



HAL
open science

Étude de la variabilité de la décision d'interruption médicale de grossesse en cas d'anomalie des gonosomes

Monika Hermann

► **To cite this version:**

Monika Hermann. Étude de la variabilité de la décision d'interruption médicale de grossesse en cas d'anomalie des gonosomes. Médecine humaine et pathologie. 2015. dumas-01304324

HAL Id: dumas-01304324

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01304324>

Submitted on 19 Apr 2016

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.

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2015

N° 125

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

Étude de la variabilité de la décision d'interruption médicale
de grossesse en cas d'anomalie des gonosomes

Présentée et soutenue publiquement
le 1er octobre 2015

Par

Monika HERMANN

Née le 17 septembre 1984 à Bratislava (République slovaque)

Dirigée par M. Le Professeur Vassilis Tsatsaris, PU-PH

Jury :

M. Le Professeur Jacques Lepercq, PU-PH..... Président

Mme Le Professeur Alexandra Benachi, PU-PH

M. Le Professeur Jean-Michel Dupont, PU-PH

M. Le Docteur Babak Khoshnood, DR Inserm



Except where otherwise noted, this work is licensed under
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>

à Raphaël

Remerciements

Je remercie très sincèrement :

Mon directeur de thèse Professeur Vassilis Tsatsaris pour sa disponibilité, ses conseils précieux, son imagination débordante, sa réactivité et sa patience inébranlable, merci d'avoir accepté d'encadrer ce travail, d'avoir relu les dix-neuf versions précédant cette version finale, de m'avoir fait confiance au diagnostic anténatal et pour les conseils dans mes choix professionnels,

Professeur Alexandra Benachi, pour sa vision de l'obstétrique, pour son aide dans ce travail, pour sa franchise, et pour la confiance qu'elle m'accorde en acceptant de me faire travailler dans son équipe

Le groupe de travail qui m'a aidé à élaborer les cas cliniques : Olivia Anselem, Alexandra Benachi, Claire Bouvattier, Agnès Choiset, Aurélie Coussement, Vassilis Tsatsaris,

Babak Khoshnood pour son aide méthodologique indispensable, sa gentillesse éternelle, son optimisme résistant à toute épreuve

Mes chefs de service successifs pour leur passion de l'obstétrique qu'ils ont su me transmettre au cours de mon internat : Pr Uzan, Pr Lepercq, Pr Cabrol, Dr Panel, Pr Oury, Pr Fernandez, Pr Benachi, Pr Goffinet,

Les passionnés du diagnostic anténatal qui m'ont convaincue de faire ce métier : Dr Gilles Grangé, Dr Marie-Hélène Poissonnier, Dr Olivia Anselem, Pr Vassilis Tsatsaris, Pr Marie-Victoire Sénat, Pr Alexandra Benachi, Pr Laurent Salomon, Pr Yves Ville, Dr Gihad Chalouhi,

Ceux qui m'ont prouvé que la chirurgie c'est aussi un métier passionnant : Pr Xavier Deffieux, Dr Thibault Thubert, Dr Caroline Trichot, Dr Géraldine Demoulin, Dr Anne-Laure Rivain, Dr Bénédicte Fraleu-Louer, même si au final un obstétricien n'est ni manuel ni intellectuel, Dr Julien Mezghani, pour m'avoir donné l'illusion d'opérer, Dr Georges Sangana, Dr Reza Barei, Dr Olivier Oberlain,

Anne Théau pour la salle nature, l'haptonomie, le pôle physio et les soupes au potiron pendant les gardes,

Gilles Grangé pour m'avoir montré les plus beaux bébés du monde sous une sonde d'échographie, pour son optimisme et la confiance qu'il m'accorde,

Les gynécologues-obstétriciens plus jeunes qui m'ont laissé faire mes premiers pas en obstétrique et apprendre de mes erreurs :

Amélie, parce qu'avec toi, la vie est un long fleuve tranquille,

Marie C., Olivier,

Juliette, pour les gardes à discuter des jouets des enfants,

Ségolène, pour les seules notions de PMA dont j'ai entendu parler tout au long de mon internat, ton amitié et parce que tu es le médecin à qui j'adresse le plus de courriers,

Solène, pour ta gentillesse sans égal,

Camille, Marie B.,

Thomas, parce que sans toi, l'obstétrique à Robert Debré serait moins drôle,

Guillaume, pour ta gentillesse et ta reconnaissance de mon travail,

Perrine, pour m'avoir prouvé que la coelioscopie en urgence, ça peut vraiment être utile,

Benjamin D., pour l'échographie et les gardes du samedi,

Gihad, grâce à qui le STT n'a plus de secret,

Alexandra, pour les urgences à toute heure, c'est un honneur de devenir ta collègue

Benjamin V., pour ta hantise du globule rouge,

Édouard, Aurélie, Mélanie, pour votre confiance et votre bonne humeur

Ceux qui m'ont donné le goût de la recherche : Jennifer Zeitlin, Beatrice Blondel, Camille Le Ray, et toute l'équipe Épopée U1153 ex U953 de l'INSERM de Port Royal pour m'avoir ouvert ses portes au cours d'une année recherche

Les sages-femmes, sans qui notre métier serait si différent : Delphine H., Caroline, Mathilde, Mathilde, Sophie G., Constance, Peggy, Magda, Camille, Cécile, Sophie, Lila, Rachel, Diane, Pascaline, Nathalie, Nathalie, Nathalie, Mouna, Violaine, Lucille, Béa, Mélanie, Agnès, Line, Fanny, Delphine B., Florence, Laura, Sandrine, Maud, Chloé, Chloé, Lucie, Isabelle, Yann, Magalie, Cyrielle, Sygrid, Agnès, Manon, Christelle, Séverine, Agathe, Emma, Isabelle, Christelle, Catherine et toutes celles que je n'ai pas citées,

Et tout particulièrement Caroline et Mathilde pour m'avoir accompagné dans cette merveilleuse première expérience de la maternité

Mes co-internes sans qui l'internat aurait été moins drôle : Audrey, Jérémy, Sarah, Solène, Christophe, Irène, Chama, Antoine A., Sophie M., Delphine, Isabelle, Pauline J., Clémentine, Morgane, Yaël, Anne-Gaëlle, Sarah, Laïa, Noirin, Tony, Nader, Sophie B., Paul, Steeve, Shervine, Antoine G., Yohann, Lina, Dorothée, Laurianne, Pauline B., Violaine, Hélène, Charline, Chloé, Elodie, Nathalie, Camille

Les pédiatres sans qui l'obstétrique n'aurait pas de suite – en particulier Agnès, Claire B. Mayass, Claire L., Nayla,

Les anesthésistes : Françoise, Marie-Pierre, Fatema, Christine, Claire, ... et leurs équipes d'IADES,

Tous les patients et les patientes, grâce à qui j'ai appris mon métier, grâce à qui je suis sortie des livres pour plonger dans le mystère de l'être humain

Toutes les mamans qui m'apprennent chaque jour à regarder et penser différemment, pour comprendre qu'il n'y a pas une vision unique de l'obstétrique mais un vaste champ du possible adapté à chaque parent et à chaque fœtus

Tous les bébés qui donnent sens à notre métier, qui me prouvent que le combat quotidien pour leur santé en vaut la peine

Ma famille et belle-famille :

Mon mari Guillaume, pour son soutien quotidien, sa présence, pour avoir écouté et commenté toutes mes présentations orales sans comprendre le fond de la question, pour s'intéresser à ce qu'est une version grande extraction et l'accouchement du siège et avant tout pour la famille que nous avons fondée ensemble, qui donne du sens au quotidien

Raphaël pour sa coopération à ce travail à la hauteur de ses moyens – en allant se coucher suffisamment tôt

Mes parents : Lubica et Miki, pour m'avoir donné le goût du travail bien fait, pour m'avoir permis de soigner toutes les poupées de mon enfance et ainsi donné envie de faire ce métier, pour m'avoir permis de faire des études de médecine et pour la confiance sans égal qu'ils m'accordent

Ma famille en Slovaquie : Babinka, Janka, Martin

Mes grand-parents qui ne sont plus : Oma, Opa, Dedo

Ma belle-famille : Chantal, Adnan, Laurent, Anne-Sophie, Alexandre, Camille, Pauline

Liste des abréviations

AG	Âge gestationnel
CIF	Classification Internationale du Fonctionnement, du handicap et de la santé
CNGOF	Collège National des Gynécologues-Obstétriciens Français
CPDPN	Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prenatal
CSP	Code de Santé Publique
DAGO	Diagnostic Anténatal des Anomalies des Gonosomes
DPNI	Diagnostic Prenatal Non Invasif
HAS	Haute Autorité de Santé
IC 95%	Intervalle de confiance à 95%
IMG	Interruption Médicale de Grossesse
IVG	Interruption Volontaire de Grossesse
G-O	Gynécologue(s)-Obstétricien(s)
OR	Odds Ratio
WHO	World Health Organization (en français : OMS : Organisation Mondiale de la Santé)

Table des matières

REMERCIEMENTS	3
LISTE DES ABRÉVIATIONS	8
TABLE DES MATIÈRES	9
LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES	10
1. INTRODUCTION	12
1.1 RAPPEL SUR LES ANOMALIES DES GONOSOMES.....	12
1.2 LOIS SUR L'INTERRUPTION MÉDICALE DE GROSSESSE.....	15
1.3 DÉFINITION DU HANDICAP	16
1.4 CONTEXTE ET OBJECTIF DE L'ÉTUDE	18
2. MATÉRIEL ET MÉTHODES	19
2.1 CONSTRUCTION DES CAS	19
2.2 PANEL D'EXPERTS.....	21
2.3 ANALYSE STATISTIQUE	21
2.4 ANALYSE DES MOTIFS D'ACCEPTATION OU DE REFUS D'IMG	25
3. RÉSULTATS.....	26
3.1 ANALYSE DES DÉCISIONS DES 10 CPDPN D'ÎLE DE FRANCE	26
3.1.1 SYNDROME DE TURNER.....	28
3.1.2 AUTRES ANOMALIES DES GONOSOMES	31
3.1.3 ANALYSE DES RÉSULTATS POUR UN CARYOTYPE 47,XXX	33
3.2 ANALYSE DES RÉPONSES DES DEUX CENTRES DE RECUEIL EXHAUSTIF	35
3.2.1 SYNDROME DE TURNER.....	35
3.2.2 AUTRES SYNDROMES	36
3.2.3 47,XXX	37
3.3 ANALYSE DES RÉPONSES PAR SPÉCIALITÉ	38
3.4 RÉSULTATS DU MODÈLE LOGISTIQUE MULTINIVEAUX	41
4. DISCUSSION	43
4.1 RÉSUMÉ DES RÉSULTATS DE L'ÉTUDE.....	43
4.2 DISCUSSION DE LA MÉTHODOLOGIE UTILISÉE	43
4.3 DISCUSSION DES RÉSULTATS DE NOTRE ÉTUDE PAR RAPPORT AUX TAUX D'IMG OBSERVÉS EN RÉALITÉ POUR ANOMALIES DE GONOSOMES.....	45
4.4 PERSPECTIVES DE RECHERCHE	47
4.5 PLACE DE LA DIFFÉRENCE ET DU HANDICAP DANS LA SOCIÉTÉ. SITUATION DES COUPLES DEMANDANT UNE IMG POUR ANOMALIE DES GONOSOMES.....	48
4.6 VERS UNE ORGANISATION DU CIRCUIT DE RENDU DU CARYOTYPE. RÔLE DES CPDPN DANS LA GESTION DE L'ANNONCE D'UNE ANOMALIE DES GONOSOMES	54
5. CONCLUSION	57
BIBLIOGRAPHIE.....	58

Liste des tableaux et figures

Tableau 1. Tableau de contingence pour le calcul de la concordance.....	22
Tableau 2. Évaluation des mêmes cas cliniques par plus de deux observateurs. Données brutes.....	22
Tableau 3. Tableau permettant de généraliser la méthode de Grant à plus de deux observateurs.....	23
Figure 1a. Pourcentage de concordance pour ou contre l'IMG d'emblée. 10 CPDPN.....	27
Figure 1b. Pourcentage de concordance pour ou contre l'IMG à l'issue des cas cliniques 10 CPDPN..	27
Figure 2a. Pourcentage de concordance pour et contre l'IMG cas par cas pour syndrome de Turner dans 10 CPDPN.....	28
Figure 2b. Pourcentages de concordance et discordance. IMG pour Syndrome de Turner dans 10 CPDPN.....	28
Figure 3a. Motifs d'acceptation de l'IMG pour syndrome de Turner.....	30
Figure 3b. Motifs de refus initial de l'IMG. Syndrome de Turner.....	30
Figure 3c. Motifs de refus à l'issue des cas cliniques. Syndrome de Turner.....	30
Figure 4a. Pourcentage de concordance pour, contre et discordance. IMG d'emblée pour Klinefelter, 47,XYY et mosaïque dans 10 CPDPN.....	31
Figure 4b. Pourcentage de concordance pour, contre et discordance. IMG à l'issue des cas de Klinefelter, 47,XYY et mosaïque dans 10 CPDPN.....	31
Figure 5a. Motifs d'acceptation de l'IMG à l'issue des cas de Klinefelter, 47,XYY et mosaïque. 10 CPDPN.....	32
Figure 5b. Motifs de refus à l'issue des cas de Klinefelter, 47,XYY et mosaïque. 10 CPDPN.....	32
Figure 6a. Pourcentage de concordance pour et contre l'IMG cas par cas pour 47,XXX dans 10 CPDPN.....	33
Figure 6b. Pourcentage de concordance et discordance. IMG pour 47,XXX dans 10 CPDPN.....	33
Figure 7a. Motifs d'acceptation de l'IMG pour 47,XXX à l'issue des cas. 10 CPDPN.....	34
Figure 7b. Motifs de refus à l'issue des cas de 47,XXX. 10 CPDPN.....	34
Figure 8a. Pourcentage de concordance pour ou contre l'IMG initiale pour syndrome de Turner.....	35

Figure 8b. Pourcentage de concordance pour ou contre l'IMG finale pour syndrome de Turner.....	35
Figure 9a. Pourcentage de concordance pour ou contre l'IMG initiale pour syndrome de Klinefelter, 47,XYY et mosaïque.....	36
Figure 9b. Pourcentage de concordance pour ou contre l'IMG finale pour syndrome de Klinefelter, 47,XYY et mosaïque.....	36
Figure 10a. Pourcentage de concordance pour ou contre l'IMG initiale pour un caryotype 47,XXX.....	37
Figure 10b. Pourcentage de concordance pour ou contre l'IMG finale pour un caryotype 47,XXX.....	37
Figure 11a. Pourcentage de concordance pour ou contre IMG d'emblée par spécialité. Syndrome de Turner.....	38
Figure 11b. Pourcentage de concordance pour ou contre IMG à l'issue des cas par spécialité. Syndrome de Turner.....	38
Figure 12a. Pourcentage de concordance pour ou contre IMG d'emblée par spécialité. Syndrome de Klinefelter.....	39
Figure 12b. Pourcentage de concordance pour ou contre IMG à l'issue des cas cliniques par spécialité. Syndrome de Klinefelter.....	39
Figure 13a. Pourcentage de concordance pour ou contre IMG d'emblée par spécialité. 47,XYY.....	39
Figure 13b. Pourcentage de concordance pour ou contre IMG à l'issue des cas cliniques par spécialité. 47,XYY.....	39
Figure 14a. Pourcentage de concordance pour ou contre IMG d'emblée par spécialité. Mosaïque 45,X/46,XY.....	40
Figure 14b. Pourcentage de concordance pour ou contre IMG à l'issue des cas cliniques par spécialité. Mosaïque 45,X/46,XY.....	40
Figure 15a. Pourcentage de concordance pour ou contre IMG d'emblée par spécialité. 47,XXX.....	40
Figure 15b. Pourcentage de concordance pour ou contre IMG à l'issue des cas cliniques par spécialité. 47,XXX.....	40
Tableau 4. Analyse multivariée de la probabilité d'accepter ou non l'IMG.....	42
Figure 16. Comparaison du registre des malformations congénitales de Paris 2008 - 2012 et de notre étude DAGO.....	45

1. Introduction

1.1 Rappel sur les anomalies des gonosomes

Les anomalies des gonosomes concernent 1/1000 (syndrome de Klinefelter – 1/500 des garçons nés vivants)¹⁻³ à 1/5000 (syndrome de Turner – 1/2500 des filles nés vivantes)⁴ des naissances vivantes.

Les anomalies des chromosomes sexuels regroupent plusieurs syndromes à formule chromosomique et phénotype variable. Les personnes de phénotype féminin peuvent avoir un caryotype 45,X (syndrome de Turner), 47,XXX voire 48, XXXX, etc ou une mosaïque 45,X/46,XX.⁵ Les anomalies de caryotype chez les personnes de phénotype masculin sont encore plus nombreuses : 47, XXY (syndrome de Klinefelter), 47,XYY ou nombre variable de Y : 48,XYYY, 49, XYYYY etc ou de X : 48,XXYY, 48,XXXYY.^{3, 6, 7} Il est aussi possible d'avoir un caryotype en mosaïque, par exemple 45,X/46,XY ou 45,X/47,XXY dont les expressions phénotypiques sont très variables.⁸⁻¹⁰

La majorité des fœtus 45,X meurent spontanément in utero et on estime que seulement 1% des monosomies X sont viables d'où la faible prévalence du syndrome de Turner (1/5000 naissances soit 1 fille sur 2500 environ).⁴ De nombreuses femmes avec un syndrome de Turner ont en fait une mosaïque 45,X/46,XX. La sévérité des atteintes phénotypiques dépend alors de la répartition des cellules 45,X dans les tissus. Le retard de croissance est quasi-constant avec un pronostic de taille 20 cm en dessous de la moyenne de la population de référence.^{11, 12} Ce pronostic a été partiellement amélioré par les traitements par hormone de croissance.¹³⁻¹⁶ La qualité de vie et le pronostic à long terme dépendent des anomalies d'organes associées : cardiopathies (5 à 10 % de coarctation de l'Aorte, 15% de bicuspidie aortique), hypothyroïdie dans 30% des cas,^{20, 21} anomalies rénales (30-40%).²² Les maladies inflammatoires de l'intestin et les maladies auto-immunes sont aussi plus fréquentes qu'en population générale.^{23, 24} A long terme, les patientes avec syndrome de Turner sont plus à risque d'hypertension artérielle, d'obésité et d'ostéoporose²⁵⁻²⁷ –

principales causes de morbi-mortalité. Le phénotype classique avec *ptérygium colli*, ptosis des paupières et implantation basse des cheveux est actuellement plus rarement observé en post natal car lié au lymphœdème. Or la majorité des grossesses avec syndrome de Turner symptomatiques avec lymphœdème visible dès le premier trimestre (aussi appelé syndrome de Bonnevie-Ulrich) sont interrompues.^{28, 29} En l'absence de diagnostic prénatal, le caryotype postnatal est réalisé sur signes d'appel, en cas de cardiopathie ou anomalies osseuses dont certaines sont plus spécifiques : vertèbres cervicales hypoplasiques, jambes courtes, thorax large, scoliose, cubitus valgus, déformation en baïonnette du poignet, métacarpien court, pincement de l'épiphyse radiale, ascension de la styloïde radiale, fermeture de l'angle carpien.^{30, 31} Le pronostic intellectuel dépend du type chromosomique de syndrome de Turner et de l'atteinte ORL. Le pronostic intellectuel est réservé en cas d'X en anneau avec disparition du centre d'inactivation de l'X, moins sévère en cas de mosaïque 45,X/46,XX. L'atteinte ORL peut être responsable d'hypoacousie voire surdité.³²⁻³⁴ Au total, 6 à 10 % des patientes ont un déficit intellectuel nécessitant une scolarité spéciale.¹⁹ La qualité de vie à l'adolescence dépend de la lourdeur du suivi médical (en cas de cardiopathie, maladie auto-immune, etc) et de la prise en charge hormonale de la puberté.^{22, 35-38} L'infertilité est quasi constante. Outre les patientes avec une mosaïque, une atrophie ovarienne a lieu dans les premiers mois ou premières années de vie. Une grossesse spontanée ne peut survenir qu'en cas mosaïque ou délétion distale de l'X. Les patientes peuvent recourir à un don d'ovocyte après une évaluation médicale et en particulier cardiologique selon des critères définis par l'HAS et le CNGOF^{39, 40} afin de minimiser le risque de rupture aortique ou décompensation cardiaque en cours de grossesse.^{39, 40}

