



UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2018

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

(DES DE MEDECINE GENERALE)

par

Eugénie HOARAU

née le 12 août 1990 à Le Port (974)

Présentée et soutenue publiquement le 13 novembre 2018

**LES ENJEUX DU DEPISTAGE GENETIQUE
PRECONCEPTIONNEL EN FRANCE :
ETUDE QUALITATIVE**

Président du Jury : Professeur Stéphane BEZIEAU

Directeurs de thèse : Docteur Maud JOURDAIN et Docteur Bertrand ISIDOR

Membres du Jury : Docteur Céline BOUTON

Docteur Mathilde NIZON

Remerciements

Au Professeur Stéphane BEZIEAU, qui me fait l'honneur de présider ce jury. Qu'il trouve ici l'expression de ma respectueuse considération.

Au Docteur Bertrand ISIDOR, pour ses remarques éclairées, sa disponibilité et son efficacité. Merci de m'avoir confié ce travail. Sois assuré de mon respect et de ma gratitude.

Au Docteur Maud Jourdain, qui m'a accompagnée et guidée tout au long des entretiens. Merci pour le temps que tu m'as accordé et ta bienveillance. Sois assurée de mon respect et de ma gratitude.

Au Docteur Céline BOUTON, qui me fait l'honneur de siéger à mon jury, qu'elle soit assurée de ma reconnaissance.

Au Docteur Mathilde NIZON, qui me fait l'honneur de siéger à mon jury, qu'elle soit assurée de ma reconnaissance.

Au Docteur Anne LE RHUN qui m'a initiée à la méthodologie du focus group.

Au Docteur Rosalie ROUSSEAU pour nous avoir aidé dans l'animation de l'un des focus group.

À l'ensemble des personnes ayant participé aux entretiens pour le temps qu'ils m'ont accordé et l'authenticité de leurs réponses.

À Mathieu, qui me soutien dans chaque épreuve. Merci pour la douceur de la vie à tes côtés.

Aux projets que nous avons en communs et tous les autres à venir.

À mes parents, pour leur amour inconditionnel. A mon père pour sa philosophie de vie et sa réassurance. A ma mère, pour sa force et sa joie de vivre.

À Valentin et Constance, dont je suis si fière et que j'aime tant.

À ma marraine adorée, Tatiane. À mamie Jacqueline et Bonne Maman pour m'avoir bercée d'histoires et de voyages. A papi Guy, Grand-Père Jean, Mounet et mémé dont je garde un souvenir intact.

Aux copines de l'externat qui ont accompagné mes premières années de médecine.

À mes amis Erasmus qui m'ont tant appris, Gio, Ana, Jessica et toute la coloc de Zizkov.

À mes cointernes les choletais, les sablais et bien d'autres...

Aux chicas malas Hélène et Laura (et Baptiste).

Aux colocs du quai de la fesse Juls et Anto.

À tous mes amis et les membres de ma famille que je n'ai pas cité mais qui me sont si chers.

Abreviations

ACMG : American Collège of Medical Genetics

ACOG : American College of Obstetricians and Gynecologists

CCGM : Collège canadien des généticiens médicaux

CCNE : Comité consultatif national d'éthique

CHU : Centre hospitalier universitaire

DGP : Dépistage génétique préconceptionnel

DPI : Diagnostic préimplantatoire

DPN : Diagnostic prénatal

DTC : Direct to consumer testing

GNEDS : Groupe Nantais d'Ethique dans le Domaine de la Santé

IMG : Interruption médicale de grossesse

MSH : Maison des sciences et de l'homme

NGS : New generation sequencing

PMA : Procréation médicalement assistée

SHS : Sciences humaines et sociales

SOGC : Société des obstétriciens et gynécologues du Canada

Table des matières

I-Introduction.....	8
II- Matériel et Méthode	11
III-Résultats.....	12
1. Entretiens de Famille	12
a) Famille ayant fait le test	12
b) Famille qui aurait souhaité éviter le handicap	13
2. Entretiens d'experts	15
a) Le « militant » pour le dépistage	15
b) Le « combattant » contre le DPI	17
3. Focus groups	19
a) Focus group d'éthique	19
b) Focus group de médecins.....	22
c) Focus group de SHS.....	26
IV-Discussion.....	31
1. Résultats principaux	31
a) Un choix complexe	31
b) Un intérêt discuté.....	32
c) Les risques de dérives	33
d) Modalités de la mise en place du DGP	34
2. Apports et limites de notre étude.....	36
Conclusion	38
Bibliographie	39
Annexes	43

I-Introduction

Le dépistage génétique préconceptionnel (DGP) vise à identifier les couples à risque d'avoir un enfant atteint de certaines maladies rares monogéniques autosomiques récessives ou liées au chromosome X. Ce dépistage est réalisé à partir d'une analyse d'ADN faite chez les partenaires du couple afin d'identifier s'ils sont porteurs de mutations pour une liste donnée de pathologies monogéniques [1].

En France, les maladies rares représentent un enjeu majeur de santé publique. Les 7000 maladies rares identifiées à ce jour atteignent plus de 3 millions de personnes soit 4,5% de la population. Elles concernent dans la moitié des cas des enfants de moins de cinq ans et sont responsables de 10% des décès entre un et cinq ans. Le plus souvent, les maladies rares sont sévères, chroniques, d'évolution progressive et affectent considérablement la qualité de vie des malades [2]. Elles entraînent un déficit moteur, sensoriel ou intellectuel dans 50% des cas. Plus de 80% de ces maladies rares sont d'origine génétique [3]. Les maladies avec transmission mendélienne représentent collectivement 20% de la mortalité infantile et 10% des hospitalisations pédiatriques [4].

En considérant la prévalence de maladie génétique récessive entre 0.25 et 0.5% de la population générale, 1 à 2% des couples seraient à risque d'avoir un enfant affecté par l'une maladie de ces maladies [5]

Actuellement, l'information du statut de porteur de maladie autosomique récessive ou liée à l'X n'est généralement faite qu'après la naissance d'un enfant malade. Ces tests préconceptionnels, réalisés avant la grossesse, permettraient de proposer des options de procréation afin d'éviter la naissance d'un enfant atteint de ces maladies. Si le couple est identifié comme étant à risque, il pourrait alors choisir d'avoir recours au don de gamète, au diagnostic préimplantatoire (DPI), ou au diagnostic prénatal (DPN).

Devant le coût décroissant de ces tests, il est estimé que la diffusion de ce type de test préconceptionnel deviendrait rapidement économiquement rentable pour le système de soin [6].

Le DGP des couples existe depuis plusieurs décennies dans certaines populations présentant une prévalence plus élevée de certaines affections héréditaires. Un des

premiers exemples de dépistage de masse d'une maladie génétique a été celui des bêta-thalassémies en Sardaigne qui a débuté en 1977. En 1988, le bilan de ce programme de dépistage des hétérozygotes chez les adultes jeunes, des couples en âge de procréer et des femmes enceintes en début de grossesse, montrait que le dépistage des hétérozygotes avait concerné 11 % de la population totale. En quinze ans, la prévalence de la thalassémie a diminué de 90 %. Le résultat est identique à Chypre. [7]

Le dépistage de la mucoviscidose est proposé à la population générale dans plusieurs pays. Aux Etats-Unis, il est recommandé par l'American Collège of Medical Genetics (ACMG) et l'American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) [8]. En Australie le dépistage préconceptionnel de la mucoviscidose est mis en place depuis 2006 [9].

Aux Etats-Unis, le programme DOR Yeshorim ou test prématrimonial a été implanté depuis 1983 au sein de la communauté américaine des juifs ashkénazes ultraorthodoxes dans le but de réduire le nombre de nouveau-nés atteints de la maladie Tay Sachs [10].

Au Canada, la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada (SOGC) et le Collège canadien des généticiens médicaux (CCGM) proposent un dépistage systématique des couples d'origine juive ashkénaze pour la maladie de Tay Sachs, la maladie de Canavan et la dysautonomie familiale [11].

En Espagne le criblage génétique, qui consiste à dépister plusieurs mutations de maladies génétiques au cours d'un même test, est proposé dans le cadre de la procréation médicalement assistée (PMA) [12].

En Israël, un système d'identification des couples à risque est financé par les pouvoirs publics afin de prévenir la naissance d'enfants atteints des maladies incurables et fatales. La détection systématique est recommandée pour 8 maladies dont la fréquence des hétérozygotes est supérieure à 1/60, et elle est gratuite pour 4 d'entre elles (mucoviscidose, Tay-Sachs, dysautonomie familiale, thalassémie) [13,14]

En France, le dépistage génétique préconceptionnel est réalisé pour un nombre limité de maladies génétiques chez les apparentés d'un enfant atteint de maladie autosomique récessive ou liée à l'X lorsque la fréquence des hétérozygotes dans la population générale est élevée et lorsque le test est relativement simple à mettre en œuvre. Il s'effectue dans le cadre d'une consultation de conseil génétique.

Ces dernières années, de plus en plus de tests sont proposés par des compagnies privées c'est le « direct to consumer testing » (DTC). En Europe, bien qu'il n'y ait pas de loi spécifique

concernant le DTC certains pays autorisent la réalisation de tests génétiques sans prescription médicale alors que d'autres, comme la France, exigent une supervision médicale de ces tests [15].

Le « carrier screening » fait l'objet de plusieurs publications scientifiques, concernant la validité et l'acceptabilité par la population [4,16–18]. En Belgique le Conseil supérieur de la santé propose la mise en place d'une étude pilote qui permettrait d'étudier les aspects éthiques et juridiques de la mise en place du DGP [19].

Le CCNE vient d'émettre un nouvel avis favorable à la mise en place du DGP [20], en vue du nouveau projet de loi sur la bioéthique qui devrait voir le jour à la fin de l'année 2018.

L'arrivée de ce nouveau test en France soulève de nombreuses interrogations médicales, éthiques et sociétales ainsi que dans les modalités de sa mise en place. L'objectif de notre étude est de déterminer l'ensemble des enjeux du DGP. Compte tenu de la complexité de ces enjeux et de la multiplicité des acteurs concernés, une perspective qualitative à visée exploratoire par la réalisation d'entretiens a été menée.

II- Matériel et Méthode

L'objectif de notre étude était d'explorer les enjeux du DGP à travers différents points de vue. En effet il s'agit d'un sujet qui dépasse les dimensions techniques et médicales du test.

Nous avons bénéficié d'une aide sociologique initiale au moment de la conception de l'étude. De plus, un carnet de bord a été tenu tout au long de l'étude.

Deux entretiens exploratoires auprès de deux familles, l'une ayant fait le test et l'autre ayant un enfant atteint d'une pathologie autosomique récessive ont été réalisés.

Puis nous avons réalisé un entretien individuel avec un biologiste de la reproduction et un généticien afin d'obtenir leur point de vue en tant qu'experts scientifiques sur le sujet.

Enfin nous avons réalisé plusieurs focus groups afin de mettre en évidence d'éventuelles tensions au sein de représentants de différentes disciplines concernées, de professionnels médicaux et non médecins. Nous avons donc réalisé un focus group intra médecin, un focus group intra comité d'éthique, et un focus group de sciences humaines et sociales (SHS).

