situation qui amène les couples à demander une aide médicale, ainsi leur autonomie reproductive se confronte alors aux avis médicaux prononcés sur leur situation et à l'encadrement légal propre à leur pays. Dans certains cas, cette confrontation peut être conflictuelle, opposant des avis divergents. Alors, entre la mère, qui porte le bébé dans son ventre, le père, qui endosse avec elle la responsabilité de l'enfant, les médecins, qui détiennent l'autorité scientifique, et le législateur, qui pose les limites? Comment doit se partager le pouvoir décisionnel? Qui doit décider si la gravité de l'anomalie et le degré de handicap légitiment un DPI ou un DPN et l'interruption d'une grossesse? Et en cas de conflit, quel avis doit primer? Ces questionnements complexes sollicitent une réflexion éthique.

Depuis la loi du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé [124], la décision médicale est « partagée » entre le patient et le professionnel de santé qui le suit, ce qui implique deux étapes clés du processus: un premier temps consacré à l'échange et au partage d'informations, et un second qui est celui de la décision, choix posé entre plusieurs options. Cette loi, dite loi de Démocratie sanitaire, rappelle donc la nécessité de placer le patient au centre du dispositif et de l'intégrer dans l'organisation de ses soins et des décisions qui le concernent au premier chef. Fondé sur le principe du respect de la personne, ce modèle a l'avantage de prendre en compte le point de vue de la personne bénéficiant des soins, éclairé et soutenu par les explications techniques, l'expérience et la bienveillance du médecin. Face à une médecine bénéficiant d'un pouvoir renforcé par la science et la technique, le législateur a donc souhaité donner au patient la parole et les moyens d'exercer des droits inaliénables attachés à sa qualité d'être humain. Le patient est



ainsi réinvesti comme interlocuteur et l'organisation du système et des établissements de soins intègre les droits des patients comme base de la qualité des compétences et de la responsabilité des professionnels dans l'accueil et la prise en charge des patients. Malgré cela, en 2011, seulement 37% des patients en France se déclaraient impliqués dans les décisions médicales, se sentaient actifs dans le processus de délibération et usaient pleinement de leur droit à la détermination et à l'autonomie [125]. De nombreuses études montrent que les patients se sentent mal informés concernant la nature de leur traitement et ses effets, mais aussi sur l'organisation de leur parcours de soins et de ses impacts sur leur vie personnelle [126]. Or les attentes sociales et celles des patients doivent être reconnues par les professionnels de santé, notamment lorsque l'on touche à des pratiques ayant un fort impact sur la vie des personnes (qualité de vie, avenir de la personne, handicap, mort, souffrance, procréation, dépistage, prédiction), d'autant plus s'il existe des risques. De plus, du fait de l'accès au savoir qui s'est démocratisé, la demande des patients à participer à la démarche de soins est croissante, posant la question de leur liberté de choix et questionnant de plus en plus les domaines où celle-ci serait niée. La pratique médicale est donc devenue un domaine où la participation du patient aux choix qui le concernent est reconnue comme un droit quand cela n'est pas rendu impossible par un état de grande vulnérabilité ou de perte d'autonomie psychique.

Dans le cadre particulier des maladies génétiques à révélation tardive et des prédispositions génétiques au cancer, les professionnels mettent aussi en avant le fait que le DPI conduise à éliminer certains embryons alors qu'il n'y a aucune certitude quant à la sévérité de l'atteinte clinique ni quand l'apparition de la maladie et sa gravité. Dans ce type de situation, le recours au DPI ne paraît donc pas acceptable à la plupart des équipes médicales, et la question se pose alors de savoir comment prendre en compte l'avis du couple, notamment sur sa situation et sur son vécu de la gravité de la maladie.

Selon notre étude, les personnes concernées par une maladie génétique à révélation tardive ont des attentes très raisonnables en matière de recours au DAN et celles qui souhaitent recourir à l'interruption de grossesse en cas de DPN défavorable sont peu nombreuses et ne le font pas « par caprice ». Cette demande est motivée par une réelle souffrance et s'appuie sur une réflexion intellectuelle mobilisant diverses valeurs, notamment éthiques, morales, culturelles et religieuses. La notion de gravité de la maladie n'est pas la simple expression d'une expérience subjective, elle renvoie aussi à des difficultés objectives liées à la maladie ou au statut de porteur impactant leur vie quotidienne (obligation d'une surveillance

médicale régulière préventive souvent stressante ; traitements prophylactiques « mutilants » ; contraintes liées aux choix procréatifs ; trajets fréquents entre domicile et hôpital pour des traitements curatifs ; conséquences personnelles, professionnelles, sociales...) Quel droit avons-nous, médecins, sages-femmes, soignants en général, pour juger de la légitimité d'une telle demande? Dans une enquête, Dekeuwer se pose la question suivante: « *Faut-il avoir peur de l'autonomie reproductive?* » Des entretiens, menés auprès de couples concernés par des formes héréditaires de cancer au sujet du recours au DPI, montrent que les décisions procréatives de ces couples, qui risquent de transmettre une anomalie génétique à leurs enfants, sont fondées sur des opinions très réfléchies. Cette étude tente d'apaiser certaines craintes. « *Les couples que nous avons rencontrés sont bien autonomes au sens fort du terme: ils prennent des décisions réfléchies sur la base d'une évaluation complexe de la gravité de la maladie et de leur situation. De plus, notre enquête suggère que respecter cette activité de réflexion critique est important parce qu'elle est un des moyens, pour les couples, de supporter et de dépasser leurs souffrances. Elle permet aussi d'assumer des choix difficiles et d'être acteur de sa vie...* » [127]

Certains professionnels, peu nombreux il est vrai, souhaiteraient eux-aussi que les femmes ou les couples soient d'avantage décisionnaires dans ces situations. En fait, les professionnels rencontrés et ceux s'étant exprimés en réponse aux questions ouvertes insistent surtout sur la nécessité du respect du parcours proposé aux femmes ou aux couples dans le cadre du diagnostic anténatal. Tous précisent qu'une autorisation d'IMG ou de DPI doit impérativement être précédée par les différentes étapes qui vont permettre aux couples de bien comprendre la situation, d'avoir le temps de la réflexion, de pouvoir faire un choix libre en ayant envisagé avec un ou des spécialistes la prise en charge postnatale de leur enfant, et aussi de pouvoir confier leurs doutes et les difficultés, notamment à un psychologue.

Notre étude, en montrant des décisions « évidentes » pour certaines pathologies (notamment neurodégénératives), met en avant une sorte de « validité sociétale » ; certains professionnels parlent d'« *hypocrisie* » - obstétricien - devant « *des acceptations automatiques pour certaines indications* » - obstétricien, sage-femme.

Un constat fait à travers l'étude des critères décisionnels vient conforter ce point de vue: l'incertitude de l'expressivité (symptomatologie clinique) et/ou du pronostic qui existe dans la plupart des maladies génétiques rend très souvent un refus d'IMG ou de DPI délicat. De plus, la motivation et la détermination de certains couples sont telles que le vécu personnel de la maladie et l'histoire familiale sont devenus des arguments décisionnels forts, des

motifs d'acceptation pour les professionnels, indépendamment de la particulière gravité ou de l'incurabilité, qui semblent parfois influencés par l'avis du couple (de manière très consciente et même volontaire pour certains: « *Même si ce n'est pas ma façon de penser, c'est eux qui vont élever cet enfant, pas moi!* » - obstétricien). Ainsi l'on retrouve parfois des termes comme « *volonté du couple* », « *couple déterminé dans sa demande* », et le fait qu'un couple réitère sa démarche devant un second voire un troisième centre est souvent un argument en faveur d'une acceptation (« *on sent alors que ce couple est très motivé, qu'il a réfléchi et est sûr de sa démarche* » - sage-femme).

Dans notre étude, les refus sont exceptionnels et ne concernent que des formes familiales de cancer du sein ou colorectal pour le DPI. Concernant le DPN, sur dix refus dans notre étude, on compte cinq demandes non autorisées et qui posent de réels problèmes éthiques (DPN d'exclusion et DPN sans souhait d'IMG). Les cinq autres refus ont été motivés par la gravité de la maladie jugée insuffisante pour justifier un DPN ; parmi eux, deux couples ont réitéré leur demande dans un autre centre qui a alors accepté secondairement le DPN. On peut donc s'interroger: quelle est l'utilité de la régulation française actuelle par les CPDPN? Cette interrogation pose la question de la place de l'autonomie de la femme ou du couple dans ces situations face à la décision médicale. De plus, les comptes rendus, bien que toujours formalisés, peuvent être plus ou moins précis et détaillés quant aux éléments de la discussion et arguments décisionnels. Or, lorsque la discussion n'est pas consensuelle, lorsque le centre refuse une demande, la traçabilité de ces éléments est nécessaire et importante pour l'équipe soignante et surtout pour le couple qui a besoin de transparence pour comprendre la réflexion médicale qui aura certainement un impact sur leur vie future.

Le CPDPN apporte une expertise médicale pluridisciplinaire incontestable ; est-il pour autant plus légitime que la femme ou le couple pour prendre une décision d'interruption de grossesse ou délivrer une autorisation de DPI? Existe-t-il un réel risque à laisser d'avantage d'autonomie aux couples en la matière?

#### *Modèle normé*

Dans ce modèle, une liste précise d'indications serait élaborée: dans cette situation, on accepte une IMG, dans cette autre, non. Cette liste permettrait de « *clarifier les choses* » selon des couples interrogés (8,6%) et même selon quelques professionnels (5/78 dans notre étude), un peu désorientés face à certaines demandes, ou ne se sentant pas toujours légitimes en tant que décisionnaires et parfois « *écrasés* » par cette responsabilité qui leur est imposée. Pourtant, les spécialistes de la médecine fœtale sont quasiment unanimes sur le sujet: ils se

félicitent qu'il n'y ait pas de nomenclature car si l'accès à l'IMG était normé, cela exclurait des malformations ou des maladies, qui seraient alors « imposées aux parents ». Pour le législateur également, refuser une telle liste constitue une façon de lutter contre toute dérive eugénique et permet d'apprécier la singularité de chaque situation familiale. Un neuro-pédiatre, dans notre étude, explique: « *A handicap égal, les parents ne sont pas égaux. Chacun situe le seuil de l'intolérable à un niveau différent* » ; c'est une question de philosophie, de personnalité, de caractère, de tempérament, de culture, de milieu, d'éducation, de moyens financiers aussi. Tous les médecins interrogés sur le sujet expliquent l'importance de traiter ces demandes au cas par cas, ne pouvant faire abstraction du contexte et du degré de souffrance des parents qui n'est pas forcément proportionnel au degré de gravité de l'anomalie fœtale. « *Est-il dans nos fonctions d'arrêter la vie d'un enfant qui a une main en moins? Non. Est-ce qu'il trouvera sa place dans un foyer dont les parents le rejettent?* » s'interrogeait Boulot en 2011. « *C'est là la question! Il peut être éthique de dire oui à leur demande.* »

Ainsi, les CPDPN acceptent *in fine* des IMG pour des couples qui insistent, après avoir été refoulés par plusieurs centres, alors qu'ils auraient décliné leur demande en « première instance ». Cette idée de liste, refusée par le législateur et les professionnels pour le DAN en général, pourrait, il nous semble, être reconsidérée dans le cadre particulier des maladies génétiques à révélation tardive. En pratique, plusieurs éléments viennent appuyer ce point de vue afin d'éviter les disparités de pratiques. Ainsi, l'ABM publie chaque année la liste des « indications disponibles pour un DPI en France » (221 en 2015) [18], liste qui est fixée par un arrêté du ministre de la Santé. De même, le rapport ABM-INCa sur le DAN dans le cadre des prédispositions génétiques au cancer établit « une hiérarchie » et conclue très clairement sur l'acceptabilité ou non d'un diagnostic anténatal selon les différents groupes de cancers familiaux décrits [26]. De plus, on constate que dans ce contexte particulier les décisions évoluent ces dernières années, s'appuyant davantage sur des éléments plus subjectifs, notamment le vécu des couples de leur maladie mais aussi de leur situation familiale.

**En résumé, on peut considérer en regard de ces évolutions que le rôle des CPDPN et donc le cadre de la loi Veil régulant l'accès à l'interruption de grossesse, peuvent évoluer. Le modèle actuel de régulation de l'accès à l'IMG et au DAN en général par les CPDPN, après avoir fait ses preuves, rencontre aujourd'hui certaines limites. Certains couples demandent un second avis en se tournant vers un autre CPDPN ; et parfois, alors qu'un premier centre refuse, un second peut accepter**

la même demande. Il n'existe pas dans notre organisation sanitaire de voies de recours officielles en cas de désaccord entre une telle instance et des couples. De plus on constate que face à l'émergence de nouvelles technologies comme le DPNI et le séquençage du génome fœtal, permettant librement et facilement l'accès à des tests génétiques concernant l'enfant à venir, les CPDPN pourraient être contournés. Il faut rapprocher cette situation du fait que de nombreux travaux et témoignages ont pu montrer que, dans notre système de soins, des patients se sentent mal informés concernant la nature de leur prise en charge, mais aussi l'organisation de leur parcours de soins et sur des choix qui impactent leur vie quotidienne, familiale, ou affective [125,128,129]. Il convient donc de renforcer tous les processus d'accès à l'information et d'aide à la décision, en échappant à une ancienne culture de paternalisme médical dans laquelle l'institution décide pour le sujet, pour passer à une culture de codécision, où l'institution aide le sujet à accéder à l'information dont il a besoin, à comprendre les enjeux et à choisir en lien avec les professionnels les plus compétents. Une prise de conscience, de plus en plus aiguë, oriente, en effet, aujourd'hui, tous les acteurs de la santé vers des processus de dialogue et de codécision, en particulier dans des domaines où les régulations dites traditionnelles ou historiques, trouvent leurs limites.

Le rôle des CPDPN pourrait peut-être évoluer vers un rôle uniquement consultatif comme le souhaite une majorité de personnes concernées par une maladie à révélation tardive dans notre étude et près de 20% des professionnels interrogés. La décision reviendrait alors au couple seul qui serait accompagné dans sa décision par l'avis consultatif d'un comité d'experts. Les CPDPN pourraient alors se concentrer sur les situations les plus complexes qui nécessitent une discussion pluridisciplinaire plus poussée et pourraient d'avantage intégrer le couple en tant que « co-décideur ». Le rôle des CPDPN n'en resterait pas moins un rôle de régulation, notamment en assurant un parcours de qualité alliant information, conseil et expertise collégiale et pluridisciplinaire ayant pour objectif de guider les couples dans leur prise de décision, tout en étant les garants d'une traçabilité plus fine des décisions et des discussions, participant ainsi à une éthique collective.

## Parcours des femmes et des couples

### L'information

Un parcours de qualité pour ces couples en demande d'un DAN est selon nous un parcours qui réunit l'expertise médicale pluridisciplinaire et une information claire, compréhensible, exhaustive et neutre apportée par les professionnels. Dans ce but, il semble évident que ces couples doivent tous rencontrer l'obstétricien et/ou la sage-femme, le spécialiste de la maladie et/ou le généticien et qu'une consultation avec un psychologue leur soit systématiquement proposée.

Rappelons que le principe d'autonomie joue un rôle central dans l'éthique médicale. Toute personne peut être considérée comme potentiellement autonome dans le sens où elle possède le droit à l'autonomie. Et la personne met en œuvre concrètement ce droit lorsqu'elle agit de manière volontaire et indépendante, sans contrainte extérieure et en fonction des projets qui lui sont propres. L'autonomie implique donc la liberté (c'est-à-dire l'absence de contrainte), la capacité de délibérer, de décider et d'agir. Le respect de l'autonomie est alors étroitement lié à ce qu'on nomme parfois les droits et libertés, comme le droit d'aller et venir, de s'exprimer librement et d'exercer toute activité qui ne nuit pas à autrui, sans en être empêché par quiconque. Dans un contexte biomédical, l'autonomie regroupe des enjeux éthiques touchant au droit de chacun de façonner librement sa destinée et à l'autorité de chacun sur sa propre personne, à commencer par son propre corps. La conséquence la plus directe du principe d'autonomie est la règle du consentement libre et éclairé. Fondamentale, la permission du patient est requise pour toute action sur sa personne et implique deux corollaires qui sont le droit de refuser et le devoir d'informer qui en résulte pour le médecin. Le code de déontologie médicale édicte que « *Le médecin doit, à la personne qu'il examine, qu'il soigne ou qu'il conseille, une information loyale, claire et appropriée sur son état, sur les investigations et les soins qu'il lui propose* » [130]. Ce devoir d'information recoupe deux niveaux: le premier d'ordre éthique, où la place de l'autonomie du patient dans la relation de soin est de plus en plus reconnue et promue comme fondement démocratique du respect et de la protection des personnes ; le second d'ordre juridique qui se traduit par l'obligation de délivrer une information de qualité permettant une acceptation ou un refus éclairé de la part du patient. D'autres règles éthiques sont rattachées à ce principe: dire la vérité, préserver la sphère privée, protéger les renseignements confidentiels et accompagner la prise de décision autonome par le patient.

Prendre une décision en santé implique donc une information neutre, claire et compréhensible des patients (ici les futurs parents) par le corps médical, ce qui, semble-t-il, n'est pas toujours le cas dans le cadre des maladies génétiques à révélation tardive. Une étude sur l'acceptabilité du recours au DAN dans le cadre des prédispositions génétiques au cancer par les professionnels des CPDPN a été effectuée en 2009 par Claire Julian-Régnier [86]. Concernant les formes familiales de cancer du sein (BRCA1/2), 70% des oncogénéticiens interrogés à l'époque déclaraient qu'ils informaient les couples que le DAN n'était pas autorisé en France pour cette indication. D'autres études ont montré que l'information des couples de la possibilité de recourir au diagnostic anténatal par les professionnels n'est pas systématique, même pour des maladies reconnues comme particulièrement graves [131]. Or l'information des couples dépend parfois uniquement des professionnels dans la mesure où ces derniers ne font pas toujours partie d'une association et qu'il n'existe pas de liste consultable des maladies pour lesquelles le DAN est autorisé. Ces résultats renvoient à la question de la qualité de l'information. Informer est une obligation médicale, or puisqu'il n'existe pas de liste des maladies ou atteintes fœtales légitimant l'accès au DAN, comment affirmer qu'une pathologie n'en constitue pas une indication? Et le fait de ne pas informer les couples de toutes les alternatives possibles ne constitue-t-il pas une façon de décider à leur place, une forme de paternalisme médical que l'on croyait disparu? Dans ces circonstances, une discussion serait à engager avec tous les professionnels dans le but d'harmoniser les pratiques sur le territoire national afin de délivrer à chaque famille, à chaque couple, une information complète. Car, selon la loi, ce n'est pas aux professionnels suivant la patiente de décider si la pathologie en question relève du DPN/DPI et de l'interruption de grossesse, mais bien de l'équipe du CPDPN. Certaines personnes témoignent dans notre questionnaire, au décours de questions ouvertes, du discours de certains médecins ou de certaines associations: « *Le DAN pour cette maladie n'existe pas en France!* » (personnes concernées par la maladie de Charcot, le syndrome du QT long congénital et des prédispositions cancéreuses). D'autres participants nous ont remerciés de notre enquête car ils se disent « *non informés sur toutes ces questions* ». Dans notre étude auprès des professionnels de la périnatalité, nous avons constaté que 51,3% d'entre eux sont défavorables au DPN/IMG pour les formes héréditaires de cancer. On est alors en droit de s'interroger sur l'information transmise par ces professionnels à leurs patientes au sujet d'une pratique, à laquelle eux-mêmes sont opposés, et des différentes alternatives qui s'offrent à ces couples pour réaliser leur projet parental. En effet, dans le cas où plusieurs alternatives sont envisageables, l'information devrait logiquement s'inscrire

dans une démarche de choix afin que les couples concernés, après avoir été informés, puissent opter librement pour l'une ou l'autre proposition.

Ainsi, la qualité de l'information reçue dépend avant tout des professionnels rencontrés par les couples au cours de leur parcours médical. Cela pose très clairement la question de l'égalité d'accès au DAN. Les professionnels du DPI rencontrés au cours de notre travail de recherche le disent sans détour: « *Certains couples n'arrivent pas au DPI parce qu'ils ne sont même pas informés de son existence et de l'alternative éventuelle de cette technique pour la réalisation de leur projet parental. Il y a un vrai défaut d'information de la part des professionnels, volontaire ou non...* » - généticien.

Notons également que la démarche d'information fait appel à la capacité de compréhension du sujet confronté au discours médical. L'information médicale ne peut donc être réduite à un monologue à sens unique. Elle est un échange qui doit faire trouver au médecin les mots et les images qui « parlent » au patient, indispensables pour une information adaptée à la spécificité de la personne et à son vécu. Le patient, de son côté, « prend avec » lui les éléments qui lui sont donnés, les confronte à son vécu, à ses appréhensions, à ses doutes et donne à sa maladie une représentation avec laquelle il va pouvoir vivre et sur laquelle il va baser son dialogue avec les soignants. L'information ne se fait donc pas à sens unique, elle est un échange qui doit faire trouver au médecin les mots et les images qui « parleront » au patient, indispensables pour une information adaptée à cet individu et à son vécu, intégrée dans une relation de soin. Elle ne doit pas être une information standardisée et « brute » à laquelle ce même individu a désormais accès très facilement *via* de multiples médias et Internet.

