



HAL
open science

Étude de l'évolution de la pratique à travers les motivations des prescripteurs à 2 ans de la mise en route du protocole d'exomes rapides en contexte de grossesse à l'hôpital Necker-Enfants-Malades

Clothilde Ormières

► To cite this version:

Clothilde Ormières. Étude de l'évolution de la pratique à travers les motivations des prescripteurs à 2 ans de la mise en route du protocole d'exomes rapides en contexte de grossesse à l'hôpital Necker-Enfants-Malades. Ethique. 2022. dumas-04384764

HAL Id: dumas-04384764

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04384764>

Submitted on 10 Jan 2024

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

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



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

AVERTISSEMENT

Ce mémoire est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme de Master. 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 CITÉ

Faculté de santé

UFR de Médecine

Laboratoire Ethics, research, translations (ETRES)

Année 2022

N° 2022M2REM02

Mémoire pour le diplôme de master 2 Éthique

Présenté et soutenu publiquement le : **14/06/2022**

Par

Clothilde ORMIERES

Etude de l'évolution de la pratique à travers les motivations des prescripteurs à 2 ans de la mise en route du protocole d'exomes rapides en contexte de grossesse à l'hôpital Necker-Enfants-Malades

Dirigé par Mme la Professeure Marie-France MAMZER

JURY

Mme la Professeure Marie-France MAMZER, PU-PH

Président

Mme Caroline DESPRES, chercheuse

Mr Jean-Claude K. DUPONT, chercheur

Mr Bernard ENNUYER, chercheur HDR

Mme la Professeure Marie-Caroline MEYOHAS, PU-PH

Remerciements

À Mme la Professeure Marie-France Mamzer pour son encadrement dans ce travail, et son accompagnement personnalisé tout au long de l'année.

À l'ensemble des professeurs et des intervenants du master d'éthique qui ont su nous intéresser, nous poussant toujours vers de nouvelles directions de réflexion.

À mes collègues de promotion du master 2 d'éthique, nous formions une équipe soudée. Il sortira de ces rencontres de nombreuses collaborations futures.

À mes collègues du service de médecine génomique des maladies rares de Necker et plus particulièrement à ceux ayant accepté de participer à ce travail de recherche. Pour votre professionnalisme, votre sens de l'innovation et votre dévouement envers les patients et leurs familles. J'ai avec vous tous beaucoup appris, médicalement et humainement.

À ma famille, mes amis.

À Julien et notre petite fille à naître.

Résumé

Titre: Etude de l'évolution de la pratique à travers les motivations des prescripteurs à 2 ans de la mise en route du protocole d'exomes rapides en contexte de grossesse à l'hôpital Necker-Enfants-Malades

La découverte d'anomalie échographie anténatale est fréquente (1). Actuellement en France le diagnostic prénatal repose principalement sur des techniques d'imagerie, des investigations biologiques et génétiques (ACPA ou séquençage éventuel de gènes ciblés). Avec le développement de la génomique, l'accès aux techniques de séquençage haut débit s'est démocratisé, offrant de nouvelles opportunités d'utilisation de ces techniques. Cependant elles sont encore peu développées dans le contexte prénatal, alors qu'elles ont montré leur efficacité (1–5) et pourraient éclairer les couples confrontés à une incertitude diagnostique et pronostique.

Depuis janvier 2020, les équipes de la Fédération de médecine génomique de l'Hôpital Necker Enfants Malades ont développé une organisation locale, permettant le séquençage d'exomes rapides en trio (cas index et les deux parents) dans un contexte de grossesse sur deux indications principales : signe d'appel échographique en prenatal ou nouvelle grossesse d'un couple avec enfant non encore diagnostiqué. Entre janvier 2020 et avril 2022, 117 exomes rapides en trio ont ainsi pu être réalisés.

Il nous a semblé opportun de faire un point à 2 ans de la mise en place de cette nouvelle pratique à travers les motivations des différents acteurs de la prescription. Cette étude a pour objectif d'étudier comment la pratique fait évoluer les motivations de prescription dans le cadre de cette nouvelle possibilité. Pour cela une recherche qualitative exploratoire a été conduite entre avril et juin 2022 avec la réalisation d'entretiens semi-dirigés avec des prescripteurs impliqués dans ce protocole.

Les différents discours des professionnels qui ont participé à l'étude ont été analysés permettant de mettre en évidence quatre thématiques les influençant que sont : l'incertitude, la responsabilité, la concurrence et la bioéthique.

Ce travail a également permis de mettre en évidence des axes d'amélioration du protocole.

Discipline ou spécialité :

[Sciences du Vivant [q-bio] / Éthique]

Mots clés français :

[Génétique / Génomique / Médecine génomique / Prénatal / Diagnostic prénatal / Séquençage haut débit / Exome / Médecine personnalisée / Consultation génétique / Urgence / Ethique]

Abstract

Title: Study of the evolution of the practice through the motivations of the prescribers at 2 years of the implementation of the rapid exome protocol in the context of pregnancy at the Necker-Enfants-Malades hospital

Abstract:

The discovery of antenatal ultrasound anomalies is frequent (1). Currently in France, prenatal diagnosis is mainly based on imaging techniques, biological and genetic investigations (ACPA or sequencing of targeted genes). With the development of genomics, access to high-throughput sequencing techniques has become more widespread, offering new opportunities for the use of these techniques. However, they are still not very developed in the prenatal context, although they have shown their effectiveness (1–5) and could enlighten couples facing diagnostic and prognostic uncertainty.

Since January 2020, the teams of the Genomic Medicine Federation of the Necker-Enfants-Malades Hospital have developed a local organization, allowing the sequencing of rapid exomes in trio (index case and both parents) in a pregnancy context on two main indications: ultrasound call sign in prenatal or new pregnancy of a couple with a child not yet diagnosed

Between January 2020 and April 2022, 117 rapid trio exomes were performed.

It seemed appropriate to us to take stock at 2 years of the implementation of this new practice through the motivations of the different actors of the prescription. The aim of this study is to study how the practice changes the motivations for prescribing in the context of this new possibility. For this purpose, an exploratory qualitative research was conducted between April and June 2022 with the realization of semi-directed interviews with prescribers involved in this protocol.

The different discourses of the professionals who participated in the study were analyzed in order to highlight four themes influencing them: uncertainty, responsibility, competition and bioethics.

This work also allowed us to highlight areas for improvement of the protocol.

English keywords:

[Genetics / Genomics / Genomic medicine / Prenatal / Prenatal diagnosis / High-throughput sequencing / Exome / Personalized medicine / Genetic counseling / Emergency / Ethics]

Liste des abréviations

- IMG : Interruption Médicale de Grossesse
- CPDPN : Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Pré Natal
- ESHG : European Society of Human Genetics
- NGS : Next Generation Sequencing
- WES : Whole Exome Sequencing
- WGS : Whole Genome Sequencing
- PFMG : Plan France Médecine Génomique
- EFP : Examen Foeto-Pathologique
- SAE : Signe d'Appel Echographique
- IVG : Interruption Volontaire de Grossesse
- DAN : Diagnostic Anté Natal
- CCNE : Comité Consultatif National d'Ethique
- DPN : Diagnostic Pré Natal
- DPI : Diagnostic Pré Implantatoire

Table des matières

1	Contexte	5
1.1	La médecine génomique: où en est-on ?	5
1.1.1	Définitions	5
1.1.1.1	La médecine génomique	5
1.1.1.2	Le séquençage haut débit	5
1.1.1.3	La notion de variant	6
1.1.1.4	Le conseil génétique	8
1.1.1.4	Les centres pluridisciplinaires de diagnostic pré natal (CPDPN)	9
1.1.1.5	La bioéthique	10
1.1.2	Stratégies diagnostiques actuelles en médecine génomique à l'hôpital Necker	10
1.1.2.1	Démarche étiologique face à un individu suspecté d'une pathologie génétique hors grossesse	10
1.1.2.2	Démarche étiologique face à un signe d'appel échographique en contexte de grossesse.	11
1.1.2.3	Particularités du diagnostic anténatal	13
1.1.2.4	Protocole d'exome rapide en contexte de grossesse à l'hôpital Necker-Enfants-Malades	15
1.2	Exomes rapides en contexte de grossesse à Necker: résultats à 20 mois de la mise en place du protocole.	18
1.2.1	Résultats Exomes rapides sur signe d'appel	19
1.2.2	Résultats Exomes rapides pour nouvelle grossesse avec cas index non élucidé	22
2	Etude de l'évolution de la pratique à travers les motivations des prescripteurs à 2 ans de la mise en route du protocole d'exomes rapides en contexte de grossesse à l'hôpital Necker-Enfants-Malades	24
2.1	Problématique de recherche	24
2.2	Méthodologie de la recherche	25
2.2.1	Matériel	25

2.2.2 Protocole	25
2.2.3 Lieu d'expérimentation	26
2.2.4 Modalité de recrutement des participants	26
2.2.5 Information et consentement	27
2.2.6 Traitement de l'information	27
2.2.7 Chercheurs et responsables de l'étude	27
2.3 Résultats de la recherche	28
2.3.1 Analyse verticale	28
2.3.2 Analyse horizontale	28
2.3.2.1 L'incertitude	29
2.3.2.2 La responsabilité et le désir de bienfaisance	34
2.3.2.3 La concurrence	40
2.3.2.4 La bioéthique	44
2.4 Discussion	47
2.4.1 Les limites de l'étude et de la méthodologie	47
2.4.2 Discussion des résultats	48
2.4.2.1 L'exome rapide en contexte de grossesse : une réponse incomplète à l'incertitude ?	48
2.4.2.2 Comment décider dans l'incertitude – La nécessité de la collégialité et l'importance de la prudence (sagesse pratique)	51
2.4.2.3 Une mise en concurrence des indications à l'origine d'un certain degré d'inéquité.	54
2.4.2.4 Une nouvelle organisation interne pour répondre à un besoin clinique urgent : repousser les limites du cadre bioéthique ?	55

Introduction

Depuis janvier 2020, les équipes de la fédération de médecine génomiques des maladies rares et plus particulièrement le laboratoire de génétique moléculaire de l'hôpital Necker-Enfants-Malades, ont mis en place la possibilité de réaliser un séquençage haut débit d'exome en urgence aux patientes en cours de grossesse dans deux situations principales : soit chez une patiente avec signe(s) d'appel échographique orientant possiblement vers une pathologie génétique, soit chez une patiente enceinte ayant un autre enfant ou fœtus atteint d'une pathologie suspectée génétique sans diagnostic identifié. Cette possibilité répond à un besoin clinique. Ces deux situations ont été choisies car elles peuvent être source d'angoisse pour les couples, et les questionner sur la décision de recourir à une interruption médicale de grossesse.

La première situation est loin d'être anecdotique puisqu'une anomalie du développement fœtal est identifiée par échographie dans 3 à 5% des grossesses (1). La bonne pratique est actuellement de référer le couple à un centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal (CPDPN) afin d'essayer de prédire un pronostic. L'idéal pour préciser le pronostic est d'aboutir à un diagnostic. Cela n'est pas toujours possible et alors pour aiguiller au mieux le couple, on tient compte du type, du nombre, et de la gravité des anomalies observées ; en intégrant à la réflexion un possible impact cognitif qui n'est généralement pas quantifiable par une imagerie. Actuellement et depuis une dizaine d'années, l'investigation de référence en génétique dans ce contexte est l'examen chromosomique fin par CGH-array. Il est de plus en plus proposé le séquençage de panel de gènes ciblés en fonction du/des signes d'appel, et dans quelques centres la possibilité de réaliser un séquençage haut débit d'exome pour aboutir à un diagnostic permettant d'accompagner au mieux le couple dans sa prise de décision quant au devenir de la grossesse.

Dans la deuxième situation, le couple est confronté à l'incertitude face au risque de récurrence de la pathologie de l'aîné pour la grossesse en cours. En effet, en absence de diagnostic de certitude chez le cas index, il n'est pas possible de proposer un conseil génétique fiable pour le couple. Une nouvelle grossesse est fréquemment pour le couple l'occasion de se re-questionner sur la possibilité d'une récurrence de la pathologie chez l'enfant à venir, alors même que ces questionnements avaient parfois jusque-là été enfouis. Un diagnostic rapide dans ce contexte, chez l'enfant atteint d'une pathologie grave, permet de réaliser un conseil génétique fiable, d'estimer un risque de récurrence et de proposer éventuellement la réalisation d'un diagnostic prénatal pour la nouvelle grossesse.

Pour répondre à ces besoins et accompagner au mieux les couples dans ces deux situations, a été développé à l'hôpital Necker-Enfants-Malades à Paris, la possibilité de réaliser cinq exomes rapides en

trio (correspondant au fœtus ou l'enfant et ses deux parents) tous les 15 jours depuis 2020. Entre janvier 2020 et avril 2022, l'équipe a pu réaliser sous ces deux indications 117 exomes rapides (66 sur signe d'appel échographique, 51 sur nouvelle grossesse en cours avec antécédent de pathologie grave chez un aîné).

Il nous a semblé opportun de faire un point à 2 ans de la mise en place de cette nouvelle pratique à travers les motivations des différents acteurs de la prescription.

Cette étude a pour objectif d'étudier comment la pratique fait évoluer les motivations de prescription dans le cadre de cette nouvelle possibilité.

Afin de répondre à cette question de recherche nous avons décidé d'interroger les différents professionnels prescripteurs impliqués (généticiens cliniciens, généticiens moléculaires, conseillers en génétique). Il s'agira d'analyser les différents discours proposés par les professionnels interrogés afin d'identifier les points communs et les divergences et essayer d'aboutir à une synthèse à 2 ans du début de cette pratique. Mais également d'essayer d'identifier à travers les discours les axes possibles d'amélioration.

1 Contexte

1.1 La médecine génomique: où en est-on ?

On sait depuis le début du XXème siècle que la génétique joue un rôle dans certaines pathologies rares, néanmoins il faudra attendre les années 1960 pour que son application soit possible en pratique clinique particulièrement en pédiatrie. Le 25 avril 1953 Crick et Watson découvrent l'ADN et décrivent sa structure en double hélice (6). En 1991 est créée la spécialité de généticien clinicien, (7) qui devient une spécialité médicale à part entière. En 2003 est achevé le projet du séquençage complet du génome Humain (8). Progressivement la place de la génétique s'étend dans le domaine médical, faisant de la médecine génomique et de ses applications l'un des défis technologiques et scientifiques les plus importants du moment.

1.1.1 Définitions

Dans un premier temps nous proposons de définir de grandes notions de génétique permettant de constituer un socle commun de connaissance dans le domaine.

1.1.1.1 La médecine génomique

On rappelle que le génome est « l'ensemble du matériel génétique, c'est-à-dire des molécules d'ADN, d'une cellule » (9).

La médecine génomique est définie par l'European Society of Human Genetics (ESHG) comme « l'utilisation d'informations génomiques et de technologies pour déterminer le risque et la prédisposition à une maladie, le diagnostic et le pronostic, ainsi que la sélection et la hiérarchisation des options thérapeutiques » (10). Le National Human Genome Research parle d'«une discipline médicale émergente » et « qui a un impact dans les domaines de l'oncologie, de la pharmacologie, des maladies rares et non diagnostiquées et des maladies infectieuses » (11).

1.1.1.2 Le séquençage haut débit

Depuis 1977, Fred Sanger a permis de développer une technique permettant de reproduire le processus de réplication de l'ADN et ainsi de connaître la séquence exacte de l'ADN ou de l'ARN d'un individu (12). C'est cette méthode qui a été utilisée pour le séquençage complet de génome humain et qui est encore utilisée aujourd'hui lorsqu'on veut séquencer par exemple un gène en direct (13).

Cette technique étant coûteuse et chronophage a depuis 2004 été développée des techniques plus performantes dites de séquençage haut débit ou Next Generation Sequencing (NGS), permettant le séquençage simultané de plusieurs segments d'ADN en parallèle (14) (15).

Le séquençage d'exome entier ou Whole Exome Sequencing (WGS), utilise actuellement cette technologie et permet de séquencer les parties codantes du génome, soit celle qui est exprimée pour synthétiser les protéines (16).

Le séquençage de génome entier ou Whole Genome Sequencing (WGS) est actuellement techniquement possible et s'est progressivement imposé comme la technique diagnostique de référence en génétique hors du contexte de grossesse (17), comme en témoigne l'avènement du Plan France Médecine génomique 2025 (PFMG) (18). Le PFMG a été annoncé en 2015, il a pour objectif d'intégrer la médecine génomique en routine clinique dans le système de santé français (18). Il s'organise actuellement autour de deux plateformes de séquençage très haut débit: SeqOIA et AURAGEN. La liste des préindications pour lesquels les patients pourront bénéficier d'un séquençage de génome complet a pour vocation de s'élargir au cours du temps et concerne les maladies rares, les cancers, et à terme certaines maladies communes (19).

1.1.1.3 La notion de variant

Un variant allélique correspond, par définition, au changement d'un ou de plusieurs nucléotides dans la séquence de référence (20).

Lors d'un séquençage d'exome ou de génome, systématiquement, quelle que soit l'indication, des centaines de milliers de variants seront identifiés.

Le premier enjeu est de déterminer, s'il existe, quel variant d'intérêt est responsable du tableau clinique du patient et ce de la manière la plus fiable possible.

Il existe pour cela de nombreux outils (filtres pour aider à l'analyse en fonction des modes de transmission, lecture ciblée de panel de gènes d'intérêts, bases de données partagées, outils bioinformatiques, scores de prédiction de pathogénités...).

L'American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) (21) et l'Association for Molecular Pathology (AMP) ont publié des guides et des recommandations pour aider à l'interprétation de ces variations permettant de les classer en 5 groupes : « pathogène » (classe 5), « probablement pathogène » (classe 4), « signification inconnue » (classe 3), « probablement bénin » (classe 2) et « bénin » (classe 1). Cette classification est la plus utilisée actuellement en pratique courante, même si elle présente certaines limites (21).

Il est indispensable de comprendre que cette classification est valable à un instant t et doit être réévaluée en fonction des progrès des connaissances.

L'American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG), par exemple, recommande d'informer le patient uniquement des variants qui sont « probablement pathogènes » et « pathogènes », en gardant sous silence les variants « de signification inconnue » (22). Elle recommande également de ré-analyser régulièrement les variants de classe 4 et 3, afin de pouvoir affiner leur pathogénicité en fonction de l'évolution des connaissances (21). Elle considère que les variants « probablement bénin » (classe 2) et « bénin » (classe 1) ne peuvent pas être liés à la cause de la maladie et sont donc à exclure (21).

Actuellement il n'existe pas réellement de consensus, malgré des recommandations publiées, et on observe des différences de gestion de ces questions en fonction des différents services de médecine génomique.

A l'hôpital Necker-Enfants-Malades, hors situation de grossesse dans un contexte de diagnostic étiologiques, les variants classés 4 ou 5 sont en pratique quotidienne considérés comme suffisamment fiables pour être rendus comme causal du phénotype du patient et donc exploitable pour le conseil génétique et le cas échéant la possibilité d'un diagnostic prénatal si la pathologie le permet.

Les variants classés 2 ou 1 sont considérés comme des variantes de la normale et ne sont généralement pas rendus aux patients.

Les variants de classe 3 ou variants de signification inconnue soulèvent de nombreuses questions. Ils sont au cas par cas rendus à la famille, en fonction du gène impliqué, du clinicien, du niveau de compréhension de la famille. Ils peuvent être partagés avec les équipes de recherche. Ils sont dans tous les cas discutés en staff clinico-biologique, inscrits dans le dossier du patient, voir dans le compte-rendu de l'analyse moléculaire. Ils doivent théoriquement être périodiquement réévalués en fonction de l'évolution des connaissances et des nouvelles données du suivi du patient.

En contexte de grossesse en cours l'Arrêté du 25 janvier 2018 fixant les recommandations de bonnes pratiques relatives aux modalités de prescription, de réalisation et de communication des résultats des examens de biologie médicale concourant au diagnostic biologique prénatal (23), recommande de ne pas inscrire les variants de signification inconnue dans les compte rendus de diagnostic pré natal et donc de ne pas transmettre ces informations à la famille au cours de la grossesse.

Le deuxième enjeu majeur est de savoir quoi faire des variants ne répondant pas à l'indication initiale mais dont on possède maintenant l'information: la gestion des données incidentes et secondaires.

Il s'agit de données définies comme « les résultats d'une recherche délibérée ou non d'altérations pathogènes ou probables pathogènes en gènes qui ne sont apparemment pas pertinentes dans l'indication du diagnostic pour lequel le séquençage a été commandé » (24).

Les données incidentes, ou fortuites, sont des résultats qui ne sont pas liés à l'indication initiale de prescription de l'examen génétique et qui sont découvertes de manière fortuite. Les données secondaires, ne sont pas liées à l'indication initiale de prescription mais sont recherchées de manière active généralement en utilisant une liste de 59 gènes dits « actionnables » proposée par l'American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) (25).

Une fois encore il n'existe pas actuellement de consensus quant à la gestion de ces données en post natal, malgré plusieurs projets de recommandation de bonnes pratiques (26) (24) (22) (27).

A l'hôpital Necker-Enfants-Malade, hors du contexte d'une grossesse, les situations sont discutées au cas par cas, en tenant compte notamment des informations cochées dans le consentement signé par les familles. A noter que dans le cadre du plan France Médecine Génomique les données incidentes n'était initialement pas rendues, cela a été remis en question depuis la promulgation de la nouvelle loi de bioéthique en aout 2021 (28).