Le recrutement a été fait en veillant à la diversité des points de vue. Les différents participants des focus groups ont été sélectionnés sur la base de leur expertise professionnelle en lien avec le sujet. Ils ont été contactés par le Docteur Bertrand ISIDOR Généticien au sein du centre hospitalier universitaire (CHU) de Nantes pour la majorité et par les deux autres membres de l'équipe de recherche pour les autres.

Les entretiens individuels ont été réalisés par un ou deux chercheurs. Chaque focus group était animé par deux ou trois personnes dont un modérateur et un à deux rapporteurs. Les entretiens ont été enregistrés à l'aide d'un appareil d'enregistrement audio.

Les entretiens individuels et collectifs ont été retranscrits à partir de la prise de note et des enregistrements, séparément pour chacun des groupes. Puis l'analyse s'est faite au moyen d'une analyse horizontale et verticale des données. L'analyse a fait l'objet d'une triangulation des chercheurs (médecins généralistes et généticiens) au sein de l'équipe de recherche comprenant un membre formé à la recherche qualitative. Le logiciel Word a été utilisé pour l'analyse.

III-Résultats

1. Entretiens de Famille

a) Famille ayant fait le test

Deux enquêteurs ont réalisé l'entretien de la mère à son domicile.

Leur premier fils souffre d'une maladie génétique rare apparue dans l'enfance. L'entretien révèle un parcours long et difficile. Tout d'abord des difficultés pour les professionnels de santé à établir un diagnostic puis à prendre en charge et à stabiliser cette pathologie incurable. L'importance d'avoir un diagnostic est exprimée par la mère à plusieurs reprises et rappelé dans un message envoyé dans les suites de l'entretien. Cette pathologie a un retentissement à plusieurs niveaux. Pour les parents, elle est source d'anxiété avec une crainte du décès du fils, l'appréhension d'une deuxième grossesse et des questionnements sur le risque qu'aura leur fils de transmettre sa pathologie à ses propres descendants. De plus elle impacte directement la vie professionnelle de la mère et représente un coût financier pour le foyer. Pour leur fils, elle est responsable d'un retard du développement psychomoteur et d'une déscolarisation.

Pour leur deuxième enfant, suite à des difficultés de conception et l'âge de la mère les inquiétant, ils décident de se tourner vers le don d'ovocyte en Espagne. Un test de dépistage préconceptionnel leur est alors proposé. Ils sont réticents au test initialement et sur le principe mais acceptent finalement de le faire. Cette décision n'a pas été évidente et est principalement justifiée par la disponibilité du test et le vécu lourd de la pathologie de leur fils. Le test représente une « assurance » de ne pas échouer dans le projet coûteux qu'est le don d'ovocyte : « Eliminer des chances d'une quelconque maladie ». De nombreux gènes sont testés et les résultats sont rendus rapidement. La mère a néanmoins conscience que le test n'est pas exhaustif. Le coût du test n'est pas un obstacle puisqu'il est secondaire à l'importance d'avoir un enfant « en bonne santé ». Cependant le caractère payant de l'examen risque d'être à l'origine d'inégalités sociales. Le test reste, pour cette mère, entièrement lié à la PMA : « on n'aurait pas eu la PMA en place, on n'aurait pas fait tout ça ». De plus, les individus étant tous

porteurs de mutations, le test doit être interprété à l'échelle du couple. L'éventualité d'un test proposé à l'ensemble de la population suscite des interrogations pour les couples qui ne sont pas « compatibles » et la crainte de ruptures conjugales.

b) Famille qui aurait souhaité éviter le handicap

Un enquêteur a réalisé l'entretien des parents à leur domicile, l'entretien était principalement dominé par la mère.

La première grossesse de la mère a été marquée par des difficultés de procréation et a nécessité une aide médicale à la procréation. La deuxième grossesse est survenue spontanément alors que les parents avaient renoncé à suivre un parcours de PMA. Au cours de la grossesse plusieurs éléments sont présentés comme des « signes d'alarmes » et de nombreux examens complémentaires sont réalisés. La « petite taille » du fœtus est l'élément qui a le plus marqué la mère mais qui est interprété comme en lien avec la taille de certains membres de la famille. De plus ils décrivent une relation de confiance avec les médecins et s'en remettent à leur jugement, ce d'autant plus que le père du père est médecin. La naissance de leur fille est comparée à une « douleur » morale. L'annonce de la pathologie de leur fille est qualifiée de « catastrophe », de « Tsunami ». Ils traduisent un vécu lourd du handicap de leur fille. Le père se dit « enfermé toute la vie ». À la suite de ces propos évoquant ces difficultés de parents, la mère évoque l'amour porté à cet enfant. Il existe certaines difficultés d'interprétation de la transmission d'une pathologie génétique. La survenue de la maladie est expliquée par la mère principalement par l'âge. Néanmoins elle remarque que cela peut arriver à de jeunes mères. Elle fait également un lien entre la pathologie de sa fille et l'existence d'une hypercholestérolémie chez certains membres de la famille. Suite à leur expérience, ils rapportent des événements qui rendent compte des limites de la science médicale. La mère qui avait été jugée stérile a eu une grossesse spontanée : « extraordinaire ». De plus malgré des signes « avant-coureurs » les médecins n'ont pas voulu « prendre la responsabilité » d'une interruption médicale de grossesse (IMG).

Lorsque nous avons abordé le sujet du DGP, il y a eu une confusion et le couple pensait initialement qu'il s'agissait d'un test pendant la grossesse. Cela a entraîné une certaine culpabilité de leur part car ils avaient la volonté d'apporter le plus possible à l'entretien. Ils ont

un avis très favorable du test qu'ils ont qualifié d'important à titre préventif » mais ils reconnaissent qu'il s'agit d'une question complexe.

Pour ce couple connaître le risque d'avoir un enfant malade permet de mieux appréhender la grossesse et prendre une décision plus « rapidement ». Il répond à une volonté de savoir des parents. Des divergences d'opinions au sein du couple sont possibles. En cas de risque avéré ils craignent une mise en péril du couple. Le père estime que toutes les personnes « conscientes » accepteront de faire le test. Pour la mère, il est nécessaire d'éduquer les jeunes et surtout les « jeunes mamans » qui peuvent être plus insouciantes et moins réceptives. D'éventuels refus de faire le test doivent être appréhendés car certains pourraient se retourner contre le médecin en cas de maladie.

La mère considère que le prix du test sera déterminant dans le choix du test surtout pour les jeunes parents, avec l'avancée en âge ce critère devient moins important : « je l'aurais accepté quel que soit le prix parce que j'avais un certain âge ». Le père est en désaccord, pour lui il s'agit d'un critère secondaire. Le prix du test pourrait être promoteur d'inégalités sociales. Pour ce couple il justifie d'être remboursé car il coûtera moins cher que la prise en charge du handicap et qu'il concerne l'ensemble de la population.

L'intérêt du test n'est justifié que si le test est plus performant que des examens standards tels que l'échographie. Le couple est conscient que le test n'est pas exhaustif. Les pathologies ne pouvant être toutes testées cela créera de l'anxiété. En cas de pathologie malgré le test la responsabilité du professionnel de santé pourrait être engagée. Selon ce couple, plus on essaie de garantir un résultat moins l'erreur est acceptée.

La DGP amène à une sélection ce qui est considéré par le père comme une limite éthique. Pour des maladies très handicapantes cependant la sélection reste intéressante : « Mais quand on fait une sélection pour des maladies qui sont vraiment incapacitantes après je pense que c'est intéressant d'avoir des tests qui permettent d'éviter justement des grossesses à risque et des problèmes par la suite » (père).

Le couple s'interroge sur le devenir des données génétiques une fois obtenues. Ils redoutent une diffusion des données aux assurances. Néanmoins une utilisation des données à des fins statistiques leur semble envisageable, tant qu'elles restent anonymes. Ils pensent que certains craindront une « cartographie » de la population.

Le couple pense qu'il sera compliqué de définir les pathologies concernées par le test. Cet argument s'appuie sur la variation des phénotypes pour un même génotype.

Il s'agit d'un test qui concerne toute la population mais dont la diffusion peut être limitée par les flux migratoires.

Ils proposent un encadrement des laboratoires effectuant le test.

Ainsi les familles interrogées nous apportent un avis en lien avec leur vécu du handicap grave. Malgré leur expérience, ces parents n'ont pas d'avis catégorique sur le test. La question du choix du DGP dans la population générale apparaît d'autant plus complexe qu'elle se heurte à l'innocence des futurs parents.

2. Entretiens d'experts

a) Le « militant » pour le dépistage

L'entretien a été réalisé par un enquêteur à la cité des congrès.

L'enquêté se présente en tant que généticien, chercheur et professeur, il s'intéresse depuis « toujours » au dépistage génétique préconceptionnel. Il est en admiration devant le travail du Professeur Anthony Cao qui a introduit le dépistage de la B-thalassémie en Sardaigne. Par ailleurs, il signale être client du laboratoire « 23andMe » qui propose des tests en accès libre sur internet et être porteur d'une mutation du gène de la mucoviscidose.

Il milite pour l'instauration du dépistage préconceptionnel en France qu'il considère comme une « avancée » et son absence constitue une « perte de chance pour beaucoup de couples ». Il décrit le test comme une « liberté » qui doit être laissée aux individus.

A l'étranger, plusieurs programmes de dépistage existent déjà, il s'agit donc d'un test sur lequel nous avons du recul : « D'abord, il y a quarante ans d'expérience qui ont montré que c'est accepté par la population où ça se passe, donc les frilosités françaises ne tiennent pas compte de 40 ans d'expérience ». Le test est validé par les recommandations de bonnes pratiques aux Etats-Unis. Une prise en charge par la sécurité sociale en France semble possible puisque cela est fait en Israël.

Le test doit être un choix pour les parents, le choix de pouvoir décider de savoir ou ne pas savoir. Ce choix est d'autant plus important qu'il faut conserver des « chances de meilleure qualité de vie possible » pour les enfants malades à venir.

L'intervenant réagit contre l'idée que le test risque de nuire au couple. Selon lui, il s'agit d'un « faux problème » puisque le fait d'avoir un enfant malade est la raison qui déstabilise le couple et « bouleverse » la vie familiale.

La précision du test est quant à elle un « vrai problème » : « C'est toujours le problème de la sensibilité versus spécificité ». Si le test est trop spécifique il risque d'y avoir des enfants malades, si le test est trop sensible il risque d'y avoir des surinterprétations de certaines mutations et donc potentiellement des IMG saines. Pour lui, le couple pourrait décider au moment du consentement de ce qu'il juge le plus important.

La question économique est selon l'intervenant une question taboue en France mais qui mériterait d'être étudiée. En effet la prise en charge des pathologies graves telles que la mucoviscidose est très onéreuse pour le gouvernement. L'éviction de ces pathologies grâce au test permettrait de relativiser le coût du dépistage en lui-même. Cependant il nous avertit que l'argument économique ne doit en aucun cas être un argument utilisé pour rendre le test obligatoire.

Actuellement, dans le cadre de la mucoviscidose un avis du Comité consultatif national d'éthique (CCNE) s'est opposé au dépistage préconceptionnel des familles dans lesquelles il n'y a pas encore eu de cas. L'intervenant dénonce le fait qu'il serait éthique de dépister le deuxième enfant mais pas le premier : « Donc moi ce que je dis, c'est qu'on est en train de dire qu'en France pour la mucoviscidose, il est éthique de prévenir le deuxième enfant dans une famille, même élargie, mais pas le premier. Le premier c'est pas bien et le deuxième il n'y a pas de problème. Moi je ne vois pas la différence éthique entre le premier et le deuxième ».