Cette nécessité d'harmoniser les pratiques et l'information avait été inscrite en 2011 dans le rapport d'information fait au nom de la mission d'information sur la révision des lois de Bioéthique dans la section concernant le diagnostic anténatal: « *Dans cette perspective, il convient que les dispositions législatives encadrant les pratiques garantissent que la mère bénéficie de toutes les informations nécessaires pour prendre des décisions qui ne soient pas la conséquence d'une incitation ou l'effet d'une représentation sociale mais un choix libre et raisonné.* » [131]



## Des décisions « variables » et une certaine inégalité d'accès aux soins

Dans la même étude citée précédemment [86], le point de vue des professionnels des CPDPN leur était demandé à propos du cas d'un couple concerné par le gène BRCA1 et souhaitant avoir recours au DAN. Les réponses apportées, certes théoriques et ne tenant compte d'aucun contexte singulier, ont montré des positions très diverses. Trois centres accepteraient de façon certaine un DPI alors que six centres le refuseraient catégoriquement ; huit centres refuseraient catégoriquement un DPN ; enfin, douze centres accepteraient peut-être un DPI et peut-être un DPN. Cet exemple illustre bien les limites du cas par cas et de l'équité en matière d'accès au soin dans le cadre du DAN. Ainsi des décisions différentes pour une même pathologie, mais aussi pour un même couple, peuvent être rendues selon le CPDPN consulté, selon les professionnels présents. Au cours de notre travail de recherche, nous avons souvent entendu les professionnels parler de décisions « *centre-dépendantes* » ou « *spécialiste-dépendantes* ». Notre étude sur les critères décisionnels met également en évidence certaines inégalités dans le traitement des demandes (soit au sein d'un même centre, soit pour une même situation exposée à des centres différents). Cet état de fait pose problème car justice et éthique sont indissociables. Appréciant un cas concret et particulier, l'équité cherche à y répondre de façon ajustée et donc sans discrimination [101], elle aide à trancher un problème en conscience avec le sentiment du juste et de l'injuste. Bien que le législateur ait souhaité que le contexte et la situation singulière de chaque couple soient pris en compte pour autoriser ou non une demande de DAN, bien que l'équité réponde à l'esprit de la loi (et non à la lettre, à l'instar de l'égalité), des différences dans le traitement de demandes, parfois similaires, sont ressenties et vécues comme une injustice par les couples. Ce sentiment peut être accentué s'ils n'ont pas eu l'impression d'être écoutés et compris ou s'ils ont connaissance d'autres couples qui ont vu leur demande acceptée dans des circonstances qu'ils jugent similaires. Les chiffres publiés par l'ABM (Tableau 22) montrent également que certains centres semblent « plus permissifs » que d'autres quant à l'accès au DPI par exemple [18].

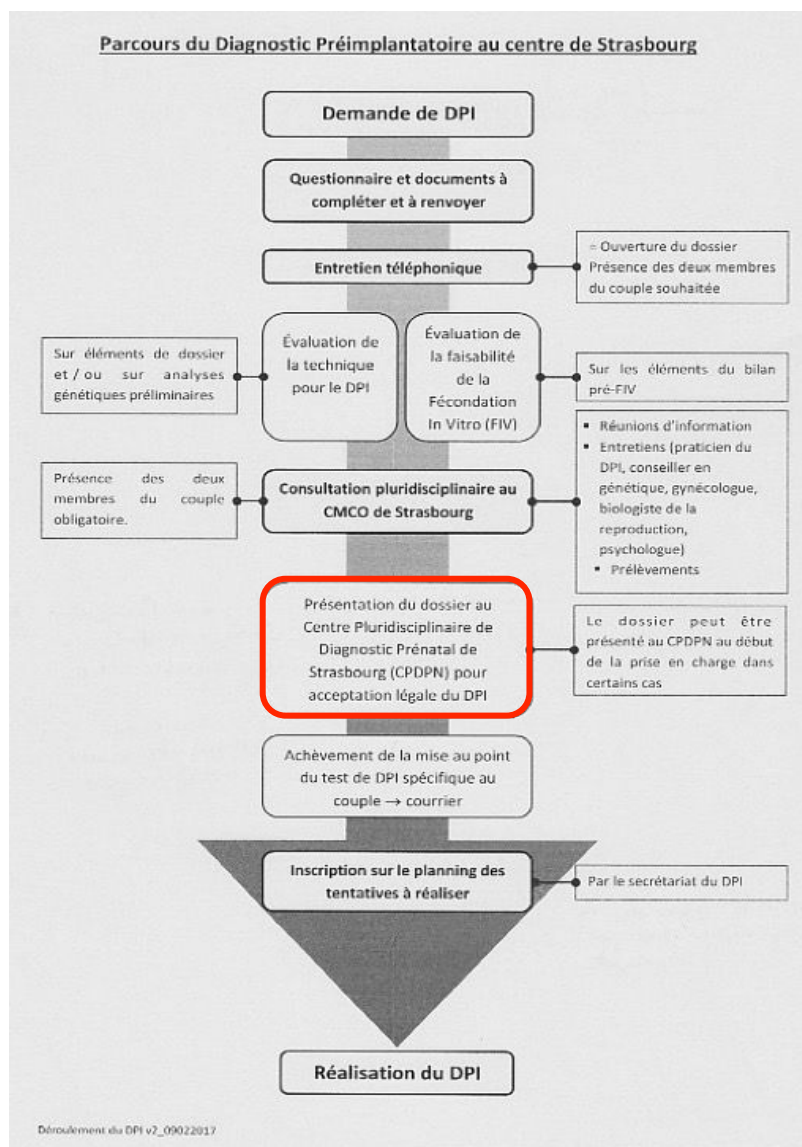
**Tableau 22: Fréquence des demandes de DPI acceptées en 2016**

	Montpellier	Nantes	Paris	Strasbourg
Demandes acceptées	145	116	214	107
Demandes examinées	182	168	291	125
% Demandes acceptées / Demandes examinées	79,7%	69,0%	73,5%	85,6%

Source : ABM, 2016 [18]

Cependant, ces chiffres peuvent aussi s'expliquer par le « circuit imposé » aux couples qui peut être plus ou moins « sélectif » en amont de la réunion pluridisciplinaire, selon l'organisation de chaque centre. Cet élément est à prendre en compte car il peut directement impacter le ratio entre le taux de demandes acceptées par rapport à celui des demandes examinées. Contacté à ce sujet, le centre de DPI de Strasbourg nous a transmis et autorisé à reproduire le document ci-dessous (Figure 19) résumant toutes les étapes et la complexité du parcours imposé aux couples en demande d'un DPI. Nombreux sont donc les couples qui sortent du circuit avant même la réunion du CPDPN (encadré rouge), ce qui explique selon les professionnels strasbourgeois les chiffres publiés par l'ABM.

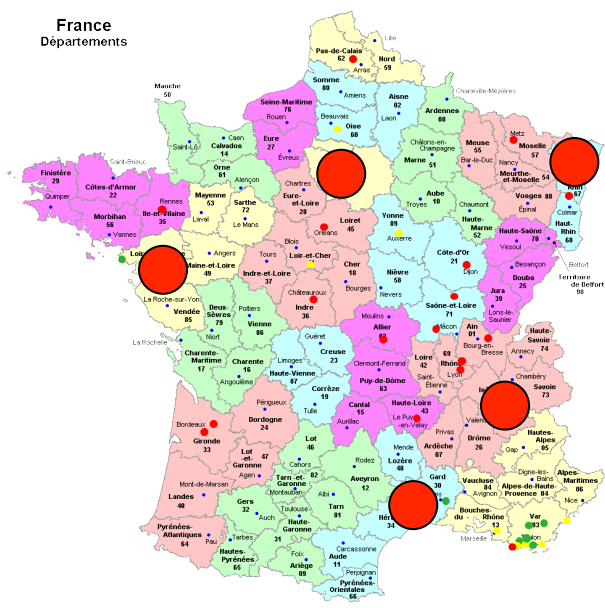
**Figure 19: Parcours du DPI de Strasbourg**



Alors, existe-t-il vraiment un risque de dérive? Selon l'ABM qui recense toutes les décisions prises en matière de DAN, les refus restent peu nombreux ; parmi eux, les couples qui contournent alors le système en se rendant à l'étranger pour accéder à une IVG (possible jusqu'à 24 SA dans la plupart des pays européens) ne sont pas rares [18]. Notons que cette situation peut créer une inéquité entre des couples ayant les moyens financiers d'une telle démarche et ayant été informés d'une telle possibilité, et d'autres, moins « chanceux ».

Il faut aussi noter que seulement quatre centres de DPI existent en France à Nantes, Paris, Strasbourg et Grenoble (Figure 20), et certains tests ne sont pas disponibles dans tous les centres. Cela crée également une forme d'inéquité quant à l'accès au DPI en fonction des zones géographiques, certains couples n'ayant pas les moyens matériels ni la possibilité d'organiser leur vie personnelle ou professionnelle afin de traverser le pays pour être pris en charge dans un centre qui propose le test les concernant. De la même manière, l'information délivrée par les professionnels peut également être influencée par ce fait: on a plus tendance à délivrer l'information sur l'offre de soin qui est proposée localement par facilité pour le couple et parce que le praticien est intégré dans un réseau, mais aussi par méconnaissance de ce qui se fait dans les autres centres.

**Figure 20: Répartition des quatre centres de DPI sur le territoire (Paris, Strasbourg, Nantes, Grenoble et Montpellier)**



## Vers un outil d'aide à la décision

Quels éléments doivent être interrogés? Tous les éléments doivent-ils être pris en compte? Et comment définir la particulière gravité dans ce type de situations?

Notre étude, en montrant des décisions pas toujours cohérentes à nos yeux parce que non argumentées et non motivées, nous a amenés à réfléchir également à comment améliorer la traçabilité du processus décisionnel. Nous souhaitons proposer un outil d'aide à la décision standardisé pour les CPDPN, spécifique à la complexité des maladies génétiques à révélation tardive, afin d'une part d'aider les professionnels à la prise de décision et d'autre part, de tendre vers une plus grande harmonisation des pratiques entre les différents centres et les différents professionnels.

Nous avons au décours de ce travail rencontré Laurent Pasquier, généticien à Rennes. Impliqué dans le CPDPN local, il a travaillé sur une grille de recueil de données pour les demandes de DPN dans le cadre des maladies génétiques à révélation tardive. Cet outil existant est une grille rassemblant toutes les informations sur le parcours de DAN des femmes: caractéristiques générales sur la maladie génétique et possibilités thérapeutiques et préventives, caractéristiques familiales (Annexe 4). Elle doit être idéalement complétée en amont de la réunion du CPDPN par tous les professionnels rencontrant la femme et/ou le couple et son objectif principal est de rassembler toutes les informations nécessaires à la collégialité pour une prise de décision plus aisée.

A partir de nos résultats, nous avons fait évoluer cette grille afin de construire un outil plus complet pour que les éléments importants puissent être pris en compte par l'ensemble des professionnels. Nous avons souhaité proposer une grille commune aux demandes de DPN et de DPI, facilitant ainsi le recueil de données par l'ABM. Il nous a semblé important de distinguer deux parties dans cette grille, chacune reprenant une étape du parcours des femmes/des couples.

La première partie concerne **le parcours médical des patientes et le contexte** ; elle reste très proche de la grille initiale. Nous l'avons simplement fait évoluer afin de distinguer plusieurs éléments:

- Le nom et la spécialité de tous les professionnels rencontrés tout au long de ce parcours, chacun d'entre eux pouvant compléter la grille avec les informations transmises au couple lors des consultations. En effet, dans notre recueil de données, nous savions souvent quels professions les couples avaient consultées mais pas quels professionnels

en particulier ils avaient rencontrés et aucune « trace » des informations précises fournies par les professionnels en question ni des échanges avec le couple n'y figurait.

- L'état des lieux des connaissances actuelles sur la pathologie en général: le gène responsable, les caractéristiques générales de la MGRT (notamment l'âge d'apparition et la symptomatologie clinique, éléments peu précisés), les caractéristiques génétiques (notamment le mode de transmission, l'âge d'apparition et la pénétrance) et les possibilités de prévention et de traitements existants ou les perspectives de la recherche biomédicale sur la maladie concernée.

Parmi ces différents éléments, le mode de transmission est la seule information qui est fréquemment référencée par les centres. L'âge d'apparition et la symptomatologie clinique, les possibilités de traitements et les perspectives de la recherche ne figurent jamais dans le recueil de données.

- La situation singulière du couple reprenant tous les éléments du contexte: homme ou femme porteur et/ou présentant des signes cliniques de la maladie, symptomatologie clinique du parent atteint, implication du père dans le processus, situation socio-économique, vécu personnel de la maladie, spécificités socio-culturelles déclarées, et histoire familiale (notamment les personnes malades et/ou décédées dans l'entourage proche).

Tous ces éléments ont généralement été bien rapportés dans notre recueil ; cependant, la symptomatologie clinique est souvent résumée à « forme sévère » ou « forme modérée ». Seule la situation socio-économique n'est jamais référencée.

- D'autres éléments faisant référence à des décisions antérieures dans des situations similaires, que ce soient des référentiels ou des personnes ressources, ou la (les) décision(s) prise(s) antérieurement par un autre CPDPN.

Le rapport ABM-INCa [26] a été cité à deux reprises dans notre étude pour argumenter une décision dans le cas de formes familiales de cancer ; les décisions antérieures prises par un autre CPDPN sont en général consignées (refus ou acceptation) mais ne sont jamais argumentées.

Une seconde partie a été ajoutée afin de tracer de manière plus optimale **le processus décisionnel**. Elle devra être complétée lors de la ou des réunions pluridisciplinaires successives lors desquelles la demande du couple sera discutée. Elle permet de préciser:

- Le nom et la spécialité des professionnels présents et prenant part à la discussion et à la prise de décision. Cet outil permettra de renforcer la qualité de la collégialité et la multidisciplinarité.
- Les arguments discutés en faveur de l'acceptation de la demande de DPN/DPI.
- Les arguments discutés en faveur d'un refus de la demande de DPN/DPI.
- La décision et son caractère consensuel ou non.
- Le ou les arguments emportant la décision, permettant ainsi de tracer très clairement les motivations d'une décision, donc de la rendre plus compréhensible pour tous.  
En plus d'une meilleure traçabilité, le fait de rapporter tous ces éléments contribuerait également à une certaine harmonisation des pratiques et des décisions qui selon les résultats de notre étude et certains professionnels semble actuellement faire défaut.
- Enfin, une partie réservée à d'éventuels commentaires est laissée libre pour apporter d'éventuelles informations complémentaires soulevées lors de la réunion du CPDPN.

**Demande de DAN d'une maladie génétique à révélation tardive**  
**CPDPN de .....**  
**Demande: DPN  DPI**

**PARTIE 1: PARCOURS**

**A compléter par l'ensemble des professionnels ayant rencontré la patiente ou le couple**  
 (nom, spécialité, date, signature):

<b>PATHOLOGIE</b>	
<b>Gène en cause</b>	
<b>Caractéristiques générales:</b>	Age d'apparition / Décès prématuré
	Nature du handicap / des tumeurs
	Atteinte mono ou multi - organes
<b>Caractéristiques génétiques:</b>	Mode de transmission
	Monogénique / Multifactorielle
	Pénétrance / Risque cumulé par rapport à l'âge
	Expressivité
<b>Prévention:</b>	Efficacité pour éviter ou retarder la maladie
	Mesures de dépistage précoce
	Perspectives de recherche
<b>Traitements:</b>	Guérison potentielle
	Lourdeur de la prise en charge
	Impact sur la qualité de vie
	Perspectives de recherche
<b>SITUATION SINGULIERE</b>	
<b>Membre du couple porteur:</b>	Femme ou Homme ?
	Asymptomatique ou présentant des signes de la maladie ?
	Symptomatologie clinique
<b>Femme seule ou en couple / Age(s)</b>	
<b>Implication du père dans le processus</b>	
<b>Terme si demande de DPN</b>	
<b>Situation socio-économique</b>	
<b>Vécu personnel de la maladie</b>	
<b>Spécificités socio-culturelles déclarées (mode de vie, valeurs personnelles ou religieuses...)</b>	
<b>Histoire familiale:</b>	Nombre et topographie des sujets porteurs / malades
	Sujets décédés (âge de survenue)
	Autres éléments évoqués
<b>Autres éléments:</b>	<b>Référentiels, avis autre(s) CPDPN ...</b>

## PARTIE 2: REUNION CPDPN

Date:

Professionnels présents prenant part à la discussion (nom, spécialité):

DISCUSSION / ARGUMENTATION	
Argument(s) en faveur de l'acceptation du DPI / DPN	
Argument(s) en défaveur de l'acceptation du DPI / DPN	
DECISION MOTIVEE	
Décision prise par le CPDPN	Acceptation / Refus
Consensus	Oui / Non
Enoncé du (des) argument(s) emportant la décision	
Commentaires	

ISSUE	
-------	--



Cet outil présente plusieurs intérêts: le premier est de pouvoir retracer précisément le parcours de DAN des femmes ou des couples. Cet outil permettrait ainsi d'une part de **servir de support à l'information des femmes et des couples**, d'autre part d'aider à **définir le plus objectivement possible la particulière gravité et l'incurabilité** qui, selon la loi, guident la réflexion, la discussion et la décision des professionnels, tout en intégrant des critères plus subjectifs (tels que le vécu de la maladie et l'histoire familiale).

Le second intérêt est de servir de **support à une traçabilité** plus détaillée et plus fine des dossiers de CPDPN à l'attention de l'ABM afin de faire remonter des données plus précises au niveau national. Un tel outil, utilisé par l'ensemble des CPDPN français, permettrait d'aller dans le sens d'**une harmonisation des pratiques** au sein des centres à la base d'une plus grande cohérence des décisions et plus d'égalité pour les couples. En permettant une plus grande uniformité au niveau national et une plus grande transparence dans le fonctionnement des instances concernées, un tel outil s'inscrit dans des pratiques plus éthiques et pourrait également servir de base de données pour de futurs projets de recherche sur ces questions.

En effet, selon nous, la traçabilité actuelle peut être améliorée même si l'ABM tente d'apporter plus de transparence et des réponses à toutes ces questions en publiant régulièrement un rapport d'activité des CPDPN. Elle doit cependant faire face à des difficultés en lien avec l'obtention de données très hétérogènes liées à des pratiques peu harmonisées et à des spécificités d'organisation dans chaque centre, donc peu comparables et interprétables. Ainsi, il persiste une certaine opacité liée à des catégories grossières d'indications d'IMG, des autorisations ou des refus non justifiés par des argumentations précises par exemples. Notre étude montre ainsi plusieurs situations de DPN (15/41) et de DPI (6/23) pour lesquelles aucun argument décisionnel n'est précisé, niant le respect du principe de transparence et le souhait du législateur. Rappelons que la loi impose que les comptes rendus fassent état des divergences en cas de difficulté à trouver une position commune à tous les professionnels présents (et aussi entre l'équipe médicale et le couple parental), notamment dans les dossiers complexes et/ou litigieux [21]. La disparité ou l'incohérence, de certaines décisions dans des situations, que nous jugeons « similaires » sur le papier du fait d'une traçabilité médiocre, peut entraîner une incompréhension voire un sentiment d'injustice de la part des parents. Il semble donc nécessaire d'une part d'harmoniser les pratiques en réfléchissant à des critères décisionnels légitimes, et d'autre part en travaillant sur la qualité de la traçabilité qui sera alors plus à même d'expliquer la variabilité des décisions (pour une même pathologie au sein d'un même CPDPN ou pour un

même couple dans différents centres) et la singularité de chaque situation. Des travaux, comme le rapport ABM-INCa sur le diagnostic prénatal dans le cadre des prédispositions génétiques au cancer [26], vont dans ce sens mais ne sont pas suffisant aux yeux de certains professionnels rencontrés.

Accès à l'information génétique et à la réalisation des tests: la nécessité de préparer les citoyens à des questions complexes et de débattre avec eux de la place à donner à l'avenir au DPS

Souhait d'un « DPS foetal »: un moyen d'accéder à un DPS précoce pour son enfant?

Certaines familles souhaitent recourir au DPN non pas pour demander une interruption de grossesse en cas de résultat défavorable mais simplement pour « *savoir, se préparer et préparer leurs enfants* ».

Paradoxalement un tel DPS foetal pourrait être possible, alors qu'un DPS chez un enfant né n'est pas dans les règles accepté à ce jour. En effet, en l'absence de traitement ou de mesures préventives, donc d'un point de vue médical, il n'y a pas d'argument fort en faveur d'un test pédiatrique. L'article R 1131-5 du CSP précise: « *Chez une personne asymptomatique mais présentant des antécédents familiaux, la prescription d'un examen des caractéristiques génétiques ne peut avoir lieu que dans le cadre d'une consultation médicale individuelle. Cette consultation est effectuée par un médecin œuvrant au sein d'une équipe pluridisciplinaire rassemblant des compétences cliniques et génétiques. Cette équipe se dote d'un protocole type de prise en charge et se déclare auprès de l'Agence de la biomédecine selon des modalités fixées par décision du directeur général de l'agence. Les examens ne peuvent être prescrits chez un mineur ou chez un majeur sous tutelle que si celui-ci ou sa famille peuvent personnellement bénéficier de mesures préventives ou curatives immédiates.* »

De telles demandes de DPS foetal sont apparues à deux niveaux dans notre travail de recherche: dans notre étude auprès des personnes concernées (8,6% des participants nous ont explicitement fait part de ce désir), et aussi dans notre étude sur les critères décisionnels où

plusieurs demandes de DPN ont fait l'objet de refus de la part des CPDPN car ces couples souhaitaient un DPN tout en étant opposés à l'IMG. L'attente jusqu'à la majorité de l'enfant est vécue comme une période où l'incertitude est pesante et très angoissante pour ces parents, pendant laquelle ils ressentent une « *menace permanente* » de la maladie: « *Ne pas savoir, c'est comme si on avait une épée de Damoclès au-dessus de la tête! Est-ce que ça va lui arriver? Quand? Dans quelles circonstances? Vais-je reconnaître les premiers signes?* », témoigne un parent dans notre étude. Vivre dans le doute leur est insupportable. Les questions éthiques sont nombreuses: que faut-il privilégier entre l'intérêt de l'enfant et celui des parents? Sont-ils différents? Quels sont les avantages et les inconvénients d'un tel diagnostic prénatal sur les plans moral, humain, et psychologique pour l'enfant? Existe-t-il une réponse éthique à apporter à de telles demandes parentales? Toutes ces questions se posent d'autant plus que les médecins sont confrontés à des histoires familiales différentes, face auxquelles il semble parfois difficile d'adopter la même réponse [132].

