FFGH - Groupe Éthique n°2 : Réflexion sur les enjeux éthiques du séquençage d'exome en prénatal

Groupe de travail et associations représentées

- Alexandra BENACHI (Paris) Société Française de Diagnostic Pré-Implantatoire
- Guillaume COGAN (Paris), Société des Internes et jeunes Généticiens de France, Rapporteur
- Françoise DEVILLARD (Grenoble) Association des Cytogénéticiens de Langue Française
- David GENEVIEVE (Montpellier) Association Française de Génétique Clinique
- Marie-Hélène SAINT FRISON (Paris) Société Française de Foetopathologie
- Pascale SAUGIER-VEBER (Rouen) Association National des Praticiens de Génétique Moléculaire
- Marie-Bérengère TROADEC (Brest), Collège National des Enseignants et des Praticiens de Génétique Médicale
- François VIALARD (Poissy) Association des Cytogénéticiens de Langue Française

- Katerina OVCHAROVA (MCO Congrès*)*, Logistique

Personnes auditionnées

- Camille CENNI, 08/06/2022
- Delphine HERON, 22/06/2022
- Tania ATTIE-BITACH, 12/09/2022

Contributrices et relectrices

- Delphine HERON
- Tania ATTIE-BITACH

TABLE DES MATIÈRES

Introduction

1. Bénéfice clinique de l'exome en prénatal
   - 1.1. Devant un signe d'appel échographique
   - 1.2. Pour tous les foetus, même en l'absence de SAE
2. Indications et rendement diagnostique, un enjeu d'équité
   - 2.1. Des considérations économico-organisationnelles…
   - 2.2. … Mises en tension par un enjeu d'équité
3. Informations en consultation
   - 3.1. Discuter de l'indication de SEp avec le couple
   - 3.2. Sur quels points porter une attention spécifique dans la consultation d'information ?
4. Circuit de prise en charge
   - 4.1. Faut-il imposer une limite de terme gestationnel à la réalisation d'un SEp ?
   - 4.2. Place de la consultation de génétique dans la prise en charge
   - 4.3. Importance des lieux de collégialité
   - 4.4. Temporalité des examens génétiques
   - 4.5. Accompagnement psychologique
5. Problèmes éthiques autour de l'interprétation des variants
   - 5.1. Qualité d'interprétation
   - 5.2. Variants de signification incertaine
   - 5.3. Découverte d'une absence de contribution d'un des parents
6. Les données additionnelles
   - 6.1. Données incidentes
   - 6.2. Données secondaires

Conclusion

ABRÉVIATIONS

ACMG : American College of Medical Genetics
ACPA : Analyse Chromosomique sur Puces à ADN
ANPGM : Association Nationale des Praticiens de Génétique Moléculaire
CNV : Copy Number Variation
CPDPN : Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic PréNatal
DPI : Diagnostic PréImplantatoire
DPN : Diagnostic PréNatal
FFGH : Fédération Française de Génétique Humaine
FISH : Fluorescent *in situ* Hybridization
FPMB : Fetal Precision Medicine Board
IMG : Interruption Médicale de Grossesse
PFMG : Plan France Médecine Génomique
RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
RICB : Réunion d'Interprétation Clinico-Biologique
SA : Semaines d'Aménorrhée
SAE : Signes d'Appel Echographique
SEp : Séquençage d'Exome en prénatal
SNV/indel : Single Nucleotide Variation/insertion deletion
VSI : Variants de Signification Incertaine

Principales propositions

1. Respect de l'autonomie de choix du couple s'il ne souhaite pas de SEp ou s'il souhaite poursuivre la grossesse quel que soit le résultat du SEp.
2. Avis défavorable quant à la proposition de SEp pour tous les fœtus, même sans SAE.
3. Harmonisation sur l'ensemble du territoire de l'accessibilité du SEp et des indications du SEp passant par la création d'un groupe de travail chargé de la rédaction de recommandations professionnelles.
4. Favoriser la réalisation en parallèle de l'ensemble des examens génétiques proposés (principalement ACPA et SEp) et leur rendu conjoint afin d'éviter les ascenseurs émotionnels.
5. Rappel de l'importance des compétences requises en matière de médecine fœtale et en génétique du professionnel de santé pour une prise en charge de qualité.
6. Création d'un support écrit résumant les principales informations à transmettre en consultation pour le professionnel de santé qui pourrait être remis au patient à l'issue de la consultation. Ce document pourrait être produit par un groupe de travail.
7. Favoriser le travail en réseau des biologistes interprétateurs pour garantir une bonne interprétation.
8. Avis favorable au rendu des données incidentes de révélation pédiatrique pour les maladies d'une particulière gravité et incurables au moment du diagnostic.
9. Avis défavorable sur le rendu des données incidentes de maladies à révélation tardive.
10. Avis défavorable sur la recherche active des données secondaires
11. Avis défavorable sur le rendu des VSI en prénatal.
12. Importance cruciale de la discussion collégiale pour toutes les données dont le caractère causal est incertain ainsi que pour les données incidentes.
13. Importance de l'examen foetopathologique en cas d'interruption de la grossesse, que le SEp ait été concluant ou non conclusif
14. Importance de la consultation de génétique médicale postnatale si la grossesse n'est pas interrompue que le SEp ait été concluant ou non conclusif
15. Importance de l'accompagnement par les équipes médicales avec, notamment, une proposition systématique de suivi psychologique, quelle que soit l'issue de la grossesse.
16. Nécessité de réaliser des études de sciences humaines et sociales afin de mieux cerner le vécu des couples, identifier leurs besoins et ainsi améliorer les prises en charge.

Introduction

Le séquençage haut débit a progressivement été intégré à l'activité diagnostique des laboratoires de génétique entre 2010 et 2015. Les analyses par séquençage haut débit ont débuté par l'analyse de panels de gènes dans des situations postnatales. Rapidement, les adaptations des infrastructures hospitalières ont permis la réalisation de séquençage d'exome. Plus récemment, avec la labellisation des laboratoires du Plan France Médecine Génomique (PFMG), le séquençage de génome est entré dans la pratique diagnostique pour le diagnostic de maladies rares d'origine génétique.

En période prénatale, les investigations génétiques proposées jusqu'alors en routine concernent des fœtus présentant des anomalies à l'échographie, ce qui correspond à 2 à 4% des grossesses (Monaghan *et al.,* Genet Med 2020). Ces investigations consistent en des analyses chromosomiques [caryotype, Analyse Chromosomique sur Puce à ADN (ACPA) ou hybridation fluorescente *in situ* (fluorescent *in situ* hybridization, FISH)]. Ces examens ne permettant pas le diagnostic des maladies monogéniques, d'autres approches sont nécessaires pour compléter la démarche étiologique. Dans ce contexte, le déploiement récent du séquençage d'exome en période prénatale (SEp) est venu compléter la panoplie technologique d'aide au diagnostic. L'essor du SEp est rapide. Ainsi, le bilan de l'Agence de la Biomédecine rapporte 341 SEp réalisés en France en 2021, contre 190 en 2020 (Agence de la biomédecine, 2021). Et l'on peut s'attendre à ce que le séquençage de génome soit utilisé prochainement dans cette indication. Que la technologie consiste en un séquençage d'exome ou de génome, pour l'interprétation des SNV/indels, le biologiste interprètera essentiellement les données exoniques. Dans ce document, le terme de SEp sera ainsi utilisé, que les données proviennent du séquençage de l'exome ou d'un exome *in silico* issu des données de séquençage du génome entier.

Le SEp ne peut pas être considéré comme une simple extension du périmètre d'application de l'exome, du fait des spécificités prénatales (Horn *et al.,* Prenat Diagn. 2018; Normand *et al.,* Genome Med. 2018 ; Lord *et al.,* Lancet. 2019; Abou Tayoun *et al.,* Hum Genet. 2020). Il peut s'agir (i) de spécificités techniques liées au risque de contamination par des cellules maternelles, (ii) de spécificités organisationnelles attachées au délai court de rendu de résultat, (iii) de spécificités des conséquences du diagnostic qui peut influer sur le couple dans sa décision concernant l'issue de la grossesse ou orienter la prise en charge du nouveau-né, (iv) de spécificités d'interprétation en raison notamment du phénotype

incomplet en période prénatale, (v) de spécificités de prise en compte potentielle des données additionnelles, (vi) et de spécificités dans les conditions de réanalyse des données à distance (Tableau 1). Ces points seront détaillés au fil du document.

L'objectif principal de la prescription d'un SEp est l'identification d'une cause génétique aux signes d'appel échographiques (SAE). En cas d'identification de variant pathogène, cette analyse peut permettre de lever l'incertitude concernant le diagnostic ou le pronostic. Cependant, le SEp peut faire émerger d'autres incertitudes (Klapwijk *et al.,* Clin Genet 2021) : (i) au niveau de la prescription, incertitudes sur le bénéfice clinique en raison du rendement diagnostique dans une indication donnée, (ii) au niveau pronostique, incertitudes liées à une connaissance incomplète des corrélations génotype-phénotype, des phénotypes en période prénatale, à l'existence de variants de signification incertaine (VSI), (iii) au niveau de l'interprétation, incertitudes liées à des données sans relation avec l'indication, qu'il s'agisse de données incidentes ou secondaires, (iv) au niveau technologique, incertitudes liées à l'existence de faux-positifs ou de faux-négatifs, ou par le fait que certaines altérations du génome sont inaccessibles, (v) au niveau clinique, incertitudes liées à la pathologie en cas de variabilité d'expression phénotypique ou de défaut de pénétrance. À l'anxiété du couple résultant de l'incertitude générée par la découverte de SAE, il ne saurait être question d'ajouter de nouvelles sources d'anxiété liée à ces incertitudes. Ainsi, le déploiement de ces nouveaux outils diagnostiques fait inéluctablement émerger de nouvelles questions éthiques. Diverses recommandations professionnelles ont été publiées par les sociétés savantes de différents pays ou sociétés internationales : recommandations américaines (Monagham *et al.,* Genet Med 2020), recommandations canadiennes (Lazier *et al.,* J Med Genet 2022), recommandations anglo-saxonnes (NHS, 2020), recommandations de la société internationale de diagnostic prénatal (Van den Veyver *et al.,* Prenat Diag 2022). Ce document n'a pas vocation à définir les recommandations professionnelles françaises, celles-ci seront éditées sous l'égide de l'Agence de la Biomédecine; il a pour ambition de mettre en lumière quelques pistes de réflexion sur les enjeux éthiques et médicaux relatifs à l'utilisation de l'analyse d'exome en période prénatale. Nous nous attacherons à identifier les tensions éthiques qui peuvent exister à chaque étape de la réalisation d'un SEp.