En ce qui concerne les trisomies (47,XXX, 47,XXY, 47,XYY), il n'y a pas de retard mental. Le pronostic des garçons 47,XXY et 47,XYY semble parfois péjoratif dans les esprits en référence à des études anciennes menées dans les années 70 avec de nombreux biais. Ces études ont été menées en milieu carcéral sans population de contrôle et sans caryotype systématique ni de connaissance de la prévalence du caryotype 47,XYY et 47,XXY ; elles sont résumées dans l'ouvrage de Hook et Hamerton.⁴¹ Les auteurs de ces études concluaient ainsi à une augmentation de l'agressivité et des profils psychiatriques pathologiques chez les hommes 47,XYY et 47,XXY.^{42, 43} Le pronostic est mieux connu de nos jours grâce à des études de cohorte faites en population.^{2, 7, 44-46} Ces études ont permis d'évaluer la prévalence de ces syndromes : Klinefelter : 1/1000 naissances soit 1/500 garçons,^{3, 44} 47,XYY : 1/2000

naissances soit 1/1000 garçons.⁴⁷ Ces études ont aussi permis de montrer l'absence de retard mental, mais la nécessité d'un soutien orthophonique ou par un psychomotricien plus fréquent qu'en population générale. Les troubles cognitifs, en particulier dans le domaine du langage peuvent ainsi être un mode de découverte, en particulier pour les garçons 47,XYY. C'est toutefois peu fréquent – tous les enfants ayant recours à un orthophoniste n'ayant pas de caryotype systématique. Avec un nombre croissant de X ou de Y (48,XXXY, 48,XXYY, 49,XXXYY, etc), les troubles cognitifs sont plus fréquents, avec une perte d'environ 15 points de QI par X supplémentaire, affectant le plus souvent le domaine du langage.³ Les études de cohorte récentes constatent par contre une augmentation de la morbi-mortalité des hommes atteints de syndrome de Klinefelter⁴⁸ du fait d'un syndrome métabolique,^{49, 50} de l'ostéoporose,⁵¹ du risque de cancer^{52, 53} et de troubles psychiatriques plus fréquents qu'en population générale. L'hypogonadisme avec infertilité est constant en cas de syndrome de Klinefelter.^{50, 54-58} Les garçons Klinefelter sont ainsi parfois diagnostiqués à l'adolescence devant un retard pubertaire, une gynécomastie, voire à l'âge adulte lors d'un bilan d'infertilité.^{1, 3} Les possibilités de prise en charge en assistance médicale de la procréation améliorent le pronostic de fertilité,^{54, 59} bien que les succès de prise en charge sans recourir à du sperme de donneur soient encore rares.

La grande majorité des filles 47,XXX et des garçons 47,XXY ou 47,XYY sont pauci- ou asymptomatiques.^{1, 3, 5}

La trisomie X (47,XXX) est l'une des anomalies des gonosomes les plus fréquentes – touchant 1 femme sur 1000 selon des études longitudinales faites en population.⁶⁰⁻⁶² En raison du caractère le plus souvent paucisymptomatique, seulement 10% des cas sont objectivés. Les caractéristiques physiques décrites chez les patientes 47,XXX sont les suivantes : taille > 1 DS dans 80 – 89 % des cas,^{63, 64} épicanthus (32 – 46%), clinodactylie (42 – 65%), hypotonie dans l'enfance (55 - 71%), épilepsie (11 – 15 %),⁶⁵ malformations génito-urinaires (5 – 16%),⁶⁶ dysplasie congénitale de hanche (2 – 12%). La fertilité est le plus souvent normale, en particulier en l'absence de malformation génito-urinaire. Une insuffisance ovarienne précoce peut survenir avec une fréquence non évaluable au vu des connaissances actuelles.^{67, 68}

L'incidence des trisomies augmente avec l'âge maternel, alors que le syndrome de Turner a une incidence stable au cours de la période d'activité génitale.³⁻⁵

Outre les diagnostics posés sur des symptômes cliniques ou pour bilan d'infertilité, ces anomalies sont de nos jours fréquemment dépistées in utero de façon fortuite sur un caryotype réalisé pour un autre motif : signe d'appel échographique ou encore plus souvent suite à un geste invasif pour un risque accru de trisomie 21 calculé sur marqueurs sériques du premier trimestre. L'avènement du diagnostic prénatal non invasif (DPNI) dont les indications sont de plus en plus larges et où les anomalies recherchées sont de plus en plus nombreuses augmente également la fréquence avec laquelle des anomalies des gonosomes sont dépistées de façon fortuite.

Malgré le faible risque de déficit intellectuel et l'absence de retard mental, 30 à 80% d'interruptions médicales de grossesse (IMG) ont lieu en Europe et en Amérique du Nord en cas d'anomalies des chromosomes sexuels : 54 à 100% en cas de syndrome de Turner, 17 à 92% pour les trisomies.^{28, 29, 69, 70}

1.2 Lois sur l'interruption médicale de grossesse

L'interruption de grossesse pour motif médical est possible lorsque la grossesse met en péril grave la santé de la femme ou lorsqu'il existe une forte probabilité que l'enfant à naître soit atteint d'une affection d'une particulière gravité. Les lois sur l'IMG diffèrent selon les pays concernant les modalités de l'IMG, le terme maximal jusqu'auquel peut être pratiquée une IMG, ainsi que les pathologies rentrant dans le cadre de l'interruption médicale de grossesse (<http://www.un.org/esa/population/publications/abortion/profiles.htm>). La demande émane pour la plupart du temps d'un couple, mais le choix et la décision finale reviennent à la mère. En France, l'IMG est autorisée lorsque deux médecins d'un CPDPN attestent, après avis d'une équipe pluridisciplinaire "qu'il existe une forte probabilité que l'enfant à naître soit atteint d'une pathologie d'une particulière gravité reconnue comme incurable au moment du diagnostic "(article L.2213-1 du Code de Santé Publique).⁷¹ Il est souhaitable que parmi les deux praticiens figure un spécialiste de l'affection dont peut souffrir le fœtus et un spécialiste en obstétrique. La loi française ne prévoit pas de terme maximal auquel peut être pratiquée une IMG (contrairement à l'interruption volontaire de grossesse qui ne nécessite pas l'avis de médecins mais repose uniquement sur la demande de la femme après un délai

de réflexion d'une semaine et qui peut être pratiquée jusqu'à 14 semaines d'aménorrhée). "Hors urgence médicale, la femme se voit proposer un délai de réflexion d'au moins une semaine avant de décider d'interrompre ou de poursuivre sa grossesse" (article L.2213-1 du CSP).

La plupart des pays autorisant l'interruption médicale de grossesse appliquent un tel délai de réflexion obligatoire entre 3 et 8 jours. Il existe par contre souvent une limite de terme (entre 16 et 24 SA) jusqu'auquel peut être pratiquée une IMG.⁷² Il existe aussi des disparités sur la qualification des personnes devant attester de la gravité de l'atteinte fœtale.

1.3 Définition du handicap

La notion de handicap se décline selon trois concepts d'après l'OMS^{73, 74} :

- **La déficience** : qui correspond à une atteinte des organes et des fonctions
- **L'incapacité** : qui caractérise la limitation des capacités dans les gestes et actes élémentaires de la vie quotidienne
- **Le désavantage social** : qui en résulte et caractérise la limite ou l'interdit dans l'accomplissement d'un rôle considéré comme normal compte tenu de l'âge, du sexe et des facteurs socioculturels.

La *Classification Internationale du Fonctionnement, du Handicap et de la Santé (CIF)* adoptée en 2001 définit le handicap comme un terme générique désignant **les déficiences, les limitations d'activité et les restrictions de participation**. Le handicap ne concerne donc pas seulement le retard mental et les troubles moteurs mais regroupe un ensemble beaucoup plus vaste de troubles psychiques et organiques. L'accès à l'IMG pour des anomalies des chromosomes sexuels est ainsi sujet à de nombreuses tensions éthiques. Le caractère de gravité étant souvent difficile à évaluer et définir. La notion de désavantage social et de

restriction de participation peut avoir une interprétation très individuelle. Cette perception est probablement modulée par la manière dont s'est passée la première annonce du résultat du caryotype. Les couples à qui on annonce une anomalie quelconque concernant leur fœtus vivent un processus pouvant s'apparenter à un deuil – deuil de l'enfant désiré.⁷⁵ Ils passent – comme tout patient suite à l'annonce d'une maladie grave, par plusieurs phases de réaction à l'annonce : sidération, colère, déni, culpabilité, tristesse, déception.⁷⁶ Les facteurs influençant la décision de poursuite ou non de la grossesse sont nombreux mais les facteurs qui ont été rapportés dans des études antérieures sont la sévérité du pronostic, la religion, la pression familiale, l'accord ou le désaccord dans le couple, le degré d'incertitude du pronostic.⁷⁶ Du fait de la sidération de la plupart des individus après l'annonce d'une anomalie fœtale, la sévérité du pronostic et le degré d'urgence de la décision lors de la première annonce du diagnostic peuvent ainsi avoir un rôle très délétère dans la décision finale des couples.⁷⁶⁻⁷⁸ Le devenir à la fois du couple et de l'enfant peut aussi être fortement influencé par cette première annonce, dans la manière dont va être élevé et regardé cet enfant porteur d'une anomalie chromosomique.^{79, 80}

1.4 Contexte et objectif de l'étude

Le taux d'IMG par pathologie est connu en Europe et en Amérique du Nord grâce à des registres nationaux et internationaux des interruptions médicales de grossesse par pathologie. Le registre Européen est la base de données EUROCAT.^{70, 81} On y constate que les taux d'IMG pour anomalies des gonosomes sont très variables entre pays, même lorsque les lois sur l'IMG sont similaires.⁶⁹ Une variabilité existe aussi entre les Centres Pluridisciplinaires de Diagnostic Prénatal (CPDPN) au sein d'un même pays voire d'une même région.^{28, 82}

L'objectif de ce travail a donc été de quantifier la discordance :

- entre plusieurs CPDPN en Île de France par rapport à des cas cliniques standardisés présentés sous forme de vignette
- entre plusieurs professions impliquées au sein d'un CPDPN

et identifier les raisons ou motifs de discordance.

2. Matériel et Méthodes

2.1 Construction des cas

Il s'agit d'une enquête de pratiques au sein des CPDPN d'Île de France. Nous avons présenté 8 cas cliniques issus de cas réels sous forme de vignettes grâce à l'outil informatique evalango (www.evalango.com). Nous avons intitulé cette étude DAGO – Diagnostic Anténatal des Anomalies des Gonosomes. Chaque cas se présentait sous forme d'une histoire clinique progressive avec des liens conditionnels dépendants des réponses. Dans un premier temps, des éléments permettaient de situer le contexte, décrire les antécédents du couple, le motif de consultation au diagnostic anténatal, l'examen invasif ayant conduit au caryotype, le résultat du caryotype, les informations données au couple, les constatations échographiques avant et après l'examen invasif. Un suivi psychologique était systématiquement proposé aux couples et un rendez-vous avec un endocrinologue pédiatre avait lieu avant toute décision du couple concernant la grossesse. L'information donnée au couple en termes de pronostic était celle qui figurait sur les fiches d'information patients disponibles sur Orphanet (<http://www.orpha.net/>) pour le syndrome de Turner, le syndrome de Klinefelter et pour le 47,XXX. Les couples aboutissaient à une demande d'IMG. Nous demandions alors aux experts de dire s'ils accèderaient ou non à une telle demande d'IMG.

En fonction de la réponse de la personne enquêtée, l'outil informatique proposait une liste de motifs – soit d'acceptation de l'IMG en cas de réponse favorable à l'IMG du répondant, soit une liste de motifs de refus dans le cas inverse. Les experts ayant répondu favorablement à la demande d'IMG étaient alors redirigés vers le cas clinique suivant, alors que ceux ayant refusé voyaient le cas clinique continuer. Un exposé de l'évolution clinique permettait de décrire l'évolution psychologique des couples dont la demande d'IMG a été refusée dans un premier temps, les constatations échographiques avec l'évolution, la rencontre avec d'autres spécialistes d'organes ou nouveau rendez-vous avec l'endocrinologue pédiatre. Les couples formulaient alors une demande d'IMG persistante malgré le soutien médical et psychologique proposé. Nous demandions à ce moment-là aux

experts ayant refusé dans un premier temps l'IMG, s'ils l'auraient accepté dans ce contexte. À nouveau, en fonction de la réponse des experts, l'outil informatique proposait des motifs d'acceptation ou de refus de l'IMG. Ensuite, l'outil informatique passait au cas clinique suivant.

Nous avons élaboré les huit cas cliniques à l'aide d'un comité scientifique composé de quatre gynécologues obstétriciens, un endocrinologue-pédiatre et deux cytogénéticiens.

Nous avons présenté les huit cas cliniques suivants :

- Syndrome de Turner avec hyperclarté nucale à 7 mm au premier trimestre
- Syndrome de Turner sans signe échographique (découvert sur marqueurs à risque)
- Syndrome de Turner découvert au 3^{ème} trimestre sur coarctation de l'Aorte
- Syndrome de Klinefelter de découverte inopinée sur marqueurs à risque
- 47,YYY découvert devant un fémur inférieur au 3^{ème} percentile
- Mosaïque 46,XY/45,X avec organes génitaux externes normaux masculins
- 47,XXX de découverte inopinée (amniocentèse systématique pour âge maternel)
- 47,XXX chez une patiente dont la demande d'IMG a déjà été refusée par 3 CPDPN

Les motifs d'acceptation de l'IMG que nous avons proposés étaient les suivants :

- Faible risque de déficience intellectuelle (uniquement pour les cas de Turner)
- Retard de certaines acquisitions
- Difficultés de prise en charge – suivi médical perçu comme lourd
- Respect de l'autonomie des parents
- Pathologie considérée comme incurable
- Risque d'infertilité (sauf pour les cas de triple X)
- Petite taille à l'âge adulte (uniquement pour les cas de syndrome de Turner)

En cas de premier refus, un motif supplémentaire était proposé : pour détresse maternelle / du couple.

Les motifs de refus proposés étaient les suivants :

- Par principe sur une anomalie des chromosomes sexuels
- Pathologie non associée à une déficience intellectuelle
- Pathologie ne correspondant pas aux termes de la loi

Nous avons choisi de ne pas détailler la loi, car nous nous adressions à un panel d'experts ; nous considérons donc que les textes de loi leur sont connus.

2.2 Panel d'experts

Nous avons soumis les 8 cas cliniques en ligne grâce à l'outil www.evalandgo.com à 30 experts en diagnostic prénatal au sein des 10 CPDPN d'Île de France. Dans chaque CPDPN, nous avons sollicité l'obstétricien référent du CPDPN, le pédiatre référent et un cytogénéticien ou généticien. Les CPDPN sont toutefois constitués d'autres membres de diverses professions, et l'avis d'un CPDPN prend en compte l'avis de tous les participants y compris les sages-femmes, les fœtopathologistes, des obstétriciens autres que le gynécologue référent, pédiatres autres que le référent, etc. L'avis des trois référents de chaque CPDPN n'est donc pas toujours forcément représentatif de la décision qu'aurait été celle du CPDPN. Afin d'essayer de capter au mieux la décision des CPDPN, nous avons décidé, dans deux centres d'interroger leurs membres de façon exhaustive. Dans un second temps de l'étude, nous avons donc soumis les huit mêmes cas cliniques à l'ensemble des membres de deux CPDPN référencés au niveau de l'agence de biomédecine, incluant donc tous les obstétriciens, les pédiatres, les généticiens, les cytogénéticiens, les sages-femmes, les échographistes n'exerçant pas d'activité obstétricale au sein du CPDPN et les fœtopathologistes.

2.3 Analyse statistique

Pour chaque cas clinique, nous avons étudié le pourcentage de concordance pour accéder à une demande d'IMG et pour refuser une demande d'IMG selon la méthode décrite initialement par Chamberlain ⁸³ reprise et généralisée à des tests répétés par plus que deux observateurs par Grant. ⁸⁴

En considérant le tableau de contingence suivant pour un test entre deux observateurs :

		répondant 1	
		Refus d'IMG	Accepte IMG
répondant 2	Refus d'IMG	<i>a</i>	<i>b</i>
	Accepte IMG	<i>c</i>	<i>d</i>

Tableau 1 : tableau de contingence pour le calcul de la concordance

Nous pouvons ainsi calculer la concordance pour accepter une IMG = $\frac{d}{a+b+c+d}$

La concordance pour refuser une IMG = $\frac{a}{a+b+c+d}$

Et la discordance = $\frac{b+c}{a+b+c+d}$

Nous avons ensuite répété les tests entre observateurs deux à deux pour chaque cas clinique soit pour la première partie de l'étude concernant les 10 CPDPN $(27*26)/2 = 351$ tests 2 à 2 pour chaque cas clinique (nous avons 27 répondants sur 30 interrogés).

Tableau 2 : évaluation des mêmes cas cliniques par plus de deux observateurs. Données brutes

expert cas clinique	1	2	...	30	Total pour IMG
1	+	-		-	20
2	+	-		-	
3	+	-		-	
4	-	-		+	
5	-	-		-	
6	-	-		-	
7	+	-		-	
8	+	-		+	
total	5	0	n	2	

Tableau 3: tableau permettant de généraliser la méthode de Grant à plus que deux observateurs

Cas clinique	IMG	Concordance pour IMG	Discordance	concordance contre IMG	Refus IMG
1	20	190	200	45	7
2					
... i ...	n_i	$e = n_i(n_i - 1)/2$	$f = \frac{((n_i + m_i) * (n_i + m_i - 1))}{2} - e - g$	$g = m_i(m_i - 1)/2$	m_i
8					
total		$C_{ipour} = \sum_8^1 e$	$D_i = \sum_8^1 f$	$C_{icontre} = \sum_8^1 g$	

Nous avons ainsi calculé

Le pourcentage de concordance pour accepter une IMG pour un cas clinique = $\frac{e}{e+f+g}$

Le pourcentage de concordance pour refuser une IMG pour un cas clinique = $\frac{g}{e+f+g}$

Et le pourcentage de discordance pour un cas clinique = $\frac{f}{e+f+g}$

Nous avons appliqué cette méthode de calcul à la décision initiale (lors de la présentation du cas clinique, en première intention) et à la décision finale d'IMG (après l'évolution du cas clinique, rassemblant ainsi les réponses des personnes ayant accepté l'IMG d'emblée et ceux ayant refusé initialement et pour qui le cas clinique s'est poursuivi). Nous avons étudié les cas cliniques séparément et aussi en rassemblant les trois cas de syndrome de Turner et les deux cas de 47,XXX.

Dans un second temps de l'étude, pour évaluer le pourcentage de concordance pour et contre dans les deux centres où nous avons interrogé tous les membres du CPDPN de façon exhaustive, nous avons appliqué la même méthode de calcul pour chaque cas clinique et chaque anomalie chromosomique.