Pour l'intervenant le DGP est un test du « couple » (mot employé 31 fois). A l'état individuel nous sommes tous porteurs de quelque chose, mais une mutation récessive n'est pas un problème individuellement, ce n'est un problème que lorsqu'il y a une mutation du couple. Le test devrait donc s'adresser à tous les jeunes couples ayant un « projet de procréation ». Un conseil génétique ne serait organisé que pour les couples à risque. En cas de changement de partenaire il serait possible de ne tester que le nouveau partenaire et d'analyser le nouveau couple. Une exception est faite pour la mucoviscidose qui pourrait être un test de l'individu parce qu'il s'agit d'une pathologie fréquente.

Il met en avant l'importance que le test soit proposé par des médecins généralistes formés car ils bénéficient de la confiance des patients et car cela remet « le souci de la procréation » dans la médecine générale.

Il pense que le test doit concerner l'ensemble des maladies récessives très graves, peu importe leur fréquence, car cela ne sera pas plus cher et car pour le couple qui aura un enfant malade, la rareté de la pathologie n'en atténue pas la gravité. Les pathologies pour lesquelles il y a une grosse variabilité de phénotype peuvent poser question mais devraient quand même être proposées.

Enfin l'intervenant propose la mise en place d'une étude pilote sur 1000 couples qui permettrait d'étudier : l'acceptabilité, le coût, le nombre de couples à risque, les conséquences sur le couple et sur la grossesse en cas de risque, la fréquence de variant de signification indéterminée et si les couples souhaitent en être informés. Il serait alors possible de proposer trois catégories de pathologies : les pathologies incurables, les pathologies ayant un traitement lourd et les particularités (la surdité, par exemple) et de laisser le choix aux couples de se tester pour une, deux ou trois catégories.

b) Le « combattant » contre le DPI

L'entretien a été réalisé par un enquêteur dans un hall d'hôtel à Nantes.

L'enquêté se présente en tant que biologiste, expert de la reproduction de nombreuses espèces de mammifères. Il a participé à la création du premier laboratoire de recherche en reproduction humaine en France. Il se définit comme non médecin et en opposition avec certains gynécologues avec qui il a travaillé. Il se positionne comme n'appartenant pas à un groupe religieux. Il est auteur de plusieurs livres et articles et est régulièrement interrogé lors des révisions de lois de bioéthiques. Actuellement il mène un « combat » continu contre le DPI.

Le DGP est un thème qu'il connait peu et cela a pu par moment mener à des confusions avec le DPI au cours de l'entretien. Néanmoins il se positionne absolument contre le DGP qu'il qualifie de « screening intégral », « tout azimut ». Il manifeste de l'inquiétude car il a le sentiment d'être le seul à défendre ce point de vue dans le monde médical.

L'enquêté décrit la génétique comme une « science policière » qui permet de décrire mais ne soigne pas. En cela un test génétique ne constitue pas une avancée médicale. Il remet donc en cause l'intérêt du DGP. Le DGP sert des intérêts économiques et sera mis en place dans le but d'être compétitif vis-à-vis des autres pays : « Évidemment il y a des intérêts économiques, de prestiges, il y a plein de trucs, comme d'habitude derrière mais qu'on ne soit même pas capable d'annoncer à quoi ça va servir ». L'objectif final du test sera uniquement de faire du tri d'embryons.

Il s'agit selon lui d'un eugénisme comparé au « Lebensborn » des nazis. La sélection ne concerne pas que le couple puisqu'il se produit un « eugénisme d'état ». En effet il prend l'exemple du dépistage de la trisomie 21 qui induit une IMG quasi systématiquement malgré un choix en apparence possible. Il existe une réponse unique d'élimination pour tous les couples pour une même pathologie. La sélection sera cependant incomplète puisque de nombreuses pathologies apparaissent de novo.

Le DGP permet un diagnostic chez des personnes non malades, ce qu'il juge « monstrueux » puisqu'ils vivent ensuite dans l'attente de la maladie et leur vie se retrouve « amputée ». Par ailleurs, les couples deviennent des « cobayes », ils seront amenés à changer de partenaire et à s'apparier sur des bases génétiques. Il s'agit donc d'une « aliénation de la liberté des individus ».

Il dénonce une « mystification de la génétique ». En effet des progrès sur les thérapies géniques sont évoqués « tous les jours » mais les succès restent très limités : « on nous raconte vraiment n'importe quoi ». La génétique est une science complexe qui ne permet actuellement pas de soigner. Cependant il considère le progrès technique comme une puissance sans limite avec lequel « tout est possible ». Il insiste donc sur la nécessité de mettre des « garde-fous »

Il pense que le DGP n'est pas encadrable. Son « combat » concerne le DPI et il souhaiterait donc limiter le DPI afin d'éviter les dérives. Il propose de le limiter à la recherche d'un trait génétique, par tentative, par couple. Cela constitue toujours un eugénisme mais un eugénisme « minable » comparable à celui du DPN mais qui évite aux femmes la souffrance de l'avortement vécu dans le DPN.

Ces deux entretiens s'opposent sur le DGP. Le premier considère qu'il s'agit d'une liberté individuelle alors que le deuxième dénonce une dérive eugénique. Les deux intervenants s'accordent cependant sur les intérêts économiques du test.

3. Focus groups

a) Focus group d'éthique

Deux enquêteurs ont mené cet entretien dans la salle de réunion du Groupe Nantais d'Ethique dans le Domaine de la Santé (GNEDS). Les participants étaient :

- E1 : Pharmacien, homme
- E2 : Médecin légiste, homme
- E3 : Représentante d'association d'usager et d'association de familles concernées par le handicap, femme
- E4 : Pédiatre, homme
- E5 : Cadre de santé, homme
- E6 : Puéricultrice, femme
- E7 : Biologiste de la reproduction, homme

Dès le début de l'entretien nous avons ressenti une certaine réserve du groupe vis à vis du sujet, traduite par une difficulté à entrer dans l'entretien : nombreuses questions sur le sujet et notamment : « pourquoi ce sujet ? » (E2). Notre sentiment se confirme à la fin de l'entretien : « cette discussion nous met mal à l'aise » (E4), « moi un truc comme ça ça me perturbe » (E3) Les interrogations multiples peuvent également s'expliquer par le fait que la plupart des membres du groupe, même ceux concernés par le sujet, n'avaient en réalité jamais entendu parler de ce test : « Pourtant vous voyez je suis concernée, je fais partie d'une association sur le handicap grave et on n'avait pas entendu parler de ça » (E3).

L'intérêt général des participants pour le sujet participe aux interrogations et l'entretien se conclue par l'idée que c'est un sujet qui concerne le comité national d'éthique.

La question de la précision du test est rapidement abordée : « la question c'est toujours la même, c'est où est ce qu'on met la limite ? » (E1). En effet les risques de faux positifs et faux négatifs ont des « conséquences importantes en terme humain, en terme de relation, en terme de débordements » (E2). De plus le test n'étant pas exhaustif il ne représente en aucun cas une garantie : « C'est une sécurité par rapport à certaines affections mais c'est pas une garantie. Vous cherchez 90 maladies ça peut être la 91ème que vous n'avez pas cherchée, ou un pépin de

novo. » (E7). Enfin le dépistage de certaines maladies n'empêche pas l'apparition de nouvelles maladies (exemple du virus Zika).

Les participants nous mettent en garde face à ce test qualifié d'« utopique » (terme utilisé dix fois) qui favorise « le mythe de l'enfant parfait » (E3,E4,E7). Dans une société où le discours dominant du « beau bébé » est relayé par les médias il faut veiller à ne pas alimenter le discours de la certitude. La compréhension des couples peut être variable : « Vous avez certainement délivré une information qui est la meilleure possible mais la compréhension, l'appropriation par le couple de cette information là, on entend bien ce que l'on veut, et c'est pas si facile de faire comprendre les tenants et les aboutissants de quelque chose qui est assez technique et moi j'ai l'impression que on ressort de votre consultation en disant « on va avoir un enfant sans maladie ». » (E2). Il ne faut donc pas perdre de vue que la parentalité est un risque : « C'est un risque sur la santé, c'est un risque sur la capacité des adultes à gérer l'enfant, au mieux des intérêts de l'enfant » (E2)

Le DGP doit être un choix pour les couples. L'obligation signifierait un basculement vers l'eugénisme : « la première condition c'est l'absence d'obligation parce que si on n'a pas de maladie, si jamais on était obligé de faire le dépistage ça c'est de l'eugénisme » (E4). L'un des participant met en avant « le droit de ne pas savoir » (E2) en prenant l'exemple de personnes ayant refusé de se faire dépister malgré un membre de la famille atteint de Chorée de Huntington. Dire que le dépistage n'est pas obligatoire c'est « redonner leur liberté » (E7) aux personnes. Cependant ce choix peut également devenir une « charge » (E7).

L'accessibilité du test est également discutée. La prise en charge du dépistage permettrait de ne pas favoriser les inégalités sociales. Mais avant de pouvoir prendre en charge un test il faut s'assurer de son utilité. De plus permettre l'accès à tous au DGP serait « banaliser » le test (terme utilisé 14 fois par E5). Si le test est banalisé, cela n'est donc plus un choix libre et éclairé. Donner un accès à tous les parents est présenté comme une solution de facilité. Cela correspond à un moyen pour les médecins de se dédouaner de leur responsabilité dans un contexte de juridisation de la société. L'ensemble du groupe est favorable à ce que le dépistage soit proposé aux familles ayant un historique. Cependant l'un des participant nous avertit que si le test n'est pas proposé aux autres familles, il risque d'y avoir des récriminations : « il faut s'attendre derrière à ce que la majorité de la population vienne nous dire ben ouais mais bon, moi j'ai peut-être pas souffert mais j'ai pas envie de souffrir donc j'ai envie quand même de savoir » (E1)

La mise en place du DGP fait craindre une dérive eugénique : « Moi ma crainte c'est qu'on tombe dans l'eugénisme » (E3). L'un des participant nous rappelle que par le passé les

hommes se sont trompés : « le bébé parfait Aryen en réalité c'était une juive » (E2) et que nous nous tromperions également. La sélection génétique ne laisse plus de place au hasard et peut constituer un risque pour l'évolutivité de l'espèce.

Il existe par ailleurs un risque que les compagnies d'assurance s'emparent du test afin de moduler leurs tarifs.

Le retentissement du DGP pour les futurs parents est également évoqué: « après ça peut aller jusqu'à la rupture en fait... On prend plus le risque de s'aimer, de vivre ensemble... » (E3). Parallèlement, l'arrivée d'un enfant handicapé dans la famille peut être destructeur pour les parents qui se retrouvent seuls à gérer cela. Une pression sociétale pourrait se développer vis à vis des parents d'enfant handicapés: « On pourrait reprocher à des parents, ou leur faire sentir que voilà ils ont été bien exigeant vis à vis de la société que de faire vivre un enfant... » (E3) En pratique la mise en place du DGP se complexifie par le fait que le couple ne correspond pas forcément aux géniteurs. En effet le père social peut être différent du père biologique. Ce pourcentage serait en baisse selon le biologiste mais il admet avoir une vision biaisée car il ne voit que les projets de parentalité construits.