1. Bénéfice clinique du séquençage d'exome en prénatal

À ce jour, le cadre juridique français n'autorise la réalisation d'un examen des caractéristiques génétiques d'un individu qu'à des fins médicales (article L.1131-2 du code de la santé publique) ou juridiques. Nous traiterons donc d'abord de la réalisation d'un séquençage d'exome devant la découverte d'un SAE. Néanmoins des voix s'élèvent déjà pour une extension des indications du SEp pour tous les foetus, même en l'absence de SAE. Il nous a semblé important de mener une réflexion sur les enjeux éthiques d'une extension des indications du SEp.

1.1. Devant un signe d'appel échographique

L'identification d'un SAE lors d'une grossesse est toujours générateur d'angoisse pour le couple. Les images échographiques seules ne permettent pas toujours d'établir un diagnostic précis, ni de définir un pronostic. En raison de l'association possible de l'anomalie fœtale avec des anomalies génétiques, un prélèvement invasif (biopsie de trophoblaste ou amniocentèse, en fonction du terme) est habituellement proposé au couple afin d'obtenir des éléments complémentaires indispensables pour le diagnostic et l'évaluation pronostique.

Le rendement diagnostique du SEp est en moyenne de 31% (Mellis *et al.,* Prenat Diag 2022a). Il est en réalité très variable en fonction des législations et des indications retenues. Il est par exemple de 53% pour les malformations squelettiques et de 2% pour les augmentations isolées de la clarté nucale (Mellis *et al.,* Prenat Diagn 2022a). Quoiqu'il en soit, si le SEp identifie un variant expliquant le phénotype du fœtus, il permet de poser un diagnostic de certitude et, parfois, d'obtenir des éléments de pronostic. La question de l'intérêt d'un SEp revient alors à questionner l'usage qui sera fait du résultat de ce test : quels bénéfices sont attendus pour la grossesse en cours, pour le fœtus et pour le couple ? Aidera-t-il les parents à prendre une décision sur le devenir de la grossesse ? Modifiera-t-il la prise en charge thérapeutique ou médicale ? Favorisera-t-il ou, au contraire, fragilisera-t-il l'accueil de l'enfant par le couple, la fratrie, la famille ? La majorité des articles dans la littérature s'attachent à définir le rendement diagnostique dans les différentes indications mais rares sont les articles qui décrivent l'impact du résultat du SEp sur la décision des couples sur l'issue de la grossesse (Deden *et al.,* Prenat Diag 2020; Tran Mau-Them *et al.,* Front Genet, 2023). Et pourtant, l'important n'est pas tant de réaliser un diagnostic que de

préciser le pronostic et d'aider le couple à prendre une décision quant à la poursuite de la grossesse.

Dans une étude multicentrique française récente sur 150 foetus, AnDDI-PRENATOME, un résultat concluant du SEp aide les couples dans leur décision dans 82% des cas avec une poursuite de la grossesse en cas de pronostic favorable et un choix d'IMG en cas de pronostic défavorable (Tran Mau-Them et al., Front Genet 2023). Un résultat non conclusif de SEp aide les couples dans leur décision dans 77% des cas avec une poursuite de la grossesse si l'imagerie n'apporte pas de pronostic défavorable. À noter que dans cette étude, la grossesse s'est terminée pour 20% des femmes enceintes (30/150) avant le rendu d'un résultat moléculaire. Les données susmentionnées ne concernent donc que les exomes rendus avant arrêt de la grossesse.

Nous questionnons le bénéfice clinique du SEp dans différentes situations.

1.1.1. Situation où le résultat du SEp constitue une aide à la décision quant à la poursuite de la grossesse : le SEp est utile

La majorité des couples réalisent un SEp afin d'éclairer leur décision pour la poursuite de la grossesse.

- **Lorsque le SEp identifie un diagnostic génétique**

L'identification d'un variant dans un gène qui permettra d'évaluer le pronostic de l'enfant va constituer un élément-clé pour le couple, que celui-ci soit défavorable (en particulier sur le plan neuro-développemental) ou, plus rarement, favorable.

Les études de sciences humaines et sociales soulignent les perceptions positives qu'ont les couples du SEp et ce qu'ils en attendent (Mellis *et al.,* Prenat Diag 2022b; Plantinga *et al.,* Prenat Diag 2022) :

- Aide à la décision : la demande des couples était que les résultats du SEp éclairent leur décision, ce qui est le cas lors de l'identification d'un variant causal.
- Sentiment subjectif d'un devoir parental accompli : les parents accordent de l'importance à l'exploitation maximale des techniques innovantes disponibles pour leur futur enfant.
- Facilitation de la communication familiale : certains couples mentionnent qu'un diagnostic précis porté grâce au SEp les a aidés à communiquer auprès de leurs proches et ainsi, à faire accepter leur décision d'interruption de grossesse.

Ces études soulignent aussi des perceptions négatives, notamment dans les pays où les interruptions médicales de grossesse (IMG) ne sont plus autorisées après 24 Semaines d'aménorrhée (SA). Il peut, en effet, exister une pression considérable qui constitue une source d'anxiété parfois insoutenable pour les couples (Mellis *et al.,* Prenat Diag 2022b). L'identification d'une maladie génétique avec un risque de récurrence pour les grossesses ultérieures du couple est également associée à la description d'effets dévastateurs sur les conjoints voire sur le couple (Mellis *et al.,* Prenat Diag 2022b). En l'occurrence, l'annonce de ce risque de récurrence peut être dévastatrice mais le bénéfice clinique est incontestable, soulignant l'importance de l'accompagnement psychologique de ces couples.

L'identification d'un diagnostic génétique peut aussi conférer un pronostic favorable. Dans l'étude française AnDDI-PRENATOME, parmi les 34 couples pour qui le SEp a révélé un variant causal chez le fœtus, 14 ont fait le choix de poursuivre la grossesse dont 8 en raison de l'identification d'un variant associé à un pronostic favorable (Tran Mau Them et al., Front Genet 2023).

- **Lorsque le SEp n'identifie pas de diagnostic génétique**

Si le SEp n'identifie pas de diagnostic génétique, plus nombreux sont les couples qui poursuivent la grossesse : dans une étude chinoise récente, 60% des couples choisissent de poursuivre la grossesse en raison d'une part du résultat non conclusif du SEp et, d'autre part, de la nature des SAE (Fu *et al.,* Genome Med 2022). Dans l'étude française AnDDI-PRENATOME, ce sont 79% des couples qui poursuivent la grossesse (Tran Mau-Them *et al*., Front Genet, 2023). En réalité, le raisonnement devant le résultat du SEp va dépendre fondamentalement du type de SAE : s'agit-il d'un SAE isolé ou de l'association de plusieurs SAE ? S'agit-il de SAE mineurs ou majeurs ? Quelle est la part de la contribution génétique dans cette présentation clinique ? Quel est le rendement diagnostique du SEp dans ce type de SAE ? La compréhension du résultat du SEp intègre l'ensemble de ces éléments.

Il convient d'insister sur le fait qu'un résultat de SEp non conclusif ne permet pas d'exclure une cause génétique. Dans ce cas, seule la sévérité des SAE devrait guider le couple dans son choix. Ainsi, une étude française ciblée sur le SEp devant une anomalie du corps calleux montre qu'en cas d'absence de variant causal, 90% des couples poursuivent la grossesse si l'anomalie du corps calleux est isolée contre 64 % si l'anomalie du corps calleux n'est pas isolée (Heide *et al.,* Genet Med 2020). Néanmoins, cette notion qu'un SEp non conclusif ne permette pas d'exclure une cause génétique est difficile à appréhender par

les couples. Il semble essentiel qu'au cours de la consultation en amont de la prescription, cette explication soit donnée aux couples pour éclairer l'utilisation des résultats dans leur choix. De même, le poids des mots est important, il faudrait éviter de parler d'exome "négatif" mais privilégier le vocable d'exome "non conclusif" précisément pour cette raison.
Il existe néanmoins de rares situations dans lesquelles un SEp non conclusif diminue le risque de handicap chez le fœtus : c'est le cas des agénésies du corps calleux, même si ces données doivent être confirmées par la littérature. Ce pronostic plus favorable peut modifier la décision du couple.

1.1.2. Situation où les SAE donnent d'emblée un pronostic péjoratif : le SEp n'est pas utile

Si les SAE seuls signent un pronostic sombre pour le fœtus, une IMG est discutée d'emblée. Dans cette situation, bien que le rendement diagnostique du SEp soit assez élevé (Mellis *et al.,* Prenat Diag 2022a), il ne semble pas exister de vrai bénéfice clinique puisque le résultat ne va modifier ni la prise en charge de la grossesse, ni la prise en charge médicale et thérapeutique de l'enfant. De plus, il pourrait être malfaisant de suspendre la décision d'IMG à la disponibilité des résultats de SEp (Lazier *et al.,* J Med Genet 2022). Ainsi, lorsqu'une demande d'IMG est recevable sur les données de l'examen échographique seul, l'analyse moléculaire peut être réalisée secondairement, idéalement après un examen fœtopathologique qui peut orienter précisément le diagnostic, et avec une contrainte de délai du rendu du résultat bien moindre, d'autant qu'un séquençage de génome pourra alors être proposé, avec un rendement diagnostique meilleur.

1.1.3. Situation où le couple annonce que le résultat du SEp ne modifiera pas sa décision de poursuivre la grossesse : le SEp est-il utile ?

Malgré un ou plusieurs SAE de mauvais pronostic où une demande d'IMG serait potentiellement recevable par un centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal (CPDPN), certains couples affirment leur souhait de poursuivre la grossesse et d'accueillir leur enfant quel que soit le risque de handicap. Ils expliquent que le résultat du SEp ne modifiera pas leur décision même s'il révélait un diagnostic génétique associé à un pronostic sombre. Ainsi, certains de ces couples ne souhaitent pas la réalisation d'un SEp. Mais d'autres le demandent afin de mieux se préparer à l'accueil de l'enfant. Le résultat pourrait en effet

modifier la prise en charge du nouveau-né, l'accompagnement, l'engagement ou non de soins invasifs. Ces enjeux doivent être discutés avec le couple afin de s'assurer qu'il réalise un choix en toute connaissance de cause. Dans l'étude française AnDDI-PRENATOME, 4 des 26 couples pour lesquels le SEp a révélé un variant causal associé à un pronostic péjoratif chez le fœtus ont fait le choix de poursuivre la grossesse (Tran Mau Them *et al.,* Front Genet 2023).

De plus, l'expérience montre qu'il peut y avoir un cheminement du couple, entre la découverte d'un SAE, la prise en charge par plusieurs professionnels de santé et les différentes consultations qui peut conduire le couple à faire évoluer sa décision initiale.