Nous nous sommes également intéressés au pourcentage de concordance des réponses au sein de chaque spécialité (gynécologues-obstétriciens, pédiatres, cytogénéticiens). Pour ce

faire, nous avons appliqué les mêmes tests entre tous les membres d'une même discipline à partir des données recueillies dans les 10 CPDPN. Nous avons ensuite souhaité comparer les répartitions entre les trois spécialités. Une analyse logistique multivariée seule ne permettait pas de prendre en compte la structure hiérarchique de nos données. En effet, on peut penser que la réponse à un cas clinique dépend à la fois du cas, de l'expert interrogé et du CPDPN auquel appartient l'expert.

Nous avons donc choisi d'étudier la relation entre la décision d'IMG et la spécialité par un modèle logistique multivarié multiniveaux. La variable à expliquer (niveau 1) est la décision ou non d'IMG, nos variables explicatives l'anomalie chromosomique (Turner/Klinefeter/47,XYY/47,XXX/mosaïque) et la spécialité (gynécologue-obstétricien/pédiatre/(cyto)génétiicien). Nous avons d'abord testé ces deux variables explicatives en univarié par une régression logistique simple, puis nous avons construit le modèle multiniveaux dans lequel l'effet de ces variables prenait en compte l'effet expert (27 experts – niveau 2) et l'effet centre (10 centres de CPDPN – niveau 3).

Un modèle multiniveau est un modèle statistique dans lequel on considère à la fois des facteurs à effets fixes et des facteurs à effets aléatoires. Les facteurs à effets fixes (ici l'anomalie chromosomique et la spécialité) interviennent au niveau de la moyenne ou du résultat (oui/non) du modèle – ici la probabilité d'accepter ou non une IMG. Les facteurs à effets aléatoires (ici les experts et les centres de CPDPN) interviennent au niveau de la variance du modèle. Nous pouvons ainsi exprimer les odds ratio traduisant la probabilité d'accepter ou non une IMG pour chaque spécialité par rapport à la classe de référence (gynécologue-obstétricien) et pour chaque anomalie du caryotype par rapport à la classe de référence (syndrome de Turner) en tenant compte de l'expert et du centre auquel l'expert appartient. L'odds ratio de chaque expert et de chaque centre ne sera pas exprimé. Si nous avons étudié des caractéristiques des centres nous aurions également pu exprimer l'OR de la caractéristique mais pas celle du centre. On pourra considérer qu'il y a un « effet centre » si la variance liée au centre est significativement différente de 0. De même, on pourra considérer qu'il y a un « effet expert » si la variance des experts est différente de 0.

Pour les analyses de concordance, nous avons utilisé le logiciel Excel (Microsoft Office, version 15.0.4737.1003). Pour le modèle mixte, nous avons utilisé la fonction du modèle logistique multiniveau (melogit) du logiciel Stata (Stata 13.1, Texas, USA).

2.4 Analyse des motifs d'acceptation ou de refus d'IMG

Nous avons recueilli les motifs d'acceptation ou de refus d'IMG en laissant la possibilité de choisir plusieurs réponses pour chaque cas clinique. Il n'était donc pas possible de faire un test statistique sur les motifs, mais nous présentons les résultats sous forme graphique montrant ainsi la répartition par cas clinique ou par anomalie chromosomique.

3. Résultats

3.1 Analyse des décisions des 10 CPDPN d'Île de France

Les réponses des 10 CPDPN sont illustrées par les figures 1a et 1b. Le pourcentage de concordance pour accéder à une demande d'IMG lors de la demande initiale du couple était respectivement de 27%, 0%, 0%, 18% et 1% pour un syndrome de Turner (pourcentage cumulé des 3 cas proposés), un syndrome de Klinefelter, un caryotype 47,XYY, un caryotype 47, XXX (pourcentage cumulé des deux cas proposés) et une mosaïque 46,XY/45,X. Au contraire, le pourcentage de concordance pour refuser une demande d'IMG lors de la demande initiale du couple était respectivement de 28%, 85%, 100%, 58% et 75%. À l'issue des cas cliniques, le pourcentage de concordance pour accéder à une demande d'IMG était respectivement de 25%, 1%, 1%, 17% et 1%. A l'inverse, le pourcentage de concordance pour refuser l'IMG était respectivement de 28%, 74%, 80%, 58% et 74% soit des pourcentages de discordance respectifs de 47%, 31%, 21%, 23% et 26%.

Les histogrammes en barres représentent les pourcentages de concordance et leurs intervalles de confiance à 95%. Par soucis de lisibilité, le pourcentage de discordance n'est pas représenté sur tous les graphiques. La somme des pourcentages de concordance pour, concordance contre et de discordance est toujours égale à 100%.

Figure 1a. Pourcentage de concordance pour ou contre l'IMG d'emblée
10 CPDPN

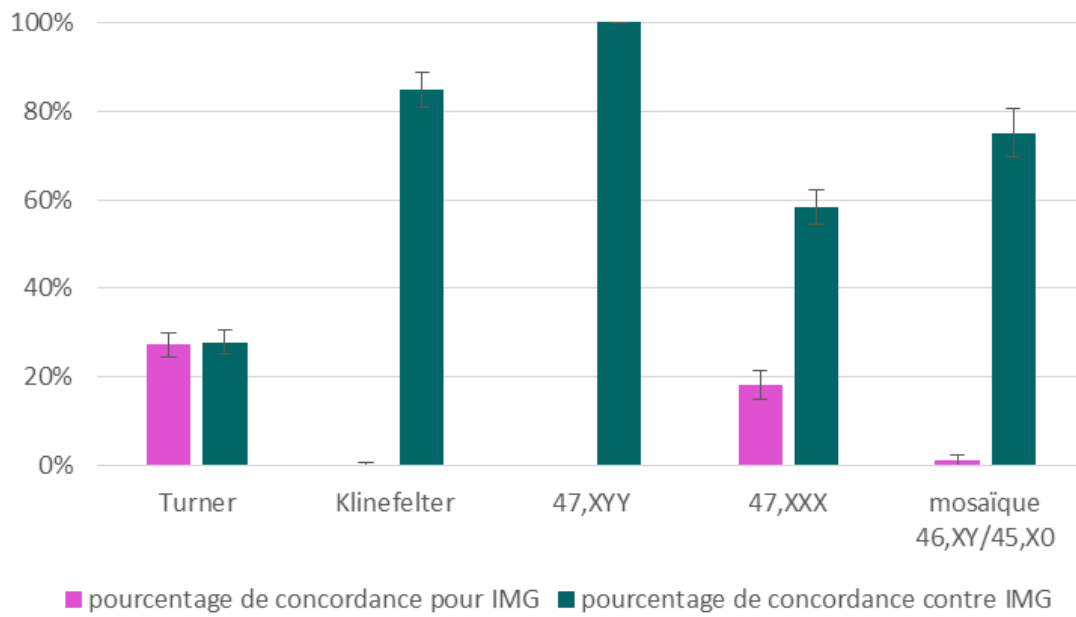
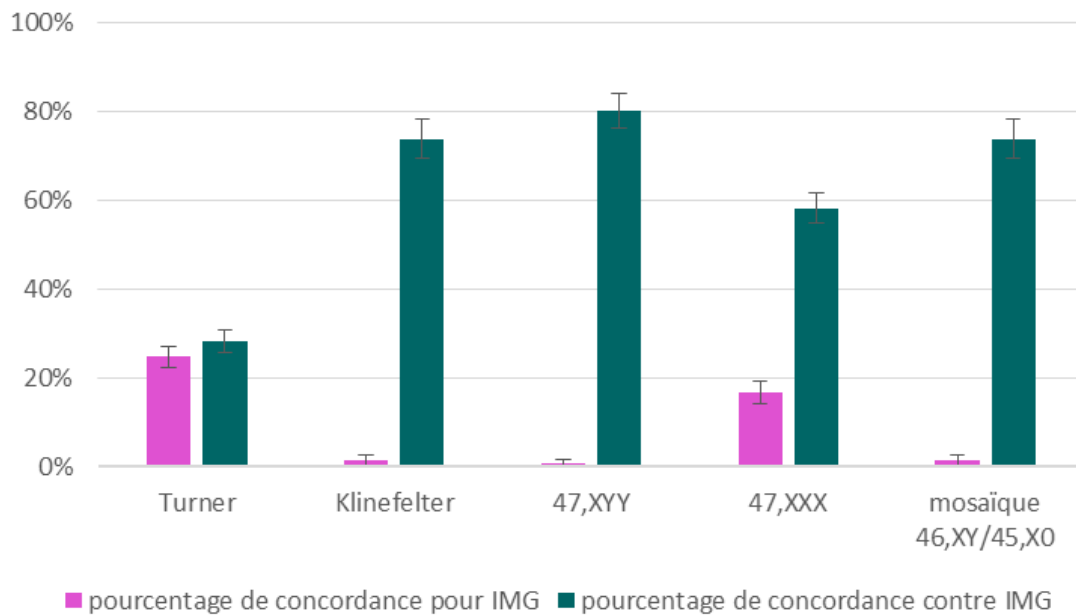
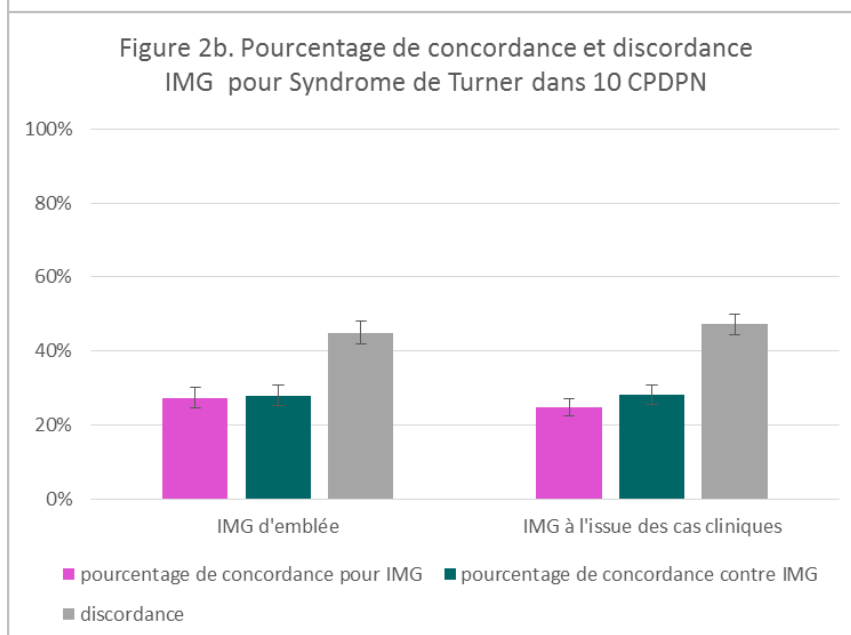
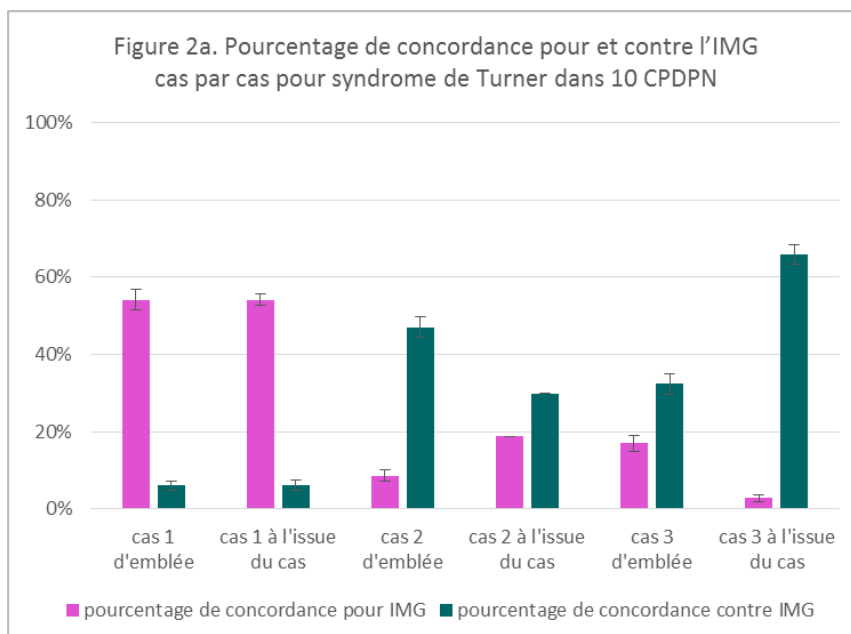


Figure 1b. Pourcentage de concordance pour ou contre l'IMG à l'issue des cas cliniques
10 CPDPN



3.1.1 Syndrome de Turner

Nous avons proposé trois cas cliniques pour le syndrome de Turner : cas 1 découvert sur une hyperclarté nucale, cas 2 de découverte fortuite et cas 3 découvert sur une coarctation de l’Aorte. Pour le premier cas clinique, le pourcentage de concordance pour était de 54% et le pourcentage de concordance contre l’IMG de 6% d’emblée et respectivement de 44% et 10% à l’issue du cas clinique. Pour le second cas clinique, les pourcentages de concordance pour et contre l’IMG étaient respectivement de 9% et 47 % puis de 10% et 44%. Pour le troisième cas ces pourcentages étaient respectivement de 17%, 32%, 15% et 35% – cf Figure 2a.



La figure 2b illustre les pourcentages de concordance pour, pourcentage de concordance contre et le pourcentage de discordance pour l'ensemble des trois cas cliniques de syndrome de Turner. Les pourcentages de concordance pour et contre ont peu variés entre le début et la fin des cas cliniques et le pourcentage de discordance est élevé – respectivement 45 et 47% initialement et à l'issue des cas.

Les motifs pour lesquels les experts auraient accordé l'IMG sont illustrés dans la figure 3a (nous ne montrons que les motifs choisis au final par les experts car ceux-ci ont peu varié entre les deux temps des cas cliniques). Les motifs de refus selon les experts étaient dans la plupart des cas le caractère non en accord avec la loi – comme le montrent les figures 3b et 3c (en abscisse le nombre d'experts). Les motifs de refus à l'issue des cas cliniques ont proportionnellement peu varié, mais aucun expert n'aurait refusé l'IMG juste par principe sur une anomalie des chromosomes sexuels – comme le montre la figure 3c.

Figure 3a. Motifs d'acceptation de l'IMG pour syndrome de Turner

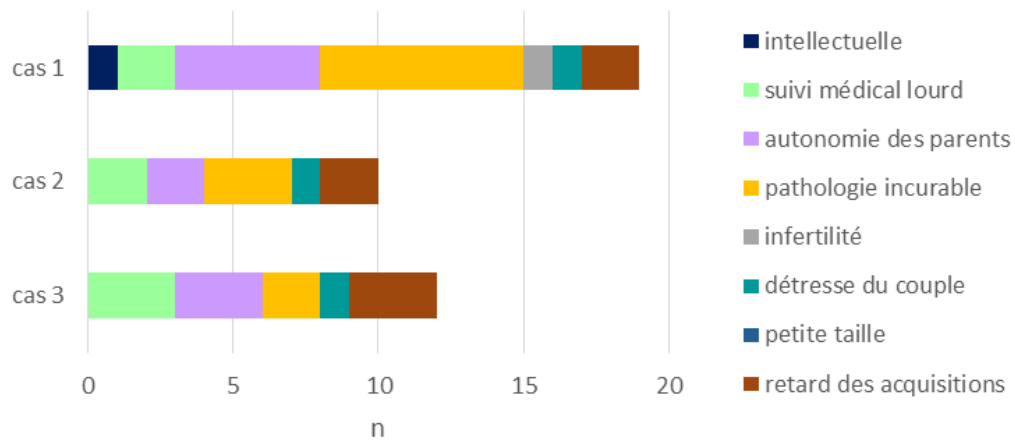


Figure 3b. Motifs de refus initial de l'IMG Syndrome de Turner

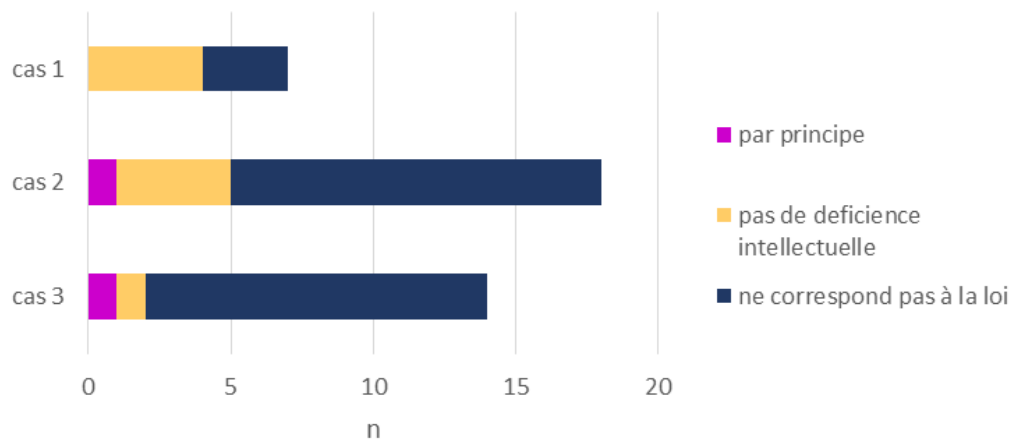
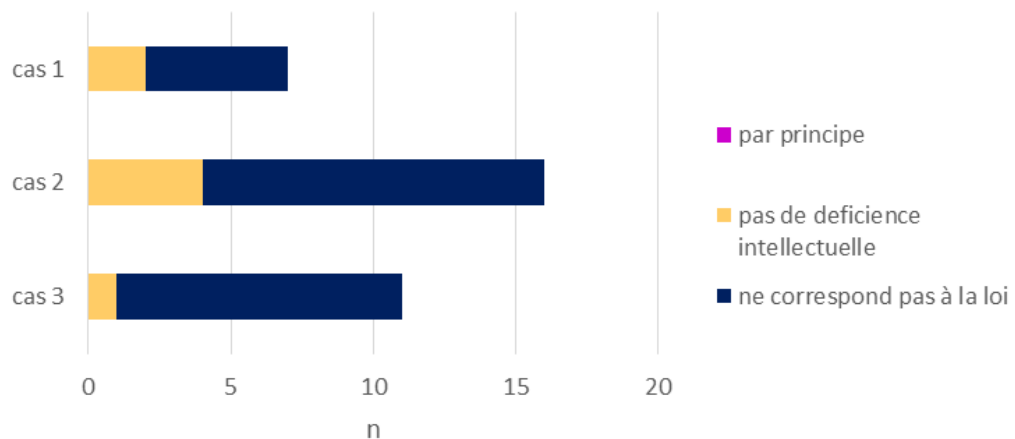
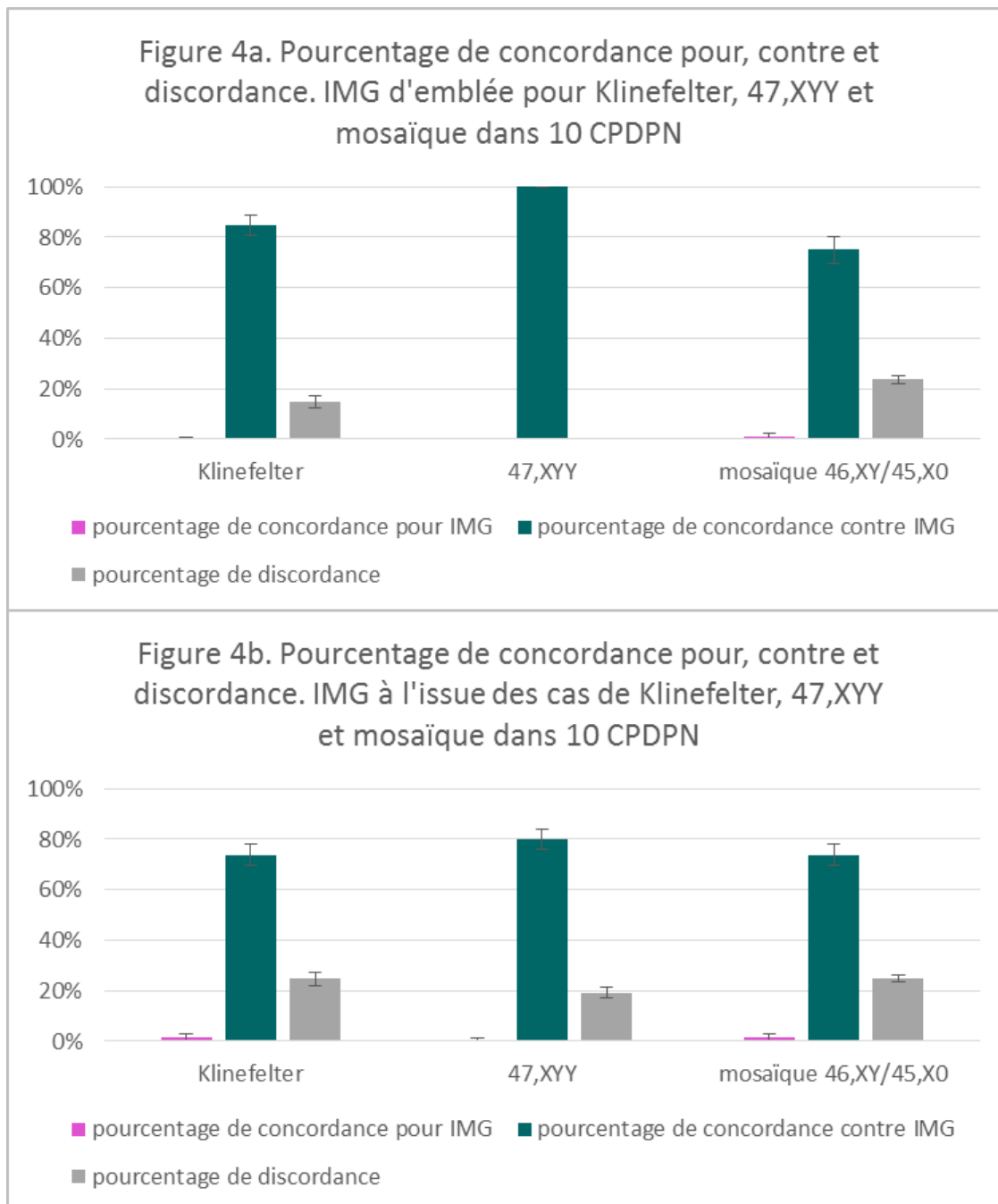