Les principaux objectifs du DPN sont d'informer les couples du risque qu'ils ont d'avoir un enfant atteint d'une anomalie grave, de réduire leur niveau d'anxiété en leur offrant la possibilité d'exclure la présence d'une anomalie sévère chez l'enfant à naître, de leur donner la possibilité d'interrompre la grossesse en cas d'anomalie ou d'assurer une prise en charge optimale de la grossesse, de la naissance, et de l'enfant à naître. Ainsi, les pathologies pouvant justifier un DPN sont celles suffisamment sévères ou graves pour que la question de la poursuite de la grossesse puisse être posée. Or il s'agit ici d'effectuer un DPN uniquement afin de savoir si l'enfant va (ou est à risque de) développer une maladie à l'âge adulte. Cette demande, pour l'instant non acceptée dans notre pays, mérite d'être considérée: peut-elle être bénéfique pour l'enfant? Est-il bénéfique pour des parents de connaître le statut de leur enfant à l'avance s'il n'existe aucun intérêt médical à savoir? La réponse est évidemment oui si l'enfant n'est pas porteur de la mutation car parents et enfant seront alors soulagés, libérés du poids que représente la perspective de la maladie. Dans le cas contraire, un DPN positif peut constituer un motif d'angoisse, d'inquiétude, de culpabilité pour les parents, mais aussi une nouvelle accablante avec un risque de souffrance psychologique précoce pour l'enfant et pour ses parents [133-138].

Cependant, c'est l'incertitude, « *le fait de ne pas savoir* » qui semble insupportable et difficile à vivre au quotidien selon les parents à l'origine de telles demandes. Rappelons un point important qui semble jouer un rôle dans ces situations: les couples concernés ont l'expérience de la maladie dépistée, ils ont l'information et les connaissances médicales. De plus, ils mettent systématiquement et légitimement en avant leur perception du risque, mais

aussi leur vécu personnel et leur histoire familiale qui sont pour eux un poids au quotidien. Ainsi cette anxiété inhérente au fait de ne pas savoir peut parfois s'avérer plus nocive pour la famille que l'accès à une connaissance fondée et il est des situations où l'angoisse parentale est telle qu'elle peut perturber toute la dynamique familiale. Dans ce cas particulier, certains professionnels pensent que l'approche qui procède du moindre mal doit être privilégiée. Un principe nous semble pertinent pour faire face à cette situation: l'intérêt de l'enfant doit ici primer sur celui des parents. Mais les deux ne sont-ils pas finalement liés?

Comment *in fine* faire la part des choses? Le Groupe de Génétique Prédictive (GGP), qui réunit divers professionnels (généticistes, psychiatres, psychologues, médecins de diverses spécialités), est clair dans sa position concernant les pathologies débutant à l'âge adulte sans bénéfice médical direct: il ne retient pas d'indication à la réalisation d'un DPS chez les mineurs et donc, par extension, d'un DPN. « *L'expérience du DPS dans la maladie de Huntington chez les adultes nous apprend que seuls 20 % des personnes à risque d'être porteuses font la démarche du dépistage pré-symptomatique. Il est donc très important de laisser le choix à l'enfant, futur adulte, de savoir ou de ne pas savoir.* » [139]

Kopelman, docteur en philosophie et professeur de sciences humaines en médecine à l'université de Greenville en Caroline du Nord (USA), s'est intéressée à ce concept du meilleur intérêt dans le conseil génétique aux familles. Sa réflexion peut être transposée au diagnostic prénatal car elle explique la différence entre le meilleur intérêt objectif déterminé par des arguments scientifiques, médicaux, et le meilleur intérêt subjectif, déterminé par des valeurs personnelles [140]. Le consensus professionnel sur les tests pré symptomatiques aux mineurs (et à fortiori sur le DPN) pour les maladies à révélation tardive sans bénéfice médical direct relèverait d'une conception médicale et morale du meilleur intérêt de l'enfant, mais la considération parentale du meilleur intérêt, certes subjective, serait également audible, d'autant plus qu'elle s'appuie sur une légitimité de droit en France qui reconnaît aux parents leur autorité tant qu'ils « *ne mettent manifestement pas en danger la sécurité, la santé ou la moralité de l'enfant* » (Article 378-1 du Code Civil). Ainsi, la position parentale est à prendre en considération, les parents agissant à priori pour le bien-être de l'enfant.

Au-delà des préoccupations sociales et psychologiques, deux principes restent déterminants: le consentement et la confidentialité des données.

Concernant **les préoccupations sociales**, l'information génétique relève des renseignements personnels du fait du risque sociétal dès lors que des individus ou des

groupes peuvent souffrir de stigmatisation voire de discrimination à cause de leur statut génétique. On peut particulièrement s'inquiéter de l'accès à l'information par des tiers, comme les assureurs et les employeurs. Des données historiques, illustrant cette préoccupation, existent. Par exemple, dans les années 1970, dans certains États américains, les Afro-Américains ont fait l'objet de discrimination à cause de leur statut de porteur de la drépanocytose après avoir été forcés de subir des tests de dépistage [141]. Par conséquent, en plus du droit fondamental qu'a un individu de choisir s'il désire ou non subir le dépistage qui révélera de l'information génétique, cet individu devrait également avoir le droit de contrôler l'information en décidant si des tiers peuvent y avoir accès ou non [142,143]. Même si le concept du droit individuel de choisir de subir les tests et de contrôler l'information peut être remis en question, compte tenu des devoirs et des responsabilités de l'individu face aux membres de son entourage, le fait d'imposer les tests à quelqu'un sans son consentement serait inacceptable, même au sein du contexte familial.

L'intérêt de l'enfant est clairement mis en avant par les professionnels de santé rencontrés aux cours de nos différentes études. Selon eux, dans le cadre d'un DPN et lorsqu'une IMG n'est pas désirée par les futurs parents, ceux-ci n'ont pas le droit d'imposer à leur futur enfant un DPS pour une maladie génétique à révélation tardive et ce principalement en raison des **possibles conséquences psychologiques pour l'enfant d'abord et pour ses parents ensuite**. Ainsi, le dépistage prénatal pourrait avoir des conséquences psychologiques, non seulement pour l'enfant testé, mais également pour ses parents, qui peuvent ressentir un sentiment de culpabilité ou de responsabilité de la transmission génétique [144,145]. Le résultat d'un tel test peut aussi perturber la relation parent-enfant, créer une différence à l'intérieur d'une fratrie, et engendrer une anticipation de la maladie. Il paraît difficile de ne pas modifier le regard posé sur un enfant dont on croit connaître l'avenir, à fortiori si cet avenir est assombri. Ces répercussions, découlant du fait d'être ou non porteur d'un gène associé à des risques, ont déjà été étudiées, notamment auprès de personnes vulnérables à la maladie de Huntington [10-12,143,146,147]. Outre le stress psychologique découlant du fait d'être porteur, mais aussi de ne pas l'être, c'est parfois les liens relationnels au sein d'une fratrie et l'ensemble de la dynamique familiale qui peuvent être bouleversés par le dépistage génétique d'un individu. Il a déjà été montré que le fait de se savoir porteur d'une pathologie génétique, susceptible d'être transmise à ses enfants, pouvait avoir des répercussions négatives sur l'état affectif des parents et donc sur les interactions affectives tant impliquées dans le développement des enfants [148-153].

Dès la fin des années 90, des chercheurs se sont également intéressés aux répercussions possibles sur les enfants eux-mêmes. Ainsi, Codori et al. ont évalué 41 enfants de 6 à 16 ans afin de connaître les effets psychologiques à court terme de tests prédictifs de PAF. Ils expliquent: « *Bien que les scores de dépression et d'anxiété n'aient pas atteint des résultats considérés comme significatifs d'un point de vue clinique, les enfants aux mutations positives dont la mère était atteinte présentaient un score de dépression beaucoup plus élevé. Il est intéressant de constater que les enfants de mères atteintes, quel que soit leur statut de mutation, affichaient un score d'anxiété beaucoup plus élevé après les tests. L'effet sur les parents (atteints ou non) était également important, car ceux-ci présentaient un score de dépression plus élevé lorsque les tests de mutation de leur enfant étaient positifs.* » [154,155] Une autre étude, menée auprès d'adolescents ayant subi un test de dépistage de la maladie de Tay-Sachs dans le cadre d'un programme de dépistage huit ans auparavant, a montré que les adolescents étaient majoritairement en faveur du dépistage. Même si 46 % des porteurs étaient « *inquiets* » immédiatement après avoir reçu les résultats, huit ans plus tard, la majorité d'entre eux déclarait « *indifférents* » au fait de se savoir porteur [156].

Le consentement éclairé, fondé sur le droit à l'autonomie et à l'autodétermination, constitue le fondement des différents énoncés internationaux du dépistage génétique. Cependant, il nous semble que c'est le meilleur choix pour l'enfant qui doit primer et que ce sont les éventuels bienfaits et risques pour lui qui doivent être au centre de la réflexion des parents et des professionnels de santé. Cette question nécessite de différencier le besoin d'un parent de savoir si son enfant a ou non hérité du gène responsable d'une MGRT du bénéfice pour l'enfant de savoir. Ainsi, il semble raisonnable que cette décision soit prise par l'enfant, lorsqu'il en sera apte, c'est-à-dire à l'adolescence (si l'adolescent est bien informé, en pleine possession de ses facultés et accompagné par ses parents et une équipe pluridisciplinaire) ou après sa majorité s'il n'y a pas d'intérêt médical à un dépistage plus précoce. En effet, l'information autour du risque génétique englobe des concepts complexes (comme ceux inhérents au risque sociétal ou la notion de probabilité par exemples) qui peuvent être difficiles à comprendre, même pour certains adultes [132,157-162]. Cependant, cette restriction pourrait, aux yeux de certains, constituer une atteinte aux droits individuels et une menace à l'autonomie parentale, notamment en matière de reproduction [148].

Enfin, la confidentialité des données est également interrogée dans le cadre du DPN. Celui-ci concerne un embryon ou un fœtus, est décidé par ses futurs parents, et ce (futur) enfant deviendra un adulte. Or, prendre une telle décision revient pour des parents à nier, à refuser à leur enfant le respect du droit et de la capacité de conserver l'autonomie de ses

renseignements personnels lorsqu'il aura atteint l'âge adulte [163]. Rappelons que la confidentialité et le secret médical constituent des valeurs fondamentales en France.

Ainsi, on voit bien que les demandes de dépistage génétique de la part de (futurs) parents peuvent avoir des répercussions à la fois sur les plans social et psychologique mais aussi sur le plan éthique. Certains principes appliqués aux adultes en matière de test pré-symptomatiques sont ici clairement mis à mal, et en premier lieu, celui du droit de ne pas savoir. Si les parents décident pour leur enfant à naître, celui-ci risque d'être en possession d'un savoir, qu'il ne désire pas forcément sur une maladie qui l'atteindra (peut-être) à l'âge adulte. L'autonomie de l'enfant et de l'adulte qu'il deviendra n'est pas respectée non plus puisque ce sont les futurs parents qui sont demandeurs et la confidentialité ne l'est pas d'avantage puisque les parents vont détenir un savoir sur cet enfant qui va devenir adulte. Ces situations exigent une information claire des parents sur les potentielles répercussions associées au dépistage pour l'enfant et l'ensemble de la famille, et doivent surtout tenir compte du meilleur intérêt de l'enfant au sein du contexte familial. En l'absence de bénéfice médical à court terme pour l'enfant (dépistage de susceptibilité ou dépistage prédictif de pathologies génétiques se révélant à l'âge adulte), un dépistage semble donc dénué de sens avant que l'enfant soit apte à décider s'il désire obtenir l'information. Il en est de même pour le fait de connaître le statut de porteur de maladies qui auront seulement des conséquences sur des choix en matière de reproduction. Si l'on peut penser que les parents sont les mieux placés pour décider et agir dans l'intérêt qu'ils pensent être le meilleur pour leur enfant, rappelons que le dépistage génétique est définitif. Une fois réalisé, il est impossible de faire marche arrière, tout comme il est impossible d'anticiper les conséquences futures de cette révélation pour l'enfant et toute sa famille. Cette démarche de certains parents est parfois paradoxale quand eux-mêmes ne souhaitent pas faire personnellement le DPS et connaître leur propre statut, revendiquant ainsi le même droit à l'autonomie qu'ils refusent à leur futur enfant. En 1990, Green a dit : « *le diagnostic prénatal a ouvert des portes qui ne pourront plus être refermées* », ce qui veut dire qu'il ne sert à rien de vouloir fermer les yeux pour ne pas voir, il vaut mieux s'accommoder ou plutôt mettre en accord nos moyens d'agir actuels, avec une réflexion sur nos pratiques et leur finalité [164]. Il ne faut pas oublier la particularité et la singularité de chaque histoire de vie en ménageant et en respectant la dignité de tous les protagonistes. Quand Bernard Martino dit que le bébé est une personne, Françoise Molénat lui répond que la mère aussi est une personne, et penser l'intérêt de l'enfant sans penser l'intérêt de ses parents est un non-sens.

Ainsi, les professionnels ont la responsabilité de s'interroger sur la décision susceptible de servir le meilleur intérêt de l'enfant. Si les recommandations bénéficient d'une légitimité morale, théorique, elles apparaissent parfois insuffisantes pour guider à elle seule la conduite à tenir dans la mesure où elle ne permet pas la prise en compte des particularités des situations familiales rencontrées, leur singularité. D'autres éléments que les cadres normatif et législatif sont à considérer selon nous, notamment la demande des parents se défendant, eux aussi, d'agir dans le meilleur intérêt de leur enfant. Il ne s'agit donc pas de défendre le « DPS fœtal » ni son interdiction, mais de réfléchir à la possibilité d'une troisième voie, visant à déterminer la décision la plus adaptée pour chaque famille, pour chaque enfant dans son individualité.

Mais si l'on peut défendre la position éthique qui consiste à ne pas dépister un sujet tant qu'il n'est pas à même d'y consentir, nous ne pouvons pas éviter de nous poser la question suivante: à partir de quel âge serait-il légitime de proposer ce test à l'enfant et donc de l'informer de son risque éventuel? Cette question amène incontestablement à dire que la majorité légale, fixée à 18 ans, n'est pas la bonne réponse sur le plan éthique. De la souplesse serait à envisager dès lors que des parents jugeraient légitime d'en parler à leur enfant et que ce dernier serait en âge de comprendre tous les enjeux et d'y consentir [159,165-167]. Cet état de fait pourrait être mis en débat et en question à partir de l'adolescence. L'âge de l'autonomie de décision ne recoupe en rien celle de la majorité légale. De ce point de vue la médecine a déjà intégré dans de nombreuses situations qu'à partir de 15 ans un citoyen pouvait avoir la maîtrise de son corps et de sa santé.

Il convient enfin de souligner un paradoxe, dont la résolution ne peut passer que par un dialogue de qualité avec les couples et un extrême climat de confiance. Il existe en effet un moyen de bénéficier d'un DPS de son enfant en prétendant que la demande s'inscrit dans une volonté de DPN, puis de se dédire et de ne pas consentir à l'IMG une fois le résultat connu. Il s'agit là d'une situation où les principes éthiques sont « manipulés » par les demandeurs, mais qui montre qu'au-delà d'un interdit, c'est avant tout de la pédagogie et de l'éducation citoyenne qu'il convient de développer, afin que chacun comprenne bien les enjeux et qu'*in fine* l'intérêt de l'enfant et sa protection soient au mieux pris en compte.



## Partage de l'information génétique avec les personnes potentiellement concernées: un sujet tabou au sein des familles, au sein de la société?

Il existe également de nombreuses contradictions entre ce type de demande et les difficultés dont les mêmes personnes témoignent quant à l'abord du sujet de la maladie génétique dans le cercle familial, et même au sein de leur couple ou avec leurs enfants. Dans notre étude, 44,5% des participants vivant maritalement n'ont jamais discuté de ce sujet avec leur conjoint et 83,3% n'en n'ont jamais parlé à leurs enfants. Paradoxalement, ils sont 40% à souhaiter que leurs enfants aient recours à ces techniques de DAN pour leur propre projet parental et 26,1% ne se prononcent pas, estimant que ce choix revient à leurs enfants. Dans notre étude, de nombreux enfants sont encore en bas âge. Néanmoins, on constate que ce sujet reste « tabou » et très compliqué à évoquer avec ses enfants adultes et ses proches. Les justifications des personnes ayant des enfants adolescents ou majeurs sont diverses. On note cependant quatre arguments principaux: la dimension protectrice (*« ils sont de tout jeunes adultes, ils n'ont pas encore de relation stable ou de projet parental, je ne veux pas les perturber »*); le déni (*« avec un peu de chance, ils ne sont pas porteurs... »*); le caractère émotionnel (*« sujet difficile à aborder avec une personne qui n'est pas malade », « sujet trop chargé en émotion »*); et enfin, les convictions personnelles (*« je suis personnellement opposée au diagnostic anténatal »*).

Cela nous amène à la question suivante: n'existe-t-il pas un devoir moral des parents à informer leurs enfants majeurs, ou à partir d'un âge auquel ils sont à même de comprendre et d'exercer une autonomie de choix, du risque génétique? L'obligation légale est claire depuis la révision de la loi de Bioéthique en 2011. Le décret n°2013-527 du 20 juin 2013, relatif aux conditions de mise en œuvre de l'information de la parentèle dans le cadre d'un examen des caractéristiques génétiques à finalité médicale, précise que *« préalablement à la prescription d'un examen des caractéristiques génétiques susceptible d'identifier une anomalie génétique pouvant être responsable d'une affection grave justifiant des mesures de prévention, y compris de conseil génétique, ou de soins, le médecin prescripteur informe la personne qu'elle est tenue, si le diagnostic de cette anomalie est confirmé, d'informer les membres de sa famille potentiellement concernés »* [168]. Si la personne ne souhaite pas elle-même informer les intéressés, elle peut autoriser le médecin à le faire pour elle (le médecin doit alors veiller à respecter la confidentialité si la personne concernée le souhaite). Il est également précisé que lorsque le test génétique permet d'identifier des affections graves à révélation tardive pour lesquelles aucune mesure de prévention n'existe,

« l'information à la parentèle se limitera à permettre des choix en matière de conseil génétique dans le cadre d'un projet parental ». Ainsi, le fait de n'avoir pu accéder à une démarche de conseil génétique ou à un diagnostic prénatal peut être considéré comme une perte de chance pour les membres de la famille et les enfants restés dans l'ignorance. Néanmoins, cette difficulté est compréhensible car être obligé de transmettre une telle information à sa parentèle charge certainement la personne d'un fardeau supplémentaire, empreint de la culpabilité d'avoir peut être transmis une anomalie génétique à ses enfants. De plus, ce n'est pas qu'une « anomalie » qui est transmise, mais aussi le poids du risque de la maladie, celui d'une surveillance médicale lourde et angoissante, de traitements préventifs non dépourvus de conséquences, ce qu'ils sont nombreux à décrire comme « *une épée de Damoclès au-dessus de la tête* ». C'est toute une vie qui est bouleversée. Le comité Ethique et Cancer précisait, lors des débats sur cette question dans son avis n°5, à propos des enfants mineurs dont l'un des parents serait atteint d'une maladie à dominance génétique ou d'une anomalie associée à un risque de maladie grave dont la survenue est tardive, qu'il revient à ce parent, avec ou sans le soutien de son conjoint, mais aussi de son médecin, de décider d'informer leur(s) enfant(s) au moment qu'il lui ou leur paraîtra le plus opportun [169]. Il nous semble cependant très important que ces personnes soient accompagnées par les soignants dans cette démarche d'information auprès des membres de sa famille et tout particulièrement auprès de leurs enfants [170,171]. Cet accompagnement doit mobiliser tous les acteurs de soin pour permettre avant tout de répondre aux interrogations de chaque membre de la famille et apporter un soutien sur le plan psychologique à la personne qui est à l'origine de cette démarche comme à celles qui reçoivent l'information.

### Comment et pourquoi mieux informer les citoyens sur les avantages et limites de l'accès à ses données génétiques?

L'information génétique est clairement un sujet complexe et difficile à appréhender. Il nous semble nécessaire et important de démocratiser le débat et d'avoir une réflexion sur comment mieux préparer le public à ces questions. En effet, les récents progrès de la génétique et notamment le séquençage du génome humain amènent de nouvelles pratiques comme par exemples le diagnostic anténatal des maladies génétiques à révélation tardive et le DPNI. Ces nouvelles avancées vont certainement amener de profonds changements dans les années à venir, tout en étant à l'origine de nouvelles tensions. La question du risque de

dérive est centrale, et même emblématique, nous l'avons vue. L'inquiétude de plusieurs personnalités comme Mattéi [172] ou Grassin, pour ne citer qu'eux, vient de la « *longue succession d'acceptation et d'intégration culturelle de modes de pensée et de pratique, profondément instaurés et intégrés* », comme cela s'est produit en France pour le dépistage de la trisomie 21, aujourd'hui systématiquement proposé à toutes les femmes enceintes [173].

A ce jour, nous l'avons vu, 7% des demandes d'IMG concernent des indications géniques parmi lesquelles seulement quelques dizaines impliquent des maladies génétiques à révélation tardive chaque année. Certes, ce chiffre est relativement stable (entre 6 et 7%) depuis 2011 [18], néanmoins il n'est pas nul. Il est donc possible qu'un nombre de couples concernés de plus en plus important souhaite recourir à ces techniques dans le futur, problématique qui pose la question majeure de la qualité de l'information proposée aux futurs parents. Or il nous semble nécessaire d'informer sur ce qui est possible et sur ce qui ne l'est pas, de familiariser le public à ces questions, et surtout de travailler à une meilleure compréhension de la part des patientes et des couples concernés. Il est primordial que cette information, dans le cadre du diagnostic anténatal, devienne source de questionnement précoce en amont de toutes démarches et implications concrètes, « *au bout d'une réflexion, d'une anticipation, d'une démarche de discernement chez les couples concernés* » comme le précisait Sicard, alors président d'honneur du CCNE, dans son entretien au Monde en 2007 [115]. Ainsi la décision de recourir à un diagnostic anténatal, notamment dans le cadre d'une maladie génétique à révélation tardive, doit être avant tout celle de futurs parents concernés et implique donc une information permettant aux couples de réaliser leur choix de manière éclairée. L'enjeu réside aussi, outre la qualité, dans la neutralité des informations fournies. Elles se doivent d'être exhaustives, adaptées au niveau de compréhension de la personne, tout en ne laissant pas paraître l'opinion du professionnel ; or actuellement, selon certains témoignages, cette information semble d'une part difficile à fournir par les professionnels, et d'autre part complexe à appréhender par les personnes concernées.