Ainsi, le respect des choix de tous les couples conduit à proscrire les arbres décisionnels qui figent les stratégies sans prise en compte de la diversité des trajectoires et leur temporalité.

1.2. Pour tous les fœtus, même en l'absence de SAE

Sur l'argument que de nombreuses maladies génétiques n'ont pas de manifestation clinique en période prénatale, certains auteurs plaident en faveur de l'utilisation du SEp en dépistage à tous les fœtus, même en l'absence de signes échographiques (Van den Veyver *et al.,* Prenat Diagn 2023; Vaknin *et al.,* Prenat Diagn 2022). À ce jour, en France, la loi de bioéthique n'autorise l'examen des caractéristiques génétiques d'un individu que dans un contexte médical et ne permet donc pas de réaliser un tel dépistage généralisé. Mais la disponibilité d'une technologie justifie-t-elle son utilisation ? Quel serait le périmètre des maladies dépistées ? En d'autres termes, quels critères utiliser pour définir "la particulière gravité" du pronostic uniquement à partir d'un variant probablement pathogène ou pathogène justifiant une interruption médicale de grossesse en période prénatale ? Qui définit cette gravité, les médecins ou les couples ? À l'échelle d'un dépistage généralisé, si ce n'est plus le généticien qui accompagne les couples dans la consultation d'amont d'information, ni dans la consultation d'aval de rendu du résultat, qui réalise ces consultations ? N'existe-t-il pas un risque de mauvais usage du résultat du SEp avec un risque corollaire de nuisance pour les couples ? Il existe certainement un risque pour la qualité de l'interprétation en l'absence de données phénotypiques. Il existe également un problème d'accès à ce type d'analyse qui, en raison du coût élevé, ne peut pas être pris en charge par les systèmes publics d'assurance maladie, conduisant à un risque de marchandisation de la génétique dans des structures privées. Enfin, les auteurs soulignent

l'attention à porter à la propriété des données génétiques. En effet, la possibilité de ré-analyse à distance dans le temps pour identifier d'autres informations impose qu'on éclaircisse à qui appartiennent ces données génétiques (à celui qui stocke ? à celui qui prescrit ? à celui qui analyse ? à l'enfant né ? au couple ?).

La société internationale de diagnostic prénatal, réunie en mai 2022, a conclu que la généralisation d'un dépistage par SEp en absence de SAE à toutes les femmes enceintes n'était pas (du moins pas encore) d'actualité par un vote négatif à 81% (Van den Veyver *et al.,* Prenat Diagn 2023). Les recommandations américaines et canadiennes stipulent également l'absence d'indication à un SEp en l'absence de phénotype fœtal (Monaghan *et al.,* Genet Med 2020; Lazier *et al.,* J Med Genet 2022).

⇒ Notre groupe estime qu'en l'état actuel de nos connaissances, la généralisation à tous les fœtus du dépistage par SEp même en absence de SAE ne respecte pas les principes éthiques de Beauchamp et Childress (1979) :

- autonomie : la question de l'information en amont du dépistage est en soi une question éthique et il est évident que le circuit du dépistage ne semble pas approprié à une information pour une analyse aussi complexe que le SEp. La qualité de l'information transmise et donc l'autonomie du choix du couple devant le test est questionnée.
- bienfaisance et non-malfaisance : l'utilisation du SEp en dépistage rend impossible *de facto* de poser la question du seuil de gravité qui déclenche la décision de réalisation d'un tel test. De plus, la question de qui est apte à définir ce qui est grave est posée. Enfin, l'interprétation d'un variant nucléotidique, si elle n'est pas guidée par le phénotype, est à haut risque d'erreur. Or une erreur constituerait une forme de malfaisance.
- justice : si un SEp en dépistage chez tous les fœtus était acté, les capacités de remboursement de l'assurance maladie seraient dépassées. Il en résulterait une absence d'équité d'accès à cette analyse.

Même si elle n'a pas été discutée lors de la dernière loi de bioéthique, la question du dépistage généralisé par SEp en absence de SAE des fœtus ne tardera pas à se poser. En effet, dès lors que le séquençage d'exome sera réalisable sur ADN fœtal libre circulant dans le sang maternel, la demande de généralisation à toutes les grossesses émergera. Des projets de recherche évaluent actuellement la possibilité de SEp sur ADN fœtal libre circulant (Projet DPNI-Exome en cours piloté par le Pr Laurence Faivre à Dijon). De plus, le dépistage néonatal dans certains pays s'oriente vers l'utilisation de ces approches

pangénomiques (Ceyhan-Birsoy *et al.,* Am J Hum Genet 2019; Balciuniene *et al.,* JAMA Netw Open 2023). Il serait probablement inopportun dans l'avenir de ne pas utiliser les mêmes outils en période néonatale et en période prénatale. De nouvelles réflexions éthiques devraient avoir lieu si cette évolution se confirmait.

La suite du document sera focalisée uniquement sur le SEp devant des SAE.

2. Indications et rendement diagnostique, un enjeu d'équité

Nous avons rappelé qu'une anomalie fœtale non expliquée par une cause environnementale ou maternelle était découverte dans 2 à 4% des grossesses (Monaghan *et al.,* Genet Med 2020). En France, environ 1% des grossesses se terminent par une IMG (https://rams.agence-biomedecine.fr/activite-globale). Le rendement diagnostique du SEp est en moyenne de 31% (Mellis *et al.*, Prenat Diagn 2022a). Ce rendement est en réalité très variable en fonction des indications et du recrutement du centre, s'échelonnant de 2% à 53% (Mellis *et al.,* Prenat Diagn 2022a). Aussi, l'activité de SEp qui se déploie en France progressivement a des répercussions importantes sur l'activité des laboratoires. Son coût et l'augmentation des besoins en ressources humaines peuvent constituer des freins à sa généralisation. Par ailleurs, la question de l'équité d'accès au SEp en France mérite d'être abordée.

2.1. Des considérations économico-organisationnelles…

Les centres hospitaliers évoluent avec une masse budgétaire contrainte et avec un nombre de praticiens fixe. L'adéquation entre les moyens dont ils disposent et les besoins de santé auxquels ils doivent répondre génère une tension éthique. Quelles sont les indications qui justifient la prescription d'un SEp ? Faut-il établir un seuil de rendement en deçà duquel la prescription d'un SEp ne serait pas recevable ? Le seuil à partir duquel le rendement diagnostique devient suffisamment élevé pour être pertinent dépend de l'organisation interne de chaque laboratoire. Aussi, le coût de cette activité peut varier de façon importante d'une structure à l'autre, notamment en fonction des équipements. Par ailleurs, le rendement diagnostique est très évolutif en fonction des connaissances. Néanmoins, ce travail national sur les indications du SEp permettrait une homogénéité des prises en charge des couples en France qui n'existe pas actuellement.

À titre d'exemple, au Royaume-Uni, le NHS a défini les critères d'éligibilité suivants pour la prescription d'un SEp (Corporate internal policy template (norththamesglh.nhs.uk) : fœtus présentant de multiples anomalies structurelles majeures de plusieurs organes ou fœtus présentant diverses anomalies détectées par imagerie fœtale lorsqu'une discussion multidisciplinaire comprenant des généticiens cliniciens, des spécialistes de la médecine fœtale et, le cas échéant, des pédiatres spécialisés dans le champ de la malformation concluent qu'une cause monogénique est probable et que le diagnostic moléculaire peut influencer le devenir de la grossesse ou la prise en charge néonatale précoce. Des exemples de critères d'inclusion et d'exclusion sont détaillés.

=> Notre document n'a pas vocation à détailler ces critères d'éligibilité du SEp mais à souligner l'impact médico-économique et organisationnel du SEp et à inciter l'émergence de recommandations professionnelles à ce sujet.

2.2. … mises en tension par un enjeu d'équité

Deux types de disparité autour de l'utilisation du SEp sur le territoire national peuvent être objectivés. Tout d'abord, force est de constater que tous les CPDPN ne proposent pas de SEp, essentiellement pour des raisons de moyens et/ou de coût, créant ainsi une inégalité d'accès sur le territoire. De plus, d'un service de génétique à l'autre possédant une activité de SEp, des indications de SEp différentes seront retenues, indiquant une prise en charge non homogène des grossesses en France. Ces inégalités sont en contradiction avec le principe de solidarité, l'un des piliers du "modèle français de bioéthique" (Conseil d'Etat, 2018).

Il convient d'insister sur i) une réflexion sur les circuits de prise en charge des SEp permettant de garantir à toute femme enceinte l'accès à cette analyse; ii) une harmonisation des indications permettant de garantir que toute femme enceinte est prise en charge de la même manière quel que soit son lieu de résidence en France.

3. Informations en consultation

3.1. Discuter de l'indication de SEp avec le couple

Une approche centrée sur le fœtus et le couple est primordiale pour retenir le choix de la réalisation d'un SEp (Deden *et al.,* Prenat Diagn 2020; Lazier *et al.,* J Med Genet 2022). Il s'agit d'une discussion faisant intervenir différents arguments : le type de SAE et son caractère isolé ou associé, mineur ou majeur, le pronostic lié aux images, le rendement diagnostique attendu, le bénéfice clinique dans le contexte de la grossesse, le terme de la grossesse et le bénéfice pour le couple dans le difficile équilibre entre aide à la décision et génération d'anxiété. La consultation d'amont est un temps fondamental pour accompagner les couples dans la compréhension des éléments du choix afin qu'ils décident aussi librement que possible de ce qui est le mieux pour eux et qu'ils anticipent les différentes situations de rendu de résultat. Aussi, une liste des situations avec les meilleurs rendements diagnostiques ne saurait faire office d'une liste des indications recevables. D'ailleurs, les données concernant les rendements diagnostiques devant les différents SAE sont insuffisantes à ce jour (Van Den Veyver *at al.,* Prenat Diagn 2022b; Mellis *et al.*, Prenat Diag 2022a).

