



## CHAPITRE # 4

# DÉSIR D'ENFANT

## Le conseil génétique



Dr Benoît Guillet, CRC-MHC de Rennes et Inserm 1085, IRSET, Faculté de médecine de l'université Rennes 1

Le conseil génétique d'une MHCRare\*\*, comme pour les autres maladies héréditaires, a 3 objectifs :

- 1) caractériser précisément la MHCRare par la génétique et son mode de transmission dans la famille,
- 2) assurer une enquête familiale à partir des éléments du 1<sup>er</sup> objectif et
- 3) si indiqué, permettre le diagnostic précoce de la MHCRare par le diagnostic pré-implantatoire (DPI) ou le diagnostic prénatal (DPN).

*Voir chapitre suivant*

Le conseil génétique débute par la caractérisation biologique et clinique précise de la MHCRare du cas index (la personne atteinte), qui permettra de définir quelle analyse génétique réaliser. Cette analyse diagnostiquera ainsi l'anomalie génétique responsable de la MHCRare. Elle doit être réalisée avec l'accord de la personne concernée ou de ses représentants légaux, s'il s'agit d'un mineur, avec obligation, pour le médecin prescripteur, d'une information claire et d'un partage de consentement signé<sup>1</sup>. **Chez une personne asymptomatique mineure ou majeure sous tutelle, le diagnostic génétique ne peut être réalisé que lorsque le bénéfique (pour lui ou sa famille) est évident et indispensable immédiatement, sinon il est recommandé de ne lui proposer qu'à sa majorité<sup>2,3</sup>.** Le diagnostic génétique permet habituellement de bien définir le mode de transmission de la MHCRare qui peut être soit lié au chromosome X (ex. : hémophilie), soit autosomique récessif\* (ex. : les déficits sévères en facteur autre que l'hémophilie), ou soit autosomique dominant\* (ex. : la plupart des maladies de Willebrand). **Le résultat est présenté au cas index dans le cadre d'une consultation spécialisée avec un hématologue ou un généticien, qui doit fournir des informations sur les conséquences chez lui et ses apparentés. Ainsi, le cas index est informé de son risque de transmission vers ses enfants et les autres personnes de sa famille susceptibles d'être affectées par la MHCRare qui risqueraient de la transmettre. Le cas index ou ses représentants légaux s'il est mineur, a ensuite l'obligation légale d'information auprès des membres de sa famille afin d'éviter de leur porter préjudice<sup>4</sup>.**

## Diagnostic prénatal et diagnostic pré-implantatoire

Dr Bénédicte Wibaut, Médecin biologiste – Service d'hémostase – CHU de Lille

Les activités de diagnostic prénatal et de diagnostic pré-implantatoire sont soumises à un cadre juridique strict et ne sont réalisées que dans des établissements agréés par l'Agence de Biomédecine, après validation de la demande par le Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal (CPDPN). Le CPDPN réunit des obstétriciens, généticiens, pédiatres, foeto-pathologistes, échographistes, conseillers en génétique et psychologues, chargés de délivrer des avis en matière de diagnostic, de thérapeutique et de pronostic.

L'enquête familiale pourra alors être organisée en consultations hématologiques ou génétiques. Afin de recevoir toutes les informations utiles, les personnes venant pour enquête familiale peuvent la préparer en amont avec notamment un arbre généalogique.

Enfin, le conseil génétique permet de proposer le diagnostic précoce de la MHC Rare par DPI (diagnostic in vitro, c'est-à-dire en dehors du corps, sur les cellules de l'embryon) ou le DPN (diagnostic in utero, donc quand l'embryon ou le fœtus est déjà implanté)<sup>1</sup>. Leur indication est très réglementée en France et ne concerne que les pathologies considérées comme d'une particulière gravité. Ils nécessitent une validation préalable d'experts réunis en Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal (CPDPN), qui prend en compte les choix de la femme enceinte •