Comme évoqué par Mar Vallès Poch dans son mémoire sur le degré d'incertitude de la médecine génomique dans le cadre du PFMG (29), on voit apparaître que ces techniques se sont développées et sont utilisées dans un contexte d'incertitude et qu'il est important d'en tenir compte dans toutes ses dimensions:

- l'incertitude de ce qu'on va trouver avec la possibilité de données incidentes ou secondaires
- l'incertitude de la pertinence médicale de nos découvertes, qui dépend de notre degré de connaissance avec la possibilité de variations de signification inconnue
- l'incertitude des conséquences de ces découvertes qui peuvent impacter l'individu mais également d'autres membres de la famille en fonction du mode d'hérédité.

Cela en fait des prescriptions sensibles, nécessairement encadrées, qui justifient une information adaptée faite par un prescripteur formé, aboutissant à la signature d'un consentement.

Comme le spécifie Malzac en 2016, avec les techniques de séquençage de nouvelle génération "on sait ce que l'on cherche, on ne sait pas ce que l'on trouve" (30).

Enfin il existe des particularités à l'information génétique qui est considérée comme une information "sensible" (31) en raison de sa capacité de prédiction, sa longévité, sa capacité d'identification et sa dimension familiale (32).

1.1.1.4 Le conseil génétique

Il s'agit d'une notion qui émerge en 1947 (33) le généticien américain Sheldon Reed définit un concept d'aide à la décision pour les patients et leurs familles face aux enjeux des pathologies génétiques. Ce terme est facilement lié au contexte reproductif et au risque d'un nouvel individu atteint dans une famille et cette question est centrale notamment dans le cas de grossesse. Néanmoins il est maintenant plus largement défini comme l'ensemble des processus qui aident les patients et leurs proches à comprendre et à s'adapter aux implications médicales, psychologiques et sociales de la composante génétique de leur maladies, il est réalisé par le médecin généticien avec l'aide possible d'un conseiller en génétique (34).

1.1.1.4 Les centres pluridisciplinaires de diagnostic pré natal (CPDPN)

Les CPDPN ont été constitués par la loi de bioéthique de 1994 (35), « ils participent au dispositif d'encadrement des activités de diagnostic prénatal (DPN) et de diagnostic biologique effectué à partir de cellules prélevées sur l'embryon in vitro (diagnostic préimplantatoire ou DPI) souhaité par le législateur. Ils aident les équipes médicales, la femme et les couples dans l'analyse, la prise de décision et le suivi de la grossesse lorsqu'une malformation ou une anomalie fœtale est détectée ou suspectée et lorsque le risque de transmission d'une maladie génétique amène à envisager un diagnostic prénatal ou préimplantatoire » (36).

Ils sont répartis sur l'ensemble du territoire. Ils s'organisent en assemblée pluridisciplinaire participative, avec au moins : un médecin spécialisé en gynéco-obstétrique, un médecin ayant une formation et une expérience en imagerie fœtale, un médecin spécialisé en pédiatrie ou néonatalogie, un médecin spécialisé en génétique médicale ; exerçant à l'hôpital. Ainsi qu'un psychiatre ou psychologue, un médecin fœtopathologiste, un conseiller en génétique ; pouvant venir d'une autre structure. Il existe un coordonnateur pour chaque CPDPN, qui est désigné pour deux ans. (37)

Les décisions sont prises de manière collégiale.

Les missions du CPDPN sont définies par les articles L. 2213-1 et R. 2131-10-1 du code de la santé publique (38) (39):

- Favoriser l'accès à l'ensemble des activités de diagnostic prénatal et assurer leur mise en œuvre en constituant un pôle de compétences cliniques et biologiques au service des patients et des praticiens
- Donner des avis et des conseils, en matière de diagnostic, de thérapeutique et de pronostic, aux cliniciens et aux biologistes qui s'adressent à eux lorsqu'ils suspectent une affection de l'embryon ou du fœtus ;
- Poser l'indication de recourir au diagnostic biologique effectué à partir des cellules prélevées sur l'embryon in vitro, tel que mentionné aux articles R. 2131-23 (40) et R. 2131-26-1 (41) ;

- Organiser des actions de formations théoriques et pratiques destinées aux praticiens concernés par le diagnostic prénatal des diverses affections de l'embryon et du fœtus.

1.1.1.5 La bioéthique

Le concept de bioéthique combine deux notions : bios pour les connaissances biologiques et ethos pour les valeurs humaines. Elle peut se définir comme un « ensemble de recherches, de discours et de pratiques, généralement pluridisciplinaires, ayant pour objet de clarifier ou de résoudre des questions à portée éthique suscitées par l'avancement et l'application des technosciences biomédicales » (42). La bioéthique est une matière dynamique qui amène à réinterroger les principes éthiques en fonction des évolutions technologiques ou sociétales ; la génétique et ces progrès est l'un de ces principaux champs de réflexion (42).

En France l'encadrement de la génétique a débuté en 1994 par les premières lois de bioéthique: la loi n° 94-653 du 29 juillet 1994 relative au respect du corps humain (35) et la loi n° 94-654 du 29 juillet 1994 relative au don et à l'utilisation des éléments et produits du corps humain, à l'assistance médicale, à la procréation et au diagnostic prénatal (43). Ces lois ont été actualisées en 2004 (44), en 2011 (45) avec des évolutions notamment autour des questions de recherche en génétique humaine, du clonage, de la recherche sur les cellules souches embryonnaire et l'embryon, mais également sur la question de l'aide médicale à la procréation. Plus récemment, elles ont été révisées une troisième fois en 2021 avec l'extension de l'assistance médicale à la procréation, la facilitation des examens génétiques dans une volonté de prévention et de soins notamment (46). Ce projet de loi permet, selon Olivier Veran « d'établir un cadre équilibré entre l'accès à de nouveaux droits, l'utilisation raisonnée et sécurisée des progrès scientifiques et techniques, et le respect de la personne humaine » (47). Ces différentes lois régissent les pratiques en génétique clinique, et complète l'article 16-10 du Code Civil (48) qui exprime que « l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne ne peut être entrepris qu'à des fins médicales ou de recherche scientifique. Le consentement exprès de la personne doit être recueilli par écrit préalablement à la réalisation de l'examen, après qu'elle ait été dûment informée de sa nature et de sa finalité. Le consentement mentionne la finalité de l'examen. Il est révocable sans forme et à tout moment ».

1.1.2 Stratégies diagnostiques actuelles en médecine génomique à l'hôpital Necker

1.1.2.1 Démarche étiologique face à un individu suspecté d'une pathologie génétique hors grossesse

La consultation de génétique est une étape indispensable dans le parcours du patient et de sa famille et un pré-requis à la réalisation de tout test génétique. Elle permet d'informer le patient sur la pathologie suspectée, le ou les modes de transmissions possibles et les modalités spécifiques à la réalisation d'analyses génétiques (techniques, nécessité de prélèvements, implication éventuelle d'autres membres de la famille, nécessité d'un consentements...).

Elle comprend un interrogatoire permettant de reprendre les antécédents médicaux et familiaux du patient ; de retracer son histoire, les différents examens effectués en amont de la consultation et la problématique posée. Un arbre généalogique est constitué. Le patient est systématiquement examiné de manière détaillée. L'ensemble de ces éléments permet de formuler éventuellement des hypothèses et d'orienter par la suite les analyses moléculaires. En première intention, est proposé systématiquement une analyse chromosomique par puce à ADN (ACPA ou CGH-array, correspondant à l'examen fin de tous les chromosomes) parfois associée à d'autres analyses en fonction du contexte (panel de gènes ciblés, recherche de fragilité du chromosome X...). L'analyse par panel de gènes, bien que vouée à diminuer, reste largement utilisée, notamment lorsqu'il existe une suspicion de mutation d'un gène précis (par exemple *FGFR3* dans les suspicions d'achondroplasie). En cas d'absence de diagnostic à ce stade, des techniques de séquençage haut débit peuvent être proposées, soit un exome, soit un génome via le PFMG 2025 si le tableau clinique du patient entre dans une des pré indications en vigueur (19). Il s'agit actuellement de la stratégie de référence notamment dans la déficience intellectuelle (49) (50) (51) ou dans les tableaux syndromiques (52) (53). Les délais de rendu de ce type d'analyses sont variables mais actuellement autour de 6 mois voir un an à L'hôpital Necker en moyenne.

1.1.2.2 Démarche étiologique face à un signe d'appel échographique en contexte de grossesse.

Une anomalie du développement fœtal est identifiée par échographie dans 3 à 5% des grossesses (1). Les couples sont alors référés au CPDPN. A l'hôpital Necker actuellement, est dans un premier lieu proposé la réalisation d'une échographie par un référent pour confirmer et préciser le ou les signes échographiques. Chaque dossier est ensuite discuté en réunion pluridisciplinaire dans le CPDPN. Tout l'enjeu de cette discussion est de pouvoir prédire un pronostic qui repose sur le type, le nombre, la sévérité des anomalies observées mais dépendant également de l'impact cognitif qui est non prévisible à l'imagerie alors qu'il s'agit généralement de la préoccupation première du couple. Quand une pathologie génétique sous-jacente est suspectée, avant tout examen génétique, une consultation de génétique est obligatoire pour recueillir l'histoire familiale, et expliquer au couple l'intérêt des analyses

mais aussi leurs limites et recueillir leur consentement. Ensuite est réalisée une amniocentèse ou une biopsie de trophoblaste en fonction du terme de la grossesse afin d'obtenir du matériel exploitable pour les analyses génétiques sur le fœtus. Est réalisée une analyse chromosomique fine par CGH array qui est un prérequis à la proposition d'autres examens génétiques, il s'agit de l'examen de référence dans ce contexte depuis plus de dix ans (1). Dans certaines situations, orientées par la clinique, peuvent être proposées des analyses génétiques ciblées quand un diagnostic étiologique est évoqué sur la base des informations disponibles.

Lorsque les anomalies observées à l'échographie sont considérées d'une particulière gravité avec un pronostic péjoratif, une interruption médicale de grossesse peut être demandée par le couple et acceptée après une concertation de l'équipe pluridisciplinaire au sein du CPDPN. Jusqu'à 14SA+3j elle peut être réalisée par aspiration avec curetage, au-delà de ce terme, on déclenche l'accouchement par voie basse après un geste d'arrêt de vie du fœtus. Lorsque l'IMG est l'issue choisie par le couple, il leur est systématiquement proposé d'effectuer un examen foetopathologique, permettant un phénotypage plus complet du fœtus (clinique, radiologique, et autopsie avec examen macroscopique des organes et histologiques des tissus prélevés), pour documenter au mieux les anomalies existantes. L'objectif étant d'essayer d'aboutir à un diagnostic. Le délai de l'examen foetopathologique est d'environ 3 mois. Les parents sont revus en consultation à distance, afin de leur transmettre les résultats de l'examen foetopathologique, et de leur proposer une poursuite des investigations génétiques, panel de gènes exome ou genome, si elles sont indiquées avec leur consentement.

Si la grossesse est poursuivie, l'enfant sera examiné à la naissance, et le circuit diagnostic rejoindra celui décrit pour les enfants en post natal.

Plus récemment plusieurs articles ont étudié la place du séquençage d'exome trio en anténatal en cas de signe d'appel échographique avec une CGH-array non contributive (1) (2). Dans ces deux articles étaient réalisés en prospectif une analyse d'exome chez des fœtus dans le contexte précédemment exposé, ils montrent un rendement diagnostique global de 8% à 10%, avec l'identification de variant de signification inconnue allant de 4% à 20%. Dans, l'article de Lord J. et al, 2019, (1) on peut noter un taux plus faible de VSI, évalué à 4% car l'analyse était ciblée sur 1600 gènes. Le taux de diagnostic était dépendant du nombre d'organes touchés et du signe d'appel échographique. A noter que dans les pathologies squelettiques, les anasarques ou les atteintes du système nerveux central le rendement diagnostique avait tendance à être plus élevé (1) (2).

Dans une étude rétrospective, Fu et al, 2018, présentait un rendement diagnostique de 24% et un taux d'identification de VSI de 12,8%. Dans les atteintes multisystémiques, le rendement s'étend de 17% à 42% (3).

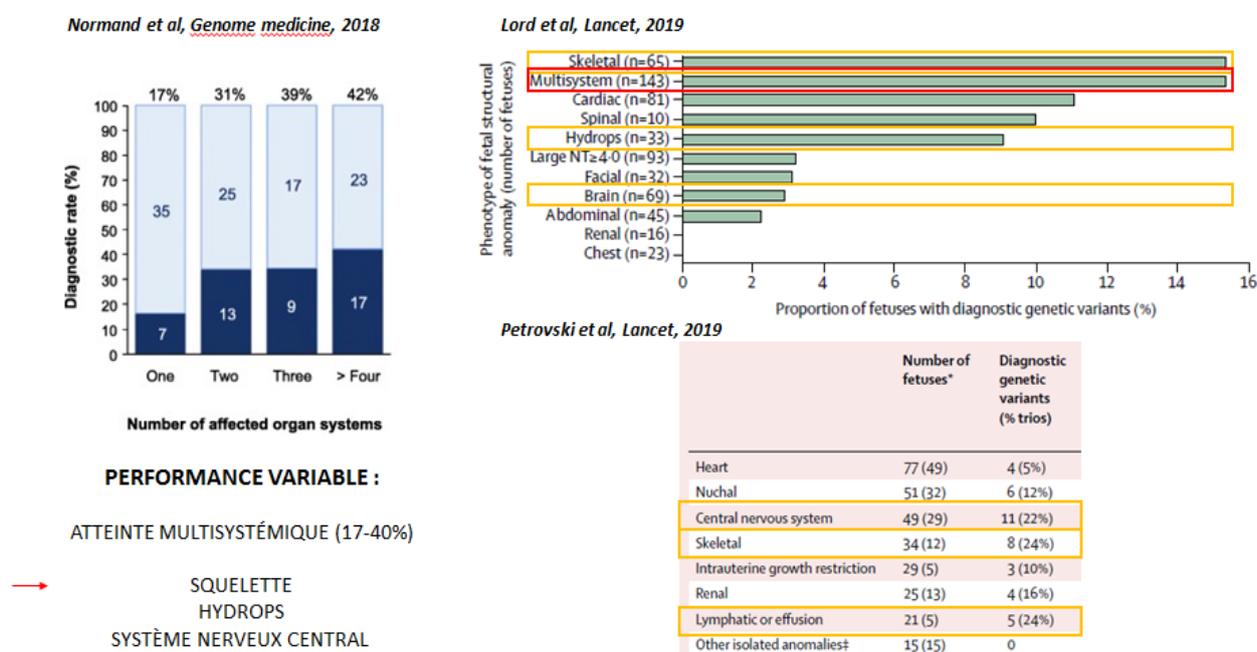
Ces articles assoient l'utilité de proposer un séquençage d'exome en anténatal devant un signe d'appel et en cas de négativité de la CGH-array.

Figure 1 : Place de l'exome trio en situation anténatale - études prospectives

ETUDES	POPULATION	N	RENDEMENT	VSI
Petrovski <i>Lancet</i> 2019	Signes d'appel écho	234	24 (10 %)	46 (20 %)
Lord <i>Lancet</i> 2019	Signes d'appel écho	596	52 (8 %)	24 (4 %)

VSI : variant de signification incertaine

Figure 2 : Performance diagnostique en fonction des signes d'appel échographique



A la lumière de ces résultats et devant une nécessité de répondre à la demande des couples et des équipes de la maternité d'une aide à la décision, a été proposé de mettre en place à Necker depuis janvier 2020 un protocole d'exome rapide en contexte de grossesse.

1.1.2.3 Particularités du diagnostic anténatal

Le diagnostic anténatal regroupe de diagnostic prénatal (DPN) définit comme la recherche d'anomalie embryonnaire ou fœtale pendant une grossesse en cours, englobant la possibilité de

rechercher une particularité génétique et le diagnostic pré implantatoire (DPI) qui consiste lui, après une fécondation *in vitro*, à sélectionner les embryons indemnes d'une pathologie génétique recherchée au vue d'une grossesse (54).

Au cours des dernières années, les progrès techniques en génomique, en imagerie et en assistance à la procréation, ont transformé la médecine anténatale qui s'est développée dans une double logique de diagnostic et de prévention (55). Il s'agit d'appréhender l'état du fœtus au plus proche de sa réalité future.

Une difficulté particulière du contexte prénatal concerne la complexité de la relation entre phénotype et génotype. En effet, dans certaines situations, le phénotype anténatal est identique à celui retrouvé en postnatal, mais il peut également être totalement différent ou incomplet avec des signes apparaissant plus tardivement ou la présence de signes fonctionnels comme la surdité ou le déficit cognitif qui ne sont pas décelables par les imageries anténatales. Le phénotype anténatal est donc généralement à considérer comme incomplet.

Dans certaine situation il apparait comme plus sévère que ce qu'on attendrait dans la pathologie évoquée ce qui doit toujours faire se poser la question de l'extrémité du spectre phénotypique ou de la présence d'un deuxième événement venant aggraver le tableau clinique.

Pour d'autres maladies le phénotype anténatal est inconnu car il n'a jamais décrit.

D'autres pathologies sont exclusivement fœtales et connues sous l'angle de la foetopathologie et non des cliniciens plus habitués aux tableaux cliniques post-natals. Il faut alors tenir compte du fait que l'examen foetopathologique qui est infiniment plus détaillé que ne l'est une échographie anténatale qui comme l'ensemble des imageries réalisées pendant la grossesse montrent des signes parfois indirects et incomplets dont l'interprétation peut être très difficile.

Il est donc difficile de prévoir avec précision le devenir du fœtus, d'autant plus en l'absence de diagnostic étiologique.

L'expression variable ou la pénétrance incomplète d'une maladie génétique peut compliquer l'interprétation d'un variant avant que l'enfant ne soit né (4,56). Face un variant de signification inconnue en séquençage haut débit anténatal, il sera donc plus difficile de revenir au phénotype d'un fœtus sur les seuls éléments d'imagerie anténatale pour avancer dans la compréhension de cette variation.

Lorsqu'on aboutit à un diagnostic et qu'il existe des possibilités thérapeutiques, le fœtus devient alors patient et peut ainsi bénéficier d'une meilleure prise en charge médicale ou chirurgicale, mais cela ne correspond actuellement qu'à de rares situations.

Sur le plan éthique, le DPN et le DPI ne soulèvent pas les mêmes questions. Ce travail étant centré principalement sur les enjeux d'un diagnostic pendant une grossesse en cours, nous nous intéresserons aux questions soulevées par le DPN. Ces éléments sont repris dans l'avis n°107 du comité consultatif national d'éthique (54) qui les résume autour de deux points centraux :

- en cas de geste invasif, le risque de fausse couche de 0.5-1% inhérent au prélèvement, entraîne la perte de fœtus sain, ce qui apparaît comme « porter atteinte au principe de proportionnalité qui requiert un ajustement des moyens aux fins ».
- l'information des familles qui est primordiale dans ce contexte, avec trois notions essentielles la pluralité des options (le choix soit rester ouvert sur plusieurs possibilité d'actions), la neutralité (respectant la liberté de décision du couple), la temporalité (dans l'idéal un temps de réflexion accompagné).

Dans ce rapport (54) est également rappelé que les CPDPN ont pour mission de déterminer la gravité et l'incurabilité d'une pathologie, la question du pronostic est donc au cœur de ce processus. La notion de gravité doit être tempéré au cas par cas en fonction du ressenti du couple. C'est dans cette même dynamique que n'est pas retenue une liste de pathologies éligibles au DPN aujourd'hui en France, mais que chaque situation est discutée en cas par cas de manière collégiale.

1.1.2.4 Protocole d'exome rapide en contexte de grossesse à l'hôpital Necker-Enfants-Malades

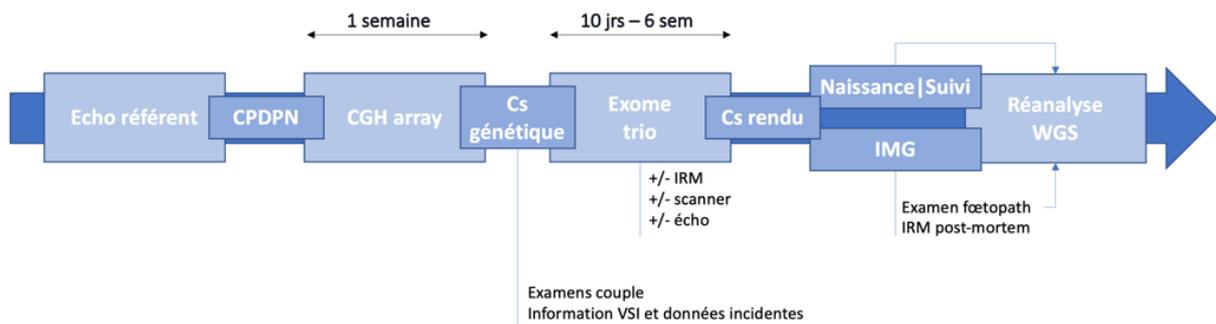
Les exomes rapides ont été intégrés dans les pratiques à l'Hôpital Necker depuis janvier 2020, coordonné par le laboratoire de biologie moléculaire et plus particulièrement le Pr. Tania Attié-Bitach, dans deux indications principales auxquelles nous allons nous intéresser dans ce travail :

- La présence d'un ou plusieurs signes d'appels échographiques en cours de grossesse avec une analyse chromosomique fine par CGH-array non contributive, dans le cas où il est considéré par l'équipe que le résultat de cet examen pourrait permettre de préciser le pronostic notamment intellectuel du fœtus et aider le couple dans sa décision par rapport au devenir de la grossesse ou à modifier la prise en charge de l'enfant à naître.
- une nouvelle grossesse en cours dans une famille avec un premier enfant ou fœtus ayant une suspicion de pathologie génétique sans cause moléculaire identifiée. L'objectif dans ce cas est de poser un diagnostic afin de pouvoir éclaircir le conseil génétique et éventuellement proposer un diagnostic prénatal pour la grossesse en cours.