3.2. Sur quels points porter une attention spécifique dans la consultation d'information ?

Lorsque l'indication d'un SEp est retenue par le CPDPN, il est important que la consultation d'information en amont de la signature du consentement soit réalisée par un professionnel de santé rompu à l'exercice délicat de la prescription des analyses pangénomiques. Cette information revêt une importance capitale en période prénatale. Une information de qualité est le garant du respect des principes éthiques fondamentaux : autonomie, bienfaisance et non-malfaisance. Les recommandations internationales listent toutes précisément les points à aborder au cours de cette consultation (Monaghan *et al.,* Genet Med 2020; Lazier *et al.,* J Med Genet 2022; Van den Veyver *et al.,* Prenat Diag 2022; NHS, 2020). Il appartiendrait à un groupe de travail chargé de la rédaction des recommandations nationales de bonnes pratiques d'établir la liste des éléments à aborder durant cette consultation d'amont.
Parmi l'ensemble des informations à délivrer, plusieurs nous semblent particulièrement sensibles sur le plan éthique :

- Le fait qu'un exome non conclusif n'exclue pas une cause génétique a déjà été souligné au chapitre 1.1.1, tout comme l'importance d'utiliser le vocable "non conclusif" plutôt que "négatif".
- L'information anticipant l'identification de VSI est cruciale. Le SEp produit plus de VSI que le SE réalisé en période postnatale car les signes cliniques accessibles sont moins nombreux en période prénatale. Les VSI feront l'objet d'un paragraphe spécifique (5.2). Le couple doit savoir que les VSI ne leur seront pas rendus pour ne pas ajouter de l'incertitude à la situation déjà particulièrement anxiogène. Il convient aussi de mentionner que les VSI non rendus en période prénatale pourraient être réinterprétés en post-natal (après l'IMG ou suivant la présentation clinique de l'enfant né).
- Actuellement, les données additionnelles, discutées au paragraphe 6.1, ne sont pas rendues en prénatal. Un décret est en attente de parution à ce sujet. Si les couples venaient à avoir la possibilité d'accès aux données incidentes y compris en période prénatale, il serait important de consacrer un temps de la consultation à cette question délicate avant de recueillir le consentement concernant les données incidentes. Les couples doivent savoir quels types de données incidentes pourraient leur être rendues s'ils donnent leur accord et quels types de données incidentes ne leur seront pas rendues.
- Enfin, par le fait que l'analyse est réalisée en trio, constitué du cas index et de ses deux parents, il est possible de détecter une absence de contribution d'un des parents, résultant par exemple d'une fausse paternité ou d'un don de gamètes. Le couple doit avoir intégré cette information en amont de l'analyse. Il s'agit d'expliquer le principe de filtration par comparaison des séquences du fœtus et de ses deux parents. Ce point sera repris au chapitre 5.3.

Il paraît intéressant d'établir un support écrit national récapitulant les éléments à aborder en consultation d'amont. Ce support écrit aurait plusieurs vertus. Tout d'abord, il pourrait aider le clinicien lors de sa consultation d'information à n'oublier aucun élément à porter à la connaissance du couple. Il permettrait d'homogénéiser le contenu de l'information au cours de cette consultation d'amont pour tous les couples. De plus, ce document pourrait être remis au couple à l'issue de la consultation. Les informations transmises en une consultation pouvant être complexes et difficiles à intégrer par le couple, notamment dans un contexte émotionnellement chargé, le couple aurait ainsi la possibilité de le consulter à n'importe quel moment et de revenir vers le clinicien pour plus de précision, ce qui favoriserait l'exercice de son autonomie de choix. Néanmoins, il faudrait être vigilant à ce que ce document ne soit pas, à terme, utilisé en remplacement de l'information transmise oralement en consultation,

comme cela peut se voir parfois dans le cadre du dépistage de la Trisomie 21 ou encore sur l'analyse de ADN libre foetal circulant. En effet, la consultation est indispensable à la compréhension des enjeux complexes de la médecine prénatale et à l'autonomie de choix du couple.

4. Circuit de prise en charge

Suite à la mise en évidence d'un SAE, tous les dossiers sont discutés de façon collégiale, en CPDPN et éventuellement à une autre réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) d'inclusion de manière à valider l'indication de SEp.

4.1. Faut-il imposer une limite de terme gestationnel à la réalisation d'un SEp?

Le délai de rendu du résultat du SEp doit être aussi court que possible. Il s'agit là d'une spécificité du SE réalisé en période prénatale par rapport à la majorité des indications en postnatal (Tableau 1). Actuellement sur le plan international, le délai moyen de rendu de résultat d'un exome se situe entre 20 et 30 jours avec des variations importantes (de 10 jours à 6 semaines; Mellis *et al.,* Prenat Diag 2022a). L'étude française AnDDI-PRENATOME rapporte un délai médian de 28 jours entre la réception des prélèvements par le laboratoire et le rendu, avec une distinction entre un résultat non conclusif (27 jours) et un résultat conclusif (39 jours) (Tran Mau-Them *et al.*, Front Genet 2023). Dans la littérature, certains centres ont initialement établi une limite maximale pour la réalisation d'un exome (32 SA) tandis que d'autres, s'appuyant sur un principe d'égalité des chances (une anomalie pouvant être découverte après 32 SA), n'ont pas établi de limite (Dedden *et al.,* Prenat Diag 2019; Vora *et al.,* Genet Med 2020). Il est important de préciser qu'un SEp prescrit après 32 SA expose au risque d'accouchement avant l'obtention du résultat, ce qui peut placer les couples et les équipes médicales dans des situations difficiles. Ainsi, si le SEp est prescrit tardivement, il est important que la consultation d'amont mentionne la possibilité que le résultat arrive après la naissance. Par ailleurs, il est à noter qu'environ 20% des grossesses se terminent avant le rendu du résultat d'exome, principalement en raison d'une progression des signes vers un diagnostic ou un pronostic défavorable (Tran Mau-Them *et al.,* Front Genet 2023).

=> Notre groupe estime que la question de l'indication d'un SEp peut être posée quel que soit le terme de la grossesse. La décision d'avoir recours au SEp revient au couple. Les enjeux doivent être expliqués au couple. Le délai estimé de rendu de résultat, la probabilité que le résultat ne soit pas disponible avant la naissance, l'incertitude et l'anxiété supplémentaire que cette analyse peut générer doivent être discutées lors de la consultation d'information. Cette proposition de ne pas établir de limite stricte de réalisation d'un exome repose également sur le souci d'équité : les couples dont la prise en charge a permis la

réalisation d'un exome après l'échographie du 2ème trimestre autour de 22 SA doivent avoir les mêmes choix possibles que ceux dont la prise en charge a été retardée à 32 SA pour diverses raisons (apparition tardive du SAE, circuit de prise en charge non optimal).

4.2. Place de la consultation de génétique dans la prise en charge

Dans la plupart des centres, le gynécologue obstétricien prescrit l'ACPA au moment de la découverte de l'anomalie et ce, avant la consultation de génétique. Ainsi, en cas d'indication de SEp, ce n'est que dans un second temps que le couple sera amené à voir un médecin généticien qui délivrera les informations relatives à cette prescription.
Légalement, les obstétriciens comme tout médecin peuvent prescrire un SEp. Néanmoins, généralement, les obstétriciens ne se sentent pas suffisamment compétents pour aborder cette prescription complexe, tant au cours de la consultation d'amont que dans la consultation de rendu (gestion des VSI, gestion des données incidentes, limites d'un résultat non conclusif, ...). Il convient d'insister sur le temps à consacrer à ces consultations pour expliquer aux couples les enjeux du SEp qui sont des informations complexes. Par ailleurs, les informations cliniques recueillies par le médecin généticien, qu'il s'agisse d'antécédents familiaux mentionnés au cours de l'interrogatoire ou par l'examen clinique des parents, peuvent orienter l'interprétation de l'exome.

=> Notre groupe estime qu'une bonne prise en charge du couple passe par une consultation d'information avec un professionnel de santé compétent pour la prescription des examens génétiques complexes.
=> Un travail d'information des praticiens amenés à voir des femmes enceintes serait ainsi opportun afin de les inciter à se former à la prescription d'analyses génétiques complexes.

4.3. Lieux de collégialité

La collégialité est une attitude fondamentale qui permet de garantir au maximum le respect des principes éthiques et d'éviter les prises de décision individuelles. De la même façon que toutes les décisions relatives à la fin de vie se doivent d'être discutées en équipe, les décisions autour du SEp devraient toutes être discutées de façon collégiale. Le CPDPN est le premier lieu de collégialité. Il joue déjà un rôle important dans la discussion des indications des analyses génétiques et il conservera cette place avec le SEp. Les RCP et les

réunions d'interprétation clinico-biologiques (RICB) sont d'autres lieux de collégialité entre cliniciens et biologistes ou entre biologistes, portant sur la validation de la prescription et la discussion des variants d'intérêts identifiés lors de l'analyse.

=> Notre groupe souligne l'importance de ces lieux de collégialité et d'une réflexion sur les circuits d'échange de manière à optimiser la communication entre les acteurs.

4.4. Temporalité des examens génétiques

Il existe des disparités entre les centres sur le moment de la réalisation de l'ACPA et du SEp. Certains centres effectuent les deux analyses en parallèle, d'autres effectuent un SEp seul avec analyse des variants structuraux sur les données d'exome mais, actuellement, la plupart attendent le résultat de l'ACPA pour débuter l'analyse d'exome.
Les études de sciences humaines et sociales illustrent la difficulté pour les couples à vivre une succession d'analyses génétiques. Ces couples décrivent un ascenseur émotionnel : à chaque examen qui revient non conclusif, une nouvelle prescription fait basculer le couple dans un temps suspendu (Mellis *et al.,* Prenat Diag 2022b). Afin de réduire ce temps, les sociétés anglo-saxonnes recommandent la réalisation de l'ACPA en parallèle du SEp (NHS, 2020). D'ailleurs, l'analyse des Copy Number Variation (CNV) étant désormais accessible au séquençage d'exome, dans un futur proche, la réalisation d'une ACPA ne sera probablement plus nécessaire si un séquençage d'exome est prescrit.
=> Notre groupe estime que ces différences d'organisation pratique doivent être réfléchies localement, même si une réalisation en parallèle de ces examens devrait être favorisée.

4.5. Accompagnement psychologique

Dans les pays où la date limite d'autorisation de l'IMG est de 24 SA, comme les Pays-Bas, un pic d'anxiété est relevé à l'approche de ce terme lorsque les couples sont dans l'attente des résultats. Certains couples prennent la décision d'interrompre la grossesse sans attendre le résultat du SEp tant l'attente est difficile. Finalement, le délai d'incertitude des résultats et l'obligation perçue de poursuivre les analyses malgré les limitations potentielles peuvent augmenter l'anxiété et la détresse des parents. Ainsi, la forte demande de prescription de SEp en consultation d'information de certains couples contraste avec leur désir, quelques semaines plus tard, d'interrompre la grossesse sans attendre le résultat du SEp (Plantinga *et al.,* Prenat Diag 2021; Talati *et al.,* Prenat Diag 2022).

Par ailleurs, une étude montre une augmentation de l'anxiété et de la détresse chez les femmes qui ont reçu le résultat du SEp après la fin de la grossesse (Talati *et al.,* Genet Med 2020).