### BIBLIOGRAPHIE

- 1- Arrêté du 27 mai 2013
- 2- Article R. 1131-5 du Code de la santé publique, version en vigueur depuis le 7 avril 2008
- 3- HAS règles de bonnes pratiques en génétique constitutionnelle à des fins médicales
- 4- Loi de Bioéthique n° 2002-303 du 4 mars 2002
- 5- Arrêté du 1<sup>er</sup> juin 2015

Dans le contexte d'une maladie hémorragique familiale, une consultation avec un médecin du CRC-MHC\*\* est indispensable en préalable de toute démarche de ce type, afin d'apporter au couple toutes les informations nécessaires sur la prise en charge de la maladie et les perspectives thérapeutiques, et lui permettre ainsi de prendre la décision la plus éclairée possible.

**Les diagnostics prénatal et préimplantatoire ne peuvent être envisagés que si la/les anomalie(s) génétique(s) responsable(s) de la maladie a/ont déjà été identifiée(s).**

### Le Diagnostic Prénatal (DPN)

Le DPN s'effectue lorsque la grossesse a déjà débuté et consiste à rechercher l'anomalie génétique responsable de la maladie en étudiant l'ADN du fœtus.

**L'indication d'un DPN prend en compte la sévérité de la maladie, le vécu de la maladie familiale, la possibilité de réaliser un diagnostic précoce et les souhaits du couple quant à la poursuite de la grossesse. Il est ainsi proposé aux couples avec antécédents familiaux de maladie hémorragique constitutionnelle sévère (hémophilie A/B sévère, maladie de Willebrand sévère en particulier de type 3, afibrinogénémie, déficit sévère en FV, en FXIII, etc.).**

Dans le cas de l'hémophilie, dont la transmission est récessive\* liée au chromosome sexuel X, la première étape du DPN est un diagnostic non invasif de sexe effectué à partir d'un prélèvement de sang maternel. En effet, l'ADN libre d'origine fœtale peut être détecté dans le sang maternel dès la dixième semaine d'aménorrhée. Le résultat, obtenu en moins d'une semaine, est donné par le généticien. Si le fœtus est de sexe féminin, les investigations ne sont pas poursuivies. S'il est de sexe masculin, un DPN est proposé au couple.

Le prélèvement pour un DPN se fait soit par biopsie du trophoblaste (futur placenta) entre 11 et 13 semaines d'aménorrhée, soit par amniocentèse (ponction de liquide amniotique) à partir de 16 semaines d'aménorrhée. Il existe un risque faible mais non nul (<1%) de fausse couche liée au prélèvement.

**Le résultat du DPN, obtenu en 2 à 4 semaines, est donné par le généticien lors d'une consultation. En cas de fœtus porteur des anomalies génétiques associées à une forme sévère de maladie hémorragique, le couple peut décider de poursuivre la grossesse ou demander une interruption médicale, demande qui sera soumise au CPDPN pour validation.**

## Le Diagnostic Pré-Implantatoire (DPI)

**Le DPI, alternative au DPN, est un test qui s'effectue en amont de toute grossesse. Il repose sur le tri d'embryons indemnes de la pathologie familiale recherchée.**

Il consiste à dépister l'anomalie génétique sur l'œuf fécondé avant son implantation dans l'utérus maternel. Il est effectué à partir d'une ou deux cellules prélevée(s) sur un embryon âgé de 3 jours, issu d'une fécondation in vitro (c'est-à-dire en dehors du corps). Seuls les embryons indemnes de la maladie sont alors réimplantés dans l'utérus maternel. C'est un processus long et lourd puisqu'il nécessite de recourir à l'Assistance Médicale à la Procréation (AMP) (stimulation ovarienne et gestes invasifs pour prélever les ovocytes\*). Des dosages hormonaux et un bilan gynécologique sont effectués chez la femme et des examens du sperme chez l'homme, afin de déterminer si les méthodes d'AMP nécessaires au DPI peuvent être mises en œuvre. **Cette technique complexe, non dénuée d'échecs (taux de grossesses menées à terme après le recueil des ovocytes de l'ordre de 20%), a l'avantage d'éviter l'interruption médicale de grossesse au cas où l'embryon s'avèrerait atteint.** Le délai entre la demande et la première tentative de DPI est cependant long. Le DPI est une démarche souvent éprouvante, où chaque nouvelle étape est conditionnée par le passage « réussi » de la précédente et pour lequel le succès n'est pas garanti.