Figure 3c. Motif final de refus de l'IMG Syndrome de Turner



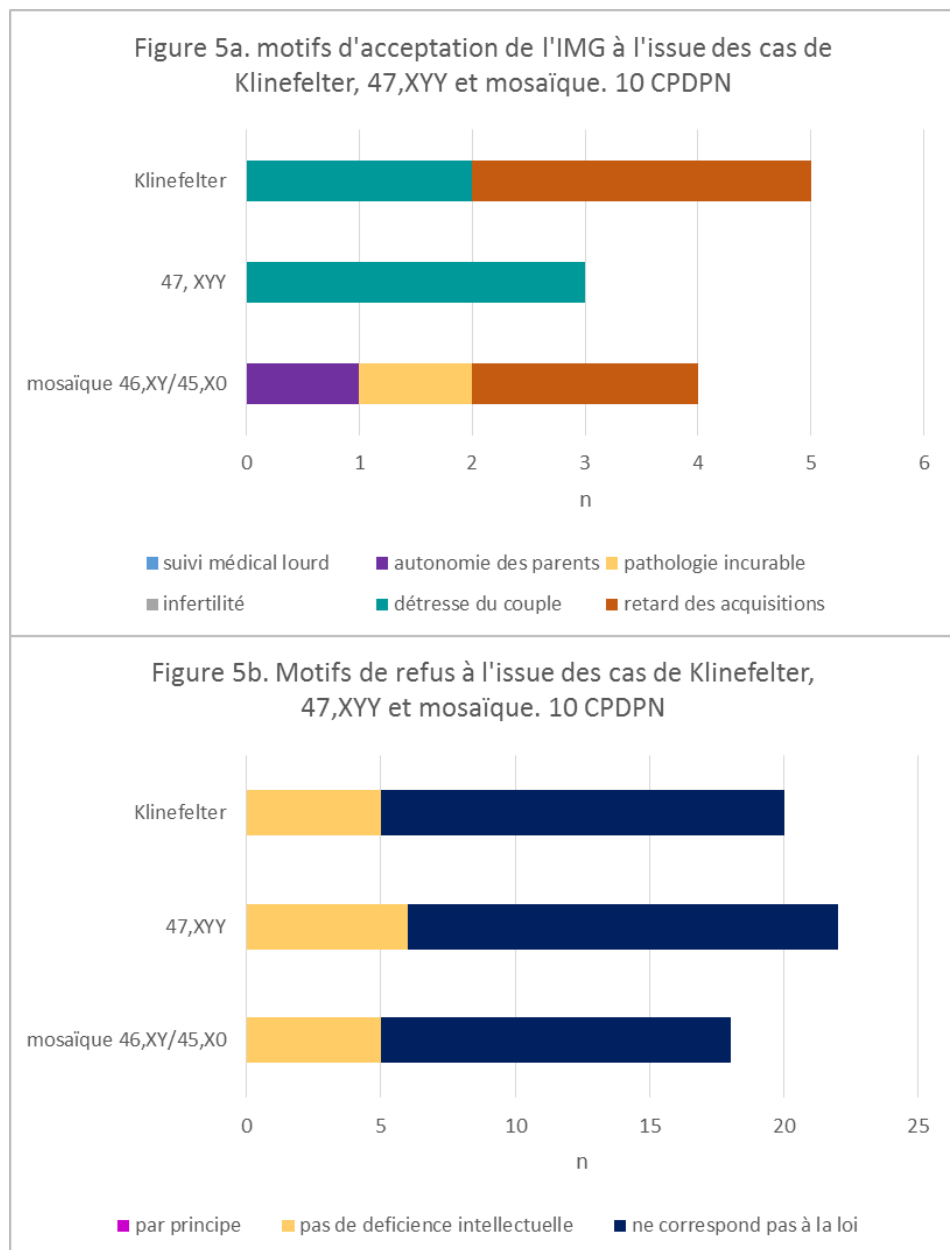
3.1.2 Autres anomalies des gonosomes

Pour les anomalies autres que le syndrome de Turner, les réponses des experts ont montré un pourcentage de concordance contre l'IMG d'emblée très élevée : respectivement 85%, 100% et 75% pour le syndrome de Klinefelter, le caryotype 47,XXX et la mosaïque 46,XY/45,X – cf figure 4a. À l'issue des cas cliniques, peu d'experts ont changé d'avis : le pourcentage de concordance contre l'IMG était respectivement de 74%, 80% et 74% – cf figure 4b.



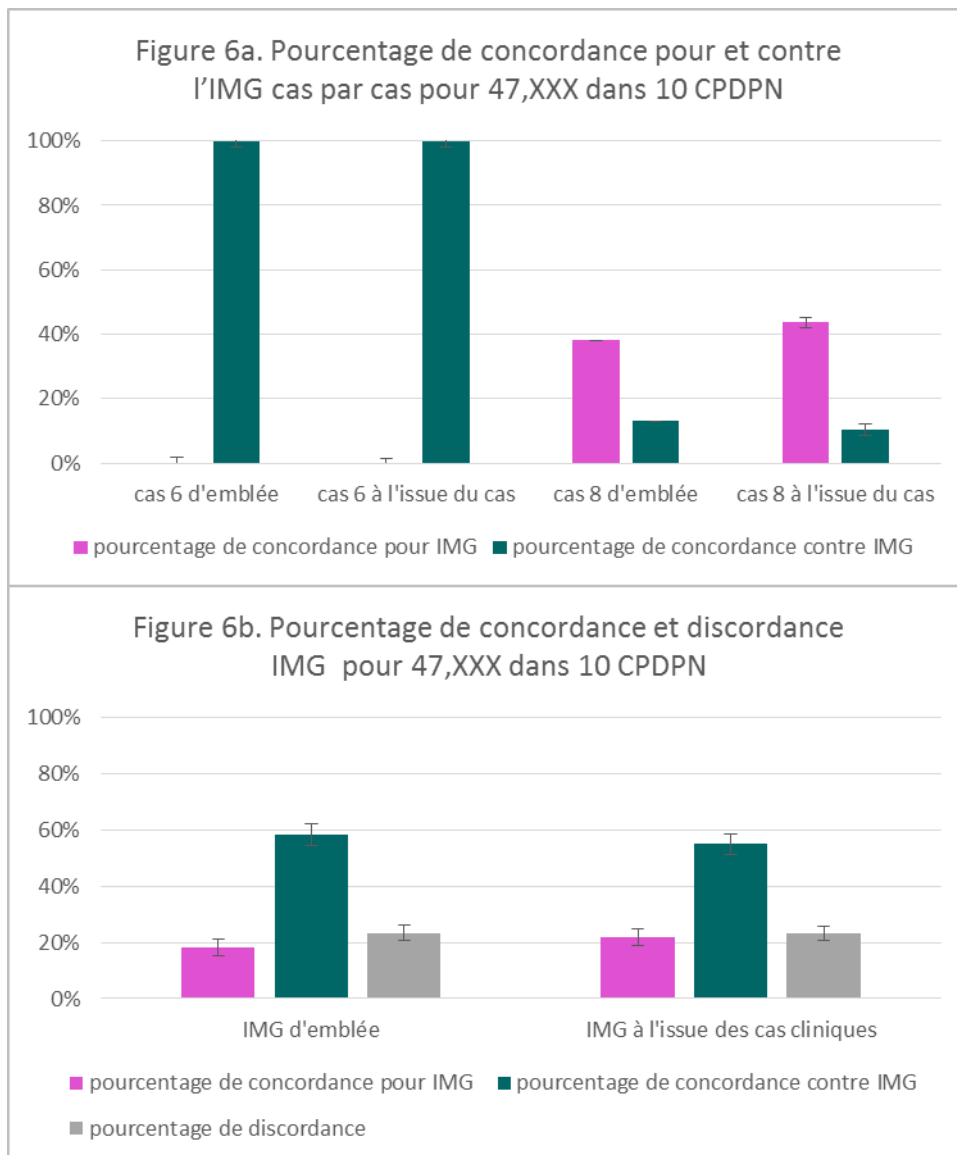
Les motifs pour accepter une IMG étaient la détresse du couple pour tous les experts qui auraient accepté une IMG pour un caryotype 47,XYX, la détresse du couple ou le risque de retard des acquisitions pour le syndrome de Klinefelter. Pour la mosaïque 46,XY/45,X, les experts auraient accepté pour le risque de retard des acquisitions, le respect de l'autonomie des parents ou pour le caractère incurable de la pathologie – cf figure 5a. Seuls les motifs d'acceptation finale sont illustrés dans la figure 5a étant donné le faible nombre d'experts qui auraient accepté à la demande initiale des parents pour ce motif. Les experts qui ont refusé l'IMG ont en majorité considéré que ces pathologies ne rentraient pas dans le cadre de la loi autorisant l'IMG – cf figure 5b. Aucun expert n'aurait refusé par principe lors de la décision finale. Un seul aurait refusé par principe lors de la demande initiale d'IMG pour la mosaïque.

Les motifs de refus initiaux et à l'issue des cas cliniques ont peu changé. Nous ne montrons donc que les motifs de refus à l'issue des cas.



3.1.3 Analyse des résultats pour un caryotype 47,XXX

Pour l'anomalie caryotypique 47,XXX nous avons proposé deux cas cliniques. Le cas numéro 6 concernait la découverte fortuite sur une amniocentèse systématique réalisée pour âge maternel à la demande de la patiente. Le cas numéro 8 concernait un couple qui avait déjà demandé une IMG dans 3 CPDPN et a vu sa demande refusée à trois reprises, la patiente présentait des symptômes de dépression majeure, attestés par un psychiatre.

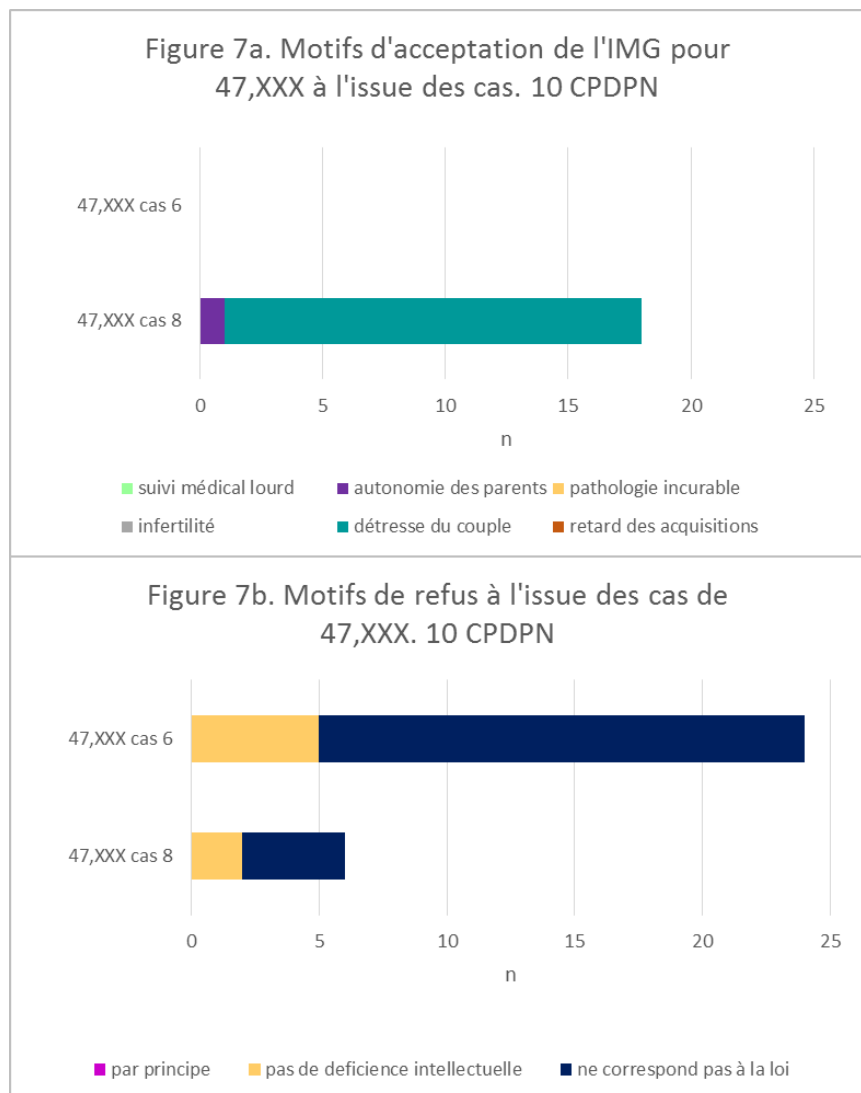


Le pourcentage de concordance pour refuser une IMG pour un caryotype 47,XXX était de 100% pour le cas clinique numéro 6. Pour le cas clinique numéro 8, le pourcentage de concordance pour accepter l'IMG d'emblée était de 38% (respectivement 13% de

pourcentage de concordance pour refuser l'IMG) et de 44% pour accepter l'IMG à l'issue du cas clinique (respectivement 10% pour refuser) – cf figure 6a. La figure 6b illustre les pourcentages de concordance et discordance pour les deux cas cumulés.

Aucune personne n'aurait refusé la demande d'IMG par principe. Pour le cas 6, 5 personnes auraient refusé car c'est une particularité du caryotype qui n'engendre pas de déficience intellectuelle et 20 auraient refusé car pour eux cela ne correspondait pas à la loi lors de la demande initiale (et 19 à la fin du cas clinique, une personne ayant changé d'avis au cours du cas clinique et aurait finalement accepté l'IMG – cf figure 7b). Pour le cas numéro 8, de même, personne n'aurait refusé par principe, 2 personnes auraient refusé pour absence de déficience intellectuelle et 7 car cela ne correspondait pas à la loi (4 à l'issue du cas clinique – cf figure 7b). Pour ce cas 8, une personne aurait accepté l'IMG pour respecter l'autonomie de la patiente (cf Figure 7a) ; toutes les autres personnes auraient accepté l'IMG uniquement

pour détresse parentale. Les motifs ayant peu changé au cours du cas clinique, nous n'avons représenté les motifs à l'issue des cas cliniques dans nos figures.

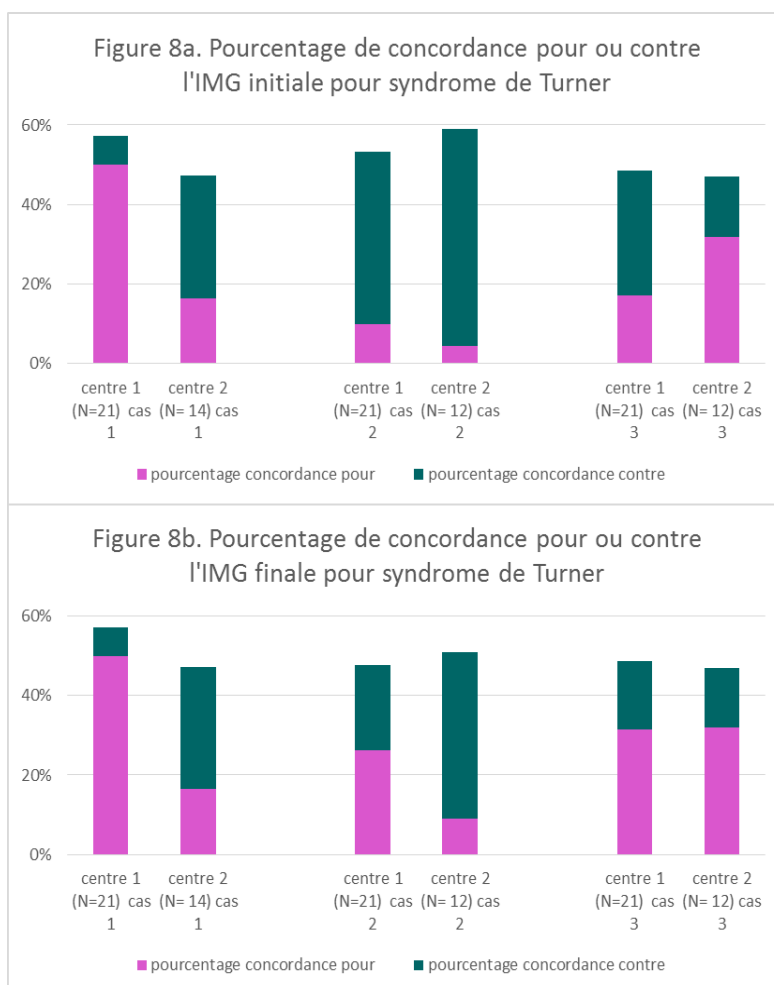


3.2 Analyse des réponses des deux centres de recueil exhaustif

Dans les deux centres où nous avons interrogés tous les membres du CPDPN nous avons obtenu 21 réponses dans le centre 1 (9 gynécologues-obstétriciens, 4 pédiatres, 2 échographistes n'exerçant pas d'activité d'obstétrique dans le centre, 1 sage-femme, 1 anatomopathologiste, 1 généticien et 2 cytogénéticiens) et 14 réponses dans le centre 2 (6 gynécologues-obstétriciens, 3 pédiatres, 2 échographistes n'exerçant pas d'activité d'obstétrique dans le centre et 3 cytogénéticiens).