L'objectif est d'inclure des patients ou des familles pour lesquels il existe une urgence diagnostique. Depuis le lancement du Plan France Médecine Génomique 2025, en 2019, et l'ouverture successives

des différentes pré indications d'inclusion, le séquençage de génome en trio, est désormais accessibles en routine grâce aux deux plateformes nationales de séquençage de génome (SeqOIA ou AURAGEN). Néanmoins le délai de rendu reste long, en moyenne de plus de 6 mois, ce qui rend cette analyse inadaptée dans un contexte d'urgence. Le séquençage dans des plateformes locales hospitalières, permet un délai de rendu actuellement plus court que le génome, avec une priorisation qui peut être gérée en locale, ce qui rend leur utilisation intéressante dans des cas d'urgence comme une grossesse. Le développement de cette technique en laboratoire de routine permet de s'affranchir des contraintes et des délais longs qui peuvent exister dans les plateformes de séquençage haut débit d'exome ou de génome. Le délai de rendu moyen varie entre 10 jours à 6 semaines depuis le début du protocole et dépend en grande partie des dates de lancement de série.

Figure 3 : Protocole exome rapide Necker en situation de point d'appel échographique



Source : Roxana BORGHESE, L'examen foetopathologique a-t-il un intérêt après séquençage d'exome en prénatal ? Assises de génétique humaine, Rennes 2022

Dans ce contexte a été proposé un parcours afin d'encadrer la prescription d'exomes rapides en cas de signe d'appel échographique (résumé dans la figure 2):

- Une échographie par un référent à la maternité de Necker
- Discussion pluridisciplinaire au CPDPN de Necker si une suspicion de pathologie générique est confirmée
- biopsie de trophoblaste ou amniocentèse en fonction du terme de la grossesse pour obtenir du matériel exploitable du fœtus
- analyse chromosomique fine par CGH array (résultats obtenue en 10 jours environ), la négativité de cet examen est un prérequis au séquençage d'exome
- consultation de génétique indispensable et obligatoire avant le séquençage d'exome, binôme généticien-conseiller en génétique
- réalisation de l'exome

- consultation dédiée de génétique pour le rendu des résultats de l'exome, binôme généticien-conseiller en génétique

Pour l'indication d'exome rapide en contexte de nouvelle grossesse avec antécédent de pathologie génétique suspecté, le parcours est moins défini. La décision de prescription d'exome rapide est laissée à l'appréciation du prescripteur, même si une discussion en staff hebdomadaire de service est fortement recommandée. Il faut au préalable que le cas index ait eu une étude chromosomique par CGH-array, afin d'écartier tout déséquilibre génomique qui pourrait expliquer la pathologie. La sévérité de la pathologie du cas index doit être prise en compte et considérée d'une particulière gravité permettant ainsi le cas échéant de proposer un diagnostic prénatal en vue d'une possible IMG si récidive. Dans ce contexte, une consultation de génétique clinique avec le médecin ayant examiné le cas index est indispensable préalablement à la proposition d'exome rapide, une consultation dédiée de rendu est également organisée.

Dans les deux situations il est indispensable que le résultat de l'examen ait un impact sur la décision du couple, un couple qui aurait déjà pris la décision par exemple d'une IMG dans un contexte de foetus avec polymalformations à l'échographie ne pourrait être inclus dans ce protocole. L'objectif de la consultation initiale de génétique est d'aider le couple à anticiper le mieux possible les résultats qui peuvent découler de cet examen, les différentes décisions à prendre et les conséquences sur la grossesse, mais également l'impact familial que les résultats pourraient engendrer.

L'exome rapide est réalisé en trio, c'est-à-dire en comparaison avec les deux parents afin de faciliter l'interprétation des données, d'augmenter le rendement diagnostique, et de réduire le temps d'analyse. L'analyse combine une approche globale, et de façon complémentaire, ciblée sur les gènes en lien avec les signes d'appel échographiques ou le phénotype du cas index. En cas de signe d'appel sur un fœtus, les examens complémentaires d'imagerie fœtale qui sont souvent réalisés dans la même temporalité, peuvent aiguiller l'analyse.

Il est théoriquement décidé en amont que les variants de signification inconnue et les données incidentes ne seront pas rendus au cours de la grossesse mais pourront être rediscutés à distance. En cas de résultat non conclusif par un premier biologiste, une autre analyse est réalisée par un deuxième biologiste.

Le délai de rendu d'exome rapide s'étendait de dix jours à six semaines la première année (2020), mais il a depuis été réduit à quatre semaines grâce à l'augmentation de la fréquence des séries analysées, actuellement un tous les 15 jours.

Les difficultés de diagnostic, le peu de données scientifiques disponibles, et les enjeux éthiques font qu'actuellement, le séquençage haut débit d'exome ou de génome chez le fœtus, réalisé suite à un geste invasif, reste encore rarement offert en routine clinique.

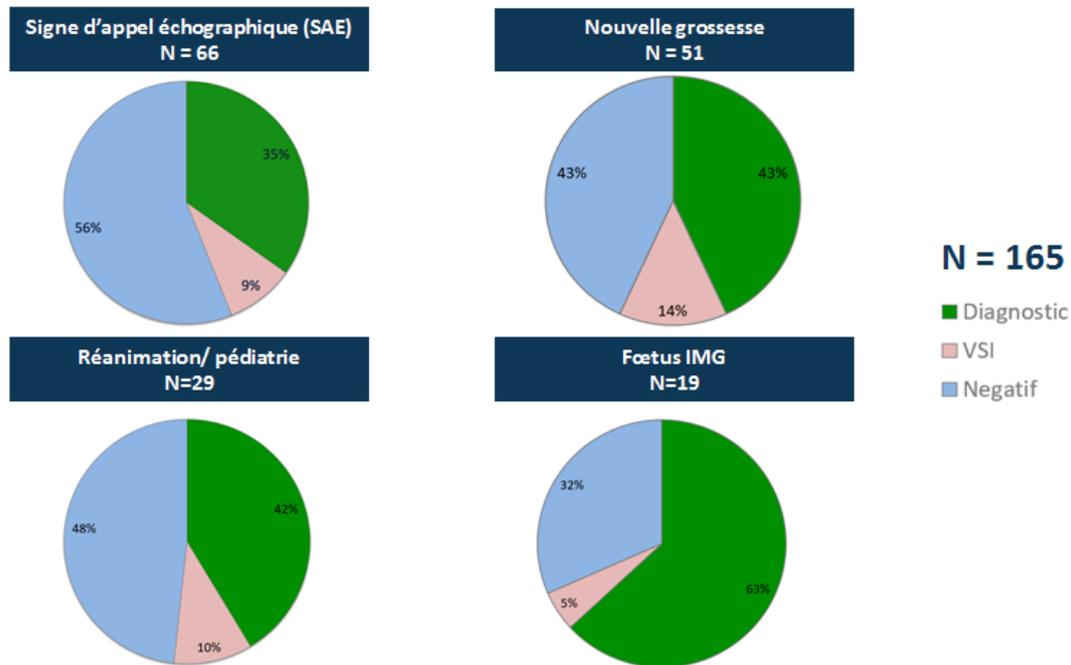
Néanmoins, dans les dernières années plusieurs projets proches ont émergé dans différentes équipes de génétique en France, on peut notamment citer le projet ANDDI-PRENATOME porté par la filière ANDDIrares qui depuis juin 2019 étudie la faisabilité d'un séquençage pangénomique rapide sur signe d'appel échographique lors d'une grossesse en cours (57).

Au Royaume-Uni, l'étude PAGE (5) a étudié le génome et l'exome entier de 1 000 trios (correspondant au fœtus, à la mère et au père biologique), depuis octobre 2018, en cas de signe d'appel échographique.

1.2 Exomes rapides en contexte de grossesse à Necker: résultats à 20 mois de la mise en place du protocole.

Depuis janvier 2020 a été mis en place à l'hôpital Necker-Enfants-Malades la possibilité de réaliser des exomes rapides en contexte de grossesse. Deux principales indications ont été retenues, signe d'appel échographique chez un fœtus et nouvelle grossesse en cours dans une famille avec cas index suspect de pathologie génétique non identifiée. Afin de répondre à d'autres situations urgentes en pratique clinique, le protocole a rapidement été élargi à des nouveau-nés en contexte de réanimation pour lesquels le diagnostic pourrait influencer la prise en charge. Ponctuellement pour compléter les runs dans un souci de rentabilité technique ont également pu être inclus des fœtus pour lesquels il y avait eu une IMG ou un décès in utero, sans diagnostic.

Figure 4 : Résultats Exomes Rapides NECKER janvier 2020- avril 2022



Source : Lucile BOUTAUD, Mise en place de l'exome prénatal au sein d'APHP centre-université Paris Cité. 18ème Journée de médecine fœtale - Port Royal-22 avril 2022

165 cas index, principalement en trio ont pu être inclus dans ce protocole entre janvier 2020 et avril 2022, en particulier 117 dans les deux indications principales qui nous intéressent dans ce travail.

1.2.1 Résultats Exomes rapides sur signe d'appel

Dans cette indication on recense 66 foetus inclus en cours de grossesse sur signe d'appel échographique. Le rendement diagnostic était de 35%, ce qui est au-delà de ce qui est décrit dans la littérature. On peut formuler deux hypothèses pour expliquer ce chiffre, d'une part la sélection des situations inclus dans le protocole d'exome à Necker qui étaient obligatoirement suspectes de pathologies génétiques, d'autre part il faut tenir compte des progrès et avancées scientifiques depuis 2019.

Figure 5 : Résultats Exomes Rapides sur SAE par indication (janvier 2020-avril 2022)

	N	Diagnostic moléculaire	VSI	Négatif
Anomalie cérébrale	18	3 (16,5%)	2	13
Anomalies squelettique	15	6 (40%)	1	8
Association polymalformative (≥2)	12	5 (41,5%)	1	6
Epanchement (hydrothorax, anasarque...)	5	3 (60%)	0	2
Nuque (persistance)	3	1 (33%)	1	1
Anomalies oro-faciales (PRS, fentes...)	3	1 (33%)	0	2
RCIU	2	0	0	2
Hétérotaxie	2	1 (50%)	1	0
Anomalies oculaires	2	2 (100%)	0	0
Malformations cardiaques	2	0	0	2
Immobilisme	1	0	0	1
Maladie digestive	1	1 (100%)	0	0

En regardant par indication, on retrouve nécessairement les spécificités des centres de référence qui biaisent le recrutement, néanmoins on peut constater que pour les anomalies squelettiques et les associations polymalformatives les chiffres retrouvés recourent ceux de la littérature avec un taux diagnostique plus élevé. Ces résultats sont bien sûr à pondérer dans la mesure où dans certaines indications le nombre de patients inclus est très faible. Dans le cas des anomalies cérébrales le taux diagnostique apparaît ici plus faible, ce chiffre pourrait être sous-estimé par le fait qu'à Necker quand l'imagerie est très défavorable et permet donc un pronostic péjoratif d'emblée, l'exome rapide n'est pas proposé à la famille ; seules les anomalies cérébrales mineures avec pronostic incertain bénéficient donc d'un exome rapide.

Si on s'intéresse au devenir des grossesses dans cette indication, on voit que dans le groupe avec diagnostic moléculaire identifié via l'exome trio, la moitié des couples (48%) ont poursuivi la grossesse, l'autre moitié (52%) a eu recours à une interruption médicale de grossesse. Concernant les couples ayant décidé de poursuivre la grossesse après l'obtention du résultat, la décision était généralement prise dans la mesure où le diagnostic moléculaire ne venait pas aggraver le pronostic rendu en amont à l'imagerie ni le pronostic neurologique, de plus ce résultat permettait de préciser la prise en charge de l'enfant à la naissance. A noter qu'en France l'absence de date limite pour une IMG permet la poursuite des examens, notamment l'exome, pour essayer de mieux cerner le pronostic. Ce protocole s'inscrit donc dans la politique nataliste des CPDPN en France.

Pour les couples ayant eu recours à une interruption médicale de grossesse, le résultat moléculaire obtenu en exome a permis d'apporter des informations complémentaires à l'imagerie, souvent de préciser le pronostic intellectuel. A noter qu'en cas de pronostic déjà annoncé défavorable sur la base

des imageries foetales, les couples ont pris la décision d'interrompre la grossesse sans attendre les résultats de l'exome dans 50% des cas.

Si on s'intéresse maintenant au groupe sans diagnostic moléculaire identifié (65%), parmi lesquels 9% de variants de signification inconnue, 76% des couples ont fait le choix de poursuivre la grossesse. L'exome non contributif est donc considéré par les familles comme un résultat en soit, car même s'il ne permet pas de préciser le pronostic par rapport aux examens d'imagerie foetaux, le résultat n'aggrave pas non plus le pronostic. A noter que deux diagnostics post natal ont été posés dans cette population, dont un syndrome de Silver Russell, qui n'aurait pas pu être diagnostiqué en exome, les anomalies de méthylation n'étant pas visible par cette technique.

Figure 6 : Résultats Exomes Rapides sur signe d'appel échographique

EXOME PRENATAL sur SAE	POURSUITE GROSSESSE	IMG
Diagnostic moléculaire 23/66 (35 %)	11/23 (48 %)	12/23 (52 %) EFP N = 9
VSI 6/60 (9%)	5/6	1/6 EFP + génome
Négatif 37/60 (56 %)	28/37 (76 %) Diagnostic postnatal N = 3 <i>GPC3</i> , Silver-Russel, pathologie placentaire	5/37 (14 %) EFP N = 3 Génome = 2

Source : Roxana BORGHESE, L'examen foetopathologique a-t-il un intérêt après séquençage d'exome en prénatal ? Assises de génétique humaine, Rennes 2022

En cas d'IMG, l'examen foetopathologique est une étape importante du diagnostic, permettant de compléter le phénotype du foetus qui est parfois partiel en anténatal pour essayer d'avancer notamment sur les variants de signification inconnue ou en cas de diagnostic de consolider les connaissances concernant la corrélation génotype-phénotype. Pour le groupe sans diagnostic deux couples ont refusé cet examen, limitant la poursuite des investigations. Diminuant ainsi l'espoir d'aboutir à un diagnostic étiologique, et donc de proposer un conseil génétique fiable pour une prochaine grossesse.

Figure 7 : Résultats Exomes Rapides sur signe d'appel échographique – devenir des grossesses en fonction du génotype

EXOME PRENATAL sur SAE	POURSUITE GROSSESSE	IMG
Diagnostic moléculaire 23/66 (35 %)	11/23 (48 %)	12/23 (52 %)
	<ul style="list-style-type: none"> <i>DYNC2H1</i> } Squelette <i>COL1A1</i> } <i>COL2A1</i> } <i>ODAD4</i> } <i>DCC</i> } CC <i>OFD1</i> } <i>SLC26A3</i> } Dilataion intestinale <i>PIEZO1</i> } Anasarque <i>EBP</i> } CŒil <i>CRYGD</i> } 	<ul style="list-style-type: none"> <i>GLI3</i> } Polymalformation <i>SKI</i> } <i>PEX2</i> } <i>PUF60</i> } <i>SLC25A24</i> } <i>FLT4</i> } Nuque/épanchement <i>TTN</i> } <i>CREBBP</i> } <i>KMT2D</i> } Fente LP <i>SOX9</i> } Squelette <i>BEST1</i> } CŒil <i>CDH2</i> } CC

Source : Lucile BOUTAUD, Mise en place de l'exome prénatal au sein d'APHP centre-université Paris Cité. 18ème Journée de médecine fœtale - Port Royal-22 avril 2022

Sur ces données préliminaires il est difficile de faire ressortir une tendance quant aux diagnostics aboutissant plus à une IMG, même s'il semble se dessiner la possibilité qu'en cas de syndrome polymalformatif à diagnostic moléculaire identifié les couples s'orientent préférentiellement vers une IMG.

1.2.2 Résultats Exomes rapides pour nouvelle grossesse avec cas index non élucidé

Dans l'indication concernant une nouvelle grossesse dans une famille avec cas index sans diagnostic moléculaire, 51 patients ont pu être inclus. Les tableaux cliniques des cas index étaient variables : troubles du neurodéveloppement, anomalies de développement, encéphalopathies épileptiques, maladies osseuses constitutionnelles, malformations cérébrales, syndromes polymalformatifs, etc... L'exome était classiquement proposé lorsqu'une surveillance échographique n'était pas possible lors de la grossesse. Dans cette indication le taux diagnostique est de 43%, ce qui est sensiblement supérieur à celui des exomes réalisés sur signe d'appel échographique, cela peut être expliqué par l'obtention d'un phénotype plus complet quand l'enfant peut être examiné. Ces résultats sont comparables avec ceux de la littérature sur les exomes en trio postnataux dans des indications similaires (58).

Lorsqu'un diagnostic avait pu être posé, dans 60% des cas celui-ci était survenu *de novo*, permettant d'informer le couple sur un conseil génétique rassurant avec un risque de récurrence limité au risque de mosaïque germinale, soit environ 1%. Dans 30% des situations, le diagnostic identifié était dû à deux variations hétérozygotes composites, chaque parent étant porteur sain. Suivant le mode autosomique récessif, le risque de récurrence pour ces couples était donc de 25% pour la nouvelle grossesse. Dans un cas a été retrouvé un variant pathogène dans un gène de transmission récessif lié à l'X hérité de sa

mère, soit un risque de 50% de récurrence en cas de fœtus masculin. Dans l'ensemble de ces situations, le fait d'aboutir chez le cas index à un diagnostic étiologique a permis de proposer aux familles la possibilité de réaliser un diagnostic prénatal pour la nouvelle grossesse.

Sur l'ensemble de ces familles, 40% a choisi effectivement de réaliser ce diagnostic prénatal avec la réalisation d'un prélèvement invasif de trophoblaste ou de liquide amniotique. Parmi elles 4 familles au risque de la mosaïque germinale et 3 familles avec mutation dans un gène récessif. Une famille a souhaité faire un diagnostic prénatal mais a fait une fausse couche spontanée dans l'intervalle. 6 couples ont renoncé à la possibilité d'un DPN et ont choisi une surveillance échographique rapprochée pendant le déroulement de la grossesse.

A noter que 2 couples ont réalisé une interruption volontaire de grossesse, avant que le résultat de l'exome ne soit disponible. Pour ces deux cas, l'analyse de l'exome a mis en évidence une mutation survenue de novo chez le cas index.

Chez 16% des patients, une variation de signification incertaine a été pointée dont 2% avec un gène candidat solide. Devant le caractère incertain de l'implication du variant dans la pathologie, ce type de variant n'est de principe pas rendu dans un contexte de grossesse en cours. A distance de la grossesse il peut être réalisé d'autres études notamment fonctionnelles, afin de pouvoir reclasse ce type de variations. Elles sont difficilement réalisables dans le temps imparti d'une grossesse. En cas de gènes candidats ou de nouveaux gènes, un appel à collaborations peut être lancé en utilisant généralement la plateforme Genematcher qui permet de mettre en relation différentes équipes et d'échanger sur les données disponibles autour d'un gène et de déterminer un éventuel phénotype associé. Pour 43% des cas index, l'exome était considéré négatif dans l'état actuel des connaissances, ce qui n'exclut pas une cause génétique.

Figure 8 : Résultats Exomes Rapides nouvelle grossesse avec cas index suspect pathologie génétique.

EXOME NOUVELLE GROSSESSE	CONSEIL GENETIQUE	IMG
Diagnostic moléculaire (43 %)	- 60% <i>de novo</i> -30% hétérozygote composite -1 cas récessif lié à l'X hérité de la mère	→ 40% DPN 1 IMG pour récurrence
Pas de diagnostic moléculaire (43%) VSI (14%)	Difficultés du suivi post natal	

Source : Ilyas CHALLET L'apport du séquençage d'exome rapide réalisé chez un cas index à l'occasion d'une nouvelle grossesse. Master 2 Biologie Santé – Parcours Conseil en Génétique et Médecine Prédictive 2021

2 : Etude de l'évolution de la pratique à travers les motivations des prescripteurs à 2 ans de la mise en route du protocole d'exomes rapides en contexte de grossesse à l'hôpital Necker-Enfants-Malades

2.1 Problématique de recherche

Au cours de la dernière décennie la médecine génomique a connu une véritable révolution technologique et scientifique, avec le développement notamment des méthodes de séquençage à très haut débit à l'échelle de l'exome et du génome. Utilisé en pratique diagnostic de routine dans le diagnostic post natal, notamment depuis l'avènement du PFMG 2025 en France, peu d'équipes se sont lancées dans leur utilisation en contexte de grossesse. Le diagnostic prénatal des maladies génétiques est pourtant par de nombreux aspects un véritable défi médical. Une grossesse est toujours pour un couple source d'incertitudes et celles-ci sont majorées lors de la découverte d'anomalies aux échographies fœtales ou lorsqu'un premier enfant du couple est suspecté d'une pathologie génétique non élucidée. Dans ces deux cas, l'identification d'un diagnostic étiologique pendant la grossesse permet pour les parents, en plus de clarifier la cause, d'avancer sur un pronostic plus précis notamment sur le plan neuro-développemental et parfois d'adapter la prise en charge de l'enfant à la naissance. Le diagnostic permet également de proposer un conseil génétique fiable et donc d'estimer le risque de récurrence pour le couple. L'ensemble de ces éléments permet d'aider au mieux le couple dans son questionnement quant à l'issue éventuelle de la grossesse en cours.