**Seul le CPDPN peut autoriser le recours au DPI qui sera réalisé dans un des 5 centres seulement autorisés à ce jour en France (Montpellier, Nantes, Paris, Strasbourg, Grenoble).**

### En cas de gestes invasifs liés aux DPN et DPI

Pour les gestes invasifs liés au DPN/DPI (biopsie du trophoblaste, amniocentèse, ponction d'ovocytes) et à l'interruption médicale de grossesse, il est nécessaire de contrôler le taux de protéine de coagulation chez la femme présentant un déficit connu, afin de mettre en place un traitement hémostatique en cas de non-correction, pour couvrir le geste et limiter ainsi le risque hémorragique •

## Grossesse : Prise de décision partagée et impact psychologique

*Mme Camille Grapin, psychologue clinicienne – Centre régional de l'hémophilie – Hôpital universitaire Necker Paris*

**Le désir d'enfant est un long processus de maturation, qui débute assez tôt dans la vie affective ; conscient ou inconscient, il existe chez tout individu.**

La grossesse est un temps de maturation nécessaire, elle implique le passage d'une unité indépendante vers ce qui constituera par la suite le duo mère-enfant et un changement de statut pour la femme qui devient mère. La possibilité de mettre au monde un enfant malade représente une crainte pour les futurs parents. Elle peut réactiver certains vécus douloureux en lien avec l'histoire familiale.

### Le désir d'enfant chez la femme vivant avec une MHCRare\*\*

**Une femme vivant avec une MHCRare est avant tout une femme qui en porte le gène, elle peut présenter des symptômes hémorragiques plus ou moins invalidants et, dans ce cas, cela nécessite une prise en charge de sa propre maladie et des répercussions sur sa vie quotidienne.**

Que la MHCRare soit connue dans la famille ou qu'elle soit spontanée, l'annonce du diagnostic est génératrice de stress et d'angoisse, auxquels peut s'ajouter un sentiment de culpabilité.

Quand la femme a connaissance de sa maladie hémorragique (histoire familiale) et que celle-ci a déjà pu être verbalisée les enjeux psychiques ne sont pas les mêmes et les questionnements sur le déroulement de la grossesse non plus. Lorsqu'une intégration de la maladie dans le cercle familial a pu se faire, on peut également rencontrer des patientes déjà préparées à la possibilité d'avoir un enfant malade, certaines refusent de passer par les dispositifs DPI (diagnostic pré-implantatoire) et DPN (diagnostic prénatal) de ce fait. Leur propre expérience, l'avancée des traitements et l'amélioration de la prise en charge, leur offrent davantage de perspectives. Cependant, certaines partagent une histoire douloureuse d'enfant et d'adolescente (phrases entendues : ne pas pouvoir mener une grossesse à terme, risques de complications, ne pas avoir d'enfant...) à laquelle s'ajoute la culpabilité associée au risque de transmettre la maladie à leur enfant.

**Une prise en charge précoce et un suivi régulier sont essentiels et permettent de répondre aux questions sur le désir d'enfant et la réalisation de ce projet. Le couple est alors accompagné par le CRC-MHC\*\*, le compagnon est un soutien nécessaire, il peut avoir besoin de poser ses questions afin de se préparer au mieux.**

## DPI/DPN et leurs impacts

Les femmes vivant avec une MHCRare ont différentes possibilités durant leur grossesse afin de maîtriser la transmission de la maladie.

**Ces procédures doivent être discutées et expliquées à différents moments afin de répondre au mieux aux questions et de rassurer sur le déroulement de la grossesse.**

Une grossesse qui sera davantage suivie, dans un contexte médicalisé, peut représenter une source non négligeable de stress. Certains futurs parents refusent de passer par ce genre de dispositif, qui les mettrait dans une position de toute-puissance vis-à-vis de l'enfant à venir. De nombreuses questions se posent, et il est important que les futurs parents aient le temps de partager, d'échanger.