3.2.1 Syndrome de Turner

Le pourcentage de concordance pour l'IMG était plus élevé pour les cas 1 et 2 mais pas pour le cas 3 dans le centre 1: respectivement 50%, 10% et 17% pour les cas 1, 2 et 3 pour la demande initiale et 50%, 26% et 31% pour la demande finale, contrairement à respectivement 16%, 5%, 32% et 16%, 7% et 32% pour l'IMG initiale et finale respectivement dans le centre 2 – cf figures 8a et 8b.



3.2.2 Autres syndromes

Pour les autres syndromes, il y avait une forte proportion de concordance contre l'IMG dans les deux centres – cf figures 9a et 9b. Seulement un pour cent de concordance pour accepter l'IMG à l'issue du cas clinique pour un syndrome de Klinefelter ou 47,XYY dans le centre 2 et un pour cent de concordance pour accepter une IMG pour une mosaïque 46,XY/45,X dans le centre 1.



3.2.3 47,XXX

Pour un caryotype 47,XXX, le pourcentage de concordance contre l'IMG était très élevé dans les deux centres : 100% de concordance contre l'IMG dans les deux centres pour la décision initiale dans le cas numéro 6 et 89% et 100% de pourcentage de concordance contre pour la décision finale respectivement pour les centres 1 et 2. Pour le cas numéro 8, le pourcentage de concordance contre était largement moindre et le pourcentage de concordance pour l'IMG élevé au vu des problèmes psychiatriques de la patientes du cas clinique : 67% et 100% de concordance pour l'IMG dans la décision finale – cf figures 10a et 10b.



3.3 Analyse des réponses par spécialité

Voici les réponses par spécialité pour les syndromes de Turner (Figures 11a et 11b, Syndrome de Klinefelter (figures 12a et 12b), 47,XYY (figures 13a et 13b), mosaïque 46,XY/45,X (figures 14a et 14b) et 47, XXX (figures 15 et 15b) :

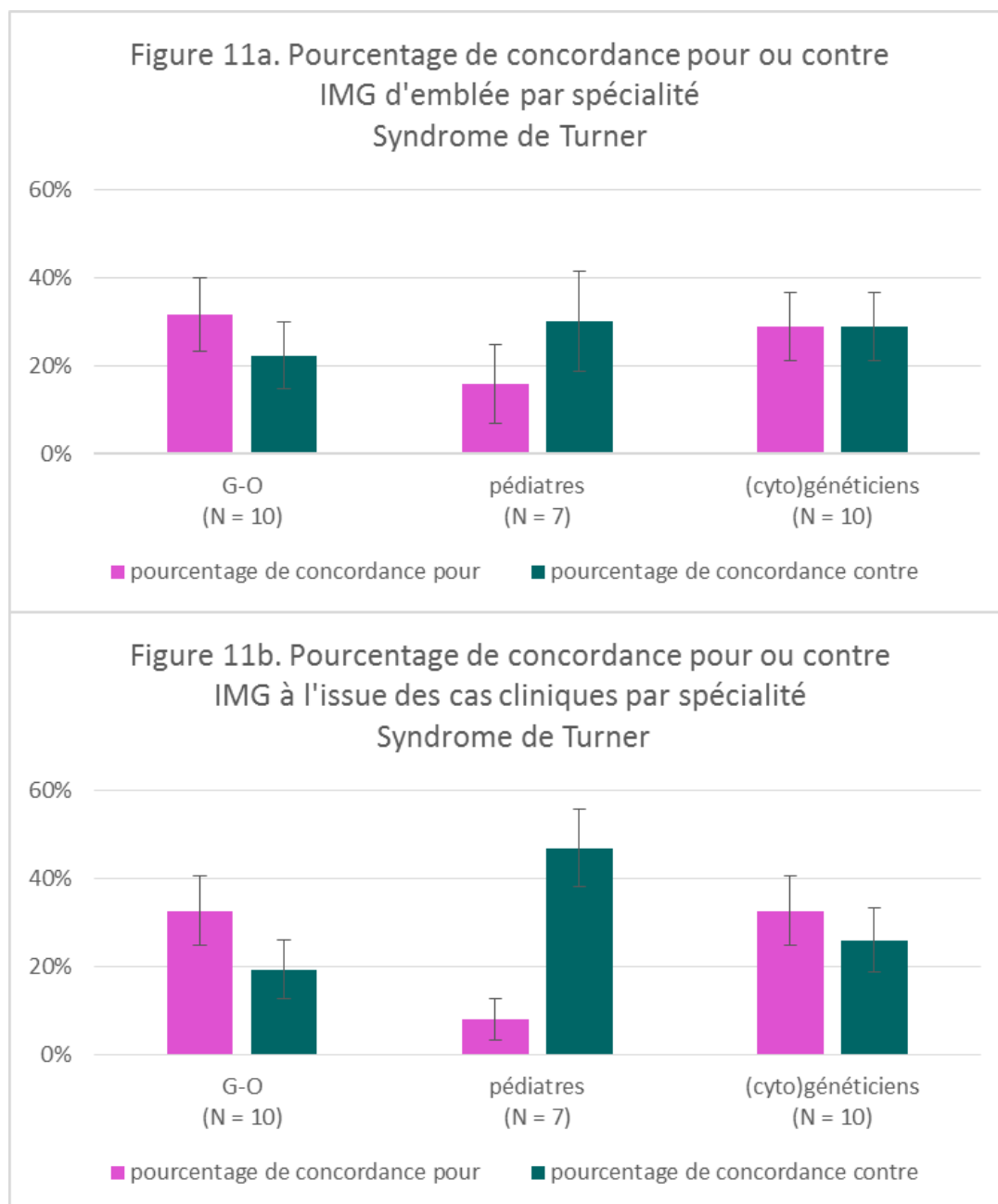


Figure 12a. Pourcentage de concordance pour ou contre IMG d'emblée par spécialité
Syndrome de Klinefelter

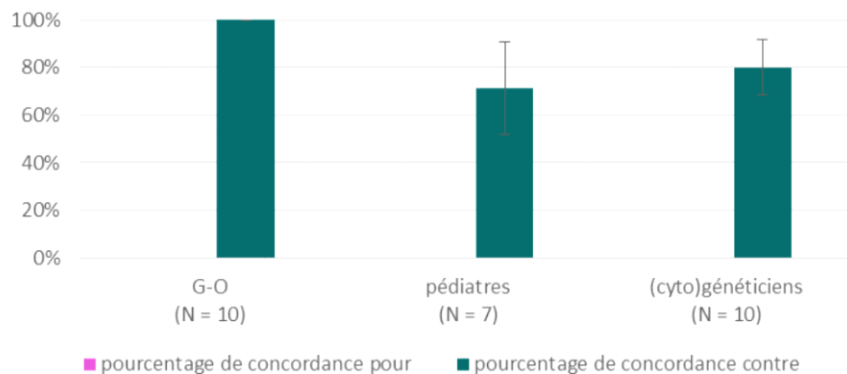


Figure 13a. Pourcentage de concordance pour ou contre IMG d'emblée par spécialité
47,XYY

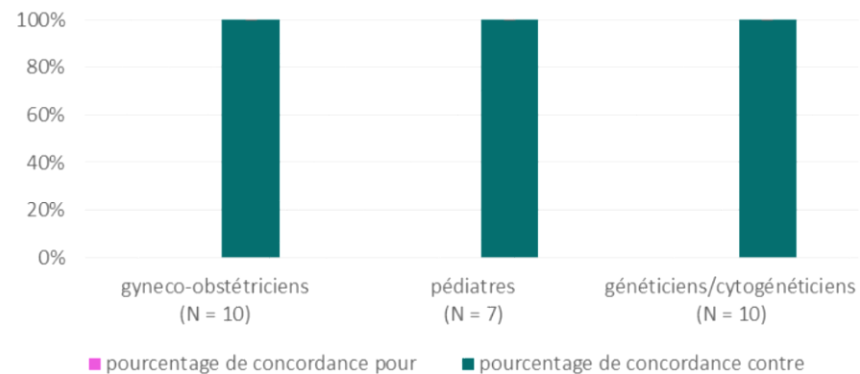


Figure 12b. Pourcentage de concordance pour ou contre IMG à l'issue des cas cliniques par spécialité
Syndrome de Klinefelter

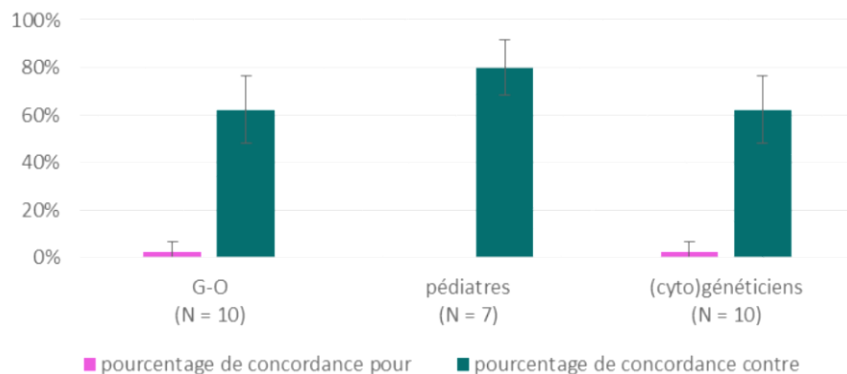


Figure 13b. Pourcentage de concordance pour ou contre IMG à l'issue des cas cliniques par spécialité
47, XYY

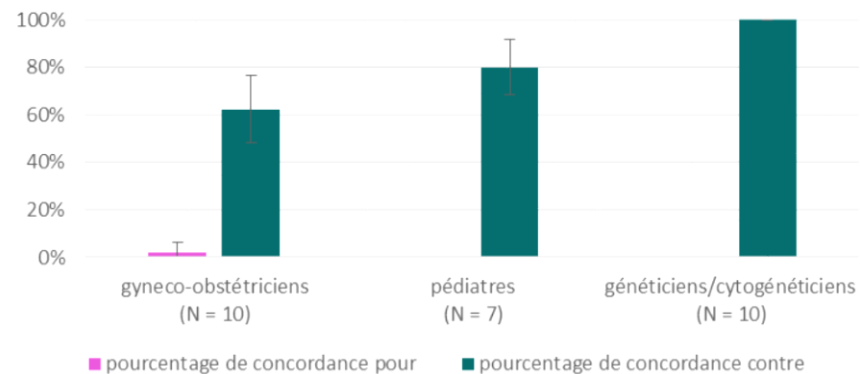


Figure 14a. Pourcentage de concordance pour ou contre IMG d'emblée par spécialité mosaïque 46,XY/45,X0

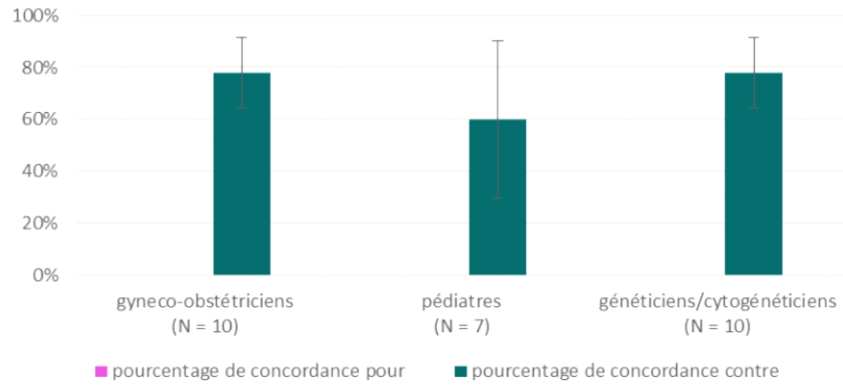


Figure 14b. Pourcentage de concordance pour ou contre IMG à l'issue des cas cliniques par spécialité mosaïque 46,XY/45,X0

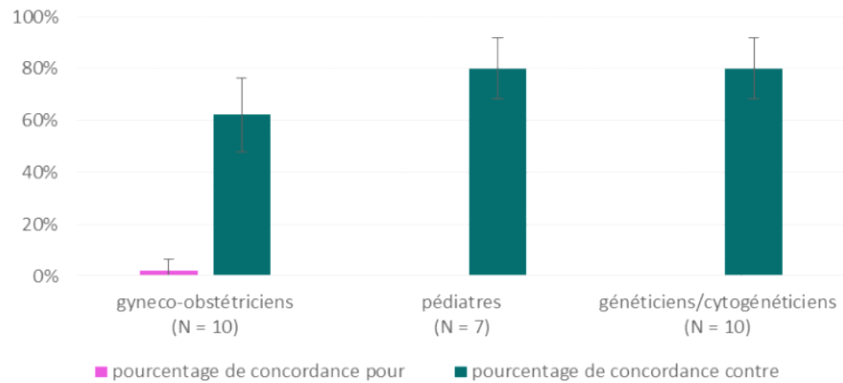


Figure 15a. Pourcentage de concordance pour ou contre IMG d'emblée par spécialité 47,XXX

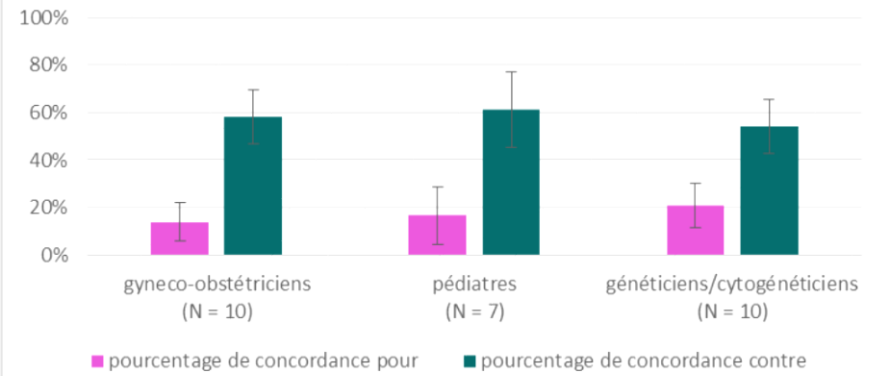
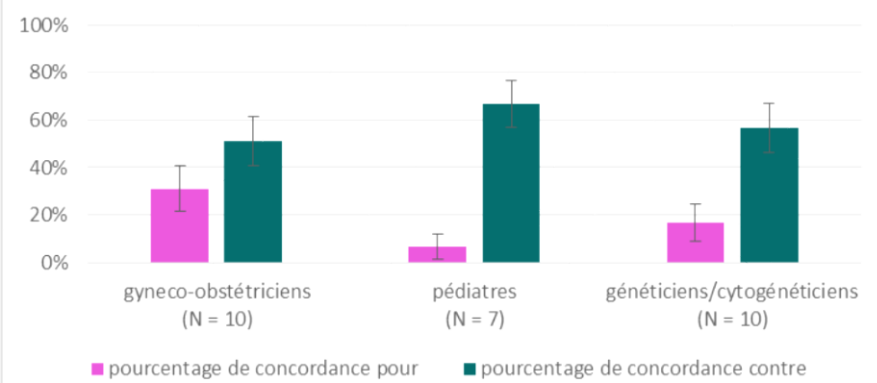


Figure 15b. Pourcentage de concordance pour ou contre IMG à l'issue des cas cliniques par spécialité 47,XXX



3.4 Résultats du modèle logistique multiniveaux

Pour rappel, un modèle multiniveaux est un modèle statistique dans lequel on considère à la fois des facteurs à effets fixes et des facteurs à effets aléatoires. Les facteurs à effets fixes (ici l'anomalie chromosomique et la spécialité) interviennent au niveau du résultat du modèle – ici la probabilité d'accepter ou non une IMG. Les facteurs à effets aléatoires (ici les experts et les centres de CPDPN) interviennent au niveau de la variance du modèle. Si la variance des effets aléatoire est nulle, le modèle en régression logistique simple serait très similaire à la régression logistique multiniveaux et il n'y aurait pas d'intérêt à faire un modèle multiniveaux. Au contraire, si la variance est différente de 0, cela veut dire que les coefficients α du modèle ($\text{Logit}(P(Y)) = \alpha + \beta * (X)$) varient en fonction des experts et du centre et qu'un modèle multiniveau est nécessaire pour prendre en compte cette variabilité. On peut considérer qu'il y a un « effet centre » si la variance liée au centre est significativement différente de 0. De même, on peut considérer qu'il y a un « effet expert » si la variance liée aux experts est différente de 0.

Le résultat de notre modèle multiniveau montre une variance du centre de 0.32 (IC 95% : 0.06 – 1.76) et une variance des experts de 0.05 (IC95% 0.000001 – 2205). Les intervalles de confiance des variances ne contiennent pas 0, les variances sont donc différentes de 0. On peut donc conclure qu'il existe un effet significatif du centre (niveau 3) et des experts (niveau 2). Un modèle hiérarchique était donc nécessaire, une régression logistique simple aurait été insuffisante pour évaluer la différence du taux d'acceptation de l'IMG en fonction des anomalies chromosomiques et des spécialités. Nous pouvons ainsi exprimer les odds ratio d'accepter ou non une IMG pour chaque spécialité par rapport à la classe de référence (gynécologue-obstétricien) et pour chaque anomalie du caryotype par rapport à la classe de référence (syndrome de Turner) en tenant compte de l'expert et du centre auquel l'expert appartient. L'odds ratio de chaque expert et de chaque centre ne peut pas être exprimé.

Les résultats de l'analyse multivariée multiniveaux pour la décision d'IMG finale sont présentés dans le tableau 4. Nous avons également étudié la décision d'IMG initiale avec les mêmes modèles. Nous avons choisi de ne représenter que les résultats concernant la décision finale, car c'est uniquement la décision finale qui détermine si une grossesse est

poursuivie ou non et c'est seulement la décision finale qui peut être comparée à d'autres études ou à la pratique.

Tableau 4 : Analyse multivariée de la probabilité d'accepter ou non l'IMG à l'issue des cas cliniques

Décision d'IMG finale	ORa* (IC 95%)
Syndrome de Turner	Réf
Syndrome de Klinefelter	0.18 (0.06 – 0.56)
47,XYY	0.10 (0.03 – 0.38)
47,XXX	0.47 (0.22 – 1.02)
Mosaïque 46,XY/45,X	0.15 (0.05 – 0.53)
Gynécologues-obstétriciens	Réf
Pédiatres	0.51 (0.21 – 1.23)
Cytogénéticiens/généticiens	0.59 (0.27 – 1.27)

* : OR ajusté sur le syndrome et la spécialité dans une régression logistique multiniveaux (niveau 1 : la décision, niveau 2 : les experts, niveau 3 : les CPDPN)

En analyse univariée, la probabilité d'accepter une IMG était plus faible en cas de syndrome de Klinefelter, 47,XYY et mosaïque 45,X/46,XY par rapport à un syndrome de Turner. En univarié, il n'y avait pas de différence significative entre les différentes spécialités. Dans le modèle multiniveau (cf tableau 4), par rapport à la classe de référence des gynécologues obstétriciens, l'OR pour accepter en décision finale une demande d'IMG ajustée sur le syndrome était de 0.51 (IC95% : 0.21 – 1.23) pour les pédiatres et de 0.59 (IC 95% 0.27 – 1.27) pour les cytogénéticiens. Par rapport au syndrome de Turner, l'OR pour accepter une IMG pour un syndrome de Klinefelter était de 0.18 (IC 95% : 0.06 – 0.56), pour un caryotype 47,XYY de 0.10 (IC 95% 0.03 – 0.38), pour un caryotype 47,XXX de 0.47 (IC 95% 0.22 – 1.02) et pour une mosaïque 46,XY/45,X de 0.15 (0.05 – 0.53). La probabilité d'accepter une IMG était donc plus faible pour un syndrome de Klinefelter, un 47,XYY ou une mosaïque 46,XY/45,X par rapport à un syndrome de Turner. Pour le 47,XXX, il n'y avait pas de différence significative par rapport au syndrome de Turner lorsque l'on a considéré les deux cas cliniques proposés confondus.