Bien que de nombreux avantages soient pointés et étudiés dans la littérature depuis 2019, ce type de procédure doit tenir compte des contraintes de temps imposées par la grossesse en cours, et de la difficulté de l'interprétation des données issus du séquençage.

A l'hôpital Necker-Enfants-Malades, a été développé depuis 2020 la possibilité de proposer en contexte de grossesse en cours, soit sur signe d'appel échographique soit en cas d'antécédent familial de pathologie suspectée génétique non élucidé, la réalisation d'exome rapide en trio, actuellement dans 5 familles tous les 15 jours. Cette nouvelle possibilité de prescription offre l'opportunité à des couples sélectionnés par l'équipe de bénéficier de cet examen de pointe en cours de grossesse.

La problématique de ce travail et la question abordée dans cette recherche est comment a évolué la pratique à deux ans du début de ce protocole en analysant les motivations des prescripteurs.

L'objectif principal de cette recherche est de comprendre:

- Quelles sont les indications à prescrire et ont-elles évolué en deux ans ? Comment sont sélectionnés les candidats à l'exome rapide dans ce contexte limité? Quelles sont les modalités de la prise de décision ?
- Comment est organisé le parcours de prescription de la proposition de l'examen jusqu'au suivi des enfants en post natal ? Quel est le service rendu aux familles ? quelles limites et quelles améliorations possibles dans ce protocole ?
- Comment sont gérés les données issues du séquençage haut débit dans ce contexte ? Cette opportunité locale est-elle un moyen de détourner le circuit du PFMG ? Comment ce protocole fait-il évoluer le lien soin/recherche ?

Nous avons formulé des hypothèses préalables à la recherche:

- Les indications à prescrire sont floues, et évoluent en fonction de l'expérience de l'équipe et du prescripteur. Les dossiers sont discutés en staff CPDPN ou de service à l'initiative du prescripteur qui garde le dernier mot sur l'indication de prescription.
- Le parcours de soin est mieux formalisé dans le cadre de l'exome rapide sur signe d'appel échographique. Le service rendu aux familles est clair pour l'ensemble des acteurs de la prescription.
- Les données expliquant le phénotype (classe 4 et 5) sont rendues aux familles lors d'une consultation dédiée. Les VSI et les données incidentes ne sont pas rendus en cours de grossesse. Ce protocole est une opportunité locale de prescription de séquençage très haut débit hors du PFMG. Il permet de faire évoluer les frontières soin/recherche.

2.2 Méthodologie de la recherche

2.2.1 Matériel

Dans le but d'approfondir notre problématique, une recherche exploratoire et qualitative a été menée via des entretiens semi-dirigés et la réalisation d'une analyse thématique. Préalablement a été construite une grille d'entretien (détaillée dans les annexes) servant de support au déroulé des échanges avec des professionnels qui ont accepté de participer à l'étude. Chaque entretien a été intégralement enregistré via un dictaphone puis retranscrit manuellement dans un fichier Word. Les éléments non verbaux (silence, soupirs...) ont également été consignés. Les entretiens étaient anonymisés et analysés par l'investigateur.

2.2.2 Protocole

Le but de cette démarche était de générer via les entretiens semi-dirigés des données exploratoires pour aborder le sujet et explorer les différentes perspectives autour de cette problématique. En effet pour essayer de répondre au mieux à la question de recherche posée et essayer d'approcher au mieux les hypothèses, nous avons choisi la méthode qualitative qui nous semblait la plus intéressante pour recueillir le point de vue et le vécu des professionnels sur leur pratique, leur prescription et le déroulé de leur prise de décision, tout en gardant un cadre.

Nous avons ainsi proposé d'interroger les différents acteurs de la prescription d'exome rapides à l'hôpital Necker.

L'étude bibliographique n'a pas permis de trouver d'étude similaire permettant de nous appuyer sur une trame déjà existante, nous avons donc construit une trame spécifique à cette étude via une grille d'entretien. La construction de cette grille s'est faite sur la base d'une recherche bibliographique et des réflexions personnelles de l'investigateur.

La grille d'entretien était composée de questions ouvertes permettant aux professionnels de construire leur propre discours et à questionner leur pratique. La conduite de l'entretien s'est voulue souple, afin de permettre le cas échéant aux personnes interrogées de poursuivre un propos si celui-ci leur semblait pertinent dans la discussion. Le déroulé de l'entretien prévoyait des questions de relance au cas où un sujet semblait avoir été abordé de manière trop superficielle par la personne interrogée.

Une fois l'ensemble des entretiens réalisés et retranscrits, les différents discours ont été analysés avec une analyse verticale puis horizontale.

L'analyse verticale a consisté à une lecture attentive de chaque entretien en essayant d'annoter presque ligne à ligne chaque entretien afin de dégager de presque chaque phrase une idée permettant d'identifier les éléments clés des différents discours. Cette méthode d'analyse a permis de faire ressortir de manière individuelle les problématiques abordées par chaque professionnelle, ainsi que leurs représentations sur notre sujet de recherche. Cela a permis également d'identifier les trajectoires de discours de chaque entretien. Nous avons ainsi pu faire ressortir des grands thèmes d'analyse.

Secondairement a été réalisée une analyse horizontale permettant de confronter les différents discours, de faire ressortir les points communs et les différences autour de ces grands thèmes afin de construire un discours commun tout en tenant compte des divergences.

2.2.3 Lieu d'expérimentation

Il s'agissait d'une étude monocentrique. Les entretiens ont été réalisés avec les professionnels du service de médecine génomique des maladies rares de l'hôpital Necker-Enfants-Malades.

2.2.4 Modalité de recrutement des participants

Le recrutement des participants a été réalisé dans le service de médecine génomique des maladies rares de l'hôpital Necker-Enfants-Malades.

Les critères d'inclusion des participants à l'étude étaient :

- Être un professionnel du service de médecine génomique des maladies rares de l'hôpital Necker-Enfants-Malades.
- Avoir participé à au moins deux prescriptions d'exome rapide en contexte de grossesse dans les deux dernières années.

Les critères d'exclusion étaient :

- Le refus du professionnel de participer à l'étude.

Un mail a été envoyé à l'ensemble des professionnels identifiés comme participant à la prescription d'exome rapide à Necker et un rendez-vous a été proposé à ceux qui ont répondu positivement.

2.2.5 Information et consentement

La problématique et l'objectif précis de la recherche n'ont pas été clairement énoncés aux participants avant la réalisation des entretiens afin de ne pas biaiser le discours des professionnels interrogés. Ils ont été informés qu'il s'agissait d'une recherche dans le cadre d'un master 2 d'éthique visant à étudier le protocole d'exome rapide en contexte de grossesse à Necker. Les professionnels ont été informés du caractère anonyme de la recherche. Avant l'enregistrement un consentement oral de chaque participant a été obtenu. Les modalités de retranscriptions et de conservation de leurs propos ont également été expliquées et chacun s'est vu informé qu'ils pourraient récupérer une copie de leur entretien retranscrit ainsi que du mémoire une fois celui-ci achevé.

2.2.6 Traitement de l'information

L'anonymisation a été faite en attribuant à chaque professionnel un numéro selon l'ordre chronologique d'entretien. Le même numéro a ensuite été conservé pour la retranscription, l'analyse des données, le traitement des résultats et la discussion.

Nous avons réalisé une déclaration de collecte de données dans le cadre d'une recherche de Master 2 à la direction des affaires générales et juridiques de l'Université Paris Descartes, ainsi qu'une démarche auprès du CPP.

2.2.7 Chercheurs et responsables de l'étude

Cette étude a été réalisée dans le cadre du Master 2 d'éthique médicale et bioéthique au sein de l'équipe de recherche *ETHique, REcherches, translationS* (ETRES), (UMRS 1138).

La directrice et responsable de l'étude est Mme Marie-France Mamzer Bruneel, Professeur des Universités-Praticien Hospitalier (PU-PH), directrice du Laboratoire d'Éthique Médicale et Médecine Légale de l'Université Paris Cité. L'investigatrice de l'étude est Mme Clothilde Ormieres, Pédiatre, Praticien Hospitalier Contractuelle (PHC) service de médecine génomique des maladies rares Hôpital Necker-Enfants-Malades et étudiante en Master 2 d'Éthique Médicale et bioéthique à l'Université Paris Cité.

2.3 Résultats de la recherche

Quatorze professionnels de l'équipe de médecine génomique des maladies rares de l'hôpital Necker qui sont liés au protocole d'exome rapide en contexte de grossesse, ont été sollicités par mail. Sept d'entre eux ont répondu favorablement et ont pu être inclus dans l'étude en mai 2022 : cinq généticiens cliniciens, un généticien moléculaire et un conseiller en génétique. Il s'agissait de sept femmes. Les entretiens ont été numérotés de 1 à 7 en suivant l'ordre de réalisation et ont été enregistrés puis retranscrits pour leur analyse. Un guide unique d'entretien servait de support à tous les entretiens. Tous les entretiens ont eu lieu dans des endroits calmes et isolés, Six entretiens en présentiel dans un bureau du service de génétique clinique de l'hôpital Necker, un entretien par visio. Ils ont duré de 18 minutes à 41 minutes, soit une moyenne de 30 minutes.

2.3.1 Analyse verticale

La retranscription écrite de chaque entretien, nous a permis de faire l'analyse individuelle de chaque discours des professionnels interrogés. Celle-ci nous a permis d'identifier les grands thèmes suivant qui ont guidé notre analyse horizontale:

- l'incertitude, entendue dans le sens suivant : L'incertitude se définit par le "caractère d'imprécision d'une mesure, d'une conclusion", le "caractère imprévisible du résultat d'une action, d'une évolution" (59).
- la prise de décision/la responsabilité
- la concurrence
- la bioéthique

2.3.2 Analyse horizontale

L'analyse horizontale des différents entretiens a permis d'identifier les points communs et les divergences sur les grands thèmes mis en évidence lors de l'analyse verticale ; faisant émerger un discours commun tout en spécifiant les convergences et les divergences retrouvées.

2.3.2.1 L'incertitude

A travers l'analyse des différents entretiens il se dégage un climat d'incertitude que l'on retrouve dans plusieurs dimensions : autour de la médecine génomique elle-même, des indications d'exome rapide, de la pertinence des résultats, de l'impact sur le couple, du contexte même de la grossesse.

- Les dires des participants évoquent la dimension de mystère qui entoure l'information génétique, lui donnant un caractère presque magique.

“Je pense aussi qu'un peu comme les patients d'ailleurs, ils (les autres médecins) voient encore ça un peu comme la baguette magique qui va donner le diagnostic et qu'on va connaître le pronostic et ce qu'il faut faire pour la grossesse. Alors que, un ça ne donne pas toujours le diagnostic et que deux quand ça en donne un, ça ne va pas forcément donner le pronostic donc bon.” E6

- Lors des entretiens est évoqué à plusieurs reprises le flou autour des indications d'exome rapide, à la frontière entre le soin et la recherche.

“A chaque fois qu'on discute une nouvelle indication, moi ça me sert de repères en me disant ok alors ça, ça devient une pré indication si on l'a validé tous ensemble, même si avant c'était de la recherche maintenant on le fait. Mais il faut quand même en discuter au CPDPN et parfois j'invite un expert et on en discute au staff du vendredi.” E5

“je leur dis que nous aurions la possibilité de poursuivre par un examen qui est actuellement, je présente comme ça quelque chose qui est récent. Bon je dis pas qui est à l'étude parce que ça quand même les gens pourraient penser qu'ils sont cobayes. Mais donc comme un examen qui est récent et qui pourrait nous apporter des réponses, comme il peut ne pas nous en apporter.” E7

- Parmi les particularités de la médecine génomique citées, figure celle du caractère mouvant des résultats, un exome dit « négatif » signifie finalement « il n'a pas été trouvé de particularité génétique solide permettant d'expliquer le tableau clinique du patient ». Cette nuance est pour les participants difficile à transmettre à la famille. Il est indispensable de comprendre que ce résultat dit « négatif » est susceptible d'évoluer soit au fil des nouvelles connaissances, soit avec la possibilité en post natal de rendre aux couples des variants de signification inconnue qui aurait été volontairement tuent pendant la grossesse.

« J'essaie d'insister pas mal sur le fait que c'est des données qu'on réinterprète, qui ne sont pas figées, qui évoluent, qu'on relie et qu'un exome négatif n'est jamais négatif à vie. » E5

« On explique qu'on ne rendrait pas tout ce qui est variants de signification inconnue, qu'on ne rendrait pas données incidentes, pendant la grossesse, voilà. Et puis quand l'exome est négatif on dit bien, c'est négatif pour la grossesse. » E3

- Dans notre étude nous sommes de surcroît dans une situation particulière qui est celle de la grossesse. L'arrivée d'un enfant est dans toujours une étape importante dans la vie d'une famille et s'inscrit par définition dans un climat d'incertitude. Cette incertitude est majorée quand il existe un antécédent de pathologie grave dans la fratrie avec l'angoisse d'une éventuelle récurrence ou lorsqu'on découvre un signe d'appel inquiétant lors de la surveillance échographique fœtale. Ce temps particulier de la grossesse majore les éléments déjà évoqués ci-dessus.

“j'ai aucun bénéfice à faire un exome et je fais perdre du temps et je préfère rester sur ma certitude diagnostique de signe d'appel échographique dont je suis sûre plutôt que d'embarquer les gens vers un exome qui leur fera perdre éventuellement quatre semaines.” E1

“Donc ça a toujours été contraint jusqu'à présent et euh il y avait une contrainte de temps, c'est-à-dire qu'au départ on a dit qu'on ne lancerait pas d'exome après 32SA, c'était un peu près la fourchette qu'on s'était donné, que maintenant on fixerait plutôt entre 32 et 34SA, parce que les délais de résultats se sont raccourcis” E2

La prescription d'exome rapide dans ce protocole a clairement vocation à poser un diagnostic afin soit de préciser le pronostic en cas de signe d'appel échographique pour lequel l'imagerie seul ne peut pas trancher, soit de réaliser un conseil génétique fiable en cas de premier enfant atteint.

“Quand on a un cadre diagnostique qui est déjà sûr, je ne vois pas le bénéfice de l'exome. Par contre il y a un vrai vrai bénéfice quand les signes ne sont pas assez spécifiques et surtout ouvrent vers des diagnostics, encore une fois, qui ont des pronostics très différents donc pour mon point de vue personnel, il y a un bénéfice direct devant une absence de spécificité d'un signe d'appel et devant l'incertitude pronostique.” E1

La question d'un diagnostic pour favoriser la prise en charge de l'enfant à la naissance est également évoquée.

“Pour certains couples c'est très très important parce que tu vas avoir un diagnostic à donner pendant la grossesse, même si. Bon on le fait normalement on doit, on est censé le faire que si ça aide le couple à leur décision de poursuivre ou d'interrompre la grossesse mais parfois c'est aussi important pour une prise en charge de l'enfant à la naissance. Et d'avoir un diagnostic c'est important pour tout

le monde, se préparer, prise en charge ou prendre une décision en tête de chapitre bien sûr d'interrompre ou non." E3

Il apparaît de manière claire qu'il existe un besoin de diminuer/de limiter l'incertitude pour les familles dans ce contexte de la part du médecin prescripteur, il semble s'agir de la motivation principale de la prescription.

Cet examen est présenté comme une aide à la décision dans ce contexte global d'incertitude, quel que soit son résultat.

"tu vois au staff de prénatal j'en pouvais plus de dire « oui c'est vrai on pourrait faire mais on ne fait pas » là au moins, voilà, je pense que déjà la consultation de pré natal et les généticiens on se sent plus à l'aise car maintenant on peut au moins proposer quelque chose, plutôt que notre discours d'avant à base de « oui il y a un risque mais je sais pas » qui était On s'arrêtait là et puis on laissait le couple dans l'incertitude. Donc là maintenant on sait quand même avec le recul que quand on a un exome négatif il y a moins d'interruption, même si ça n'exclut pas une cause génétique etc etc... mais ça contribue si tu veux aux éléments de discussions, on apporte pas en tous cas d'éléments de mauvais pronostics." E4

Pour l'un des praticiens, cette nouvelle pratique, et les incertitudes qui y sont liées, nuancent le bénéfice apporté par la réalisation du test génétique, mis en perspective avec une augmentation de la complexité des situations, autant pour le professionnel que pour les patients:

"Ça l'a compliqué en vrai. Parce qu'avant c'était pour moi plutôt binaire pour les nouvelles grossesses, soit j'avais un diag pour l'enfant atteint, soit j'avais pas de diag. [...] Et on disait que dans le temps de la grossesse on pourrait peut-être pas faire de diagnostic et que le conseil génétique était incertain. Donc voilà c'était assez protocolisé. Maintenant on se retrouve toujours dans des situations inattendues, non prévisibles, avec toujours pour chaque dossier un résultat qui sera une première fois, ou en tous cas pour le moment. Et c'est difficile d'anticiper avec des consultations d'amont qui sont longues et compliquées et où il est difficile de préparer le couple à toutes les solutions envisageables. Tout en étant dans l'urgence et en essayant de ne pas créer du stress supplémentaire dans la période déjà si particulière de la grossesse." E5

La prise de décision dans ce contexte d'incertitude est une des dimensions récurrentes dans les entretiens.

- Plusieurs types de décisions posent problème pour les professionnels. Elles concernent les indications, la temporalité des prescriptions, mais aussi le choix des résultats à rendre.

On peut ici citer plus particulièrement la question des données de signification inconnue, dont la gestion et l'interprétation sont déjà complexes hors de la situation de grossesse. Ces difficultés sont ici majorées à la fois par l'impossibilité éventuelle d'examiner le fœtus, mais aussi l'urgence de la temporalité de la grossesse qui ne permet pas la réalisation d'exams complémentaires comme les études fonctionnelles. De plus, il n'existe pas réellement de consensus quant à la gestion de cette question, comme en témoignent les extraits d'entretiens ci-dessous.

“J’essaie aussi de parler directement de la possibilité de l’exome négatif, en fait j’essaie au maximum pour tout examen génétique de leur donner les trois possibilités de résultats donc un exome avec un diagnostic et donc un conseil génétique fiable, un exome négatif et donc pas de conseil génétique possible et un variant de signification inconnue en sachant que pendant la grossesse on est pas censé les rendre mais que mine de rien nous derrièrre à chaque fois on en discute quand même et il y a à chaque fois un débat” E5

“En tous cas des signes qui peuvent intervenir dans des champs extrêmement hétérogènes, finalement c’est ça, avec des choses où on pourra voir rassurer soit, toujours en disant soit on a un truc bénin soit on a une pathologie sévère soit on a cette zone grise qui sont en fait des variants qu’on ne peut pas interpréter. Toujours parler de la zone grise, de l’incertitude, bien anticiper ça avec les parents.” E7

“Euh je pense qu’on se pose encore moins la question des données incidentes et secondaires dans l’urgence et encore moins en anténatal qu’en post natal. Pour l’instant on ne rend pas de données incidentes en anténatal, euh voilà. Je ne sais pas combien de temps ça durera mais pour l’instant on est vraiment totalement focalisé sur répondre au signe d’appel ou la question diagnostique. Et on ne rend pas les variants de signification inconnue, qui peuvent être discuté en dehors du cadre de la grossesse mais jamais en anténatal. Et ça c’est la vraie différence, entre les deux à mon avis.” E2

- Les difficultés liées à la prise de décision dans l'incertitude concernent également les couples, lorsqu'il s'agit de poursuivre ou non la grossesse avec les informations disponibles.

“Avec des situations parfois pourries, où on se retrouve avec des variants de signification inconnue, ou de la génétique où on se retrouve avec de plus en plus de forme variable, de pronostics incertains et là c’est de l’ajout d’incertitude au couple, avec rajouter l’incertitude et que l’IMG n’est toujours pas recevable. On se retrouve dans des situations un peu pourries où euh on laisse le couple avec encore plus d’incertitudes.” E5

Cette incertitude des couples peut également être illustrée par l'exemple évoqué à plusieurs reprises de femmes ayant interrompu la grossesse avant les résultats de l'exome rapide.

“Le fait que les patientes soient prise d’angoisse à un moment donné et qu’elles n’attendent pas le résultat de l’exome et qu’elles interrompent la grossesse en cours de route d’un coup comme ça alors qui ne s’est pas passé quelque chose de particulier et qu’elles décident d’un coup d’interrompre alors qu’on a lancé un exome, sans nous recontacter. Voilà je dirais c’est deux cas-là, qui sont surement des cas où on n’a pas assez communiqué avec le couple.” E3

La grossesse est un processus évolutif, et il arrive que le cheminement intellectuel du couple pendant ce parcours remette en question la pertinence de leur consentement, exprimé dans un contexte d’une « urgence » organisationnelle.

