

**QUAND LE POUVOIR IMPACTE LE  
SAVOIR -  
RÉFLEXIONS AUTOUR DE  
L'ÉVOLUTION DE LA GÉNÉTIQUE  
POUR LE DIAGNOSTIC PRÉNATAL**

**DR L. PASQUIER  
GÉNÉTIQUE MÉDICALE, CHU RENNES**



**CPDP, 14 Octobre 2022**

# INTÉRÊTS DE LA GÉNÉTIQUE

## Diagnostic précis

- Annonce diagnostique (dimension psychologique)
- Arrêt des investigations à visée étiologique
- Informations prudentes sur l'évolution, le pronostic

## Prise en soins

- Traitement Médicament / Chirurgie
- Poursuite de la Grossesse ou IMG

## Conseil génétique

- Risque de récurrence / information familiale
- DPN précoce / DPI... Augmenter les choix reproductifs

1956: Amniocentesis for Gender, Rh status

1966: Culture of amniotic fluid cells

1967: First prenatal Down syndrome diagnoses

1970's: Amniocentesis trials: US, Canada, UK

1980's - early 1990's: chorionic villus sampling (CVS) trials

Late 1980's-1990's: MSAFP, serum screening T21, T18

Late 1990's-2000's: First trimester screening T21, T18, (T13)

**Low  
resolution**

**Limited  
Number of  
conditions**

---

**Genomics**

2000's: Chromosomal microarray (CMA)

2012: NICHD CMA trial & emergence of cfDNA screening

2010's: Expanded carrier screening

2014-2019 and beyond: fetal exome sequencing begins

2019: fetal genome sequencing studies start

FUTURE: Non-invasive fetal genome analysis?

**High resolution  
More conditions  
Fetal Precision  
Diagnosis**

Yannick  
Bernard



PANEL DE GÈNES – EXOME – GÉNOME  
NGS / SHD / WES / WGS









# MÉDECINE GÉNOMIQUE ET SES DIFFÉRENTS ATOUTS ?

- Augmentation de l'autonomie et du pouvoir d'agir
  - Position médicale renforcée
  - Promesses économiques (PFMG, emplois, coûts de santé)
  - S'inscrit dans cette trajectoire historique d'une recherche de vie sans maladie...
- Expression d'un désir = dépassement de **l'incertitude**

FRANCE MÉDECINE  
GÉNOMIQUE 2025

 aviesan

# EXPLORATIONS DU GÉNOME FOËTAL

	L. Amniotique	Sang maternel
<b>Sexe foetal</b>		
<b>Caryotype (T21)</b>		
<b>CGHa</b>		
<b>Exome / Genome</b>		

Haplotype-assisted accurate non-invasive fetal whole genome recovery through maternal plasma sequencing