4. Discussion

4.1 Résumé des résultats de l'étude

Notre étude a permis de montrer une forte variation des avis au sein des CPDPN en Île de France sur l'acceptabilité de l'IMG pour un syndrome de Turner, et une certaine unité pour les autres anomalies de gonosomes (Klinefelter, 47,XYY, 47,XXX et mosaïque 46,XY/45,X) considérant que l'IMG semblait difficilement acceptable sans la prise en compte du contexte singulier. Les motifs qui auraient amené à accepter ou refuser une décision d'IMG étaient très hétérogènes pour le syndrome de Turner. Au contraire pour les autres syndromes, la majorité des experts interrogés auraient accepté pour détresse parentale; ceux qui auraient refusé l'IMG invoquaient en majorité la non adéquation avec la loi. Ces anomalies ne sont pas associées à un déficit intellectuel ; les experts ont donc probablement jugé qu'elles ne présentent pas de caractère suffisamment grave. En effet, l'incurabilité – deuxième condition imposée par la loi, est forcément remplie dans tous les cas d'anomalies du caryotype. Le caractère curable ne pouvait donc être invoqué pour refuser une IMG. L'analyse avec un modèle multiniveau nous a permis de confirmer qu'il y a un effet centre et un effet expert donc une variabilité des réponses dépendant des centres de diagnostic prénatal. Nous n'avons pas trouvé de différence significative selon la spécialité, mais un effet très significatif de la pathologie : une IMG étant moins facilement acceptée pour un syndrome de Klinefelter, un 47,XYY ou une mosaïque par rapport à un syndrome de Turner.

4.2 Discussion de la méthodologie utilisée

Nous n'avons pas calculé le coefficient de kappa, car ce test ne semblait pas adapté à notre type d'étude : il ne permet pas de différencier les personnes d'accord pour l'IMG et d'accord contre l'IMG. Une concordance élevée peut être associée à un kappa très faible en particulier en cas de faible prévalence d'une des deux réponses possibles.⁸⁵⁻⁸⁷ Ceci est d'ailleurs le cas dans notre étude, où pour les cas 4 à 8 une très faible prévalence

d'acceptation de l'IMG est attendue. En effet, le test du kappa a été développé pour estimer la validité d'un test en comparaison à un gold standard et utilise ainsi pour son calcul la concordance observée ainsi que la concordance attendue. Or dans notre étude, nous n'avions pas de test de référence, il s'agit uniquement d'évaluer la variabilité inter-observateurs. Les tests alternatifs au kappa proposés par Cicchetti et Feinstein pour résoudre le problème du kappa en cas de faibles effectifs marginaux ne sont pas plus adaptés à notre problématique.⁸⁵ Par ailleurs, utiliser un seul indicateur de concordance paraissait inadapté, car un tel indicateur efface la distinction entre l'accord pour des réponses positives et l'accord pour des réponses négatives.⁸⁵ Nous avons donc exprimé séparément le pourcentage de concordance pour accepter une IMG et le pourcentage de concordance pour refuser une IMG, en utilisant pour le calcul la méthode décrite initialement par Chamberlain⁸³ reprise et généralisée à des tests répétés par plus que deux observateurs par Grant.⁸⁴

Nous avons modifié la méthode décrite par Chamberlain⁸³ et Grant⁸⁴ pour obtenir des résultats comparables entre eux : en effet, Chamberlain et Grant calculent la concordance pour accepter une IMG = $\frac{d}{b+c+d}$ et la proportion de concordance pour l'IMG = $\frac{e}{e+f}$

La concordance pour refuser une IMG = $\frac{a}{a+b+c}$

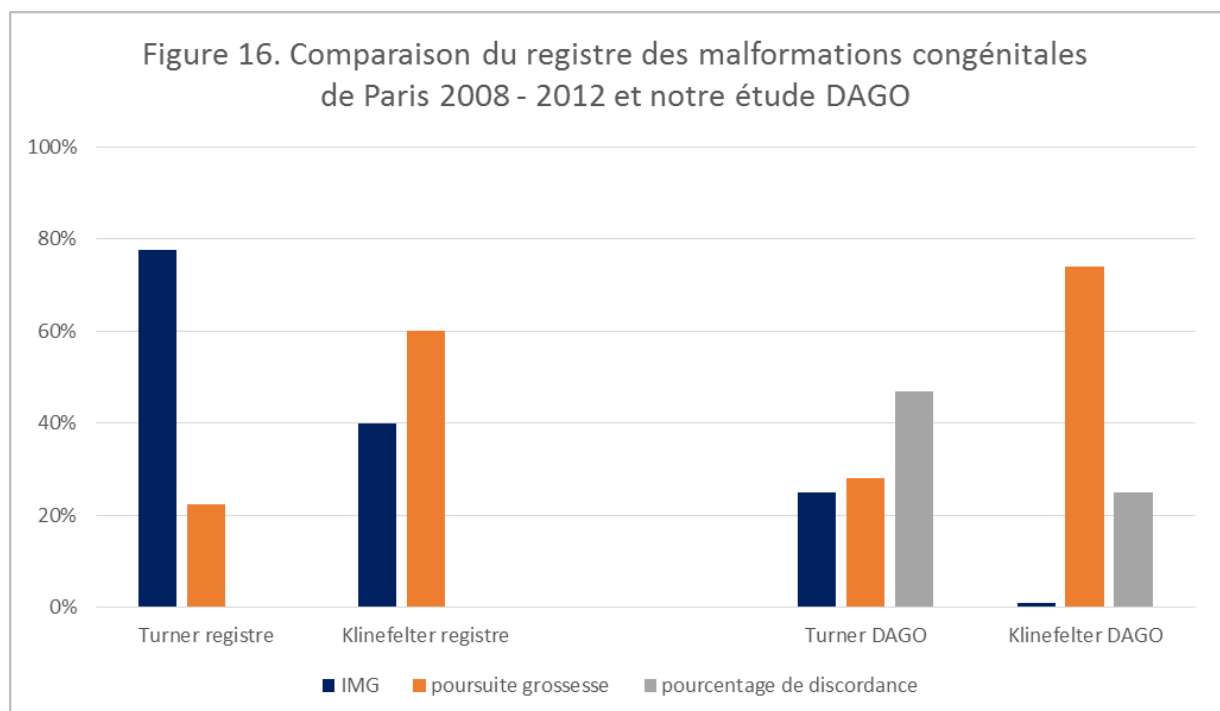
et la proportion de concordance contre l'IMG = $\frac{g}{g+f}$

Le dénominateur change entre le calcul de la concordance pour et celui de la concordance contre. Or nous souhaitons garder un dénominateur commun, pour une comparabilité des résultats entre les différents cas cliniques. Le déséquilibre prévisible des réponses négatives pour certains cas cliniques aurait amené à surestimer la concordance pour l'IMG en raison de faibles effectifs b, c et d. Par exemple pour le 3^{ème} cas de syndrome de Turner, à la fin du cas clinique, 12 experts auraient accepté l'IMG et 18 auraient refusé. La proportion de concordance pour l'IMG était donc de 15% et la proportion de concordance contre l'IMG de 35%. Avec la méthode de Chamberlain⁸³ ou Grant,⁸⁴ ces proportions auraient été respectivement de 23 et 41%. La somme des pourcentages de concordance pour, contre et

de discordance ne fait d'ailleurs pas 100% dans les méthodes décrites par Chamberlain et Grant, ce qui rend l'interprétation des résultats plus difficile.

4.3 Discussion des résultats de notre étude par rapport aux taux d'IMG observés en réalité pour anomalies de gonosomes

La position des experts dans cette étude semble différente de la réalité, où environ 78% d'IMG ont lieu en cas de diagnostic de syndrome de Turner et 40% en cas de diagnostic de syndrome de Klinefelter selon le registre les malformations de Paris.⁸⁸ Dans cette étude il y avait respectivement 72% et 26% de pourcentage de concordance pour l'IMG à la fin des cas cliniques ce qui correspondait à un taux d'acceptation de l'IMG de 48% et 14% respectivement pour les syndromes de Turner et Klinefelter – cf figure 16. Le registre européen EUROCAT a enregistré respectivement 41%, 28% et 31% d'IMG pour syndrome de Klinefelter, 47,XYY et 47,XXX entre 2000 et 2005 dans les pays participants⁶⁹ versus 14%, 10% et 29% de taux d'acceptation de l'IMG pour ces pathologies dans notre étude (et seulement 1% auraient accepté l'IMG pour un 47,XXX sans contexte psychiatrique associé).



Plusieurs explications au décalage des résultats de notre étude avec la pratique sont possibles. Tout d'abord, notre étude est différente de la réalité sur le terrain. En pratique, face à un couple, les experts qui ont répondu défavorablement à une demande d'IMG dans cette étude, peuvent finalement l'accepter dans le contexte spécifique d'un couple. Il peut aussi y avoir d'autres éléments qui apparaissent dans le suivi – notamment des signes échographiques qui ne sont pas retrouvés dans nos cas cliniques. Ceux-ci peuvent ainsi contribuer à l'acceptation d'une IMG, en particulier s'ils grèvent le pronostic. Les soignants ayant rencontré les parents vont par ailleurs avoir une sensibilité particulière à la demande du couple. Leur position sera influencée par le contexte singulier du couple, alors que la position des autres membres du CPDPN est plus neutre et ces derniers discuteront l'indication de l'IMG sur une base plus théorique.

En outre, en comparant les taux de concordance pour, contre et de discordance par rapport aux taux rapportés d'IMG, nous pouvons constater qu'en cumulant les taux de concordance pour et de discordance on retrouve des taux très comparables à ceux réellement observés d'IMG rapportés par les registres – cf figure 16. Au sein des CPDPN, lors de la prise de décision, un certain nombre d'individus sont donc possiblement mis en difficulté par la demande des couples voire en désaccord. Il est aussi possible que certains individus, en désaccord avec la demande soient influencés par une personne plus persuasive du groupe.

Ainsi, les IMG pour anomalies des gonosomes, sont probablement – comme, de nombreuses pathologies en médecine fœtale parfois acceptées à l'unanimité ou quasi-unanimité, et parfois par seulement certains membres du CPDPN. Ceux-ci sont en désaccord avec d'autres, mais suffisants en nombre pour donner une réponse favorable à la demande du couple. L'article L.2213-1 du CSP stipule en effet que « l'interruption volontaire d'une grossesse peut, à toute époque, être pratiquée si deux médecins membres d'une équipe pluridisciplinaire attestent, après que cette équipe a rendu son avis consultatif [...] qu'il existe une forte probabilité que l'enfant à naître soit atteint d'une affection d'une particulière gravité reconnue comme incurable au moment du diagnostic. »

Les médecins exerçant au sein de CPDPN doivent à la patiente une information « claire, loyale et appropriée, en particulier sur le diagnostic évoqué et le pronostic fœtal ».⁷¹ Le

diagnostic prénatal « s'entend de l'ensemble des moyens médicaux mis en œuvre au cours de la grossesse pour détecter in utero chez l'embryon ou le fœtus une affection d'une particulière gravité » (art. L. 2131-1 du CSP). Lorsqu'il y a « une « forte probabilité que l'enfant à naître soit atteint d'une affection d'une particulière gravité réputée comme incurable au moment du diagnostic » (art. L.2231-1 du CSP), les CPDPN ont la charge de l'attester. ⁷¹ Or, il n'existe pas de liste exhaustive des pathologies qui rentrent dans cette définition. L'interprétation de la loi peut donc être entendue différemment selon les pathologies en fonction de la perception individuelle de leur gravité. Il suffit en outre que l'incurabilité et la gravité soient reconnues par deux spécialistes membres du CPDPN (si possible un obstétricien et un spécialiste de l'affection dont est atteint le fœtus) pour que l'IMG puisse avoir lieu. ⁷¹ Ainsi, une décision unanime de tous les membres du CPDPN n'est pas requise. Il est donc possible que certains médecins, même experts soient en désaccord avec la décision finale du CPDPN. La structure des CPDPN est ainsi conçue pour garantir la meilleure adéquation possible entre les demandes des couples et la loi, en substituant une décision collégiale à l'interprétation et la perception individuelle.

4.4 Perspectives de recherche

Notre étude est une étude de pratiques sur des cas cliniques fictifs et ne peut donc refléter parfaitement la réalité sur le terrain. Une étude prospective en situation concrète serait intéressante pour évaluer la réalité des pratiques. Nous n'avons pu analyser dans notre étude quels facteurs ont contribué aux décisions individuelles d'accepter ou refuser une IMG. Il serait intéressant de recueillir cette donnée en prospectif afin de savoir si ce sont des données liées à la patiente, au couple ou à la pathologie qui participent le plus à la décision.

Le modèle multiniveaux n'a pas permis de mettre en évidence une différence significative entre les différentes spécialités. Toutefois, nous n'avons interrogé que 30 experts (dont 27 ont répondu) dans 10 CPDPN. Notre étude manque donc peut être de puissance. L'intervalle de confiance très large de la variance des experts témoigne aussi de ce manque de puissance. Des études à plus grande échelle pourraient être susceptibles de préciser cet

aspect. En effet, sur les représentations graphiques, nous avons l'impression que les pédiatres sont plus réticents à l'IMG par rapport aux gynécologues-obstétriciens.

Le modèle multiniveau a par contre mis en évidence une différence significative de l'anomalie chromosomique considérée excepté pour le caryotype 47,XXX. L'absence de différence significative du caryotype 47,XXX par rapport au syndrome de Turner est retrouvé alors que l'on a considéré tous les cas cliniques confondus. Toutefois, dans le cas numéro 8, les experts qui ont accepté l'IMG ont invoqué le motif de la détresse psychologique de la patiente et non le syndrome. Il est probable qu'en excluant le cas numéro 8 de l'étude, nous aurions retrouvé une différence significative d'un caryotype 47,XXX par rapport à un syndrome de Turner (avec une probabilité moindre d'accepter l'IMG en cas de caryotype 47,XXX). Ce résultat n'était cependant pas calculable dans notre étude car tous les experts (soit 100%) ont refusé l'IMG pour un caryotype 47,XXX dans le cas 6. Le calcul de l'OR et de l'intervalle de confiance est donc impossible car nécessiterait une division par 0 ($1/((100 - 100)*100)$ intervenant dans le calcul de la variance). Des études plus larges avec plus de cas, ou des études prospectives pourraient permettre une évaluation plus précise de cette relation.

4.5 Place de la différence et du handicap dans la société. Situation des couples demandant une IMG pour anomalie des gonosomes

Notre étude semble mettre en évidence un décalage entre la perception de la notion de gravité par les couples et par les médecins ou autres membres de CPDPN. Pour le corps médical, la gravité est en majeure partie liée à la présence ou non de handicap mental ou moteur cérébral. Pour les couples, la petite taille – en cas de syndrome de Turner, l'infertilité – dans tous les cas sauf le 47,XXX sont parfois des arguments suffisants pour les amener à demander une IMG. Pour exemple, dans l'un des cas réels à partir desquels nos cas ont été construits, une patiente a formulé et réitéré sa demande d'IMG au vu de l'infertilité probable en cas de syndrome de Klinefelter. Devant le refus du CPDPN sollicité d'accéder à

sa demande d'IMG, cette patiente a finalement fait une IVG aux Pays-Bas. Il lui semblait inconcevable d'élever un enfant avec la crainte qu'une fertilité spontanée soit impossible. La petite taille est aussi un argument valable aux yeux de certains couples, car dans notre société, la différence peut être si difficile à vivre qu'elle pourrait être considérée comme un handicap, responsable d'un désavantage social ou restriction de participation.

Malgré le motif invoqué par les patientes, il est difficile d'évaluer précisément la motivation des couples demandant une IMG, en particulier pour une anomalie des gonosomes (et impossible dans cette étude). Avec la multiplication des examens de dépistages, les femmes et leur fœtus vivent un stress permanent. Selon Myriam Szejer, certaines femmes le vivent comme « la nécessité de prouver en permanence qu'elles sont capables de fabriquer un « bon » bébé ». ⁷⁹ L'annonce d'une pathologie fœtale implique alors le deuil de l'enfant « parfait » désiré. ⁷⁵ Suite à l'annonce d'une pathologie incurable, les réactions psychologiques des couples se rapprochent de celles suivant l'annonce d'une maladie grave : colère, déni, culpabilité, chagrin, déception. ⁷⁶ Les premiers mots employés lors de l'annonce du diagnostic ont un impact psychologique très fort sur la suite de la grossesse et le processus d'adaptation et d'acceptation de l'anomalie annoncée. ⁷⁶⁻⁷⁸ La demande d'IMG témoigne indéniablement d'une détresse profonde face à l'annonce d'un caryotype différent de la normale et la perte de l'espoir que le bébé attendu soit « idéal » ou « parfait » comme l'auraient souhaité le couple et comme la société les poussent à l'espérer. ⁷⁵ Myriam Szejer résume ainsi la pression actuelle de la société à attendre un enfant « idéal » dans son livre *Si les bébés pouvaient parler...* : « Nous sommes actuellement dans une exigence de perfection que nous devons interroger. Afin de nous sentir des parents parfaits, nous attendons nos enfants avec toutes les compétences et les possibilités maximales d'exploitation de ces dernières. Ils doivent être conformes à la naissance et prêts à assumer ce qu'on attend des enfants conformes [...] Le fœtus a toutes les compétences de l'être humain, ce qui ne signifie pas qu'il les transforme déjà en performances ». ⁷⁹

La demande d'IMG traduit probablement aussi une peur de la différence et en particulier du handicap. Les avancés dans le domaine anténatal font parfois croire aux couples que le handicap est à présent évitable grâce aux tests de dépistage et de diagnostic prénatal. Ainsi, même lorsque le risque de handicap est très faible, les couples ne tolèrent plus que ce risque

soit non maîtrisable. Cette peur de la différence puise probablement ses explications dans la manière dont le handicap est accepté ou rejeté dans notre société. On remarque effectivement des attitudes différentes face à l'annonce d'un diagnostic grave qui dépendent à la fois de la pathologie, du contexte psychologique actuel du couple mais aussi de son environnement social, familial et religieux.⁷⁶ Certaines sociétés traditionnelles – comme le peuple kanak en Nouvelle Calédonie, intègrent le concept du handicap dans un contexte plus général. Le handicap y est vécu comme la traduction du malheur ou d'une punition collective ou individuelle, la personne étant en lien avec l'ensemble de ses ancêtres et donc elle-même non responsable de son état. Le handicap appelle ainsi non pas à son exclusion, mais sa prise en charge en vue d'expier la faute commise par un ancêtre ou la société.⁸⁹ Le handicap y est mieux accepté, mais la place des personnes handicapées non forcément résolue. Dans des sociétés plus modernes, l'origine du handicap a en général une cause médicale organique connue. Toutefois, l'intégration des personnes handicapées dans la société est parfois tout aussi chaotique. Les personnes handicapées sont souvent stigmatisées et rejetées. Selon Myriam Szejer, les parents qui font le choix de poursuivre une grossesse avec un fœtus porteur d'une pathologie grave sont eux aussi fréquemment critiqués, « d'emblée soupçonnés d'avoir été mal conseillés, ou d'être intégristes. Ceux qui décident d'accueillir cet enfant et de s'y adapter, avec les difficultés que cela suppose, répandent en fait beaucoup de culpabilité dans notre société proprement sélective. »⁷⁹ Plusieurs théories ont été décrites pour expliquer le rejet du handicap et cet échec d'intégration des personnes handicapées dans notre société moderne:

- Théorie du stigmate d'Erwing Goffman : l'infirmité y est conçue comme un marquage – parmi d'autres – du corps et/ou de l'esprit et « confère à son porteur une identité sociale virtuelle encombrante et mortifère dont une des conséquences est l'évitement du stigmatisé par la communauté »⁹⁰
- Théorie de l'outsider d'Elias N. et Scotson J.L. : les infirmes sont appréhendés par un groupe établi comme « intrus, bizarres, en perpétuel flagrant délit de non-conformité, ils menacent le groupe dans l'idée qu'il se fait de son identité »⁹¹

- Théorie de l'oppression d'Olivier M. : « l'échec de l'intégration est prémédité et organisé, car l'infirmité est vue comme une menace, un grain de sable susceptible de coincer les rouages sociaux où le travail et la performance sont les vertus cardinales survalorisées. L'infirmité en soi n'existe pas, elle est relative aux conditions de sa production dans une société et une culture environnante créatrice d'obstacles en tous genres pour se protéger et se maintenir », d'où l'oppression ⁹²
- Théorie de la liminalité de Robert F. Murphy : « les handicapés à long terme ne sont ni malades ni en bonne santé, ni morts ni pleinement vivants, ni en dehors de la société ni tout à fait à l'intérieur » ⁹³ Plus loin, Robert F. Murphy décrit l'infirmité comme « une métaphore de la mort et un commentaire sur la vie » ⁹³ Cette théorie est reprise par Charles Gardou : « la personnes handicapée fait peur parce qu'elle nous renvoie de nous l'image de ce à quoi nous ne voulons pas nous affronter, ce que nous vivons comme l'anormal, le malheureux ». ⁹⁴
- Figure de l'étrangeté de Korff-Sausse S. : le sujet handicapé « met à nu nos propres imperfections et reflète une image dans laquelle nous n'avons pas envie de nous reconnaître ». « Le handicap est une des figures possibles de l'étrangeté et l'étrangeté une des figures possibles du traumatisme. En ce sens, il nous oblige à formuler ce qui fait effroi, la rencontre avec l'étrangeté qui bouleverse les repères identificatoires du sujet qui y est confronté, qu'il soit enfant, parent, psychanalyste» ⁹⁵
- La théorie culturaliste de Lane H. est plus positive : les personnes handicapées se constituent en groupes culturels avec leurs traits singuliers, à partir de conditions de vie, d'une histoire, etc. Par exemple, « la surdité n'est pas une limite, mais une caractéristique biologique qui a donné lieu au développement d'une culture particulière » ⁹⁶

Il découle de ces théories plusieurs modèles conceptuels du handicap ⁹⁷ :

- un modèle médical et une approche individuelle – le handicap est perçu comme un attribut de la personne, conséquence d'une maladie, qui nécessite un traitement.
- Un modèle social : le handicap n'est pas un attribut de la personne mais perçu surtout comme un problème créé par la société.