“Parfois les patientes viennent pas chercher le résultat. Est-ce que c’est ça regretter ? alors oui là peut être, tu vois. Là il y a une patiente qui a accouché pour une chondrodysplasie ponctuée on avait fait un exome chez nous, il est négatif, mais elle le sait pas parce que quand j’ai appelé le Monsieur pour dire venez on a votre résultat, il a répondu ah mais comme elle va accoucher dans pas longtemps, on viendra après, alors finalement je me suis dit mince on a pas été clair dans nos explications d’exome rapide parce que nous on est en train de le faire en urgence et le Monsieur nous dit « ah ben non moi je viendrai après » . Donc ça avait plus trop de sens quoi. Mais oui peut-être dans ce sens-là oui, parfois peut-être on les sélectionne et ... mais parfois c’est difficile aussi d’interpréter leur discours. Ils peuvent avoir un discours à un moment donné où tu commences l’exome et peut être évoluer aussi au fur et à mesure de la grossesse.” E3

Plusieurs participants identifient des conséquences de cette incertitude sur les pratiques :

- Pour la quasi-totalité des participants, il était indispensable de tenir compte que les données issues des exomes urgents ont vocation à évoluer et qu’un exome dit « négatif » doit être ré-interprété.

“Donc je le (l’exome) présente plutôt comme une aide au diagnostic qu’on a à disposition maintenant, en insistant quand même bien sur le fait que même si tu fais un exome tu n’as pas forcément de diagnostic, ce que les patients ont quand même souvent clairement du mal à comprendre parce que pour eux ils disent « mais si on lit tout comment on peut ne pas savoir » tout ça etc.” E6

En effet il existe un caractère ambigu de ce résultat dès lors qu’il est obtenu dans le cadre de l’exome rapide en contexte de grossesse. A la fois parce que les résultats rendus peuvent être réévaluer en post natal : en fonction de l’examen clinique de l’enfant (informations disponibles incomplètes via les imageries pré natales), en raison des données qui ont potentiellement été tues pendant la grossesse (variants de signification inconnue, données incidents), mais également dépendant de l’évolution des connaissances. Ces informations ont donc un caractère « mouvant » structurellement, majorée par le contexte de grossesse. Une des réponses à cela pour les praticiens en pratique est la nécessité de

penser le parcours au-delà de la grossesse. Ce suivi des familles après la réalisation d'un exome « urgent » réalisé dans ces circonstances, peut être particulièrement difficile à mettre en œuvre, notamment quand le cas index n'est pas suivi par l'équipe, ou lorsque les grossesses en cours laissent entrevoir des signes d'appel mais que les résultats initiaux de l'exome sont « négatifs ».

“Les choses qui vont se discuter c'est l'articulation avec le post natal, car quand l'enfant né et qu'on a pour les négatifs, pour les zones grises, il faut les revoir. C'est ça qui n'est pas toujours encore bien organisé. Moi ce qui me fait un peu peur c'est les perdus de vue. Tu vois on a fait l'exome, on l'a rendu négatif pour la grossesse mais on a un variant de signification inconnue et finalement la famille ne revient pas après la naissance et re-débarque 2 ans après et nous on a jamais repris les choses. Donc ça c'est le genre de trucs sur lesquels il faut vraiment qu'on progresse.” E7

- Il apparaît également à la majorité des interlocuteurs qu'il existe un enjeu de bien communiquer autour de cette question à la fois avec les familles mais aussi avec les autres acteurs du parcours de soin. La question sous-jacente est comment construire un discours commun, accompagnant et cohérent avec l'ensemble des intervenants. Le lien avec l'équipe de la maternité notamment les obstétriciens revient de manière régulière comme important dans cette dynamique, avec notamment la nécessité de s'impliquer dans la formation autour des questions de médecine génomique.

“La difficulté de lien avec l'obstétrique, de dialogue avec l'obstétrique euh je pense qu'ils n'ont pas bien compris non plus ce que voulait dire un exome, le bénéfice de l'exome, l'annonce diagnostique, la difficulté des temps qu'on doit s'imposer et euh du temps qu'on doit avoir pour parler avec le couple, du relais, je ne sais pas ce qu'ils disent, je ne sais pas comment ils l'introduisent, comment ils l'interprètent.” E1

“Il est indispensable qu'on informe et qu'on forme et les gynécos mais aussi les sages-femmes de DAN notamment. Qu'il y ai plus d'un généticien à tous les staff maternité, pas toujours le même.” E5

Ce point met en évidence la nécessité d'un travail en réseau, transdisciplinaire. Ce besoin d'organiser et de se coordonner autour du patient, de proposer un parcours de prise en charge cohérent, pourrait être pour le prescripteur, dans cette situation complexe, une manière de lutter contre l'incertitude.

2.3.2.2 La responsabilité et le désir de bienfaisance

La possibilité de prescription d'un exome rapide en contexte de grossesse, s'est présentée pour les prescripteurs comme une innovation technique ouvrant de nouvelles possibilités. Cette nouvelle opportunité semble être vécue comme positive par la majorité des interrogés car elle intervient dans un contexte où auparavant il y avait une impuissance du médecin face à ces situations. Néanmoins,

cet enthousiasme était presque toujours nuancé, en raison du haut niveau d'incertitude des apports concrets en temps utile pour les familles.

"Il y a un clair bénéfice quand les signes ne sont pas assez spécifiques. On a pu s'emballer au début car on avait enfin quelque chose à offrir..." E1

"tu vois au staff de prénatal j'en pouvais plus de dire « oui c'est vrai on pourrait faire mais on ne fait pas » là au moins, voilà, je pense que déjà la consultation de pré natal et les généticiens on se sent plus à l'aise car maintenant on peut au moins proposer quelque chose, plutôt que notre discours d'avant à base de « oui il y a un risque mais je sais pas » qui était On s'arrêtait là et puis on laissait le couple dans l'incertitude." E4

Derrière la notion de prescription et les motivations des prescripteurs autour de celle-ci, émerge la question des modalités de prise de décision dans le contexte de ce protocole et plus particulièrement de à qui incombe la responsabilité.

Au premier abord il se dégage des entretiens la nécessité d'une décision collégiale avec une responsabilité portée par tous, comme un besoin de validation collective. La responsabilité serait ainsi assumée par le groupe.

"Je pense que ça peut fonctionner très bien mais, il faut absolument aller au staff, moi je vais au staff tous les jeudis de la maternité, au staff CPDPN du vendredi. Il faut décider ensemble. Quand on se fait des retours et qu'on parle ensemble, oui ça se passe bien." E3

"La règle c'est qu'on en discute au staff du CPDPN." E4

Pourtant en pratique, le parcours apparaît parfois moins défini, et la discussion collégiale moins systématique qu'attendue.

"c'est vraiment peut-être de ne pas oublier d'en rediscuter dans les staffs, parce que je te dis qu'on en discute mais peut-être pas suffisamment en tous cas pas systématiquement, en tous cas pas dans les deux staff CPDPN et de service. C'est parfois pas trop discuté, donc peut-être de discuter plus systématiquement avant." E7

En deuxième lecture, on voit donc se dessiner, en balance, la responsabilité propre du prescripteur, voir sa suprématie en cas de désaccord du collectif.

"Pour les indications, je pense que c'est chacun qui fait comme il le sent et comme il le pense. Je n'ai pas l'impression qu'il y a un cadre bien précis de pré indications et que c'est plutôt à l'intuition et à l'impression du médecin référent quand il reçoit le couple avec la conseillère en génétique et qu'il y a une certaine variabilité dans la prescription de l'exome." E1

“ j’ai des exomes où je n’ai pas compris pourquoi on le faisait, on aurait dû dire non, mais j’ai respecté le, l’indication du clinicien. [...] c’est le clinicien qui décide s’il y a un intérêt à faire l’exome. [...] quand c’est un clinicien du service c’est lui qui décide si ça justifie ou pas.” E4

“quand l’indication est posée il n’y a pas de discussion en RCP c’est quelque chose qui est, de ce que nous décidons de notre propre chef en tant que prescripteur et que nous allons organiser avec l’aide la conseillère en génétique.” E7

La collégialité peut même être présentée par certains comme une limite pour le prescripteur.

“c’est très difficile pour le prescripteur parce que c’est le prescripteur qui se retrouve seul face au couple et qu’il faut faire attention aussi au pouvoir d’un staff où il y a des paroles qui sont péremptoires, affirmées de façon un peu abusives alors que finalement c’est le prescripteur qui se retrouve face au couple. Donc il y a une vraie solitude parfois.” E1

« j’ai des souvenirs de staff interminables, où la question se pose de savoir ce qu’il faut faire et le souci c’est que clairement ça, ce n’est pas bien carré et on a quand même un peu euh l’impression en fonction de qui est là ou pas pendant les discussions, la façon, enfin la conclusion va changer un peu. Et ça c’est problématique. » E6

Pour les participants, la prescription de cet examen s’inscrit en premier lieu dans un désir de bienfaisance.

« c’est un super outil de pouvoir proposer ça aux couples, [...] je vois clairement beaucoup de bénéfiques. Pour les patients [...] si tu arrives à dire quelque chose même si c’est parfois dans le mauvais, ça soulage aussi de se dire on fait un peu pencher la balance et ça permet aux couples de prendre aussi une décision, ou bien de dire et ben voilà on a l’examen de génétique très poussé et on a pas de résultat génétique, ça ne veut pas dire qu’il n’y a pas de maladie génétique mais on a fait le plus poussé, et je trouve que c’est en soit une information. Il y a un côté rassurant pour les couples. Ou alors « on a un diagnostic clair, voici la prise en charge », pour moi dans tous les cas, on apporte du positif. Dans tous les cas je trouve que c’est un luxe pour les couples qu’on ai pu mettre ça en place à Necker.» E3

La reconnaissance des malades et des familles se présente alors comme un moteur, un levier de motivation.

« Elle est ravie de ce parcours en fait. Et tous les ans elle continue de m’envoyer des remerciements. » E4

Néanmoins, dans certaines situations, il semblerait que la prescription d'un exome rapide dans ce contexte, puisse être pour le prescripteur une réponse à son anxiété, plus qu'une demande du couple. Il se pose alors la question d'à qui profite réellement ce résultat ?

« On va sinon se retrouver à faire tout et n'importe quoi et c'est aussi parfois traumatisant pour les couples. On doit aussi préserver les couples et pas faire n'importe quoi et pas décharger notre stress sur le couple euh.. la grossesse c'est un moment particulier, précieux et qu'on peut gâcher ça, gâcher des relations parents-enfants en faisant n'importe quoi. Et en étant trop traumatique, en écoutant trop notre stress à nous. » E5

« d'abord on réfléchit au tenant et aboutissant de cet exome, est ce qu'on va vraiment euh, est ce qu'on est dans nos indications mais surtout est ce qu'on va aider à la décision. Quel est l'objectif de l'exome pour ce cas-là, car finalement il y a plusieurs objectifs mais est ce qu'on va vraiment rendre service, est ce qu'on fait pas quelque chose pour nous rendre service à nous, faciliter notre position ou décharger notre stress. Parce que ça arrive. » E7

“C'est toujours la question qu'on se pose, pour qui on fait cet exome, pour rassurer qui.” E4

Apparaît également qu'au vue de ces enjeux, la prescription d'exome rapide en contexte de grossesse n'est pas bonne dans toutes les situations : en fonction de l'indication, de la famille, du contexte. La valeur du refus est mise en avant par plusieurs prescripteurs et la possibilité de refuser la prescription en fonction du contexte, est défendue par les participants.

« Il peut y avoir des situations où on pense que ça ne pas aider du tous les couples, et on doit dire non. » E1

« Si la maternité t'envoie des patients pour exome ben t'es pieds et poings liés quoi, les gens viennent te voir pour ça, c'est plus pour discuter de l'indication et si elle est mauvaise on se retrouve en porte à faux par rapport au discours de la mater et ça c'est compliqué... ça nous est arrivé de, le dernier exemple c'est que j'ai refusé de faire la consultation. » E2

« On doit pouvoir dire non. Et est-ce que c'est notre rôle de les confronter à toujours plus d'incertitude ou d'accepter parfois de dire « on a rien d'autre à vous proposer » et de toute façon le pourcentage que ça soit une maladie génétique potentiellement grave est faible et qu'on assume nous ce degré d'incertitude et d'angoisse et qu'on laisse peut-être le couple vivre un peu mieux cette grossesse. » E4

Pour certains, il peut parfois être difficile de refuser une prescription, notamment pour des questions d'équité des soins ou dans un contexte de pressions extérieures.

« il y a un couple qui nous a dit « nous on veut maintenant l'exome, car on sait on a des copains, des amis ça prend un an tout ça, ils n'ont toujours pas de résultats alors que nous là on va l'avoir

rapidement » donc voilà on a dû leur dire que c'était pas la même chose qui était fait, qu'en prénatal on faisait moins de choses, parce qu'on rendait pas pleins de choses, qu'on rendait que les certitudes, que le génome c'est mieux que l'exome et que voilà. Mais tu vois maintenant les couples, ils savent, les gens se parlent et ça influence aussi notre prescription. Il faut qu'on arrive à accélérer pour tout le monde. Et c'était difficile de dire non. » E4

La responsabilité du médecin prescripteur influe le mode de relation entre le médecin et la famille. Dans une mouvance actuelle où la place est de plus en plus laissée à l'implication des patients dans les choix quant à sa santé, il apparaît pour un participant, la nécessité de ne pas laisser dans le cas précis de cette situation la prise de décision côté patient.

« Maintenant on est très dans le patient acteur, machin et tout, mais euh on voit parfois en staff des discussions interminables où dans ce contexte certains pensent qu'il faudrait tout rendre aux patients et les patients sont assez grands pour réfléchir et ça je pense que ça se discute et que c'est aussi à nous de prendre des décisions claires et d'assumer, surtout en contexte de grossesse, le oui ou non on fait une IMG devant ce diagnostic précis dans ce cas précis, oui ou non c'est recevable et si on décide ensemble que non les arguments ne sont pas suffisant et que ça n'est pas recevable, alors d'être courageux, d'assumer que la décision est médicale et ne dois pas venir du couple et que donc dans cette situation précise de grossesse ça ne sert à rien d'informer le couple juste pour se décharger nous. Et oui dans ce cas de faire un peu une médecine paternaliste entre guillemets mais temporairement, pendant ce temps si particulier de la grossesse où, non, tout n'est pas bon à savoir. Et ça c'est aussi des décisions médicales, on ne peut pas se dire que c'est que la décision du couple. » E5

Face à la responsabilité de la prescription de l'exome rapide dans ce contexte, certains médecins interrogés ressentent un besoin de formations, d'autres l'évoquent pour les médecins les plus jeunes.

« C'est aussi parce qu'en tant que jeune médecin en formation, je n'ai pas été formé ni accompagné. Non. On était collectivement très content de ce qu'on savait faire et que j'ai toujours été seule avec les couples et qu'on m'a jamais proposé de voir, si une fois, de revoir ou de voir le couple avec moi, ou d'en rediscuter et que de toute manière la décision c'était à moi de la prendre et que si personne en staff n'était d'accord ben je me démerdais avec le désaccord de toute l'équipe et que c'était à moi de prendre la décision finale et là on est mis clairement en difficulté donc on se démerde quoi. » E5

« Il faut former les plus jeunes à prescrire et à rendre. » E3

Certains prescripteurs évoquent aussi, un mécanisme "d'autoformation" sur le terrain, d'apprentissage au fur et à mesure des situations rencontrées. Cette expérience apparaît comme un guide actuel de leur prescription et leur prise de responsabilité. Ils évoquent un savoir en cours de construction.

« il y a l'expérience, on apprend de nos prescriptions, de chaque histoire, au cours du temps je sélectionne plus, je ne propose que pour les cas très graves, ceux pour lesquels je sens que pour l'enfant ça va mal se passer et donc qu'une récurrence, même si les parents ont pas encore réalisé, ça ne serait pas une bonne nouvelle. Faut que je me dise qu'il y a vraiment un diag à poser et que de toute manière il faut qu'on aille explorer. Avec quand même une chose de trouver assez importante. Je suis plus sélective et je réfléchis vraiment à deux fois avant de proposer. » E5

« Je suis convaincue que c'est en faisant qu'on apprend, et là on apprend tous. On a une base qui s'étoffe de jour en jour, on est tous confronté à des situations nouvelles tous les jours, vous avez plus de situations nouvelles mais tant mieux, c'est en faisant qu'on apprend [...] Tu vois ces histoires d'hétérogénéités, il faut les entendre, il faut les apprendre [...]. On a tous à apprendre. » E7

Le besoin de supervision est lui partagé par tous, la question du rôle des psychologues dans ce contexte est un sujet central qui ressort de la majorité des entretiens à la fois pour accompagner le prescripteur dans la prise de décision et également la guidance des familles.

« Il y a toujours un intérêt des psychologues dans ces situations là, ça permet toujours de prendre du recul sur ce que l'on fait[...] Toujours la reformulation de ce qui se passe au psychologue et qu'on ait un retour du psychologue qui nous dit ben ils ont compris ça ça ça ben ça te permet de voir ce qu'ils ont retenu, compris ou pas. [...] Pendant et à distance aussi. » E3

« Le psychologue devrait avoir sa place, je pense qu'il y a tout un pan de ce que ça induit sur le psychisme des couples qu'on ne connaît pas. » E4

A plusieurs reprises dans les entretiens est évoquée la question des limites de ce protocole :

- Il existe également une certaine défiance face à la prescription généralisée de cet examen, qui doit rester un outil et ne doit en aucun cas pour les prescripteurs devenir la norme, au risque de freiner les dynamiques de réflexion.

« C'est un plus qui ne doit pas empêcher notre réflexion en groupe, qui ne doit pas empêcher nos présentations de dossier en staff, ça ne doit pas empêcher l'imagerie de référence, c'est ça qui me fait un peu peur. Qu'on s'assoie là-dessus pour empêcher...voilà ça ne doit pas être utilisé de façon isolée surtout." E7

- L'un des participants a évoqué le risque de l'utilisation de l'outil à mauvais escient, et pour la seule fois on devine le spectre de l'eugénisme.

« L'autre écueil qu'il peut y avoir c'est de tomber sur les choses mild mais à partir du moment où il y a la mutation on va vouloir l'interruption. Evidemment dans les pathologies osseuses, FGFR3, on va tomber sur des hypochondroplasie qui vont stresser les parents si le discours n'est pas fait de façon extrêmement convaincu par des gens qui connaissent bien, ça va devenir « une mutation », il sera le mutant et le fœtus va être interrompu. Dysplasie cléido crânienne RUNX2, c'est simple incurvation des os longs. [...] c'est pas qu'il y a une grande variabilité c'est qu'on est dans quelque chose qui est modéré. Qui n'est pas en règle générale une indication d'IMG mais le fait que tu aies fait le diagnostic précocement, dans un contexte d'urgence, que tu as discuté de choses très graves, va stresser les parents qui là vont demander une IMG. Parce que tu as une mutation, parce qu'il est mutant et l'enfant il va plus s'appeler bébé, il va s'appeler maladie génétique, même si avec cette maladie génétique en l'occurrence on va bien. Donc ça c'est un écueil aussi. C'est un peu l'image du monstre. Voilà ça c'est aussi important d'en avoir conscience. » E7

- Comme souvent en situation de progrès ou d'innovation technique le fruit d'un groupe pionnier qui donne l'impulsion de départ et permet de rendre le projet réalisable. Se pose alors la question de la pérennisation.

« On lui doit c'est elle qui a mis ça en place, sinon on l'aurait toujours pas. Mais c'est fragile parce que justement ça repose sur une personne. » E2

« Le circuit fonctionne plutôt bien comme ça après le problème c'est surtout le fait que tout repose sur une seule biologiste, c'est surtout ça, qu'il faudrait, des sécurités et que ça devienne plus fluide et que toute la biologie moléculaire aide à la lecture. Pour une énorme maternité [...], avec autant de centre de référence, une seule biologiste qui lit toutes les indications bon... heureusement qu'elle dépote, mais voilà... » E6

2.3.2.3 La concurrence

Il ressort des discours de tous les participants, un sentiment d'urgence, qui est probablement directement en lien avec la situation de grossesse, la nécessité d'un diagnostic rapide mais également avec les notions d'accélération et de progrès qui entourent la mise en place de ce nouveau protocole.

En effet la situation de grossesse induit une temporalité particulière, on doit rendre un diagnostic fiable le plus précocement possible, afin de permettre au couple qui souhaiterait accéder à une IMG de le faire le plus précocement possible dans la grossesse.

« Ce qui est important c'est le délai de rendu. Je m'explique. J'ai eu des couples pour lesquels on a prescrit un exome et finalement l'exome est revenu 8 semaines plus tard car il n'y avait pas de place dans le run du mois. Passer de 24 semaines à 30 semaines ça n'est pas du tout la même chose et je ne veux pas embarquer les couples dans une attente trop longue [...] je pense qu'il faut vraiment bien réfléchir en amont sur le bénéfice de faire attendre les couples.» E1

A la création du protocole, le nombre de places disponibles étaient limitées par les possibilités techniques, ce qui contribuait au sentiment d'urgence qui entourait cette prescription.

« Au début [...] parfois on se disait vite vite on va voir la famille quand les obstétriciens nous appelaient, on était dans la précipitation parce qu'on se disait « merde le run il va partir mardi donc il faut qu'on la voit le lundi pour les prélever ». Il y avait une sorte d'urgence, de notion d'urgence et que nous ça nous angoissait donc on le reflétait sur les patients quand on appelait et on disait « il faut vite vite le lundi ». On disait aux secrétaires "il faut insister pour que ça soit le lundi" parce que nous on savait que le run partait mardi mais fallait pas le dire vraiment comme ça aux patients mais on insistait beaucoup et je trouvais que c'était oppressant pour tout le monde. Et finalement on allait chercher ou nous on faisait une offre où finalement c'était pas forcément la demande du couple et on les pressait parfois à venir. » E3

Une des conséquences, est l'installation d'un phénomène de concurrence, entre les prescripteurs, entre les patients.