*Genome* 2013

Noninvasive whole-genome sequencing of a human fetus *Nature* 2012

# LES DÉFIS DE LA GÉNÉTIQUE EN PRÉNATAL

- Défis technique, biologique et médical
- Défi réglementaire
- Défi éthique





**DEFIS**



# EVOLUTION DE LA LOI DE BIOÉTHIQUE DU 2 AOÛT 2021 POUR LE DPN

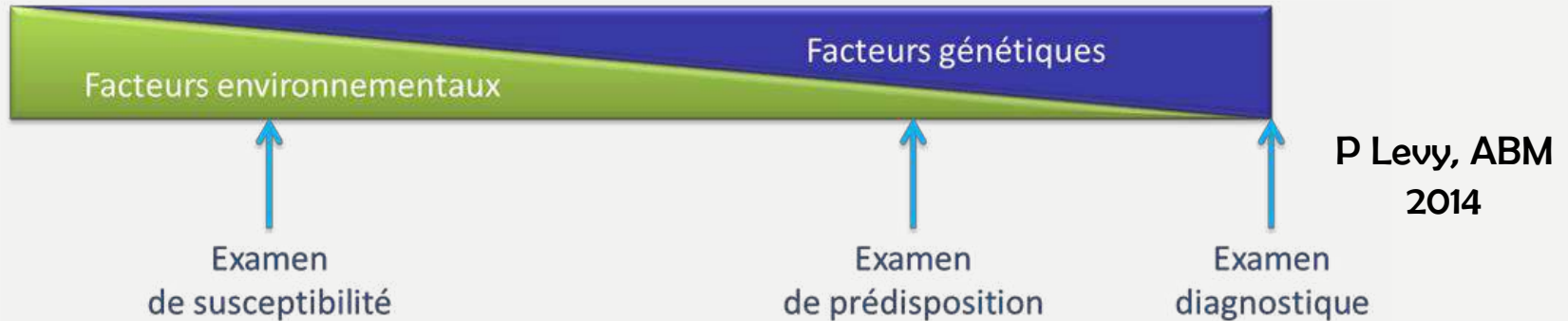
- L'article L. 2131-1

« I. – La médecine fœtale s'entend des pratiques médicales, notamment cliniques, biologiques et d'imagerie, ayant pour but le diagnostic et l'évaluation pronostique ainsi que, le cas échéant, le traitement, y compris chirurgical, d'une affection d'une particulière gravité ou **susceptible d'avoir un impact sur le devenir du fœtus ou de l'enfant à naître.** »

« La femme enceinte est également informée que **certains examens de biologie médicale à visée diagnostique mentionnés au IV peuvent révéler des caractéristiques génétiques foetales sans relation certaine avec l'indication initiale de l'examen** et que, dans ce cas, des investigations supplémentaires, notamment des examens des caractéristiques génétiques de chaque parent,... »

- Induire augmentation des tests (écho, génétique...) ?
- Découvertes incidentes possibles à rendre en prénatal

# SAUT TECHNOLOGIQUE # SERVICE POUR LE PATIENT



- Découverte de variations géniques ou chromosomiques peu ou non pathogènes (CNV, SNP) = souplesse / tolérance !
- Interprétations des variations ADN est complexe

Collaborations trinôme clinicien / biologiste / bio-informaticien → RCP / staffs hebdomadaires

# TYPLOGIES DES SITUATIONS **SANS** LA GÉNÉTIQUE

Anomalies écho	Pronostic	Attitude de la femme enceinte
Significatives	Péjoratif	IMG
Ambiguës (ACC)	Incertain	?
Présentes / isolées (bot/fente)	Positif	Poursuite G

# TYPOLOGIES DES SITUATIONS **AVEC** LA GÉNÉTIQUE

Anomalies écho	Résultat génétique	Pronostic	Attitude de la femme enceinte
Significatives	Normal	Péjoratif	IMG
Significatives	Anormal	Péjoratif	IMG

# TYPLOGIES DES SITUATIONS AVEC LA GÉNÉTIQUE

Anomalies écho	Résultat génétique	Pronostic	Attitude de la femme enceinte
Significatives	Normal	Péjoratif	IMG
Significatives	Anormal	Péjoratif	IMG
Ambiguës (ACC)	Normal	Incertain	?
Ambiguës	Anormal	Positif Péjoratif Incertain	Poursuite G IMG ?



# TYPOLOGIES DES SITUATIONS AVEC LA GÉNÉTIQUE

Anomalies écho	Résultat génétique	Pronostic	Attitude de la femme enceinte
Significatives	Normal	Péjoratif	IMG
Significatives	Anormal	Péjoratif	IMG
Ambiguës (ACC)	Normal	Incertain	?
Ambiguës	Anormal	Positif Péjoratif Incertain	Poursuite G IMG ?
Présentes / isolées (bot/fente)	Normal	Positif	Poursuite G
Présentes / isolées	Anormal	Positif Péjoratif Incertain	Poursuite G IMG ?



# RÉSULTATS GÉNÉTIQUES CONDUISENT

- Lorsque le pronostic est incertain  
Savoir augmenté → Responsabilité des couples également
- Représentations liées à la génétique (intimité, inéluctabilité, transmission...) sont à prendre en compte
- Autonomie des couples dans une société non en faveur de l'accueil d'une personne différente ?

# EVOLUTION DES PRATIQUES & DEMANDES

- Exigence d'une information sur la possibilité de demander une IMG:  
poursuivre la grossesse quelque soit le pronostic  $\neq$  pas de signe de gravité immédiatement reconnaissable
- Demande de tests génétiques devant le risque a priori de 1-2% d'une anomalie lorsque la famille est déjà confrontée à un enfant en situation de handicap





# **PISTES D'ACTION**

# POUR TOUT ACTE MÉDICAL

Article 16-3 Code civil : **Autonomie de la personne** qui décide seul des actes sur son corps.