Certains pays, par exemple la Belgique, l'Allemagne ou les pays scandinaves ont évolué vers une vision moins pessimiste du handicap, et réussissent efficacement à intégrer les personnes handicapées dans la société, ainsi qu'à les autonomiser suffisamment. Ils reconnaissent ainsi le « droit de toute personne, fût-elle handicapée, à l'éducation et à l'instruction ». ⁸⁹ Le discours du président de la République Allemand, Richard von Weizsäcker en 1993 à Bonn illustre parfaitement le concept d'intégration : « Il est normal d'être différent. Il n'y a pas de norme pour *être humain*. Certaines personnes sont aveugles ou sourdes, d'autres ont des difficultés d'apprentissage, un handicap mental ou physique – mais il y a aussi des personnes qui n'ont aucun sens de l'humour, des éternels pessimistes, des hommes et des femmes asociaux ou violents. Concevoir le handicap comme une simple différence doit être notre but à tous. » L'article 3 de la Constitution de la République Allemande a été complété par les mots suivants : « Nul ne peut être défavorisé en raison de son handicap ». Les Politiques allemands ont ainsi développé depuis les années 2000 un système scolaire commun à tous, en favorisant la scolarisation des enfants handicapés en « milieu ordinaire » avec des « besoins de soutien pédagogique ». La politique sociale allemande est aussi très engagée en faveur des personnes handicapées avec un objectif de développer leurs compétences et renforcer leurs droits individuels comme le détermine le Code Social allemand : « Les personnes handicapées [...] doivent [...] avoir le droit à l'aide qui leur est nécessaire pour développer leur autodétermination et leur participation à la vie sociale à droits égaux ».

La France semble avoir une situation intermédiaire. « Le handicap n'a cessé de susciter, en France [...] des représentations ambivalentes, qui vont de l'hospitalité à la mise à l'écart. » ⁸⁹ La catholicisme social au XIX^{ème} siècle a permis de donner une impulsion aux actions caritatives, pour lesquelles la mobilisation sous forme d'associations est possible légalement depuis la loi de 1901. De nombreuses structures dédiées aux personnes en situation de

handicap sont encore gérées ou issues d'initiatives caritatives privées. Au début du XXème siècle, la laïcisation a transformé les « infirmes » en « handicapés », ayant droit à une « assurance sociale », mais les réseaux d'intégration, de protection de proximité n'ont pas été développés dans le même temps. Dans le contexte du passage de l'assistance à l'assurance des personnes handicapées, la France entendait « corriger les situations d'inadaptation sociale ». ⁹⁸ « L'assistance se conçoit ainsi [à cette époque] comme une réparation des défauts du système de protection visant à rétablir l'égalité entre citoyens d'une nation qui se veut solidaire » ; « l'intégration devient un impératif du progrès social ».

⁸⁹ En 1967, le rapport de François Bloch-Lainé ⁹⁹ ouvre la voie aux lois organisatrices du secteur de l'action sociale : la loi d'orientation en faveur des personnes handicapées et la loi relative aux institutions sociales et médico-sociales. Actuellement, malgré le droit à la scolarisation, à la formation professionnelle et à l'emploi reconnu aux personnes en situation de handicap, de nombreux obstacles existent encore. Il existe des tentatives d'intégrations tels les Instituts Médico-psychologiques, des emplois protégés, des appartements thérapeutiques, mais en nombre encore insuffisants, avec une continuité des soins parfois interrompue à certains âges, de grandes difficultés d'accueil en particulier des tous petits et des personnes insuffisamment autonomes pour des appartements thérapeutiques. La loi de 2005 « pour l'égalité des droits et des chances, la participation et la citoyenneté des personnes handicapées » a pour objectif de rectifier les inégalités dont sont victimes les personnes handicapées, mais son application pratique n'est pas encore parfaitement aboutie.

Les droits des personnes handicapées reconnues par la Convention des Nations Unies approuvée par tous les pays membres et relayées par les actions politiques locales appellent à reconsidérer la place des personnes handicapées dans notre société et ainsi à reconsidérer et accepter la différence. Après des siècles d'exclusion du handicap, le processus psychologique collectif pour l'accepter et l'intégrer est voué à prendre du temps.

Le recueil de témoignages de parents d'enfants handicapés dans le livre de Charles Gardou⁹⁴ est une belle illustration comment la perception de la différence peut être vécue positivement au travers l'histoire individuelle. Aucun parent n'aurait choisi que son enfant soit handicapé, mais tous vivent ou ont vécu avec leur enfant une histoire particulièrement

humaine, tous ont trouvé les moyens de le comprendre et communiquer avec lui. Tous ont trouvé la force de se battre pour son intégration dans la société. Le handicap de leur enfant leur a fait découvrir à la fois les difficultés de socialisation, de mode de garde, de partage des responsabilités du suivi entre parents et soignants, mais aussi les joies de trouver rencontrer des gens qui les ont aidé à trouver « un autre regard », les moyens de faire progresser leur enfant, lui faire acquérir une certaine autonomie, le voir profiter d'activité ludique comme d'autres enfants ou adultes non handicapés. Leur parcours leur a tous donné envie non seulement de faire partie d'associations, mais aussi d'en créer ou d'en diriger et mener des actions en faveur du handicap et de l'intégration des personnes vivant avec une particularité ou une différence dans la vie quotidienne. Ce livre amène en outre à reconsidérer l'intelligence comme *primum movens* dans la société, et découvrir que l'intelligence ne rend pas forcément heureux – Janine Chanteur le résume ainsi parlant de sa fille : « Tant que nous avons vécu notre fille comme une amputée de l'intelligence, comme la victime d'une monstrueuse injustice par rapport à ceux que l'on appelle les enfants et les gens *normaux*, non seulement nous ne l'avons pas reconnue dans sa vérité à elle, mais à notre insu, nous l'avons empêchée de se reconnaître elle-même à la façon qui lui était propre, et d'épanouir tout ce que la plus blessée des personnes handicapées porte en elle de possibilités ». ⁹⁴ Le livre amène le lecteur à découvrir que le fait d'être utile à la société n'est pas indispensable pour en faire pleinement partie.

4.6 Vers une organisation du circuit de rendu du caryotype. Rôle des CPDPN dans la gestion de l'annonce d'une anomalie des gonosomes

Dans le cas des anomalies des gonosomes, il paraît important de rappeler aux couples le faible risque de déficit intellectuel, l'absence de troubles du développement moteur et le faible champ des limitations avant de les laisser évoquer l'IMG. Le caryotype différent du caryotype habituel ne doit pas transformer les couples et la vision qu'ils ont et auront de leur enfant. Dans ce but, il est indispensable d'optimiser le circuit du rendu du caryotype dans chaque CPDPN. L'objectif d'un circuit de rendu standardisé et sécurisé est d'éviter les

premiers mots blessants ou péjoratifs, et informer les couples le mieux possible sur le pronostic dès la première consultation d'annonce d'anomalie des gonosomes. À cet effet, il est donc important que les laboratoires de cytogénétique ne rendent pas de résultat comportant une anomalie des gonosomes directement (par courrier/fax/mail ou téléphone) au préleveur qui peut être un médecin de ville travaillant isolément. En cas de découverte d'une anomalie des gonosomes, une consultation d'annonce pluridisciplinaire devrait d'emblée être organisée afin d'éviter des circonstances de rendu oral voire par téléphone délétères pour la suite de l'histoire de la grossesse, du couple et de l'enfant. La situation idéale est celle d'une annonce en présence d'un obstétricien, un cytogénéticien et un endocrinologue pédiatre. Ces personnes sont probablement les plus à même de répondre aux questions des couples sur le pronostic fonctionnel, intellectuel, de fertilité et les informer sur la lourdeur du suivi médical prévisible. Une telle organisation semble remplir au mieux le rôle des CPDPN tel qu'il a été défini par l'agence de la biomédecine ⁷¹ : les CPDPN doivent aux patients une « information claire, loyale et appropriée à toutes les étapes de la prise en charge, en particulier sur le diagnostic évoqué et le pronostic fœtal ». « La pathologie diagnostiquée [doit être] expliquée avec soin ainsi que son retentissement potentiel et le pronostic probable. En cas de poursuite de la grossesse, une information sur l'évolution de celle-ci et sur l'état de santé et l'évolution attendue du ou des nouveau-né(s) [doit être] délivrée. » « Chaque fois que cela est possible, un document écrit doit être fourni à la femme comme support de cette information ».

Pour éviter les écueils, il est aussi indispensable de délivrer systématiquement une information claire, loyale et appropriée aux couples avant de pratiquer un geste invasif quelque soit son indication. Il est important d'insister que le résultat rendu sera un caryotype complet et non pas centré uniquement sur l'anomalie recherchée (par exemple la trisomie 21). La découverte fortuite d'une autre anomalie chromosomique est donc toujours possible qu'elle concerne les gonosomes ou les autosomes. Il est essentiel d'informer les couples que certaines anomalies retrouvées fortuitement ne sont pas toujours associées à des pronostics péjoratifs.

Outre la transparence de l'information due aux couples, l'agence de la biomédecine souligne aussi le principe fondamental à respecter en matière de diagnostic prénatal qui est

l'autonomie de la patiente.⁷¹ Ce principe est représenté d'une part par la possibilité qui est donnée aux patientes de formuler une demande d'IMG lorsqu'une anomalie fœtale est dépistée et d'autre part par la possibilité de demander à transférer son dossier dans un autre CPDPN lorsqu'une femme considère que « l'avis ou l'orientation du CPDPN ne prend pas en compte tous les éléments qu'elle a apportés ». ⁷¹ La question d'accepter ou de refuser une IMG pour une anomalie des gonosomes repose le problème de l'autonomie des patientes. Une anomalie du caryotype est forcément incurable. Donc seul de caractère de gravité peut être discuté dans la décision d'une IMG. Or, est-ce vraiment respecter l'autonomie des patientes, que de refuser une IMG alors que l'une des conditions de la définition est remplie ? Dans le cas contraire, est-ce éthique d'accepter de dépister ce type d'anomalie chez un fœtus ? – les CPDPN ayant aussi pour rôle de mettre en œuvre les moyens pour « détecter in utero chez l'embryon ou le fœtus une affection d'une particulière gravité ». ⁷¹ Si les anomalies des gonosomes ne sont pas considérées comme suffisamment graves, l'indication de leur dépistage doit être discutée.

En réalité, la plupart du temps, ce n'est pas la recherche d'une anomalie des gonosomes qui a mené à son diagnostic. Les anomalies des gonosomes sont le plus souvent découvertes de façon fortuite, dans le cadre du dépistage de la trisomie 21 par exemple (comme c'était le cas dans la majorité de nos cas cliniques). Cette situation est d'ailleurs appelée à devenir de plus en plus fréquente en raison notamment de l'avènement du diagnostic prénatal non invasif (DPNI). Les indications du DPNI sont de plus en plus larges, et de plus en plus de patientes y ont recours. Le DPNI n'étant pas encore remboursé en France, il n'existe pas encore de recommandations de bonnes pratiques pour sa réalisation. Certains centres ont défini des listes précises d'indication au DPNI, d'autres acceptent de le faire à la simple demande de la patiente sans facteurs de risque clairement identifiés. Certaines patientes confrontées au refus de DPNI dans un laboratoire n'hésitent pas à se tourner vers un laboratoire concurrent en France voire à l'étranger.

Le rôle des CPDPN est de respecter à la fois la loi et l'autonomie des couples. La gestion des demandes d'IMG pour anomalie des gonosomes reste donc une situation difficile. Elle est à gérer au cas par cas en fonction de l'histoire individuelle de chaque patiente ou couple et des particularités fœtales évaluables en échographie et en cytogénétique.

5. Conclusion

Cette étude démontre la complexité des décisions portant sur l'interruption médicale de grossesse en cas d'anomalie des gonosomes. Comme en témoignent les positions divergentes d'experts de CPDPN en Île de France, ces décisions sont toujours soumises à de nombreuses tensions éthiques.

Dans un certain nombre de cas, le positionnement des couples se fait en opposition par rapport au contexte réglementaire, en particulier lié à l'acceptation du handicap et de la différence en France. Cette étude souligne ainsi l'importance de l'organisation des CPDPN pour pouvoir répondre à des demandes d'IMG en considérant à la fois la pathologie et le cas particulier des couples, en substituant une décision collégiale à l'interprétation et la perception individuelle.

BIBLIOGRAPHIE

1. Abramsky L, Chapple J. 47,XXY (Klinefelter syndrome) and 47,XYY: estimated rates of and indication for postnatal diagnosis with implications for prenatal counselling. *Prenatal diagnosis*. 1997;17(4):363-8.
2. Nielsen J, Wohler M. Sex chromosome abnormalities found among 34,910 newborn children: results from a 13-year incidence study in Aarhus, Denmark. *Birth defects original article series*. 1990;26(4):209-23.
3. Visootsak J, Graham JM, Jr. Klinefelter syndrome and other sex chromosomal aneuploidies. *Orphanet journal of rare diseases*. 2006;1:42.
4. Cabrol S. [Turner syndrome]. *Annales d'endocrinologie*. 2007;68(1):2-9.
5. Tartaglia NR, Howell S, Sutherland A, Wilson R, Wilson L. A review of trisomy X (47,XXX). *Orphanet journal of rare diseases*. 2010;5:8.
6. Visootsak J, Ayari N, Howell S, Lazarus J, Tartaglia N. Timing of diagnosis of 47,XXY and 48,XXYY: a survey of parent experiences. *American journal of medical genetics Part A*. 2013;161A(2):268-72.
7. Visootsak J, Aylstock M, Graham JM, Jr. Klinefelter syndrome and its variants: an update and review for the primary pediatrician. *Clinical pediatrics*. 2001;40(12):639-51.
8. Farrugia MK, Sebire NJ, Achermann JC, Eisawi A, Duffy PG, Mushtaq I. Clinical and gonadal features and early surgical management of 45,X/46,XY and 45,X/47,XXY chromosomal mosaicism presenting with genital anomalies. *Journal of pediatric urology*. 2013;9(2):139-44.
9. Imai A, Horibe S, Fuseya T, Takagi H, Takagi A, Tamaya T. Detection of SRY in 45,X/47,XXY mosaicism leading to phenotypic female. *Clinical genetics*. 1997;51(2):124-6.
10. Pettenati MJ, Wheeler M, Bartlett DJ, Subrt I, Rao N, Kroovand RL, Burton BK, Kahler S, Park HK, Cospier P, et al. 45,X/47,XXY mosaicism: clinical discrepancy between prenatally and postnatally diagnosed cases. *American journal of medical genetics*. 1991;39(1):42-7.

11. Cabrol S, Saab C, Gourmelen M, Raux-Demay MC, Le Bouc Y. [Turner syndrome: spontaneous growth of stature, weight increase and accelerated bone maturation]. *Archives de pediatrie : organe officiel de la Societe francaise de pediatrie*. 1996;3(4):313-8.
12. Ranke MB, Pfluger H, Rosendahl W, Stubbe P, Enders H, Bierich JR, Majewski F. Turner syndrome: spontaneous growth in 150 cases and review of the literature. *European journal of pediatrics*. 1983;141(2):81-8.
13. Linglart A, Cabrol S, Berlier P, Stuckens C, Wagner K, de Kerdanet M, Limoni C, Carel JC, Chaussain JL, French Collaborative Young Turner Study G. Growth hormone treatment before the age of 4 years prevents short stature in young girls with Turner syndrome. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 2011;164(6):891-7.
14. Price DA, Ranke MB. Growth hormone in Turner syndrome. *Archives of disease in childhood*. 2001;84(6):525.
15. Ranke MB. Why Treat girls with Turner Syndrome with Growth Hormone? *Growth and Beyond. Pediatric endocrinology reviews : PER*. 2015;12(4):356-65.
16. Ross J, Lee PA, Gut R, Germak J. Impact of age and duration of growth hormone therapy in children with Turner syndrome. *Hormone research in paediatrics*. 2011;76(6):392-9.
17. Donadille B, Rousseau A, Zenaty D, Cabrol S, Courtillot C, Samara-Boustani D, Salenave S, Monnier-Cholley L, Meuleman C, Jondeau G, Iserin L, Duranteau L, Cabanes L, Bourcigaux N, Bonnet D, Bouchard P, Chanson P, Polak M, Touraine P, Lebouc Y, Carel JC, Leger J, Christin-Maitre S. Cardiovascular findings and management in Turner syndrome: insights from a French cohort. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 2012;167(4):517-22.
18. El-Mansoury M, Barrenas ML, Bryman I, Hanson C, Larsson C, Wilhelmsen L, Landin-Wilhelmsen K. Chromosomal mosaicism mitigates stigmata and cardiovascular risk factors in Turner syndrome. *Clinical endocrinology*. 2007;66(5):744-51.
19. Ranke MB, Saenger P. Turner's syndrome. *Lancet*. 2001;358(9278):309-14.
20. El-Mansoury M, Bryman I, Berntorp K, Hanson C, Wilhelmsen L, Landin-Wilhelmsen K. Hypothyroidism is common in turner syndrome: results of a five-year follow-up. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2005;90(4):2131-5.