Historiquement, l'évolution va dans le sens du DGP qui est un « continuum ». Actuellement il est déjà possible pour les français de faire le test à l'étranger. Il en ressort un sentiment inéluctable qu'un jour les enfants naîtront avec un « catalogue de risque » (E7) et que la question du test ne se posera plus.

L'argument économique semble être un argument majeur lié au développement du test « même si ce sera un argument caché » (E1). L'intérêt économique réside non seulement dans l'éviction de pathologies coûteuses mais également dans le développement de start-ups qui réaliseront le test. Les participants dénoncent une industrialisation de la médecine procréative qui devient un « business international » (E7) basé sur les inégalités : « C'est profondément une catastrophe » (E4).

Le groupe avait des difficultés à reconnaître l'intérêt du test, seul un des membres du groupe dit : « ça n'est pas inintéressant » (E4). Les dépistages précédents étaient réalisés dans l'intérêt de l'enfant or là il semble que ce soit l'intérêt de la société qui prime. Le DGP inverse le problème et « court-circuite » (E7) les enfants handicapés. L'un des participants en vient même à dire que le test ne sert à rien : « Oui mais n'empêche que ça ne vous garantit rien du tout, donc ça sert à rien, ça fera tourner l'économie de la start-up ou de la pharmacie qui s'en occupera mais c'est tout. » (E5)

Les enquêtés sont favorables à ce que le test soit présenté aux couples ayant déjà un enfant handicapé ou souffrant d'une maladie grave afin qu'ils puissent avoir le choix de ne pas avoir plusieurs enfants malades et de se « ressourcer » (E5) avec un enfant qui n'a pas ces problématiques. Le biologiste a néanmoins exprimé un intérêt modeste du test dans le cas d'une histoire familiale. Concernant le reste des parents, certains participants pensent qu'il ne faut pas donner un accès à tous les parents car cela serait trop « agressif » (E2), d'autres ne savent pas se prononcer.

Les pathologies qui pourraient être concernées par le test sont d'autant plus difficile à déterminer que le seuil de gravité peut être individuel.

Le groupe nous propose une vision plutôt paternaliste de l'encadrement du test. Selon eux, la loi serait excessive sur le sujet. Une conférence de consensus est envisageable. C'est au médecin de proposer le test et d'accompagner les parents puisqu'il est celui qui connaît le mieux la pathologie. Le médecin doit également savoir garder les limites et s'opposer aux revendications éventuelles.

b) Focus group de médecins

L'entretien a été réalisé par 3 enquêteurs dans une salle de la faculté de médecine, les participants étaient :

- E1 : Généticienne, femme
- E2 : Médecin généraliste, femme
- E3 : Pédiatre néonatalogue, homme
- E4 : médecin généraliste, femme
- E5 : Endocrino-pédiatre, femme
- E6 : Médecin généraliste, femme
- E7 : Pédiatre spécialisée dans la mucoviscidose, femme

Un temps de latence initial avant de répondre aux questions évoque une forme de retenue par rapport au sujet. Cette appréhension se confirme lors de la comparaison au film: « bienvenue à Gattaca » (E2). De manière générale le groupe semble réticent à ce que le DGP soit mis en place mais plusieurs des participants se positionnent en disant qu'à titre individuel ils seraient intéressés par le dépistage : « Sur le côté individuel et le côté population, j'ai l'impression qu'on est tous un petit peu unanime sur le fait de vouloir freiner. Maintenant voilà pour chercher les points positifs parce que quand même on va revenir là-dessus, je m'imagine

que on propose un examen préconceptionnel pour éviter je pense à l'amyotrophie spinale, je pense à des mucopolysaccharidoses, des trucs métaboliques bien pas sympa, là juste moi là, j'essaie, euh je crois que j'aurais envie de le faire. A l'échelle individuelle, maintenant en terme sociétal, je crois que je ne le souhaite pas qu'on le fasse. » (E1) Enfin il ressort le sentiment que la mise en place du dépistage sera « inéluctable » (E1, E7). Ce projet correspondra au souhait de la population générale qui y verra un moyen de préserver les enfants de maladies et n'imaginera pas les dérives possibles. Les intervenants ne sont cependant pas tous d'accord sur son imminence. Bien qu'il soit soumis à des interrogations éthiques, le côté impalpable du DGP le différencie de sujets comme l'euthanasie et il pourrait donc obtenir un accord plus rapide.

Le DGP représente un changement par rapport à la pratique actuelle puisqu'il ne cible pas une pathologie particulière. Il s'agit d'un « bouleversement » (E1) pour les médecins. De plus les généticiens étant peu nombreux, l'accompagnement des patients devra également être envisagé par les médecins généralistes. Cependant ceux-ci nécessitent d'être formés au préalable : « Je ne me vois pas du tout, moi, gérer ça, en tout cas à l'heure actuelle » (E2), « du coup ils vont venir nous voir en premier, nous, généralistes, on va rien y connaître, on va rien comprendre à toutes ces choses du risque et si on est pas formés à ça, on ne va pas du tout pouvoir accompagner les parents » (E4). L'un des médecins considère que ce test « désengage » les médecins de leur « responsabilités » : « c'est aussi réduire notre exercice, je trouve » (E3).

Pour les futurs parents, le test sera pourvoyeur d'anxiété majeure. Le DGP transforme la grossesse qui devrait être une joie en un problème médical. De plus il s'agit d'un test du couple, ce qui signifie que le choix de faire le test peut entraîner des désaccords au sein même du couple. Les résultats du test peuvent véhiculer chez les couples l'idée selon laquelle ils ne sont pas « compatibles » (E1). En pré-grossesse, alors que la famille n'est pas encore construite, cela peut aboutir à une destruction du couple. Les couples seront probablement favorables aux tests dans la majorité des cas car ils ont la volonté de savoir mais cela s'explique pour la généticienne par une méconnaissance de la génétique. Dans tous les cas, la parentalité est difficile et c'est l'amour qui doit primer : « et c'est pas parce qu'ils sont en bonne santé ou qu'ils sont malades que cet amour va changer » (E3).

Le DGP développe « le côté mystique et sur-mystifié de cet enfant absolument parfait » (E4) avec le risque que les gens ne comprennent pas vraiment de quoi il s'agit. En cas de pathologie malgré le test, les médecins s'interrogent sur le vécu des parents. Les incompréhensions seront d'autant plus fortes que les individus seront de moins en moins

exposés à la maladie. La crainte d'une altération de la relation médecin-patient et le risque que les parents se retournent juridiquement contre les médecins est exprimée.

Les intervenants sont préoccupés par la qualité de l'information du test : « il y a un côté information qui risque de passer, comme la NFS, sans que les gens aient vraiment compris en fait ce qui est fait derrière » (E1). La génétique est une discipline complexe et la compréhension du test par la population risque d'être limitée. Cela sera d'autant plus compliqué que les pathologies seront nombreuses et qu'il s'agira de maladies rares. Un parallèle est fait avec le dépistage de la trisomie 21 qui est devenu un examen de routine sans vraie information.

L'accessibilité du test est discutée. Actuellement l'inégalité réside dans l'accès au dépistage mais aussi dans la possibilité de compréhension du dépistage. Une démocratisation et une prise en charge financière du test permettrait de réduire ces inégalités. Cependant cela rendrait le dépistage anodin : « Après c'est normal que tout le monde puisse y avoir accès et qu'il n'y ait pas de groupe de population qui parce que ils connaissent plus aient accès mais le fait de proposer systématiquement, c'est pas la même chose que d'accéder éventuellement à une demande. » (E3), « Donc en fait aujourd'hui moi ce que j'aime bien dans le côté, les gens qui le font ils crachent dans un truc ils l'envoient aux Etats-Unis, mais ils savent qu'ils font quelque chose qui est quand même un peu limite » (E1).

Les propriétés métrologiques du test sont examinées. Un dépistage élargi pose le problème du risque de sur-diagnostic et d'IMG d'enfants non malades. De plus le DGP n'est pas une garantie et nous ne sommes pas capables de prévoir tout ce qui se passera pendant la grossesse. Les médecins s'inquiètent également de possibles difficultés d'interprétation de variants de signification indéterminée.

La question du choix du test est ici peu abordée. Il est simplement remarqué que certains couples ne souhaitent pas faire de test.

Le DGP fait craindre un eugénisme « de masse » (E5) qui correspond à une volonté de maîtrise absolue du risque : « A quel point on accepte de faillir en médecine ? » (E6). De plus nous ne serions probablement pas tous là si nos parents avaient pu bénéficier du DGP. Le DGP suggère l'élimination alors qu'il a parfois d'autres solutions possibles : « Donc c'est complexe parce que finalement on est toujours maître, on a des techniques qui permettent de dépister des choses qu'on peut prendre en charge mais comme on les dépiste, on va faire une interruption mais finalement il y a une prise en charge qui est possible avec peut-être pas tant de souffrance que ça » (E3).

L'utilisation des données génétiques pourrait dériver. Les applications de rencontre pourraient s'en servir: «Est-ce que finalement chacun aura sa fiche et puis on va lire Tinder et

puis... enfin ça peut aller loin quand même » (E6). Les intervenants avertissent du risque de discrimination si les compagnies d'assurances s'emparaient de ces données. Ces données pourraient également être exigées par les banques dans le cadre d'un prêt. La conservation des données dans le temps est également discutée.

La pédiatre ayant écrit sur le deuil anténatal amène le groupe à réfléchir à la notion de deuil. Le DGP semble préventif mais il aboutit à un DPI ou un DPN et donc à un deuil. Il n'y a pas un temps de la grossesse où le deuil soit plus facile à faire. « On ne peut pas dire tient c'est plus facile de faire le deuil maintenant qu'après. Toujours est-il qu'il y aura ce problème-là, il aura des cas de deuil à faire » (E5). Le deuil d'une grossesse qui n'a pas encore eu lieu est probablement très difficile à faire. Le deuil de quelqu'un est accepté par la société et l'échange autour de ce deuil permet d'avancer, si c'est avant la grossesse ce n'est plus possible.

A l'étranger, le DGP proposé par certaines cliniques dans le cadre de la PMA présente un intérêt économique majeur et permet à ces cliniques de se dédouaner en cas de pathologie de l'enfant naît par FIV.

Sur le plan économique, le DGP de masse représentera un coût financier pour la population. Cependant dépister pourrait coûter moins cher que de prendre en charge et permettrait de faire des économies de santé. Les participants ne sont pas tous d'accord à ce sujet. De plus l'idée d'une économie réalisée par la diminution d'enfants malades dérange et ce d'autant plus qu'il y a d'autres pathologies plus coûteuse à la société. Le DGP évoque les DTC qui visent à estimer un risque individuel et faire la course aux patients : « Donc on a quand même l'impression là-dedans qu'on fait marcher la machine à sous, on fait nos tests de génomes en préconceptionnel à tous les couples et après on fait marcher le DPI, donc il y a une économie qui s'installe par ailleurs » (E1). L'enfant devient un « objet de consommation » (E3)

L'intérêt final du dépistage est remis en question : « Juste l'idée c'est pourquoi est-ce qu'on le ferait en fait? Parce que je pense qu'il n'y a pas de réponse et la première question c'est quand même ça, pourquoi est-ce qu'on le fait ? » (E3). Il y a beaucoup plus de risque d'être handicapé suite à un évènement de vie que d'avoir une maladie grave. Cet argument est réfuté : « on m'informe que je peux éviter d'avoir un enfant ayant une maladie métabolique grave, alors que l'accident c'est des choses imprévisibles » (E7) Proposer le test permettrait d'en canaliser l'accès et d'éviter les dépistages « sauvages » (E5) afin de mieux informer et accompagner les parents. Le DGP peut également permettre d'éviter de la souffrance mais tous les participants ne sont pas d'accord à ce sujet.