« On se précipitait, on se jetait sur les patients, un peu, entre guillemets, parce que le run allait partir ou quelqu'un d'autre allait prendre la place. Même si après on pouvait reprendre du temps en consultation pour en reparler mais je trouve qu'il y avait une notion d'urgence supplémentaire, qui n'avait peut-être pas lieu d'être finalement. » E5

La technique, elle-même, s'est adaptée à l'urgence, puisqu'on a augmenté la fréquence des runs pour répondre au mieux à ces contraintes, et les indications du protocole ont ainsi évoluées. On voit bien ici au travers des différents entretiens qu'il s'agit d'un processus en développement.

« On est quand même passé à un tous les 15 jours, non pas en réponse à une demande en masse ni à l'augmentation de l'activité mais en réponse aux soucis qu'on a eu. On est beaucoup plus à l'aise de pouvoir prescrire un exome, et d'avoir des résultats en 15 jours à 3 semaines, que de les avoir en 5 à 6 semaines. Ça permet de se planter par exemple, là il y a eu des runs qui n'ont pas marché, on

a dû aller à Cochin, il y a eu beaucoup de problèmes. Et ça permet aussi d'inclure des grossesses plus tardives, notamment tout ce qui est vu au 3^e trimestre, l'imagerie du cerveau, surtout quand ça n'a pas été vu avant. Du coup on a pu inclure par exemple des grossesses à 32SA quoi, de facto du coup ça permet d'augmenter le nombre, d'élargir les indications. » E4

Cette adaptation du protocole à la situation d'urgence a permis plus de latitude pour les prescripteurs mais ne répondait pas à un besoin réel en nombre de prescription. Pour ne pas laisser des places vacantes qui entraîneraient un coût financier trop important et risqueraient de compromettre la pérennisation du protocole.

« Notre principale problématique c'est qu'aujourd'hui parfois on ne remplit pas le run. Alors qu'au départ on se limitait beaucoup sur les indications. Et si tu ne remplis pas le run, soit tu en passes moins et tu ré-augmentes les coûts soit... [...] du coup ce qu'on a pensé c'est qu'on fait une liste commune avec les exomes post natal en attente et du coup ça nous permet de compléter les runs et tout le monde a comme ça au fil de l'eau des exomes accessibles tout le temps. » E4

On voit ici apparaître que cela à modifier les indications de prescription, il y a donc à partir de là un mélange d'indications, une certaine confusion, avec un bouleversement des règles établies de priorisations: certains exomes non urgents peuvent bénéficier dans ce contexte du protocole rapide. Cela majore le sentiment de concurrence, cette fois-ci entre les prescriptions.

« Quand il reste de la place on met les familles pour lesquels il y a une nouvelle grossesse avec un premier enfant atteint avec une maladie possiblement génétique non diagnostiquée, ou après on peut compléter les run avec des IMG de fœtus polymalformés et puis d'autres choses aussi en post natal que les biologiques vont faire passer donc c'est jamais perdu » E3

A noter que ce protocole s'est développé à une période où l'accès au séquençage haut débit en diagnostic post natal à Necker était difficile avec des listes d'attente très longues pour les familles, ce qui a probablement contribué à majorer cette confusion.

« On un moment on a aussi pu penser que ça servirait à faire le diagnostic chez l'enfant vivant, et qu'on profité en gros de la grossesse comme un accélérateur de diagnostic bon mais plus maintenant comme on a les génomes SEQOIA, un moyen d'aller à l'exome quoi comme on n'avait pas les exomes post-nataux si rapidement. Il y a eu une évolution mais cette confusion a pu exister au début. Mais aujourd'hui on a plus ça en tête mais c'est comme tout ça se peaufine. » E7

A la lumière de l'analyse des entretiens on voit se dessiner un autre type de concurrence, particulièrement dans la situation d'un exome rapide en contexte de nouvelle grossesse chez un couple

avec un antécédent de pathologie suspectée génétique non identifiée. Il s'agit d'une forme de concurrence entre le cas index et le fœtus. En effet, il peut exister un télescopage de réalité entre l'enfant à naître et celui déjà né, qui n'est pas toujours anticipé par la famille et sur lequel plusieurs prescripteurs interrogés attirent l'attention.

« Il y a les deux temporalités qui se concurrencent. La temporalité de l'enfant vivant et la temporalité de qu'est-ce qu'on fait pour la grossesse en cours. Euh donc c'est ça qui risque de nous arriver en fait c'est qu'il y a le télescopage des variants de signification inconnue parce qu'il y a un enfant atteint vivant et que le résultat peut impacter sa prise en charge. [...] C'est-à-dire qu'on soit amené à discuter d'un variant en disant qu'on ne pouvait pas l'utiliser en anténatal alors que c'était la raison d'avoir fait un exome en urgence, c'est un peu ça la situation très très désagréable qu'on pourrait connaître. » E2

Cette concurrence de temporalité est difficile à anticiper avec le couple, et peut projeter l'enfant vivant atteint et sa famille parfois trop rapidement dans une réalité à laquelle, hors contexte de grossesse, ils auraient été confronté plus tardivement, sans qu'on puisse pour autant adapter la prise en charge.

« J'ai en tête une consultation où du coup on a rendu un résultat pour un enfant qu'on avait sous les yeux et qui était petit encore et on venait annoncer qu'il allait avoir un retard gravissime, qu'il allait être aveugle, sourd, dans un contexte où le couple a mis en route une nouvelle grossesse, et ben on venait de condamner en deux minutes un enfant qui était là, pour un risque de novo alors on a pu rassurer après on a fait quand même un prénatal pour éliminer la mosaïque germinale. Mais je trouvais que finalement c'était quand même très violent d'avoir ce diagnostic-là, à ce moment-là » E3

Cela compromet même parfois les règles habituelles de bonnes pratiques encadrant la prescription d'examens génétiques.

« Des consultations de rendu où il y a plusieurs choses qui se mélangent pour le couple, on est moins préparé même nous, on a moins le temps, on est dans la situation d'urgence de la grossesse alors qu'on voudrait du temps pour le diagnostic de l'enfant présent. L'urgence pour une situation d'annonce c'est jamais une bonne situation. » E5

On voit donc apparaître des tensions entre les prescripteurs, entre les patients, entre les indications, qui passent par l'urgence et ont comme effet direct des phénomènes de concurrences. Ces phénomènes de concurrence, combinés au climat d'urgence de la grossesse mais aussi à la question du progrès, débouchent sur une nouvelle distribution des priorisations des prescriptions voir de nouvelles indications et influencent les motivations des prescripteurs.

2.3.2.4 La bioéthique

Ces nouvelles opportunités de prescriptions proposent une nouvelle structuration par rapport à l'organisation habituelle du parcours diagnostique d'un patient. En effet pour répondre à un besoin dans la situation exceptionnelle d'une grossesse, le service de médecine génomique des maladies rares de l'hôpital Necker a proposé une réponse interne dont les contours se sont dessinés progressivement à la fois en fonction du besoin, mais également des contraintes techniques, de coût, de rentabilité et de pérennisation.

« On a qu'un séquenceur au labo, en théorie c'était 8 exomes, on s'est dit 9 ça passera. Ça veut dire 3 trio. C'est peu. Et il est très utilisé pour tous les panels euh et que du coup ça nous revenait à 800 euros l'exome et fois 3 avec les parents ça faisait voilà. Donc on a commencé à faire des tests pour voir si on pouvait augmenter le nombre de patients qu'on pouvait passer par run pour réduire les coûts tout en gardant une maîtrise et une qualité donc on a fait 9 puis 12 puis 16, parce que 16 c'était bien aussi techniquement, ça fait deux barrettes de 8, ça permettait d'avoir un quatuor. On a essayé 17 c'était plus bon, 16 ça allait donc ça a réduit les coûts ce qui permettait de passer 5 trio à chaque run. »

E4

L'ensemble des prescripteurs interrogés étaient conscients de ces problématiques de rentabilité et saluent ce qu'ils présentaient presque comme une prouesse technique.

Il apparaissait clairement qu'il s'agissait d'un processus en évolution. Cette possibilité s'est inscrite dans le cadre d'une accélération technique, une dynamique de progrès.

« Mais tu vois maintenant les couples, ils savent, les gens se parlent et ça influence aussi notre prescription. Il faut qu'on arrive à accélérer pour tout le monde » E4

Il existait plusieurs périmètres différents qui n'apparaissaient pas régis par les mêmes règles, avec plusieurs niveaux d'organisations notamment entre l'interne (le service) et l'externe (le reste de l'hôpital, d'autres hôpitaux, voire d'autres pays).

Pour la prescription, en interne le prescripteur semble du dire de tous, porter la responsabilité finale de la prescription et la suprématie du prescripteur n'est pas questionnée. La possibilité de prescrire un exome rapide a été ouverte à d'autres centres. Les prescripteurs externes, leurs prescriptions doivent être validées en staff et certaines peuvent être contestées.

« Quand c'est un clinicien du service c'est lui qui décide si ça justifie ou pas. C'est pour ça que pour l'extérieur je demande de valider au staff. » E4

Cela s'explique en partie par le fait que les prescripteurs externes sont parfois isolés dans leur structure.

Pour les patients suivis dans d'autres hôpitaux, la possibilité de leur faire bénéficier de ce protocole apparaissait encore en discussion devant des difficultés principalement d'organisation et suivi post examen. Cela questionne la notion d'équité des soins.

« Je trouve que le circuit de prescription pour les patients connus de necker c'est assez simple, après c'est plus les extérieurs. Quand en fait on est amené à voir les couples en anténatal [...]ça complique. Rapatrier les ADN tout ça c'est jamais très fluide de faire ça et pour le post natal c'est pareil parce que au final on rend les résultats mais ce premier enfant n'est pas suivi sur le centre et ça nous met un peu, pas en porte à faux, mais c'est pas toujours évident après pour les familles de savoir où et comment ce premier enfant va continuer à être suivi. Ça crée de la confusion. On hésite à le faire. » E6

Dans les entretiens était également traité la question des spécificités de cet examen par rapport à un séquençage haut débit en situation post natale, en particulier quant à la gestion des données incidentes et les variations de signification inconnue. Comme déjà illustré précédemment il existe des spécificités en contexte de grossesse même s'il ne semble pas exister de consensus autour de ces questions. En effet, il existe des informations que les prescripteurs choisissent volontairement de taire, au cas par cas, après discussion en staff.

« Je dis qu'on se basera, qu'on interprétera que ce qui est en rapport avec le signe d'appel. Le reste on en parlera pas" E1

"Bien expliquer plusieurs fois que la situation de pré et de post natale est différente et que s'il y un nouveau résultat à apporter en post natal même si on le savait pendant la grossesse, en théorie le couple est censé pouvoir comprendre qu'on n'ait rien dit. Mais bon... c'est difficile. » E5

Selon les dires des participants, ce protocole faisait bouger les frontières soin/recherche, puisqu'il proposait en routine dans le cadre du soin, quelque chose qui dans d'autres centres n'était pas une pratique habituelle ou à l'étude (ANDDI-prénatome).

« au début ça a limité nos prescriptions, parce que c'est sûr que au début on a commencé en disant, et il y a pas eu de financement en plus pour ça hein, en réalité les premières fois où j'ai essayé de faire passer des runs à IMAGINE en les payant hein, en les finançant, on a fait des exomes sur des crédits recherche, après voilà on a fait des exomes en disant ben je vais faire comme, je vais leur donner une série de 50 à Imagine et je vais demander à l'APHP de payer, j'enverrais la facture d'Imagine. Et ben je me suis faite taper sur les doigts par notre nouveau chef de pôle, j'ai dit « mais oui mais c'est du diagnostic, voilà » et l'exome diagnostic c'est du diagnostic donc euh j'ai compris assez vite qu'il ne

fallait surtout pas demander à l'APHP de payer IMAGINE et qu'il fallait qu'on se démerde à le faire au labo. Parce que commander des réactifs ça allait, les gens râlent mais je commande et ça passe. Après c'est, voilà moi je m'en fou, c'est du diagnostic, on a besoin de ça donc. Voilà. Et ça reste moins cher que si on faisait en externe en envoyant par exemple à Biomnis comme les autres donc il y a des choix à faire, donc voilà. » E4

Le participant m'était ici en avant la notion de hiérarchie des valeurs, avec l'accès au diagnostic qui prévaut sur les questions d'organisations et justifie qu'on repousse les limites établies.

Le périmètre et de fait le statut de ce nouvel examen s'est défini au cours du temps, encore actuellement la frontière soin/recherche ne semble pas totalement définie puisqu'une indication peut basculer d'un côté à l'autre une fois validée collectivement. On tient également compte de l'avancée des connaissances, qui est rapide dans ce domaine.

“Aujourd'hui ce qu'on fait, au fur et à mesure, au cas par cas, chaque dossier est discuté. À chaque fois qu'on discute une nouvelle pré indication, moi ça me sert de repères en me disant ok alors ça, ça devient une préindication si on l'a validé tous ensemble.” E4

Ces frontières évolutives d'indications recevables participaient probablement à faire naître le fort besoin d'évaluation des pratiques et de recommandations qui ressort des entretiens.

« Ce qu'il faudrait c'est qu'on ait une liste des signes d'appels pour lesquels ça peut être presque systématique, et que les gynécos connaissent aussi cette liste. Qu'on ait cette liste de points d'appel clairs et après pour le reste bien sûr que l'indication d'exome soit discutée au cas par cas en staff. » E5

« Il faut bien sûr préciser le parcours, préciser les garde-fous, préciser les bonnes indications et les moins bonnes, même si évidemment ça ne peut pas être rigide et qu'il faudra continuer d'étudier tout ça. [...] il faudra régulièrement se reposer des questions, faire des bilans, évaluer, s'évaluer et en parler entre nous avec les autres et donner des moyens à ceux qui sont aux manettes. » E7

La nécessité d'une réflexion plus large sur le sujet, avec les autres centres également impliqués dans une dynamique autour de ce sujet étaient proposée par les participants.

« ça vaudrait le coup à terme euh de faire un groupe de travail sur le prénatal en France, d'élargir. Avec tous ceux qui font du prénatal, les gens d'anddiprénatome, Bordeaux ils font pas les exomes mais ils les interprètent avec biomnis, Strasbourg commence là avec un projet PHRC... voilà qu'on réfléchisse et que chacun mette ce qui lui semble des bonnes indications ou des choses qui peut être ne le sont pas aussi. » E4

Voir au-delà, au niveau du périmètre national, en prenant l'exemple de l'organisation en Belgique.

« Qu'on est un consensus national quoi. Comme en Belgique, je suis toujours étonnée par la Belgique, comment ils sont organisés, mais comment ils sont organisés, je te jure c'est génial. Nan mais ça me fait baver à chaque fois, dès qu'il y a un truc paff ils sont 8 centres, ils se réunissent, ils font des recommandations. Et ils font tous la même chose, ils sont impressionnants. Nous ce n'est pas si clair. Mais peut être qu'on pourrait faire ça nous aussi, c'est-à-dire se réunir et réfléchir et avancer mais...»

E4

En proposant une organisation interne innovante, ne suivant pas nécessairement les mêmes codes de bonnes pratiques qu'en post natal, on déplace la frontière soins/recherche, on questionne les notions d'équité des soins, on fait bouger les pratiques et ainsi on questionne le cadre posé des valeurs bioéthique.

2.4 Discussion

2.4.1 Les limites de l'étude et de la méthodologie

Notre étude est une étude monocentrique, dans le service de médecine génomique des maladies rares de l'hôpital Necker, service dont fait partie l'investigateur principale. Cela a pu permettre un accès facilité aux professionnels ainsi qu'une bonne maîtrise des enjeux et du contexte mais a pu également induire un biais pendant les entretiens dans la mesure où l'investigateur principale connaissait personnellement chaque participant de l'étude avec parfois un lien de hiérarchie.

Par ailleurs l'échantillon des participants, même s'il est important à l'échelle du service, plus de la moitié des prescripteurs, reste faible avec seulement 7 entretiens réalisés. Cependant le but de l'étude était de faire une enquête qualitative exploratoire et non quantitative, dans l'absolu il aurait été intéressant d'interroger l'ensemble des prescripteurs d'exome rapide en contexte de grossesse et des conseillers en génétique du prénatal. Par ailleurs nous nous sommes concentrés sur les prescripteurs généticiens, il aurait également pu être intéressant de mener des entretiens avec les obstétriciens impliqués dans ce parcours mais cela n'a pas pu être réalisé par manque de temps.

La grille d'entretien qui nous a servi de guide comportait des questions très ouvertes, permettant aux professionnels de construire leur propre discours et d'aborder certains sujets annexes à la question initiale. Cela a permis d'aborder un champ plus large autour de la prescription, non abordés par tous les interrogés ce qui peut poser des difficultés dans l'analyse. Certaines relances ont pu être proposés dans certains cas.

En tant que prescripteur d'exome urgent en contexte de grossesse à Necker, l'expérience de l'investigateur principal a pu être un biais à la conduite de l'entretien et à l'interprétation, même s'il a pris soin au maximum d'être le plus objectif possible et de laisser de côté ses propres représentations du sujet afin d'accueillir au mieux les propos de chacun.

2.4.2 Discussion des résultats

2.4.2.1 L'exome rapide en contexte de grossesse : une réponse incomplète à l'incertitude ?

Il est apparu dans l'ensemble des entretiens que la place de l'incertitude est au premier plan dans la situation d'exome rapide lors d'une grossesse : elle est inhérente à la médecine génomique et à ses enjeux, majorée dans le contexte même d'une nouvelle grossesse.

Pour les prescripteurs la possibilité d'un exome rapide en contexte de grossesse, apparaît comme un moyen de diminuer l'incertitude des couples en essayant d'aboutir à un diagnostic permettant de proposer un pronostic et un conseil génétique fiables pour la famille, leur permettant de prendre une décision éclairée quant au devenir de la grossesse.

Elle est également un moyen de limiter l'incertitude du prescripteur qui se dit en défaut en particulier dans le contexte de signe d'appel échographique, lorsque le phénotype du fœtus est difficile à interpréter avec de nombreuses inconnues. L'incertitude du pronostic intellectuel, pour lequel l'imagerie est rarement contributive en anténatal, participe à ce sentiment d'inconfort du prescripteur face au couple.

L'objectif est donc de répondre, avec les moyens techniques actuellement disponibles, à la question du pronostic et de statuer sur la gravité du tableau clinique. En effet, selon l'article L. 2123-1 du Code de santé publique (60), lorsque l'anomalie fœtale détectée est considérée comme ayant une « forte probabilité que l'enfant à naître soit atteint d'une affection d'une particulière gravité réputée comme incurable au moment du diagnostic », les CPDPN ont la charge de l'attester (36). La difficulté dans ces situations est de pouvoir informer le couple de manière fiable, leur permettant de prendre les bonnes décisions, sans pour autant majorer l'inquiétude déjà très présente dans le contexte de la grossesse. Il s'agit donc d'un nouvel outil, que le prescripteur utilise dans un désir de bienfaisance, dans l'idée d'optimiser le service rendu aux familles en fonction de l'évolution des connaissances et des possibilités techniques. En effet, les progrès de la médecine génomique et les nouvelles technologies de séquençage très haut débit utilisées en post natal, ont permis dans les dernières années de mieux

répondre aux attentes diagnostiques des familles et des professionnelles. Elles ne sont à ce jour pas encore utilisées en routine diagnostique dans les situations anténatales, alors qu'elles apparaissent comme techniquement possibles, efficaces selon la littérature. La généralisation de leur utilisation est possiblement limitée par les tensions éthiques qu'elles soulèvent. Les généticiens cliniciens interrogés dans le cadre de notre étude font partie du CPDPN. Dans ce cadre, une de leurs missions est « d'aider les équipes médicales et les couples dans l'analyse, la prise de décision et le suivi de la grossesse lorsqu'une malformation ou une anomalie foetale est détectée ou suspectée et lorsqu'une transmission héréditaire de maladie dans une famille amène à envisager un diagnostic prénatal ou préimplantatoire » selon l'article R. 2131-10 du code de la santé publique (39). Or il existait jusqu'à la mise en place de ce protocole un décalage entre les possibilités techniques disponibles et ce qui était réellement proposé aux couples, cela a pu créer selon les dires des participants une frustration et un sentiment de ne pas répondre à l'obligation de moyen vis-à-vis des patients.

En balance, il ressort que dans certaines situations, le couple n'est finalement pas si demandeur d'un examen urgent mais que celui-ci est encouragé par le prescripteur avec des prescriptions qui apparaissent parfois en excès. Cette possibilité ne correspond pas à la majorité des prescriptions mais est l'une des inquiétudes des prescripteurs : « pour qui est réellement faite cette prescription ? » « Ecoute-t-on assez les demandes des couples ? » sont des éléments qui ressortent des dires des participants, comme un point de vigilance sur lequel ils se doivent d'être attentifs. Deux exemples reviennent plusieurs fois dans les entretiens, celui de la famille qui n'est pas venu chercher ses résultats d'exome rapide et celui des deux familles qui ont fait une IVG avant les résultats de l'exome rapide. Ces deux situations, bien que presque anecdotiques par rapport aux nombres d'exomes rapides, sont comme des piqûres de rappel de cette nécessité d'une information claire et complète en consultation de génétique et d'entendre le souhait du couple dans ce contexte. Ces situations mettent aussi en évidence l'impression d'un consentement partiel du couple, en tous cas évolutif, que l'on fait signer à un instant t, dans un contexte d'urgence et qui peut être remis en question durant la grossesse. Il pourrait également s'agir d'une forme d'expression du refus du couple, plus qu'une mauvaise compréhension.