21. Elsheikh M, Wass JA, Conway GS. Autoimmune thyroid syndrome in women with Turner's syndrome--the association with karyotype. *Clinical endocrinology*. 2001;55(2):223-6.
22. Saenger P, Wikland KA, Conway GS, Davenport M, Gravholt CH, Hintz R, Hovatta O, Hultcrantz M, Landin-Wilhelmsen K, Lin A, Lippe B, Pasquino AM, Ranke MB, Rosenfeld R, Silberbach M, Fifth International Symposium on Turner S. Recommendations for the diagnosis and management of Turner syndrome. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2001;86(7):3061-9.
23. Bakalov VK, Gutin L, Cheng CM, Zhou J, Sheth P, Shah K, Arepalli S, Vanderhoof V, Nelson LM, Bondy CA. Autoimmune disorders in women with turner syndrome and women with karyotypically normal primary ovarian insufficiency. *Journal of autoimmunity*. 2012;38(4):315-21.
24. Snoeks L, Weber CR, Wasland K, Turner JR, Vainder C, Qi W, Savkovic SD. Tumor suppressor FOXO3 participates in the regulation of intestinal inflammation. *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology*. 2009;89(9):1053-62.
25. Landin-Wilhelmsen K, Bryman I, Windh M, Wilhelmsen L. Osteoporosis and fractures in Turner syndrome-importance of growth promoting and oestrogen therapy. *Clinical endocrinology*. 1999;51(4):497-502.
26. Mikosch P, Gallowitsch HJ, Kresnik E, Lind P. [Osteoporosis in Turner syndrome with chromosomal mosaicism (45,XO/46,XY). A case report]. *Wiener medizinische Wochenschrift*. 2000;150(12):262-5.
27. Rubin K. Turner syndrome and osteoporosis: mechanisms and prognosis. *Pediatrics*. 1998;102(2 Pt 3):481-5.
28. Brun JL, Gangbo F, Wen ZQ, Galant K, Taine L, Maugey-Laulom B, Roux D, Mangione R, Horovitz J, Saura R. Prenatal diagnosis and management of sex chromosome aneuploidy: a report on 98 cases. *Prenatal diagnosis*. 2004;24(3):213-8.
29. Christian SM, Koehn D, Pillay R, MacDougall A, Wilson RD. Parental decisions following prenatal diagnosis of sex chromosome aneuploidy: a trend over time. *Prenatal diagnosis*. 2000;20(1):37-40.
30. Kosho T, Muroya K, Nagai T, Fujimoto M, Yokoya S, Sakamoto H, Hirano T, Terasaki H, Ohashi H, Nishimura G, Sato S, Matsuo N, Ogata T. Skeletal features and growth patterns in 14 patients with

haploinsufficiency of SHOX: implications for the development of Turner syndrome. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1999;84(12):4613-21.

31. Tauber M, Lounis N, Coulet J, Baunin C, Cahuzac JP, Rochiccioli P. Wrist anomalies in Turner syndrome compared with Leri-Weill dyschondrosteosis: a new feature in Turner syndrome. *European journal of pediatrics*. 2004;163(8):475-81.

32. Bruandet M, Molko N, Cohen L, Dehaene S. A cognitive characterization of dyscalculia in Turner syndrome. *Neuropsychologia*. 2004;42(3):288-98.

33. Collaer ML, Geffner ME, Kaufman FR, Buckingham B, Hines M. Cognitive and behavioral characteristics of turner syndrome: exploring a role for ovarian hormones in female sexual differentiation. *Hormones and behavior*. 2002;41(2):139-55.

34. Ross JL, Stefanatos GA, Kushner H, Zinn A, Bondy C, Roeltgen D. Persistent cognitive deficits in adult women with Turner syndrome. *Neurology*. 2002;58(2):218-25.

35. Ankarberg-Lindgren C, Elfving M, Wikland KA, Norjavaara E. Nocturnal application of transdermal estradiol patches produces levels of estradiol that mimic those seen at the onset of spontaneous puberty in girls. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2001;86(7):3039-44.

36. Bannink EM, Raat H, Mulder PG, de Muinck Keizer-Schrama SM. Quality of life after growth hormone therapy and induced puberty in women with Turner syndrome. *The Journal of pediatrics*. 2006;148(1):95-101.

37. Bannink EM, van Sassen C, van Buuren S, de Jong FH, Lequin M, Mulder PG, de Muinck Keizer-Schrama SM. Puberty induction in Turner syndrome: results of oestrogen treatment on development of secondary sexual characteristics, uterine dimensions and serum hormone levels. *Clinical endocrinology*. 2009;70(2):265-73.

38. Piippo S, Lenko H, Kainulainen P, Sipila I. Use of percutaneous estrogen gel for induction of puberty in girls with Turner syndrome. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2004;89(7):3241-7.

39. *RPC Syndrome de Turner et Grossesse*. CNGOF. Collège National des Gynécologues-Obstétriciens Français, Avril 2009.

40. HAS. PNDIS - ALD 31 - "Syndrome de Turner". Service affections de longue durée et accords conventionnels. janvier 2008.
41. Hook EB, Hamerton JL. The frequency of chromosome in consecutive newborn studies - differences between studies - results by sex and phenotypic involvement. Porter IH, Hook EB, editors: National Academies Press; 1977.
42. Nanko S. Personality traits of 47,XYY and 47,XXY males found among juvenile delinquents. *Folia psychiatric et neurologica japonica*. 1979;33(1):29-34.
43. Owen DR. The 47,XYY male: a review. *Psychological bulletin*. 1972;78(3):209-33.
44. Bojesen A, Juul S, Gravholt CH. Prenatal and postnatal prevalence of Klinefelter syndrome: a national registry study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2003;88(2):622-6.
45. Morris JK, Alberman E, Scott C, Jacobs P. Is the prevalence of Klinefelter syndrome increasing? *European journal of human genetics : EJHG*. 2008;16(2):163-70.
46. Tartaglia N, Cordeiro L, Howell S, Wilson R, Janusz J. The spectrum of the behavioral phenotype in boys and adolescents 47,XXY (Klinefelter syndrome). *Pediatric endocrinology reviews : PER*. 2010;8 Suppl 1:151-9.
47. Stochholm K, Juul S, Gravholt CH. Diagnosis and mortality in 47,XYY persons: a registry study. *Orphanet journal of rare diseases*. 2010;5:15.
48. Bojesen A, Gravholt CH. Morbidity and mortality in Klinefelter syndrome (47,XXY). *Acta paediatrica*. 2011;100(6):807-13.
49. Gravholt CH, Jensen AS, Host C, Bojesen A. Body composition, metabolic syndrome and type 2 diabetes in Klinefelter syndrome. *Acta paediatrica*. 2011;100(6):871-7.
50. Host C, Skakkebaek A, Groth KA, Bojesen A. The role of hypogonadism in Klinefelter syndrome. *Asian journal of andrology*. 2014;16(2):185-91.
51. Bojesen A, Birkebaek N, Kristensen K, Heickendorff L, Mosekilde L, Christiansen JS, Gravholt CH. Bone mineral density in Klinefelter syndrome is reduced and primarily determined by muscle strength and resorptive markers, but not directly by testosterone. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2011;22(5):1441-50.

52. Hasle H, Mellempgaard A, Nielsen J, Hansen J. Cancer incidence in men with Klinefelter syndrome. *British journal of cancer*. 1995;71(2):416-20.
53. Humphreys M, Lavery P, Morris C, Nevin N. Klinefelter syndrome and non-Hodgkin lymphoma. *Cancer genetics and cytogenetics*. 1997;97(2):111-3.
54. Aksglaede L, Juul A. Testicular function and fertility in men with Klinefelter syndrome: a review. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 2013;168(4):R67-76.
55. Cabrol S, Ross JL, Fennoy I, Bouvattier C, Roger M, Lahlou N. Assessment of Leydig and Sertoli cell functions in infants with nonmosaic Klinefelter syndrome: insulin-like peptide 3 levels are normal and positively correlated with LH levels. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2011;96(4):E746-53.
56. Glander HJ. [Infertility in the Klinefelter syndrome]. *MMW Fortschritte der Medizin*. 2005;147(45):39-41.
57. Kliesch S, Zitzmann M, Behre HM. [Fertility in patients with Klinefelter syndrome (47,XXY)]. *Der Urologe Ausg A*. 2011;50(1):26-32.
58. Lejeune H, Brosse A, Groupe F, Plotton I. [Fertility in Klinefelter syndrome]. *Presse medicale*. 2014;43(2):162-70.
59. Denschlag D, Tempfer C, Kunze M, Wolff G, Keck C. Assisted reproductive techniques in patients with Klinefelter syndrome: a critical review. *Fertility and sterility*. 2004;82(4):775-9.
60. Linden MG, Bender BG, Harmon RJ, Mrazek DA, Robinson A. 47,XXX: what is the prognosis? *Pediatrics*. 1988;82(4):619-30.
61. Ratcliffe S. Long-term outcome in children of sex chromosome abnormalities. *Archives of disease in childhood*. 1999;80(2):192-5.
62. Rovet J, Netley C, Bailey J, Keenan M, Stewart D. Intelligence and achievement in children with extra X aneuploidy: a longitudinal perspective. *American journal of medical genetics*. 1995;60(5):356-63.
63. Liebezeit BU, Rohrer TR, Singer H, Doerr HG. Tall stature as presenting symptom in a girl with triple X syndrome. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism : JPEM*. 2003;16(2):233-5.

64. Ratcliffe SG, Pan H, McKie M. The growth of XXX females: population-based studies. *Annals of human biology*. 1994;21(1):57-66.
65. Grosso S, Farnetani MA, Di Bartolo RM, Berardi R, Pucci L, Mostardini R, Anichini C, Bartalini G, Galimberti D, Morgese G, Balestri P. Electroencephalographic and epileptic patterns in X chromosome anomalies. *Journal of clinical neurophysiology : official publication of the American Electroencephalographic Society*. 2004;21(4):249-53.
66. Lin HJ, Ndiforchu F, Patell S. Exstrophy of the cloaca in a 47,XXX child: review of genitourinary malformations in triple-X patients. *American journal of medical genetics*. 1993;45(6):761-3.
67. Goswami R, Goswami D, Kabra M, Gupta N, Dubey S, Dadhwal V. Prevalence of the triple X syndrome in phenotypically normal women with premature ovarian failure and its association with autoimmune thyroid disorders. *Fertility and sterility*. 2003;80(4):1052-4.
68. Villanueva AL, Rebar RW. Triple-X syndrome and premature ovarian failure. *Obstetrics and gynecology*. 1983;62(3 Suppl):70s-3s.
69. Boyd PA, Loane M, Garne E, Khoshnood B, Dolk H, group Ew. Sex chromosome trisomies in Europe: prevalence, prenatal detection and outcome of pregnancy. *European journal of human genetics : EJHG*. 2011;19(2):231-4.
70. Garne E, Khoshnood B, Loane M, Boyd P, Dolk H, Group EW. Termination of pregnancy for fetal anomaly after 23 weeks of gestation: a European register-based study. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2010;117(6):660-6.
71. Recommandations Professionnelles de l'Agence de la Biomédecine pour le fonctionnement des Centres Pluridisciplinaires de Diagnostic Prénatal (CPDPN). Agence de la Biomédecine, 2012. .
72. Abortion. Legislation in Europe. IPPF. International Planned Parenthood Federation, updated january 2012. <http://www.ippfen.org>.
73. The global Burden of Disease. World Health Organization, 2004 update. http://www.who.int/topics/global_burden_of_disease/fr/.
74. World report on Disability. World Health Organization, 2011 update. http://www.who.int/disabilities/world_report/2011/en/.

75. Olshansky S, Schonfield J, Sternfeld L. Attitudes of some obstetricians toward mental retardation. *Obstetrics and gynecology*. 1962;19:133-6.
76. Allen JS, Mulhauser LC. Genetic counseling after abnormal prenatal diagnosis: facilitating coping in families who continue their pregnancies. *Journal of genetic counseling*. 1995;4(4):251-65.
77. Lalor J, Begley C. Fetal anomaly screening: what do women want to know? *Journal of advanced nursing*. 2006;55(1):11-9.
78. Lalor J, Begley CM, Galavan E. Recasting Hope: a process of adaptation following fetal anomaly diagnosis. *Social science & medicine*. 2009;68(3):462-72.
79. Szejer M. *Si les bébés pouvaient parler...* Paris: Albin Michel; 2009.
80. Zuskar DM. The psychological impact of prenatal diagnosis of fetal abnormality: strategies for investigation and intervention. *Women & health*. 1987;12(1):91-103.
81. Khoshnood B, de Vigan C, Vodovar V, Goujard J, Lhomme A, Bonnet D, Goffinet F. [Trends in antenatal diagnosis, pregnancy termination and perinatal mortality in infants with congenital heart disease: evaluation in the general population of Paris 1983-2000]. *Journal de gynécologie, obstétrique et biologie de la reproduction*. 2006;35(5 Pt 1):455-64.
82. Gruchy N, Vialard F, Decamp M, Choiset A, Rossi A, Le Meur N, Moiro H, Yardin C, Bonnet-Dupeyron MN, Lespinasse J, Herbaut-Graux M, Till M, Layet V, Leporrier N. Pregnancy outcomes in 188 French cases of prenatally diagnosed Klinefelter syndrome. *Human reproduction*. 2011;26(9):2570-5.
83. Chamberlain J, Rogers P, Price JL, Ginks S, Nathan BE, Burn I. Validity of clinical examination and mammography as screening tests for breast cancer. *Lancet*. 1975;2(7943):1026-30.
84. Grant JM. The fetal heart rate trace is normal, isn't it? Observer agreement of categorical assessments. *Lancet*. 1991;337(8735):215-8.
85. Cicchetti DV, Feinstein AR. High agreement but low kappa: II. Resolving the paradoxes. *Journal of clinical epidemiology*. 1990;43(6):551-8.
86. Feinstein AR, Cicchetti DV. High agreement but low kappa: I. The problems of two paradoxes. *Journal of clinical epidemiology*. 1990;43(6):543-9.

87. Viera AJ, Garrett JM. Understanding interobserver agreement: the kappa statistic. *Family medicine*. 2005;37(5):360-3.
88. Khoshnood B, De Vigan C, Vodovar V, Goujard J, Lhomme A, Bonnet D, Goffinet F. Trends in prenatal diagnosis, pregnancy termination, and perinatal mortality of newborns with congenital heart disease in France, 1983-2000: a population-based evaluation. *Pediatrics*. 2005;115(1):95-101.
89. Gardou C. *Le handicap au risque des cultures*: Editions Erès septembre 2014.
90. Goffman E. *Stigmates. Les usages sociaux du handicap*. Paris: Editions de Minuit; 1975.
91. Elias N, Scotson JL. *Logique de l'exclusion*. Paris: Fayard; 1997.
92. Olivier M. *The politics of disablement*. Londres: Macmillan; 1990.
93. Murphy RF. *Vivre à corps perdu*. Paris: Pion, collection "Terre Humaine"; 1990.
94. Gardou C. *Parents d'enfant handicapé*: Editions Erès; 2015. 179 p.
95. Korff-Sausse S. *Le miroir brisé. L'enfant handicapé, sa famille et le psychanalyste*. Paris: Calmann Lévy; 1996.
96. Lane H. *Quand l'esprit entend. Histoire des sourds et muets*. Paris: Odile Jacob; 1991.
97. Olivier M. *Understanding disability : From theory to practice*. Londres: Macmillan; 1996.
98. Castel R. *La gestion des risques, de l'antipsychiatrie à l'après-analyse*. Paris: Editions de Minuit; 1981.
99. Bloch-Lainé F. *Etude du problème général de l'inadaptation des personnes handicapées*. Paris: La documentation française; 1969.

TITRE : Étude de la variabilité de la décision d'IMG en cas d'anomalie des gonosomes

RÉSUMÉ :

INTRODUCTION : Le conseil prénatal en cas d'anomalie des gonosomes est complexe. Une forte disparité dans le taux d'IMG pour ces anomalies existe dans le monde et entre CPDPN. Cette étude a pour objectif de quantifier la discordance entre 10 CPDPN en Île de France.

MÉTHODES : Trois cas de syndrome de Turner, un syndrome de Klinefelter, un 47,XXY, deux cas 47,XXX et une mosaïque 46,XY/45,X ont été soumis sous forme de dossiers progressifs en ligne à un obstétricien, un pédiatre et un (cyto)généticien dans les 10 CPDPN. Ceux-ci devaient formuler leur décision vis-à-vis de la demande d'IMG et son motif. En cas de refus la question leur était à nouveau posée après évolution du cas. Nous avons évalué le pourcentage de concordance pour accepter ou refuser une demande et le motif.

RÉSULTATS : À l'issue des cas cliniques, le pourcentage de concordance pour accéder à une demande d'IMG était respectivement de 25%, 1%, 1%, 17% et 1% pour le Turner, Klinefelter, 47,XXY, 47,XXX et la mosaïque. Ces résultats sont très différents du taux d'IMG observées : respectivement 78 et 40% pour syndrome de Turner et Klinefelter selon le registre des malformations de Paris.

Pour le syndrome de Turner les motifs pour accéder à une demande d'IMG étaient hétérogènes alors que pour les autres syndromes le choix des experts était en majorité motivé par la détresse du couple. Le motif prédominant de refus était l'inadéquation avec la loi.

CONCLUSION : Cette étude témoigne de la difficulté décisionnelle en cas de demande d'IMG pour anomalie des gonosomes et montre que la discussion est soumise à multiples tensions. D'où l'importance de la prise en charge des anomalies des gonosomes au sein des CPDPN.

MOTS CLÉS : Étude vignette ; Gonosomes ; Interruption Médicale de Grossesse ; Syndrome de Turner ; Syndrome de Klinefelter ; 47,XXX ; 47,XXY ; 47,XXY

TITLE : The variability in the decision of termination of pregnancy for sex chromosome anomalies in France

ABSTRACT :

INTRODUCTION : Prenatal counseling for sex chromosome anomalies (SCA) is complex. The observed rate of TOP (termination of pregnancy) varies worldwide and even within countries. The objectives of this vignette study were to quantify agreement between ten prenatal diagnosis centers in Paris and identify reasons for disagreement.

METHODS : We submitted online three cases of Turner syndrome, one case of Klinefelter syndrome, one 47, XYY, one mosaicism 46,XY/45,X and two cases of 47,XXX to one obstetrician, one pediatrician and one geneticist in each of the ten parisian prenatal diagnosis centers. Experts answered online if they would or not accept couples' demand for TOP. If experts refused, the cases continued and the experts were consulted a second time. We assessed initial and final agreement for acceptance or rejection of TOP. We qualitatively assessed the reasons for acceptance or refusal of TOP.

RESULTS : Final agreement to reject TOP was respectively 28%, 74%, 80%, 100% and 74% for Turner syndrome, Klinefelter syndrome, 47,XXY, 47,XXX and mosaicism 46,XY/45,X. These results are quite different from the observed percentage of TOP: respectively 78 and 40% of TOP for Turner and Klinefelter syndrome in the Parisian registry of malformations.

Reasons to accept TOP were variable for Turner syndrome, but for other SCA the majority of experts would accept for parental distress. Predominant reason for a refusal of TOP was inadequacy with french law for TOP.

CONCLUSION : The results of this declarative survey show decision of TOP for SCA is difficult and subject to many tensions. It enhances the importance of managing these anomalies in specialized prenatal diagnosis centers.

KEYWORDS : Klinefelter syndrome ; Sex chromosome anomaly; Termination of pregnancy ; Turner syndrome ; Vignette study; 47,XXX; 47,XXY; 47,XXY

Université Paris Descartes
Faculté de Médecine Paris Descartes
15, rue de l'École de Médecine
75270 Paris cedex 06