Certains vécus familiaux court-circuitent également ce qui vient se jouer dans l'ici et maintenant. Les entretiens avec la psychologue peuvent permettre de retracer les limites entre le passé et le présent. Il est important pour les professionnels de santé de parler des avancées thérapeutiques, qui améliorent la vie des familles et des patients depuis ces dernières années.

**Le compagnon doit faire partie du processus décisionnel à chaque étape. Il est important de prendre du temps afin d'arriver à un choix réfléchi et à un consentement mutuel concernant telle ou telle option. Dans ce contexte de surveillance accrue, il est également important de rester à l'écoute de ses ressentis et de pouvoir en parler avec un professionnel afin de différencier les inquiétudes pouvant émerger « naturellement » de celles qui relèvent directement de sa propre histoire.**

L'accès au DPI et DPN peut perturber le rapport avec les enfants déjà nés.

La décision d'interrompre une grossesse, car l'enfant à naître était malade, peut être source de mal-être par la suite avec l'arrivée de nouveaux traitements : « Si les nouveaux traitements étaient arrivés plus tôt la grossesse aurait pu ne pas être interrompue. »

**Il est possible de contacter directement la psychologue du CRC-MHC (ou de demander une prise en charge en libéral) afin de mettre en place une aide, un espace de parole dans le parcours de désir d'enfant •**

**Chaque situation est particulière et demande du temps et de l'écoute de la part du praticien afin de répondre au mieux aux besoins de la patiente et à ceux de son partenaire.**

## Aide médicale à la procréation (AMP)

*Dr Vanessa Gallot, Service de Médecine de la Reproduction et Préservation de la fertilité, Hôpital Antoine-Béclère, Clamart*

**L'aide médicale à la procréation (AMP) englobe toutes les thérapeutiques permettant à un couple d'aboutir à son projet parental.**

Les patientes présentant une Maladie Hémostatique Constitutionnelle Rare (MHCRare) sont adressées le plus souvent par leur hématologue. Un staff multidisciplinaire (hématologues, anesthésistes, gynécologues obstétriciens, psychologues...) a, au préalable, discuté du dossier de la patiente et de la possibilité d'un accord de grossesse.

Les patientes présentant une MHCRare suffisamment sévère ont leur cycle bloqué de façon médicamenteuse afin d'éviter tout risque hémorragique important qui nécessiterait des transfusions. Dans le contexte de certaines thrombopathies sévères, ces transfusions peuvent entraîner l'apparition d'anticorps antiplaquetaires contre-indiquant alors une grossesse car les transfusions seraient inefficaces.

**Une consultation pré-conceptionnelle en couple, avec un gynécologue obstétricien habitué à suivre des grossesses à risque (maternité avec réanimation adulte et plateau technique)**

**est indispensable afin de les informer concernant l'accord de grossesse ou non, les modalités et le lieu du suivi, les modalités d'accouchement (voie basse ou césarienne, programmation de l'accouchement, encadrement...) et les risques materno-fœtaux.**

Une consultation psychologique doit être proposée au couple, afin de les accompagner au mieux dans ce suivi très médicalisé.

L'équipe d'anesthésie doit être informée régulièrement de l'évolution du dossier. Une consultation d'anesthésie précoce est faite. Une anesthésie générale est privilégiée (plutôt qu'une anesthésie locale), afin de minimiser le risque hémorragique au moment du prélèvement des ovocytes\*.

Cette prise en charge multidisciplinaire (gynécologues, hématologues, anesthésistes, psychologue...) nécessite une interaction fréquente et rapide entre les différentes spécialités médicales.

**Un bilan complet de fertilité est réalisé, il permet d'évaluer les bénéfices/risques de cette prise en charge : bilan de réserve ovarienne (habituellement fait en début de cycle, exceptionnellement réalisé sous contraception), hystérocopie\*, spermocytogramme\*, spermoculture\* et temps de migration survie.**

Le bilan de réserve ovarienne évalue la faisabilité et le pronostic AMP.