Pour améliorer la qualité de l'information, il nous semble nécessaire d'organiser à la fois l'information « grand public », mais aussi de mieux cibler les couples concernés et surtout de renforcer la formation des professionnels de santé qui sont les mieux placés pour relayer cette information à leurs patients. Cette question ne doit plus concerner que les seuls spécialistes des maladies concernées ou les généticiens, mais tous les professionnels potentiellement relais de dialogue ou de diffusion d'information, comme les gynécologues, les sages-femmes, les médecins généralistes et les pédiatres. En effet, les citoyens ne sont

pas toujours informés des alternatives qui s'offrent possiblement à eux pour la réalisation de leur projet parental, ni des bénéfices et risques qu'impliquent chacune de ces alternatives. Les couples concernés par une pathologie génétique ne sont donc actuellement en France pas tous en mesure d'orienter librement leurs choix reproductifs, ce qui questionne sur le plan éthique. En effet, les points de vue sont divers: certains couples refusent ces pratiques et souhaitent concevoir de façon naturelle sans recourir au diagnostic anténatal ; d'autres souhaitent y recourir (parmi eux, certains pour ne pas prendre le risque de transmettre la maladie, d'autres juste pour savoir sans pour autant souhaiter une interruption de la grossesse) ; d'autres encore ne se sont jamais posés cette question car totalement ignorants de cette problématique.

Il faut donc, selon nous, mieux informer la population et pour cela expliquer les enjeux même si la complexité de certains concepts (par exemples des notions telles que la pénétrance, la prédisposition, la variabilité de la symptomatologie clinique pour une même maladie) peut rendre la compréhension difficile. L'information du public sur ces questions est rendue absolument nécessaire par l'offre transfrontalière et le développement de l'accès non restreint et non encadré à ces informations génétiques par le biais d'Internet.

Avec le développement du DPNI et des techniques d'analyse génétique, il devient désormais plus simple (et bientôt moins coûteux) de séquencer la totalité du génome fœtal, plutôt que de se concentrer sur certaines parties. Se pose alors la question de cette somme d'informations, dont on ne maîtrise encore pas totalement le sens, et de son utilisation. En effet, une fois les informations connues, comment passer outre le droit à l'information? Certains auteurs considèrent que l'accès à toutes les informations fournies par le séquençage du génome fœtal fait partie des droits du patient et qu'il serait déloyal de ne pas la leur fournir [174], d'autant plus que certains de ces résultats, s'ils concernent l'enfant, peuvent aussi impacter ses parents et l'ensemble de la famille s'ils relèvent une prédisposition génétique pathologique transmise par l'un des parents mais encore inconnue. Le CCNE, quant à lui, proposait en 2013 de réaliser une lecture sélective de cette l'information afin de sélectionner les anomalies qui présentent un intérêt à être dépistées [32]. Cet avis semble effectivement sage mais comment choisir jusqu'où aller dans la recherche d'anomalies génétiques? N'est-ce pas une forme d'hypocrisie que de créer de l'information puis de ne pas la fournir aux individus concernés? Comment faire face en cas de demande parentale vis-à-vis de ces informations génétiques générés par la technique? Comment alors informer les couples sur des informations produites mais qui resteront indisponibles? Quelle réponse fournir à ces couples qui feront la demande d'y accéder, ou encore qui y accéderont par eux

même *via* une offre libéralisée et transfrontalière? Il semble enfin important de mener une réflexion sur les modalités de conservation et de transmission de l'information à l'enfant, qui s'il n'a pas pu consentir à l'analyse de son génome, sera cependant le principal intéressé une fois en âge d'assimiler les informations obtenues. En tout état de cause, il semble à minima nécessaire que l'ensemble de la population bénéficie d'une information lui permettant d'assimiler l'intérêt et les limites de telles analyses.

Informé est un devoir central dans la pratique médicale. Cette information se doit d'être non directive, complète et appropriée afin de permettre aux femmes et aux couples la possibilité d'exprimer un choix libre et éclairé. Pour cela, il est nécessaire de travailler à plusieurs niveaux. Le premier consisterait à **renforcer la démarche éducative sur le thème de la génétique au niveau sociétal**, afin notamment de favoriser l'expression des personnes et des couples concernés sur la question, en les accompagnant dans leur réflexion, et en faisant le lien avec d'autres acteurs. L'information orale devrait être systématiquement complétée d'une information écrite afin que les personnes puissent mieux s'approprier ces informations et y réfléchir. L'accès à une information officielle en ligne, l'organisation de rencontres entre parents, professionnels et milieux associatifs sont également des pistes à développer. Cette démarche éducative pourrait également permettre d'ouvrir la discussion sur les offres en libre accès et réaliser de la prévention sur les dérives possibles qu'elles présentent.

Le deuxième niveau est celui de **la formation des praticiens** (médecins généralistes, professionnels de la périnatalité, spécialistes de la pathologie, sages-femmes et pédiatres) à la délivrance d'une information de qualité, ainsi qu'aux évolutions des techniques, par le biais de leur formation initiale, ainsi que par la formation continue. Il nous semble également nécessaire de reconnaître l'importance du temps de l'information par une cotation afin que celui-ci soit enfin considéré comme un acte médical à part entière.

Les progrès de la génétique constituent sans conteste une avancée technique majeure et offre désormais la possibilité de diagnostiquer des maladies génétiques se révélant à l'âge adulte. Il permet de dépister les fœtus porteurs, qui développeront (peut-être) une maladie 40, 50 ou 60 ans après leur naissance. Cette tendance à chercher à prédire est devenue centrale en médecine, poussée par le principe de bienfaisance à chercher au maximum à supprimer la pathologie. Mais la suppression du pathologique est-elle un but ultime vers lequel il faut tendre? Doit-on chercher systématiquement à guérir ou doit-on accepter la part de pathologie qui est inhérente au vivant? La maladie, surtout incurable, est-elle un état

inacceptable qu'il faut chercher à éviter à tout prix, ou un état inévitable pour l'Homme? Cet état, que l'on expérimente tous plus ou moins au cours de nos vies, ne fait-il pas alors partie de la normalité du vivant? Ne devrait-on pas plutôt chercher à accompagner et soutenir dans la maladie, afin d'en diminuer la part de souffrance et de l'intégrer au mieux dans nos parcours de vie? [175]

Est-il nécessaire de tout connaître? La connaissance peut parfois être plus « toxique » que l'ignorance quand il s'agit d'une maladie future. Une réflexion élargie sur le diagnostic anténatal et sur ses limites semble donc nécessaire en tenant compte de l'avis de tous les acteurs mais aussi et surtout des couples concernés, afin de définir jusqu'où nous souhaitons aller dans la recherche des pathologies et de ne pas en arriver à dépister ou diagnostiquer uniquement parce que l'on maîtrise les moyens techniques, mais plutôt parce que cela peut être bénéfique pour certains.

## CONCLUSION

Notre travail de recherche, qui fait suite à une étude, sur le fonctionnement de la collégialité au sein d'un CPDPN français, menée dans le cadre d'un Master 2 de recherche en Ethique et Bioéthique réalisé à l'Université Paris V, montre que le rôle des CPDPN pourrait évoluer.

La mission actuelle des professionnels dans ces centres est de juger de la légitimité ou de la recevabilité des demandes de DPN, d'IMG ou de DPI. Or, plusieurs éléments pourraient à l'avenir remettre en question ce mode de fonctionnement: tout d'abord, l'avènement du DPNI. Pour rappel, un simple prélèvement sanguin maternel donnant aujourd'hui accès au génome fœtal, pourrait permettre à certains couples de contourner le système et de s'affranchir de l'autorisation médicale en demandant une IVG à cause d'une anomalie génétique qu'ils jugeraient en conscience grave ou inacceptable.

Ensuite, les personnes concernées par une maladie génétique à révélation tardive aspirent à plus d'autonomie et estiment qu'elles sont les personnes les plus légitimes pour prendre une décision impactant toute leur vie ; ce point de vue est d'ailleurs partagé par certains professionnels rencontrés dans les CPDPN qui voient d'avantage leur rôle auprès des couples comme un rôle de conseil et d'information qui doit permettre à ces derniers de prendre une décision éclairée. Le fait que les pratiques semblent peu harmonisées d'un centre à l'autre sur le territoire français et les décisions qui en résultent, pas toujours cohérentes ou équitables, viennent encore renforcer cet avis. La régulation actuelle et le rôle des CPDPN pourraient évoluer à l'avenir vers un système plus consultatif.

Face à la piètre traçabilité de toutes ces décisions, nous avons proposé, à partir de notre travail, un outil d'aide à la décision qui pourrait être utilisé par l'ensemble des CPDPN dans les demandes de DPN ou de DPI concernant une maladie génétique à révélation tardive. En plus d'un support à l'information des couples, cette grille de recueil de données aurait plusieurs objectifs: d'une part une plus grande harmonisation des pratiques au niveau national en permettant de réduire certaines inégalités de traitement des dossiers voire certaines inégalités sociales, et d'autre part une meilleure traçabilité du parcours des femmes et de la réflexion des professionnels aboutissant à la prise de décision finale.

En conclusion de ce travail, il nous également semble important d'insister sur le droit à l'information optimale des couples et leur égalité d'accès à l'information et aux soins: ce champ est vaste car il englobe l'information sur leur pathologie, l'information sur leurs

droits, l'information sur les possibilités de prise en charge existantes et l'information sur les différentes alternatives s'offrant à eux dans le cadre d'un projet parental. Dans le rapport de synthèse des Etats généraux de la Bioéthique remis par Delfraissy, actuel président du CCNE, au gouvernement et l'Office parlementaire des choix scientifiques et technologiques (OPCST) en juin de cette année, étaient soulignés deux constats: d'une part une défiance de plus en plus marquée et une inquiétude des citoyens « *à propos des médecins et des scientifiques, et sur la notion même de progrès pour l'Homme et l'Humanité* » ; et d'autre part un besoin d'information lié à un déficit d'information (« *face à la difficulté d'appréhender les bouleversements que créent les avancées techniques ..., un besoin de clarification et d'explication s'est exprimé.* ») [176] Selon nous, ces deux phénomènes sont liés. Les professionnels ont donc un rôle d'accueil, d'information et de conseil devant permettre aux couples à partir de données scientifiques pertinentes, validées et factuelles d'accéder à la technique si elle est autorisée, mais aussi d'appréhender les bénéfices, les risques, les enjeux et aspects médicaux et éthiques qu'ils pourraient intégrer à leur réflexion. Une meilleure information du public en général et des personnes directement concernées en particulier aurait pour but ultime de promouvoir une plus grande égalité d'accès aux soins et de prise en charge, de permettre aux individus de prendre réellement leur place en tant que « co-décideur » et d'être acteur de leur vie et notamment de leur vie reproductive, tout en promouvant la réflexion éthique sur ces sujets en lien avec l'évolution des techniques en anténatal.

Toutes ces considérations sont certainement à mettre en perspectives avec le contexte actuel de l'évolution rapide des techniques génétiques. Après la Chine en 2015 [177], une première tentative de création d'embryons humains génétiquement modifiés a été récemment relatée aux Etats-Unis. Elle a consisté à modifier l'ADN d'embryons atteints d'une cardiomyopathie hypertrophique (maladie génétique à révélation tardive) avec la technique CRISPR-Cas9 [178]. Ces embryons n'ont pas été réimplantés ; l'objectif scientifique était de montrer qu'il est désormais possible d'éradiquer ou de corriger des gènes responsables de maladies héréditaires et de compléter le diagnostic préimplantatoire tel qu'il existe aujourd'hui. Ce processus est appelé « ingénierie germinale » parce que tout enfant génétiquement modifié transmettrait ensuite les changements ainsi obtenus aux générations suivantes par l'intermédiaire de ses propres cellules germinales. En France, la recherche sur l'embryon est rigoureusement encadrée (elle est interdite sauf dérogation) [15], mais les expériences sur les embryons humains ont été autorisés au Royaume-Uni et en Suède [179,180]. Devant cette « *fracture symbolique* », des scientifiques américains ont mis



en garde contre l'usage incontrôlé de telles manipulations génétiques en mars-avril 2005 dans les revues Science et Nature, et ont appelé à un moratoire. Ils dénonçaient la banalisation de la modification génétique d'embryons humains ouvrant la porte aux « bébés designers », avec une apparence ou/et une intelligence modifiée, et appelaient à une « pause volontaire » dans l'utilisation de cette nouvelle technologie sur des cellules germinales jusqu'à ce qu'une réflexion éthique puisse être menée sereinement et sérieusement, permettant la mise en œuvre de directives dans ce domaine [181]. En effet, les éthiciens craignent depuis longtemps que des futurs parents puissent choisir les caractéristiques de leur bébé. « *L'éthique est complètement dépassée par la multiplication des expériences sur l'embryons* » d'après Bouvet [182]. De plus, il existe un écart important entre notre compréhension de la maladie et les gènes qui pourraient en être la cause. Même si nous étions capables d'effectuer une chirurgie génétique sans faille, nous ne savons pas encore comment des changements spécifiques à l'ADN se manifesteront chez un être humain vivant, ni s'il n'existe pas un risque d'introduire une erreur dans son génome.

Outre la multiplication de ces expériences, c'est donc bien l'évolution de leur objectif qui est l'élément le plus inquiétant: au départ, il s'agissait de corriger un gène défectueux, mais dans l'étude du Francis Crick Institute (Suède), il était question de rendre inactif un gène précis afin de mieux cerner son rôle dans l'embryogénèse [181]. En Chine, en 2017, des chercheurs ont cloné des embryons humains afin de les modifier génétiquement [183]. Darnovsky, directrice du Centre Génétique et Société en Californie, soutient la recherche sur l'embryon mais s'oppose aux travaux menés en Suède et en Chine: « *La production d'embryons humains génétiquement modifiés est très dangereuse ; c'est la première étape vers des tentatives pour produire des êtres humains génétiquement modifiés. Or ce sont des changements permanents et probablement irréversibles dont nous ne mesurons pas les conséquences. Si nous produisons des bébés génétiquement modifiés, nous sommes susceptibles de nous retrouver dans un monde où ces bébés seront perçus comme étant biologiquement supérieurs. Il y aura les nantis génétiques et les démunis, ce serait une catastrophe sociale* » [184].

Face à ces toutes recherches, « *le questionnement éthique peine à suivre* ». Il est peut-être effectivement temps de faire « un arrêt sur image » et d'avoir une réflexion éthique et sociétale essentielle dans le champ de la procréation et sur l'avenir de l'espèce humaine.

## BIBLIOGRAPHIE

- [1] Cassier M, Gaudillière JP. (2000) Recherche, médecine et marché: la génétique du cancer du sein. Légitimer et réguler les innovations biomédicales. *Sciences sociales et Santé* 18: 29-51
- [2] Guyant-Maréchal L, Champion D, Hannequin D. (2009) Génétique de la maladie d'Alzheimer: formes autosomiques dominantes. *Revue neurologique* 165: 223-31
- [3] Shepherd M, Ellis I, Ahmad AM, Todd PJ, Bowen-Jones D, Mannion G et al. (2001) Predictive genetic testing in maturity-onset diabetes of the young. *Diabet. Med.* 18: 417-21
- [4] Le Merrer M. (2003) Tests génétiques prénataux: renoncer à une naissance pour prévenir? <http://www.espace-ethique.org>
- [5] Ruffié J. (1993) Naissance de la médecine prédictive. Odile Jacob
- [6] Delpech M. (2007) Médecine prédictive. Traité de santé publique, 2ème édition Flammarion médecine-sciences, Paris
- [7] CCNE. Avis n°46. Génétique et médecine: de la prédiction à la prévention. Octobre 1995
- [8] Ricroch A, Dekeuwer C. (2007) Enjeux éthiques de la médecine prédictive. *Droit, déontologie et soin.* 7: 169-94
- [9] Masson A. (2006) Le risque génétique comme nouveau paradigme de la pensée médicale: enjeux épistémologiques et éthiques de l'oncogénétique. *Revue Francophone de Psycho-Oncologie* 5: 19-26
- [10] Gargiulo M, Herson A. (2007) Le risque de la prédiction. *Contraste* 1: 221-31
- [11] Dürr A, Gargiulo M, Herson A, Rosenblum O. (2009) Un savoir tragique sur le devenir. *Champ psychosomatique* 3: 83-95
- [12] Dürr A, Gargiulo M, Feingold J. (2005) Tests présymptomatiques en neurogénétique. *Med. Sci.* 21: 934-39
- [13] Liao SM. (2009) Is there a duty to share genetic information? *J. Med. Ethics.* 35: 306-09
- [14] Black L, McClellan KA. (2011) Familial communication of research results: a need to know? *J. Law Med. Ethics* J. 39: 605-13
- [15] Loi n°2011-814 du 7 juillet 2011 relative à la bioéthique <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000024323102>
- [16] Farnos C, Rial-Sebbag E. (2013) L'information génétique à caractère familial en 2012, vers une responsabilisation du patient au profit de sa parentèle. Séminaire d'actualité de droit médical, Bordeaux

- [17] CCNE. Avis n°76. A propos de l'obligation de l'information génétique familiale en cas de nécessité médicale. Avril 2003
- [18] ABM. Rapport d'activité, 2016
- [19] Loi n°75-17 du 17 janvier 1975 relative à l'interruption volontaire de la grossesse  
<http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000700230>
- [20] Loi n°94-654 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  
<http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000549618&categorieLien=id>
- [21] Loi n°2004-800 du 6 août 2004 relative à la bioéthique  
<http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000441469>
- [22] CCNE, avis n°107. Avis sur les problèmes éthiques liés aux diagnostics anténatals: le diagnostic prénatal et le diagnostic préimplantatoire. Octobre 2009
- [23] Loi n°2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique  
<https://www.legifrance.gouv.fr/eli/loi/2004/8/9/SANX0300055L/jo/texte>
- [24] Verlinsky Y et al. (2001) Preimplantation diagnosis for p53 tumour suppressor gene mutations. *Reprod. Bio. Med. Online* 2: 102-05
- [25] Antoniou AC et al. (2003) Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am. J. Hum. Genet.* 72: 1117-30
- [26] Rapport de l'Agence de Biomédecine et de l'Institut National du Cancer. Diagnostic prénatal, interruption médicale de grossesse, diagnostic préimplantatoire et formes héréditaires de cancer. Décembre 2007  
[http://www.etatsgenerauxdelabioethique.fr/base\\_documentaire/ABM/ABM\\_rapport-bilan-LB-oct2008\\_genetique.pdf](http://www.etatsgenerauxdelabioethique.fr/base_documentaire/ABM/ABM_rapport-bilan-LB-oct2008_genetique.pdf)
- [27] Antoniou AC, Spurdle AB, Sinilnikova OM et al. (2008) Common breast cancer-predisposition alleles are associated with breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Am. J. Hum. Genet.* 82: 937-48
- [28] Half E, Bercovich D, Rozen P. (2009) Familial adenomatous polyposis. *J. Rare Dis.* 4: 22-30
- [29] Stoppa-Lyonnet D. (2010) Place du diagnostic prénatal, de l'interruption médicale de grossesse et du diagnostic préimplantatoire dans les formes héréditaires de cancers. *Médecine de la Reproduction, Gynécologie Endocrinologie* 12: 45-51
- [30] Malkin D. (2011) Li-Fraumeni Syndrom. *Genes Cancer* 2: 475-84
- [31] Ben-Skowronek I, Kozaczuk S. (2015) Von Hippel-Lindau Syndrom. *Horm. Res. Paediat.* 84: 145-52

- [32] CCNE. Avis n°120. Questions éthiques associées au développement des tests génétiques fœtaux sur sang maternel. Avril 2013
- [33] Porée J. (1997) *Savoir et existence. Approche phénoménologique de quelques impossibilités issues de la médecine prédictive.* Congrès de Centres de diagnostic prédictif de la maladie de Huntington, Rennes
- [34] Habermas J. (2002) *L'avenir de la nature humaine: vers un eugénisme libéral?* Gallimard
- [35] Stoppa-Lyonnet D. (2014) Tests génétiques: le défi n'est plus le séquençage, mais l'interprétation. *Pour la Science.* 439: 12-13
- [36] Le Coz P. (2017) Colloque Ethique et Génétique. Société Française de Médecine Prédictive et personnalisée  
<https://institut-rafael.fr/wp-content/.../03/Colloque-Ethique-Genetique-29032017.pdf>
- [37] Le Coz P. On n'empêchera pas les individus d'accéder à leur moi génétique. *La Croix*, 2009
- [38] Frydman R. (2003) Dieu, la médecine et l'embryon. Odile Jacob
- [39] Kahn A. (2000) Et l'homme dans tout ça? Plaidoyer pour un humanisme moderne. Editions du Nil
- [40] Ricot J. (1998) Etude sur l'humain et l'inhumain. Editions Pleins Feux, Saint-Sébastien-sur-Loire
- [41] Debré R. La vie avec un handicap. Rapport de la Cour des Comptes, 2003  
<https://www.google.com/search?client=safari&rls=en&q=la+vie+avec+un+handicap+rapport+cour+des+comptes+2003&ie=UTF-8&oe=UTF-8#>
- [42] Kallen B, Finnstrom O, Nygren KG, Olausson PO. (2005) In vitro fertilization in Sweden: child morbidity including cancer risk. *Fertility and Sterility* 84: 605-10
- [43] McDonald SD, Murphy K, Beyene J, Ohlsson A. (2005) Perinatal outcomes of singleton pregnancies achieved by in vitro fertilization: a systematic review and meta-analysis. *J. Obstet. Gynaecol. Can.* 27: 449-59
- [44] JORF n°0133 du 11 juin 2015  
Arrêté du 1<sup>er</sup> juin 2015 déterminant les recommandations de bonnes pratiques relatives aux modalités d'accès, de prise en charge des femmes enceintes et des couples, d'organisation et de fonctionnement des centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal en matière de diagnostic prénatal et de diagnostic préimplantatoire  
<https://www.legifrance.gouv.fr/eli/arrete/2015/6/1/AFSP1512973A/jo/texte>
- [45] Moutou C, Gardes N, Viville S. (2004) New tools for preimplantation genetic diagnosis of Huntington's disease and their clinical applications. *Eur. J. Hum. Genet.* 12: 1007-14
- [46] CCNE, avis n°72. Réflexion sur l'extension du diagnostic préimplantatoire. Juillet 2002