=> En raison de l'impact psychologique sur les couples de la découverte des SAE, de l'attente des résultats, des choix difficiles pour la poursuite de la grossesse, un accompagnement psychologique devrait systématiquement être proposé, et ce quelle que soit l'issue de la grossesse (Mellis *et al.,* 2022b; Micke *et al.,* Prenat Diagn 2023). Certaines équipes proposent même un suivi des couples 3 à 6 mois après la fin de la grossesse, quelle qu'en soit l'issue (Micke *et al.,* Prenat Diagn 2023).

5. Problèmes éthiques autour de l'interprétation des variants

5.1. Qualité d'interprétation

Dans la pratique actuelle, les interprétations des analyses pangénomiques sont réalisées par des généticiens biologistes ayant démontré une expertise dans le domaine (et rattachés à une filière maladies rares en conséquence). Historiquement, sous l'égide de l'Association Nationale des Praticiens de Génétique Moléculaire (ANPGM), des arbres décisionnels avaient été rédigés, précisant les laboratoires experts et les circuits des prélèvements. Depuis la labellisation des laboratoires du PFMG, les généticiens biologistes interprètent les génomes dans leur champ d'expertise, donc dans un champ restreint de préindications. Il n'existe pas à ce jour de préindication de médecine prénatale dans le PFMG et ainsi il n'est pas possible de prescrire un séquençage de génome foetal en cours de grossesse pour des questions principalement réglementaires, les laboratoires du PFMG n'ayant pas d'agrément dans ce contexte. Ainsi, le SEp est souvent développé localement permettant de préserver la qualité de l'interaction avec le prescripteur, l'évolution de la grossesse apportant parfois de nouveaux éléments d'interprétation. Ce développement local oblige les généticiens biologistes à prendre en charge la totalité des indications dont certaines dans lesquelles ils peuvent ne pas se sentir compétents. Par exemple, un biologiste habilité à interpréter des exomes et des génomes de déficience intellectuelle peut se sentir en difficulté pour engager sa responsabilité sur les résultats d'un SEp prescrit pour une malformation cardiaque.

Outre l'expertise du biologiste en charge de l'interprétation, la qualité de l'interprétation est directement dépendante de l'expertise phénotypique du prescripteur et de la qualité des informations transmises au généticien biologiste (Monaghan *et al.,* Genet Med 2020; Lazier *et al.,* J Med Genet 2022). De façon intéressante, une équipe américaine a décrit l'utilité de la mise en place d'une équipe multidisciplinaire, appelée *Fetal Precision Medicine Board* (FPMB) dont la mission est double : sélectionner des dossiers candidats aux SEp/panels et assister aux RCP d'interprétation des variants avec les biologistes (Micke *et al.,* Prenat Diagn 2023). La composition minimale de cette équipe FPMB lors des réunions hebdomadaires était d'un généticien clinicien, d'un conseiller en génétique et de 2 ou 3 spécialistes parmi les obstétriciens, néonatologistes, cardiopédiatres, fœtopathologistes de l'équipe. Soulignons qu'aux Etats-Unis, dans la majorité des cas, les biologistes sont des scientifiques sans formation médicale qui travaillent majoritairement dans le secteur privé sans interaction forte avec les cliniciens. L'efficacité de la FPMB démontre la nécessité d'interactions entre les équipes tout au long du dossier dans un souci de qualité d'interprétation.

Les difficultés d'interprétation du SEp tiennent également au fait que les corrélations génotype-phénotype sont limitées en période prénatale pour différentes raisons (Tableau 1) : i) certains signes cliniques peuvent passer inaperçus à l'imagerie *in utero* et à cet âge gestationnel; ii) le phénotype fœtal est incomplet et d'autres signes peuvent apparaître ultérieurement; iii) les phénotypes en période prénatale peuvent ne pas être décrits (Lazier *et al.,* J Med Genet 2022). Outre la difficile question de la corrélation phénotypique, celles liées à la pénétrance et à l'âge d'apparition des signes de la maladie compliquent encore l'interprétation des variants dans le contexte prénatal. Les outils spécifiquement construits pour le diagnostic prénatal associant clinique, imagerie, fœtopathologie et génomique devraient être encouragés.
Il semble important de préciser ici que l'examen fœtopathologique, particulièrement bien structuré en France, apporte des informations cliniques supplémentaires dans près d'un quart des cas (Rossi *et al*., . Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2017). Ces informations non détectées par l'échographie, voire par l'IRM post-mortem, se révèlent dans la moitié des cas d'une importance majeure pour préciser le diagnostic final (Shelmerdine *et al.,* Prenat Diagn. 2019). Cette étude prouve l'intérêt de la ré-interprétation des données d'un SEp non conclusif à la lumière des conclusions de l'examen fœtopathologique. Il est ainsi essentiel de proposer systématiquement un examen foetopathologique au couple après toute IMG, que le SEp ait été concluant ou non conclusif. Par ailleurs, en permettant d'étoffer la connaissance sur les phénotypes en période prénatale, la systématisation des examens fœtopathologiques pourra permettre, à terme, d'améliorer la qualité d'interprétation du SEp.

=> Idéalement, le biologiste ne devrait prendre la responsabilité de l'interprétation que dans son champ d'expertise. Afin d'assurer une qualité d'interprétation optimale, l'établissement d'un réseau de biologistes permettant une répartition des analyses en fonction de l'indication et des expertises requises au travers d'un travail collaboratif serait un moyen de répondre à cette exigence.

Un autre danger qui pourrait peser sur la qualité de l'interprétation est lié à la surcharge de travail des généticiens biologistes et à la saturation de leur emploi du temps. Or plusieurs recommandations ne sauraient être sacrifiées sur l'autel de la surcharge de travail : i) une double lecture pour les SEp sans diagnostic génétique identifié est, dans la mesure du possible, recommandée; ii) la discussion collégiale autour des VSI est indispensable. Cette discussion se tiendra soit localement, soit au niveau national (RICB du PFMG par exemple). Selon les politiques de centres, elle rassemblera les biologistes ou inclura d'emblée les cliniciens. Cette discussion constitue le garant d'une qualité d'interprétation dans les situations d'incertitude.

=> La collégialité qui est la règle de fonctionnement des CPDPN doit être également au cœur de l'activité à l'étape de l'interprétation du SEp.

5.2. Variants de signification incertaine

Les VSI sont des variants pour lesquels l'interprétation ne permet pas de conclure de façon certaine sur l'imputabilité du variant dans le phénotype du patient. L'identification de VSI est loin d'être exceptionnelle. Ainsi, dans l'étude AnDDI-PRENATOME, sur 150 foetus présentant des SAE de gravité diverse, Tran Mau-Them *et al.* ont identifié 17 VSI (Tran Mau-Them *et al.,* Front Genet 2023). Une recherche d'arguments complémentaires permettrait en théorie de reclasser le variant dans un certain nombre de situations. Il pourrait s'agir d'arguments cliniques avec la recherche de signes cliniques additionnels (par exemple, prescription d'une nouvelle imagerie) ou familiaux (par exemple, prescription d'une analyse de ségrégation) ou encore d'arguments biologiques (par exemple, dosage biochimique, prescription d'une analyse de l'ARN, prescription d'une analyse de la méthylation). Néanmoins, l'extension des analyses peut ne pas permettre de reclasser le variant. Sur les 17 VSI d'intérêt identifiés par Tran Mau Them *et al,* les investigations complémentaires n'ont permis de reclasser que 5 variants (4 comme pathogènes et 1 comme bénin) (Tran Mau-Them *et al.,* Front Genet 2023). Les auteurs soulignent que "le rendu des VSI aux couples en prénatal reste compliqué en raison de l'incertitude de l'implication de ces variants dans le phénotype foetal". Ils appellent en outre à "l'établissement de recommandations pour spécifier les VSI qui devraient être rendus aux couples". La difficulté en période prénatale réside dans le fait que l'information au couple de l'existence d'un VSI devient une source d'incertitude et d'anxiété supplémentaire. Une étude canadienne reprenant les VSI rapportés dans les compte-rendus par des laboratoires privés souligne qu'il était plus efficace de discuter de la pathogénicité des variants en RCP que de suivre les recommandations d'explorations chez des apparentés asymptomatiques, ces explorations n'ayant permis qu'exceptionnellement de reclasser les variants (Cornthwaite *et al.,* Prenat Diagn 2022). Le risque est donc double : une demande d'IMG par le couple pour un VSI et la demande, lors d'une grossesse ultérieure, d'un diagnostic prénatal (DPN) voire d'un diagnostic préimplantatoire (DPI) qui ne sont pas recevables en cas de VSI. Par ailleurs, les études de sciences humaines et sociales se rapportant à l'expérience des parents confrontés à ces situations soulignent que les VSI n'apportent pas d'information utile pour la prise de décision mais constituent plutôt un élément de confusion déstabilisant (Lazier *et al.,* J Med Genet 2022).

=> Notre groupe estime que, sauf situation exceptionnelle, les VSI ne devraient pas être mentionnés sur un compte rendu. En effet, nous alertons sur les conséquences néfastes pour le couple d'une information incertaine dans une situation de prise de décision sur la poursuite de la grossesse et le risque pour l'équipe médicale de se mettre dans une situation inconfortable avec une demande d'IMG, voire de DPN/DPI pour une grossesse ultérieure, non recevable.

En revanche, ces VSI en lien avec le phénotype devraient être discutés en RCP incluant les cliniciens et, en particulier, le prescripteur. En effet, l'identification du VSI peut donner lieu à un suivi attentif de l'enfant en période postnatale.

Un des points éthiques à éclaircir concerne la possibilité de ré-analyse des données (Horn *et al.,* Prenat Diagn. 2018). Le traitement de cette question est très spécifique à la période prénatale. Les professionnels de santé ont-ils la responsabilité de stocker et de ré-analyser les données, notamment les VSI ? Si oui, à quel moment et dans quelles conditions ? À la naissance ? Lorsque le suivi pédiatrique révèle de nouveaux symptômes ? Un nouveau consentement doit-il être signé, signifiant que les parents consentent à la ré-analyse ? En effet, la réinterprétation du variant en postnatal pourrait permettre de reclasser le variant en s'appuyant sur différents éléments : la présence de nouvelles informations cliniques après la naissance de l'enfant et des investigations complémentaires, ségrégation familiale ou analyses fonctionnelles. En cas d'interruption de la grossesse, le variant peut être réinterprété à la lumière des conclusions de l'examen fœtopathologique. Aussi, lors de la consultation d'amont, le couple devrait avoir compris qu'un résultat de SEp non conclusif peut néanmoins conduire à reprendre l'interprétation à distance et qu'il est possible qu'il soit reconvoqué pour annoncer un diagnostic, bien que l'analyse lui ait été initialement rendue comme non conclusive pendant la grossesse.