L'hystérocopie décrit un éventuel trajet cervical particulier en vue du transfert embryonnaire, et elle vérifie l'intégrité de la cavité utérine.

Le spermocytogramme permet de déterminer les techniques biologiques de fécondation (par exemple : FIV (fécondation in vitro) classique ou ICSI (injection intracytoplasmique de spermatozoïdes, une technique de fécondation in vitro (FIV) dans laquelle le spermatozoïde est injecté dans l'ovocyte.)) ainsi que la nécessité d'une éventuelle consultation d'andrologie, afin d'améliorer le spermocytogramme et d'augmenter les chances de grossesse post AMP.

Une tentative de fécondation in vitro doit être réalisée, avec une stimulation ovarienne adaptée à la réserve ovarienne de la patiente, modérée (objectif 3 à 4 follicules\*) afin de limiter le risque hémorragique lors de la ponction des ovocytes.

L'ensemble des intervenants devra être prévenu du démarrage de la procédure.

La stimulation ovarienne doit débuter après des règles encadrées, afin de limiter le risque hémorragique.

Cette stimulation se fait par injection sous-cutanée quotidienne pendant 12

jours en moyenne, la dose étant adaptée aux objectifs souhaités.

Une hospitalisation est organisée la veille de la ponction ovocytaire : bilan préopératoire, carte de groupe et RAI (recherche d'agglutinines\* irrégulières) à jour, culots disponibles à la banque du sang, prescription du protocole encadrant le geste.

Cette hospitalisation durera 2 jours minimum, afin d'assurer une surveillance post-ponction ovocytaire de 24 à 48 heures. Le protocole de surveillance clinique et biologique ainsi que des traitements ou protocoles nécessaires sont prévus par l'hématologue et l'anesthésiste.

Un seul embryon est transféré afin de limiter les risques obstétricaux, essentiellement d'hémorragie de la délivrance à l'accouchement plus important en cas de grossesse gémellaire.

Les patientes présentant une MHCRare peuvent présenter une hématométrie (lame de sang dans la cavité utérine visible à l'échographie) néfaste pour l'implantation, nécessitant une congélation embryonnaire. Dans ce cas, le protocole est adapté (intensifié ou prolongé) par l'hématologue sur le cycle suivant.

La voie d'accouchement est le plus souvent une césarienne programmée afin d'optimiser l'hémostase maternelle au moment de l'accouchement et la disponibilité de l'ensemble des éléments (personnel, plateau technique, dérivés sanguins...) nécessaires.

**Du fait des risques maternels, une seule grossesse est le plus souvent autorisée •**

## Grossesse et accouchement

*Dr Brigitte Pan-Petesch, Médecin coordinateur, Unité d'hémostase CRC-MH Service Hématologie Clinique CHU Brest*

**Accompagner une femme porteuse d'une Maladie Hémorragique Constitutionnelle Rare (MHCRare) est très important, tant pour la patiente que pour l'ensemble des équipes médicales qui auront à suivre la grossesse. Cette prise en charge va rassurer la patiente et orienter les équipes soignantes.**

La prise en charge est d'autant plus optimale que la patiente porteuse d'une MHCRare est suivie par un professionnel dans un Centre de Ressources et de Compétence de Maladies Hémorragiques Constitutionnelles (CRC-MHC), de la filière MHEMO (filiale de soins des Maladies Hémorragiques rares). Cette filière MHEMO a pour objectif, entre autres, de proposer à toutes les patientes porteuses d'une MHCRare d'avoir une consultation avant la grossesse, puis un suivi pendant et une prise en charge adaptée à son déficit, selon les recommandations en permanence actualisées.

La difficulté majeure est que ces femmes ne sont pas informées de l'existence, au sein des CHU, des CRC-MHC. Le rôle des professionnels de santé d'un CRC-MHC est d'orchestrer la prise en charge multidisciplinaire, et ainsi d'offrir une consultation adaptée et un espace d'écoute. La prise en charge est adaptée suivant le type de MHCRare et suivant la sévérité du déficit. La grossesse est aussi un moment très spécifique car les taux de facteurs peuvent évoluer ; il est important de revoir les femmes en fin de grossesse pour établir le futur protocole multidisciplinaire.