- [47] Testard J. (2001) Médecine prédictive: mythe et réalité. L'exemple du diagnostic génétique préimplantatoire. *Actualité et dossier en santé publique* 34: 64-65
- [48] Testard J. (2003) Le vivant manipulé. Sand
- [49] Golser K. (1998) Die Aussagen der Lehramtes der Katholischen Kirche zur vorgeburtlichen Diagnostik, speziell zur Präimplantationsdiagnostik. *Salzburger theologische Zeitschrift* 2: 156-71
- [50] Draper H, Chadwick R. (1999) Beware! Preimplantation genetic diagnosis may solve some old problems but it also raises new ones. *J. Med. Ethics* 25: 114-20
- [51] Mieth D. (1999) Präimplantationsdiagnostik im gesellschaftlichen Kontext: ein sozialetische Perspektive. *Ethik in der Medizin* 11: 77-86
- [52] Habermas J. (2001) Die Zukunft der menschlichen Natur. Auf dem Weg zu einer liberalen Eugenik? Frankfurt
- [53] Klipstein S. (2005) Preimplantation genetic diagnosis: technological promises and ethical perils. *Fertility and Sterility* 83: 1347-53
- [54] Martin J. (2005) Diagnostic préimplantatoire – Enjeux bioéthiques autour d'un sujet d'actualité. *Revue médicale suisse* 1: 2290-92
- [55] Conférence de la Société Francophone Française d'Ethique Médicale et du DEA éthique médicale et biologique – Juin 2001  
[www.ethique.inserm.fr](http://www.ethique.inserm.fr)
- [56] Lejeune S. (2002) Étude du devenir psychopathologique et social après le diagnostic présymptomatique de la maladie de Huntington. Mémoire du DEA de psychopathologie et neurobiologie du développement et des comportements, Université Paris-VI
- [57] Triandafillidis A. (1990) Temps du savoir et temps de l'incertitude. *Psychanalyse à l'université* 60. PUF
- [58] Feingold J. (2000) La génétique prédictive en médecine. *Gynecol. Obstet. Fertil.* 28: 391-5
- [59] Goizet C, Lesca G, Dürr A. On behalf of the French Group for Presymptomatic (2002) Testing in Neurogenetic Disorders. Presymptomatic testing in Huntington's disease and Autosomal Dominant Cerebellar Ataxias. *Neurology* 59: 1330-37
- [60] Evers-Kiebooms G, Nys K, Harper P et al. (2002) Predictive DNA-testing for Huntington's disease and reproductive decision making: a European collaborative study. *Eur. J. Hum. Genet.* 10: 167-76
- [61] Simpson SA, Zoetewij MW, Nys K et al. (2002) Prenatal testing for Huntington's disease: a European collaborative study. *Eur. J. Hum. Genet.* 10: 689-93
- [62] ABM. Rapport d'activité, 2013

- [63] <https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/ataxiedefriedreich-frfrpub45v01.pdf>
- [64] [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Expert=166&lng=FR](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Expert=166&lng=FR)
- [65] [www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/Marfan-FRfrPub109.pdf](http://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/Marfan-FRfrPub109.pdf)
- [66] [www.orpha.net/data/patho/Pro/fr/Steinert-FRfrPro77v01.pdf](http://www.orpha.net/data/patho/Pro/fr/Steinert-FRfrPro77v01.pdf)
- [67] <https://www.orpha.net/data/patho/FR/fr-CardiomyopathieHypertrophique.pdf>
- [68] [https://www.orpha.net/data/.../LeSyndromeDuQTLLong\\_FR\\_fr\\_HAN\\_ORPHA768.pdf](https://www.orpha.net/data/.../LeSyndromeDuQTLLong_FR_fr_HAN_ORPHA768.pdf)
- [69] Site internet Centre de Référence des Maladies cardiaques héréditaires, consulté le 2/11/2016
- [70] Hemminki K, Rawal R, Chen B et al. (2004) Genetic epidemiology of cancer: from families to heritable genes. *Int. J. Cancer* 111: 944-50
- [71] Stoppa-Lyonnet D, Lenoir G. (2005) Cancer genetic predisposition: current events and perspectives. *Med. Sci.* 21: 962-68
- [72] Garber JE, Offit K. (2005) Hereditary cancer predisposition syndromes. *J. Clin. Oncol.* 23: 276-92
- [73] Robson ME, Storm CD, Weitzel J, Wollins DS, Offit K. (2010) American Society of Clinical Oncology policy statement update: genetic and genomic testing for cancer susceptibility. *J. Clin. Oncol.* 28: 893-901
- [74] Galvan A, Ioannidis JP, Dragani TA. (2010) Beyond genome-wide association studies: genetic heterogeneity and individual predisposition to cancer. *Trends. Genet.* 26: 132-41
- [75] Evans DGR, Lalloo F. (2002) Risk assessment and management of high risk familial breast cancer. *J. Med. Genet.* 39: 865-71
- [76] Kurian AW, Sigal BM, Plevritis SK. (2010) Survival analysis of cancer risk reduction strategies for BRCA1/2 mutation carriers. *J. Clin. Oncol.* 28: 222-31
- [77] De Pauw A, Nogus C, et Stoppa-Lyonnet D. (2010) La consultation de génétique: identifier les individus à risque pour une prise en charge adaptée. *OnKo +* 2: 1-9
- [78] Ford D, Easton DF, Stratton M et al. (1998) Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. *Am. J. Hum. Genet.* 62: 676-89
- [79] Jasper MJ, Liebelt J, Hussey ND. (2008) Preimplantation genetic diagnosis for BRCA1 exon 13 duplication mutation using linked polymorphic markers resulting in a live birth. *Prenat. Diagn.* 28: 292-98
- [80] Ramon YCT, Polo A, Martinez O et al. (2012) Preimplantation genetic diagnosis for inherited breast cancer: first clinical application and live birth in Spain. *Familial Cancer* 11: 175-79

- [81] HFEA, Authority decision on the use of PGD for lower penetrance, later onset inherited conditions  
<http://www.hfea.gov.uk/516.html>
- [82] [http://www.lemonde.fr/sciences/article/2012/07/05/un-diagnostic-preimplantatoire-contre-le-cancer-du-sein\\_1729729\\_1650684.html#lf5es7iEb6ecxyyB.99](http://www.lemonde.fr/sciences/article/2012/07/05/un-diagnostic-preimplantatoire-contre-le-cancer-du-sein_1729729_1650684.html#lf5es7iEb6ecxyyB.99)
- [83] Aksoy S. (2001) Antenatal screening and its possible meaning from unborn baby's perspective. *BMC Medical Ethics* 2: 3-9
- [84] <http://www.inserm.fr/layout/set/print/espace-journalistes/diagnostic-pre-implantatoire-et-diagnostic-prenatal-pour-les-predispositions-genetiques-au-cancer-acceptabilite-du-point-de-vue-des-medecins>. Septembre 2009
- [85] Jégu M, Some Der A, Morcel K et al. (2015) Breast and ovarian cancer due to BRCA1 & 2 hereditary cancer predisposition syndrom and reproduction: literature review. *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod.* 44: 10-17
- [86] Julian-Reynier C, Chabal F, Frebourg T et al. (2009) Professionnal assess the acceptability of preimplantation genetic diagnosis and prenatal diagnosis for managing inheriteh predisposition to cancer. *J. Clin. Oncol.* 27: 4475-80
- [87] Pellegrini I, Prodromou N, Coupier I, Huiart L, Moretta J, Noguès C, Julian-Reynier C. (2014) Avoir un enfant et accéder au DPN/DPI pour des femmes porteuses d'une mutation BRCA? Malades et indemnes appréhendent la question différemment. *Bull. Cancer* 101: 1001-08
- [88] [www.lemonde.fr/.../article/.../cancer-du-sein-prevenir-le-risque-in-vitro\\_4654476\\_16](http://www.lemonde.fr/.../article/.../cancer-du-sein-prevenir-le-risque-in-vitro_4654476_16)
- [89] Mattéi JF. (2013) Où va l'humanité? Les Liens qui libèrent
- [90] Bonadova V, Fricker JP, Bonaïti-Pellié C, Lasset C. (2013) Estimating cancer risks from a retrospective cohort of patients with MMR gene mutations. *J. Clin. Oncol.* 31: 2229-30
- [91] Half E, Bercovich D, Rozen P. (2009) Familial adenomatous polyposis. *Orphanet. J. Rare. Dis.* 4: 22-28
- [92] Vasen HF, Moslein G, Alonso A al. (2013) Revised guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (HNPCC): recommendations by a group of European experts. *Gut.* 62  
DOI: 10.1136/gutjnl-2012-304356
- [93] [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Lng=FR&Expert=201](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=201)
- [94] Kahn A. (2015) L'embryon et le début éthique de la vie  
<https://axelkahn.fr/lembryon-et-lethique-du-debut-de-la-vie/>
- [95] Rothman B. (1991) Grossesse à l'essai. Contribution à la réflexion éthique France-Québec. Collection vie, santé et valeurs. Fides
- [96] De Singly F. (2008) L'enquête et ses méthodes, le questionnaire. 2ème édition

- [97] Bardin L. (2007) L'analyse de contenu. PUF
- [98] Berrebi P. (2015) Première en France: un diagnostic préimplantatoire autorisé pour une mutation BRCA1  
<http://www.pourquoidocteur.fr/Articles/Vu-dans-la-presse/11206>
- [99] <https://etatsgenerauxdelabioethique.fr/pages/examens-genetiques-et-medecine-genomique>
- [100] Mattéi JF. (1994) L'enfant oublié ou les folies génétiques. Albin Michel
- [101] Doron R, Parot F. (1991) Dictionnaire de la Psychologie. PUF
- [102] Soulé M, Golse B, Missonnier S. (2004) La grossesse, l'enfant virtuel et la parentalité. Collection Monographies de la psychiatrie de l'enfant. Ed. Presses universitaires de France
- [103] Comité International de Bioéthique. UNESCO. (2003) Rapport sur le diagnostic génétique préimplantatoire et les interventions sur la lignée germinale  
[www.unesco.org/new/fr/social-and-human.../international.../reports-and-advice/](http://www.unesco.org/new/fr/social-and-human.../international.../reports-and-advice/)
- [104] Le Monde Magazine: La clinique des bébés sur mesure. (2010) 31: 7
- [105] <https://www.google.com/search?client=safari&rls=en&q=DPI+choix+parental+facile&ie=UTF-8&oe=UTF-8#>
- [106] Steinbock B. (2002) Sex selection: not obviously wrong. *Hastings Cent. Rep.* 32: 23-8
- [107] Dondorp W, De Wert G, Pennings G et al. (2013) ESHRE Task Force on ethics and law 20: sex selection for non-medical reasons. *Hum. Reprod.* 28: 1448-54
- [108] Lieman HJ, Breborowicz AK. (2014) Sex selection for family balancing. *AMA Journal of Ethics* 16: 797-802
- [109] Jain A. (2013) Sex selection and abortion in India. *BMJ* 356  
<https://doi.org/10.1136/bmj.f1957>
- [110] Baruch S et al. (2008) Genetic testing of embryos: practices and perspectives of US vitro fertilization clinics. *Fertil. Steril.* 89: 1053-58
- [111] Le Coz P. (2010) Le diagnostic préimplantatoire va-t-il améliorer l'espèce humaine? *La pensée de midi* 1
- [112] CCNE, avis n°49. Avis relatif au diagnostic génétique préimplantatoire pour détecter les porteurs sains d'une mutation causant une affection héréditaire grave qui peut entraîner un risque élevé pour les descendants. 20 avril 2009
- [113] McGee G. (1997) The perfect baby, a pragmatic approach to genetics
- [114] Le courrier de l'UNESCO, septembre 1999. Bioéthique: la tentation de l'enfant parfait  
<http://unesdoc.unesco.org/images/0011/001170/117043f.pdf>
- [115] Sicard D. Entretien au Monde, 4 février 2007



- [116] Testard J. L'eugénisme au service du libéralisme, *Le Monde*, 19 avril 2007
- [117] Le Breton D. (2007) Le gène comme patient: une médecine sans sujet. Article typique du discours sur la sélection eugénique en prénatal, *Le corps relégué*, dir. A-Ch. Masquelet, Cahiers du Centre Georges Canguilhem, PUF, *Science Histoire et Société* 1: 15-31
- [118] Simon-Bouy B, Serre JL. (2015) Le diagnostic prénatal n'est pas de l'eugénisme. *Gynécologie Obstétrique Fertilité* 43: 263-65
- [119] Cousineau J, Decroix A. (2011) Diagnostic préimplantatoire et eugénisme: l'argument de la pente glissante. 41 R.D.U.S
- [120] Recommandations Professionnelles pour le fonctionnement des CPDPN. Agence de Biomédecine, 2012
- [121] Le Coz P. (2009) Les principes éthiques et les émotions dans la décision médicale. *Médecine thérapeutique pédiatrie* 12
- [122] Habermas J. (1992) De l'éthique de la discussion Paris, « Champs », Flammarion
- [123] Gaille M. (2016) On prenatal diagnosis and the decision to continue or terminate a pregnancy in France: a clinical ethics study of unknown moral territories. *Med. Health. Care. and Philos.* 19: 381-91
- [124] Loi n°2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé  
<http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000227015>
- [125] Haute Autorité de Santé. Patient et professionnels de santé : décider ensemble. Concept, aides destinées aux patients et impact de la décision médicale partagée, octobre 2013.  
<http://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-10>
- [126] Observatoire du CISS sur les droits des malades. Synthèse du rapport annuel 2015. Paris : CISS (éditeur), 2016
- [127] Dekeuwer C. (2013) Faut-il avoir peur de l'autonomie reproductive? L'exemple du diagnostic préimplantatoire dans le contexte des cancers héréditaires  
<http://www.raison-publique.fr>
- [128] Les malades prennent la parole. Le livre blanc des Iers états généraux des malades du cancer, 1999. Ramsay
- [129] Brücker G, Caniard E. (1999) Une démarche innovante pour plus de démocratie. *Revue adsp* 27: 6-9
- [130] Code de déontologie médicale (version août 2016), article 15 (article R4127-35 du CSP)  
<https://www.conseil-national.medecin.fr/sites/default/files/codedeont.pdf>

- [131] Leonetti J. (2010) Rapport d'information fait au nom de la mission d'information sur la révision des lois de Bioéthique  
<http://www.assemblée-nationale.fr/13/rap-info/i2235-tl.asp>
- [132] Fresneau B, Brugières L, Caron O, Moutel G. (2012) Ethical issues in presymptomatic genetic testing for minors: a dilemma in Li-Fraumeni syndrome. *J. Genet. Counsel.*  
DOI 10.1007/s10897-012-9556-0
- [133] Marteau TM. (1994) The genetic testing of children. *J. Med. Genet.* 31: 743
- [134] Hamann HA, Croyle RT, Venne VL, Baty BJ, Smith KR, Botkin JR. (2000) Attitudes toward the genetic testing of children among adults in a Utah-based kindred tested for a BRCA1 mutation. *Am. J. Med. Genet.* 92: 25-32
- [135] Michie S, Bobrow M, Marteau TM. (2001). Predictive genetic testing in children and adults: a study of emotional impact. *Journal of Medical Genetics* 38: 519-26
- [136] Borry P, Stultiens L, Nys H, Cassiman JJ, Dierickx K. (2006). Presymptomatic and predictive genetic testing in minors: a systematic review of guidelines and position papers. *Clinical Genetics* 70: 374-81
- [137] Malpas PJ. (2008) Predictive genetic testing of children for adult-onset diseases and psychological harm. *J. Med. Ethics* 34: 275-78
- [138] Borry P, Evers-Kiebooms G, Cornel MC, Clarke A, Dierickx K. (2009) Genetic testing in asymptomatic minors: background considerations towards ESHG Recommendations. *Eur. J. Hum. Genet.* 17: 711-19
- [139] Joly L, Thauvin-Robinet C, Huet F et al. (2010) Les tests génétiques présymptomatiques chez le mineur: enquête auprès des généticiens français et position du groupe français de génétique prédictive. *Arch. Ped.* 17: 1000-07
- [140] Kopelman LM. (2007). Using the best interests standard to decide whether to test children for untreatable, late-onset genetic diseases. *J. Med. Philos.* 32: 375-94
- [141] Wertz DC, Fletcher JC. (1993) Proposed: an international code of ethics for medical genetics. *Clin. Genet.* 44: 37-43
- [142] Clarke A. (1994) The genetic testing of children. Working party of the clinical genetics society (UK). *J. Med. Genet.* 31: 785-97
- [143] American-Society-of-Human-Genetics. (1995) Points to consider: ethical, legal, and psychosocial implications of genetic testing in children and adolescents. American Society of Human Genetics Board of Directors, American College of Medical Genetics Board of Directors. *Am. J. Hum. Genet.* 57: 1233-41
- [144] Michie S, McDonald V, Bobrow M, McKeown C, Marteau T. (1996) Parents' responses to predictive genetic testing in their children: report of a single case study. *J. Med. Genet.* 33: 313-18
- [145] Michie S, Bobrow M, Marteau TM. (2001) Predictive genetic testing in children and adults: a study of emotional impact. *J. Med. Genet.* 38: 519-26

- [146] Wiggins S, Whyte P, Huggins M et al. (1992) The psychological consequences of predictive testing for Huntington's disease. *N. Engl. J. Med.* 327: 1401-05
- [147] Huggins M, Bloch M, Wiggins S et al. (1992) Predictive testing for Huntington disease in Canada: adverse effects and unexpected results in those receiving a decreased risk. *Am. J. Hum. Genet.* 42: 508-15
- [148] Campbell E, Ross LF. (2005) Parental attitudes and beliefs regarding the genetic testing of children. *Community Genet.* 8: 94-102
- [149] Goizet C, Lesca G, Dürr A. (2002) French group for presymptomatic testing in neurogenetic disorders. Presymptomatic testing in Huntington's disease and autosomal dominant cerebellar ataxias. *Neurology* 59: 1330-36
- [150] Pelias MK. (2006). Genetic testing of children for adult-onset diseases: is testing in the child's best interests? *The Mount Sinai Journal of Medicine* 73: 605-08
- [151] Tarini BA, Singer D, Clark SJ et al. (2008) Parents' concern about their own and their children's genetic disease risk. Potential effects of family history vs genetic test results. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 162:1079-83
- [152] Wilfond, B, Ross LF. (2009). From genetics to genomics: ethics, policy, and parental decision-making. *Journal of Pediatric Psychology* 34: 639-47
- [153] McConkie-Rosell A, Spiridigliozzi GA, Sullivan JA, Dawson DV, Lachiewicz AM. (2000) Carrier testing in Fragile X syndrome: effect on self concept. *Am. J. Med. Genet.* 92: 336-42
- [154] Codori AM, Peterson GM, Boyd PA, Brandt J, Giardiello FM. (1996) Genetic testing for cancer in children, short term psychological effect. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 150: 1131-38
- [155] Codori AM, Zawacki KL, Petersen GM, Miglioretti DL, Bacon JA, Trimbath JD et al. (2003) Genetic testing for hereditary colorectal cancer in children: long-term psychological effects. *Am. J. Med. Genet.* 116:117-28
- [156] Zeesman S, Clow C, Cartier L, Scriver C. (1984) A private view of heterozygosity: eight year follow-up study on carriers of the Tay-Sachs gene detected by high school screening in Montreal. *Am. J. Med. Genet.* 18: 769-78
- [157] Fanos JH. (1997) Developmental tasks of childhood and adolescence: implications for genetic testing. *Am. J. Med. Genet.* 71: 22-28
- [158] Duncan RE, Gillam L, Savulescu J, Williamson R, Rogers JG, Delatycki MB. (2008) "You're one of us now": young people describe their experiences of predictive genetic testing for Huntington disease and familial adenomatous polyposis. *Am. J. Med. Genet.* 148: 47-55
- [159] Duncan RE, Savulescu J, Gillam L, Williamson R, Delatycki MB. (2005) An international survey of predictive genetic testing in children for adult onset conditions. *Genet. Med.* 7: 390-96