5.3. Découverte d'une absence de contribution d'un des parents

Par le fait que l'analyse est réalisée en trio, il est possible de détecter une absence de contribution d'un des parents, résultant par exemple d'une fausse paternité ou d'un don de gamètes. Les parents doivent avoir compris le principe de cette analyse comparative. Il est difficile de formuler au couple de façon plus directe ce risque de découverte d'une information non médicale. Dans les documents qui seront remis aux couples à la sortie de la consultation d'information, ce principe d'analyse devrait être abordé (Lazier *et al.,* J Med Genet 2022).

6. Les données additionnelles

Compte-tenu de la masse d'informations issues d'un séquençage d'exome, en plus de ces variants causaux expliquant la présentation clinique du patient, il existe des données additionnelles. Une **donnée additionnelle** est définie comme une donnée qui n'est pas impliquée dans le phénotype du patient mais qui peut avoir un impact négatif sur sa santé. On distingue deux types de données additionnelles, les données secondaires et les données incidentes.

On entend par **donnée secondaire** une variation pathogène sans relation directe avec l'indication initiale et recherchée activement en analysant une liste de gènes préalablement établie. L'American Society of Medical Genetics (ACMG) a défini une liste de 73 gènes actionnables (Miller *et al*., Genet Med 2021), c'est-à-dire les gènes pour lesquels la présence d'un variant pathogène expose le patient à un risque de maladie de révélation tardive accessible à une prévention primaire ou secondaire. La majorité des données secondaires concernent des maladies à révélation tardive, avec une expression à l'âge adulte, exposant à un risque de cancer ou de mort subite. À ce jour, en France, l'Agence de la Biomédecine a émis une recommandation de ne pas rechercher les données secondaires, ni en post-natal, ni en pré-natal.

On entend par **donnée incidente,** une variation pathogène sans relation directe avec l'indication initiale et de découverte fortuite. La loi de bioéthique du 2 août 2021 autorise le rendu des données incidentes. Un décret d'application devrait prochainement définir les contours de ce qui est autorisé à transmettre et selon quelles modalités.

6.1. Données incidentes

Un groupe de travail sur les données incidentes a été constitué sous l'égide de l'Agence de la Biomédecine suite à la dernière loi de bioéthique promulguée le 2 août 2021. Il a pour mission d'établir un document qui servira d'appui à la rédaction des décrets d'application. Quelles que soient les conclusions qui seront édictées dans le document final de ce groupe de travail, il nous semble important d'aborder le chapitre des données incidentes d'un point de vue éthique. Les quelques pages de ce document ne sauraient embrasser l'immense complexité de la question. Nous nous attacherons à quelques points saillants : i) l'autonomie du choix lors de la consultation d'amont, ii) le vécu des couples à l'annonce d'une donnée incidente, iii) la question de la malfaisance ou de la non-malfaisance en fonction du type de donnée incidente, selon qu'elle conduit à une maladie à révélation tardive ou précoce.

6.1.1. Autonomie du choix lors de la consultation d'amont

Il est essentiel qu'au cours de cette consultation d'amont, les parents reçoivent une information claire sur les données qui peuvent leur être rendues afin qu'ils choisissent les données qu'ils souhaitent connaître : pas de rendu des données incidentes mais uniquement les variants en lien avec l'indication associée aux SAE ? rendu des variants actionnables pour les maladies à révélation pédiatrique ou quel que soit l'âge d'apparition de la maladie ? rendu des variants non actionnables mais cliniquement pertinents pour les maladies à révélation pédiatrique ? Les études rapportent qu'au moment de la consultation d'information, la majorité des couples se prononcent en faveur du rendu des données incidentes (Kalynchuk *et al.,* Prenat Diag 2015), qu'il s'agisse de maladies d'apparition à un âge pédiatrique et traitables (96%), de maladies d'apparition à un âge pédiatrique et non traitables (86%), de maladies d'apparition à l'âge adulte et traitables (76%), de maladies d'apparition à l'âge adulte et non traitables (74%).

⇒ La question éthique posée est celle de l'autonomie du couple dans le choix d'accès aux données additionnelles sans avoir pleinement connaissance du risque des ramifications potentiellement toxiques de ces informations (Talati *et al.,* Prenat Diag 2022). Quel est le niveau de compréhension requis en consultation d'amont pour que le consentement (ou le refus de consentement) soit valide ? En effet, dans l'étude FIND pilotée par la filière AnDDI-Rares (Pr L Faivre, CHU de Dijon) qui évalue la perception du rendu de données additionnelles en postnatal, en dépit d'un fort taux d'acceptation du rendu des données additionnelles (entre 68 et 83% selon les centres), 20% des patients qui n'avaient pas souhaité la recherche de données secondaires disent *a posteriori* qu'ils auraient préféré qu'on ne leur propose pas l'accès à ces données (en cours de publication).

6.1.2. Vécu des couples à l'annonce d'une donnée incidente

Il est possible qu'un variant identifié par SEp ne soit pas en lien avec les signes cliniques observés en période prénatale. Il est aussi possible que la notion de donnée incidente soit ambiguë si aucun variant causal n'a été identifié par ailleurs. En effet, il peut exister un doute sur le fait qu'un variant clairement pathogène soit responsable des signes échographiques observés chez un fœtus bien que le phénotype prénatal n'ait pas été décrit dans ce syndrome. Ce manque de certitude sur l'imputabilité du variant dans le phénotype pourrait majorer la confusion du couple. Il reste que des données incidentes sans relation avec le phénotype dont la pathogénicité est certaine peuvent être identifiées (par exemple, des variants bi-alléliques pathogènes du gène *CFTR*). En revanche, l'identification d'une donnée incidente dans un des gènes actionnables listé par l'ACMG fait émerger un

problème éthique proche de celui détaillé pour les données secondaires. Il s'agit sans doute de la situation la plus délicate.

Une étude récente a analysé le vécu des couples après que le SEp ait conduit à délivrer des données sans relation avec le phénotype fœtal (Plantinga *et al.,* Prenat Diag 2021). Il s'agissait de 4 classes de données non sollicitées : 1) variants responsables de maladies à révélation tardive; 2) variants responsables de déficience intellectuelle sans relation avec les SAE; 3) variants hétérozygotes pour des maladies à transmission autosomique récessive avec une fréquence supérieure à 1/60 dans la population général; 4) variants responsables de maladies pédiatriques sévères sans lien avec SAE mais avec un fort risque de récurrence. En consultation d'information, 95% des couples avaient donné leur consentement pour connaître ces données additionnelles. Sur 62 grossesses, 17 (27,5%) résultats de SEp étaient associés à des données additionnelles : pour 8/17 fœtus, le SEp avait conduit à un diagnostic étiologique des SAE en plus des données additionnelles; pour 9/17 fœtus, des données non sollicitées ont été délivrées sans que le SEp n'ait donné la cause génétique des SAE. L'étude souligne que ces données additionnelles ont été associées au sentiment des parents d'être submergés. L'information n'est pas perçue comme utile mais comme une couche de complexité supplémentaire à une situation déjà très compliquée. L'étude de Talati et collaborateurs aboutit au même constat concernant le vécu négatif de ces résultats par les couples (Talati *et al.,* Prenat Diagn 2022). Ainsi, il se dégage un contraste entre le fort taux de consentement à ces données additionnelles en consultation d'information et une perception négative au décours du rendu du résultat en contexte prénatal.

Par ailleurs, l'identification d'une donnée incidente conduit au sentiment préjudiciable d'être un "patient en devenir". Ceci est aussi décrit quand le SE est prescrit en période postnatale. Mais le préjudice devient encore plus évident lorsque la donnée est connue avant même la naissance (Tableau 1). L'anxiété des parents peut entraîner une surveillance médicale continue, une éducation surprotégée voire un traitement social différent des autres enfants en qualifiant leur enfant de "malade" ou de "vulnérable" (Clarke *et al.,* Br Med Bull 2014; Abou Tayoun *et al.,* Hum Genet. 2020).

Enfin, le résultat d'un SEp ne renvoie pas qu'à des questions d'ordre médical. Il s'agit de questions d'ordre métaphysique et philosophique, d'ordre privé sur la valeur de la vie, particulièrement sensibles dans le contexte prénatal puisque l'option d'une IMG est possible (Tableau 1). Le résultat d'un SEp interroge intimement le couple sur son acceptation du handicap et sur ce qui constitue un motif raisonnable d'interruption de grossesse (Horn *et*

al., Prenat Diagn. 2018). Plus largement, les parents sont amenés à se questionner sur le devoir d'éviter à leur enfant la maladie et le handicap sévère ou le devoir d'accepter la vie en dépit d'un handicap (Horn *et al.,* Prenat Diagn. 2018).

6.1.3. Question de la malfaisance ou de la non-malfaisance en fonction du type de donnée incidente, conduisant à une maladie à révélation tardive ou précoce

Nous considérons que les questions éthiques posées par les données additionnelles à révélation pédiatrique et celles à révélation plus tardive ne sont pas les mêmes. L'intérêt de leur rendu doit donc être évalué de manière séparée.

6.1.3.1. Maladies à révélation précoce

=> Si le couple a opté en faveur du rendu de données incidentes lors de la consultation d'amont, notre groupe ne voit pas d'objection au rendu d'une donnée incidente conférant un haut risque d'une affection de début précoce d'une particulière gravité et incurable au moment du diagnostic.

Ces dossiers seront discutés de façon collégiale pour choisir l'attitude la plus appropriée pour chaque couple. Ce lieu de collégialité sera variable selon les organisations de chaque centre : RICB, RCP ou CPDPN selon les structures.

6.1.3.2. Maladies à révélation tardive

Pour les maladies à début tardif, les problèmes éthiques sont beaucoup plus complexes et les avis divergent dans la littérature (Vears and Amor, Prenat Diag 2022). Une des inquiétudes concerne le risque d'interférence de cette information avec la réflexion du couple sur l'issue de la grossesse. Le contexte de grossesse ne permet vraisemblablement pas au couple de prendre une décision dans de bonnes conditions. Il n'est pas préparé à recevoir et gérer une telle information. Aucune réflexion sur la gestion de cette donnée n'a pu être anticipée. Le couple risque de se sentir pris en otage de cette information dont il n'a pu percevoir la portée alors même qu'il a donné son consentement pour cette recherche. On perçoit bien la spécificité du SE prescrit dans le contexte d'une grossesse par rapport au SE prescrit en postnatal. En effet, la découverte incidente d'une maladie à révélation tardive par un SE en postnatal peut être gérée dans la temporalité pour atténuer la brutalité des annonces diagnostiques et dissocier la question de la cause de la maladie motivant la

prescription du SE de la maladie incidente et pour orienter les patients vers les spécialistes qui débuteront la surveillance.
Une alternative au risque d'interférence susmentionné serait de rendre après la naissance la donnée incidente à révélation tardive identifiée. C'est, en tous cas, ce que suggèrent certains auteurs dans un souci d'épargner une surcharge émotionnelle lors de la grossesse (Vears and Amors, Prenat Diagn 2022). Néanmoins, ce rendu en période postnatale n'est pas sans poser problème. S'il l'on se place du point de vue du couple, que faut-il lui expliquer en consultation prénatale ? Que faut-il dire au couple au moment du rendu de résultat ? Il semble difficile d'expliquer aux couples en postnatal que des données ont été identifiées en période prénatale.
Par ailleurs, il existe un argumentaire juridique en défaveur de l'annonce de ces maladies à révélation tardive pendant la grossesse. Sauf exception, les maladies à révélation tardive ne sont pas accessibles à un dépistage avant l'âge de la majorité en France (article L.1131-2 du Code de la Santé Publique) s'il n'existe pas de bénéfice. Cette loi est motivée par l'importance de l'autonomie de la décision de l'individu concernant sa propre santé. Ainsi, la révélation en période postnatale de l'existence d'une donnée additionnelle sur une maladie à révélation tardive entamerait l'exercice de l'autonomie de l'individu en entravant son droit de ne pas savoir.