- Nécessité médicale (pour le patient et, dans des cas limités, pour autrui)
- Consentement éclairé (par information)
- Raison proportionnée (juste proportion entre la gravité de l'état de santé du patient, les risques encourus par le traitement et les bienfaits escomptés)
- Droit de ne pas savoir



# IMPORTANCE DE CARACTÉRISER LE PHÉNOTYPE FOËTAL ET FAMILIAL

- Maximum d'information précises, détaillés est crucial pour l'interprétation des variants identifiés +
- Selon le terme (évolutivité)
- Importance de l'histoire familiale qui peut orienter (maladie dominante avec variabilité ou liée à l'X)

## EXOME EN PERIODE PRENATALE

Organisation au sein de la FHU GenOMedS

### But et objets

Mise en place d'un circuit spécifique pour la réalisation d'un **exome en urgence** (ou Fast Exome) au sein de la FHU GenOMedS en période prénatale :

- Décrire le circuit de la femme enceinte lorsqu'un prélèvement de matériel foetal est proposé pour la réalisation d'un exome foetal (indications, informations, consentement, résultats)
- Décrire le circuit du prélèvement génétique.



Validation collégiale | 11 octobre 2022

# ASSUMER LES INCERTITUDES

- Liées aux connaissances incomplètes de l'état de la science au jour J
  - Epistémiques (incompétence provisoire)
  - Ontologiques (incompétence irréductible)
- Liées à aux connaissances incomplètes du professionnel au jour J
- Liées à la méconnaissance de la situation des 2 catégories précédentes

BECOMING A PHYSICIAN

## Tolerating Uncertainty — The Next Medical Revolution?

Arabella L. Simpkin, B.M., B.Ch., M.M.Sc, and Richard M. Schwartzstein, M.D.

NEJM 2016

 DataSanté

Colloque interdisciplinaire  

## « Incertitudes et génétique »

Quelle(s) place(s) pour l'incertitude  
à l'ère des nouvelles promesses  
technologiques de la génomique ?

Organisé par la FHU GenOMed5,  
avec le soutien du Programme DataSanté.

**VEN 16 SEPTEMBRE 2022**

MAISON DES SCIENCES DE L'HOMME  
ANGE-GUÉPIN, NANTES

# ASSUMER L'INCERTITUDE → MOBILISER UNE DÉMARCHE ÉTHIQUE

- L'éthique est un **questionnement** qui surgit dans une situation pour laquelle aucune solution ne se présente de façon évidente
- L'éthique est une délibération qui cherche la **meilleure** action ou solution possible *dans une situation donnée*.
- Cette délibération est menée en référence à des **principes**, des valeurs.

# LA BIOÉTHIQUE

- JF Malherbe (2006)

« L'éthique, c'est le travail que je consens à faire avec d'autres dans le monde pour réduire, autant que faire se peut, l'inévitable écart entre mes valeurs affichées et mes valeurs pratiquées »



Processus dynamique, contextualisé, à plusieurs

# PRINCIPES ÉTHIQUES

- Intégrité du corps de la personne
- Justice / équité
- Information / Consentement



Autonomie de la décision

Individuelle



relationnelle



# FAVORISER L'AUTONOMIE DU PATIENT

- Information “claire, loyale et appropriée” indispensable
  - En amont du test génétique
  - Construire modalités d'information
  - Nature de l'information selon le standard d'une 'personne raisonnable'
  - Dialogue (expression de leurs besoins, valeurs et préférences)
  - Risque résiduel (incertitude persistante) ++

- Consentement générique (et non éclairé)

Le consentement n'est pas une garantie suffisante de l'exercice de l'autonomie

- Organisation, compréhension et évaluation des pratiques pour que examens de génétique puissent bénéficier à tous