Ainsi les intervenants supposent que le test sera probablement proposé par les médecins généralistes puisque les généticiens sont trop peu nombreux. Ceux-ci s'en sentant actuellement incapables, cela suppose une formation au préalable.

Il semble compliqué de définir un moment approprié pour proposer le test puisque la famille actuelle est difficile à appréhender. S'il s'agit d'un dépistage de masse il ne faut pas le proposer qu'aux couples puisque cela entraînera une inégalité avec les grossesses spontanées.

Les pathologies visées sont des maladies récessives sévères mais il est difficile de fixer un seuil. En effet les thérapeutiques étant en constante évolution, une pathologie jugée grave aujourd'hui ne le sera peut-être plus demain. Le décès n'est pas un bon marqueur. L'altération de la qualité de vie pourrait être un bon marqueur mais il est très difficile à évaluer. L'établissement d'une liste de pathologies semble inenvisageable : «c'est pas possible même de lister l'acceptable ou pas acceptable » (E4).

L'encadrement du test paraît compliqué. Les dérives seront inévitables, les couples demanderont à ce qu'on adapte le cadre à leur situation propre. Dans le cas d'un dépistage de masse, la population sera informée et les médecins n'auront plus la main sur la situation. Le cadre permet néanmoins d'exprimer des réserves. Ils suggèrent que le cadre soit posé par les médecins car ce sont eux qui réaliseront le dépistage. La possibilité de « jurys populaires » (E6) est également évoquée mais avec le risque que ce soit des personnes non informées qui donnent leur avis.

c) Focus group de SHS

L'entretien a été réalisé par 2 enquêteurs à la Maison des sciences et de l'homme (MSH) et les participants étaient :

- E1 : Juriste et Maître de conférences à l'Université de Nantes, il a réalisé une thèse sur le droit des dispositifs médicaux.
- E2 : Sociologue à l'université de Nantes, il a réalisé une thèse sur le DPN et le DPI
- E3 : Professeur de sociologie, il conduit un programme de recherche sur le DPN de la mucoviscidose
- E4 : Oncologue retraité, il fait actuellement des consultations d'éthique et est chercheur à la MSH.

Les participants semblaient partagés sur le sujet tantôt présenté comme « une chance » (E4), tantôt comme un « film de science-fiction » (E2). Le risque de dérives du test est certain

ce qui suscite des inquiétudes mais ne justifie pas forcément de ne pas saisir la chance qu'il représente. Les participants expriment que les questions sur la procréation concernent l'individu mais également la société et qu'il est donc important que les échanges sur le sujet soient ouverts.

Au cours des dernières années, une « méfiance » (E2) des citoyens vis-à-vis des nouveaux dispositifs médicaux s'est développée. Cette méfiance est expliquée par les scandales sanitaires qui ont eu lieu mais également par le fait que celui qui crée un dispositif médical ne peut pas prévoir sa réappropriation: « l'ingénieur qui pense un dispositif ne peut pas anticiper la réappropriation de son dispositif par les utilisateurs et par la société en générale » (E1). Il existe une « déconnection » (E1) entre le savoir de celui qui conçoit et le savoir de celui qui utilise le dispositif médical. Cette notion peu étudiée du droit laisse une marge de manœuvre technique importante et est responsable d'une modification de la relation médecin patient. La loi devient alors le garant des citoyens.

Concernant les médecins, l'un des intervenants nous explique que les avancées technologiques rapides et la marchandisation des dispositifs médicaux entre en percussion avec certains « idéaux de métiers » (E3). L'utilisation de la génétique déborde et n'est plus utilisée que par les généticiens. D'autre part, la mise en place du DGP impose une lourde responsabilité: « Donc on va confier le rôle d'informateur aux généticiens et donc ça lui implique au généticien ou à ses collègue, à ce groupe là, une responsabilité gigantesque puisque c'est lui qui va détenir le savoir, c'est celui qui détient le savoir qui a le pouvoir » (E3). Les avancées sur la procréation affectent le côté « entrepreneur moral » (E3) des soignants qui influent sur la prise de décision des parents et entraînent une normalisation des conduites. Ils ont donc un impact sur la « trajectoire de vie » (E3) des patients ce qui complexifie leur « fardeau moral » (E3). Ainsi le médecin peut conseiller mais il ne peut pas être seul.

Les avancées techniques complexifient également le fardeau moral des parents. En effet la décision médicale s'inscrit dans une chaîne de décision et poursuit le patient toute sa vie avec de potentiels regrets a posteriori. Le DGP implique une réflexion sur la transmission de la maladie. Dans tous les cas s'il y a un enfant malade ce sera à la famille d'assumer.

Les dispositifs médicaux nourrissent une utopie technologique. Il s'agit d'une « promesse » (E3) pour les industriels, pour les médecins et pour les patients. Pour les parents ce n'est plus seulement l'éviction d'une maladie rare mais également un enfant idéalisé. Le risque est de créer des déceptions importantes. Le DTP promet une transparence totale car il répond à certaines incertitudes mais il crée de nouvelles incertitudes : « chaque technique porte son lot d'avancées et de contraintes nouvelles » (E1).

L'accès au test est discuté sur le plan juridique. La mise sur le marché d'un dispositif médical est basée sur le discours du fabricant, il faut qu'il ait une vertu de santé. Les DTC cherchent à contourner la réglementation contraignante liée aux dispositifs médicaux tout en bénéficiant de l'aura évoquée par la génétique. Pour qu'un acte soit remboursé, il doit être concrètement dans le soin du patient.

Les intervenants nous interpellent sur « l'ambivalence du désir de savoir » (E3), savoir est irréversible ce qui rend l'individu responsable de ses actes et peut être un fardeau. Le test est non obligatoire mais c'est un choix qui devient obligatoire : « Parce que même si on refuse, on refuse, ou on est contre, il faut être soit pour soit contre, soit le faire, soit ne pas le faire, soit faire le choix de, c'est toujours un choix » (E2). De plus choisir alors que les connaissances évoluent en permanence et qu'il y a des incertitudes crée une forme d'hyper responsabilité. Ainsi le test favorise l'autonomie mais pas forcément les libertés.

Le seuil de maladie indésirable est un long débat complexe. Avoir une maladie génétique est une étiquette parfois stigmatisante alors que les manifestations sont parfois faibles : « Parce que la notion de maladie elle est assez plurielle en fait, il y a ce que vit le patient comme symptômes et puis il y a ceux qu'il pourrait vivre et en plus ceux qu'il pourrait vivre en interaction avec d'autres patients s'il vient à procréer avec d'autres patients qui ont d'autres critères » (E1).

La diffusion des techniques de New Generation Sequencing (NGS) fait craindre l'apparition d'un « eugénisme libéral »: «... maintenant avec les techniques NGS, il y a beaucoup de choix, il y a des choix bien plus ciblés mais il y a aussi des situations, on le voit surtout aux Etats-Unis, où vraiment il y a une palette de décisions hyper individualisées, très très importante, du coup un contexte très différent, presque science-fiction, on pourrait dire, très orienté vers le futur, vers même une nouvelle, on parle souvent d'"eugénisme libéral", là c'est vraiment quelque chose, je sais pas si ça existe, je ne vais pas rentrer là-dedans maintenant mais c'est vrai que là il y a une sélection individuelle, il y a un dépistage parfois incontrôlé » (E2). Un parallèle est fait avec la trisomie 21 où la quasi-totalité des couples choisissent de faire une IMG. Cette norme s'est instituée à l'insu de tous et fait supposer que les nouvelles normes s'instaureront à l'insu de tous. Le risque est que l'individu souhaite contrôler sa propre descendance. Enfin certaines mutations peuvent être un avantage en termes d'évolution et la biodiversité est un critère essentiel à la vie. Cet argument reste peu irréfutable pour les maladies extrêmement graves.

L'utilisation des données génétiques au travers des DTC dépasse le cadre médical. Des personnes ordinaires ont accès à des données génétiques massives, ce qui est « effrayant », « on

franchit un pas » (E2). Les données numériques peuvent facilement circuler sur internet. Nous assistons à l'apparition de start-ups qui réutilisent les données et les détournent de leur usage initial, pour des sites de rencontre, par exemple.

La marchandisation des dispositifs médicaux correspond à un usage « débridé » (E3) de ces dispositifs. Au travers de la marchandisation le DGP devient un objet de marchandage. Le DGP qui est quelque chose d'intime et complexe devient un objet de consommation. Le test est dans une logique hyper-marchande qui permet la création de match puis de bébés hypothétiques. Cela crée des inquiétudes car la marchandisation est incontrôlable, elle dépasse le droit, l'éthique et la technique : « c'est le premier rectorateur le marchand » (E4).

La mise en place du DGP peut permettre de développer les savoirs. Cependant l'intérêt médical du test semble limité. Il y a une forme d'« impouvoir » (E3) face à la génétique, nous pouvons investiguer la composante génétique mais nous ne sommes pas capable de la modifier. Par ailleurs, plus il y a de mutations testées plus on trouve de mutations chez les individus. Le test n'a donc pas forcément d'intérêt sur le plan individuel, il s'inscrit dans un projet parental.

Le groupe s'interroge sur la capacité des médecins à prescrire et interpréter le DGP en sachant que certains médecins prescrivent des examens sans pour autant maîtriser la pathologie.

Les pathologies concernées par le test sont également difficiles à définir puisque la notion de gravité est extensible et peut être individuelle.

Ils proposent que l'encadrement soit basé sur des recommandations de bonne pratique. Celles-ci permettent de choisir les pratiques les plus satisfaisantes selon les connaissances et selon les trajectoires biographiques des patients. Elles donnent un référentiel aux patients et aux soignants et permettent de créer des seuils d'alerte lors d'usages immodérés des nouvelles techniques. Elles sont un instrument normatif, non obligatoire mais qui peut être repris juridiquement. Enfin cela indique qu'une réflexion sur le sujet a eu lieu. Il serait également intéressant de faire appel à des associations de parents car il semble légitime qu'ils s'expriment sur le sujet. Cela paraît pertinent uniquement si ce sont des personnes concernées qui s'expriment.

Ainsi nous mesurons la diversité des thèmes abordés et la diversité des interrogations que suscite chaque thème. La plupart des enjeux du DGP étaient abordés dans chaque groupe. L'angle de discussion variait cependant selon le domaine d'expertise de chacun. Le DGP

interpelle autant en tant que nouveau dispositif médical que dans les modalités de sa mise en place.

IV-Discussion

Tout d'abord nous analyserons les principaux enjeux du DGP mis en évidence par les différents entretiens. Puis nous montrerons en quoi cette étude apporte un regard nouveau sur le sujet.