=> Globalement, notre groupe ne préconise pas le rendu en période prénatale des données incidentes de maladies à révélation tardive, estimant qu'il y a plus de risque de nuisance de cette information que de bénéfice à cette période délicate.

L'ensemble de cet argumentaire souligne bien les spécificités du SE prescrit en période prénatale par rapport au SE prescrit en période postnatale (Tableau 1). Notre position vis-à-vis des données incidentes est ainsi assez prudente, rejoignant la position anglaise qui utilise une stratégie de panel *in silico* pour réduire au maximum le risque d'identification de données incidentes (NHS, 2020).

6.1.3.3. Découverte de variants pathogènes hétérozygotes dans des maladies à transmission autosomique récessive

Enfin, le séquençage d'exome peut également identifier des variants pathogènes hétérozygotes dans des maladies à transmission autosomique récessive, chez le fœtus et/ou chez les parents si l'analyse est effectuée en duo/trio. Ces variants n'exposent pas l'individu porteur à une maladie génétique (raison pour laquelle on qualifie fréquemment cet individu de "porteur sain"), mais y exposent éventuellement sa descendance. Cette donnée

peut également avoir des répercussions familiales. Plusieurs enjeux éthiques sous-tendent cette question. Ils sont discutés par un autre groupe éthique de travail de la Fédération Française de Génétique Humaine (FFGH) portant sur le conseil génétique et le dépistage des hétérozygotes dans les maladies autosomiques récessives, raison pour laquelle nous ne les abordons pas en détail dans ce document. Nous précisons simplement que nous suivons les recommandations de l'ACMG qui préconisent de ne pas rendre les variants hétérozygotes dans les gènes responsables de maladies de transmission autosomique récessive (Monaghan *et al.,* Genet Med 2020).

6.2. Données secondaires

La recherche des données secondaires sur les données de SEp est réalisée dans certains pays, notamment aux Etats-Unis. Les recommandations américaines soulignent l'intérêt d'un consentement à cette recherche des données secondaires, celles-ci étant intégrées de base dans l'analyse de l'exome, même en prénatal (Monaghan *et al.,* Genet Med 2020). Dans les pays où la recherche des données secondaires est autorisée comme aux Etats-Unis ou au Danemark, les couples sont amenés à se prononcer non pas sur l'acceptation de la recherche des données secondaires mais sur l'opposition à cette recherche qui est proposée par défaut (opt-out). Nombreux sont les couples qui ne choisissent pas l'option de refus de la recherche de ces données secondaires : 86,2% et 100% des couples respectivement (Becher *et al.,* Acta Obst Gyneco Stand 2020; Swanson *et al.,* Prenat Diagn 2021). Au Canada, la recherche de données secondaires n'est pas interdite mais les recommandations canadiennes l'estiment non bénéfique (Lazier *et al.,* J Med Genet 2022). Enfin, au Royaume-Uni, les données secondaires ne sont pas recherchées (Corporate internal policy template (norththamesglh.nhs.uk). Ainsi, les positions vis-à-vis de la recherche des données secondaires sont loin d'être unanimes sur un plan international.

La recherche de maladies à révélation tardive de façon active pendant la période prénatale est susceptible d'accroître significativement l'anxiété des couples. L'argumentaire éthique est assez proche de celui développé dans le chapitre des données incidentes (section 6.1.3.2).

Comme pour les VSI au chapitre 5.2, les conditions de ré-analyse à distance des données d'un SEp devraient être réfléchies (Horn *et al.*, Prenat Diagn. 2018). Il s'agit cette fois d'identifier le risque de développer d'autres maladies, sans lien avec les SAE qui ont motivé la prescription du SEp, et non de reclasser un VSI en lien avec le phénotype foetal.

Existe-t-il une possibilité de ré-analyse des données à la majorité de l'enfant ? La responsabilité de relancer l'analyse incombe-t-elle aux parents ou aux professionnels de la santé ou aux deux ? Ces informations doivent-elles être traitées de manière personnelle et confidentielle ? Ou, au contraire, doivent-elles être disponibles pour le conseil génétique et la prise en charge des autres membres de la famille ? Existe-t-il un risque que le patient ou sa famille reproche au professionnel de santé de ne pas avoir alerté sur l'existence d'une maladie à révélation tardive alors même que l'exome a été prescrit en prénatal ? Autant de points à aborder si la recherche de données secondaires était un jour autorisée en France.

=> Sur les éléments susmentionnés, notre groupe, conformément aux positions du NHS, estime que le rapport bénéfices/risques ne plaide pas en faveur de la recherche de ces données secondaires en période prénatale.

Conclusions

Le séquençage à haut débit constitue depuis peu un outil majeur dans la prise en charge des fœtus présentant des signes d'appel échographique. Qu'il s'agisse du séquençage d'un panel de gènes ou de l'exome, son apport est indiscutable. Mais sa mise en place dans différents services de génétique médicale a fait émerger des questionnements éthiques qui justifient une réflexion éthique approfondie. La finalité du SEp qui est l'aide à la décision de poursuivre ou d'interrompre la grossesse sous-tend l'ensemble des tensions éthiques.

Au cours de cette réflexion, nous avons cherché à recueillir les tensions ressenties par les couples autant que celles exprimées par les cliniciens et les biologistes. Nous avons cerné les situations cliniques où le SEp présente un bénéfice clinique et celles où il n'en présente pas. Nous avons de plus questionné le bénéfice clinique du SEp dans des situations plus complexes : situation d'un couple dont le résultat du SEp ne changera pas son attitude vis-à-vis du devenir de la grossesse mais qui souhaite en être informé au cours de la grossesse, anticipation sur une évolution potentielle des indications du SEp même en l'absence de SAE. Nous avons souligné l'inégalité d'accès à cette technologie sur le territoire ainsi que l'absence d'homogénéité des indications. Nous nous sommes attardés sur l'étape cruciale que constitue la consultation d'amont. Les informations à aborder sont nombreuses avec l'enjeu que le couple choisisse aussi librement que possible d'avoir recours au SEp devant des SAE et, éventuellement si la loi l'autorise, aux données incidentes. Il s'agit aussi d'anticiper avec le couple les différentes situations afin de l'aider à cheminer dans les choix qu'il devra faire. L'obtention d'un consentement valide constitue l'un des défis éthiques les plus importants. Nous avons abordé la question de la qualité de l'interprétation qui dépend du champ d'expertise du biologiste et insisté sur les réunions clinico-biologiques, convaincus de l'exigence de la collégialité comme garant de la qualité du service rendu. Nous avons évoqué la difficile question des VSI en soulignant les conséquences néfastes d'une information mal comprise induisant une demande l'IMG, voire de DPN/DPI pour une grossesse ultérieure ainsi que la question des conditions de ré-analyse des VSI à distance, en post-mortem ou post-natal, dans le but de les reclasser. Nous avons conclu notre réflexion avec les données additionnelles. Quelles sont les données additionnelles qu'il ne serait pas éthique de passer sous silence pendant la grossesse ? Quelles sont celles qui ne devraient pas être rendues pendant la grossesse au motif d'une malfaisance ?

À partir de ces enjeux éthiques spécifiques au SEp, nous formulons une série de propositions dans l'objectif de faire vivre la réflexion.

- Respect de l'autonomie de choix du couple à tous les stades après information sur les enjeux : réaliser ou non un SEp, poursuite de la grossesse avec un résultat défavorable...
- Avis défavorable quant à la proposition de SEp pour tous les fœtus, même sans SAE.
- Harmonisation sur l'ensemble du territoire de l'accessibilité du SEp et des indications du SEp passant par la création d'un groupe de travail chargé de la rédaction de recommandations professionnelles.
- Favoriser une réalisation en parallèle des examens génétiques (principalement ACPA et SEp).
- Rappel de l'importance des compétences requises en matière de médecine fœtale et en génétique du professionnel de santé pour une prise en charge de qualité.
- Création d'un support écrit en consultation pour le professionnel de santé comme guide de la consultation d'amont. Ce document pourrait être remis au patient à l'issue de la consultation. Ce document pourrait être produit par un groupe de travail.
- Favoriser le travail en réseau des biologistes interprétateurs pour garantir une bonne interprétation.
- Avis favorable au rendu des données incidentes de révélation pédiatrique pour les maladies d'une particulière gravité et incurable au moment du diagnostic.
- Avis défavorable sur le rendu des données incidentes de maladies à révélation tardive.
- Avis défavorable sur la recherche active des données secondaires.
- Avis défavorable sur le rendu des VSI en prénatal.
- Importance cruciale de la discussion collégiale pour toutes les données dont le caractère causal est incertain ainsi que pour les données incidentes.
- Importance de l'examen foetopathologique en cas d'interruption de la grossesse, que le SEp ait été concluant ou non conclusif.
- Importance de la consultation de génétique médicale postnatale si la grossesse n'est pas interrompue que le SEp ait été concluant ou non conclusif.
- Nécessité de la proposition systématique d'un suivi psychologique, quelle que soit l'issue de la grossesse.
- Nécessité de réaliser des études de sciences humaines et sociales afin de mieux cerner le vécu des couples, identifier leurs besoins et ainsi améliorer les prises en charge.

Il est fort probable que d'autres questions éthiques se poseront à partir de ces technologies à l'avenir. Si nous avons tenté d'anticiper certaines de ces questions éthiques à partir du séquençage d'exome, il est évident qu'elles nécessiteront d'autres réflexions éthiques, toujours avec le même objectif d'éclairer les professionnels de santé, les politiques et les citoyens soucieux de l'éthique médicale.

RÉFÉRENCES

Abou Tayoun A, Mason-Suares H. Considerations for whole exome sequencing unique to prenatal care. Hum Genet. 2020. Sep;139(9):1149–1159.