# « LE TRIANGLE ÉTHIQUE » P. RICŒUR

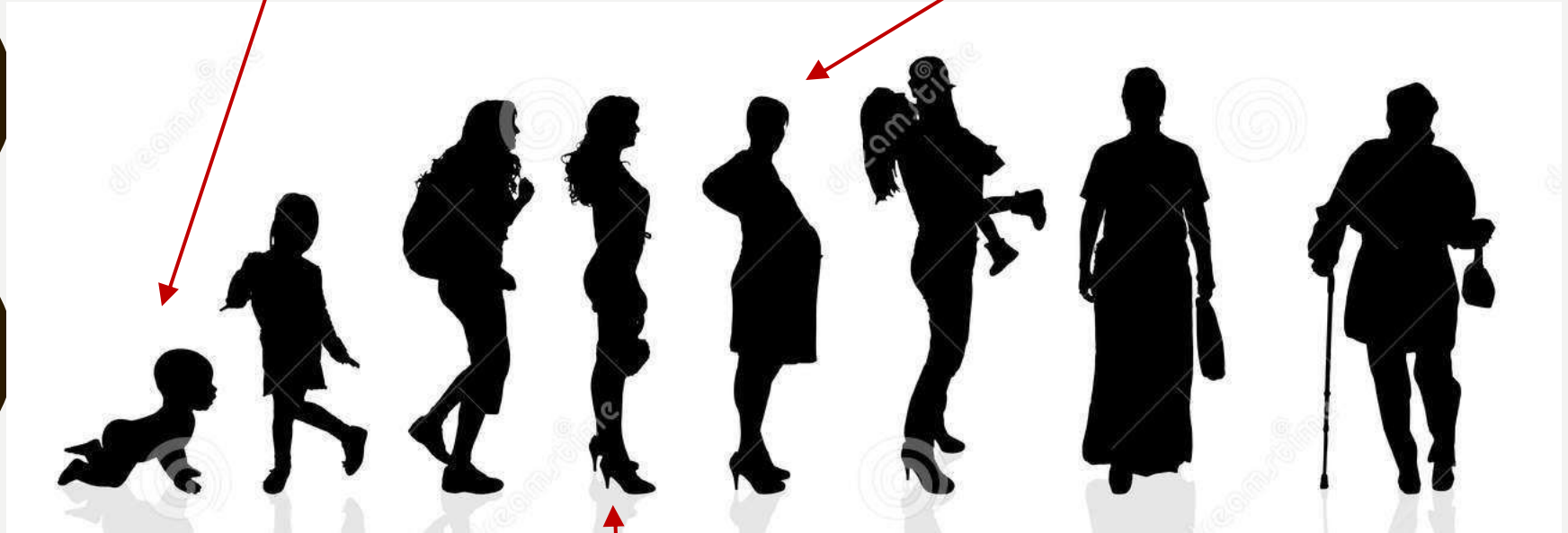
1. « **La visée de la vie bonne** » (= vivre bien) : option plus qu'impératif, où les notions indiquent un souhait à tendre vers le meilleur ;

2. « **avec et pour autrui** » (= avec et pour l'autre) : sollicitude, empathie, sympathie, bienveillance, altérité, pour prendre en compte l'individualité de soi, mais également celle de l'Autre, des Autres ;

3. « **dans des institutions justes** » (= dans un milieu socio-environnemental empreint de justice) : imaginées comme des structures communautaires, impliquant justice entre les personnes et en même temps, distribuant cette justice comme une égalité, une équité évidente.

**Diagnostic néonatal**

**Diagnostic prénatal**



**Diagnostic préconceptionnel ?**

# DÉLICATE MISE EN ŒUVRE DE LA MULTIPLICATION DES TESTS GÉNÉTIQUES

- **Induiraient :**

- Multiplication des êtres à risque
- Prééminence de la biologie dans l'essence de chaque être
- Modifications des représentations et normes
- Coûts (dans un environnement contraint)



- **Nécessitent :**

- Utilité clinique (santé / choix reproductifs)
- Cadre réglementaire (accessibilité, organisation, coûts...)
- Information adaptée, consentement « libre », consultations +
- Formation de tous les médecins prescripteurs +

# CONCLUSION

Réflexions se poursuivent dans chaque CPDP

Travaux scientifiques pour identifier, informer, réguler

“There is a crack in everything.  
That's how the light gets in.”

— Leonard Cohen

# AUTRES AVIS DU CCNE

- Avis 102 (2007) : « ... société incapable de reconnaître la dignité et la souffrance de la personne, enfant, adolescent ou adulte, la plus vulnérable, et qui la retranche de la collectivité en raison même de son extrême vulnérabilité, est une société qui perd son humanité. »
- Avis 124 (2016) : « ... cette évolution technique risque de nous faire passer d'une génétique dont l'objet central était d'expliquer la maladie, à une génétique dont l'objectif principal deviendrait la prédiction de cette maladie, avec le risque d'atteinte à la liberté que cela comporte dans un objectif de santé publique possiblement interventionniste. »