1. Résultats principaux

a) Un choix complexe

Au cours des entretiens l'absence d'obligation du dépistage est apparue comme un principe fondamental pour lequel les intervenants étaient unanimes. Le DGP s'il est proposé doit être un « choix ». Il n'existe actuellement qu'un seul pays dans lequel ce dépistage est obligatoire. Il s'agit de l'Arabie saoudite qui a rendu obligatoire en 2003 le dépistage prénatal afin de détecter la transmission de la drépanocytose et de la thalassémie [21]. En France même pour un nombre restreint de pathologies cela est inconcevable. Cet aspect du dépistage est en accord avec l'avis de la population au cours des débats citoyens mis en place lors des états généraux de bioéthiques [22].

Les médecins étaient d'avis que les familles seraient demandeuses de faire le test. La principale raison évoquée était l'absence de conscience par ces familles des risques de dérives possibles. Pourtant en étudiant les entretiens des deux familles nous réalisons qu'il s'agit d'un choix plus complexe. La mère de la famille qui a fait le test nous dit bien avoir été initialement opposée au test et avoir été influencée par l'histoire de la maladie de leur premier fils et le contexte de la PMA. Les résultats potentiels de ces tests font craindre aux parents que nous avons interrogés une rupture dans le couple. La représentante d'une association d'utilisateurs évoque également cette idée. Le couple qui n'a pas eu accès au test semble en faveur du DGP dans la mesure où cela permettrait d'éviter un handicap grave. Cependant ils sont également conscients que le dépistage proposé n'est pas exhaustif et potentiellement pourvoyeur d'anxiété. Contrairement à ce qui était avancé par les médecins ils abordent spontanément le risque de dérives telles que la sélection des gènes et l'utilisation des données génétiques par les compagnies d'assurance. Ces deux seuls entretiens ne nous permettent pas de décrire l'ensemble des représentations vis-à-vis de ces tests mais nous permettent de rendre compte de

la complexité des décisions à prendre pour les parents et réfutent l'idée selon laquelle les patients sont demandeurs du test sans limite. Les questions soulevées par les citoyens aux cours des états généraux de bioéthique étaient en accord avec nos résultats [22].

Le focus group de médecin aborde l'idée selon laquelle ce choix peut devenir une charge morale pour l'individu. Cette idée est reprise par l'un des sociologues du focus group de SHS qui l'appelle l'«ambivalence du désir de savoir ». L'individu se retrouve dans l'obligation de choisir. Il devient alors responsable de ses propres actes. Ce choix qui était présenté comme une liberté individuelle devient plus une contrainte pour l'individu.

Légalement l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne doit être un choix libre et éclairé [23]. Dans le cadre d'un dépistage génétique l'accès à l'information semble restreint [24]. Les enquêtés remarquent à plusieurs reprises la complexité de la génétique et les difficultés de compréhension qui se posent pour les patients. De plus la génétique est une discipline en évolution perpétuelle et pour laquelle il existe de nombreuses incertitudes, notamment dans l'interprétation des variations. L'un des participants du focus group d'éthique exprime la possibilité de pressions sociales sur les parents, ce qui pourrait altérer la liberté de leur choix. À plusieurs reprises la crainte d'un dépistage qui deviendrait obligatoire pour des raisons économiques est mise en avant par les intervenants.

Ainsi la question du choix du DGP est au centre des préoccupations. Ce choix représente une liberté individuelle. Cependant il rend les patients responsables des conséquences que ce choix peut avoir sur leur vie future. La responsabilité imposée par ce choix est d'autant plus préoccupante qu'un choix libre et éclairé semble compliqué à obtenir.

b) Un intérêt discuté

En 2015, une étude réalisée sur 41 experts internationaux permet de discerner les deux principaux intérêts du DGP [25]. Le premier avantage du test est d'accroître les options pour le couple en matière de procréation [19,25]. Dans notre étude cette idée est présente uniquement dans le deuxième entretien de famille. Le deuxième avantage du test est la possible diminution de la morbi-mortalité infantile et donc moins de souffrance familiale [25]. Ce point suggère un choix par les couples d'éviction de la pathologie en cas de risque avéré. La diminution de la souffrance parentale a été évoquée lors du focus group de médecins mais plusieurs participants n'étaient pas d'accord sur cette idée. Les médecins enquêtés avancent qu'il n'y a pas de moment où le deuil d'un enfant ou de l'idée d'un enfant est plus facile à vivre. De plus l'éviction

systematique de certaines pathologies pose la question de la sélection et fait craindre une dérive eugéniste.

L'un des intérêts du DGP soulevé par le focus group de SHS serait celui de développer les savoirs. L'amélioration des connaissances en matière de génétique est d'ailleurs l'un des enjeux majeurs du projet « France génomique 2025 » [26]. Toutefois l'un des sociologues que nous avons interrogés oppose à cette idée l'« impouvoir » de la génétique. Actuellement les connaissances en génétique humaine restent limitées et permettent rarement l'accès à des thérapies.

Selon les médecins enquêtés, le seul intérêt qu'ils trouvent au DGP est celui de pouvoir canaliser le dépistage afin d'éviter que les individus se tournent vers les DTC. Ces tests sont disponibles via internet malgré les législations nationales [27]. L'avantage serait de pouvoir proposer un meilleur accompagnement des patients.

Enfin l'enjeu majeur qui ressort des entretiens que nous avons menés est un intérêt économique. Des économies pourraient être réalisées en termes de santé publique puisqu'il y aurait très certainement une diminution des pathologies graves et chroniques dont la prise en charge au long cours est très onéreuse [25]. Selon notre expert généticien, ces économies pourraient servir d'argument afin de justifier une prise en charge du test par l'assurance maladie. Il existe également un intérêt économique important pour les entreprises développant le test [16,28]. Dans le cadre du projet France génomique 2025, l'intérêt économique du séquençage génomique est clairement énoncé par le gouvernement [26]. Cependant la marchandisation du DGP est dénoncée dans les trois focus groups que nous avons réalisés. La procréation devient un business et l'enfant un objet de consommation. Cette préoccupation qui existait déjà dans le cadre de la PMA [29] semble encore plus marquée avec le DGP [30].

Ainsi l'intérêt médical du DGP ne fait pas l'unanimité. En revanche il semblerait que son intérêt économique soit un facteur pouvant favoriser son développement.

c) Les risques de dérives

Tout au long de notre étude, le DGP fait craindre aux enquêtés une dérive eugéniste. Ce sentiment est partagé par la population française [22]. L'avis du conseil supérieur de la santé belge émis en 2017 considère que cette crainte est inappropriée dans la mesure où le dépistage n'est pas obligatoire [19]. Cependant les participants du focus group de SHS mettent en garde face à des normes qui ont tendance à s'instaurer à l'insu de tous. La philosophe Stéphanie

Dupouy a étudié le choix du dépistage de la trisomie 21 [31]. Elle décrit un dépistage devenu quasi obligatoire dans la société actuelle. La décision quasi unanime de faire ce dépistage s'inscrit selon elle dans un « nouvel eugénisme ». De plus, toujours dans le cadre de la trisomie 21, face à un dépistage positif il existe une réponse unique largement majoritaire d'élimination [32]. Par conséquent, il paraît évident que même si le dépistage n'est pas imposé, la mise en place du DGP sera à l'origine d'une sélection de masse. Selon le Professeur Dominique Stoppa-Lyonnet et le Professeur Laurence Faivre, dans une contribution adressée en mai au CCNE, validée par la Fédération française de génétique humaine et le Groupe génétique et cancer Unicancer, la meilleure façon de lutter contre ces dérives eugénistes, est de s'engager dans l'accueil des enfants et des adultes malades et le soutien à la recherche [33].

La deuxième inquiétude relative au DGP concerne l'utilisation des données génétiques [22,34]. Même si cela est interdit par la loi, les participants de l'étude abordent à plusieurs reprises le risque que des entreprises telles que les banques ou les assurances s'emparent des données génétiques de leurs clients [35]. Les enquêtés évoquent également la possibilité que les données génétiques soient utilisées par des sites de rencontre. Cela fait craindre une société dans laquelle les individus s'apparieraient sur la base de leurs données génétiques. Cette utilisation est déjà proposée par des start-ups telles que « Genepartner » qui évalue la compatibilité de deux personnes suite à des tests génétiques [36].

Les éventuelles dérives du test méritent d'être identifiées afin de pouvoir être anticipées. Bien que l'objectif initial du test ne soit pas dans une démarche de sélection, il ne faut pas minimiser le risque de développement de façon insidieuse d'un eugénisme.

d) Modalités de la mise en place du DGP

Il semble particulièrement important de déterminer précisément quelles sont les pathologies concernées par le test. Les enquêtés sont d'avis que le test devrait concerner uniquement les maladies d'une particulière gravité. Actuellement il existe une grande disparité de pathologies proposées par les laboratoires effectuant le test [37]. De plus pour le même génotype il peut y avoir une grande variation de phénotypes. Afin de réduire au minimum les incertitudes il est possible de prioriser les mutations pathogènes à forte pénétrance et associées à une faible variabilité d'expression [19]. Les Professeurs Faivre et Stoppa Lyonnet proposent qu'il n'y ait pas de liste figée d'affections à tester mais que celle-ci puisse rester évolutive [33]. Le CCNE suggère que le dépistage ne concerne qu'un panel restreint de maladies

monogéniques graves, survenant chez l'enfant ou l'adulte jeune et avec la possibilité pour les patients d'ajouter une soixantaine de gènes dits « actionnables » [20].

La question du médecin informateur et prescripteur est également débattue au cours de notre étude. Les médecins généticiens ne sont pas suffisamment nombreux en France pour informer les couples intéressés par ces tests. Les gynécologues et les médecins généralistes ayant déjà un rôle d'orientation des femmes enceintes ou des femmes ayant un projet de grossesse, ils occupent une place privilégiée pour informer les familles quant au DGP [19]. Plusieurs études révèlent que les patients préfèrent que le test leur soit proposé par leur médecin généraliste [17,34]. Les médecins généralistes de notre étude manifestent des inquiétudes au regard de leurs compétences pour pouvoir informer et accompagner correctement les parents. Les médecins généralistes ont reçu une formation en génétique générale théorique dans le cadre de leur formation initiale de deuxième cycle des études médicales. Or les compétences requises pour l'accompagnement dans les décisions de recourir au DGP correspondent à une pratique du conseil génétique. Il semble nécessaire de développer leurs connaissances à travers des formations avant qu'il puisse être envisagé d'inclure le conseil génétique à leur pratique [38,39]. Une étude réalisée auprès des généticiens [40] met en avant les difficultés qui peuvent être liées à l'interprétation des résultats du test et à la communication d'un conseil génétique aux patients. L'intervention d'un généticien serait donc nécessaire. Ces problématiques rendent actuellement le DGP difficilement exploitable en tant qu'examen de routine.