- [160] Farakas-Patenaude A. (1996) The Genetic testing of children for cancer susceptibility: ethical, legal, and social issues. *Behav. Sci. Law* 14: 393-410
- [161] Elger BS, Harding TW. (2000) Testing adolescents for a hereditary breast cancer gene (BRCA1): respecting their autonomy is in their best interest. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 154: 113-19
- [162] McCabe MA. (1996) Involving children and adolescents in medical decision making: developmental and clinical considerations. *J. Pediatr. Psychology* 21: 505-16
- [163] Dickenson DL. (1999) Can children and young people consent to be tested for adult onset genetic disorders? *BMJ* 318: 1063-65
- [164] Green J, Statham H, Snowdon C. (1992) Screening for fetal abnormalities: attitudes and experiences. *Obstetrics in 1990s: current and controversies*. Edited by Chard T et Richards M.P.M.
- [165] Robson ME, Storm CD, Weitzel J, Wollins DS, Offit K. (2010) American Society of Clinical Oncology policy statement update: genetic and genomic testing for cancer susceptibility. *J. Clin. Oncol.* 28: 893-901
- [166] European Society of Human Genetics. (2008) Genetic testing in asymptomatic minors.
- [167] Galland O. (2010) Une nouvelle classe d'âge? *Ethnologie française* 40: 5-10
- [168] Décret n°2013-527 du 20 juin 2013 relatif aux conditions de mise en œuvre de l'information de la parentèle dans le cadre d'un examen des caractéristiques génétiques à finalité médicale  
<https://www.legifrance.gouv.fr/eli/decret/2013/6/20/AFSP1311381D/JO/texte>
- [169] Comité Ethique et Cancer, avis n°5 du 13 octobre 2009. Quelle information sur les risques génétiques doit-on donner à la parentèle?  
[www.ethique-cancer.fr/avis/avis-ndeg5-0](http://www.ethique-cancer.fr/avis/avis-ndeg5-0)
- [170] D'Audiffret Van Haecke D, De Montgolfier S. (2016) Genetic test results and disclosure to family members: Qualitative interviews of healthcare professionals' perceptions of ethical and professional issues in France. *J. Genet. Counsel.* 25: 483-94
- [171] Derbez B, De Pauw A, Stoppa-Lyonnet D, De Montgolfier S. (2017) Supporting disclosure of genetic information to family members: professional practice and timelines in cancer genetics. *Familial Cancer* 16: 447-57
- [172] Mattéi JF. Nous sommes de fait dans une société eugénique. Interview donnée au journal Le Figaro, le 17 novembre 2017
- [173] Grassin M. (2011) Où commence l'esprit eugénique? *Ethique Santé* 8: 117-18
- [174] Van El CG, Cornel MC et al. (2013) Whole-genome sequencing in health care. *Eur. J. Hum. Genet.* 21: 580-84
- [175] Borella C, Ducrocq X. (2014) Etre normal va-t-il de soi? *Ethique Santé* 11: 189-94

- [176] Etats Généraux de la Bioéthique. Rapport de synthèse du Comité Consultatif National d'Éthique. Juin 2018
- [177] Kang X and al. (2016) Introducing precise genetic modifications into human 3PN embryos by CRISPR/Cas-mediated genome editing. *J. Assist. Reprod. Genet.* 33: 581–88
- [178] Ma H. (2017) Correction of a pathogenic gene mutation in human embryos. *Nature* 548: 413-19
- [179] Royaume-Uni: des embryons humains génétiquement modifiés. Synthèse de presse de Bioéthique, 21 septembre 2016  
[http://www.genethique.org/fr/royaume-uni-des-embryons-humains-genetiquement-modifies-68223.html#.W5eo1\\_18uM8](http://www.genethique.org/fr/royaume-uni-des-embryons-humains-genetiquement-modifies-68223.html#.W5eo1_18uM8)
- [180] Modifications génétiques d'embryons humains: début des travaux en Suède. Synthèse de presse de Bioéthique, 23 septembre 2016  
<http://www.genethique.org/fr/modification-genetique-dembryons-humains-debut-des-travaux-en-suede-66208.html#.W5enxP18uM9>
- [181] Modifications génétiques d'embryons humains: une fracture symbolique qui appelle un sursaut éthique. Synthèse de presse de Bioéthique, 27 avril 2015  
<http://www.genethique.org/fr/modifications-genetiques-dembryons-humains-une-fracture-symbolique-qui-appelle-un-sursaut-ethique#.W5eyjP18uM->
- [182] Bouvet JF. Les dérapages non contrôlés de la PMA. *Le Point*, 14 novembre 2017
- [183] Des embryons humains clonés subissent une « chirurgie de l'ADN ». Synthèse de presse de Bioéthique, 28 septembre 2017  
<http://www.genethique.org/fr/des-embryons-humains-clones-subissent-une-chirurgie-de-ladn-68281.html#.W5ex6fl8uM8>
- [184] [https://www.lexpress.fr/actualite/sciences/embryons-sains-genetiquement-modifies-un-scientifique-suedois-brise-le-tabou\\_1833588.html](https://www.lexpress.fr/actualite/sciences/embryons-sains-genetiquement-modifies-un-scientifique-suedois-brise-le-tabou_1833588.html)

## ANNEXES

### **Annexe 1 : Questionnaire destiné à évaluer le point de vue et les attentes en matière de diagnostic anténatal des personnes concernées par une maladie génétique à révélation tardive**

Dans le cadre d'une recherche que nous menons au sein de l'unité de recherche Inserm U1086, nous souhaitons étudier les problématiques soulevées par la médecine prédictive et le diagnostic prénatal dans le contexte des pathologies génétiques à révélation tardive.

C'est pourquoi nous vous sollicitons afin de mieux connaître les attentes des personnes concernées et de voir comment, à l'avenir, les équipes soignantes pourront éventuellement y répondre. Les questions que ce sujet soulève pourraient venir en débat dans le cadre de futures évolutions législatives portant sur la Bioéthique.

Le questionnaire que nous proposons s'adresse:

- aux personnes porteuses du gène responsable d'une maladie génétique à révélation tardive,
- à leur(e) conjoint(e),
- aux personnes dont un ou des proches sont porteurs du gène responsable d'une maladie génétique à révélation tardive (parents, frères et sœurs...)

A ce jour, plusieurs possibilités peuvent éventuellement s'offrir aux couples concernés par une maladie génétique à révélation tardive pour réaliser leur projet parental:

- Soit réaliser un diagnostic anténatal avec l'autorisation d'un Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal (CPDPN). Ce diagnostic peut prendre deux formes:
  1. Un diagnostic prénatal (DPN) lors d'une grossesse en cours : examens biologiques (recherche du gène responsable de la maladie chez le fœtus) pouvant aboutir à une demande et la réalisation d'une interruption de grossesse pour motif médical (IMG) ;
  2. Un diagnostic préimplantatoire (DPI) lors d'une grossesse programmée: étude génétique sur les embryons obtenus par fécondation *in vitro* (FIV) afin de réimplanter dans l'utérus maternel un embryon non porteur du gène responsable de la maladie. Dans ce cas précis, la fécondation *in vitro* n'est pas réalisée pour un problème d'infertilité mais pour sélectionner les embryons.
- Soit d'autres choix:
  - ne faire aucune démarche diagnostic en prénatal ;
  - adopter un enfant ;
  - recourir à un don anonyme de gamètes (spermatozoïdes ou ovocytes) pour éviter la transmission de la maladie génétique ;
  - accueillir un (des) embryon(s), donné(s) anonymement par un couple qui a déjà réalisé son projet parental.

Ce questionnaire est strictement anonyme, et ne comporte aucune donnée permettant de vous identifier.

Le temps nécessaire pour répondre aux questions est d'environ 15 à 20 minutes ; vous pouvez vous interrompre à tout moment et compléter le questionnaire en plusieurs fois.

Votre participation à cette enquête nous sera très précieuse ; nous vous remercions par avance de votre contribution à ce travail de recherche et nous nous engageons à vous faire un retour sur les résultats de cette enquête par le biais de votre association.

*Sophie Baumann, sage-femme  
Dr Sylviane DARQUY, chercheur Inserm  
Pr Grégoire MOUTEL, Ethique médicale*

**Votre situation personnelle et familiale  
(Questions 1 à 13)**

**1. Quel est votre âge? .....** ans

**2. Vous êtes?**

Une femme       Un homme

**3. Quelle est votre profession? .....**

**4. Quel est votre niveau d'études?**

- Aucun diplôme
- Brevet des collèges
- CAP, BEP
- Baccalauréat
- Supérieur court ( $\leq 3$  ans)
- Supérieur long ( $> 3$  ans)

**5. Quelle est votre situation maritale?**

- Marié(e) ou PACSé(e) ou vivant maritalement
- Célibataire
- Divorcé(e)
- Veuf(ve)

**6. Quelle est la maladie génétique qui vous concerne ou qui concerne votre (vos) proche(s)?**

.....

Cette maladie touche:

*(Plusieurs réponses possibles)*

- Le cœur
- Le sein
- L'appareil digestif
- Autre(s): précisez: .....

**7. Connaissez-vous précisément la mutation génétique concernée?**

Oui       Non

Si oui, précisez: .....

**8. Quelle est votre situation personnelle concernant cette maladie?**

*(Plusieurs réponses possibles)*

- Je suis porteur du gène atteint
- Je ne suis pas porteur du gène atteint
- Je ne connais pas ma situation personnelle concernant cette maladie
- Je suis conjoint d'une personne porteuse du gène atteint
- Je suis parent d'une personne porteuse du gène atteint

→ Si vous êtes porteur du gène:

- Présentez-vous actuellement des signes de la maladie?

Oui       Non

- Bénéficiez-vous d'un suivi médical régulier?

Oui       Non

Si oui, quel est le rythme de ce suivi? .....

Si oui, depuis quel âge bénéficiez-vous de ce suivi? .....

9. Comment jugez-vous la gravité de votre situation personnelle par rapport à cette maladie?

Faible

Modérée

Importante

Très importante

10. Combien d'enfants avez-vous eu?

Aucun

1

2

3

4

5

Puis pour chaque enfant : - Quel est son âge? .....

- Est-il porteur du gène responsable de la maladie?

Oui       Non       Ne sais pas

- A-t-il déjà eu des signes de la maladie?

Oui       Non

11. Avez-vous déjà perdu un ou plusieurs membres de votre famille des suites de cette maladie?

Oui       Non

Si oui, pouvez-vous préciser leur nombre?

- Enfant(s)

1     2     3     4

- Frère(s) et sœur(s)

1     2     3     4

- Parent(s)

1     2     3     4

- Oncle(s) et tante(s)

1     2     3     4

- Cousin(s)

1     2     3     4

- Neveu(x) et nièce(s)

1     2     3     4



**12. Comment jugez-vous la gravité de votre histoire familiale?**

- Faible
- Modérée
- Importante
- Très importante

**Votre point de vue sur le diagnostic anténatal (DAN)  
(Questions 13 à 20)**

*Pour questions suivantes, on entend par diagnostic anténatal:*

- soit le diagnostic prénatal (DPN) lors d'une grossesse en cours: examens biologiques pouvant aboutir à une demande et à la réalisation d'une interruption de grossesse pour motif médical (IMG) ;
- soit le diagnostic préimplantatoire (DPI) lors d'une grossesse programmée: étude génétique sur les embryons obtenus par fécondation in vitro, afin de réimplanter dans l'utérus maternel un embryon non porteur du gène responsable de la maladie. Dans ce cas, la fécondation in vitro n'est pas réalisée pour une infertilité, mais pour sélectionner les embryons.

**13. Pour la pathologie me concernant, je suis:**

- Favorable à une démarche de diagnostic anténatal
- Défavorable à une démarche de diagnostic anténatal
- Je ne sais pas

**14. Selon vous, le recours au diagnostic anténatal, pour la pathologie vous concernant, est:**

*(Mettre une croix par ligne)*

	Pas du tout	Modérément	Fortement
Angoissant			
Rassurant			
Indispensable			
Moralement légitime			

**15. Envisagez-vous d'avoir un enfant dans l'année ou les années à venir?**

*(Si pas de projet parental, ne répondez pas à la suite de cette question passer directement à question 17).*

- Oui
- Non

**Pour un projet parental en cours ou à venir, envisagez-vous de recourir à:**

	Oui	Non	Ne sais pas
Une grossesse avec DPN ?			
Une grossesse avec DPI ?			

Pour quelle(s) raison(s)?.....  
.....

**Dans la situation d'une grossesse naturelle avec un DPN positif (fœtus porteur du gène de la maladie), envisagez-vous de demander une interruption de grossesse pour motif médical (IMG)?**

Oui     Non     Ne sais pas

Pouvez-vous expliquer votre réponse?.....  
.....

**16. Vous avez déjà un ou des enfants.**

**Lors de sa (leur) naissance, les techniques de diagnostic anténatal existaient-elles?**

Oui     Non

**Dans les 2 cas, avez-vous ou auriez-vous personnellement envisagé de recourir à:**

	Oui	Non
Une grossesse naturelle avec DPN?		
Une FIV avec DPI?		

Pouvez-vous expliciter votre réponse?.....  
.....

**En cas de DPN positif (fœtus porteur du gène de la maladie), avez-vous ou auriez-vous envisagé de demander une IMG?**

Oui     Non     Ne sais pas

Pouvez-vous expliciter votre réponse?.....  
.....

**17. Avez-vous déjà abordé le sujet du recours aux techniques de diagnostic anténatal (DPN/DPI) avec votre (vos) enfant(s) porteur(s) du gène responsable de la maladie?**

Oui     Non

Pouvez-vous expliciter? .....

**18. Seriez-vous personnellement favorable au recours aux techniques de diagnostic anténatal pour le projet parental qu'aurai(en)t un (ou plusieurs) de vos enfants?**

Oui     Non     Ne se prononce pas

Pouvez-vous expliciter votre réponse? .....

**19. Votre conjoint(e) partage-t-il (elle) votre point de vue sur le diagnostic anténatal?**

Oui     Non     Ne sais pas     Je ne vis pas en couple

Pouvez-vous développer?.....  
.....

**20. Selon vous, à qui doit revenir la décision d'accepter ou de refuser la réalisation d'une démarche de diagnostic anténatal (DPI ou DPN suivi d'une IMG) dans le cadre de votre maladie?**

*(Réponse unique)*

- Vous seul(e): votre choix s'imposerait aux médecins et personne ne pourrait s'opposer à votre demande
- Vous seul(e) après conseil auprès d'un comité d'experts (ce comité donnerait un avis mais n'aurait pas le pouvoir d'autoriser ou d'interdire)
- Un comité de professionnels cliniciens de type CPDPN qui déciderait seul de répondre ou non à votre demande (centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal composé de gynécologues, obstétriciens, généticiens, médecin spécialiste de votre maladie, spécialiste de la médecine de reproduction)
- Votre médecin qui pourrait seul décider de donner ou non suite à votre demande
- La loi, qui fixerait une liste de maladies et de critères permettant ou non de réaliser un DPI ou un DPN

**Autres choix:  
Grossesse naturelle, adoption, don de gamètes et accueil d'embryon  
(Questions 21 à 23)**

**21. Dans votre histoire de vie, avez-vous déjà envisagé:**

	Oui	Non
De fonder votre projet parental uniquement sur grossesse naturelle, sans démarche médicale de diagnostic anténatal?		
D'avoir recours à l'adoption?		
D'avoir recours au don de gamètes?		
D'avoir recours à l'accueil d'un embryon?		
De renoncer à tout projet parental?		

**22. Parmi les options suivantes, quelle est celle qui aurait votre préférence?**

*(Réponse unique)*

- Aucune technique médicale (grossesse spontanée et pas de DAN)
- Adoption d'un enfant
- Accueil d'embryon
- Recours au DPI
- Recours au DPN
- Renoncer à tout projet parental
- Recours au don de gamètes

Expliquez si vous le souhaitez: .....

.....

**23. Parmi les options suivantes, quelle est celle que vous n'accepteriez pas du tout?**

*(Réponse unique)*

- Aucune technique médicale (grossesse spontanée et pas de DAN)
- Adoption d'un enfant
- Accueil d'embryon
- Recours au DPI
- Recours au DPN
- Recours au don de gamètes
- Renoncer à tout projet parental

Expliquez si vous le souhaitez: .....

.....

Ce questionnaire est terminé. Nous vous remercions de votre participation.

Souhaitez-vous ajouter quelque chose?

.....

.....

## **Annexe 2 : Questionnaire destiné aux professionnels de la périnatalité afin de recueillir les différents points de vue et l'acceptabilité du recours au diagnostic anténatal pour les maladies génétiques à déclaration tardive**

Dans le cadre d'une recherche que nous menons au sein de l'unité de recherche Inserm 1086 (cancers et prévention), nous souhaitons étudier les problématiques soulevées par **la médecine prédictive en prénatal dans les cas de diagnostic de pathologies génétiques à révélation tardive**. Nous entendons par « révélation tardive » des maladies dont l'évolution majeure se situe à l'âge adulte même si certains signes précoces peuvent apparaître plus tôt.

Dans le cadre d'un projet parental, plusieurs possibilités techniques peuvent s'offrir actuellement aux couples concernés dans le cadre d'un diagnostic anténatal:

- soit un diagnostic prénatal (DPN) lors d'une grossesse en cours, pouvant aboutir à une demande et à la réalisation d'une interruption de grossesse pour motif médical (IMG) ;
- soit un diagnostic préimplantatoire (DPI) dans le cas d'une grossesse programmée.

Le recours à ces techniques fait actuellement débat et la diversité des pratiques professionnelles en périnatalité est importante à prendre en compte et à comprendre, en parallèle des attentes des couples concernés. C'est pourquoi nous souhaitons explorer le point de vue des professionnels potentiellement concernés dans différents contextes et pathologies afin d'envisager les questions qui se poseront dans les années à venir et les modes de régulation à construire.

Ce questionnaire s'adresse à tout professionnel de santé travaillant en lien plus ou moins étroit avec un CPDPN (sages-femmes, généticiens, médecins généralistes impliqués dans le suivi de grossesse, obstétriciens, psychologues, spécialistes d'organes, autres ...)

Ce questionnaire est **strictement anonyme** et ne comporte aucune donnée permettant de vous identifier.

Votre participation à cette enquête nous sera très précieuse et nous vous remercions par avance de votre contribution à ce travail de recherche.

*Sophie BAUMANN, Sage-femme Doctorante  
Dr Sylviane DARQUY, Chercheur Inserm  
Professeur Grégoire MOUTEL, Ethique médicale*

**Votre situation professionnelle  
(Questions 1 à 5)**

1. Quel est votre âge? ..... ans

2. Vous êtes :

Une femme       Un homme

3. Quelle est votre profession? .....

4. Précisez le nombre d'années de pratique depuis l'obtention de votre diplôme professionnel?

< 2 ans       ≥ 2 ans

5. Vous vous considérez plutôt comme:

Un membre permanent d'un CPDN

Un expert appelé ponctuellement pour donner un avis

Un professionnel qui adresse des patientes mais qui ne participe pas aux réunions collégiales d'un CPDPN

→ Si vous vous considérez comme un membre permanent d'un CPDPN ou un expert appelé ponctuellement pour donner un avis, depuis combien de temps êtes-vous impliqués dans le fonctionnement d'un CPDPN?

< 2 ans       ≥ 2 ans

**Votre opinion  
(Questions 6 à 19)**

*Pour questions suivantes, on entend par diagnostic anténatal:*

- soit le diagnostic prénatal (DPN) lors d'une grossesse en cours: examens biologiques pouvant aboutir à une demande par le couple et à la réalisation d'une interruption de grossesse pour motif médical (IMG);
- soit le diagnostic préimplantatoire (DPI) lors d'une grossesse programmée: étude génétique sur les embryons obtenus par fécondation in vitro afin de réimplanter dans l'utérus maternel un embryon non porteur du gène responsable de la maladie. Dans ce cas-là, la fécondation in vitro n'est pas réalisée pour une infertilité, mais pour sélectionner les embryons.

**Quelle est votre position quant au recours au diagnostic anténatal pour les maladies génétiques à déclaration tardive suivantes? (questions 6 et 7)**

<b>6. Concernant le DPN suivi d'une IMG</b>	Favorable (sans réserve)	Réservée	Opposée
La maladie de Huntington			
Les formes héréditaires de cancer du sein (BRCA1 et 2)			
Les formes héréditaires de pathologies à risque de cancers colo-rectaux (syndrome de Lynch, polypose adénomateuse familiale)			
Les troubles du rythme congénitaux potentiellement mortels (QT long congénital par exemple)			
La rétinite pigmentaire			
La maladie de Charcot			
La maladie de Marfan			
L'ataxie de Friedreich			

<b>7. Concernant le DPI</b>	Favorable (sans réserve)	Réservée	Opposée
La maladie de Huntington			
Les formes héréditaires de cancer du sein (BRCA1 et 2)			
Les formes héréditaires de pathologies à risque de cancers colo-rectaux (syndrome de Lynch, polypose adénomateuse familiale)			
Les troubles du rythme congénitaux potentiellement mortels			
La rétinite pigmentaire			
La maladie de Charcot			
La maladie de Marfan			
L'ataxie de Friedreich			

**Si vous avez exprimé des positions différentes entre le recours au DPN ou au DPI, pouvez-vous expliciter votre point de vue?.....**

.....

**8. Concernant UNE FORME HEREDITAIRE DE CANCER POUVANT SE DECLARER A L'AGE ADULTE, les arguments suivants sont-ils, selon vous, déterminants pour accepter un diagnostic anténatal?**

**- L'atteinte clinique de l'un ou des deux membres du couple demandeur**

Pas du tout       Moyennement       Fortement

Expliquez votre réponse: .....

**- Plusieurs personnes malades dans l'entourage familial**

Pas du tout       Moyennement       Fortement

Expliquez votre réponse: .....

**- Plusieurs personnes décédées de cette maladie dans l'entourage familial**

Pas du tout       Moyennement       Fortement

Expliquez votre réponse: .....

**- Le contexte socio-économique du couple**

Pas du tout       Moyennement       Fortement

Expliquez votre réponse: .....

**9. Concernant UNE FORME HEREDITAIRE D'UNE MALADIE ENTRAINANT A L'AGE ADULTE UNIQUEMENT DES TROUBLES MOTEURS, les arguments suivants sont-ils, selon vous, déterminants pour accepter un diagnostic anténatal?**

**- L'atteinte clinique de l'un ou des deux membres du couple demandeur**

Pas du tout       Moyennement       Fortement

Expliquez votre réponse: .....

**- Plusieurs personnes malades dans l'entourage familial**

Pas du tout       Moyennement       Fortement

Expliquez votre réponse: .....

**- Plusieurs personnes décédées de cette maladie dans l'entourage familial**

Pas du tout       Moyennement       Fortement

Expliquez votre réponse: .....

**- Le contexte socio-économique du couple**

Pas du tout       Moyennement       Fortement

Expliquez votre réponse: .....



**10. Concernant UNE FORME HEREDITAIRE D'UNE MALADIE ENTRAINANT A L'AGE ADULTE UN DEFICIT DES FONCTIONS COGNITIVES, les arguments suivants sont-ils, selon vous, déterminants pour accepter un diagnostic anténatal?**

**- L'atteinte clinique de l'un ou des deux membres du couple demandeur**

- Pas du tout       Moyennement       Fortement

Expliquez votre réponse: .....