Le rôle central de l'information dans ce contexte avait été pointée par l'avis n°107 du CCNE sur le diagnostic prénatal et préimplantatoire (54). Celle-ci devait tenir compte de la neutralité de l'information, de la pluralité des options en respectant les décisions du couple et de la notion de temporalité, permettant au couple d'aboutir à la meilleure décision quant à leur situation.

Avant la possibilité d'un examen dans le contexte d'une grossesse, le prescripteur selon les dires des participants, pouvait se sentir impuissant car dans l'impossibilité de rassurer la famille ou en tous cas

de lui donner une information fiable. Avec la mise en place de ce protocole ce sentiment s'est décalé passant de l'impuissance, à l'inconfort car même si dans certaines situations l'exome rapide en contexte de grossesse permet d'aboutir à un diagnostic certain et donc d'aiguiller le couple dans sa décision de poursuivre ou non la grossesse ou dans la prise en charge du nouveau-né, cet examen peut également aboutir à plus d'incertitude notamment en cas de variant de signification inconnue ou de particularité génétique associée à une grande variabilité. Il est alors difficile pour le prescripteur de transmettre l'ensemble des éléments permettant au couple de bien comprendre l'ensemble des enjeux. On approche là la dimension « prédictive » de l'information génétique, qui ne réfère pas toujours à une pathologie déclarée, mais peut indiquer « un risque » ou une « prédisposition » à développer une pathologie (61).

La question des variants de signification inconnue, est identifiée comme un vrai défi dans la médecine génomique d'aujourd'hui, hors même du contexte de grossesse, pour les professionnels mais également pour les familles (26). La perception du variant de signification inconnue est double, dans la mesure où il porte à la fois l'incertitude et l'espoir : il n'y a pas de caractère certain quant à son implication dans le tableau clinique du patient, mais il s'agit d'une « piste » suffisamment sérieuse pour qu'elle soit signalée. Actuellement il n'y a pas de consensus quant à la gestion de ces données en post natale (27). En France, l'arrêté du 25 janvier 2018, fixant les recommandations de bonnes pratiques relatives aux modalités de prescription, de réalisation et de communication des résultats des examens de biologie médicale concourant au diagnostic biologique, éditée « le fait que les variations de signification inconnue ne figureront pas dans le compte rendu » (23). Pour rappel l'information d'un variant de classe 3 ne peut pas avoir d'impact sur la grossesse en cours en termes de proposition d'un DPN, seuls les variants de classe 4 et 5 y sont éligibles. Dans ce même rapport, on propose d'informer la femme enceinte que des données secondaires pourraient être retrouvées et communiquées. Ce qui laisse la possibilité d'une discussion au cas par cas en cas de données incidentes. En pratique, on voit à la lumière des dires des participants, que la question des données incidentes reste en pratique quotidienne un défi, non encore résolu et autour de laquelle un flou persiste.

Dans ce contexte, la nécessité d'encadrer le suivi post natal des enfants pour lesquels a été prescrit un exome au sein de ce protocole apparaît comme un sujet central pour les participants. En effet actuellement certains enfants sont perdus de vue, le suivi systématique n'est pas organisé. Il est pourtant primordial de pouvoir réexaminer ces enfants, revoir les familles, afin de réévaluer la situation en post natale et éventuellement de permettre la transmission des informations qui n'avait pas été communiquées à la famille pendant la grossesse (VSI, données incidentes) et de pouvoir éventuellement les reclasser en fonction du tableau clinique post natal et de l'évolution des connaissances. Il est nécessaire de repenser ce parcours dès l'information des familles, en parlant bien

sûr d'emblée de ces données, qu'on ne partagera pas pendant la grossesse, mais peut être aussi de ne pas parler d'exome négatif mais de favoriser le terme « non contributif dans le cadre de la grossesse en cours » afin qu'il soit clair pour tous, tout au long du parcours, que ces résultats peuvent évoluer.

Ce protocole d'exome urgent en contexte de grossesse, est donc vécu par les participants comme une réponse partielle à l'incertitude pour les familles et les soignants, puisqu'en découle de nouvelles données entourées de leurs incertitudes propres. Une information la plus complète et la plus fiable possible, tout au long du protocole, pourrait être une réponse permettant le partage de l'incertitude entre les familles et les cliniciens.

2.4.2.2 Comment décider dans l'incertitude – La nécessité de la collégialité et l'importance de la prudence (sagesse pratique)

Dans ce climat d'incertitude, la modalité de prise de décision est un élément central de la prescription d'exome rapide en contexte de grossesse. En effet, il ressort des entretiens un franc besoin de collégialité, les staffs du CPDPN et du service étant des moments centraux dans le parcours de prescription. Cette collégialité est inhérente au fonctionnement des CPDPN qui sont par définition des assemblées pluridisciplinaires participatives (36).

Selon les dires des participants, il est évident pour tous, que c'est une étape nécessaire, en théorie, à la prescription de cet examen. La responsabilité peut être verbalisée comme lourde et difficile pour le prescripteur avec un sentiment de solitude plusieurs fois évoqué dans les entretiens.

Dans ce contexte d'incertitude, de nouveauté, avec des recommandations encore floues quant aux bonnes pratiques, la responsabilité apparaît comme nécessairement, à partager. La collégialité prend alors tout son sens. Pourtant, en pratique quotidienne, tous les dossiers ne sont pas discutés collégialement selon les dires des participants. En contrepoids à la collégialité, ils insistent sur la nécessité de respecter la suprématie du prescripteur : chaque situation étant singulière lui seul serait capable de trancher si l'indication est juste et la temporalité de l'organisation des consultations de DPN ne permettrait pas toujours de discuter le dossier collégialement avant la proposition d'un exome rapide au couple. Tout se passe donc comme si le prescripteur était le responsable et le décideur dans cette situation, mais qu'elle est la place du couple dans la décision ? Cela questionne la notion d'autonomie, notamment lorsqu'un participant évoque le lien médecin/patient, en affirmant la nécessité d'une médecine paternaliste dans ce contexte.

Dans son avis de 2005 le CCNE (62) définit l'autonomie sous trois angles : l'autonomie d'action « la capacité de se déplacer dans l'espace au moyen des forces dont son corps est doté », l'autonomie de

pensée « le pouvoir de conduire une argumentation cohérente et réfléchi », et l'autonomie de volonté « la faculté de trancher une alternative et de prendre des initiatives ». Selon les dires de ce participant, la situation d'exome rapide en contexte de grossesse ne permettrait pas au couple de pouvoir prendre la bonne décision, notamment due à l'incertitude et à la complexité des informations qui entourent la médecine génomique. Le prescripteur devrait donc « assumer » seul les choix dans ce contexte, en tous cas être le seul en mesure de trancher la décision finale. L'argument mis en avant ici est l'asymétrie de pouvoir du fait de l'asymétrie de savoir, en faveur du médecin par rapport au patient. Cela va à l'encontre de la notion actuelle de l'autonomie bioéthique (63) qui insiste sur le fait que le rôle du médecin est de donner au patient les moyens d'exercer son autonomie. Selon Childress et Beauchamp « le respect de l'autonomie oblige les professionnels de santé et les chercheurs sollicitant des êtres humains, à révéler des informations, à s'assurer de la compréhension des sujets et du caractère volontaire de leurs actions ainsi qu'à encourager la prise de décision adéquate » (63). Le médecin doit donc donner au patient le moyen d'exercer son autonomie. De plus, dans le contexte de l'exome urgent au cours d'une grossesse, les incertitudes sont présentes du côté des patients mais également des professionnels de santé, dans cette double incertitude on peut s'interroger sur le fait que l'avis du médecin soit réellement plus légitime que celui des familles. On retrouve ici la nécessité de partager l'incertitude pour prendre la décision la plus adaptée à chaque situation.

Les dires des participants, mettent également en avant la valeur du refus du prescripteur : refus face aux autres spécialistes qui adresseraient un patient pour le protocole, refus face à une indication qui ne paraîtrait pas pertinente, refus face à un couple dont la demande n'apparaît pas légitime... Ce refus peut être interprété comme une garantie de bonne pratique, être capable de dire non, ne pas systématiser la prescription d'un examen dont on connaît les bénéfices mais également les dangers. Pour les participants cet examen reste un outil supplémentaire permettant d'orienter au mieux les familles mais ne remplace pas les autres éléments permettant d'éclairer sur le pronostic que sont les examens d'imageries anté et post natal, l'examen clinique ou l'examen fœtopathologique...

Les décisions dans ce contexte, d'interrompre ou non une grossesse, ou de statuer sur le caractère de gravité d'une pathologie chez un fœtus, sont aujourd'hui de plus en plus difficile en pratique quotidienne en anténatal car il existe une grande variabilité phénotypique, même lorsqu'un diagnostic de certitude est posé, une catégorie binaire handicap/non handicap n'est évidemment pas appropriée dans ce contexte et ne fait pas apparaître l'infini diversité des possibles de l'évolution d'un fœtus à naître (64).

Une autre limite évoquée par un des participants est le risque de voir se multiplier des situations d'anxiété, et l'influence de la prescription de ce type d'examen sur le devenir du fœtus même en cas

de résultat non contributif ou de résultat dont le caractère n'est pas péjoratif. Ces dires mettent en garde quant à la possibilité de créer l'imaginaire « d'un monstre » pour la famille, de résumer le fœtus à sa particularité génétique avec la possibilité d'entraîner alors des arrêts de grossesse précipités ou inappropriés. Apparaît ici le spectre des pratiques eugéniques qui entourent historiquement la médecine génomique et plus particulièrement le diagnostic anténatal. Dans nos entretiens, cette question n'est évoquée que par un seul des participants, ce qui montre certainement la conviction qu'on les médecins prescripteurs de ne pas s'inscrire dans ce type de pratique. Néanmoins il s'agit, pour le grand public, d'un point important autour des questions de diagnostic pré natal. Le récent avis N°138 du CCNE (64) « l'eugénisme, de quoi parle-t-on ? » définit le terme eugénisme comme « l'objectif explicite de l'amélioration de l'espèce humaine, avec pour moyen la sélection des personnes par élimination ou contrôle reproductif, via une politique d'état coercitive ». Il s'accorde à dire que « Le diagnostic pré-natal (DPN) peut aussi renvoyer au critère de sélection des individus, l'une des composantes de l'eugénisme. Cependant, aucune de ces pratiques ne semble rassembler l'ensemble des critères précédemment retenus », en effet il s'agit là du choix conjoint du couple et du corps médical favorisant « l'autonomie reproductive selon laquelle les individus ont le droit imprescriptible d'apprécier par eux-mêmes les conditions dans lesquelles ils pensent pouvoir assumer la responsabilité d'avoir des enfants » (64).

Dans les entretiens transparaissent deux tendances au niveau des trajectoires de prescription :

- les prescripteurs qui ont pu au début saisir ce nouvel outil comme une opportunité technologique enthousiasmante et prescrire presque par excès, et qui ont appris de leurs expériences plus difficiles et qui proposent maintenant cette possibilité en mettant beaucoup de bémols, insistant sur les côtés négatifs d'une telle prescription dans ce contexte. Il s'agit plutôt des jeunes prescripteurs, qui voient des enfants avec profils très divers. Ces médecins décrivent des situations difficiles, des histoires douloureuses qui ont marqué leur parcours de prescripteur, une solitude parfois face aux familles avec de nombreux questionnements sur s'ils auraient pu faire mieux ou différemment. Ils expriment un besoin de formation autour de ce protocole avec une aide à la prescription et aux rendus des résultats. Tous expriment un besoin de supervision, et la nécessité de partager ensemble les histoires cliniques difficiles pour en tirer une expérience collective.

- les prescripteurs qui ont du mal à intégrer ce protocole et qui ont mis plusieurs mois à s'en saisir comme une possibilité, avec le temps et l'expérience ils ont progressivement apprivoisé ce nouvel outil dans leur arsenal diagnostic. On retrouve plutôt des prescripteurs expérimentés, avec un domaine d'expertise ciblé, et des outils propres à ce domaine leur permettant déjà de proposer un pronostic dans beaucoup de situations anténatales par leur expérience et leur connaissance des outils déjà disponibles.

Une partie des prescripteurs expérimentés reconnaît la nécessité de former les plus jeunes.

L'implication de psychologue en systématique dans le parcours de ce protocole est également un des points évoqués par tous.

La prescription d'exome urgent dans ce contexte nécessiterait donc en plus de la collégialité :

- la prudence, définie comme manière vertueuse d'être au monde, en même temps qu'un accès à la vertu elle-même (65), la vertu étant « un état décisionnel qui consiste en une moyenne, fixée relativement à nous. C'est sa définition formelle et c'est ainsi que la définirait l'homme prudent

- l'apprentissage par l'expérience » selon Aristote (66).

- l'expérience

Ce protocole représente ainsi un exemple de sagesse pratique, au sens de savoir qui s'acquiert par l'expérience (la sagacité) ainsi qu'une vertu qui ne vaut que par sa pratique (la prudence) (65).

2.4.2.3 Une mise en concurrence des indications à l'origine d'un certain degré d'inéquité.

Historiquement ce protocole d'exome rapide en contexte de grossesse à Necker a été proposé en 2020 dans un contexte où l'accès au séquençage haut débit en routine était limité dans le cadre du diagnostic post natal. La possibilité de réaliser des exomes dans ce contexte a donc précédé le lancement du plan France Médecine génomique avec la possibilité d'accès rapide à un séquençage haut débit. De plus le nombre d'exams disponibles par mois était limité pour des raisons technique et financière. Ces conditions ont pu induire des phénomènes de concurrence entre les prescripteurs, entre les dossiers, parfois même entre les exams disponibles.

En effet dans ce climat, la possibilité d'une nouvelle technique a pu induire une forme de précipitation à la prescription, majoré par le nombre de place limité par mois. Selon les dires de certains participants, cela a pu provoquer des prescriptions par excès, altérer la communication avec les familles, et induire un sentiment d'urgence supplémentaire pas toujours justifié.

Une nouvelle grossesse et donc l'accès à ce protocole, a également pu être perçu par le prescripteur et la famille, comme une opportunité de faire un diagnostic chez le cas index, à un moment où le séquençage haut débit en post natal était difficilement accessible. Cette confusion d'indication a pu exister dans les premiers mois de la mise en route du protocole mais n'apparaît plus d'actualité aujourd'hui avec la mise en place du PFMG.

Il existe également un possible phénomène de concurrence entre le fœtus et l'enfant vivant atteint, dans le contexte d'exome rapide pour nouvelle grossesse avec cas index suspecté de pathologie génétique non identifiée. En effet on observe un télescopage de réalité entre l'enfant vivant et l'enfant à naître, qui est difficile à anticiper pour la famille. Il s'agit d'un élément central dans les limites de prescription évoquées par les interrogés. En effet les deux temporalités de concurrence ce qui crée des problématiques spécifiques évoquées par les prescripteurs:

- La possibilité d'un variant de signification inconnue qui pourrait avoir un impact pour l'enfant vivant et pour lequel des examens complémentaires seraient nécessaires mais qui ne peut pas être rendu dans le cadre de la grossesse car il ne pourrait pas être utilisé pour un diagnostic prénatal.
- La situation d'une consultation d'annonce d'une maladie grave chez un enfant en bas âge, précipité par le contexte d'une nouvelle grossesse. Le risque que l'enfant soit projeté avec sa famille dans un pronostic sombre alors qu'il n'en a pas encore le tableau clinique. En tenant compte que l'urgence pour une situation d'annonce n'est jamais bénéfique, au contraire il faut prendre le temps.

Ces situations apparaissent pour les participants comme particulièrement inconfortables, difficile à gérer et anticiper avec les familles.

De plus le développement technique du protocole, a consisté à progressivement augmenter le nombre de patients inclus par mois permettant de couvrir les demandes d'exomes rapides tout en assurant un délai de rendu raisonnable pour les familles et le prescripteur. Néanmoins cela a fait émerger une nouvelle problématique, avec certains mois la difficulté de remplir les places disponibles et donc la nécessité de les compléter avec des trios en attente d'exome pour d'autres indications. Cela a permis la viabilité financière du protocole. Actuellement en cas de places disponibles sont des nouveau-nés en situation d'urgence néonatales, des fœtus post IMG et sans diagnostic après examen fœtopathologique ou des cas index en attente d'un exome post natal hors contexte de grossesse. On voit donc apparaître ici un mélange des indications entraînant un bouleversement des règles de priorisation.

2.4.2.4 Une nouvelle organisation interne pour répondre à un besoin clinique urgent : repousser les limites du cadre bioéthique ?

Selon les dires des participants, la question du séquençage haut débit dans les situations de grossesse répond à un besoin clinique clairement identifié, à l'origine d'un sentiment d'impuissance des médecins généticiens face aux situations de grossesse qui soulevaient des enjeux majeurs autour du diagnostic, du pronostic et du conseil génétique. A Necker pour répondre à cela a été proposée une nouvelle organisation interne, qui s'est construite progressivement, à la limite entre le soin et la recherche, dans une logique de développement. On voit bien qu'il répond à une problématique de terrain puisqu'il regroupe plusieurs indications très différentes (le signe d'appel échographique, la nouvelle grossesse avec cas index suspect de pathologie génétique sans diagnostic, nourrisson en contexte précaire en post natal, fœtus post IMG...) avec pour point commun le contexte d'urgence. Il s'est donc développé face à une situation de blocage des praticiens, dans l'objectif de répondre en urgence à la question posée avec les outils disponibles, on peut donc parler d'opportunité, dans le sens d'occasion favorable (67). Il n'y a pas eu pour cela de budget supplémentaire alloué et l'impulsion initiale a vraiment été donnée par un médecin ayant la possibilité technique de répondre à ce besoin avec une nouvelle structuration locale. On a utilisé une machine disponible au laboratoire, on a fait des tests pour la rentabiliser au mieux, on a fait évoluer progressivement le protocole jusqu'à aboutir à quelque chose de viable. Les participants évoquent la notion de prouesse technique, de dépassement des limites. On voit clairement apparaître dans les entretiens à ce sujet, le rôle et la responsabilité de la pionnière, reconnue par tous, qui porte le projet depuis le départ, comme fréquemment dans les situations d'innovation. Le statut de cet examen était initialement peu clair, le séquençage haut débit en cas de signe d'appel échographique est reconnu dans la littérature (1) comme légitime avec un apport diagnostique certain, mais il n'est actuellement pas développé en routine diagnostique à l'échelle du territoire. Certains centres le proposent dans ce contexte, comme par exemple à Strasbourg, au sein d'un Programme hospitalier de recherche clinique (PHCR) ou comme dans le protocole Anddi-Prenatome (57). La particularité ici, est le statut de cet examen, dans un périmètre qui s'est défini au fur et à mesure de son développement, initialement plutôt dans celui de la recherche puis clairement aujourd'hui dans le cadre du soin. Dans les dires de certains participants, il est mis en avant une hiérarchie des valeurs, l'accès au diagnostic doit prévaloir sur le reste et ce protocole était nécessaire pour le diagnostic. Il questionne la frontière soin/recherche qui est poreuse dans le domaine de la médecine génomique et se présente plus comme un continuum.

Tout au long des entretiens, la nécessité de continuer à faire évoluer ce protocole, est évoqué par les participants, à la fois au niveau des indications, du parcours, du suivi. Cela met en avant que malgré son statut d'examen diagnostique, il s'inscrit encore dans un processus en développement. Les participants évoquent notamment la nécessité d'évaluer nos pratiques, avec un besoin ressenti par les prescripteurs d'échanger avec d'autres centres pour peut-être à terme éditer des règles de bonnes pratiques dans ce contexte tenant compte de toutes les complexités évoquées. La singularité de

chaque situation rend difficile l'édition d'indications claires dans la mesure où chacune peut être remise en question au cas par cas. Cela ne doit pas empêcher d'évaluer nos pratiques pour aboutir à la lumière de l'expérience à des recommandations. Pour cela un suivi des familles sur le long terme, sur le plan clinique pour connaître le devenir des enfants en post natal mais aussi psychologique, apparaît indispensable et pour les prescripteurs doit également être étudié.

Cette stratégie locale repose donc sur une organisation interne, ce qui pose la question de l'ouverture à l'extérieur : peut-on accepter la prescription par des médecins externes aux services et dans quelles conditions ? A qui peut on proposer cet examen ? Apparaît ici la question d'équité des soins, dans la mesure où le protocole est limité en termes de places et qu'on sait qu'il existe une inégalité de la possibilité d'y accéder sur le territoire, alors qu'on en connaît les bénéfices.