Actuellement en France l'accès au dépistage est inégalitaire. Il n'est possible que par les DTC qui sont illégaux ou lors du recours à la PMA à l'étranger. Dans ces deux cas le dépistage est payant. Une généralisation du dépistage avec une prise en charge par l'assurance maladie permettrait de lutter contre ces inégalités sociales. Cependant l'un des intervenants du focus group d'éthique s'alarme du risque de banalisation du dépistage que cela entraînerait. Ce risque d'une banalisation du DGP avait également été évoqué par le CCNE [30]. Afin de l'éviter certains enquêtés préconisent un dépistage limité aux couples ayant déjà un enfant handicapé atteint d'une pathologie grave. L'un des experts que nous avons interrogé dénonce l'idée selon laquelle le dépistage d'un premier enfant ne serait pas éthique alors que cela est accepté pour le deuxième. Selon les Professeurs Stoppa-Lyonnet et Faivre, lorsque nous avons la possibilité grâce à la technologie de limiter la naissance d'un premier enfant atteint d'une maladie grave et incurable, ne pas utiliser cette possibilité devient un choix [33]. La généralisation du dépistage est également justifiée par une diminution de la stigmatisation causée par les dépistages réservés à certaines ethnies [41]. Par ailleurs les intervenants de notre étude indiquent que le dépistage n'a d'intérêt que lorsqu'il est appréhendé dans le cadre du

couple. Cependant dans la société actuelle, un dépistage proposé exclusivement aux couples semble compliqué à mettre en place et risque d'entraîner des inégalités vis-à-vis des grossesses spontanées. Afin de pallier à cela, l'accès à un dépistage génétique pendant la grossesse pourrait être envisagé [42]. Le CCNE est en faveur d'un dépistage proposé à toutes les personnes en âge de procréer [20].

Plusieurs enquêtés manifestent des doutes sur l'efficacité d'un cadre pour prévenir des dérives. Ils pensent néanmoins que cela permettra d'exprimer des réserves. Les participants du focus group de SHS proposent un encadrement fondé sur des recommandations de bonne pratique. Elles permettent de définir une norme et peuvent être utilisées juridiquement. Les autres enquêtés sont également en faveur d'un encadrement géré par les médecins. Cependant la loi prend de plus en plus d'importance dans le domaine de la génétique. Les tests génétiques qui sont actuellement disponibles en France sont tous régis par les lois de bioéthique. Actuellement le DGP est discuté au cours des états généraux de bioéthique en vue des nouvelles lois de bioéthique de 2018 [43].

Ainsi les modalités de la mise en place du DGP posent des difficultés pratiques et éthiques. De notre point de vue, des études approfondies nécessitent d'être menées afin de permettre une organisation optimale de ce dépistage dont l'instauration semble inéluctable.

2. Apports et limites de notre étude

Concernant les entretiens collectifs nous souhaitions initialement avoir un minimum de 5 participants par focus group. Pour le focus group de SHS cela n'a pas été réalisé du fait de contre temps de 2 participants.

Les participants avaient été sélectionnés en veillant à la diversité des points de vue et en ne contactant que des professionnels ayant travaillé sur des thématiques en rapport avec le sujet au cours de leur carrière. Pendant la réalisation des focus groups et en particulier pendant le focus group de médecins nous avons constaté une forme d'effet de groupe suite auquel l'ensemble des participants finissaient par se rallier à la même idée. La participation de l'ensemble des médecins était régulièrement sollicitée par le modérateur mais deux membres exprimant un fort avis négatif contre le DGP ont pu inhiber les éventuels avis plus positifs. Il s'agit là d'un des effets bien connu de l'entretien collectif. L'autre hypothèse que nous pouvons évoquer est que les avis en faveur du test étaient moins défendables socialement.

À travers cette étude nous nous sommes intéressés à différents champs d'expertise du DGP. Les études préexistantes privilégiaient majoritairement l'avis des professionnels de santé [39,42,44-46]. Quelques études concernaient le point de vue des parents[16,47]. Il s'agit à notre connaissance de la première étude regroupant une aussi grande variété et diversité d'acteurs. En prenant le parti de s'intéresser au DGP sous différents angles et de varier les points de vue nous n'avons pas conduit les entretiens jusqu'à saturation des données. Ainsi nous ne pouvons statuer sur l'avis des familles ni celui des autres professionnels de la question mais nous mesurons l'ampleur des questionnements suscité par la mise en place du DGP.

Tous les participants se sont sentis concernés par la question. Nous avons ressenti une réelle envie de contribuer de la part des familles. La richesse des entretiens montrait bien qu'ils sont dotés d'une expertise du sujet d'un autre ordre que les autres professionnels interrogés. L'entretien collectif de SHS conclut sur la nécessité de garder le débat ouvert puisqu'il s'agit d'un sujet de société. De plus en plus de questions de bioéthique sont soumises au grand public. Cette démocratisation s'inscrit dans la tendance actuelle qui correspond à une demande sociétale et semble inévitable avec l'avènement d'internet. Par ailleurs, selon les participants du focus group de SHS, cela peut s'expliquer par le contexte de méfiance qui s'est installé ces dernières années suite aux différents scandales sanitaires. Cette démarche a été adoptée au cours des débats citoyens mis en place aux états généraux de bioéthique [22]. Les participants de notre étude contestent cependant la pertinence de l'opinion d'individus n'ayant aucun intérêt pour le sujet. Ainsi afin de pouvoir recueillir l'avis de la population il est nécessaire d'éclairer au préalable la population [34].

Conclusion

Notre étude a permis de mettre en évidence l'importance des enjeux de la mise en place du DGP en France. Nous avons pu constater que ce nouveau test est loin de faire l'unanimité et soulève de nombreuses interrogations.

Nous nous sommes plus particulièrement intéressés à la question de la difficulté du choix imposé par une généralisation du DGP. Tout au long de l'étude il est apparu primordial à l'ensemble des participants que le dépistage ne soit pas imposé. Cependant ce choix peut devenir une charge morale pour les patients. Par ailleurs, l'intérêt du DGP était souvent remis en question dans notre étude. Il s'avère finalement que ce sont probablement les intérêts économiques du test qui participent à sa diffusion. Cette dimension commerciale bien qu'elle soit le reflet de la société actuelle dérange lorsqu'elle est appliquée au domaine de la santé. Cela inquiète d'autant plus qu'une utilisation incontrôlée du séquençage génomique mènerait progressivement à un eugénisme de masse. Afin de prévenir au mieux les éventuelles dérives, il est important de définir les modalités de prescription de ces tests. Plus particulièrement, la place des intervenants de premiers recours, dont les médecins généralistes en premier lieu, dans la mise en place du DGP mérite d'être étudiée de manière à envisager d'éventuelles formations nécessaires à l'intégration du DGP dans leur pratique.

Finalement, la mise en place du DGP en France apparaît comme une question de société qui ne devrait pas être réservée au monde médical. Le sujet a été discuté de façon ouverte au cours des états généraux de bioéthiques et sera probablement débattu à l'Assemblée Nationale prochainement. L'instauration de ce test semble inéluctable. Il est désormais fondamental d'améliorer rapidement l'information de la population et d'organiser les conditions d'accès à ce test afin que les futurs parents puissent en mesurer les enjeux et décider librement d'y avoir recours ou non.

Bibliographie

1. Kumar P, Radhakrishnan J, Chowdhary MA, Giampietro PF. Prevalence and patterns of presentation of genetic disorders in a pediatric emergency department. *Mayo Clin Proc.* août 2001;76(8):777-83.
2. DGOS. Les maladies rares [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2016 [cité 15 avr 2018]. Disponible sur: <http://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/prises-en-charge-specialisees/maladies-rares/article/les-maladies-rares>
3. Les maladies rares : une réflexion éthique, économique & médicale [Internet]. SFMPP. [cité 15 avr 2018]. Disponible sur: <http://sfmpp.org/expertises/maladies-rares/>
4. Bell CJ, Dinwiddie DL, Miller NA, Hateley SL, Ganusova EE, Mudge J, et al. Carrier Testing for Severe Childhood Recessive Diseases by Next-Generation Sequencing. *Sci Transl Med.* 12 janv 2011;3(65):65ra4.
5. Ropers H-H. On the future of genetic risk assessment. *J Community Genet.* juill 2012;3(3):229-36.
6. Srinivasan BS, Evans EA, Flannick J, Patterson AS, Chang CC, Pham T, et al. A universal carrier test for the long tail of Mendelian disease. *Reprod Biomed Online.* 1 oct 2010;21(4):537-51.
7. Tests génétiques: Questions scientifiques, médicales et sociétales [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 15 avr 2018]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/tests-genetiques>
8. Bajaj K, Gross S. Carrier Screening: Past, Present, and Future. *J Clin Med.* 15 sept 2014;3(3):1033-42.
9. Massie J, Petrou V, Forbes R, Curnow L, Ioannou L, Dusart D, et al. Population-based carrier screening for cystic fibrosis in Victoria: the first three years experience. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* oct 2009;49(5):484-9.
10. Ekstein J, Katzenstein H. The Dor Yeshorim Story: Community-Based Carrier Screening for Tay-Sachs Disease [Internet]. 2001. Disponible sur: <https://pdfs.semanticscholar.org/7325/1b7d08516990592b18ca63db3be9c69e7f68.pdf>
11. Wilson RD, De Bie I, Armour CM, Brown RN, Campagnolo C, Carroll JC, et al. Joint SOGC-CCMG Opinion for Reproductive Genetic Carrier Screening: An Update for All Canadian Providers of Maternity and Reproductive Healthcare in the Era of Direct-to-Consumer Testing. *J Obstet Gynaecol Can JOGC J Obstet Gynecol Can JOGC.*

2016;38(8):742-762.e3.

12. Congreso interdisciplinar en genética humana [Internet]. 2017. Disponible sur: http://www.geneticahumana2017.org/documentos/Libro_de_Abstarcts.pdf
13. Zlotogora J, Carmi R, Lev B, Shalev SA. A targeted population carrier screening program for severe and frequent genetic diseases in Israel. *Eur J Hum Genet.* mai 2009;17(5):591-7.
14. Raz AE, Schicktanz S. Comparative empirical bioethics: dilemmas of genetic testing and euthanasia in Israel and Germany. Cham: Springer International Publishing; 2016. 121 p. (Springer Briefs in ethics).
15. Borry P, van Hellemond RE, Sprumont D, Jales CFD, Rial-Sebbag E, Spranger TM, et al. Legislation on direct-to-consumer genetic testing in seven European countries. *Eur J Hum Genet.* juill 2012;20(7):715-21.
16. on behalf of the European Society of Human Genetics (ESHG), Henneman L, Borry P, Chokoshvili D, Cornel MC, van El CG, et al. Responsible implementation of expanded carrier screening. *Eur J Hum Genet.* juin 2016;24(6):e1-12.
17. Plantinga M, Birnie E, Abbott KM, Sinke RJ, Lucassen AM, Schuurmans J, et al. Population-based preconception carrier screening: how potential users from the general population view a test for 50 serious diseases. *Eur J Hum Genet.* oct 2016;1417-23.
18. Chokoshvili D, Belmans C, Poncelet R, Sanders S, Vaes D, Vears D, et al. Public Views on Genetics and Genetic Testing: A Survey of the General Public in Belgium. *Genet Test Mol Biomark.* mars 2017;21(3):195-201.
19. Conseil Supérieur de la Santé. AVIS DU CONSEIL SUPERIEUR DE LA SANTE N° 9240 Dépistage génétique généralisé en contexte de procréation. Vers une mise en œuvre responsable dans le système des soins de santé [Internet]. 2017 février. Report No.: 9240. Disponible sur: <https://www.health.belgium.be/fr/avis-9240-depistage-genetique>
20. CCNE. Avis 129: Contribution du comité consultatif national d'éthique à la révision de la loi de bioéthique [Internet]. 2018 sept. Disponible sur: http://www.ccne-ethique.fr/sites/default/files/avis_129_vf.pdf
21. AlHamdan NA, AlMazrou YY, AlSwaidi FM, Choudhry AJ. Premarital screening for thalassemia and sickle cell disease in Saudi Arabia. *Genet Med.* juin 2007;9(6):372-7.
22. CCNE. Rapport de synthèse du comité consultatif national d'éthique. Opinion du comité citoyen [Internet]. 2018 juin. Disponible sur: <https://etatsgenerauxdelabioethique.fr/media/default/0001/01/cd55c2a6be2d25e9646bc0d9f28>