**Toute prise en charge est alors personnalisée aux spécificités de la patiente :**

- Les femmes hémophiles (déficit en facteur VIII ou IX inférieur à 40%), les femmes conductrices (avec un taux de facteur supérieur à 40%), symptomatiques\* ou non.
- Les femmes porteuses d'une maladie de Willebrand
- Les femmes porteuses d'un déficit rare de la coagulation (XIII, XI, VII, X, V, II, fibrinogène)
- Les femmes atteintes d'une pathologie plaquettaire (maladie de Glanzmann, syndrome de Bernard-Soulier, syndrome MYH9...)

## Quelles précautions sont à mettre en place pour l'accouchement ?

Les précautions pour l'accouchement sont toujours adaptées à la patiente, à son type de déficit et à sa sévérité, puis au risque de transmission de ce déficit.

Le suivi régulier de la grossesse doit être assuré par un gynéco-obstétricien (recommandations HAS\*\*).

La naissance d'un enfant hémophile ou susceptible de l'être doit avoir lieu dans une maternité de niveau 2 ou 3, en relation avec un CRC-MHC disposant d'une unité de néonatalogie et/ou de soins intensifs de néonatalogie (recommandations HAS) et doit être planifiée.

## Qu'est-ce qu'un protocole multidisciplinaire ?

Un protocole multidisciplinaire est un protocole écrit entre les différents professionnels, « acteurs » qui interviennent dans la prise en charge de la grossesse et du post-partum de la maman et celle du bébé à la naissance.

Ces professionnels sont : les gynécologues-obstétriciens, les anesthésistes, les pédiatres, les sages-femmes, le biologiste, le pharmacien et le médecin généraliste.

Ce protocole a pour objectif d'informer l'ensemble des professionnels amenés à prendre en charge l'accouchement.

Ce protocole, daté et signé par le médecin du CRC-MHC, donne les informations diagnostiques de la patiente, ses spécificités et la conduite à tenir pour un bon déroulement de l'accouchement et du post-partum. Bien entendu, il faut s'assurer que les différents acteurs aient le protocole et l'aient bien compris. Le protocole devra aussi comporter les numéros de téléphone du CRC-MHC.

## Quels professionnels de santé ?

Les différents professionnels sont : le gynéco-obstétricien qui suit la grossesse, la sage-femme qui suit la patiente à la maternité, le médecin hématologue qui suit la patiente, le pédiatre qui accueille l'enfant à la naissance, l'anesthésiste qui gère l'anesthésie encadrant l'accouchement, le pharmacien qui gère les facteurs de coagulation nécessaires, qui peuvent être placés en amont en salle d'accouchement, et le biologiste responsable des dosages de facteurs encadrant l'accouchement et des dosages diagnostiques en cas de déficit sévère attendu.

## Quelle prise en charge ?

Les nouveaux PNDS\*\* (hémophilie, maladie de Willebrand, autres déficits en facteurs) ont statué sur les recommandations vis-à-vis du taux minimal de facteur à avoir pour autoriser une péridurale ou une rachianesthésie\*.

Suivant les types de déficit, la grossesse peut améliorer les taux alors que dans certaines situations, ils ne sont pas suffisants pour l'accouchement, c'est pourquoi le facteur manquant est apporté juste avant l'accouchement puis quelques jours après. La substitution en facteur peut être nécessaire pour limiter les saignements en post-partum\* immédiat – voire en post-partum retardé. La durée d'hospitalisation est fonction de la sévérité du déficit et de son risque hémorragique.

L'enfant porteur d'un diagnostic sévère est surveillé de façon très rapprochée par l'équipe de pédiatrie spécialisée, toujours en lien avec le médecin du CRC-MHC.

De plus en plus, il est proposé à la patiente porteuse d'une MHC Rare nécessitant une prise en charge spécifique pendant la grossesse de revenir en consultation dans les 3 mois suivant l'accouchement •