Depuis plusieurs années, les pouvoirs publics français mettent en avant la volonté de faire de la médecine génomique l'un des projets phares de la santé publique et de la recherche scientifique, avec notamment le PFMG (18). Ses bénéfices en termes de diagnostic, de prévention et de thérapeutique, sont actuellement indiscutables. La médecine génomique est entrée dans les mœurs et dans la pratique clinique quotidienne, « il semble difficile de souhaiter rester dans l'ignorance, dès lors qu'un savoir sur notre avenir apparaît comme disponible » comme le souligne M.O Padis dans la Revue Esprit en 2014 (68). Elle représente également un domaine compétitif au niveau scientifique et économique. Parmi les innovations majeure de la médecine génomique, on peut citer l'ingénierie ciblée du génome par la technologie CRISPR/Cas9 (69), récemment saluée par un prix Nobel, qui vise à corriger des problèmes ou des mutations dans le génome, en remplaçant la séquence défectueuse (70). Cette technologie ouvre de nombreux espoirs en matière de thérapeutiques. Mais ces progrès entraînent également de nouvelles possibilités comme la modification de cellules germinales transmissibles à la descendance, aujourd'hui interdites en France car non en accord avec la Convention d'Oviedo (71) et l'article 16-4 du Code Civil (72). Cette possibilité appelle de nouveaux points de vigilance éthiques et ouvrent de nouveaux axes de réflexions autour du diagnostic anténatal, notamment en matière de pratiques eugéniques (64). Ce scénario n'est pas si lointain, quand on sait qu'en Chine en 2018 un chercheur a annoncé avoir effectué une édition du génome ayant abouti à la naissance de jumelles génétiquement « immunisées » contre le VIH (73), expérience vivement condamnée par l'ensemble de la communauté scientifique internationale (74) (75) (76) et de nombreux éthiciens (77) (78).

Le CCNE a publié dans ce contexte son avis n°133 « Enjeux éthiques des modifications ciblées du génome : entre espoir et vigilance » en 2019 (79), qui encouragent à développer et à soutenir le développement des biotechnologies de modifications du génome, tout en appelant à la vigilance

quand ces modifications sont transmissibles à la descendance humaine devant «l'ampleur des incertitudes techniques et scientifiques quant aux conséquences à court et long termes» (79).

Les derniers états de la bioéthique en 2018 étaient organisés autour de la question « quel monde voulons-nous pour demain ? » (80) cette question reste plus que jamais d'actualité face ces nouvelles possibilités et doit déboucher à des réflexions au-delà du périmètre nationale permettant de penser des modèles de bonnes pratiques éthiques internationaux qui prenant en compte et s'appliquant aux différents contextes socio-culturels, afin de définir ensemble « quelle humanité voulons pour demain ? » (64).

Conclusion

Cette étude, qui comprend ses limites que nous avons évoqué, permet de proposer une réflexion autour d'un protocole innovant proposé par un service en réponse à une problématique clinique urgente et pour laquelle les parcours diagnostics habituels ne sont pas suffisants.

A travers l'étude de la motivation des prescripteurs à inclure des patients dans ce protocole, nous avons pu faire émerger quatre thématiques les influençant que sont : l'incertitude, la responsabilité, la concurrence et la bioéthique.

Ce travail a permis de proposer des pistes d'amélioration concrète pour le service qui sont :

- discuter l'ensemble des dossiers de manière collégiale même si cela ne remet pas en question la suprématie du prescripteur
- mettre en place une supervision et une formation notamment pour les jeunes prescripteurs dans le contexte de ce protocole
- formaliser un parcours patient plus clair de l'anté au post natal, en collaboration avec l'ensemble des acteurs impliqués notamment de la maternité. Permettant de construire un discours cohérent, favorisant l'information des familles. Le temps central étant la consultation de génétique qui est indispensable dans ce contexte. Un rendez-vous de suivi systématique post natal de tous les enfants à 6 mois pourraient être proposé.
- implication indispensable des psychologues dans ce parcours : accompagnement des familles et des soignants, rôle dans l'évaluation des pratiques notamment l'impact sur les couples et l'enfant.
- mettre en place un groupe de travail interne mais aussi externe avec les autres centres impliqués dans des protocoles d'exome urgent en contexte de grossesse, afin de définir mieux le cadre de bonnes pratiques de cet examen et évaluer nos pratiques.

Bibliographie

1. Lord J, McMullan DJ, Eberhardt RY, Rinck G, Hamilton SJ, Quinlan-Jones E, et al. Prenatal exome sequencing analysis in fetal structural anomalies detected by ultrasonography (PAGE): a cohort study. *Lancet Lond Engl.* 23 févr 2019;393(10173):747-57.
2. Petrovski S, Aggarwal V, Giordano JL, Stosic M, Wou K, Bier L, et al. Whole-exome sequencing in the evaluation of fetal structural anomalies: a prospective cohort study. *Lancet Lond Engl.* 23 févr 2019;393(10173):758-67.
3. Normand EA, Braxton A, Nassef S, Ward PA, Vetrini F, He W, et al. Clinical exome sequencing for fetuses with ultrasound abnormalities and a suspected Mendelian disorder. *Genome Med.* 28 sept 2018;10(1):74.
4. Vora NL, Powell B, Brandt A, Strande N, Hardisty E, Gilmore K, et al. Prenatal exome sequencing in anomalous fetuses: new opportunities and challenges. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet.* nov 2017;19(11):1207-16.
5. Prenatal Assessment of Genomes and Exomes - PageUK [Internet]. [cité 5 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.pageuk.org/>
6. Watson JD, Crick FH. Molecular structure of nucleic acids; a structure for deoxyribose nucleic acid. *Nature.* 25 avr 1953;171(4356):737-8.
7. Medical genetics in the genomic medicine of the 21st century - PubMed [Internet]. [cité 31 mai 2022]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16909381/>
8. International Consortium Completes Human Genome Project [Internet]. *Genome.gov.* [cité 31 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.genome.gov/11006929/2003-release-international-consortium-completes-hgp>
9. Définitions : génome - Dictionnaire de français Larousse [Internet]. [cité 31 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/g%C3%A9nome/36594>
10. Patel, Lord. Information about the Committee and Publications. :127.
11. Genomics and Medicine [Internet]. [cité 31 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.genome.gov/health/Genomics-and-Medicine>
12. Sanger F, Nicklen S, Coulson AR. DNA sequencing with chain-terminating inhibitors. *Proc Natl Acad Sci U S A.* déc 1977;74(12):5463-7.

13. Human Genome Project: Sequencing the Human Genome | Learn Science at Scitable [Internet]. [cité 31 mai 2022]. Disponible sur: <http://www.nature.com/scitable/topicpage/dna-sequencing-technologies-key-to-the-human-828>
14. Cost analysis of whole genome sequencing in German clinical practice - PubMed [Internet]. [cité 31 mai 2022]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27380512/>
15. Is the \$1000 Genome as Near as We Think? A Cost Analysis of Next-Generation Sequencing - PubMed [Internet]. [cité 31 mai 2022]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27630156/>
16. Next-generation DNA sequencing methods - PubMed [Internet]. [cité 31 mai 2022]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18576944/>
17. Whole-genome sequencing in health care: recommendations of the European Society of Human Genetics - PubMed [Internet]. [cité 31 mai 2022]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23676617/>
18. Plan-France-médecine-génomique-2025.pdf [Internet]. [cité 31 mai 2022]. Disponible sur: <https://presse.inserm.fr/wp-content/uploads/2016/06/Plan-France-me%cc%81decine-ge%cc%81nomique-2025.pdf>
19. Les préindications et leur mise en place – PFMG 2025 [Internet]. [cité 31 mai 2022]. Disponible sur: <https://pfm2025.aviesan.fr/professionnels/preindications-et-mise-en-place/>
20. Escande F, Rouleau E. Nomenclature des variations de séquence en génétique : applications en génétique somatique. 2015;6.
21. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. Genet Med Off J Am Coll Med Genet. mai 2015;17(5):405-24.
22. Kalia SS, Adelman K, Bale SJ, Chung WK, Eng C, Evans JP, et al. Recommendations for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing, 2016 update (ACMG SF v2.0): a policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics. Genet Med Off J Am Coll Med Genet. févr 2017;19(2):249-55.
23. Arrêté du 25 janvier 2018 fixant les recommandations de bonnes pratiques relatives aux modalités de prescription, de réalisation et de communication des résultats des examens de biologie médicale concourant au diagnostic biologique prénatal - Légifrance [Internet]. [cité 4 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000036559872/>
24. Green RC, Berg JS, Grody WW, Kalia SS, Korf BR, Martin CL, et al. ACMG recommendations for reporting of incidental findings in clinical exome and genome sequencing. Genet Med Off J Am Coll Med Genet. juill 2013;15(7):565-74.

25. ACMG Board of Directors. ACMG policy statement: updated recommendations regarding analysis and reporting of secondary findings in clinical genome-scale sequencing. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet.* janv 2015;17(1):68-9.
26. Vears DF, Sénécal K, Borry P. Reporting practices for variants of uncertain significance from next generation sequencing technologies. *Eur J Med Genet.* 1 oct 2017;60(10):553-8.
27. The use of ACMG secondary findings recommendations for general population screening: a policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med.* juill 2019;21(7):1467-8.
28. Loi de bioéthique : quels impacts sur le PFMG ? [Internet]. PFMG 2025. 2021 [cité 6 juin 2022]. Disponible sur: <https://pfm2025.aviesan.fr/newsletters/articles-newsletter/loi-de-bioethique/>
29. Poch MV. Étude sur le degré d'incertitude de la médecine génomique dans le Plan France Médecine Génomique 2025: découvertes incidentes, découvertes secondaires, variants de signification inconnue et confidentialité des données. :84.
30. Les techniques de séquençage de nouvelle génération | Cairn.info [Internet]. [cité 31 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.cairn.info/revue-laennec-2016-3-page-6.htm>
31. Rapports annuels | CNIL [Internet]. [cité 31 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.cnil.fr/fr/mediatheque/rapports-annuels>
32. Kohane IS, Hsing M, Kong SW. Taxonomizing, sizing, and overcoming the incidentalome. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet.* avr 2012;14(4):399-404.
33. Resta RG. The Historical Perspective: Sheldon Reed and 50 Years of Genetic Counseling. *J Genet Couns.* déc 1997;6(4):375-7.
34. The Global State of the Genetic Counseling Profession - PubMed [Internet]. [cité 31 mai 2022]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30291341/>
35. LOI no 94-653 du 29 juillet 1994 relative au respect du corps humain (1). 94-653 juill 29, 1994.
36. CPDPN. Centres Pluridisciplinaires de Diagnostic Prénatal - Présentation : Rôle des CPDPN [Internet]. Centres Pluridisciplinaires de Diagnostic Prénatal; 2020 [cité 4 juin 2022]. Disponible sur: <http://www.cpdpn.fr/module-Contenus-viewpub-tid-2-pid-67.html>
37. Article R2131-12 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 5 juin 2022]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000028470158?init=true&page=1&query=R.+2131-12&searchField=ALL&tab_selection=all
38. Chapitre III : Interruption de grossesse pratiquée pour motif médical. (Articles L2213-1 à L2213-5) - Légifrance [Internet]. [cité 5 juin 2022]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/section_lc/LEGITEXT000006072665/LEGISCTA000006171543?init=true&page=1&query=articles+L.+2213-

1+sant%C3%A9+publique&searchField=ALL&tab_selection=all&anchor=LEGIARTI000043896164#LEGIARTI000043896164

39. Article R2131-10-1 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 4 juin 2022]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000028470133

40. Article R2131-23 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 5 juin 2022]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000044968785?init=true&page=1&query=R.+2131-23+&searchField=ALL&tab_selection=all

41. Article R2131-26-1 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 5 juin 2022]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000044968745?init=true&page=1&query=R.+2131-23+&searchField=ALL&tab_selection=all

42. 5 questions sur la bioéthique - Ministère des Solidarités et de la Santé [Internet]. [cité 31 mai 2022]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/grands-dossiers/bioethique/article/5-questions-sur-la-bioethique>

43. Loi n° 94-654 du 29 juillet 1994 relative au don et à l'utilisation des éléments et produits du corps humain, à l'assistance médicale à la procréation et au diagnostic prénatal.

44. Loi n° 2004-800 du 6 août 2004 relative à la bioéthique (1).

45. LOI n° 2011-814 du 7 juillet 2011 relative à la bioéthique (1). 2011-814 juill 7, 2011.

46. LOI n° 2021-1017 du 2 août 2021 relative à la bioéthique - Dossiers législatifs - Légifrance [Internet]. [cité 31 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/dossierlegislatif/JORFDOLE000038811571/>

47. Adoption définitive du projet de loi relatif à la bioéthique par l'Assemblée nationale - Ministère des Solidarités et de la Santé [Internet]. [cité 31 mai 2022]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/archives/archives-presse/archives-communiques-de-presse/article/adoption-definitive-du-projet-de-loi-relatif-a-la-bioethique-par-l-assemblee>

48. Article 16-10 - Code civil - Légifrance [Internet]. [cité 31 mai 2022]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000043895858

49. Kahrizi K, Hu H, Hosseini M, Kalscheuer VM, Fattahi Z, Beheshtian M, et al. Effect of inbreeding on intellectual disability revisited by trio sequencing. *Clin Genet.* janv 2019;95(1):151-9.

50. Gilissen C, Hehir-Kwa JY, Thung DT, van de Vorst M, van Bon BWM, Willemsen MH, et al. Genome sequencing identifies major causes of severe intellectual disability. *Nature.* 17 juill 2014;511(7509):344-7.

51. Wright CF, Fitzgerald TW, Jones WD, Clayton S, McRae JF, van Kogelenberg M, et al. Genetic diagnosis of developmental disorders in the DDD study: a scalable analysis of genome-wide research data. *Lancet Lond Engl.* 4 avr 2015;385(9975):1305-14.
52. Dillon OJ, Lunke S, Stark Z, Yeung A, Thorne N, Melbourne Genomics Health Alliance, et al. Exome sequencing has higher diagnostic yield compared to simulated disease-specific panels in children with suspected monogenic disorders. *Eur J Hum Genet EJHG.* mai 2018;26(5):644-51.
53. Wright CF, FitzPatrick DR, Firth HV. Paediatric genomics: diagnosing rare disease in children. *Nat Rev Genet.* mai 2018;19(5):253-68.
54. Avis n° 107 du Comité Consultatif National Ethique intitulé « Avis sur les problèmes éthiques liés au diagnostic anténatal : le diagnostic prénatal (DPN) et le diagnostic pré-implantatoire (DPI) en date du 17 novembre 2009 (CCNE – Diagnostic prénatal – Diagnostic pré-implantatoire) - AHPH DAJDP [Internet]. [cité 4 juin 2022]. Disponible sur: <http://affairesjuridiques.aphp.fr/textes/avis-n-107-du-comite-consultatif-national-ethique-intitule-avis-sur-les-problemes-ethiques-lies-au-diagnostic-antenatal-le-diagnostic-prenatal-dpn-et-le-diagnostic-pre-implantatoire/>
55. Bouvetet A, Jacquemin D. Un « bilan » du diagnostic anténatal : critique épistémologique, enjeux éthiques et ouvertures théologiques au regard d'une proximité des pratiques. *Rev Ethique Theol Morale.* 2005;233(1):53-84.
56. Richardson A, Ormond KE. Ethical considerations in prenatal testing: Genomic testing and medical uncertainty. *Semin Fetal Neonatal Med.* févr 2018;23(1):1-6.
57. Centre Hospitalier Universitaire Dijon. ANDDI-PRENATOME - Feasibility Study for a " Fast " Pangenomic High Throughput Sequencing Analysis in Prenatal Diagnosis [Internet]. clinicaltrials.gov; 2021 juill [cité 30 mai 2022]. Report No.: NCT03964441. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03964441>
58. Wright CF, Fitzgerald TW, Jones WD, Clayton S, McRae JF, van Kogelenberg M, et al. Genetic diagnosis of developmental disorders in the DDD study: a scalable analysis of genome-wide research data. *Lancet Lond Engl.* 4 avr 2015;385(9975):1305-14.
59. INCERTITUDE : Définition de INCERTITUDE [Internet]. [cité 31 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.cnrtl.fr/definition/incertitude>
60. Article L2123-1 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 4 juin 2022]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006687388/
61. Julia S, Bertier G, Cambon-Thomsen A. Quand l'anticipation devient plurielle : la complexité des données génomiques à l'épreuve des pratiques professionnelles. *Rev Francaise Ethique Appl.* 5 juin 2016;2(2):19-28.
62. Avis 87 Refus de traitement et autonomie de la personne | Comité Consultatif National d'Ethique [Internet]. [cité 4 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.ccne-ethique.fr/node/215>

63. Beauchamp TL, Childress JF, Fisbach M. Les principes de l'éthique biomédicale. Paris: les Belles lettres; 2008. (Médecine & sciences humaines).
64. CCNE- Avis 138 - L'eugenisme de quoi parle-t-on.pdf [Internet]. [cité 4 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.ccne-ethique.fr/sites/default/files/2022-03/CCNE-%20Avis%20138%20-%20L'eugenisme%20de%20quoi%20parle-t-on.pdf>
65. La phronesis selon Aristote, par Dorian Lacaze : une synthèse [Internet]. [cité 6 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.les-philosophes.fr/aristote/la-phronesis.html>
66. Aristote, Tricot J. Éthique à Nicomaque. Ed. révisée. Paris: J. Vrin; 2012. (Bibliothèque des textes philosophiques).
67. Larousse É. Définitions : opportunité - Dictionnaire de français Larousse [Internet]. [cité 6 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/opportunit%C3%A9/56220>
68. Padis MO. Spéculations sur la génétique. Esprit. 4 juill 2014;(7):17-9.
69. Y M, L Z, X H. Genome modification by CRISPR/Cas9. FEBS J [Internet]. déc 2014 [cité 6 juin 2022];281(23). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25315507/>
70. Horn R. La France et la Grande-Bretagne à l'ère de la médecine génomique: Nouveaux défis éthiques en médecine de la reproduction. médecine/sciences. févr 2019;35(2):163-8.
71. Décret n° 2012-855 du 5 juillet 2012 portant publication de la convention pour la protection des droits de l'homme et de la dignité de l'être humain à l'égard des applications de la biologie et de la médecine : convention sur les droits de l'homme et la biomédecine, signée à Oviedo le 4 avril 1997 (1) - Légifrance [Internet]. [cité 6 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000026151968>
72. Article 16-4 - Code civil - Légifrance [Internet]. [cité 6 juin 2022]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/loda/article_lc/LEGIARTI000006419299/2007-01-01
73. 中国临床试验注册中心 - 世界卫生组织国际临床试验注册平台一级注册机构 [Internet]. [cité 6 juin 2022]. Disponible sur: <http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=32758>
74. Wang C, Zhai X, Zhang X, Li L, Wang J, Liu DP, et al. Gene-edited babies: Chinese Academy of Medical Sciences' response and action. Lancet Lond Engl. 5 janv 2019;393(10166):25-6.
75. Ma Y, Zhang L, Qin C. The first genetically gene-edited babies: It's "irresponsible and too early". Anim Models Exp Med. 11 janv 2019;2(1):1-4.
76. Zhang B, Chen Z, Yi J, Tang H, Wang C, Chinese Academy of Engineering. Chinese Academy of Engineering calls for actions on the birth of gene-edited infants. Lancet Lond Engl. 5 janv 2019;393(10166):25.
77. Bébés génétiquement modifiés - Enjeux éthiques soulevés par la modification génétique des cellules germinales et des embryons. :138.

78. Greely HT. CRISPR'd babies: human germline genome editing in the 'He Jiankui affair'*. J Law Biosci. 13 août 2019;6(1):111-83.
79. avis_133_-_ad_final.pdf [Internet]. [cité 6 juin 2022]. Disponible sur: https://www.cne-ethique.fr/sites/default/files/2021-02/avis_133_-_ad_final.pdf
80. Etats généraux de la bioéthique 2018 : « Quel monde voulons-nous pour demain ? » | Salle de presse | Inserm [Internet]. [cité 4 juin 2022]. Disponible sur: <https://presse.inserm.fr/etats-generaux-de-la-bioethique-2018-quel-monde-voulons-nous-pour-demain/30545/>

Table des figures

Figure 1 : Place de l'exome trio en situation anténatale - études prospectives	13
Figure 2 : Performance diagnostique en fonction des signes d'appel échographique	13
Figure 3 : Protocole exome rapide Necker en situation de point d'appel échographique	16
Figure 4 : Résultats Exomes Rapides NECKER janvier 2020- avril 2022	19
Figure 5 : Résultats Exomes Rapides sur SAE par indication (janvier 2020-avril 2022)	20
Figure 6 : Résultats Exomes Rapides sur signe d'appel échographique	21
Figure 7 : Devenir des grossesses en fonction du génotype	22
Figure 8 : Résultats Exomes Rapides nouvelle grossesse cas index suspect pathologie génétique	23

Annexes

Annexe 1 : Grille d'entretien

Grille d'entretien

1/ Pouvez-vous me raconter votre première prescription d'exome urgent ?

2/ Et comment les choses se passent aujourd'hui ? relance : existe-t-il des indications prédéfinies d'exome urgent à Necker ? relance : Pensez-vous que vos indications de prescriptions ont changé en 20 mois ?

3/ Est-ce que la possibilité d'accès à l'exome urgent a changé vos pratiques ? relance : Actuellement le nombre d'exome urgent par mois possible à Necker est de 10, que pensez-vous de ce choix ? influence-t-il votre prescription ? avez-vous déjà fait des exomes par excès car il restait de la place ou au contraire renoncé à une indication que vous aviez déjà retenue par manque de place ?

4/ Avez-vous un exemple de prescription d'exome urgent que vous avez regretté, si oui pouvez-vous me raconter ? relance : y a-t-il selon vous des indications à exclure ?

5/ Comment sont gérées les données incidentes et secondaires dans ce contexte ? relance : cela influence-t-il votre prescription ?

Autorisations de diffusion des œuvres utilisées