Agence de la biomédecine, Rapport d'activité annuelle de diagnostic prénatal, 2021; https://rams.agence-biomedecine.fr/sites/default/files/2022-08/ABM_PEGH_DPN2021_MB_2.pdf

Balciuniene J, Liu R, Bean L, Guo F, Nallamilli BRR, Guruju N, Chen-Deutsch X, Yousaf R, Fura K, Chin E, Mathur A, Ma Z, Carmichael J, da Silva C, Collins C, Hegde M. At-Risk Genomic Findings for Pediatric-Onset Disorders From Genome Sequencing vs Medically Actionable Gene Panel in Proactive Screening of Newborns and Children. JAMA Netw Open. 2023 Jul 3;6(7):e2326445.

Beauchamp T, Childress J. Les principes de l'éthique biomédicale, Médecine & Sciences humaines / Les belles lettres. 2008

Becher N, Andreasen L, Sandager P, et al. Implementation of exome sequencing in fetal diagnostics‐Data and experiences from a tertiary center in Denmark. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2020;99(6):783‐790.

Ceyhan-Birsoy O, Murry JB, Machini K, Lebo MS, Yu TW, Fayer S, Genetti CA, Schwartz TS, Agrawal PB, Parad RB, Holm IA, McGuire AL, Green RC, Rehm HL, Beggs AH; BabySeq Project Team. Interpretation of Genomic Sequencing Results in Healthy and Ill Newborns: Results from the BabySeq Project. Am J Hum Genet. 2019 Jan 3;104(1):76-93.

Clarke AJ. Managing the ethical challenges of next‐generation sequencing in genomic medicine. Br Med Bull 2014;111(1):17–30.

Conseil d'État, Révision des lois de bioéthique : quelles options pour demain? 2018

Cornthwaite M, Turner K, Armstrong L, Boerkoel CF, Chang C, Lehman A, Nikkel SM, Patel MS, Van Allen M, Langlois S. Impact of variation in practice in the prenatal reporting of variants of uncertain significance by commercial laboratories: Need for greater adherence to published guidelines. Prenat Diagn. 2022 Nov;42(12):1514-1524.

Deden C, Neveling K, Zafeiropopoulou D, Gilissen C, Pfundt R, Rinne T, de Leeuw N, Faas B, Gardeitchik T, Sallevelt SCEH, Paulussen A, Stevens SJC, Sikkel E, Elting MW, van Maarle MC, Diderich KEM, Corsten-Janssen N, Lichtenbelt KD, Lachmeijer G, Vissers LELM, Yntema HG, Nelen M, Feenstra I, van Zelst-Stams WAG. Rapid whole exome sequencing in pregnancies to identify the underlying genetic cause in fetuses with congenital anomalies detected by ultrasound imaging. Prenat Diagn. 2020 Jul;40(8):972-983.

Fu F, Li R, Yu Q, Wang D, Deng Q, Li L, Lei T, Chen G, Nie Z, Yang X, Han J, Pan M, Zhen L, Zhang Y, Jing X, Li F, Li F, Zhang L, Yi C, Li Y, Lu Y, Zhou H, Cheng K, Li J, Xiang L, Zhang J, Tang S, Fang P, Li D, Liao C. Application of exome sequencing for prenatal diagnosis of fetal structural anomalies: clinical experience and lessons learned from a cohort of 1618 fetuses. Genome Med. 2022 Oct 28;14(1):123.

Heide S, Spentchian M, Valence S, Buratti J, Mach C, Lejeune E, Olin V, Massimello M, Lehalle D, Mouthon L, Whalen S, Faudet A, Mignot C, Garel C, Blondiaux E, Lefebvre M, Quenum-Miraillet G, Chantot-Bastaraud S, Milh M, Bretelle F, Portes VD, Guibaud L, Putoux A, Tsatsaris V, Spodenkiewic M, Layet V, Dard R, Mandelbrot L, Guet A, Moutton S, Gorce M, Nizon M, Vincent M, Beneteau C, Rocchisanni MA, Benachi A, Saada J, Attié-Bitach T, Guilbaud L, Maurice P, Friszer S, Jouannic JM, de Villemeur TB, Moutard ML, Keren B, Héron D. Prenatal exome sequencing in 65 fetuses with abnormality of the corpus callosum: contribution to further diagnostic delineation. Genet Med. 2020 Nov;22(11):1887-1891.

Horn R, Parker M. Opening Pandora's box?: ethical issues in prenatal whole genome and exome sequencing. Prenat Diagn. 2018;38:20–25.

Kalynchuk EJ, Althouse A, Parker LS, Saller DN Jr, Rajkovic A. Prenatal whole-exome sequencing: parental attitudes. Prenat Diagn. 2015 Oct;35(10):1030-6.

Klapwijk JE, Srebniak MI, Go ATJI, Govaerts LCP, Lewis C, Hammond J, Hill M, Lou S, Vogel I, Ormond KE, Diderich KEM, Brüggenwirth HT, Riedijk SR. How to deal with uncertainty in prenatal genomics: A systematic review of guidelines and policies. Clin Genet. 2021 Dec;100(6):647-658.

Lazier J, Hartley T, Brock JA, Caluseriu O, Chitayat D, Laberge AM, Langlois S, Lauzon J, Nelson TN, Parboosingh J, Stavropoulos DJ, Boycott K, Armour CM; Canadian College of Medical Geneticists. Clinical application of fetal genome-wide sequencing during pregnancy: position statement of the Canadian College of Medical Geneticists. J Med Genet. 2022 Oct;59(10):931-937.

Lord J, McMullan DJ, Eberhardt RY, Rinck G, Hamilton SJ, Quinlan-Jones E, et al. Prenatal exome sequencing analysis in fetal structural anomalies detected by ultrasonography (PAGE): a cohort study. Lancet. 2019. Feb 23;393(10173):747–757.)

Mellis R, Oprych K, Scotchman E, Hill M, Chitty LS. Diagnostic yield of exome sequencing for prenatal diagnosis of fetal structural anomalies: A systematic review and meta-analysis. Prenat Diagn. 2022 May;42(6):662-685.

Mellis R, Tapon D, Shannon N, Dempsey E, Pandya P, Chitty LS, Hill M. Implementing a rapid fetal exome sequencing service: What do parents and health professionals think? Prenat Diagn. 2022 May;42(6):783-795.

Micke KC, Elfman HM, Fantauzzo KA, McGrath PS, Clouthier DE, McCandless SE, Larson A, Putra M, Cuneo BF, Reynolds RM, Zaretsky MV. Piloting a multidisciplinary approach to improve outcomes of fetal whole exome sequencing: An overview of workflow and case example. Prenat Diagn. 2023 Apr;43(4):544-552.

Miller DT, Lee K, Gordon AS, Amendola LM, Adelman K, Bale SJ, Chung WK, Gollob MH, Harrison SM, Herman GE, Hershberger RE, Klein TE, McKelvey K, Richards CS, Vlangos CN, Stewart DR, Watson MS, Martin CL; ACMG Secondary Findings Working Group. Recommendations for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing, 2021 update: a policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). Genet Med. 2021 Aug;23(8):1391-1398.

Monaghan KG, Leach NT, Pekarek D, Prasad P, Rose NC; ACMG Professional Practice and Guidelines Committee. The use of fetal exome sequencing in prenatal diagnosis: a points to consider document of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). Genet Med. 2020 Apr;22(4):675-680.

National Human Services, rapid exome sequencing service for fetal anomalies testing, guidance document, 2020, https://www.norththamesglh.nhs.uk/wp-content/uploads/Guidance-Document-Rapid-Exome-Sequencing-Service-for-Fetal-Anomalies-v3.pdf

Normand EA, Braxton A, Nassef S, Ward PA, Vetrini F, He W, et al. Clinical exome sequencing for fetuses with ultrasound abnormalities and a suspected Mendelian disorder. Genome Med. 2018. Sep 28;10(1):74

Plantinga M, Zwienenberg L, van Dijk E, Breet H, Diphoorn J, El Mecky J, Bouman K, Verheij J, Birnie E, Ranchor AV, Corsten-Janssen N, van Langen IM. Parental experiences of rapid exome sequencing in cases with major ultrasound anomalies during pregnancy. Prenat Diagn. 2022 May;42(6):762-774.

Rossi AC, Prefumo F. Correlation between fetal autopsy and prenatal diagnosis by ultrasound: A systematic review. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2017 Mar;210:201-206.

Swanson K, Sparks TN, Lianoglou BR, et al. Preference for secondary findings in prenatal and pediatric exome sequencing. *Prenat Diagn*. 2021. 10.1002/pd.5973

Shelmerdine SC, Arthurs OJ, Gilpin I, Norman W, Jones R, Taylor AM, Sebire NJ, Chitty LS. Is traditional perinatal autopsy needed after detailed fetal ultrasound and post-mortem MRI? Prenat Diagn. 2019 Aug;39(9):818-829.

Talati AN, Gilmore KL, Hardisty EE, Lyerly AD, Rini C, Vora NL. Diagnostic yield and psychological outcomes among women pursuing trio-exome sequencing: Do women with

recurrent anomalous fetal phenotypes experience more negative psychological outcomes? Prenat Diagn. 2023 May;43(5):569-578.

Van den Veyver IB, Chandler N, Wilkins-Haug LE, Wapner RJ, Chitty LS; ISPD Board of Directors. International Society for Prenatal Diagnosis Updated Position Statement on the use of genome-wide sequencing for prenatal diagnosis. Prenat Diagn. 2022 May;42(6):796-803.

Van den Veyver IB, Yaron Y, Deans ZC. International Society for Prenatal Diagnosis 2022 debate 3-Fetal genome sequencing should be offered to all pregnant patients. Prenat Diagn. 2023 Apr;43(4):428-434.

Vaknin N, Azoulay N, Tsur E, Tripolszki K, Urzi A, Rolfs A, Bauer P, Achiron R, Lipitz S, Goldberg Y, Berger R, Shohat M. High rate of abnormal findings in Prenatal Exome Trio in low risk pregnancies and apparently normal fetuses. Prenat Diagn. 2022 May;42(6):725-735.

Vears D, Amor DJ. A framework for reporting secondary and incidental findings in prenatal sequencing: When and for whom? Prenat Diagn. 2022 May;42(6):697-704.

Vora NL, Gilmore K, Brandt A, Gustafson C, Strande N, Ramkissoon L, Hardisty E, Foreman AKM, Wilhelmsen K, Owen P, Weck KE, Berg JS, Powell CM, Powell BC. An approach to integrating exome sequencing for fetal structural anomalies into clinical practice. Genet Med. 2020 May;22(5):954-961.