**- Plusieurs personnes malades dans l'entourage familial**

- Pas du tout       Moyennement       Fortement

Expliquez votre réponse: .....

**- Plusieurs personnes décédées de cette maladie dans l'entourage familial**

- Pas du tout       Moyennement       Fortement

Expliquez votre réponse: .....

**- Le contexte socio-économique du couple**

- Pas du tout       Moyennement       Fortement

Expliquez votre réponse: .....

**11. Pour un couple concerné par une maladie génétique à révélation tardive et souhaitant un diagnostic anténatal, quelle est, selon vous, la meilleure alternative?**

- Un DPI  
 Un DPN +/- IMG  
 Ne sais pas

Pouvez-vous expliciter votre réponse? .....

**12. Le fait que la technique du DPI génère des embryons non ré-implantables est selon vous:**

- Un argument fort pour refuser le DPI dans toutes les indications de maladies génétiques à révélation tardive  
 Un argument fort pour en limiter les indications  
 Un argument qui n'entre pas en compte

**13. Dans le contexte d'une maladie génétique à révélation tardive, selon vous, est-il légitime de limiter le nombre de tentatives de DPI?**

- Oui       Non

**Si oui : A combien?**     1     2     3     4

**Pour quelle(s) raison(s)?**

- Pénibilité du parcours  
 Raisons économiques  
 Obtention d'embryons non ré-implantables  
 Autre(s), précisez: .....

**14. Informez-vous les couples concernés sur d'éventuelle(s) alternative(s) au diagnostic anténatal pour accomplir leur projet parental?**

Oui       Non

Si oui, quelle(s) est(sont) le(les) alternative(s) que vous évoquez avec eux?

.....  
 .....

**Cinq risques sont souvent évoqués dans les débats éthiques sur le diagnostic anténatal (dans le contexte des maladies génétiques à révélation tardive):**

**15. Pensez-vous qu'ils constituent des limites à l'acceptation du DPI/DPN de la part de la société?**

	OUI	NON
Non acceptation sociétale de la maladie sévère ou du handicap		
Extension de la démarche DPI/DPN à des pathologies plus communes (diabète, Alzheimer, autisme...)		
Sélection d'autres critères qualitatifs de l'enfant (sexe, yeux, taille, QI...)		
Démarche contraire à l'esprit et l'espoir que l'on peut fonder dans la recherche pour guérir ces maladies à l'avenir (supprimer plutôt que combattre et guérir)		
Crainte d'une société où les individus seraient caractérisés uniquement par leurs déterminants génétiques au détriment des caractéristiques sociales, éducatives et environnementales		

Voyez-vous d'autres freins au sein de la société? .....

.....

**16. En vous référant à vos valeurs personnelles, pensez-vous que ces 5 risques constituent des limites à l'acceptation du DPI/DPN?**

	OUI	NON
Non acceptation de maladies ou de handicaps		
Extension de la démarche DPI/DPN à des pathologies plus communes (diabète, Alzheimer, autisme...)		
Sélection d'autres critères qualitatifs de l'enfant (sexe, couleur des yeux, taille, QI...)		
Démarche contraire à l'esprit et l'espoir que l'on peut fonder dans la recherche pour guérir ces maladies à l'avenir (supprimer plutôt que de combattre et guérir)		
Crainte d'une société où les individus seraient caractérisés uniquement par leurs déterminants génétiques au détriment des caractéristiques sociales, éducatives et environnementales		

Vous pouvez développer votre point de vue personnel, si vous le souhaitez:.....

.....

**17. Dans votre pratique, avez-vous le sentiment d'une augmentation des demandes de diagnostic anténatal concernant des maladies génétiques à déclaration tardive?**

Oui       Non

**18. Selon vous, à qui devrait revenir la décision d'accepter ou de refuser la réalisation d'une démarche de diagnostic anténatal (DPI ou DPN suivi d'une IMG) dans le contexte d'une maladie génétique à révélation tardive?**

*(Réponse unique attendue)*

- La patiente seule: son choix, effectué après une information adaptée et au terme d'un délai de réflexion suffisant, s'imposerait aux médecins
- La patiente seule après conseil obligatoire auprès d'un comité d'experts (ce comité donnerait un avis mais n'aurait pas le pouvoir d'autoriser ou d'interdire)
- Un comité de professionnels cliniciens de type CPDPN (centre pluridisciplinaire) qui décide collégialement de répondre ou non à la demande de la femme
- Le médecin de la patiente qui pourrait seul décider de donner (ou non) suite à sa demande
- La loi qui fixerait une liste des maladies et critères autorisant ou non la réalisation d'un DPI ou d'un DPN suivi d'une IMG
- Autre, précisez: .....

**Vous pouvez développer, si vous le souhaitez:** .....

.....

Ce questionnaire est terminé. Merci de votre participation.

Souhaitez-vous ajouter un commentaire?

.....

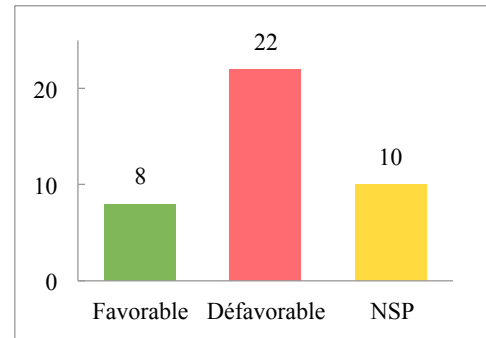
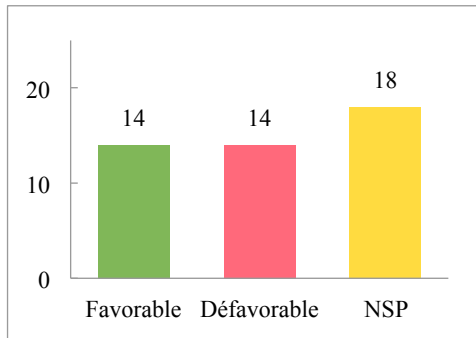
.....

## Annexe 3 : Opinion des participants ayant un projet parental selon s'ils sont déjà ou non parents (n=86)

Personnes n'ayant pas encore d'enfant  
(n=46)

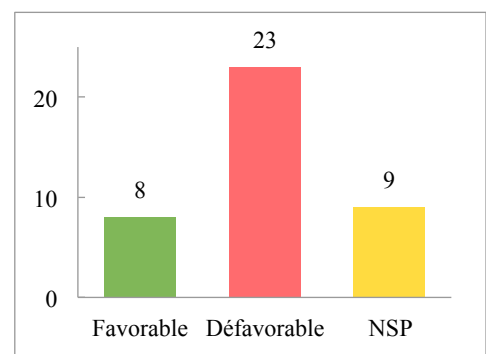
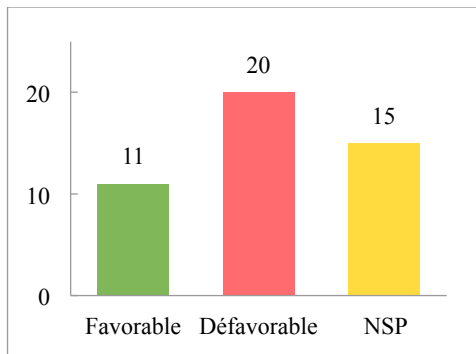
Personnes étant déjà parent  
(n=40)

### - Avis sur le recours au DPI



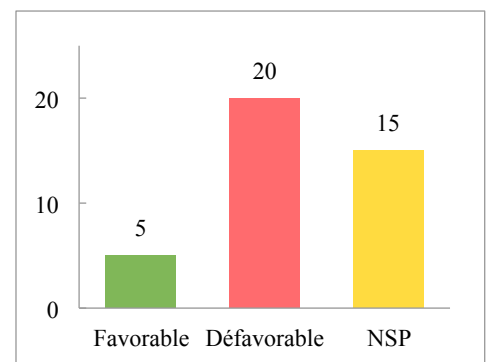
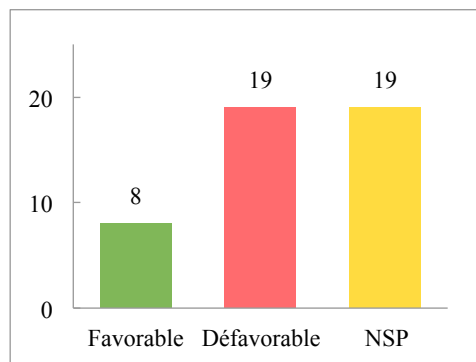
★ NSP : ne sait pas

### - Avis sur le recours au DPN



★ NSP : ne sait pas

### - IMG envisagée



★ NSP : ne sait pas

## Annexe 4 : Grille de réflexion lors d'une demande de diagnostic prénatal d'une maladie génétique à révélation tardive – CPDP CHU Rennes

A compléter par chaque intervenant (médecin généticien et/ou spécialiste / Sage-Femme / Psychologue)

NOM de la pathologie + gène en cause :

Consultation femme seule / en couple - Date :

<b>Caractéristiques générales :</b>	Age d'apparition / décès prématuré	
	Nature du handicap / des tumeurs	
	Atteinte mono / multi - organes	
<b>Caractéristiques familiales :</b>	Nombre et topographie des sujets atteints / non atteints	
	Vécu familial de la pathologie	
	Spécificités socio - culturelles déclarées (modes de vie,...)	
	Autres éléments évoqués	
<b>Soins :</b>	Guérison potentielle	
	Lourdeur de la prise en charge	
	Qualité de vie ressentie	
	Perspectives de recherche	
<b>Prévention :</b>	Efficacité pour éviter / retarder la maladie	
	Mesures de dépistage précoce	
	Qualité de vie ressentie	
	Perspectives de recherche	
<b>Caractéristiques Génétiques :</b>	Mode de transmission	AR – AD – DLX – RLX – Mitochondrial
	Monogénique pure / Multifactorielle	
	Pénétrance / risque cumulé par rapport à l'âge	
	Expressivité variable	
<b>Autres éléments :</b>	Référentiels, avis autre CPDP, ...	

Grille à transmettre au CPDP et à présenter lors d'un staff hebdomadaire – date : /

/

Médecin / Sage-Femme / Psychologue (nom, spécialité, date, signature) :

## **Annexe 5 : Article soumis à Fetal Diagnosis and Therapy**

**Title:** Termination of pregnancy for foetal indication in the French context  
Analysis of decision-making in a Multidisciplinary Centre for Prenatal Diagnosis

**Authors :** Sophie Baumann<sup>1</sup>, Sylviane Darquy<sup>2</sup>, Nathalie Duchange<sup>1</sup>, Guillaume Benoit<sup>3,4</sup>, Laurent Pasquier<sup>5</sup>, Claire Miry<sup>6</sup>, Romain Favre<sup>6</sup>, Grégoire Moutel<sup>1,4</sup>

### **Author's institutional affiliations:**

<sup>1</sup> Normandie univ, UNICAEN, Inserm U1086, ANTICIPE, 14000 Caen, France

<sup>2</sup> Univ. Bordeaux, Inserm U1219, EPICENE, Cancer et expositions environnementales, 33000 Bordeaux, France

<sup>3</sup> Service de gynécologie obstétrique, CHU de Caen, Normandie Université, 14000 Caen, France

<sup>4</sup> Espace régional d'éthique, CHU de Caen, Normandie Université, 14000 Caen, France

<sup>5</sup> Service de Génétique Clinique, Centre de Référence Maladies Rares Anomalies du Développement, Hôpital Sud, Centre Hospitalier Universitaire de Rennes, 35200 Rennes, France

<sup>6</sup> Gynécologie-obstétrique, service de Médecine fœtale, Hôpital Universitaire de Strasbourg, 67091 Strasbourg cedex, France

### **Conflict of interest statement**

The authors have no conflict of interest to declare.

### **Abstract**

**Objective:** In France, termination of pregnancy (TOP) for medical reasons is legal, regardless of the term, after authorisation by a Multidisciplinary Centre for Prenatal Diagnosis (MCPD). This study analyses the elements supporting the TOP decision faced with a foetal pathology.

**Study design:** Medical records of one MCPD were analysed for the period 2013 and 2014 and semi-structured interviews with MCPD members were conducted.

**Results:** Out of 265 files concerning foetal indications, all but one resulted in a decision for TOP. The main indications in number for TOP were malformations and chromosomal abnormalities. For indications such as trisomy 21, authorisations are generally given without discussion. Our results underline the importance that professionals attach to the collegiality of decisions, particularly in situations of uncertainty.

**Conclusion:** This study provides information about the activity of MCPDs within the field of prenatal diagnosis and shows the importance of these structures in supporting women and couples whilst respecting their autonomy. At present, the role of the MCPD is in the process of evolving and could become an information and advisory board for women, based on collegial expertise to guide their decision-making.

## Introduction

Medical and technical advances in prenatal care have made prenatal diagnosis increasingly possible for a continually lengthening list of abnormalities presenting various levels of severity, with sometimes-uncertain prognosis [1] [2]. Meanwhile, therapeutic capabilities have not increased to the same degree, leading to the difficult situation of choosing between continuation of pregnancy and abortion. Most developed countries have some form of prenatal screening for Down syndrome and other major foetal anomalies [3] [4]. Legislations and practices vary from one country to another, but prenatal diagnosis and termination of pregnancy for foetal anomaly (TOPFA) raise important ethical dilemmas everywhere in the world [5] [6].

In France, termination of pregnancy (TOP) has been legal since 1975 [7] and has been allowed without medical indication up to 14 weeks since 2001: “After this time period, a medical reason is necessary and abortion can be performed at any time [...] if there is a strong probability that the child to be born has a particularly severe disorder, recognised as incurable at the time of diagnosis” [8]. TOP for medical reasons is performed at the mother’s request after examination by a Multidisciplinary Centre for Prenatal Diagnosis (MCPD). These Centres central to the regulatory process were established by the French bioethics law of 1994 and have been operating since 1999. Their mission is to assist medical teams and couples in the analysis, decision-making and follow-up of pregnancy when foetal anomaly is detected or suspected [9]. After collegial discussion, they issue a TOP authorisation on medical grounds by certifying the seriousness of the situation. However, a decree of June 2015 states that “The autonomy of pregnant women is a fundamental principle in prenatal diagnosis. Her will and choices are at the core of the MCPD process and functioning”[10].

The cross expertise of different specialists and their plurality of values are at the heart of the *modus operandi* of MCPDs. Their members take into account the nature and degree of the pathology, the possible treatment modalities as well as the specific situation and familial environment. The process ensures the transparency of reasoned decisions as well as traceability. A MCPD comprises gynaecologists and obstetricians, paediatricians, geneticists, sonographers, radiologists, paediatric surgeons, midwives, psychiatrists or psychologists and genetic counsellors. It must also ensure the collaboration of other specialists such as foetal pathologists or biologists specialised in foetal abnormalities. It meets regularly, on a weekly basis, and functions through a collegial decision-making procedure. If the MCPD agrees, two physicians who are members of this MCPD must still ratify the decision, and the cost of the TOPFA is borne by the national health insurance. To date, there are 49 MCPDs throughout the French territory.

The rate of acceptance of TOPFA by MCPDs has remained stable over the last 5 years in relation to applications. In 2010, 6949 particular severity statements for TOPFA acceptance and 119 refusals were recorded, and in 2015, 7084 applications were accepted and 132 refused; the acceptance percentage remains around 98.5% [11].

The objective of the present study is first to give a description of acceptances and refusals of TOP by MCPDs faced with a foetal pathology and to analyse the elements supporting the decision. Next, we investigate MCPD members' vision of their role, and how they interpret the concept of particular severity, described by the law as "a condition of particular severity recognised as being incurable at the time of diagnosis". Finally, we explore their view on the evolution of diagnoses.

## **Methodology**

### *1. Files Analysis*

A review was carried out of all TOPFA applications submitted to one MCPD selected for its high level of activity and number of files studied each year. Files for the two consecutive years of 2013 and 2014 were studied. The following elements were gathered: indications of TOP; number of presentations to MCPD; time between application and performance of TOP.

### *2. Semi-structured interviews with MCPD members*

Interviews were sought with professionals regularly present at MCPD meetings. Each interview lasted between 20 and 30 minutes and was recorded with the agreement of the professional. The main themes explored were TOPFA for Down syndrome; the notion of "particular gravity, serious disease or condition" in situations of uncertainty; the principle of women's autonomy; and collegiality. A qualitative analysis was performed from the transcription of the interviews.

Ethical background: Data collection was strictly anonymous in accordance with medical secrecy; a person from the healthcare team carried out anonymisation.

## **Results**

### *1. Medical records analysis*

We reviewed 280 files submitted to the MCPD for the period 2013-14. Fifteen files were not included because they concerned maternal indications of TOP. Thus, 265 cases fell within our objectives of foetal indications. All but one (i.e. 264) resulted in a TOP acceptance. The refusal concerned a case of mosaic Klinefelter syndrome.

Table 1 presents the indications of TOP for all 264 applications authorised by the MCPD. The majority correspond to malformations without chromosomal abnormalities that are classified



according to the body regions affected. Chromosomal abnormalities also represent a high number of cases among which trisomy 21, which is responsible for Down syndrome, accounts for more than half of cases. Less frequently, indications correspond to genetic diseases, infections or other unclassified situations.

Table 2 presents the number of times files were presented to MCPD meetings. Depending on the indications, the cases required one to three meetings to reach the decision.

In 205 cases out of the 264, the decision was reached in one meeting. Among them, 107 corresponded to chromosomal indications detected during the first half of the pregnancy: trisomy 21 for the majority (n=64); trisomy 18 (n=19); trisomy 13 (n=10); Turner's syndromes (n=8); and others (n=6). Decisions reached in one meeting were found for 74 of the 120 indications of malformations, 11 of the 13 indications of genetic diseases, 2 of the 3 indications of foetal infections, and 11 of the 13 other unclassified indications.

In 45 cases, two consecutive meetings two to three weeks apart were required to reach the decision. They corresponded to 34 malformations, 7 chromosomal abnormalities (1 trisomy 18, 5 Turner's syndrome and 1 triploidy), 2 genetic diseases and 2 other indications.

In 14 cases, three or more meetings were required. Twelve malformations were discussed: 2 agenesis of the corpus callosum, 2 tetralogies of Fallot, 2 gemelar pregnancies with an abnormality for one of the foetuses, 1 mega urinary bladder, 3 polymalformation syndromes and 2 spina bifida. These latter two cases corresponded to minor forms diagnosed by ultrasound scan between 20 and 22 weeks of gestation (wg). Only one case out of the 12 was under the viability threshold. The two other cases were 1 chromosomal abnormality (a mosaic detected by ultrasound at 20 wg) and 1 infection.

When files were presented two or three times, the opinion of an organ specialist or new imaging exploration was required. The mean TOP date was delayed from 16 to 25 wg according to the number of presentations in MCPD meetings (Table 2). An analysis of the records shows that all women received at least one ultrasound and chromosomal analysis and a discussion with their obstetrician gynaecologist.

The average maternal age is not significantly different between the three categories: 32.9 years for one-time applications, 32.3 years for cases submitted twice and 31.5 years for files submitted three times.

The term for carrying out TOPFA varies greatly: it extends throughout the pregnancy (Table 3) and depends on the number of MCPD presentations. The majority are performed before 21 wg, but 5.7% are carried out after 30 wg. The average time elapsed between the decision at the MCPD and TOP is 6.6 days and this period is often reduced at the request of the parental couple, especially in cases of trisomy 21 and 13 (5.4 days).

## ***2.Semi-structured interviews with professionals***

All eight MCPD professionals contacted accepted to be interviewed: three obstetrician gynaecologists, three midwives, one psychologist and one geneticist (five women and three men).

## ***3.Consensus concerning Down syndrome***

All the professionals interviewed confirm the decision-making consensus regarding Down syndrome and the lack of debate around this indication. Most of them explain this by societal pressure which some regard as “*very important*” and “*huge*”, with comments such as “*MCPDs don’t work in isolation; they work within society*” (midwife and obstetrician).

They describe the organisation of screening for Down syndrome in France as “*a kind of machine for professionals and pregnant women*” (obstetrician). For the geneticist, “*the antenatal screening is focused on Down syndrome. When a woman asks for an abortion in this context, her request is accepted. Nothing to discuss!*”. Another obstetrician states that “*actually, there is no question, there is a consensus at the MCPD level*”.

In addition, seven of the eight professionals question the lack of research, care and acceptance of children with Down syndrome, unlike in other countries, especially in Europe where these children and adults are better accepted and integrated into the school and professional communities: “*We are one of the only countries to be focused on trisomy 21. In England, for example, screening is not organised. There is a greater acceptance of disability*” (obstetrician).

Some point out the paradox that “*At the same time, in 20 years, I have seen resuscitation of very premature infants reduced from 28 wg without judgement. Today we do caesarean sections at 22 wg. The neurological sequelae of these premature babies may be the cause of severe retardation and disability. Moreover, in this factual situation, the decisions are not taken by the MCPD. It is a real problem!*” (obstetrician).

Down syndrome is the pathology for which the period of implementation of TOP is the shortest. “*Couples want to move fast. The concern is to alleviate the anxiety of couples as quickly as possible*” (midwife).

Midwives report: “*Most of the time, women and couples take their decision early, when the exams are prescribed. Their choice is already made at the time of the results. So, the MCPD would not feel legitimate in refusing their request, and this leads to automatic acceptance*”.

## ***4.Situations of uncertainty and notion of particular severity***

For professionals, the most illustrative case of uncertainty is corpus callosum agenesis (CCA). All reported that these indications are still debated within the MCPD due to prognostic uncertainty: “*For identical ultrasound images or identical biology results, diametrically*

*opposed clinical pictures at birth can occur, and this is difficult to explain to future parents”* (obstetrician).