ca25e412ee3d4.pdf

23. Code de la santé publique - Article L1131-1. Code de la santé publique.
24. Dierickx K. Dépistage génétique : y a-t-il un consentement éclairé ? Laennec. 2003;Tome 51(1):6-20.
25. Molster CM, Lister K, Metternick-Jones S, Baynam G, Clarke AJ, Straub V, et al. Outcomes of an International Workshop on Preconception Expanded Carrier Screening: Some Considerations for Governments. *Front Public Health* [Internet]. 2017 [cité 16 sept 2018];5. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpubh.2017.00025/full>
26. AVIESAN. France médecine génomique 2025 [Internet]. 2016. Disponible sur: http://www.gouvernement.fr/sites/default/files/document/document/2016/06/22.06.2016_remise_du_rapport_dyves_levy_-_france_medecine_genomique_2025.pdf
27. Howard HC, Borry P. Europe and direct-to-consumer genetic tests. *Nat Rev Genet*. févr 2012;13(2):146.
28. Canary HE, Clark YK, Holton A. Structuring Expanded Genetic Carrier Screening: A Longitudinal Analysis of Online News Coverage. *J Health Commun*. 25 mai 2018;1-8.
29. Viallard M-L. Le projet parental : une marchandisation de l'enfant ? *Cités*. 2016;65(1):53.
30. ccne_avis_124.pdf [Internet]. [cité 26 juin 2017]. Disponible sur: http://www.ccne-ethique.fr/sites/default/files/publications/ccne_avis_124.pdf
31. Dupouy S. Entre obligation et consentement : l'eugénisme de personne ? *Sci Soc Santé*. 2012;30(4):65-74.
32. Roth P, Bernard J-P, Meyer V, Beaujard M-P, Salomon L-J, Ville Y. Dépistage de la trisomie 21 au premier trimestre. Bilan de 6 années à Prima facie. *Gynécologie Obstétrique Fertil*. 1 févr 2016;44(2):101-5.
33. Stoppa-Lyonnet D, Faivre L. Faut-il élargir l'accessibilité aux tests génétiques préconceptionnels? 2018.
34. Ong R, Howting D, Rea A, Christian H, Charman P, Molster C, et al. Measuring the impact of genetic knowledge on intentions and attitudes of the community towards expanded preconception carrier screening. *J Med Genet*. 1 août 2018;jmedgenet-2018-105362.
35. Code de la santé publique - Article L1141-1. Code de la santé publique.
36. Genepartner.com: DNA matching - Love is no coincidence [Internet]. [cité 19 sept 2018]. Disponible sur: <https://www.genepartner.com/index.php/aboutgenepartner>

37. Chokoshvili D, Vears D, Borry P. Expanded carrier screening for monogenic disorders: where are we now?: Expanded carrier screening for monogenic disorders. *Prenat Diagn.* janv 2018;38(1):59-66.
38. Rehm HL. Evolving health care through personal genomics. *Nat Rev Genet.* avr 2017;18(4):259-67.
39. Ready K, Haque IS, Srinivasan BS, Marshall JR. Knowledge and attitudes regarding expanded genetic carrier screening among women's healthcare providers. *Fertil Steril.* 1 févr 2012;97(2):407-13.
40. Cho D, McGowan ML, Metcalfe J, Sharp RR. Expanded carrier screening in reproductive healthcare: perspectives from genetics professionals. *Hum Reprod Oxf Engl.* juin 2013;28(6):1725-30.
41. van der Hout S, Holtkamp KC, Henneman L, de Wert G, Dondorp WJ. Advantages of expanded universal carrier screening: what is at stake? *Eur J Hum Genet.* janv 2017;25(1):17-21.
42. Janssens S, Chokoshvili D, Vears DF, De Paepe A, Borry P. Pre- and post-testing counseling considerations for the provision of expanded carrier screening: exploration of European geneticists' views. *BMC Med Ethics* [Internet]. 1 août 2017 [cité 15 sept 2018];18. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5539885/>
43. France. Les États généraux 2018 de la bioéthique - Débats et consultations - Vie-publique.fr [Internet]. 2018 [cité 20 sept 2018]. Disponible sur: <http://www.vie-publique.fr/forums/etats-generaux-bioethique.html>
44. Qureshi N, Armstrong S, Modell B. GPs' opinions of their role in prenatal genetic services: a cross-sectional survey. *Fam Pract.* 1 févr 2006;23(1):106-10.
45. Janssens S, De Paepe A, Borry P. Attitudes of health care professionals toward carrier screening for cystic fibrosis. A review of the literature. *J Community Genet.* janv 2014;5(1):13-29.
46. Briggs A, Nouri PK, Galloway M, O'Leary K, Pereira N, Lindheim SR. Expanded carrier screening: a current survey of physician utilization and attitudes. *J Assist Reprod Genet.* sept 2018;35(9):1631-40.
47. Propst L, Connor G, Hinton M, Poorvu T, Dungan J. Pregnant Women's Perspectives on Expanded Carrier Screening. *J Genet Couns.* oct 2018;27(5):1148-56.

Annexes

GRILLE D'ENTRETIEN FAMILLE

Les techniques et connaissances scientifiques évoluent rapidement, permettant d'identifier de plus en plus de maladies génétiques. Bientôt, un nouveau test sera disponible en France permettant de connaître, à partir d'une prise de sang réalisée chez un couple avant la grossesse, le risque d'avoir un enfant atteint de certaines maladies génétiques graves (pour exemple, la mucoviscidose, les myopathies, maladies avec déficience intellectuelle).

Ces maladies peuvent survenir en l'absence de maladies connues dans la famille et ce test sera donc proposé à l'ensemble de la population.

Le but de notre étude est d'étudier les enjeux de ce test.

Cet entretien est confidentiel et sans jugement.

Avec votre accord cet entretien sera enregistré.

- 1) Pouvez-vous nous raconter votre parcours ?
- 2) Si ce test avait été disponible en France au moment où vous souhaitiez avoir des enfants, qu'est ce que vous en auriez pensé ?
- 3) A quel moment de la vie pensez-vous que ce test doive être proposé
- 4) Pour quels types de pathologies pensez vous qu'il doive être proposé ?
- 5) Comment pensez-vous que l'on puisse encadrer cette technique ?

GRILLE D'ENTRETIEN EXPERT

Notre objectif au travers de différents entretiens et groupes focus est d'étudier les enjeux de la mise en place du dépistage génétique préconceptionnel.

Cet entretien est confidentiel et sans jugement.

Avec votre accord, il y aura un enregistrement audio.

- 1) Pouvez-vous me raconter un peu votre parcours ?
- 2) Lorsque nous parlons d'analyse génétiques préconceptionnelles, qu'est-ce que cela vous évoque ? (positif/négatif)
- 3) Quels sont les bénéfices à en attendre en termes de santé publique / sur le plan individuel ?
- 4) Quels sont les risques à craindre en termes de santé publique/ sur le plan individuel ?
- 5) Dans quelles circonstances et à quel moment pensez-vous que le dépistage préconceptionnel doive être proposé ?
- 6) Pour quels types de pathologies pensez-vous qu'il doive être proposé ?
- 7) Comment pensez-vous que l'on puisse encadrer cette technique ?

GRILLE D'ENTRETIEN FOCUS GROUP

A l'heure actuelle, la science permet un séquençage du génome complet de l'individu. Chez des personnes saines, cela permet la détection d'un portage d'une maladie récessive. Dans le contexte de la procréation, il est désormais techniquement possible d'effectuer un dépistage génétique préconceptionnel dans la population générale.

Ce dépistage est d'ores et déjà proposé dans différents pays pour certaines pathologies et certains couples en France y ont déjà recours à l'étranger dans le cadre de la PMA. Notre objectif au travers de différents groupes focus est d'étudier les enjeux de la mise en place de ce dépistage préconceptionnel. Pour cela nous réalisons un entretien collectif auprès d'un comité d'éthique, un entretien collectif auprès de médecins de spécialités différentes et un entretien collectif auprès de chercheurs issus des sciences humaines et sociales.

Cet entretien est confidentiel, sans jugement et doit se dérouler dans le respect de chacun.

Nous avons 2heures.

Avez-vous des questions ?

Avec votre accord, il y aura un enregistrement audio.

- 1) Lorsque nous parlons d'analyse génétiques préconceptionnelles, qu'est-ce que cela vous évoque ? (positif/négatif)
- 2) Quels sont les bénéfices à en attendre en termes de santé publique / sur le plan individuel ?
- 3) Quels sont les risques à craindre en termes de santé publique/ sur le plan individuel ?
- 4) Dans quelles circonstances et à quel moment pensez-vous que le dépistage préconceptionnel doive être proposé ?
- 5) Pour quels types de pathologies pensez-vous qu'il doive être proposé ?
- 6) Comment pensez-vous que l'on puisse encadrer cette technique ?

Vu, le Président du Jury,
Professeur Stéphane BEZIEAU

Vu, les Directeurs de Thèse,
Docteur Maud JOURDAIN et Docteur Bertrand ISIDOR

Vu, le Doyen de la Faculté,

RESUME

Le dépistage génétique préconceptionnel (DGP) est disponible dans de nombreux pays et est actuellement discuté en France dans le contexte de la prochaine révision des lois de bioéthiques. Le DGP soulève de nombreuses interrogations médicales, éthiques, et sociétales. L'objectif de notre étude était de déterminer les différents enjeux du DGP. La méthodologie d'orientation qualitative a consisté à réaliser 4 entretiens individuels et 3 entretiens collectifs suivis d'une analyse horizontale et verticale des données. Nous avons réalisé deux entretiens de familles ayant l'expérience du handicap, deux entretiens avec des experts scientifiques du sujet et trois entretiens collectifs : un entretien de médecins de différentes spécialités, un entretien intra comité éthique et un entretien de chercheurs en sciences humaines et sociales. Les différents points de vue se sont avérés complémentaires invitant à poursuivre le débat dépassant les frontières des disciplines professionnelles et non professionnelles. Les enquêtés exprimaient l'importance que le dépistage reste un choix libre et éclairé mais ce choix ne peut se réduire à une question de liberté individuelle dans la mesure où l'existence même de ce test a une valeur normative. L'enjeu économique du test est apparu comme un déterminant majeur de son développement. L'utilisation des données génétiques était source d'interrogations et fait craindre une dérive eugéniste. Les questions qui restent posées concernent les pathologies à rechercher, l'accessibilité au test, son encadrement et le rôle des médecins et notamment du médecin généraliste. La mise en place du DGP en France semble inéluctable et prochaine, il est désormais fondamental d'améliorer rapidement l'information de la population et d'organiser les conditions d'accès à ce test afin que les futurs parents puissent en mesurer les enjeux et décider librement d'y avoir recours ou non.

MOTS-CLES

Dépistage génétique préconceptionnel, enjeux, focus group