Some point to an evolution in practices regarding CCA, which is less subject to TOP than 15 years ago: “the probability of disability is uncertain, especially when isolated” (obstetrician). Overall, all professionals believe that TOP for this pathology is consistent with the spirit of the law. The probability of a potentially severe clinical picture (10%) makes them consider that couples have full legitimacy to decide: “*In these situations, what will prevail is the capacity (or not) of the parents to respond to uncertainty*” (psychologist). All agreed that the concept of “high probability” is difficult to determine. All are also convinced that the parents’ decision relies on the information they receive: “*The decision is clearly paediatric neurologist dependent*” (obstetrician).

As regards the concept of a “particularly severe” disease, most professionals do not believe that a list of foetal anomalies creating a right to TOP should be drawn up: “*Because new therapies, particularly in genetics, will change the vision of some diseases in the future; and on the other hand, the occurrence of new applications (due to family cancers, late-onset diseases) could constitute new indications to come*”.

### **5. Role of MCPDs in relation to women’s autonomy**

The professionals recalled that the legal framework is based on women’s autonomy. They are also concerned by their role in protecting the foetus, especially in the event of a disability that is viable or accessible for treatment: “*So we have to think about the life this child could have after birth*” (obstetrician, geneticist). Thus, they all emphasise that the role of the MCPD is its ability to refuse TOP if necessary: “*The act of ending life is not trivial!*”. However, their responses show that they are aware of the fragility of the legitimacy of the MCPD. Several stated that they are not opposed to those couples asking for a second opinion from another MCPD in case of a first refusal. They may even inform patients about this possibility, as well as the possibility of terminating the pregnancy abroad. They all recall situations in which women were “forced” to continue their pregnancy, leading to severe postpartum depression, with all the harmful and possibly irreversible consequences on the mother-child bond.

### **6. About collegiality**

The decision of the MCPD relies on the principle of collegiality, defined in this case as multi-professional expertise. All the interviewees stated that they are convinced of the importance of this collegiality for themselves, but also for women and couples: “*it works well*”; “*it’s like a firewall*” (midwife, geneticist, and obstetrician). Each professional has his own position on what he considers important: “*each person provides a little of his reality*” (psychologist). This system provides support for professionals and helps reassure them because a mistake is

always possible: “*You think you are less likely to make a mistake when there are many of you who think the same thing*” (obstetrician, midwife). Professionals also think that it is important and reassuring for couples because of the guilt experienced with termination of pregnancy: “*They understand that they have been heard and understood by a collective and feel more accompanied*” (psychologist). Finally, a midwife pointed out that the presence of an ethicist or philosopher would sometimes be a plus: “*This presence would be very relevant and might lead prenatal medical professionals to think a little more or differently*”.

## **Discussion**

Since the introduction of MCPDs, few studies have investigated their functioning and the contribution of these centres to antenatal diagnosis and support for couples. Our results show that unfavourable opinions are exceptional. They represent one refusal out of 265 requests (0.37%). This tallies with the national percentage, with ranges from 0.24% to 0.31% of the files for the period 2011 to 2015, as reported by the French biomedicine agency [11].

This underlines the fact that files submitted to MCPDs following couples’ requests are the result of high-quality evaluation by clinicians and constructive discussion with couples. This leads to a better targeting of files presented to MCPDs. Malformations which are considered as not severe and able to benefit from surgery are referred directly to an adapted care pathway. In contrast, severe malformations are examined by the MCPD and usually lead to an acceptance of interruption.

In our study, the majority of TOP indications are the result of pathologies of particular severity, recognised as incurable at the time of diagnosis. The main indications for TOP found in the medical records were malformations without chromosomal abnormality and chromosomal abnormalities with or without associated ultrasound anomaly. These represent the main indications at the national level, as shown in a 2010 study by Dommergues *et al.* [12] where the indications for TOP from 48 MCPDs were reported.

A number of chromosomal abnormalities such as trisomy 21 or trisomy 18 are paradigmatic examples of indications where the decisions have become consensual between MCDP members and other specialists. Since the prenatal screening model and management for trisomy 21 became the norm, the consequence has implicitly been an automatic acceptance of the principle of TOPFA. The legislation governing prenatal diagnosis requires that every pregnant woman has to be informed of the existence of trisomy 21 screening. It also requires information to be given on the possibility of revealing other potentially identifiable conditions. This obligation to inform can be seen as a strong incentive for screening and

termination of pregnancy in the event of abnormalities [13]. For these indications, decisions are made within one meeting, generally.

For some malformations and some chromosomal abnormalities, diagnostic uncertainties or late detection require several meetings, usually one to three weeks apart, to better explore the situation. Decisions are particularly critical when the viability threshold is reached.

Indeed, the number of pregnancies with a foetal pathology that would previously have given rise to a TOP and that have been continued increased between 2011 (762) and 2015 (1296). For some well-defined pathologies, treatment protocols, most often surgical, are established. For others for which there is not necessarily a surgical indication, it is mainly a question of ensuring medical care from birth, deciding on the conditions of birth and preventing certain complications by organising paediatric follow-up.

Following TOP authorisation, the discussion continues between the woman and the clinician, to allow a period of reflection and maturation of the decision. The medical teams are in favour of a reflection period of 6 to 7 days as recommended by law. However, our results show that for some pathologies such as trisomy 21 and trisomy 13, the period is reduced as the decisions of women and couples are taken into consideration.

### ***A list of pathologies?***

The advisability of drawing up an official list of pathologies that would lead to TOP in the framework of the law has been strongly debated. Such a list would give the practitioner the security of knowing they were acting within a framework accepted by peers. It could on the other hand put pressure on doctors to adhere to that list [15].

The spirit of the French law is to leave discussion on a case-by-case basis, and there are a number of arguments against the establishment of such a list. First, the particular severity of a situation has to be estimated on an individual basis, relying on medical expertise and on the familial context. Second, the risk of drawing up a list of pathologies would be to make TOPFA systematic. It would then transition from possibility to compulsory, thus contributing to a eugenic trend [16] [17]. The risk would be a routinisation of decisions and an absence of discussion leading to an erosion of informed decision-making [18]. Furthermore, for the same pathology, the prognosis may differ from one individual to another.

Finally, updating this list according to the evolution of knowledge and treatment seems difficult [15]. For example, at present the possibility of carrying out prenatal diagnoses of genetic diseases with late onset (hereditary cancer) raises ethical issues [19, 20].

In France, the evaluation of conditions of particular severity is collegial within MCPDs. Our results underline the importance that professionals attach to this structure and to the collegiality of decisions. Through the MCPD process, professionals agree that they do not

have the task of imposing their own opinion and that the decision is based on collective and shared validation. In France, the biomedicine agency clearly—specifies the methods for recording decisions and their traceability [21].

### ***What evolution and place for MCPDs to come?***

Will it still be up to the medical profession in the future to decide what handicap or risk is acceptable or not for couples? This question is all the more topical as professionals perceive possible shifts in the years to come, particularly because of the advent of non-invasive technologies and the potential to analyse the full genome. Today, non-invasive prenatal diagnosis (NIPD) allows the detection of genetic abnormalities targeted to trisomy 21 and other genomic anomalies at an early stage [22] [23] [24]. This test will be covered by the health insurance in the near future in France. This may lead to the emergence of interruption requests for a number of pathological predispositions.

There are currently debates about the conditions under which this test can be used, in particular for predictive risk markers of diseases such as cancer [20, 25]. It is anticipated that, in the event of a result with potential risk, parents' and health professionals' preferences may be different. The latter may be “subjected” to pressure further to women's requests [26].

These ongoing developments [27] will lead to questions surrounding the role and missions of the MCPDs in coming years. As NIPD can be performed at an early stage, even before the first-trimester ultrasound is completed, this will allow for the opportunity of abortion within the legal timeframe of pregnancy interruption without evaluation by a MCPD.

Under French law, this timeframe is 14 weeks of amenorrhea. Before this deadline, some couples may opt for abortion, even when doctors consider the risk of illness low or the potential “anomaly” of low severity. NIPD may also open up the possibility of sex selection of the future child or access to genetic testing for other markers of pathologies as well as determining risk factors, broadening the debate [28-30] Thus, while supporting the value of NIPD, it seems important to target its indications and possibly discuss the timing of the return of results before the legal voluntary termination of pregnancy. While respecting women's and couples' autonomy, it will be important to evaluate and monitor the quality of the information delivered to women and their understanding of the issues at stake. In this context, the advisory role of the MCPD would be enhanced, based on collegial expertise to guide women in their decision-making.

### Limits of the study:

The present work was performed in one MCPD. It is important to emphasise that within the legal framework, MCPDs may have different organisational modalities. However, the data

collected from the medical files in this study reflect those collected at the national level by the French agency of biomedicine, justifying the interest of this study. The interest of our study also lies in the qualitative approach to the experience of professionals.

## Acknowledgments

The authors thank all the MCPD staff for their help in the study of medical files and MCPD members for agreeing to take part in the interviews.

## References

1. Stoll CR, Tenconi R, Clementi M. Detection of Congenital Anomalies by Fetal Ultrasonographic Examination across Europe. *Community Genet* 2001;4:25-32.
2. Garne E, Dolk H, Loane M, Boyd PA, Eurocat. EUROCAT website data on prenatal detection rates of congenital anomalies. *J Med Screen* 2010;17: 97-98.
3. Garne E, Khoshnood B, Loane M, Boyd P, Dolk H, EUROCAT Working Group. Termination of pregnancy for fetal anomaly after 23 weeks of gestation: a European register-based study. *BJOG* 2010;117: 660-66.
4. Mansfield, C, Hopfer S, Marteau TM. Termination rates after prenatal diagnosis of Down syndrome, spina bifida, anencephaly and turner and Klinefelter syndromes: a systematic literature review. *Prenat Diagn* 1999;19:808-812.
5. Garel M, Gosme-Seguret S, Kaminski M, Cuttini M. Ethical decision-making in prenatal diagnosis and termination of pregnancy: a qualitative survey among physicians and midwives. *Prenat Diagn* 2002;22:881-9-817.
6. Registry Prenatal Screening Policies in Europe. 2010;EUROCAT Central Registry. <http://www.eurocatnetwork.eu/prenatalscreeninganddiagnosis/generalinformation/policiesineuropeancountries> (*accessed dec, 2017*).
7. French law no. 45-17 January 17, 2001. <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT00000700230> (*accessed dec, 2017*).
8. French Public Health Code/Code de la Santé Publique. Art L.2213-1 <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006687544&dateTexte=&categorieLien=cid> (*accessed dec, 2017*).
9. French Public Health Code/Code de la Santé publique. Art R.2131-10 <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006911250&dateTexte=& categorieLien=cid> (*accessed dec, 2017*).
10. French law, Decree June 2015. <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/arrete/2015/6/1/AFSP1512973A/jo/texte>
11. French Biomedical Agency. Le rapport médical et scientifique de l'Agence de la biomédecine. 2015;<https://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2016/donnees/diag-prena/02-centres/synthese.htm#tCPDPN1>
12. Dommergues M, Mandelbrot L, Mahieu-Caputo D, Boudjema N, Durand-Zaleski I; ICI Group-Club de médecine foetale. Termination of pregnancy following prenatal diagnosis in France: how severe are the foetal anomalies? *Prenat Diagn* 2010;30:531-9.

13. Ukuhor HO, Hirst J, Clos SJ, William J. Montelpare WJ. A Framework for Describing the Influence of Service Organisation and Delivery on Participation in Fetal Anomaly Screening in England. *J Pregnancy* 2017. vol. 2017, Article ID 4975091, 13 pages.
14. Gruchy N, Blondeel E, Le Meur N, Joly-Hélas G. Pregnancy outcomes in prenatally diagnosed 47, XXX and 47, XYY syndromes: a 30-year French, retrospective, multicentre study. *Prenat Diagn* 2016. 36:523-9.
15. Statham H, Solomou W, Green J. Late termination of pregnancy: law, policy and decision making in four English fetal medicine units. *BJOG* 2006;113:1402-11.
16. Hemminki E, Toiviainen H, Santalahti P. Views of Finnish doctors on fetal screening. *BJOG*. 2000;107: 656-62.
17. Savulescu J. Is current practice around late termination of pregnancy eugenic and discriminatory? Maternal interests and abortion. *J Med Ethics* 2001;27:165-171.
18. De Vigan C, Vodovar V, Goujard J, Garel M, Vayssière C, Goffinet F. Mothers' knowledge of screening for trisomy 21 in 1999: a survey in Paris maternity units. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002;104:14-20.
19. Aksoy S. Antenatal screening and its possible meaning from unborn baby's perspective. *BMC Medical Ethics* 2001; 2:3.
20. Clancy T. A clinical perspective on ethical arguments around prenatal diagnosis and preimplantation genetic diagnosis for later onset inherited cancer predispositions. *Familial Cancer* 2010;9:9-14.
21. French Biomedical Agency/ Agence de la Biomédecine. Recommandations professionnelles de l'agence de la biomédecine pour le fonctionnement des centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal (CPDPN). 2012; [https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/recommandations\\_cpdpn2013.pdf](https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/recommandations_cpdpn2013.pdf)
22. Lewis C, Silcock C, Chitty LS. Non-invasive prenatal testing for Down's syndrome: pregnant women's views and likely uptake. *Public Health Genomics*. 2013;16:223-32.
23. Hill M, Johnson JA, Langlois S, Lee H *et al*. Preferences for prenatal tests for Down syndrome: an international comparison of the views of pregnant women and health professionals. *European Journal of Human Genetics* 2016;24:968-964.
24. Metcalfe A, Hippman C, Pastuck M, Johnson JA. Beyond Trisomy 21: Additional Chromosomal Anomalies Detected through Routine Aneuploidy Screening. *J Clin Med* 2014;3:388-415.
25. Munthe C. A new ethical landscape of prenatal testing: individualizing choice to serve and promote public health: a radical proposal. *Bioethics* 2015;29:36-45.
26. Asplin N, Wessel H, Marions L, Öhman GS. Pregnancy termination due to fetal anomaly: Women's reactions, satisfaction and experiences of care. *Midwifery* 2014;20: 620-27.
27. Martin L, Gitsels-van der Wal JT, de Boer MA, Vanstone M, Henneman L. Introduction of non-invasive prenatal testing as a first-tier aneuploidy screening test: A survey among Dutch midwives about their role as counsellors. *Midwifery* 2018;56:1-8.
28. Rebouché R. Non-Invasive Testing, Non-Invasive Counseling. *J Law Med Ethics* 2015;43:228-40.
29. Richardson A, Ormond KE. Ethical considerations in prenatal testing: Genomic testing and medical uncertainty. *Semin Fetal Neonatal Med* 2017 Oct 12.
30. De Jong A, Maya I, Van Lith JMM. Prenatal screening: current practice, new developments, ethical challenges. *Bioethics* 2015;29:1-8.



**Table 1: Fetal indications for medical termination of pregnancy**

<b>MALFORMATIONS (WITHOUT CHROMOSOMAL ABNORMALITIES)</b>			<b>120 (45.3%)</b>
<b>BRAIN</b>			<b>37</b>
<i>Anencephaly</i>	16	<i>Septal agenesis</i>	1
<i>Severe degrees of abnormality</i>	5	<i>Holoprosencephaly</i>	1
<i>Agenesis of the corpus callosum</i>	3	<i>Hydrocephalus</i>	1
<i>Hemi- megalencephaly</i>	2	<i>Thymic hypoplasia + vermis agenesis</i>	1
<i>Agenesis of the corpus callosum + arachnoidian cysts</i>	2	<i>Arachnoidian cysts + asymmetry of two cerebral hemispheres</i>	1
<i>Craniosynostose</i>	1	<i>Ventriculomegaly</i>	1
<i>Exencephalia</i>	1	<i>Cerebellar vermis aplasia</i>	1
<b>POLYMALFORMATIVE SYNDROME</b>			<b>20</b>
<b>RACHIS</b>			<b>20</b>
<i>Spina bifida</i>	17	<i>Severe abnormality (not described)</i>	1
<i>Caudal regression</i>	2		
<b>HEART</b>			<b>16</b>
<i>Complex Heart Disease (not described)</i>	8	<i>Atrioventricular Communication</i>	1
<i>Tetralogy of Fallot</i>	4	<i>Double inlet left ventricle</i>	1
<i>Aortic atresia</i>	2		
<b>RENAL SYSTEM</b>			<b>13</b>
<i>Mega urinary bladder</i>	5	<i>Renal dysplasia</i>	3
<i>Bilateral renal agenesis</i>	4	<i>Severe abnormality (not described)</i>	1
<b>HYGROMA</b>			<b>9</b>
<b>ABDOMEN (DIAPHRAGMATIC HERNIA)</b>			<b>3</b>
<b>MEMBER</b>			<b>2</b>
<i>Femoral Agenesis</i>	1	<i>Hand reduction abnormality</i>	1
<b>CHROMOSOMAL ABNORMALITIES (WITH OR WITHOUT AN ULTRASOUND ANOMALY)</b>			<b>115 (43.6%)</b>
<i>Trisomy 21</i>	65	<i>Trisomy 22</i>	1
<i>Trisomy 18</i>	22	<i>Balanced Translocation 18.9</i>	1
<i>Trisomy 13</i>	11	<i>Chromosome 2 deletion</i>	1
<i>Turner</i>	9	<i>Chromosome 4 deletion</i>	1
<i>Triploidy</i>	2	<i>Mosaic</i>	1
<i>Trisomy 9</i>	1		
<b>GENETIC DISEASES</b>			<b>13 (5%)</b>
<i>Spinal muscular atrophy</i>	3	<i>Steinert's myotonia</i>	1
<i>Cystic fibrosis</i>	2	<i>Osteogenesis imperfecta</i>	1
<i>Tuberous sclerosis</i>	2	<i>Sickle cell anaemia</i>	1
<i>Achondroplasia</i>	1	<i>DiGeorge syndrome</i>	1
<i>Duchenne muscular dystrophy</i>	1		
<b>INFECTIONS</b>			<b>3 (1.1%)</b>
<i>Cytomegalovirus</i>	1	<i>Rubella</i>	1
<i>Parvovirus B19</i>	1		
<b>OTHERS</b>			<b>13 (5%)</b>
<i>Premature rupture of membranes</i>	4	<i>Cord's syndrome</i>	1
<i>Severe Intrauterine growth retardation</i>	3	<i>Foetal immobility syndrome</i>	1
<i>Ischemo-haemorrhagic lesions</i>	3	<i>Anamnios and procubitus of umbilical cord</i>	1
<b>AMOUNT</b>			<b>264</b>

**Table 2:** Indications present in the medical files according to the number of MCPD presentations

TOP INDICATIONS	FILES PRESENTED			AMOUNT
	ONE TIME	TWO TIME	THREE TIME AND MORE	
<b>Chromosomal abnormalities</b>	107	7	1	115
<b>Malformations</b>	74	34	12	120
<b>Genetic diseases</b>	11	2	0	13
<b>Infections</b>	2	0	1	3
<b>Others</b>	11	2	0	13
<b>Amount</b>	205	45	14	264

<b>Mean TOPFA realization term (wg)</b>	16	23	25
---	----	----	----

**Table 3:** TOPFA realization term according to indications

INDICATIONS	WEEK OF GESTATION					Amount
	< 13	13-20	21-25	26-29	>32	
<b>Malformations</b>	30	31	30	21	8	120
<b>Chromosomal abnormalities</b>	54	46	11	2	2	115
<b>Genetic diseases</b>	2	4	3	1	3	13
<b>Infections</b>		2		1		3
<b>Others</b>		6	5		2	13
<b>Amount</b>	<b>86</b>	<b>89</b>	<b>49</b>	<b>25</b>	<b>15</b>	<b>264</b>
	<b>31.7%</b>	<b>34.3%</b>	<b>18.9%</b>	<b>9.4%</b>	<b>5.7%</b>	<b>100%</b>

## **Evaluation des enjeux éthiques posés par le recours au diagnostic anténatal dans le cadre des maladies génétiques à révélation tardive**

### **Résumé**

Ce travail de recherche vise à évaluer les enjeux éthiques posés par le recours au diagnostic anténatal dans le cadre des maladies génétiques à révélation tardive.

Notre première étude a été d'analyser les décisions prises en réunions de Centres Pluridisciplinaires de Diagnostic Prénatal (CPDPN) et, à travers des situations réelles et singulières, relever les éléments de discussion et plus particulièrement ceux pouvant influencer la décision. Nous avons, ensuite réalisé deux enquêtes par questionnaires qui ont permis: 1) D'explorer le point de vue des personnes directement concernées par une telle pathologie (porteurs du gène responsable - malades ou asymptomatiques -, conjoints et/ou parents d'une personne porteuse du gène) ; 2) D'étudier la position des professionnels de la parentalité, travaillant en lien avec un CPDPN, et qui sont décideurs de la recevabilité ou non d'une demande de diagnostic anténatal dans ce contexte.

Ce travail a ainsi contribué à faire émerger des questionnements pertinents sur le plan éthique et une réflexion sur de possibles évolutions législatives et sociétales dans ce domaine.

**Mots-clés :** éthique – médecine prédictive – maladie génétique à révélation tardive – diagnostic anténatal– diagnostic préimplantatoire – CPDPN – information – autonomie

## **Evaluation of the ethical issues related to the use of antenatal diagnosis in the context of late-breaking genetic diseases**

### **Summary**

This research carries out with the aim of evaluating the ethical challenges faced by the use of antenatal diagnosis in late-onset genetic diseases.

In a first study, we analysed the decisions of Multidisciplinary Centres for Prenatal Diagnosis (MCPD) and, through real and specific situations, we identified the elements for discussion and more particularly the ones that could influence the decision-making process. Then, we conducted two questionnaire surveys that allowed to: 1) Explore the viewpoints of people directly affected by this type of pathology (responsible gene carriers - ill or asymptomatic individuals -, partners and/or parents of gene carriers); 2) Examine the opinions of professionals, working in association with a CPDPN and who are decision-makers of the acceptability or not for an antenatal diagnosis request in this context.

This work has therefore brought out questions on ethics, and views on the potential legal and social developments in this area.

**Key-words:** ethics – predictive medicine – late-onset genetic disease – antenatal diagnosis – preimplantation diagnosis – MCPD – information - autonomy